

Infección, inflamación y cáncer gástrico

Ezequiel Fuentes-Pananá, Ph,⁽¹⁾ Margarita Camorlinga-Ponce, Dr en C,⁽¹⁾
Carmen Maldonado-Bernal, Dr en Inm.⁽¹⁾

Fuentes-Pananá E, Camorlinga-Ponce M, Maldonado-Bernal C.
Infección, inflamación y cáncer gástrico.
Salud Publica Mex 2009;51:427-433.

Resumen

Existe una sólida relación entre la infección persistente, la inflamación crónica y el cáncer. *Helicobacter pylori* es la principal causa del cáncer gástrico, con 900 000 casos nuevos registrados cada año. Este patógeno estimula a las células del epitelio gástrico para secretar IL-8, un quimioatrayente de leucocitos que infiltra el tejido infectado de manera persistente. También se observan concentraciones elevadas de citocinas inflamatorias que promueven la pérdida de la homeostasis local debido a la alteración de la proliferación y apoptosis celular. No es claro el mecanismo por el cual esta reacción inflamatoria lleva al cáncer, pero los radicales libres de O₂ y N₂ podrían contribuir de modo directo al daño genómico de la mucosa. El virus de Epstein-Barr es otro microorganismo vinculado con el cáncer gástrico. En esta revisión se describen los mecanismos inflamatorios importantes que intervienen en el desarrollo de la tumoración, tal vez compartidos con otros patógenos, lo cual es de gran relevancia ya que alrededor de 25% de los cánceres se relaciona con infección.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*; inflamación; cáncer

Fuentes-Pananá E, Camorlinga-Ponce M, Maldonado-Bernal C.
Infection, inflammation and gastric cancer.
Salud Publica Mex 2009;51:427-433.

Abstract

A strong association between persistent infection, chronic inflammation and cancer has been described. *Helicobacter pylori* is the main cause of gastric cancer, with 900 000 new cases yearly. *Helicobacter* colonization triggers the gastric epithelial cells to secrete IL-8, a chemoattractant of immune cells, which persistently infiltrate the infected tissue. High levels of inflammatory cytokines are found, leading to loss of local homeostasis due to altered cell proliferation and apoptosis. It is not known how this local inflammatory response leads to cancer but the expression of mutagenic O₂ and N₂ free radicals might directly contribute to the irreversible mucosal genomic damage. Epstein Barr Virus is another pathogen associated with gastric cancer. We review here our current knowledge of inflammatory mechanisms at the site of infection that could be important to the development of cancer and that could be shared by other pathogens. This is of great importance since around 25% of cancers are associated with infection.

Key words: *Helicobacter pylori*; inflammation; cancer

El cáncer es un problema de salud pública. La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que cada año hay alrededor de 10 millones de casos nuevos.¹ En México, la mortalidad por tumores malignos se ha incrementado de 9.7% en 1990 a 12.9% en 2006.² Debido al proceso de transición demográfica y epidemiológica actual, se prevé un predominio de adultos mayores en

las próximas décadas, con el consecuente incremento del número de casos de cáncer y una mayor presión económica y demanda de servicios médicos.

El cáncer tiene origen multifactorial y su desarrollo depende de la interacción de los genes del organismo con el medio ambiente. Aun cuando existen cánceres de tipo hereditario, en los que la genética del paciente es el

(1) Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, Hospital de Pediatría, CMN S XXI, IMSS. México, DF.

Fecha de recibido: 21 de enero de 2009 • Fecha de aprobado: 16 de junio de 2009

Solicitud de sobretiros: Dra. Carmen Maldonado-Bernal. Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, Hospital de Pediatría, CMNSXXI, IMSS. Av. Cuauhtémoc 330, col. Doctores. 06720 México, DF.
Correo electrónico: cmaldobe@yahoo.com

principal determinante de su desarrollo, la mayor parte de las tumoraciones es de tipo esporádico, esto es, se origina a partir de cambios genéticos somáticos *de novo* promovidos por la exposición a carcinógenos ambientales, como los agentes infecciosos que contribuyen con 25% de todas las neoplasias (cuadro I).³

