

## Inmunología del cáncer II: bases moleculares y celulares de la carcinogénesis

Joel de León\* <sup>1</sup>, Arturo Pareja <sup>1</sup>

### RESUMEN

El desarrollo tecnológico de las últimas dos décadas aplicado a la investigación científica preclínica y clínica, ha permitido expandir significativamente los conocimientos acerca de la biología de las células neoplásicas. La caracterización de las alteraciones genéticas y epigenéticas que sustentan la carcinogénesis, la subclasificación molecular de los tumores, la comprensión de las interacciones que establecen las células neoplásicas con otras poblaciones celulares en el microambiente tumoral, así como la descripción de las bases moleculares que permiten explicar la influencia de factores como ejercicio, la dieta y la composición de la microbiota en la progresión tumoral, han contribuido a sustentar la relevancia del tratamiento de precisión en cáncer. Este trabajo revisa los llamados *sellos del cáncer* y sus *calidades habilitantes*, o sea, aquellas propiedades inherentes a las células neoplásicas que le permiten evadir los mecanismos intrínsecos y extrínsecos que controlan la carcinogénesis. Con este trabajo damos continuidad a la serie sobre inmunología del cáncer que iniciamos con la presentación de las bases moleculares y celulares de la respuesta inmune antitumoral y que, finalmente, abordará la manipulación de la relación entre el sistema inmune y las neoplasias como estrategia de terapia para el cáncer.

**Palabras clave:** Carcinogénesis; Microambiente tumoral; Proteínas oncogénicas (Fuente: DeCS BIREME).

## Cancer immunology II: molecular and cellular bases of carcinogenesis

### ABSTRACT

Technological advances applied to preclinical and clinical scientific research have significantly enabled the broadening of knowledge regarding neoplastic cells biology in the last two decades. The characterization of genetic and epigenetic alterations which are involved in carcinogenesis; the molecular subclassification of tumors; the understanding of normal and neoplastic cells interactions in the tumor microenvironment; and the description of molecular bases that explain the influence of factors such as exercise, diet and microbiota composition on cancer progression have contributed to support the importance of precision medicine in cancer. The present research reviews the so-called “hallmarks of cancer” and their “enabling characteristics”, i.e. those properties inherent to cancer cells that allow to evade intrinsic and extrinsic mechanisms of carcinogenesis control. This paper is a follow-up review of studies on cancer immunology that started with the presentation of the molecular and cellular bases of the anti-tumoral immune response, and will eventually focus on the manipulation of the relationship between the immune system and malignancies as a cancer treatment strategy.

**Keywords:** Carcinogenesis; Tumor microenvironment; Oncogene proteins (Source: MeSH NLM).

---

1. Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana, Instituto de Investigación, Centro de Investigación de Infectología e Inmunología. Lima, Perú.

\* Autor corresponsal.

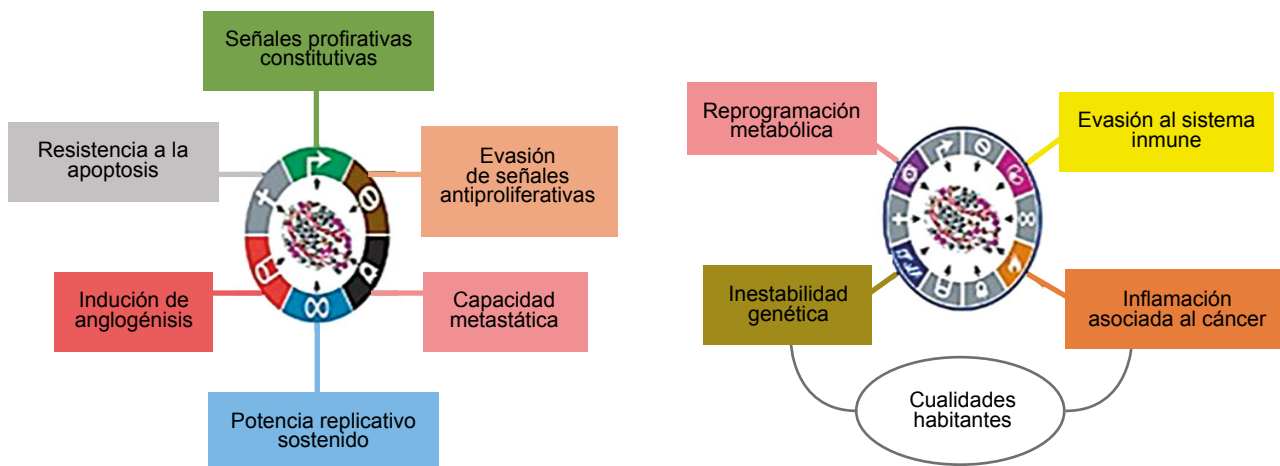
## INTRODUCCIÓN

Bajo el término cáncer se agrupan más de 100 enfermedades que tienen en común la proliferación descontrolada de células, que se multiplican de manera autónoma y adquieren la capacidad de invadir otros tejidos. La carcinogénesis es causada por alteraciones genéticas y epigenéticas que alteran la integridad del genoma, y que le permiten a la célula transformada violentar mecanismos como la senescencia celular, la apoptosis, el control de la proliferación, la estabilidad de la matriz extracelular, la dependencia de señales tróficas específicas del tejido y la vigilancia mediada por los mecanismos efectores del sistema inmune <sup>(1)</sup>.

Según el informe más reciente de Observatorio Global del Cáncer, más de 18 millones de nuevos casos de cáncer han sido diagnosticados el último año, mientras que la mortalidad anual se acerca a 10 millones de personas <sup>(2)</sup>. En los Estados Unidos, la probabilidad de desarrollar algún tipo de cáncer a lo largo de la vida es de 50 % para los hombres y de 30 % para las mujeres <sup>(3)</sup>. El cáncer de pulmón lidera las listas de incidencia y mortalidad globales. La segunda posición en incidencia y mortalidad la ocupan el cáncer de mama y el cáncer colorectal, respectivamente <sup>(2)</sup>. La incidencia del cáncer se incrementa en los adultos mayores, hecho al que contribuye la senescencia del sistema inmune. Esta condición afecta la vigilancia inmunológica al cáncer y favorece una inflamación sistémica crónica <sup>(4)</sup>. De mantenerse el ritmo actual de envejecimiento poblacional, causado por el aumento de

la esperanza de vida y a la disminución de la tasa de fecundidad, en el 2050 una de cada 5 personas tendrá 60 años o más <sup>(5)</sup>. Lo anterior es uno de los factores por los que se estima que en unos 30 años la incidencia de cáncer superará los 29 millones de personas <sup>(2)</sup>.

