

La inflamación y su relación con el cáncer

Inflammation and its relation to cancer

Juan Carlos Pinto-Cárdenas,¹ Laura Patricia Romero-Romero² e Isaac Martínez-Racine^{3*}

Fecha de recepción: 25 de mayo de 2021

Fecha de aceptación: 6 de septiembre de 2021

Resumen - La inflamación y el cáncer han sido dos de los temas más estudiados en las ciencias Médico Biológicas durante las últimas décadas. El avance científico y tecnológico en los campos de la genómica y proteómica ha permitido establecer con exactitud una gran variedad de mecanismos inmunológicos, celulares y genéticos que permiten asociar directamente la inflamación con el cáncer. De los múltiples estudios derivados de este tema, sobresale el escrito por Hanahan y Weinberg (2000), que describe la biología del cáncer en seis características propias o *hallmarks* del desarrollo tumoral, que no son más que una serie de respuestas e interacciones biológicas de las células tumorales en sus fases de inicio, desarrollo y progresión, favorecidas por elementos asociados directa o indirectamente con la inflamación. Una década después, los mismos investigadores han añadido más *hallmarks* a la biología tumoral y han ahondado en el papel que juega la respuesta inflamatoria como un elemento constante que facilita el desarrollo y la invasión de tumores, puesto que la respuesta inflamatoria está modulada y organizada para promover los elementos clave para la supervivencia tumoral. La importancia del infiltrado inflamatorio es clave para comprender el desarrollo de las neoplasias. Esta revisión describirá los principales elementos celulares inflamatorios relacionados y modificados por las células cancerosas para evadir su eliminación por parte del huésped y algunos mecanismos para facilitar su progresión.

▼
Palabras clave: Cáncer, inflamación, microambiente tumoral, progresión tumoral.

Abstract - Inflammation and cancer have been two of the most studied topics in Biomedical Sciences during the last decades. Scientific and technological advances in the fields of genomics and proteomics have made it possible to establish with precision a great variety of immunological, cellular and genetic mechanisms that allow inflammation to be directly associated with cancer. Of the many studies derived from this topic, the one written by Hanahan and Weinberg in 2000 stands out, since it describes the biology of cancer in six proper characteristics or *hallmarks* of tumor development, which are nothing more than a series of responses and biological interactions of tumor cells in their initiation, development and progression phases, which are favored by elements directly or indirectly associated with inflammation. A decade later, the same authors have added more *hallmarks* to tumor biology and have dug into the role of the inflammatory response as a constant element that allows tumor development and invasion, since the inflammatory response is modulated and organized to promote key elements for tumor survival. The importance of the inflammatory infiltrate is key to understanding the development of neoplasms. This review will describe the main inflammatory cellular elements associated and modified by cancer cells to evade their elimination by the host, and some mechanisms to facilitate their progression.

▼
Keywords: Cancer, inflammation, tumor microenvironment, tumor progression.

¹ Director del Laboratorio Clínico Diagnóstico de Salud Animal (DIAGSA) México. ORCID: 0000-0002-3018-466X

² Departamento de Patología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México. ORCID: 0000-0002-5158-8129

³ Departamento de Patología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México.