Una característica común en la infección por agentes oncogénicos virales y bacterianos es su proclividad a establecer infecciones que pueden durar toda la vida del individuo afectado. La infección por *Helicobacter pylori* (HP) y virus de Epstein-Barr (EBV) ocurre casi siempre en la infancia y las primeras manifestaciones tumorales se presentan después de los 50 años de edad. Este tipo de infecciones persistentes desencadena reacciones inflamatorias crónicas, en las cuales el sistema inmunitario logra confinar la infección a un número limitado de células, si bien no es efectivo en grado suficiente para erradicarlas del organismo.⁴ Esta respuesta inflamatoria crónica provoca un daño significativo y constante al órgano infectado, que puede propiciar la aparición del cáncer.

La relación infección-inflamación-cáncer se comprende mejor en el cáncer gástrico, que resulta de la infección por HP.⁵ En forma análoga, el EBV daña el tejido epitelial del estómago de manera directa y constante, quizá a través de la reacción inflamatoria a la infección.⁶ En la actualidad se reconoce que una gran variedad de tumoraciones inicia a partir de procesos de inflamación crónica.⁷

Cáncer gástrico

El cáncer gástrico (CG) es la segunda tumoración más frecuente en el mundo, con 900 000 casos nuevos notificados cada año.⁸ A pesar de su disminución en países industrializados, es todavía una de las causas más comunes de morbilidad y mortalidad en países de Asia

y Latinoamérica. En México, en las últimas décadas se ha informado un incremento de 4.43 a 9 casos por cada 100 000 habitantes.⁹

HP es el principal determinante de la aparición del CG.¹⁰ El riesgo de desarrollar CG es seis veces mayor en la población infectada con HP.¹¹ El EBV se ha detectado en relación con CG en un promedio de 10% de los casos, con variaciones de 4% en China y de casi 20% en Estados Unidos y Alemania. En países de Latinoamérica se ha notificado una de las incidencias más elevadas, en Chile, con 23.6%, y en Colombia, con 13%.^{6,12} En México, la incidencia se aproxima a 8%.¹³

El CG puede ser cardial (más cercano al esófago) y antral (más cercano al píloro duodenal), intestinal o difuso.⁴ En el cáncer de tipo intestinal, la lesión casi siempre está localizada en un solo foco y cursa a través de una serie de lesiones del epitelio diversas: gastritis superficial → gastritis atrófica → metaplasia → displasia → cáncer (secuencia de Correa⁴). Por lo regular, el CG difuso se distribuye en varios puntos del estómago y no se le ha atribuido algún tipo de lesión atrófica inicial que favorezca su desarrollo. La infección por HP se vincula con la aparición de CG intestinal y difuso y sobre todo con el cáncer distal más que el cardial. En cuanto al EBV, se desconoce si predispone a uno de estos tipos de CG.

Helicobacter pylori y cáncer gástrico. HP es una bacteria que infecta a más de la mitad de la población mundial, de manera primordial en países en vías de desarrollo.¹⁴ La colonización del epitelio gástrico por esta bacteria causa gastritis asintomática en la mayoría de los individuos infectados. Sin embargo, la distribución, gravedad y cronicidad de la gastritis inicial condicionan la aparición de daños más notorios en el epitelio, que pueden propiciar el desarrollo del adenocarcinoma gástrico.⁴ La infección por HP favorece el establecimiento de un cuadro inflamatorio crónico posiblemente causante del daño del epitelio gástrico que progresa al cáncer.⁵

La evolución de la infección por HP es muy variable; la mayoría de los individuos infectados permanece asintomática y sólo 10 a 20% progresa a la gastritis atrófica; de ellos, menos de 3% desarrolla CG.⁴ Las razones que explican esta evolución se desconocen, pero se sabe que factores relacionados con la bacteria (factores de virulencia), el hospedador (predisposición genética, reacción inflamatoria adjunta) y el medio ambiente (dieta y estilo de vida) influyen en grado considerable. Debido a evidencias epidemiológicas que relacionan HP con el CG, en 1994 la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) clasificó la bacteria como carcinógeno tipo I.