En el año 2000, los investigadores Hanahan y Weinberg propusieron agrupar, bajo el término sellos del cáncer, seis características de las células neoplásicas que aseguran la progresión tumoral, en interacción con el microambiente tumoral. En ese trabajo de revisión, aparecido en la revista *Cell* <sup>(6)</sup>, los autores consideraron que los sellos del cáncer incluyen señales proliferativas constitutivas, potencial replicativo sostenido, inhibición de señales antiproliferativas, resistencia a la apoptosis, inducción de neoangiogénesis y capacidad metastásica (Figura 1a). Adicionalmente, los autores otorgaron la categoría de *calidad habilitante* a la inestabilidad genética, como característica imprescindible para que se instauren los sellos del cáncer. Sin embargo, una actualización del tema publicada por los mismos autores en 2011 <sup>(7)</sup>, incrementó a ocho los sellos del cáncer, al incluir la reprogramación metabólica y la evasión a la vigilancia del sistema inmune, tal como se muestra en la figura 1b. Asimismo, la inflamación crónica se incluyó junto a la inestabilidad genética como *calidad habilitante* <sup>(7)</sup> (Figura 1b). Estas consideraciones reflejan la acumulación de evidencias acerca de la influencia del sistema inmune sobre la progresión tumoral, tema que guía la línea conceptual de esta serie de trabajos de revisión que presentamos.



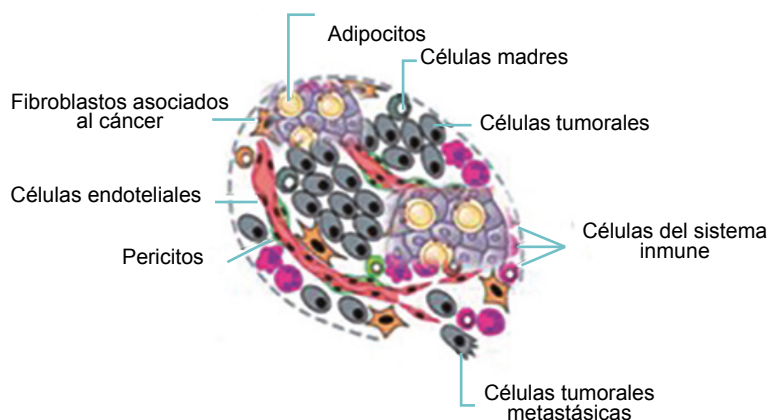
**Figura 1.** Sellos y cualidades habilitantes del cáncer. Modificado a partir de los artículos *Hallmarks of cancer* (a) y *Hallmarks of cancer: next generation* (b); (Hanahan & Weinberg, *Cell*. 2000; 100(1):57-70; 2011; 144(5):646-74). Cada sello del cáncer se representa con símbolos enmarcados en el círculo del panel (a), que se repiten en el panel (b). El dibujo en el centro de la circunferencia representa al microambiente tumoral.

Este trabajo describirá los fundamentos moleculares y celulares de los *sellos del cáncer*, excepto los relacionados con la evasión a la vigilancia del sistema inmune que quedará pendiente para el último capítulo de esta serie de revisiones. Adicionalmente, se tratarán las *cualidades habitantes* de la carcinogénesis y la contribución de los componentes del microambiente tumoral a la evolución somática de los tumores. Esta revisión hará mención a algunas de las alternativas terapéuticas, que se han registrado o están en estudio, diseñadas para regular las vías oncogénicas relacionadas con los diferentes *sellos del cáncer*.

### Microambiente tumoral

La progresión tumoral no puede analizarse sin considerar el microambiente donde se desarrolla <sup>(8)</sup>. Las alteraciones genéticas y epigenéticas que conducen a la transformación neoplásica no solo establecen señales intracelulares

constitutivas y redundantes que confieren a la célula transformada la capacidad de evadir los mecanismos intrínsecos y extrínsecos que controlan la oncogénesis, sino que, además, influyen en otras poblaciones celulares que integran el microambiente tumoral. De esta manera, las células neoplásicas no solo interactúan entre sí para resistir y adaptarse a las presiones locales y sistémicas (ej. disponibilidad de oxígeno, nutrientes, influencia de factores de crecimiento, hormonas, limitaciones de espacio), sino que modifican la función de las células normales presentes en el contexto del tumor <sup>(7,8)</sup>. Entre estas células se incluyen las endoteliales, los pericitos, los fibroblastos asociados a tumor, los adipocitos, células madre y las poblaciones leucocitarias (Figura 2). Estas últimas componen el llamado inmunocontexto tumoral, del que se ha demostrado su valor pronóstico y predictivo, y que será tratado con más detalle en el tercer y último manuscrito de esta serie.



**Figura 2.** Componentes celulares del microambiente tumoral. Modificado a partir del artículo *Hallmarks of cancer: next generation* (Hanahan & Weinberg, *Cell*. 2011; 144(5): 646-74)

Las neoplasias no son entes inertes. En ellas ocurre un proceso de evolución clonal guiado por las presiones selectivas que se producen en el microambiente tumoral, a lo que se suman el genotipo y estilo de vida del paciente <sup>(9)</sup>. Esta evolución clonal está favorecida por la inestabilidad genética de las células neoplásicas, lo que provoca la aparición de ecosistemas tumorales guiados por clones con diferente expresión de antígenos <sup>(9)</sup>. La expresión diferencial de antígenos complica la caracterización molecular del tumor y limita el éxito de terapias dirigidas contra blancos moleculares <sup>(10)</sup>. Al tener en cuenta la relación simbiótica que se establece entre las células neoplásicas y el resto de las células del microambiente, la evolución clonal del tumor trae aparejada la evolución

en la composición celular y molecular del microambiente tumoral <sup>(7-9)</sup>.

La heterogeneidad del microambiente tumoral dificulta (y personaliza) la adecuada caracterización de los tumores. Lo anterior es imprescindible si se considera el valor pronóstico y predictivo del microambiente <sup>(11-13)</sup>. Sin embargo, esta heterogeneidad abrió las puertas a estrategias de terapia que no están diseñadas para destruir de manera directa las células tumorales, sino que buscan alterar el equilibrio entre las células neoplásicas y su microambiente. En este sentido, la alteración de la matriz extracelular <sup>(14)</sup>, la inhibición de la neoangiogénesis <sup>(15)</sup>, la inhibición de la actividad de células madre mesenquimales

<sup>(16)</sup> y la inmunoterapia del cáncer <sup>(17)</sup> son claros ejemplos de terapias antitumorales que no apuntan directamente a las células neoplásicas.