*Autor de correspondencia: mvzmartinezr@gmail.com ORCID: 0000-0002-0310-8215

Introducción

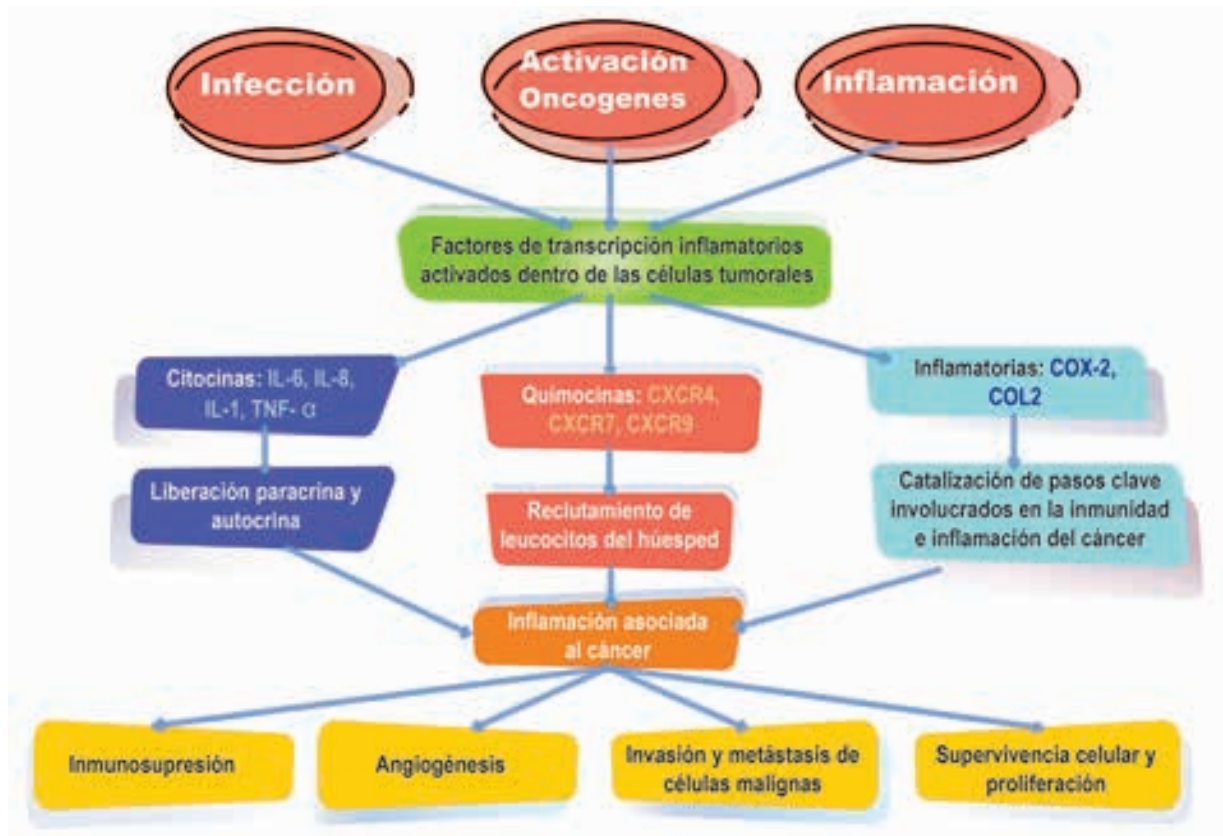
El cáncer se caracteriza por la acumulación de un número variable de mutaciones y alteraciones epigenéticas de genes y vías de señalización, involucradas ya sea en la supresión tumoral (inactivación) o en vías de oncogénesis (activación). Comúnmente, dichas alteraciones se han relacionado con factores ambientales (radiación, agentes infecciosos) y con errores inherentes a la replicación y reparación del ADN, que a la larga resultan en la expresión de neoantígenos, antígenos de diferenciación o antígenos testiculares de cáncer, los cuales son presentados como péptidos por el Complejo Mayor de Histocompatibilidad tipo I (MHC-1), ubicado en la superficie de las células neoplásicas, distinguiéndolas así de sus contrapartes normales (Chen & Mellman, 2013; Greten & Grivennikov, 2019). La inflamación representa un proceso que comprende la activación, reclutamiento y acción de células de la inmunidad innata y adaptativa, con la finalidad esencial de defender al huésped de patógenos, aunque también participa en la reparación, regeneración y remodelación tisular en búsqueda de alcanzar un estado de homeostasis tisular (Greten & Grivennikov, 2019). Particularmente, durante la formación de un tumor, la respuesta inmune efectiva conlleva el reconocimiento de los neoantígenos, creados a través de oncogénesis, los cuales son liberados y capturados principalmente por células dendríticas a través de moléculas MHC-1 o 2 para ser presentados a linfocitos T y activar respuestas efectoras específicas. Estas respuestas representan un delicado balance entre las respuestas efectoras de células T y las respuestas reguladoras de otras subpoblaciones de células T. El resultado final es la migración e infiltración de las células T efectoras al lecho tumoral para reconocer y unirse a través de su receptor de células T (TCR) al MHC-1 de las células neoplásicas, lo cual concluye, deseablemente, con la inducción de señales de muerte en la célula neoplásica (Chen & Mellman, 2013).

Sin embargo, en la actualidad se sabe que el sistema inmune cuenta con una capacidad dual, no solo de supresión del crecimiento tumoral, sino también de su promoción, la cual es reconocida generalmente como la "inmunoeedición del cáncer" (Chen & Mellman, 2017). Como se mencionó, el sistema inmune es capaz de reconocer y eliminar células neoplásicas vulnerables, pero bajo condiciones más realistas, la inestabilidad génica y la constante división celular suelen generar una importante reducción en su inmunogenicidad, que resulta en la frecuente evasión de la respuesta inmune por parte de nuevas variantes celulares. Dicho estado de "selección" de variantes celulares tumorales, aunado a la acumulación de cambios mutagénicos, con el tiempo se manifiesta clínicamente como cáncer (Chen & Mellman, 2013; Vinay *et al.*, 2015).

El sistema inmunológico no únicamente participa en el estado de inmunoeedición de células transformadas o en promoción, su intervención como una aberrante respuesta inmune innata o adaptativa puede remitirse al estado de iniciación tumoral, al contribuir a la inestabilidad génica, a la modificación epigenética, a la estimulación de la proliferación celular neoplásica, a incrementar las vías anti-apoptóticas, a estimular la angiogénesis e incluso a promover la metástasis (Gonzalez, Hagerling & Werb, 2018; Hanahan & Weinberg, 2011) (Figura 1).

Iniciación y promoción del cáncer: inflamación aguda y estrés oxidativo

Durante la fase aguda, la inflamación es un mecanismo de defensa primaria e inmediata ante un agente extraño, que se inicia con la activación de la respuesta inmune (celular y humoral) y necesitará la liberación de una serie de mediadores proinflamatorios como quimiocinas, citocinas, prostaglandinas y radicales libres (especies reactivas de oxígeno-ROS, óxido nítrico-NO y óxido nítrico sintetasa-NOS), cuya función es amplificar, modular y promover una eficiente y rápida respuesta por parte de las células fagocíticas en contra del agente que la desencadenó (Porta *et al.*, 2009; Lingappan, 2018).

Figura 1. Relación entre diferentes vías de la inflamación

Estas vías involucran la activación de factores de transcripción, que a su vez conducen a la síntesis y liberación de moléculas inflamatorias con activación de sus células diana y, de forma simultánea, las vías inflamatorias que promueven los elementos indispensables para el desarrollo de cáncer. Fuente: Adaptado de González *et al.*, 2018.

De forma particular, las ROS tienen la capacidad de producir toxicidad celular al interactuar con proteínas, lípidos de las membranas celulares y con ácidos nucleicos, además de modificar la homeostasis celular al acidificar el pH citosólico. Cuando la producción celular de ROS supera la capacidad antioxidante, la célula entra a un estado de estrés oxidativo, lo que puede inducir apoptosis y fagocitosis durante fases tempranas de la inflamación (Kundu & Surh, 2012). Las altas concentraciones de ROS pueden activar incontroladamente el factor de transcripción NF-κB, que a su vez favorece la expresión de moléculas proinflamatorias para el reclutamiento y adhesión celular, principalmente de macrófagos y neutrófilos.

