

ARTICULO DE REVISIÓN

Infección, inflamación crónica, cáncer y linfomas

Dra. Lourdes S. Faurés Vergara¹

RESUMEN

Debido a la gran incidencia que tiene el cáncer a nivel mundial es de vital importancia el estudio de la interrelación entre los aspectos claves que vinculen a los microorganismos infecciosos, la inflamación crónica, el cáncer y los linfomas. De ahí que se haya decidido efectuar una revisión bibliográfica que nos permitiera realizar una valoración patofisiológica de los agentes infecciosos y de la respuesta inflamatoria crónica en la linfomagénesis con particular énfasis en el virus de Epstein Barr y el *Helicobacter pylori*. Sin dudas una profundización en los conocimientos patofisiológicos sobre la inducción o transformación maligna por agentes infecciosos implicará terapias futuras más eficientes.

DeCS:

HERPESVIRUS HUMANO 4
HELICOBACTER PYLORI
INFECCIONES BACTERIANAS/
etiología
INFLAMACION
LINFOMA

SUMMARY

Due to the high incidence of cancer worldwide, it is vitally important to study the interplay between the key issues that linked infectious agents, chronic inflammation, cancer and lymphomas. Hence it was decided to make a literature review to allow us making a pathophysiological assessment of the infectious agents and the chronic inflammatory response in the lymphomagenesis, with particular emphasis on Epstein Barr virus (EBV) and *Helicobacter pylori*. Undoubtedly a further pathophysiological knowledge about the induction or malignant transformation due to infectious agents will imply more efficient future therapies.

MeSH:

HERPESVIRUS 4, HUMAN
HELICOBACTER PYLORI
BACTERIAL INFECTIONS/etiology
INFLAMMATION
LYMPHOMA

La prevención y el tratamiento temprano de enfermedades producidas por agentes infecciosos son las formas más fáciles de evitar la carcinogénesis y la progresión tumoral en diversos tipos de malignidades. La incidencia de enfermedades infecciosas producidas por el *Helicobacter pylori* (HP) y el virus de Epstein Barr (VEB) es alta, ellos causan enfermedades inflamatorias crónicas en diferentes órganos, linfoides o no, con compromiso local o sistémico; la

inflamación persistente y la desregulación inmune que ellos producen activan mecanismos oncogénicos.^{1,2}

La Biología Molecular ha brindado los conocimientos acerca del modo en que los mecanismos de acción viral (por ejemplo el VEB, que es un factor etiopatogénico en los linfomas) contrarrestan las barreras moleculares de la célula huésped para favorecer su transformación maligna, ya sea al bloquear las señales moleculares proapoptóticas o al estimular la subunidad catalítica transcriptasa reversa de la holoenzima telomerasa (hTER) para impedir el acortamiento de los telómeros y, con ello, la senescencia, y provocar así la inmortalidad y el alargamiento de vida de la célula transformada, así como las interacciones variables que afectan los mecanismos regulatorios de la transcripción epigenética.^{3,4} Esos mismos efectos moleculares favorecedores de la transformación maligna, ya revelados, son las dianas sobre las que deben orientarse múltiples investigaciones para interferir la actividad viral oncogénica.

La infección es uno de los estímulos patológicos que se expresa morfológicamente por una respuesta inflamatoria asociada a una respuesta inmune con consecuencias patológicas, la inflamación crónica inducida por infección persistente o desórdenes autoinmunes puede resultar en tejido linfoide organizado y un microambiente que facilite linfomagénesis;⁴⁻⁸ más del 20% de todos los cánceres humanos son producidos por agentes infecciosos. Las características del microorganismo infeccioso, ya sea como agente inicial en la transformación maligna o como cofactor y la naturaleza específica de la respuesta inmune del huésped (o ambos) son importantes determinantes de riesgo para la transformación neoplásica. Muchos aspectos patofisiológicos vinculan inflamación y cáncer al converger en la activación del factor de transcripción nuclear NFkB, que desempeña un activo rol en la inflamación, como promotor de tumor y en la inmunidad innata.^{6,7,9}

Virus de Ebstein Barr (VEB) y desórdenes linfoproliferativos asociados

Se proponen las siguientes funciones del virus como causantes de desregulación inmune:

- Activación de células B vírgenes y su conversión en linfoblastos proliferantes. Induce señales de sobrevida necesarias para que los linfoblastos infestados se diferencien en células de memoria.
- Mantenimiento de la infección viral por estas células de memoria recirculantes en una forma no patogénica y no detectable por el sistema inmune al hacer que escapen de la vigilancia inmunológica.