## Sellos del cáncer

### 1. Señales proliferativas constitutivas: oncoproteínas

La carcinogénesis condiciona que las células adquieran la capacidad de proliferar independientemente de las señales que regulan la activación del ciclo celular. En general, aquellas proteínas que estimulan el ciclo celular se denominan oncoproteínas, codificadas por proto-oncogenes <sup>(6,7)</sup>. La ocurrencia de traslocaciones genéticas, mutaciones puntuales o amplificaciones en la secuencia de los proto-oncogenes conduce a la transcripción y traducción de oncoproteínas con actividad constitutiva, independiente de ligando <sup>(18)</sup>. Los receptores de factores de crecimiento y las moléculas que transducen la señal de estos al núcleo celular actúan como oncoproteínas <sup>(19)</sup>. En muchos casos, estas moléculas tienen actividad tirosina-quinasa, cuya activación constitutiva estimula la división celular <sup>(20)</sup>.

Entre las oncoproteínas con mayor relevancia para la progresión de diversos tipos de tumores se incluyen Src <sup>(21)</sup>; Abl <sup>(22)</sup>; c-Kit <sup>(23)</sup>; c-Myc <sup>(24)</sup>; intermediarios de señalización de la ruta de quinasas activadas por mitógenos (MAPK, del inglés *Mitogen- Activated Protein Kinases*) como RAS y RAF <sup>(25)</sup>; PI3K <sup>(26)</sup>. Diversas estrategias terapéuticas se basan en inhibir la actividad de estas oncoproteínas para tratar el cáncer, especialmente los inhibidores de actividad tirosina-quinasa (TKI, del inglés *Tyrosine Kinase Inhibitor*) <sup>(27)</sup>. Debido a que la evolución somática de los tumores y la propia presión selectiva del tratamiento antineoplásico producen la aparición de resistencia secuencial a los tratamientos con TKI <sup>(27)</sup>, se han desarrollado varias generaciones de estos inhibidores registrados para el uso en segunda y tercera línea de tratamiento, o en combinación con otras alternativas terapéuticas <sup>(28)</sup>.

Mención aparte merece la familia de receptores del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano (HER, del inglés *Human Epidermal Growth Factor Receptor*). Esta familia de oncoproteínas está relacionada con la progresión de una gran variedad de tumores, que incluyen los de cabeza y cuello, glioblastoma, colon, mama y pulmón <sup>(29)</sup>. Las moléculas HER1, HER2, HER3 y Her4 forman esta familia, aunque la única que reconoce al Factor de Crecimiento Epidérmico es HER1 <sup>(29)</sup>. En el caso de HER2 no tiene descrito un ligando <sup>(30)</sup>, mientras que Her3 y Her4 reconocen diferentes tipos de neuregulinas <sup>(31)</sup>. Estos receptores tienen actividad tirosina-quinasa, la que se activa a partir de la homo o hetero-dimerización de los mismos <sup>(29)</sup>. La sobreexpresión de estos receptores o su activación constitutiva como consecuencia de mutaciones, estimula la proliferación y supervivencia celular <sup>(29)</sup>.

Debido a la relevancia en el cáncer de la familia HER, se han registrado diversas estrategias terapéuticas basadas en la inhibición de sus miembros, que incluyen TKI <sup>(32)</sup>, anticuerpos monoclonales <sup>(33-35)</sup> e inmunoterapias <sup>(36-37)</sup>.

### 2. Evasión de señales antiproliferativas: proteínas supresoras de tumores

A diferencia de las oncoproteínas, los llamados genes supresores de tumores codifican proteínas cuya inhibición favorece la progresión tumoral. Las mutaciones deletéreas o la inhibición parcial o total de la expresión de estas moléculas estimulan la proliferación celular, al reducir la efectividad de los puntos de control que regulan el ciclo celular, de las vías de retroalimentación negativa de las cascadas de señalización celular y de los mecanismos de reparación del ácido desoxiribonucleico (ADN) <sup>(6,7)</sup>.

Entre las proteínas relacionadas con el control del ciclo celular, las más reconocidas vinculadas a la progresión tumoral son p53 <sup>(38)</sup>, proteína de retinoblastoma <sup>(39)</sup> y Lkb1<sup>(40)</sup>. La proteína p53, relevante en la evaluación de la fidelidad de la replicación del ADN y la disponibilidad energética para la progresión del ciclo celular, está mutada o ausente en alrededor del 50 % de los tumores. En base a su actividad se pueden iniciar los mecanismos de reparación del ADN, y la inducción de apoptosis o senescencia celular, de acuerdo a las condiciones en las que transcurre la mitosis <sup>(38, 41)</sup>. En consecuencia, la inhibición de la actividad de p53 deja libre la progresión del ciclo celular y favorece la acumulación de mutaciones. Lo anterior contribuye a la evolución somática de los tumores, con la consecuente evasión de los mecanismos que controlan la carcinogénesis y la adaptación de las células neoplásicas al microambiente donde se desarrollan <sup>(8,9)</sup>.

La actividad alterada o la expresión de la proteína PTEN en tumores es un ejemplo significativo de daño en las vías de retroalimentación negativa, ya que tiene actividad fosfatasa sobre la proteína Akt y, por tanto, inhibe la cascada oncogénica PI3K-Akt <sup>(42)</sup>. Al igual que p53, esta proteína también participa en la regulación del metabolismo energético <sup>(43)</sup>.

### 3. Potencial replicativo sostenido: telómeros y telomerasas

El acortamiento de los telómeros es un evento que se produce como consecuencia de la replicación y diferenciación celular <sup>(44)</sup>. Los telómeros se mantienen estables por la acción de la telomerasa. Esta enzima es una transcriptasa inversa que emplea una secuencia molde de entre 9 a 28 ribonucleótidos para adicionar desoxirribonucleótidos a los extremos de los telómeros durante la replicación del ADN, y que pierde su actividad en la medida que las células se diferencian, lo que favorece la senescencia celular <sup>(45)</sup>. La actividad de la enzima telomerasa se recupera con la transformación neoplásica, lo que rescata a las células

tumorales de la diferenciación terminal y la senescencia, y favorece la estabilidad de su potencial replicativo <sup>(6, 7, 46)</sup>.

El control de la actividad de la telomerasa en el cáncer ha sido abordado como alternativa terapéutica. En este sentido, se ha ensayado el uso de inhibidores farmacológicos de la enzima, y también de secuencias de nucleótidos que semejan los telómeros, en ambos casos para bloquear de manera directa o indirecta la actividad de la telomerasa <sup>(47)</sup>. La inmunoterapia también se ha aplicado para controlar este sello del cáncer, con el diseño de diversas alternativas de terapias vacunales <sup>(48)</sup>.