Aunque en esencia la activación de NF-κB también tiene un papel supresor de la acumulación de ROS, puede a su vez inducir genes pro-oxidantes, lo que favorece el estado de estrés oxidativo (Lingappan, 2018). En conjunto, la sobreexpresión de elementos proinflamatorios contribuye con el daño al ADN y esto conduce a inestabilidad genómica por acumulación de cambios mutagénicos en las secuencias y apareamiento de las bases (Reuter, Gupta, Chaturvedi & Aggarwal, 2010). El resultado final es la expresión de "genes nuevos" que van a expresar proteínas aberrantes, las cuales modificarán la programación celular, funciones metabólicas y capacidades antiapoptóticas de las células, todo ello reconocido como elementos fundamentales

en la carcinogénesis (Raposo *et al.*, 2015). El estrés oxidativo genera un estado inflamatorio activo y promueve de manera permanente la expresión de citocinas como IL-1, IL-6 e IL-8, que colaboran con dicho estado; además, en conjunto incrementan la expresión de moléculas de adhesión, que contribuyen a mantener el microambiente tumoral ya establecido y a la formación de nichos metastásicos (Ortiz, Londoño & Vernot, 2017; Valavanidis, Vlachogianni & Fiotakis, 2009; Valavanidis, Vlachogianni, Fiotakis & Loridas, 2013).

Iniciación y promoción del cáncer: la inflamación crónica

La inflamación crónica involucra una serie de mecanismos celulares complejos, como la transducción de señales y transcripción de genes, para generar elementos proinflamatorios que amplifican y sostienen la respuesta inmune, cuyo objetivo esencial es promover la expresión, exacerbación y efecto inmunológico sobre el agente estimulador, donde la célula o el tejido comprometido por el proceso patológico debe pasar de un estado de estrés a la homeostasis fisiológica (Aggarwal *et al.*, 2006; Fernandes *et al.*, 2015; Korniluk, Koper, Kemoni & Dymicka, 2017). Un alto porcentaje de casos de cáncer es precedido por infecciones, inflamación crónica o autoinmunidad en el sitio afectado; en cualquiera de las tres situaciones, el proceso está mediado por una interacción de los elementos promotores y los supresores del proceso inflamatorio crónico, además de la participación de las células de inmunidad innata y adquirida. Independientemente de la causa, ya sea el contexto de la enfermedad, inflamación crónica o inflamación latente asociada a un tumor, la inflamación tiene una importante influencia en la composición del microambiente tumoral y, en particular, en la "plasticidad" de las células neoplásicas, como las del estroma de sostén. La participación del sistema inmune consiste entonces en ejercer su función de inmunovigilancia y moldeamiento inmunológico, para

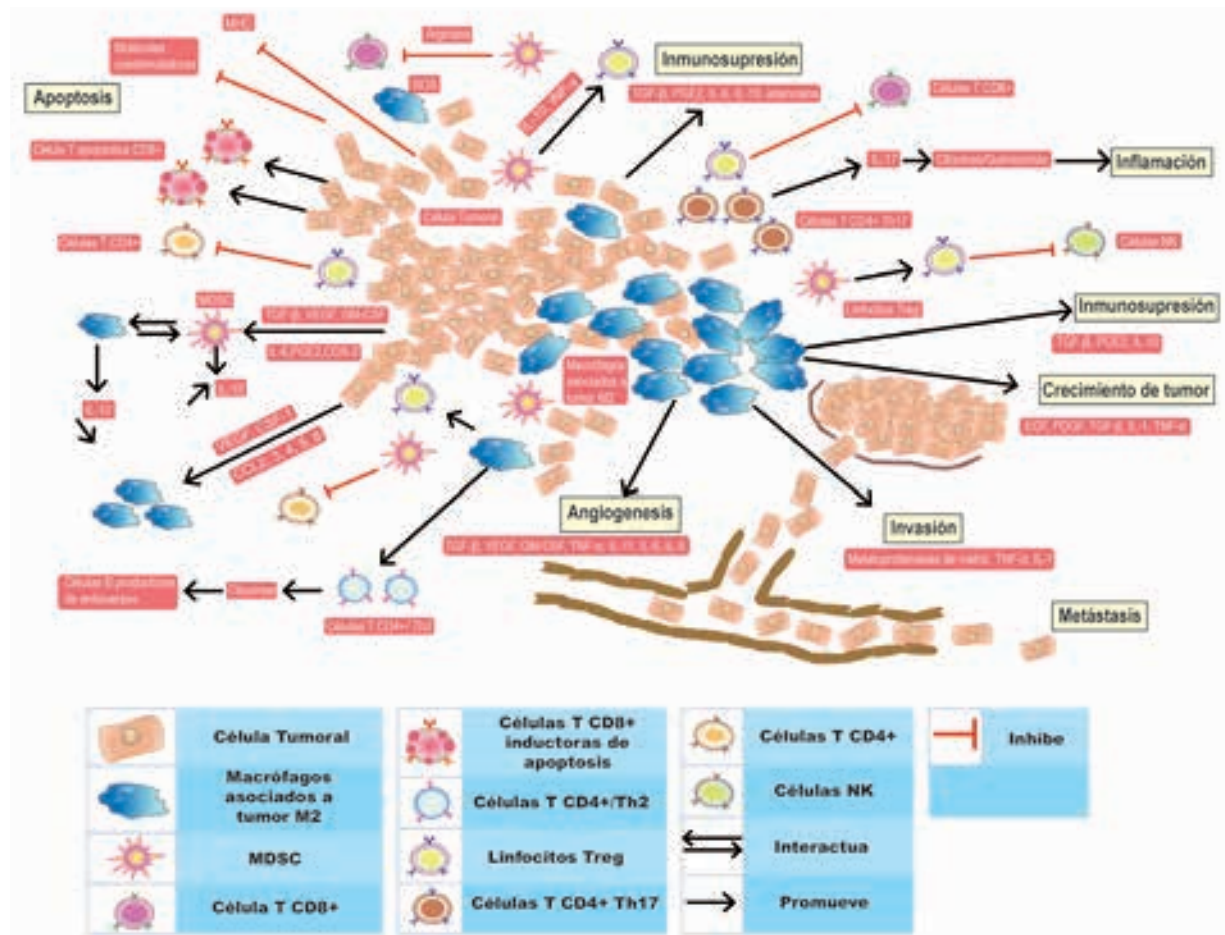
obtener la heterogeneidad de la población neoplásica. Simultáneamente, la inflamación neoplásica favorece el desarrollo al bloquear la inmunidad antitumoral (supresión), permitiendo un microambiente tumoral bajo un estado más permisivo (tolerancia) y ejerciendo señales directas protumorales y funciones en las células neoplásicas o poblaciones celulares "normales" residentes (Greten & Grivennikov, 2019; Kundu & Surh, 2012).