Cuadro I
AGENTES INFECCIOSOS RELACIONADOS
CON DIFERENTES NEOPLASIAS

Agente infeccioso	Cáncer relacionado
<i>Helicobacter pylori</i>	cáncer gástrico
Virus de la hepatitis B y C	carcinoma hepatocelular
Virus del papiloma humano	cáncer de cérvix
Virus de Epstein-Barr	carcinomas del tubo digestivo y linfomas
Virus del herpes humano 8	sarcoma de Kaposi
Esquistosoma	cáncer de conductos biliares

Factores de virulencia de la bacteria. La secuenciación del genoma completo de HP, el desarrollo de modelos animales y mutantes isogénicos, así como el estudio de aislados clínicos de las diferentes afecciones, han permitido identificar genes que participan en la patogenicidad de la bacteria y su nexa con el CG.¹⁵ Dentro de estos genes se encuentran los que codifican a las adhesinas, las cuales posibilitan una adherencia bacteriana a la célula epitelial más estable.⁵ OipA es uno de los factores principales que inducen la secreción de IL-8 por la célula epitelial, suceso clave en el inicio de la reacción inflamatoria.⁵

En células infectadas *in vitro*, VacA induce la vacuolización masiva de estas células y propicia su muerte por apoptosis. Existen cuatro variantes alélicas de este gen; los aislados clínicos con la variante s1m1 son los que más se vinculan con el desarrollo de cáncer gástrico y mayor capacidad de vacuolización *in vitro*.⁵

El gen *cagA* reside dentro de la isla de patogenicidad *cag* (*cagPAI*), que es una región del cromosoma que codifica 27 a 31 proteínas que participan en la formación de un sistema de secreción tipo IV. Este sistema funciona como una jeringa molecular que inyecta CagA, lipoproteínas y otros productos bacterianos a la célula epitelial y modula la respuesta inflamatoria. CagA se sitúa en la cara interna de la membrana citoplasmática donde la fosforilación de cinasas Src en residuos de tirosina. CagA participa en la señalización celular, sobre todo a partir de la activación de las vías de PI3K, PLCγ y Ras, lo que da lugar a cambios en el patrón de expresión génica de mediadores inflamatorios. También se han documentado cambios en la estructura del citoesqueleto que modifican la configuración del epitelio, al afectar sobre todo las uniones apicales. Esto podría utilizarlo la bacteria para liberar nutrientes dentro de la célula. Las reconfiguraciones del citoesqueleto *in vitro* producen cambios en la forma celular, hacia una forma alargada conocida como el fenotipo de colibrí.¹⁶ Junto con Oip, a *cagPAI* se le atribuye la inducción de secreción de IL-8 por la célula epitelial. CagA es oncogénico cuando se expresa en ratones transgénicos.¹⁶ Las cepas de HP que carecen de *cagA* y *vacA* s1m1 se consideran comensales.

Virus de Epstein-Barr y cáncer gástrico. Se conocen dos mecanismos directos de transformación a partir de la infección viral.¹⁷ El primero se debe a la expresión de oncogenes virales que alteran diferentes vías de señalización celulares o inactivan genes supresores de tumores; el segundo supone la inserción del genoma viral en sitios críticos del genoma celular. En ambos casos se afectan sobre todo la capacidad de proliferación y la apoptosis celular.

EBV es un virus del herpes de DNA lineal de doble cadena de 173 kb y es el carcinógeno biológico conocido más potente. La perpetuación *in vitro* de células B con EBV es el suceso de transformación más estudiado,¹⁸ por lo cual EBV se clasifica como un carcinógeno tipo I, al igual que HP. Más de 95% de la población mundial adulta se encuentra infectada por EBV.¹⁹ El virus se transmite de forma bucal, a través del epitelio de la bucofaringe; con posterioridad infecta a los linfocitos B que transitan por la membrana basal del epitelio, donde permanece en forma latente. El virus experimenta tropismo por células epiteliales y en ambos casos se relaciona con procesos cancerosos. Está documentada la relación causal EBV/cáncer en el linfoma de Burkitt y Hodgkin y los carcinomas del epitelio de la nasofaringe,^{19,20} estómago y mama.^{6,21} En estado latente, EBV expresa las siguientes proteínas: EBNA-2, EBNA-3 y EBNA-LP (factores de transcripción); LMP1 y LMP2A (proteínas de señalización); y EBNA-1 (factor de segregación cromosómica).¹⁹ Estas proteínas juegan un papel muy importante en la transformación celular; LMP1 es una proteína integral de membrana y pertenece a la familia de los receptores TNF (tumor necrosis factor), es capaz de inducir el desarrollo de linfomas en ratones transgénicos²² y desregula la replicación cuando se expresa en fibroblastos. Actúa como un activador constitutivo del factor de transcripción NF-κB y cinasas de MAP. LMP2A confiere características transformadoras cuando se expresa en células epiteliales en cultivo,²³ por lo que podría ser un factor importante en la oncogenicidad de EBV relacionada con cáncer gástrico. EBNA-1 promueve inestabilidad genómica, actividad que podría explicar la translocación *myc*-BCR que caracteriza al linfoma de Burkitt vinculado con EBV.²⁴