#### 4. Reprogramación metabólica: efecto Warburg

La reprogramación metabólica que ocurre en las células neoplásicas no es un ajuste metabólico para sustentar las necesidades energéticas y anabólicas de células en proliferación, sino que resulta un componente activo de la carcinogénesis <sup>(7)</sup>. Las investigaciones de Otto Warburg en la primera mitad del siglo XX demostraron que las células tumorales tienen un consumo elevado de glucosa que se incorpora, de preferencia, a la ruta glucolítica para rendir ácido láctico, aun en presencia de niveles normales de oxígeno <sup>(49)</sup>. Este fenómeno, nombrado efecto Warburg, se asoció inicialmente con alteraciones en la función mitocondrial en las células neoplásicas, de modo que la fosforilación oxidativa estaría desfavorecida, a pesar de que es energéticamente más eficiente <sup>(49)</sup>. Sin embargo, hoy se reconoce que esta alteración es parte de una adecuación metabólica más integral que propicia la formación de intermediarios para la síntesis de macromoléculas que soportan la replicación celular <sup>(50-52)</sup>.

El efecto Warburg implica la sobreexpresión de transportadores de glucosa, de lactato y la transcripción de isoenzimas de la ruta glicolítica <sup>(50, 51)</sup>. Estas isoenzimas favorecen la acumulación de intermediarios que se derivan a la síntesis de aminoácidos, nucleótidos y esfingolípidos <sup>(51)</sup>. El drenaje del citrato desde el ciclo de los ácidos tricarbónicos (ciclo de Krebs) también es una fuente de carbono para la síntesis de macromoléculas <sup>(50)</sup>. La integridad de la mitocondria depende de la estabilidad del ciclo de Krebs, por tanto la célula neoplásica reemplaza la transformación del citrato a  $\alpha$ -cetoglutarato con la incorporación de glutamina, la cual se transforma en  $\alpha$ -cetoglutarato, lo que mantiene la actividad del ciclo <sup>(50)</sup>. Si bien la glicolisis aerobia es una ruta poco eficiente desde el punto de vista energético, la incorporación, por la célula neoplásica, de grandes cantidades de glucosa asegura el suplemento de energía en forma de ATP e intermediarios reducidos necesarios para mantener la viabilidad celular y proliferar. La tomografía por emisión de positrones es una técnica altamente sensible para el diagnóstico de tumores y la detección de metástasis que se basa, precisamente, en la elevada avidéz de los tumores por la glucosa <sup>(53)</sup>.

Es importante mencionar que oncoproteínas y genes supresores de tumores participan directamente en la regulación del metabolismo en células tumorales <sup>(54, 55)</sup>. De otra parte, enzimas del metabolismo energético como succinato deshidrogenasa e isocitrato deshidrogenasa actúan como genes supresores de tumores u oncoproteínas, respectivamente <sup>(56, 57)</sup>. Alteraciones en la regulación de la expresión genética en las células tumorales son consecuencia de la actividad de enzimas u oncometabolitos <sup>(58)</sup>, lo que evidencia la contribución entre la reprogramación metabólica a la inestabilidad genética y la carcinogénesis.

#### 5. Resistencia a la apoptosis

La apoptosis es un proceso de muerte estructurado que ocurre por etapas, y que se caracteriza por ser poco inmunogénico. No obstante, está demostrado que la muerte masiva por apoptosis libera señales de peligro que estimulan la reactividad del sistema inmune <sup>(59)</sup>. La inversión en la polaridad y la pérdida del potencial de la membrana plasmática y mitocondrial, la degradación ordenada del ADN en múltiplos de 200 pares de base y el mantenimiento de la integridad de la membrana plasmática son cualidades que distinguen este proceso fisiológico de muerte celular. El desbalance en las señales pre y anti-apoptóticas es una característica de las células neoplásicas <sup>(6, 7)</sup>. Esta condición se origina por el incremento en la expresión de moléculas como Bcl-2 y Bcl-x, a la par que se reducen los mediadores pro-apoptóticos como Bim, Bid y PUMA. Otro evento que favorece la resistencia a la apoptosis es la ya mencionada pérdida de la actividad de p53 en muchos tumores <sup>(41)</sup>, por la capacidad de esta proteína de inducir apoptosis en caso que se produzca una importante alteración en la fidelidad de la replicación del ADN durante la mitosis.

Las estrategias terapéuticas que promueven la muerte masiva por apoptosis de las células neoplásicas se han reconocido por su capacidad de estimular la vigilancia inmunológica al cáncer. Tal es el caso de anticuerpos como cetuximab y rituximab, diseñados como estrategia de inmunoterapia pasiva porque reconocen y producen la muerte de células neoplásicas con expresión de HER1 y CD20, respectivamente. Estos anticuerpos inducen la muerte celular inmunogénica de las células neoplásicas con la consecuente maduración de las células dendríticas y estimulación de la respuesta citotóxica mediada por linfocitos T <sup>(60)</sup>, o respuesta de anticuerpos anti-idiotípicos <sup>(61)</sup>. El efecto vacuna de estos anticuerpos aporta valor agregado a la terapia pasiva al promover una respuesta inmune antitumoral dirigida contra antígenos diferentes del nominal (HER 1 y CD20), lo que se conoce como diversificación antigénica.

#### 6. Inducción de neo-angiogénesis

La formación de nuevos vasos sanguíneos o neo-angiogenesis es una necesidad de los tumores para asegurar el acceso de nutrientes y el intercambio de gases <sup>(6, 7)</sup>. Sin embargo,

esta nueva vasculatura es frágil, desordenada y con una expresión de moléculas alterada en el endotelio vascular, en comparación con los tejidos normales <sup>(62)</sup>. Lo anterior es imprescindible para facilitar el proceso de metástasis y regular el acceso a los tumores de células de la inmunidad. Existen dos condiciones que estimulan la neoangiogenesis en cáncer: 1) la activación regulada del Factor Inducible por Hipoxia (HIF1, del inglés *Hypoxia Inducible Factor*), como consecuencia de un estado de hipoxia en el microambiente tumoral; 2) la activación constitutiva de este mismo factor de transcripción por alteraciones genéticas, como por ejemplo la pérdida de la expresión de su inhibidor VHL <sup>(63)</sup>. En ambos casos se produce la producción y secreción del factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (VEGF, del inglés Vascular Endothelial Growth Factor).

El VEGF es parte de una familia de ligandos y receptores <sup>(64)</sup>. Los miembros de esta familia más relevantes para la neoangiogenesis en el cáncer son el VEGF-A y el receptor VEGFR-2 <sup>(65)</sup>. El proceso de neoangiogenesis transcurre en 6 etapas principales que incluyen: 1) liberación de VEGF-A y otros factores de crecimiento por parte del tumor; 2) degradación proteolítica de la matriz extracelular; 3) migración de las “células punta”; 4) proliferación de células endoteliales y formación del nuevo tubo vascular; 5) regulación del diámetro del tubo vascular; y 6) asociación de los pericitos y flujo de sangre hacia el tumor. Como se mencionó anteriormente, este proceso conduce a la aparición de vasos sanguíneos frágiles, en los que los pericitos están débilmente asociados al endotelio, protruyen de las paredes del vaso o se ubican sobre otros pericitos <sup>(66)</sup>.