En la Figura 2 se detallan algunos elementos relacionados con la inflamación crónica que potencialmente participan en la iniciación y promoción del cáncer (Duray *et al.*, 2010).

Interleucinas proinflamatorias implicadas en el cáncer

Las citocinas son moléculas de naturaleza proteica agrupadas en familias de acuerdo con su función efectora, unión receptor-ligando y residuos de cisteína. Su actividad principal es la comunicación celular a través de la interacción con un receptor de membrana que permite desencadenar una respuesta efectora celular (Allavena, Germano, Marchesi & Mantovani, 2011). Algunas de las citocinas más referidas en la literatura que se presentan como importantes promotores del ambiente tumoral, e incluso de la metástasis, se describen a continuación.

La **interleucina 1 (IL-1 β)** favorece el reclutamiento de células inflamatorias y tumorales, así como el incremento en la permeabilidad vascular local. Estimula la expresión de IL-6 y la prostanglandina-2 (PGE2), que propicia un medio adecuado para la formación de nichos tumorales primarios y metastásicos; además, está íntimamente relacionada con la activación del factor de transcripción NF- κ B, responsable de activar diversos genes promotores de la proliferación, acción anti-apoptótica y con efectos cruzados con otras vías de señalización promotoras del crecimiento (Allavena *et al.*, 2011; Germano, Allavena & Mantovani, 2008; Taniguchi & Karin, 2018). La **interleucina 6 (IL-6)** ejerce una función dual, como elemento proinflamatorio

Figura 2. Interacción de diversos elementos proinflamatorios y antiinflamatorios en el microambiente tumoral

La actividad más notable es la participación de las células neoplásicas en la inducción de apoptosis de linfocitos T efectores, la estimulación para la quimiotaxis y la maduración de TAMs reguladores en el microambiente, la diferenciación de linfocitos TCD4+ a fenotipos Th2 supresores de inflamación, la promoción de angiogénesis, invasión y metástasis; la secreción autocrina de factores de crecimiento para el propio desarrollo tumoral, la secreción paracrina para el desarrollo de otras estirpes celulares como TAMs, MDSC o Treg, importantes elementos involucrados en la inmunosupresión regional. Fuente: Adaptado de Duray *et al.*, 2010.

y antiinflamatorio; tiene amplia expresión en diversos tejidos, que resulta en una continua expresión local o sistémica y con acción particularmente importante al activar al NF- κ B y sus funciones como promotor de la proliferación, aunque en la fase temprana de la inflamación, la IL-6 desarrolla acción sinérgica con la sobreexpresión de IL-1 β y TNF, actuando como un *checkpoint* inmunológico, ya que activa mecanismos

bloqueadores de la acción proinflamatoria dirigida al crecimiento tumoral (Taniguchi & Karin, 2018; Yao *et al.*, 2010; Kumari, Dwarakanath, Das & Bhatt, 2016). La **interleucina 8 (IL-8)** evita la trans migración y especialización de células dendríticas, aunque su secreción paracrina beneficia la agregación tumoral o inflamatoria por quimiotaxis; promueve la angiogénesis de la red vascular al interactuar con el factor de

crecimiento del endotelio vascular (VGEF), lo que contribuye con el microambiente tumoral primario y la implantación metastásica. Puede reclutar células mieloides supresoras (MDSCs) en el microambiente tumoral, limitando la acción de linfocitos T citotóxicos y células *natural killer* (NK), principales promotores de la respuesta inmune antitumoral (Kundu & Surh, 2012; Waugh, D. & Wilson, 2008; Alfaro *et al.*, 2017). **El Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)** induce apoptosis o necrosis por vías clásicas o alternas, además de la expresión de otras interleucinas inflamatorias, incluyendo al **Interferón Gamma (INF- γ)**, que promueve la inmunovigilancia. El TNF- α activa la expresión endotelial de moléculas de adhesión para leucocitos, dirigidos a células tumorales; sin embargo, durante el desarrollo tumoral, la expresión paracrina y autocrina de TNF- α desde células neoplásicas puede modular la respuesta efectora, ayuda a evadir la respuesta inmune, permite establecer un medio menos hostil para el desarrollo de las células madre tumorales o *cancer stem cells* y promueve la estructura del microambiente tumoral (Korniluk *et al.*, 2017; Allavena *et al.*, 2011; Bertazza & Mocellin, 2010; Lebrech *et al.*, 2015).