A pesar de la infección circunstancial de linfocitos T y de células epiteliales por VEB este virus tiene una mayor predilección por las células B, de manera que ellas actúan como reservorio para que el virus persista.¹⁰ La persistencia de genes latentes de VEB en células B resulta en un estado de portador y, en cierta forma, la transformación a linfoma maligno puede ocurrir. El ácido desoxirribonucleico (ADN) viral pierde la capacidad de reconstruir la partícula viral entera y queda a veces en un estado episomal con raros fragmentos de genoma virales integrados en el ADN celular.

Los desórdenes linfoproliferativos constituyen la mayoría de las neoplasias asociadas al virus y se subdividen en: de células B -incluye linfomas Hodgkin-, de células T/NK y los asociados a virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La coexistencia de VEB+ y VIH+ incrementa la transformación maligna. El VEB, a través de sus programas transcripcionales, provoca una desregulación del sistema inmune que propicia la transformación neoplásica de las células B; debido a la infección preferencial de estas células, los desórdenes linfoproliferativos B predominan.

La persistencia del virus de Epstein Barr como una infección latente está asociada con la transformación neoplásica. Las células B reconocen el antígeno viral a través del complejo receptor de antígeno de la célula B. Cada receptor posee una especificidad antigénica, que procede, en parte, de los reordenamientos somáticos de los genes de las inmunoglobulinas. El complejo receptor consta de la IgM de membrana, un heterodímero de proteínas no polimórficas transmembrana: Igalfa e Igbeta; estas cadenas, aunque no se unen al antígeno, son imprescindibles para la transducción de la señal a través del receptor. Además, las células B expresan también otras diversas moléculas no polimórficas esenciales para su función como: los receptores del complemento, los receptores Fc y CD40. El receptor del complemento 2(CD21) es, al mismo tiempo, el receptor del VEB, lo que facilita mucho la infección de estas células por el virus. La molécula CD40, un miembro de la familia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNFR), desempeña un importante papel entre las células T colaboradoras y las células B. Las células T colaboradoras activadas expresan el ligando CD40 que se une de manera específica al receptor CD40 expresado por las células B.¹¹⁻¹⁴

Los virus tumorales han evolucionado para atacar los puntos de control más críticos del crecimiento y la proliferación de la célula huésped. Las modificaciones epigenéticas son producidas por antígenos nucleares de VEB EBNA2 y EBNA3c que alteran la acetilación de histonas y la estructura cromatínica. Otras oncoproteínas virales con efectos similares incluyen las asociadas al virus linfotrópico humano tipo1 (HTLV-1) y las proteínas del virus del herpes asociadas al sarcoma de Kaposi/herpes virus humano tipo 8 (KSHV).¹⁵ MicroRNA (miRNA) del VEB pueden alterar las vías regulatorias críticas; entre las dianas del VEB miRNA hay reguladores de la vías de proliferación, de transcripción y de componentes de las señales de transducción celular. Como otros virus que inducen cáncer el VEB tiene cofactores genéticos y ambientales.

Desórdenes linfoproliferativos de células linfoides B asociado al VEB

Proceso linfoproliferativo

Tipo de latencia

Linfoma Hodgkin

tipo II

Linfoma Burkitt

tipo I

Desórdenes linfoproliferativos postransplante

tipo III/tipo II

Granulomatosis linfomatoide

tipo III

Pitorax asociado a linfoma

tipo III

VEB senil asociado a desórdenes linfoproliferativos B

tipo III/tipo II

Desórdenes linfoproliferativos de células T / NK	
Proceso linfoproliferativo	Tipo de latencia
Linfoma de células T angioinmunoblástico	presunto tipo II
Linfoma extranodal nasal de células NK	tipo I
Linfoma de célula T hepatoesplénico	desconocido
Linfoma Tγδ no hepatoesplénico	tipo II
Linfoma de células T tipo enteropatía	presunto tipo II
Linfoma de células T periférico	tipo II
Desórdenes linfoproliferativos relacionados con VEB asociado a VIH	
Proceso linfoproliferativo	Tipo de latencia
Linfoma primario del sistema nervioso central (SNC)	tipo III
Linfoma primario de efusión (*)	tipo II
Linfoma plasmablástico (*)	

(*) Asociados también con el herpes virus humano tipo 8 (HHV-8)

En el linfoma Hodgkin clásico el VEB juega un importante rol en el rescate de células B en estadio preapoptótico. Las células neoplásicas exhiben latencia tipo II que incluyen las oncoproteínas virales LMP1, LMP2, EBNA1 y EBERs.