La capacidad de las células neoplásicas de gobernar la estructura y composición molecular de los vasos sanguíneos neoformados le permite controlar la migración leucocitaria al microambiente tumoral <sup>(67)</sup>. La comparación de la expresión genética entre células endoteliales aisladas de tumores con alto o bajo infiltrado linfocitario, revela diferencias importantes en la expresión de proteínas que regulan el tráfico leucocitario <sup>(68)</sup>. Esta condición está determinada por alteraciones genéticas en los tumores, lo que evidencia la relación entre las vías oncogénicas y la modificación del microambiente tumoral. No obstante, la regulación del tráfico leucocitario por parte de los tumores no solo se produce por alteraciones en el endotelio vascular. Cambios en los patrones de secreción de quemoquinas, e incluso, alteración de estructura de estas, también contribuyen a regular la composición del inmunocontexto en el microambiente tumoral <sup>(69)</sup>. Lo anterior será abordado con más profundidad en el tercer manuscrito de esta serie, centrado en la respuesta inmune contra el cáncer.

La neoangiogenesis es un blanco atractivo en la terapia contra el cáncer. Se han considerado abordajes como la inhibición de la unión entre el VEGF-A y su receptor con el

uso del anticuerpo monoclonal humanizado bevasizumab, registrado para el tratamiento pasivo del cáncer de ovario, el cáncer de colon metastásico, el cáncer renal, los glioblastomas y algunas variantes de cáncer de pulmón <sup>(70)</sup>. Adicionalmente, se ha ensayado la inhibición de la ruta PI3K-Akt en combinación con quimioterapia, con evidencias de reducción de angiogenesis en modelos experimentales preclínicos <sup>(71)</sup>.

## 7. Capacidad metastásica

La presencia de metástasis clasifica a los tumores en estado avanzado, y son, generalmente la causa del deterioro en la calidad de vida de los pacientes y su mortalidad. El estudio de cientos de casos fatales de cáncer de mama realizado por el médico cirujano inglés Stephen Paget, evidenció que la metastatización no es un proceso al azar, sino que existen órganos diana, lo que condujo a formular la teoría llamada *Seed & Soil* (semilla y suelo) <sup>(72)</sup>. Esta teoría postula que existe una relación entre las características de las células neoplásicas (*Seed*) y los tejidos donde estas se asientan (*Soil*) para formar nichos metastásicos. La pleura, los huesos, los pulmones, los ganglios linfáticos y el hígado son los órganos diana donde ocurre la metastatización con más frecuencia <sup>(73)</sup>. Por otra parte, los tumores de pulmón, neuroendocrinos, renales, mama y el melanoma son los de mayor capacidad metastásica, en ese orden <sup>(73)</sup>.

La metastatización es un proceso complejo que transcurre en múltiples etapas: 1) degradación de la matriz extracelular; 2) transición epitelial-mesenquimal; 3) reducción de la expresión de moléculas de adhesión (ej. E-caderina); 4) resistencia al tránsito a través de la vasculatura sanguínea y linfática; 5) transición mesenquimal epitelial; y 6) reimplantación. La transición epitelial-mesenquimal confiere a las células metastásicas del llamado *stemness*, o sea, permite que adopten una serie de propiedades características de las células madre que facilita su adaptación al tránsito y flexibiliza sus requerimientos tróficos, de modo que se adapten a proliferar en tejidos diferentes al de origen <sup>(74,75)</sup>.

Es importante resaltar que incluso desde etapas tempranas de la progresión tumoral, algunos clones expresan un programa genético prometastásico <sup>(76)</sup>. La liberación de mediadores solubles y exosomas por parte de las células tumorales, estimula la creación de condiciones adecuadas en los tejidos diana para facilitar el anidamiento de las células tumorales <sup>(77, 78)</sup>.

El control de la metastatización es muy importante para limitar la progresión tumoral y extender la supervivencia de los pacientes. Se han ensayado estrategias para intervenir en las diferentes etapas de este proceso <sup>(6,7)</sup>. Actualmente, se reconoce que los estilos de vida del paciente con cáncer pueden favorecer procesos metastásicos, como en el caso del sobrepeso y la obesidad. Recientemente,



se publicó un trabajo que sustenta, desde el punto de vista molecular, la evidencia epidemiológica de que las pacientes con cáncer de mama obesas tienen una menor supervivencia, especialmente en etapa posmenopáusia <sup>(79)</sup>. La secreción de las citoquinas IL5 y GM-CSF estimula la neutrofilia al pulmón, lo que crea un nicho infamatorio que facilita la anidación de células tumorales <sup>(80)</sup>. En este mismo trabajo se demostró que el régimen alimentario puede reducir la concentración de estas citoquinas en el suero y en consecuencia retrasar la ocurrencia de metástasis pulmonares, lo que extiende la supervivencia de las pacientes. Lo anterior permite la identificación de un subrogado molecular que puede ser utilizado por los profesionales de la nutrición para evaluar el impacto de la dieta en la supervivencia de estas pacientes.

### Cualidades habilitantes: inestabilidad genética e inflamación crónica

La inestabilidad genética y la inflamación crónica son propiedades determinantes para que la progresión tumoral tenga éxito, al asegurar la instauración de los *sellos del cáncer* <sup>(7)</sup>. La inestabilidad genética se manifiesta a nivel genético, e incluye mutaciones, traslocaciones, amplificaciones, inestabilidad cromosomal (ej. alteraciones estructurales y numéricas).

Además, la progresión tumoral cursa con aberraciones en la regulación de la expresión genética, tales como patrones alterados de expresión de microARNs, cambios en los patrones de metilación de los promotores y en la acetilación de las histonas. Estas modificaciones justifican la expresión aberrada de antígenos, asociados y específicos de tumor, los que constituyen señales de alerta para el sistema inmune. Aunque será tratado con más profundidad en el último trabajo de esta serie de revisiones, vale desatacar que la inmunoterapia basada en el bloqueo de los puntos de control de la inmunidad resulta más efectiva en los tumores con mayor carga mutacional y defectos en los mecanismos de reparación del ADN, o sea en aquellos que resultan más inmunogénicos <sup>(81, 82)</sup>.