Leucocitos infiltrados en tumores (TILs)

Células mieloides asociadas a tumor

La inmunidad tumoral es un versátil mecanismo adaptativo que permite la supervivencia de las células tumorales a partir de la modulación y el bloqueo de la respuesta innata y adaptativa del huésped. A partir de un microambiente tumoral establecido se repolarizan todas las funciones efectoras proinflamatorias, como la expresión de interleucinas y radicales libres, con el objeto de favorecer la quimiotaxis, la agregación y el reclutamiento celular, a fin de mantener una expresión autocrina constante que le posibilite establecer un medio adecuado para su defensa y supervivencia contra la respuesta inmune del huésped (Shalapour & Karin, 2015). Esta repolarización permite el reclutamiento de **células mieloides asociadas a tumor (TAMCs)** en el microambiente tumoral, para

desarrollar capacidades inmunosupresoras que bloqueen el reconocimiento de la población tumoral y la posibilidad de montar una respuesta antitumoral efectiva (Grivennikov, Greten & Karin, 2010; Diakos, Charles, McMillan & Clarke, 2014).

Las TAMCs, que también forman parte de **los leucocitos infiltrados en tumores (TILs)**, componen cinco distintas poblaciones mieloides: macrófagos asociados a tumor (TAMs), monocitos que expresan el receptor Tie2 de la angiopoyetina 2 (TEMs), células supresoras derivadas de médula ósea (MDSCs), neutrófilos asociados a tumor (TANs) y células dendríticas asociadas a tumor (Shalapour & Karin, 2015; Landskron *et al.*, 2014; Kim & Bae, 2016).

Macrófagos asociados a tumor (TAMs)

Los macrófagos tisulares son células fagocíticas de la respuesta inmune innata que se diferencian desde monocitos circulantes después de migrar a los tejidos. Los macrófagos activados son referidos como proinflamatorios o de tipo M1 (estimulados por LPS-lipopolisacáridos- e IFN- γ) o bien, antiinflamatorios o de tipo M2 (estimulados por IL-4 o IL-13). Durante la carcinogénesis los macrófagos M1 participan en la eliminación de las células neoplásicas, pero una vez que el tumor progresa, el microambiente tumoral induce la repolarización de dichas células a un fenotipo M2 o TAMs (Gonzalez, Hagerling & Werb, 2018). Estas células promueven diferentes vías protumorales, como la angiogénesis y linfangiogénesis; estimulan la proliferación de células neoplásicas a través de factores como el de crecimiento epidérmico (EGF, por sus siglas en inglés), incentivan la transición epitelio-mesenquima y la remodelación de la matriz extracelular facilitando la infiltración local y metástasis, además de inducir inmunosupresión de linfocitos T efectoras y maduración de células dendríticas, a través de la secreción de IL-10, TGF- β y la expresión de PD-L1 (Gonzalez, Hagerling & Werb, 2018; Kim & Bae, 2016).

Neutrófilos asociados a tumor (TANs)

Los neutrófilos son células fagocíticas esenciales de la inflamación que participan en diversas tareas. En su papel de TANs infiltrados en el lecho tumoral, se ha propuesto que también podrían ser clasificados como tipo N1 y N2 para describir poblaciones protumorales y antitumorales, respectivamente. A diferencia de las propiedades proinflamatorias descritas extensamente para los neutrófilos, los TANs tienen efectos inmunosupresores al estar inmersos en el microambiente tumoral. En estados iniciales de la carcinogénesis, los TANs suelen ser citotóxicos; pero en tumores establecidos, el fenotipo se dirige a la supresión, además, contribuyen a la angiogénesis por secretar metalopeptidasas de matriz como la MMP9 y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Asimismo, pueden inhibir células T por la interacción a través de la expresión de PD-L1 (Gonzalez, Hagerling & Werb, 2018; Kim & Bae, 2016).

Células reguladoras asociadas a tumor

Los linfocitos T son los TIL que suelen encontrarse con mayor frecuencia en el microambiente tumoral. Los principales efectores antitumorales son los linfocitos T CD8+, en contraste con los linfocitos T CD4+ que tienden a asociarse con inmunosupresión, aunque estos últimos tienen la capacidad de regular ambos estados. Adicionalmente, una subpoblación de linfocitos T reguladores con fenotipo CD4+, CD25+, FOXP3+, también conocidos como linfocitos Treg, han adquirido relevancia por su actividad altamente inmunosupresora (Defourny *et al.*, 2019). Los Tregs pueden inducir la conversión de linfocitos T CD4+ a fenotipo supresor a través de la secreción particular de TGF- β . Además, las células neoplásicas suelen fallar para expresar moléculas coestimuladoras a células T, lo que induce su estado de anergia; a través de la secreción de IL-10 y TGF- β pueden provocar el cambio de fenotipo de Th1 a Th2, considerado inmunorregulador; también la presentación de moléculas inhibitorias de muerte

celular programada (PD-L1) puede ocasionar eliminación o anergia (Gonzalez, Hagerling & Werb, 2018; Vinay *et al.*, 2015).

Inflamación tumoral

Inflamación asociada a angiogénesis tumoral

Los vasos sanguíneos de nueva formación son de vital importancia para la conformación del estroma del microambiente tumoral, además de brindar el soporte nutricional y oxígeno necesario a las células tumorales. La angiogénesis tumoral es consecuencia de la sobreexpresión de IL-8, IL-6 y TNF- α , las cuales inducen la síntesis del factor de crecimiento de fibroblastos (VEFG) y la expresión de su receptor VEFG (VEGFR), como parte de la respuesta efectora inflamatoria modulada por las células tumorales y que, de manera ordenada, van estructurando una compleja red de vasos sanguíneos que mantienen la nutrición necesaria para el tumor (Pesic & Greten, 2016). Por otra parte, las células tumorales han modulado una respuesta adaptativa que en bajas concentraciones de oxígeno activa el factor inducible de hipoxia (HIF1 α) para que inmediatamente promueva la expresión de IL-6 y TNF- α por vías de señalización alternas que permite la síntesis de VEFG y VEGFR para la aparición de vasos sanguíneos de nueva formación en el microambiente, asegurando así una suplementación constante de nutrientes y oxígeno bajo cualquier condición biológica adversa (McMillan & Clarke, 2014; Pesic & Greten, 2016).