Debido a que EBV establece una infección persistente que daña el epitelio del tubo digestivo y respiratorio de forma constante, se ha propuesto que de forma análoga a HP, la reacción inflamatoria a la infección contribuye al cáncer. Sin embargo, los elementos de la respuesta inflamatoria que participan en este proceso se comprenden en menor medida.

Reacción inflamatoria por agentes infecciosos y desarrollo de cáncer. La respuesta inflamatoria a agentes infecciosos se caracteriza por la expresión local de citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión, las cuales regulan el reclutamiento secuencial de leucocitos y estimulan a fibroblastos y células endoteliales para dividirse y producir componentes de remodelación de tejido y neovascularización. Esta reacción la regula en particular la vía NF-κB que activa la transcripción de factores de crecimiento, genes antiapoptóticos y otras proteínas,

como ciclooxigenasa 2 (COX2), sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS), citocinas proinflamatorias, moléculas de adhesión, quimiocinas y metaloproteína 9 (MMP9).²⁵

En condiciones normales, una reacción inflamatoria se autolimita a través de la disminución de factores proinflamatorios e incremento de antiinflamatorios. Las células inmunitarias sufren apoptosis y son fagocitadas, además de que se revierten los cambios vasculares que facilitaron su conjunción. Se conoce poco acerca del mecanismo de resolución de la inflamación y de qué forma se evade en infecciones persistentes. Sin embargo, se observa que la permanencia de los leucocitos es una de las principales características de la inflamación crónica.²⁶

La inflamación inicia con el reconocimiento de ligandos por células del sistema inmunitario innato, con la utilización de receptores localizados en la superficie celular, en compartimientos intracelulares o secretados a la circulación, los denominados PRR (receptores de reconocimiento patrón). Los más importantes son los receptores tipo Toll (TLR) y los NOD (dominio de oligomerización de unión a nucleótidos).^{27,28}

Los NOD son receptores citoplásmicos y su activación se inicia cuando los peptidoglucanos internalizados o de microorganismos intracelulares son reconocidos, con lo cual se lleva a cabo la activación de NF- κ B, que a su vez induce la expresión de citocinas proinflamatorias.²⁹

Los TLR son proteínas de membrana tipo I, con un dominio extracelular que reconoce los ligandos y un dominio intracelular Toll/IL-1R (TIR), transductor de señales. Estos receptores son proteínas altamente similares; hasta la fecha se han identificado 11 en seres humanos (TLR1 a TLR11) y se expresan en células del sistema inmunitario y epiteliales.²⁷ Las células epiteliales del estómago expresan TLR2, TLR4, TLR5 y TLR9.³⁰⁻³² Dentro de las principales funciones de estos receptores figura la activación de la reacción inflamatoria y la inducción de apoptosis.^{27,33} Estos receptores reconocen estructuras invariables en los microorganismos, las llamadas PAMP (patrones moleculares relacionados con patógenos), en los que se encuentran polisacáridos, proteínas y ácidos nucleicos.²⁷ También se activan por ligandos endógenos, como proteínas de choque térmico y otros productos de daño celular. Los ligandos endógenos proporcionan vigilancia inmunitaria en sitios de inflamación y funcionan como señales de peligro.³⁴ La activación sostenida por dichos ligandos favorece la inflamación crónica.