La inestabilidad genética se ve reforzada por la afectación de los mecanismos de reparación del ADN y la pérdida de expresión de p53. Adicionalmente, la expresión de HIF1, no solo favorece la reprogramación metabólica y la neoangiogénesis (como ya se mencionó), sino que además induce la transcripción de microARNs que modulan negativamente la expresión de proteínas de reparación del ADN, lo cual refuerza la inestabilidad genética <sup>(83)</sup>. Este ejemplo evidencia la estrecha relación que existe entre las vías oncogénicas.

La relación entre la inflamación crónica y el desarrollo de neoplasias fue descrita por primera vez en el siglo XIX por el doctor Rudolf Virchow <sup>(84)</sup>. Este proceso condiciona la presencia de mediadores proinflamatorios

moleculares y celulares en el microambiente tumoral <sup>(85)</sup>. La inflamación crónica puede ser causa o consecuencia de la transformación neoplásica, que recibe el carácter de extrínseca o intrínseca, respectivamente <sup>(85)</sup>. Se reconoce que alrededor del 25 % de los tumores tiene su origen en un estado inflamatorio crónico previo, con origen infeccioso o aséptico <sup>(85)</sup>. La activación de oncogenes y la pérdida de actividad de genes supresores de tumores, favorece la instauración de un programa inflamatorio crónico que 1) condiciona la activación de factores de transcripción como NFκB y el inflamasoma <sup>(7)</sup>; 2) incrementa la concentración de citoquinas como IL1β, IL6 y TNF en el microambiente tumoral <sup>(7)</sup>; 3) modifica la expresión y actividad de microARNs con actividad protumoral, como los miembros de la familia let7 <sup>(86)</sup>; y 4) favorece el infiltrado al microambiente tumoral de macrófagos proinflamatorios M1, conocidos como macrófagos asociados a tumor <sup>(87)</sup>, y de células mieloides con actividad supresora <sup>(88)</sup>. Como cualidad habilitante, la inflamación crónica tiene influencia sobre los *sellos del cáncer*, e incluso contribuye a la inestabilidad genética <sup>(7)</sup>.

En conclusión, la carcinogénesis es un proceso multifactorial y progresivo, que condiciona importantes cambios morfológicos y funcionales en las células. Estas modificaciones están sustentadas en una serie de vías oncogénicas altamente relacionadas y redundantes que le confieren cualidades excepcionales a las células transformadas, como la capacidad de multiplicarse al margen de las señales tróficas y de evolucionar a nivel somático. Estas señales no solo son relevantes a nivel intracelular, sino que determinan la interacción entre células neoplásicas e incluso, entre estas y otras poblaciones no transformadas ubicadas en el microambiente tumoral. El concepto de *sellos del cáncer* ha resultado en un ejercicio académico muy valioso que permite enmarcar todos estos cambios en ocho cualidades, a la par que organiza las diferentes estrategias terapéuticas dirigidas a controlar la progresión tumoral en base a su impacto sobre uno o varios de los *sellos del cáncer*. La necesidad de los tumores de evadir la vigilancia del sistema inmune evidencia el valor que tiene la manipulación de la interacción entre el sistema inmune y los tumores como alternativa terapéutica. Este tema será tratado a profundidad en el próximo, y último, trabajo de esta serie.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:235-71.
2. Organización Mundial de la Salud. Global Cancer Observatory [Página principal en internet], Francia: Organización Mundial de la Salud; 2018 Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
3. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2017. Atlanta: American Cancer Society; 2017. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2017/cancer-facts-and-figures-2017.pdf>