Los roles de las proteínas latentes de la membrana se pueden definir de la siguiente manera:

- LMP1 y LMP2 simulan y reemplazan señales de sobrevivencia inducidas por CD40 y BCR, respectivamente. LMP1, considerada la proteína transformante principal del VEB, es el mayor productor de cambios celulares inducidos por el virus. LMP1 también impide apoptosis por aumento de proteína antiapoptótica BCL2 y mediante la activación de la vía de señalización de NFκB; esta misma vía juega un importante rol en la inducción de proliferación de células RS. Otro rol potencial de LMP1 es el bloqueo de CD99; la pérdida de CD99 está relacionada con generación de células B con clásico inmunofenotipo de Hodgkin.^{16,17}
- LMP2 mantiene el status de latencia del VEB.

En el linfoma de Burkitt el VEB ha sido detectado en la mayoría de todos los casos de enfermedad endémica, en el 15-20% de la variante esporádica y del 30-40% de la variante asociada con inmunodeficiencia. En los casos endémicos, la malaria, y en casos asociados a inmunodeficiencia, la infección por VIH,¹⁸ constituyen los factores predisponentes que provocan la desregulación inmune necesaria para la transformación neoplásica. Este virus no es un factor iniciador del proceso neoplásico, sino un cofactor que facilita la proliferación de células B de memoria (post centrogerminal). La activación constitutiva del oncogen cmyc a través de su translocación dentro de uno de los loci del gen de inmunoglobulina es el factor clave en la génesis del linfoma de Burkitt. La mayoría de los casos VEB+ solo expresan EBNA1 y EBERs (latencia tipo I).^{11,19}

La coexistencia del VEB Y el VIH aumenta la transformación maligna.¹⁸

Helicobacter pylori y linfoma MALT gástrico

El linfoma MALT ejemplifica la estrecha relación entre inflamación crónica y linfomagénesis. Por vía intrínseca los linfomas MALT se desarrollan a partir de dos vías moleculares que emergen de un medio inflamatorio oncogénico: una dependiente de la presencia de la t(11,18) y otra asociada con la presencia de fenotipo metilante.^{20,21}

El *Helicobacter pylori* conduce a gastritis crónica caracterizada por una fuerte respuesta inflamatoria y un incremento del recambio y el daño celular por especies reactivas al oxígeno. Su rol en la expansión clonal dependiente de antígeno está apoyada por el análisis del gen de cadenas pesadas de inmunoglobulina en células del linfoma y sufre mutación somática.²²

La infección por *Helicobacter pylori* produce una lesión epitelial que se acompaña de signos inflamatorios en la mucosa gástrica, las células linfoides B reactivas proliferan, por estimulación T dependiente de antígeno. Mutaciones acumulativas convierten a las células B proliferadas de policlonales a monoclonales, independientes de células T y del antígeno, resistentes a antibióticos y con posible transformación a linfoma MALT de alto grado (linfoma difuso de célula grande B), más invasivo y de peor pronóstico.²²

Los linfomas del tejido linfoide asociados a mucosa (MALT) constituyen una enfermedad con características distintivas clínicas y morfológicas; enfermedades inflamatorias crónicas o enfermedades autoinmunes están asociadas a este tipo de linfoma. La localización más frecuente es en el tracto gastrointestinal, pero pueden presentarse en otros sitios extranodales como los anexos oculares, la glándula salival, la tiroides, el timo, la mama, la próstata, la vejiga y el riñón.^{22,23}