Inflamación asociada a metástasis:

microambiente de los nichos tumorales

En este punto hay que establecer la preexistencia de un proceso tumoral que ha evolucionado por las diferentes etapas de la transformación biológica del cáncer; esta asociación tiene la función principal de mantener el microambiente tumoral a partir de la modulación de las funciones de defensa, supervivencia y proliferación local o sistémica (Hanahan & Weinberg, 2011).

Los nichos tumorales son grupos de células neoplásicas con cambios fenotípicos o genotípicos en fase de implantación o implantadas en el órgano diana durante el desarrollo del tumor. De estos nichos se deriva el microambiente tumoral, el cual no es más que la integración de células de diferentes estirpes histológicas (epitelial, mesenquimatosas, mieloides, etcétera) con las células tumorales, para conformar un estroma tumoral que da estructura, defensa y facilita la proliferación e invasión del tumor primario (Balkwill, Capasso & Hagemann, 2012). De esta integración, los elementos promotores y efectores de la respuesta inflamatoria, como citocinas, factores de transcripción, especies reactivas, células inmunes, fibroblastos y vasos sanguíneos, concatenan vías de señalización que ordenan y regulan positivamente la homeostasis del microambiente tumoral, con el fin de promover el desarrollo del tumor en el órgano diana (Balkwill, Capasso & Hagemann, 2012; Huang, Cao & Tang, 2017).

Inflamación asociada a la transición epitelio-mesénquima

La transición epitelio-mesénquima es un evento importante durante la invasión tumoral local y sistémica. Las células tumorales se reprograman para adquirir en algunos escenarios biológicos características de fibroblastos, lo que les permite la modificación estructural de su citoesqueleto para atravesar la barrera endotelial y así entrar en el torrente sanguíneo para iniciar la implantación tumoral en los órganos diana o la metástasis (Kalluri & Weinberg, 2009). Esta transición se deriva de la sobreexpresión de IL-6 y TNF- α , que en asociación con radicales libres (ROS y NO) favorecen la expresión de moléculas de adhesión tardía, como E-cadherina, la cual a nivel del endotelio de los vasos sanguíneos propicia cambios estructurales de la membrana y de las uniones desmosomales; lo anterior facilita el rodamiento y trans migración de las células tumorales a la circulación sanguínea de forma directa. Asimismo, la expresión del factor de crecimiento transformante

(TGF- β) induce la síntesis de actina y tubulina por parte de las células tumorales, lo cual les permite la reordenación del citoesqueleto para ser más flexible y poderse elongar o contraer durante la intravasación y extravasación (Kalluri & Weinberg, 2009; Voulgari & Pintzas, 2009).

Inflamación asociada a la quimiorresistencia tumoral

Las células neoplásicas tienen la capacidad de modular los eventos inflamatorios para asegurar su supervivencia y proliferación en el huésped. Uno de los procesos más importantes de la persistencia tumoral es la quimiorresistencia, la cual se deriva de una serie de respuestas autocrinas y paracrinas tumorales mediadas por el microambiente tumoral (Burkholder *et al.*, 2014; Jinushi, 2014). A través de la expresión de citocinas, que estimulan vías de señalización que tienen como nodo central la transcripción de factores como el NF κ B, se sintetizan proteínas que favorecen el pH ácido del microambiente, la angiogénesis y promueven el reclutamiento de células tumorales e inflamatorias que alteran la sensibilidad y especificidad de los agentes quimioterapéuticos. Además, la reprogramación metabólica y genotípica de las *cancer stem cells* y sus clones tumorales les permiten adquirir capacidades de adaptabilidad, con el objeto de controlar y bloquear los medicamentos antitumorales (De Visser, K. D. & Jonkers, 2009; Butera, G., Pacchiana, R. & Donadelli, 2018).

Conclusión

El proceso inflamatorio está conformado por una serie de elementos y eventos complejos que involucran la participación del sistema inmunológico innato y adaptativo, con la finalidad de eliminar estímulos nocivos, hasta reestablecer la homeostasis tisular. Dichos eventos se encuentran finamente regulados entre los promotores y los supresores de la respuesta inmune. Es así que su participación en la iniciación, promoción y desarrollo del cáncer representa una red de interacciones que solo

puede ser entendida en conjunto, reconociendo las funciones normales de los elementos inflamatorios y el potencial de las células neoplásicas para dirigir dichas funciones a favor de su perpetuación.

Un mejor entendimiento del papel de las células inflamatorias en el microambiente tumoral posibilitará encontrar nuevos blancos terapéuticos, con el fin de probar distintas estrategias para un control más exitoso del cáncer.

Referencias

Aggarwal, B., Shishodia, S., Sandur, S., Pandey, M. & Sethi, G. (2006). Inflammation and cancer: how hot is the link? *Biochemical pharmacology*, 72(11), 1605-1621.

Alfaro, C., Sanmamed, M., Rodriguez-Ruiz, M., Teijeira, Á., Oñate, C., González, Á., Ponz, M., Schalper, K., Pérez-Gracia, J. & Melero, I. (2017). Interleukin-8 in cancer pathogenesis, treatment and follow-up. *Cancer treatment reviews*, 60, 24-31.

Allavena, P., Germano, G., Marchesi, F. & Mantovani, A. (2011). Chemokines in cancer related inflammation. *Experimental cell research*, 317(5), 664-673.

Balkwill, F., Capasso, M. & Hagemann, T. (2012). The tumor microenvironment at a glance. *Journal of Cell Science*, 125, 5591-5596.

Bertazza, L. & Mocellin, S. (2010). The dual role of tumor necrosis factor (TNF) in cancer biology. *Current medicinal chemistry*, 17(29), 3337-3352.