4. Fulop T, Larbi A, Dupuis G, Le Page A, Frost EH, Cohen AA, et al. Immunosenescence and Inflamm-Aging As Two Sides of the Same Coin: Friends or Foes?. *Front Immunol.* 2018 Jan 10;8:1960.
5. Envejecimiento y salud. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; c2018 Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/envejecimiento-y-salud>
6. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000 Jan 07;100(1):57-70.
7. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011 Mar 04;144(5):646-74.
8. Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell.* 2012 Mar 20;21(3):309-22.
9. Greaves M, Maley CC. Clonal evolution in cancer. *Nature.* 2012 Jan 18;481(7381):306-13.
10. Clark J, Attard G, Jhavar S, Flohr P, Reid A, De-Bono J, et al. Complex patterns of ETS gene alteration arise during cancer development in the human prostate. *Oncogene.* 2008 Mar 27;27(14):1993-2003.
11. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pagés C, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science.* 2006 Sep 29;313(5795):1960-4.
12. Junttila MR, de Sauvage FJ. Influence of tumour micro-environment heterogeneity on therapeutic response. *Nature.* 2013 Sep 19;501(7467):346-54.
13. Pottier C, Wheatherspoon A, Roncarati P, Longuespée R, Herfs M, Duray A, et al. The importance of the tumor microenvironment in the therapeutic management of cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015;15(8):943-54.
14. Harisi R, Jeney A. Extracellular matrix as target for antitumor therapy. *Onco Targets Ther.* 2015;8:1387-98.
15. Rajabi M, Mousa SA. The role of angiogenesis in cancer treatment. *Biomedicines.* 2017 Jun;5(2):34.
16. Lee HY, Hong IS. Double-edged sword of mesenchymal stem cells: Cancer-promoting versus therapeutic potential. *Cancer Sci.* 2017 Oct;108(10):1939-46.
17. Yu Y, Cui J. Present and future of cancer immunotherapy: A tumor microenvironmental perspective. *Oncol Lett.* 2018 Oct;16(4):4105-13.
18. Du Z, Lovly CM. Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer. *Mol Cancer.* 2018 Feb 19;17(1):58.
19. Sever R, Brugge JS. Signal transduction in cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015 Apr;5(4):a006098.
20. Sangwan V, Park M. Receptor tyrosine kinases: role in cancer progression. *Curr Oncol.* 2006 Oct;13(5):191-3.
21. Summy JM, Gallick GE. Src family kinases in tumor progression and metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* 2003 Dec; 22(4):337-58.
22. Greuber EK, Smith-Pearson P, Wang J, Pendergast AM. Role of ABL family kinases in cancer: from leukaemia to solid tumours. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(8):559-71.
23. Foster BM, Zaidi D, Young TR, Mobley ME, Kerr BA. CD117/c-kit in cancer stem cell-mediated progression and therapeutic resistance. *Biomedicines.* 2018 Mar 08;6(1):31-50.
24. Miller DM, Thomas SD, Islam A, Muench D, Sedoris K. c-Myc and cancer metabolism. *Clin Cancer Res.* 2012 Oct 15;18(20):5546-53.
25. Burotto M, Chiou VL, Lee JM, Kohn EC. The MAPK pathway across different malignancies: a new perspective. *Cancer.* 2014 Nov;120(22):3446-56.
26. Samuels Y, Ericson K. Oncogenic PI3K and its role in cancer. *Curr Opin Oncol.* 2006 Jan; 18(1):77-82.
27. Jiao Q, Bi L, Ren Y, Song S, Wang Q, Wang YS. Advances in studies of tyrosine kinase inhibitors and their acquired resistance. *Mol Cancer.* 2018 Feb 19;17(1):36.
28. Batson S, Mitchell SA, Windisch R, Damonte E, Munk VC, Reguart N. Tyrosine kinase inhibitor combination therapy in first-line treatment of non-small-cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2017 May 05;10:2473-82.
29. Roskoski Jr. The ErbB/HER family of protein-tyrosine kinases and cancer. *Pharmacol Res.* 2014 Jan;79:34-74.
30. Gutierrez C, Schiff R. HER 2: biology, detection, and clinical implications. *Arch Pathol Lab Med.* 2011 Jan;135(1):55-62.
31. Ocaña A, Diez-González L, Esparís-Ogando A, Montero JC, Amir E, Pandiella A. Neuregulin expression in solid tumors: prognostic value and predictive role to anti-HER3 therapies. *Oncotarget.* 2016 Jul 19;7(29):45042-51.
32. Wang X, Goldstein D, Crowe PJ, Yang JL. Next-generation EGFR/HER tyrosine kinase inhibitors for the treatment of patients with non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations: a review of the evidence. *Onco Targets Ther.* 2016 Sep 06;9:5461-73.
33. Takeda M, Okamoto I, Nishimura Y, Nakagawa K. Nimotuzumab, a novel monoclonal antibody to the epidermal growth factor receptor, in the treatment of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer (Auckl).* 2011 Oct 13;2:59-67.
34. Poston G, Adam R, Xu J, Byrne B, Esser R, Malik H, et al. The role of cetuximab in converting initially unresectable colorectal cancer liver metastases for resection. *Eur J Surg Oncol.* 2017 Nov; 43(11):2001-11.
35. Yu S, Liu Q, Han X, Qin S, Zhao W, Li A, Wu K. Development and clinical application of anti-HER2 monoclonal and bispecific antibodies for cancer treatment. *Exp Hematol Oncol.* 2017 Nov 28; 6:31.
36. Crompton Ramos T, Rodríguez PC, Neningen Vinageras E, Garcia Verdecia B, Lage Davila A. CIMAvax EGF (EGF-P64K) vaccine for the treatment of non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Vaccines.* 2015;14(10):1303-11.
37. Caballero I, Aira LE, Lavastida A, Popa X, Rivero J, González J, et al. Safety and immunogenicity of a human epidermal growth factor receptor 1 (HER1)-based vaccine in prostate castration-resistant carcinoma patients: a dose-escalation Phase I study trial. *Front Pharmacol.* 2017 May 10;8:263.
38. Kasthuber ER, Lowe SW. Putting p53 in Context. *Cell.* 2017 Sep 07;170(6):1062-78.
39. Du W, Searle JS. The Rb pathway and cancer therapeutics. *Curr Drug Targets.* 2009 Jul;10(7):581-9.
40. Zhou W, Zhang J, Marcus AI. LKB1 tumor suppressor: Therapeutic opportunities knock when LKB1 is inactivated. *Genes Dis.* 2014 Sep 01;1(1):64-74.
41. Muller PAJ, Vousden KH. Mutant p53 in Cancer: New Functions and Therapeutic Opportunities. *Cancer Cell.* 2014 Mar 17;25(3):304-17.
42. Milella M, Falcone I, Conciatori F, Cesta Incani U, Del Curatolo A, Inzerilli N, et al. PTEN: multiple functions in human malignant tumors. *Front Oncol.* 2015 Feb 16;5:24.
43. Ortega-Molina A, Serrano M. PTEN in cancer, metabolism, and aging. *Trends Endocrinol Metab.* 2013 Apr;24(4):184-9.
44. Hemann MT, Strong MA, Hao LY, Greider CW. The shortest telomere, not average telomere length, is critical for cell viability and chromosome stability. *Cell.* 2001 Oct 05;107(1):67-77.
45. Mason M, Schuller A, Skordalakes E. Telomerase structure function. *Curr Opin Struct Biol.* 2011 Feb;21(1):92-100.
46. Jafri MA, Ansari SA, Alqahtani MH, Shay JW. Roles of telomeres and telomerase in cancer, and advances in telomerase-targeted therapies. *Genome Med.* 2016 Jun 20;8(1):69.
47. Ivancich M, Schrank Z, Wojdyla L, Leviskas B, Kuckovic A, Sanjali A, Puri N. treating cancer by targeting telomeres and telomerase. *Antioxidants (Basel).* 2017 Feb 19;6(1):15.
48. Kailashiya C, Sharma HB, Kailashiya J. Telomerase based anticancer immunotherapy and vaccines approaches. *Vaccine.* 2017 Oct 13;35(43):5768-75.
49. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science.* 1956 Feb 24; 123(3191):309-14.
50. Deberardinis RJ, Sayed N, Ditsworth D, Thompson CB. Brick by brick: metabolism and tumor cell growth. *Curr Opin Genet Dev.* 2008 Feb;18(1):54-61.
51. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science.* 2009 May 22;324(5930):1029-33.
52. Liberti MV, Locasale JW. The Warburg effect: how does it benefit cancer cells?. *Trends Biochem Sci.* 2016 Mar;41(3):211-8.