La gastritis crónica, asociada a infección por *Helicobacter pylori*, precede a la aparición del linfoma. El *Helicobacter pylori* induce la proliferación de células B reactivas que se transforman en las células neoplásicas del linfoma MALT del estómago. Algunas anormalidades cromosómicas están presentes en el linfoma MALT gástrico, al menos tres translocaciones afectan un mecanismo común de señalización y se unifican bajo una patogénesis común: la activación constitutiva de la vía de señalización del factor nuclear de transcripción NFkB.¹⁶

El hallazgo consistente en que los anticuerpos anti-idiotipos de las inmunoglobulinas del linfoma MALT del estómago manifiestan una reacción cruzada específica con las células B reactivas de la gastritis relacionada al HP* sugiere que las células del linfoma MALT del estómago son células transformadas desde células B autoreactivas inducidas por la infección del HP. La expansión clonal de células tumorales inducida por antígeno es avalada por el análisis del gen IGH en células del linfoma, las que muestran mutaciones somáticas acumulativas. Otras condiciones inflamatorias crónicas o enfermedades autoinmunes han estado relacionadas con linfoma MALT (enfermedad de Sjogren e hiperplasia linfoide bronquial).^{24,25}

La proliferación celular del linfoma MALT del estómago ocurre en respuesta a cepas específicas de HP y se actúa como T-dependiente; la respuesta es dirigida por células T CD 4+, HP-específicas, que infiltran las células tumorales. La propagación es mediada por el CD 40L expresado en la superficie de las células T

activadas a través de la molécula CD 40 expresada en la superficie de las células B neoplásicas*. En estadios tempranos células T reactivas ante el microorganismo secretan citoquinas que activan receptores de proliferación en células B policlonales.^{21,24}

La vía más frecuente para el desarrollo del linfoma MALT resulta de desbalances alélicos, adquisición de fenotipo metilante o un número de diferentes trisomías que inducen la proliferación monoclonal de las mismas, primero dependientes del antígeno y sensible a antibióticos. Mutaciones acumulativas en estas células provocan la independencia de las células T y del antígeno (*H. pylori*) con proliferación monoclonal de células B resistente a antibióticos y con posible transformación a linfoma difuso de células grandes (LDCGB).

Las alteraciones cariotípicas que caracterizan a este linfoma incluye trisomías 3 y 18, las translocaciones t(11;18)(q21;q21), t(1;14)(p22;q32), t(14;18)(q32;q21), t(3;14)(q27;q32), t(3;14)(p14.1;q32). Al menos tres de estas translocaciones afectan un mecanismo común de señalización y se unifican bajo una común patogénesis: la activación constitutiva de la vía de señalización del factor nuclear de transcripción NFkB.^{14,15} El tumor se desarrolla junto a dos vías moleculares endógenas que emergen de un medio inflamatorio oncogénico: uno dependiente de la presencia de la t(11,18) y otro asociado con la presencia de fenotipo metilante.

Profundizar en los aspectos etiopatogénicos de infecciones asociadas a linfomas nos aclarará muchas dudas relacionadas con mecanismos moleculares complejos desregulados asociados a la transformación neoplásica inducida por agentes infecciosos.

Solamente la inflamación causada por infección está asociada con inducción de una respuesta inmune con consecuencias patológicas: autoinmunidad, daño tisular inflamatorio y sepsis. Los inductores exógenos de inflamación pueden ser microbianos y no microbianos. La respuesta inflamatoria ante los microbios varía según el prototipo molecular asociado al patógeno y el factor de virulencia.^{5,7}

Más del 20% de todos los cánceres humanos son causados por agentes infecciosos. Estos se originan después de un largo tiempo de infección y son oligoclonales o monoclonales en su origen; el cáncer es un efecto colateral más que una parte esencial de la infección viral. Los Toll like receptors (TLRs) son importantes en el reconocimiento de los patógenos microbianos que son agentes etiológicos en el cáncer humano, tales como: virus de Epstein Barr, virus de hepatitis B y C, virus del papiloma humano y *Helicobacter pylori*, entre otros.²⁵ La percepción de microorganismos por TLRs conduce a la activación de NF-kB, que es uno de los factores de transcripción nuclear clave en la inflamación ligada al cáncer y desempeña un activo rol como promotor de tumor, en la inflamación y en la respuesta inmune innata. El NFkB es además activado por la vía de señalización mediada por citoquinas inflamatorias TNFalfa e IL-1B y por alteraciones genéticas autónomas en células tumorales: amplificación, mutación o delección. Los factores endógenos claves en inflamación ligada a cáncer son precisamente el factor de transcripción NFkB y el STAT3 y las principales citoquinas inflamatorias: IL-1B, IL-6, IL-23, TNFalfa.^{22,25}