La interacción entre los PAMP y TLR produce la activación de células inflamatorias, dirigida a eliminar a los agentes infecciosos.³³ Sin embargo, puede haber

una eliminación inadecuada del patógeno, una persistencia de las señales proinflamatorias y defectos en los mecanismos antiinflamatorios, lo que puede llevar a un estado de inflamación crónica³⁵ y con ello al desarrollo y progresión del cáncer. La activación de los TLR puede incrementar el desarrollo del tumor a través de la producción de citocinas y quimiocinas inflamatorias. Un ejemplo de ello es la inducción de TNF- α por TLR4 que incrementa la metástasis pulmonar en un modelo de ratón.³⁶ El TNF- α es angiogénico e induce la expresión de moléculas de adhesión participantes en el aumento de la motilidad y comportamiento invasivo-metastásico de las células tumorales.³⁷ Las concentraciones elevadas de TNF- α en plasma de pacientes con cáncer se vinculan con un mal pronóstico. Sin embargo, la activación de TLR4 también puede inducir la producción de interferones (IFN) α y β , citocinas con efectos antitumorales.³⁸ Por consiguiente, mientras algunos factores inflamatorios incrementan el crecimiento y la sobrevivencia de las células tumorales, otros inducen la regresión del tumor. El resultado final depende del equilibrio que existe entre los diferentes componentes inflamatorios.

En el microambiente del tumor, la interacción entre varios tipos celulares determina el efecto de las citocinas sobre el desarrollo y progresión de éste. Las citocinas como IL-23, TGF- β , IL-6, IL-17 y TNF- α pueden tener efectos directos sobre el crecimiento, la sobrevivencia y las propiedades invasivas de las células tumorales, pero también pueden dirigir las funciones de células del sistema inmunitario que infiltran el tumor. TNF- α , IL-6 e IL-10 pueden funcionar en una forma autocrina y paracrina.³⁹

La importancia de la inflamación en el cáncer queda de manifiesto por la presencia de polimorfismos específicos en la población. Por consiguiente, los polimorfismos de TLR, NOD, citocinas y quimiocinas representan factores de riesgo o protección en el desarrollo de diferentes enfermedades, incluido el cáncer. En consecuencia el polimorfismo D299G de TLR4 se relaciona con un mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico distal⁴⁰ y linfoma MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*)⁴¹.

Estudios de este grupo de investigación demuestran que los polimorfismos en TLR4 D299G y T399I son más frecuentes en individuos con cáncer gástrico y su reacción inflamatoria está modificada de forma notable,⁴² lo que puede propiciar la persistencia de la infección y la progresión del tumor.³⁹ De manera adicional, los polimorfismos en IL-1 β , IL-8 y TNF- α se han relacionado con la progresión al cáncer gástrico.⁵

Los polimorfismos en las regiones promotoras del gen TLR9 están vinculados con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad de Crohn,⁴³ lo cual predispone

al cáncer de colon, además de que los polimorfismos en TLR1, TLR6 y TLR10 se relacionan con un incremento del cáncer de próstata.⁴⁴

Reacción inflamatoria a H. pylori. HP induce infiltración en la mucosa gástrica de leucocitos polimorfonucleares, macrófagos, linfocitos T y B y estimula la secreción de IL-8. Además, se detectan concentraciones elevadas de TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-12, IL-10 e IFN γ . Esta respuesta provoca cambios importantes en la fisiología del estómago, por daño directo a las células o regulación de la proliferación celular y la apoptosis. Los neutrófilos y macrófagos liberan especies reactivas de oxígeno y nitrógeno que pueden inducir cambios irreversibles en el genoma de las células de la mucosa gástrica. Los niveles de estas especies químicas disminuyen cuando se elimina la infección por HP.⁴⁵

La infección crónica con HP incrementa la expresión de TLR4 y MD-2 (myeloid differential protein-2) en células epiteliales gástricas y el LPS de HP aumenta la activación de NF- κ B.⁴⁶ El TLR4 se expresa en la zona apical y basolateral de las células epiteliales gástricas en la forma de gastritis y tiene una distribución homogénea y difusa durante la transformación celular al cáncer; esto se expresa de manera notoria en células tumorales del carcinoma gástrico.³¹