53. Sai KKS, Zachar Z, Bingham PM, Mintz A. Metabolic PET imaging in oncology. *AJR Am J Roentgenol.* 2017 Aug;209(2):270-6.
54. Nagarajan A, Malvi P, Wajapeyee N. Oncogene-directed alterations in cancer cell metabolism. *Trends Cancer.* 2016 Jul;2(7):365-77.
55. Simabuco FM, Morale MG, Pavan ICB, Morelli AP, Silva FR, Tamura RE. p53 and metabolism: from mechanism to therapeutics. *Oncotarget.* 2018 May 04;9(34):23780-823.
56. Bardella C, Pollard PJ, Tomlinson I. SDH mutations in cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2011 Nov;1807(11):1432-43.
57. Waitkus MS, Diplas BH, Yan H. Biological role and therapeutic potential of IDH mutations in cancer. *Cancer Cell.* 2018 Aug 13;34(2):186-95.
58. Wong CC, Qian Y, Yu J. Interplay between epigenetics and metabolism in oncogenesis: mechanisms and therapeutic approaches. *Oncogene.* 2017 Jun 15;36(24):3359-74.
59. Montico B, Nigro A, Casolaro V, Dal Col J. Immunogenic apoptosis as a novel tool for anticancer vaccine development. *Int J Mol Sci.* 2018 Feb;19(2):e594.
60. Srivastava RM, Lee SC, Andrade Filho PA, Lord CA, Jie HB, Davidson HC, et al. Cetuximab-activated natural killer and dendritic cells collaborate to trigger tumor antigen-specific T-cell immunity in head and neck cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2013 Apr 01;19(7):1858-72.
61. Hilchey SP, Hyrien O, Mosmann TR, Livingstone AM, Friedberg JW, Young F, et al. Rituximab immunotherapy results in the induction of a lymphoma idiotype-specific T-cell response in patients with follicular lymphoma: support for a "vaccinal effect" of rituximab. *Blood.* 2009 Apr 16;113(16):3809-12.
62. Nagy JA, Chang SH, Dvorak AM, Dvorak HF. Why are tumour blood vessels abnormal and why is it important to know?. *Br J Cancer.* 2009 Mar 24;100(6):865-9.
63. Zia MK, Rmali KA, Watkins G, Mansel RE, Jiang WG. The expression of the von Hippel-Lindau gene product and its impact on invasiveness of human breast cancer cells. *Int J Mol Med.* 2007 Oct;20(4):605-11.
64. Shibuya M. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and its receptor (VEGFR) signaling in angiogenesis. *Genes Cancer.* 2011 Dec;2(12):1097-1105.
65. Abhinand CS, Raju R, Soumya SJ, Arya PS, Sudhakaran PR. VEGF-A/VEGFR2 signaling network in endothelial cells relevant to angiogenesis. *J Cell Commun Signal.* 2016 Dec;10(4):347-54.
66. Chen Z, Xu XH, Hu J. Role of pericytes in angiogenesis: focus on cancer angiogenesis and anti-angiogenic therapy. *Neoplasma.* 2016;63(2):173-82.
67. Joyce JA, Fearon DT. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment. *Science.* 2015 Apr 03;348(6230):74-80.
68. Buckanovich RJ, Facciabene A, Kim S, Benencia F, Sasaroli D, Balint K, et al. Endothelin B receptor mediates the endothelial barrier to T cell homing to tumors and disables immune therapy. *Nat Med.* 2008 Jan;14(1):28-36.
69. Molon B, Ugel S, Del Pozzo F, Soldani C, Zilio S, Avella D, et al. Chemokine nitration prevents intratumoral infiltration of antigen-specific T cells. *J Experiment Medicine.* 2011 Sep 26;208(10):1949-62.
70. Culy C. Bevacizumab: antiangiogenic cancer therapy. *Drugs Today (Barc).* 2005 Jan;41(1):23-36.
71. Jung KH, Yan HH, Fang Z, Son MK, Lee H, Hong S, et al. HS-104, a PI3K inhibitor, enhances the anticancer efficacy of gemcitabine in pancreatic cancer. *Int J Oncol.* 2014 Jul;45(1):311-21.
72. Fokas E, Engenhardt-Cabillic R, Daniilidis K, Rose F, An HX. Metastasis: the seed and soil theory gains identity. *Cancer Metastasis Rev.* 2007 Dec;26(3-4):705-15.
73. Budczies J, von Winterfeld M, Klauschen F, Bockmayr M, Lennerz JK, Denkert C, et al. The landscape of metastatic progression patterns across major human cancers. *Oncotarget.* 2015 Jan 01;6(1):570-83.
74. Karlsson MC, Gonzalez SF, Welin J, Fuxe J. Epithelial-mesenchymal transition in cancer metastasis through the lymphatic system. *Mol Oncol.* 2017 Jul;11(7):781-91.
75. Luo M, Brooks M, Wicha MS. Epithelial-mesenchymal plasticity of breast cancer stem cells: implications for metastasis and therapeutic resistance. *Curr Pharm Des.* 2015;21(10):1301-10.
76. Kaplan RN, Riba RD, Zacharoulis S, Bramley AH, Vincent L, Costa C, et al. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature.* 2005 Dec 08;438(7069):820-7.
77. Zhang L, Zhang S, Yao J, Lowery FJ, Zhang Q, Huang WC, et al. Microenvironment-induced PTEN loss by exosomal microRNA primes brain metastasis outgrowth. *Nature.* 2015 Nov 05;527(7576):100-4.
78. Tao MH, Shu XO, Ruan ZX, Gao YT, Zheng W. Association of overweight with breast cancer survival. *Am J Epidemiol.* 2006 Jan 15;163(2):101-7.
79. Quail DF, Olson OC, Bhardwaj P, Walsh LA, Akkari L, Quick ML, et al. Obesity alters the lung myeloid cell landscape to enhance breast cancer metastasis through IL5 and GM-CSF. *Nat Cell Biol.* 2017 Aug;19(8):974-87.
80. Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, Patel SP, Frampton GM, Miller V, et al. Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunotherapy in diverse cancers. *Mol Cancer Ther.* 2017 Nov;16(11):2598-2608.
81. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017 Jul 28;357(6349):409-13.
82. Crosby ME, Kulshreshtha R, Ivan M, Glazer PM. MicroRNA regulation of DNA repair gene expression in hypoxic stress. *Cancer Res.* 2009 Feb 1;69(3):1221-9.
83. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow?. *Lancet.* 2001 Feb 17; 357(9255):539-45.
84. Allavena P, Garlanda C, Borrello MG, Sica A, Mantovani A. Pathways connecting inflammation and cancer. *Curr Opin Genet Dev.* 2008 Feb;18(1):3-10.
85. Iliopoulos D, Hirsch HA, Struhl K. An epigenetic switch involving NF- $\kappa$ B, Lin28, Let-7 microRNA, and IL6 links inflammation to cell transformation. *Cell.* 2009 Nov 13;139(4):693-706.
86. Sica A, Allavena P, Mantovani A. Cancer related inflammation: the macrophage connection. *Cancer Lett.* 2008 Aug 28;267(2):204-15.
87. Ostrand-Rosenberg S, Sinha P. Myeloid-derived suppressor cells: linking inflammation and cancer. *J Immunol.* 2009 Apr 15;182(8):4499-506.

**Fuentes de financiamiento**

Este artículo ha sido financiado por los autores.


**Conflictos de interés**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

**Correspondencia:**



Joel de León  
 Dirección: Av. Alameda del Corregidor N° 1531, Urb. Los Sirius.  
 La Molina. Lima, Perú.  
 Teléfono: 365 2300 (anexo 147)  
 Correo electrónico: jdeleon@usmp.pe

Recibido: 06 de diciembre de 2018.  
 Evaluado: 21 de enero de 2019.  
 Aprobado: 25 de febrero de 2019.

© La revista. Publicado por Universidad de San Martín de Porres, Perú.  
 Licencia de Creative Commons Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

**ORCID iDs**

Joel de León  
 Arturo Pareja

 <https://orcid.org/0000-0002-3664-8023>  
 <https://orcid.org/0000-0002-5988-5515>