Comentario del autor

Si se considera que IL1 y TNF están involucrados en la inflamación, la proliferación y la angiogénesis y que son genes dianas del NFkB, trazar terapias antiinflamatorias o inmunoterapia encaminadas a bloquear la acción de los mismos reducirá la progresión de tumores, no solo hematológicos sino también en otros tumores sólidos en los que NFkB desempeña su rol etiopatogénico.

La profundización en conocimientos patofisiológicos sobre el rol que los agentes infecciosos y la respuesta inflamatoria crónica desempeñan en la inducción o la transformación maligna y su repercusión sobre el sistema inmune (desregulación inmunológica como promotor tumoral esencial) permitirá aplicar terapias alternativas a los pacientes con malignidades hematológicas, linfomas y leucemias, con menos efectos adversos que las terapias oncológicas convencionales. Aun quedan muchos enigmas que investigar para combatir el cáncer, dedicarse a actividades científicas encaminadas a este problema de salud mundial amerita consagración y consenso de equipos multidisciplinarios que incluya Biólogos Moleculares, Inmunólogos, Patólogos y Oncólogos para lograr este fin.

Prevenir o tratar tempranamente una infección o enfermedad inflamatoria crónica evitará la transformación neoplásica; una vez instaurada la neoplasia, conocer las posibles dianas terapéuticas para evitar la progresión tumoral será la única forma de lograr que el cáncer sea una enfermedad crónica no transmisible.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baud V, Karin M. Is NFkB a good target for cancer therapy? Hopes and pitfalls. Nat Rev Drug Discov [Internet]. 2009 Jan [citado el 12 de abril de 2010]; 8(1): [aprox. 31 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2729321/>
2. Siu LL, Chan JK, Kwong YL. Natural killer cell malignancies: clinicopathologic and molecular features. Histol Histopathol. 2002; 17:554.
3. Zidi I, Mestiri S, Bartegi A, Amo NBr. TNF-a and its inhibitors in cancer. [Internet] 2010 [citado el 23 de mayo de 2011]. Disponible en: www.springerlink.com/index/1067tk88m3618017.pdf
4. Downward J, Hahn WC. Genetic and cellular mechanisms of oncogenesis. Curr Opin Genet Dev [Internet]. 2009 Feb [citado el 23 de abril de 2010];19(1): [aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959437X09000033>
5. Montovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. Nature [Internet]. 2008 Jul [citado el 29 de mayo de 2010];454(7203): [aprox. 1 p.]. Disponible en: <http://www.nature.com/nature/journal/v454/n7203/abs/nature07205.html>
6. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. Nature [Internet]. 2002 Jun [citado el 12 de agosto de 2002];454(7203): [aprox. 30 p.]. Disponible en: <http://www.nature.com/nature/journal/v454/n7203/full/nature07201.html>
7. Bromberg J, Wang TC. Inflammation and cancer: IL-6 and STAT3 Complete the Link. Cancer Cell [Internet]. 2009 Feb [citado el 21 de agosto de 2010];15(2): [aprox. 1 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19185839>