Burkholder, B., Huang, R., Burgess, R., Luo, S., Jones, V., Zhang, W., Lv, Z., Gao, C., Wang, B., Zhang, Y. & Huang, R. (2014). Tumor-induced perturbations of cytokines and immune cell networks. *Biochimica et biophysica acta*, 1845(2), 182-201.

Butera, G., Pacchiana, R. & Donadelli, M. (2018). Auto-crine mechanisms of cancer chemoresistance. *Seminars in cell & developmental biology*, 78, 3-12.

Chen, D. S. & Mellman, I. (2013). Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*, 39(1), 1-10.

Chen, D. S. & Mellman, I. (2017). Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature*, 542, 321-330.

Defourny, S., Romanucci, M., Grieco, V., Quaglione, G., Santolini, C. & Salda, L. D. (2019). Tumor Microenvironment Interaction: Analysis of Mast Cell Populations in Normal Tissue and Proliferative Disorders of the Canine Prostate. *Veterinary Sciences*, 6, 16.

De Visser, K. D. & Jonkers, J. (2009). Towards understanding the role of cancer-associated inflammation in chemoresistance. *Current pharmaceutical design*, 15(16), 1844-1853.

Diakos, C., Charles, K., McMillan, D. & Clarke, S. (2014). Cancer-related inflammation and treatment effectiveness. *The Lancet. Oncology*, 15(11), e493-503.

Duray, A., Demoulin, S., Hubert, P., Delvenne, P. & Saussez, S. (2010). Immune Suppression in Head and Neck Cancers: A Review. *Clinical and Developmental Immunology*, 1-15. doi:10.1155/2010/701657

Fernandes, J. V., Cobucci, R., Jatobá, C. A., Fernandes, T. A., Azevedo, J. W. & Araújo, J. M. (2015). The Role of the Mediators of Inflammation in Cancer Development. *Pathology & Oncology Research*, 21, 527-534.

Germano, G., Allavena, P. & Mantovani, A. (2008). Cytokines as a key component of cancer-related inflammation. *Cytokine*, 43(3), 374-379.

Gonzalez, H., Hagerling, C. & Werb, Z. (2018). Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression. *Genes & development*, 32 (19-20), 1267-1284.

Greten, F. & Grivennikov, S. (2019). Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences. *Immunity*, 51(1), 27-41.

Grivennikov, S. I., Greten, F. R. & Karin, M. (2010). Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell*, 140(6), 883-899.

- Hanahan, D. & Weinberg, R. (2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, 144, 646-674.
- Huang, A., Cao, S., & Tang, L. (2017). The tumor micro-environment and inflammatory breast cancer. *Journal of Cancer*, 8, 1884-1891.
- Jinushi, M. (2014). Role of cancer stem cell-associated inflammation in creating pro-inflammatory tumorigenic microenvironments. *Oncoimmunology*, 3. <https://doi.org/10.4161/onci.28862>
- Kalluri, R. & Weinberg, R. (2009). The basics of epithelial-mesenchymal transition. *The Journal of clinical investigation*, 119(6), 1420-1428.
- Kim, J. & Bae, J. (2016). Tumor-Associated Macrophages and Neutrophils in Tumor Microenvironment. *Mediators of Inflammation*. <https://doi.org/10.1155/2016/6058147>
- Korniluk, A., Koper, O., Kemon, H. & Dymicka-Piekarska, V. (2016). From inflammation to cancer. *Irish Journal of Medical Science*, 186, 57-62.
- Kumari, N., Dwarakanath, B., Das, A. & Bhatt, A. (2016). Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic resistance. *Tumor Biology*, 37, 11553-11572.
- Kundu, J. K. & Surh, Y. (2012). Emerging avenues linking inflammation and cancer. *Free radical biology & medicine*, 52(9), 2013-2037.
- Landskron, G., Fuente, M. D., Thuwajit, P., Thuwajit, C. & Hermoso, M. (2014). Chronic Inflammation and Cytokines in the Tumor Microenvironment. *Journal of Immunology Research*. <https://doi.org/10.1155/2014/149185>
- Lebrec, H., Ponce, R., Preston, B. D., Iles, J., Born, T. & Hooper, M. (2015). Tumor necrosis factor, tumor necrosis factor inhibition, and cancer risk. *Current Medical Research and Opinion*, 31, 557-574.
- Lingappan, K. (2018). NF- κ B in Oxidative Stress. *Current opinion in toxicology*, 7, 81-86.
- Ortiz-Montero, P., Londoño-Vallejo, A. & Vernot, J.-P. (2017). Senescence-associated IL-6 and IL-8 cytokines induce a self- and cross-reinforced senescence/inflammatory milieu strengthening tumorigenic capabilities in the MCF-7 breast cancer cell line. *Cell Communication and Signaling*, 15(1), 17.
- Pesic, M. & Greten, F. R. (2016). Inflammation and cancer: tissue regeneration gone awry. *Current Opinion in Cell Biology*, 43, 55-61.
- Porta, C., Larghi, P., Rimoldi, M., Grazia Totaro, M., Allavena, P., Mantovani, A. & Sica, A. (2009). Cellular and molecular pathways linking inflammation and cancer. *Immunobiology*, 214(9-10), 761-777.
- Raposo, T. P., Beirão, B. C. B., Pang, L. Y., Queiroga, F. L., & Argyle, D. J. (2015). Inflammation and cancer: Till death tears them apart. *The Veterinary Journal*, 205(2), 161-174.
- Reuter, S., Gupta, S. C., Chaturvedi, M. M., & Aggarwal, B. B. (2010). Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *Free Radical Biology and Medicine*, 49(11), 1603-1616.
- Shalapour, S. & Karin, M. (2015). Immunity, inflammation, and cancer: an eternal fight between good and evil. *The Journal of clinical investigation*, 125(9), 3347-55.
- Taniguchi, K. & Karin, M. (2018). NF- κ B, inflammation, immunity and cancer: coming of age. *Nature Reviews Immunology*, 18, 309-324.
- Valavanidis, A., Vlachogianni, T. & Fiotakis, K. (2009). Tobacco Smoke: Involvement of Reactive Oxygen Species and Stable Free Radicals in Mechanisms of Oxidative Damage, Carcinogenesis and Synergistic Effects with Other Respirable Particles. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 6, 445-462.
- Valavanidis, A., Vlachogianni, T., Fiotakis, K. & Loidas, S. (2013). Pulmonary Oxidative Stress, Inflammation and Cancer: Respirable Particulate Matter, Fibrous Dusts and Ozone as Major Causes of Lung Carcinogen-