8. Varney ML, Singh RK. The role of inflammation in tumor progression: targeting tumor-associated macrophages. *Clinical Research and Regulatory Affairs*; 2008 Aug 5.
9. Kalland KH, Ke XS, Oyan AM. Tumour virology–history, status and future challenges. *APMIS* [Internet]. 2009 May [citado el 12 de agosto de 2010];117(5-6): [aprox. 1 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19400863>
10. Chong López A, Borrajero Martínez I, Pérez Suarez J. Linfoma no Hodgkin extranodal de células T/Nk tipo nasal: presentación de un caso. *X Congreso Virtual Hispanoamericano*; 2010.
11. Sherif A, Rezk MD, Lawrence M, Weiss MD. Epstein-Barr virus associated lymphoproliferative disorders. *Hum Pathol*. 2007;38:1293–1304.
12. Feng YF, Wu QL, Zong YS. Correlation of immunophenotype of sinonasal non-Hodgkin's lymphoma to Epstein-Barr virus infection. *Ai Zheng* [Internet]. 2007 Nov [citado el 12 de junio de 2010];26(11): [aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17991313>
13. Jaffe ES. Pathobiology of peripheral T-cell Lymphomas. *Hematology*. [Internet]. 2006 [citado el 12 de agosto de 2002];1(317): [aprox. 14 p.]. Disponible en: <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/cgi/content/full/2006/1/317>
14. Abramson JS. T-Cell/Histiocyte-Rich B-Cell Lymphoma: biology, diagnosis and management. *The Oncologist* [Internet]. 2006 [citado el 9 de abril de 2010];11:[aprox. 23 p.]. Disponible en: <http://theoncologist.alphamedpress.org/content/11/4/384.full>
15. Dargent JL, Lespagnard L, Sirtaine N, Cantinieaux B, Li R, Hermans P. Plasmablastic microlymphoma occurring in human herpesvirus 8 (HHV-8)-positive multicentric Castleman's disease and featuring a follicular growth pattern. *APMIS* [Internet]. 2007 [citado el 29 de mayo de 2010];115(7): [aprox. 2 p.]. Disponible en: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0463.2007.apm_631.x/abstract?systemMessage=Wiley+Online+Library+will+be+disrupted+2+July+from+10-12+BST+for+monthly+maintenance
16. Zangani M, Carlsen H, Kielland A, Os A, Hauglin H, Blomhoff R, et al. Tracking early autoimmune disease by bioluminescent imaging of NF-KB activation reveals pathology in multiple organ systems. *Am J Pathol* [Internet]. 2009 Apr [citado el 12 de mayo de 2010];174(4): [aprox. 1 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19286564>
17. Mani H, Jaffe ES. Hodgkin Lymphoma: an update on its biology with new insights into classification. *Clin Lymphoma Myeloma* [Internet]. 2009 Jun [citado el 12 de abril de 2010];9(3): [aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19525189>
18. Wannakrairot P, Leong TY, Leong AS. The morphological spectrum of lymphadenopathy in HIV infected patients. *Pathology* [Internet]. 2007 Abr [citado el 20 de octubre de 2010];39(2): [aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17454752>
19. Sankaranarayanan S, Chandrasekar T, Srinivasa Rao P, Rooban T, Ranganathan K. Maxillary non-hodkins lymphoma. *J Oral Maxillofac Pathol (JOMFP)* [Internet]. 2005 [citado el 21 de junio de 2010]; 9(1): [aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.jomfp.in/article.asp?issn=0973-029X;year=2005;volume=9;issue=1;spage=34;epage=36;aulast=Sankaranarayana>
[n](#)
20. Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *Hematology* [Internet]. 2009 [citado el 19 de octubre de

2010];1(523): [aprox. 2 p.]. Disponible en:

<http://asheducationbook.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/2009/1/523>

21. Siddiqui MT, Pitelka LA, Gattuso P. Extranodal lymphomas: review of clinicopathologic and cytologic features. Diagn Cytopathol [Internet]. 2009 Mar [citado el 12 de octubre de 2010];37(3): [aprox. 1 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19156828>
22. Bauer S, Adrian N, Siebenborn U, Fadle N, Plesko M, Fischer E, et al. Sequential cancer immunotherapy: targeted activity of dimeric TNF and IL-8. Cancer Immunol [Internet]. 2009 Mar [citado el 15 de abril de 2010];9:[aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19267427>
23. Grulich AE, Vajdic CM, Cozen W. Altered immunity as a risk factor for non-Hodgkin lymphoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev [Internet]. 2007 Mar [citado el 25 de abril de 2010];16(3): [aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17337643>
24. Pérez Rodríguez R. The impact of immunotherapy in the control of advanced cancer: the Cuban experience. Proceedings of Oncology Congress Conference. La Habana; 2009.
25. Rakoff-Nahoum S, Medzhitov R. Toll-like receptors and cancer. Nat Rev Cancer. 2009 Jan;9:57.

DE LOS AUTORES

1. Especialista de II Grado en Anatomía Patológica. Profesora Auxiliar de la Filial en Sagua la Grande de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz" de Villa Clara. E-mail: lfauresv@capiro.vcl.sld.cu.