esis through Reactive Oxygen Species Mechanisms. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10, 3886-3907.

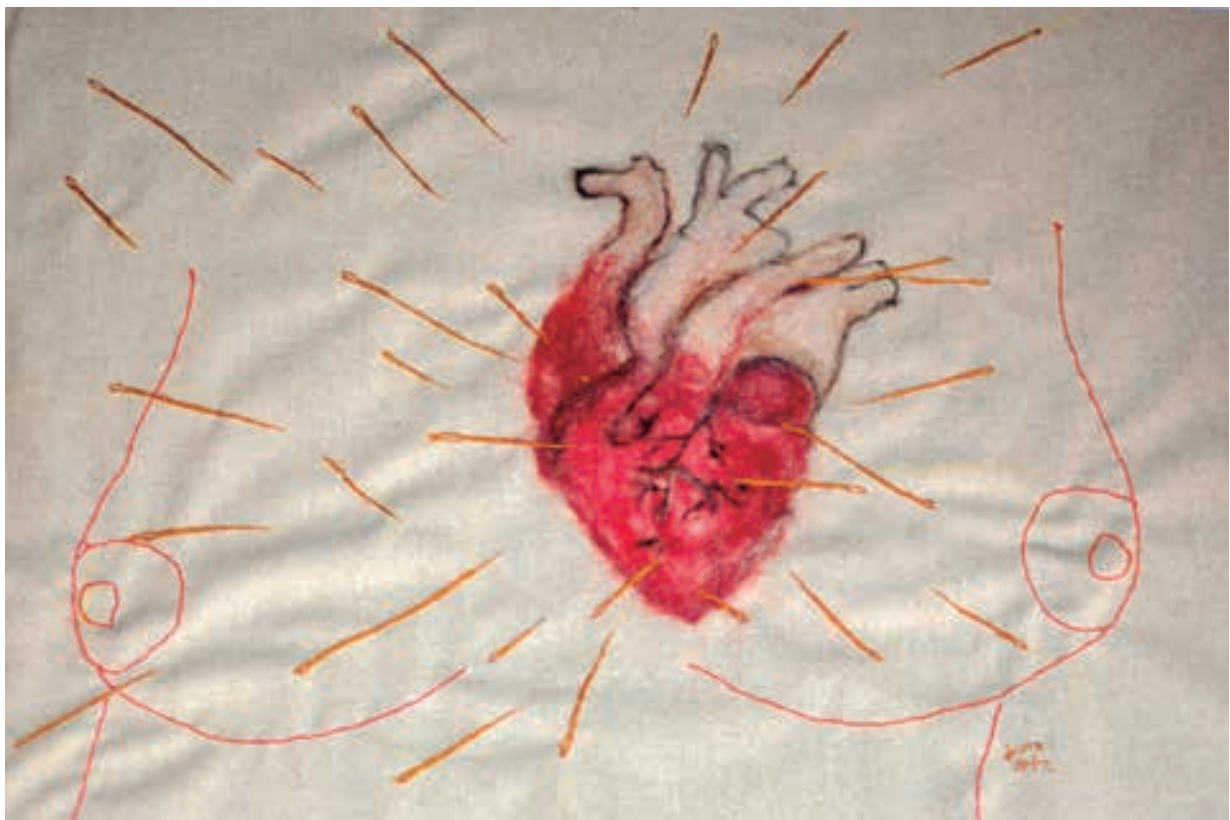
Vinay, D., Ryan, E., Pawelec, G., Talib, W. H., Stagg, J., Elkord, E., Lichtor, T., Decker, W., Whelan, R., Kumara, H. S., Signori, E., Honoki, K., Georgakilas, A., Amin, A., Helferich, W., Boosani, C., Guha, G., Ciriolo, M., Chen, S. S., Mohammed, S., Azmi, A., Keith, W., Bilsland, A., Bhakta, D., Halicka, D., Fujii, H., Aquilano, K., Ashraf, S., Nowsheen, S., Yang, X., Choi, B.K. & Kwon, B. (2015). Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies. *Seminars in cancer biology*, 35 Suppl, S185-S198.

Voulgari, A. & Pintzas, A. (2009). Epithelial-mesenchymal transition in cancer metastasis: mechanisms,

markers and strategies to overcome drug resistance in the clinic. *Biochimica et biophysica acta*, 1796(2), 75-90.

Waugh, D. & Wilson, C. (2008). The Interleukin-8 Pathway in Cancer. *Clinical Cancer Research*, 14, 6735-6741.

Yao, Z., Fenoglio, S., Gao, D., Camiolo, M., Stiles, B., Lindsted, T., Schleder, M., Johns, C., Altorki, N., Mittal, V., Kenner, L. & Sordella, R. (2010). TGF- β IL-6 axis mediates selective and adaptive mechanisms of resistance to molecular targeted therapy in lung cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107, 15535-15540.



Corazón de María
Gráfica textil
Lana
52 x 68 cm
2018