Es posible que la expresión de Cox-2 y PGE2 en el cáncer gástrico de individuos infectados con HP se relacione con la señalización de TLR4,⁴⁷ ya que en el cáncer de colon su expresión la regula este receptor.⁴⁸ Más aún, TLR2 y TLR9 intervienen en la sobreexpresión de Cox-2 a través de activación de Src y NF- κ B en mucosa infectada con HP.⁴⁹ TLR2 y TLR9 también favorecen la invasión y angiogénesis de las células gástricas.⁵⁰

En adición a los TLR, Nod1 detecta el peptidoglucano de HP e induce producción de IL-8 dependiente de NF- κ B.⁵¹ Existe un aumento significativo de la carga bacteriana de HP de ratones deficientes de Nod1.⁵¹ La infección con HP de ratones deficientes de MyD88 (factor de diferenciación mieloide 88) acentúa la colonización y reduce la inflamación de la mucosa. También disminuye la producción de citocinas proinflamatorias en el estómago y la presentación por células dendríticas.⁵² Con base en lo anterior, la señalización de TLR y Nod modula el efecto inflamatorio de HP y probablemente influye en el desarrollo del cáncer gástrico.

Además del adenocarcinoma gástrico, HP se ha vinculado con el linfoma en el estómago de tipo MALT (tejido linfóide relacionado con la mucosa). Aun cuando la función de los TLR en la patogenia del linfoma MALT no se ha analizado, la reacción inmunitaria a la estimulación antigénica crónica por la infección con HP induce

la activación de NF- κ B, lo que da lugar probablemente al desarrollo de este linfoma.⁵³

Daño tisular y reclutamiento de células troncales. La gastritis atrófica es la lesión inicial y se caracteriza por la muerte de las células parietales, con pérdida del epitelio glandular que recubre la mucosa del estómago. En este proceso participan tanto el agente infeccioso como la reacción inmunitaria, el primero al dañar el tejido, como se explicó en el apartado anterior. De esa forma se reclutan células del sistema inmunitario en el sitio de infección y median la muerte celular, de tal modo que se perpetúa el daño. En fecha reciente se informó que las células troncales de médula ósea también concurrían en el sitio de infección/inflamación con el objetivo de reconstituir el tejido dañado a partir de su diferenciación *in situ*.⁵⁴ En un modelo murino de cáncer gástrico, a partir de la infección con *Helicobacter felis*, se encontró que el origen de la célula tumoral era la célula troncal. Esto es muy importante porque permite explicar diferentes capacidades del proceso canceroso antes no entendidas. Por ejemplo, se sabe de la capacidad ilimitada de división de la célula tumoral y su plasticidad para formar diferentes estirpes celulares dentro del tumor son consistentes con la naturaleza pluripotencial de la célula troncal y no de la célula epitelial del estómago altamente diferenciada. La célula troncal se divide de modo asimétrico, esto es, una de las células hijas permanece en estado quiescente y por lo tanto insensible al tratamiento con fármacos que habitualmente se dirigen a las células en proliferación. La célula troncal quiescente porta la lesión genética que originó el cáncer y, al entrar de nueva cuenta al ciclo de proliferación, tiene la capacidad de reformar el tumor, lo cual explica la elevada frecuencia de reincidencia.⁵⁴

El origen del cáncer en células troncales también explica el papel primario y múltiple que la reacción inflamatoria juega en su aparición. Por un lado, la respuesta inflamatoria contribuye al daño tisular a través de los radicales libres de N₂ y O₂. Éstos pueden contribuir a la mutagénesis de las células troncales durante la regeneración del tejido afectado. Este proceso permite la aparición de clones resistentes a la muerte celular, o con mayor capacidad proliferativa, lo que marca el inicio del cáncer.

Durante la gastritis atrófica y la metaplasia gástrica hay reclutamiento de células troncales, si bien el daño al tejido es reversible y la erradicación de HP restablece la integridad de la mucosa. En la etapa de displasia hay progresión al cáncer gástrico a pesar de que el paciente reciba tratamiento, probablemente debido a que la célula troncal ya porta alteraciones genéticas irreversibles que

guían la progresión del cáncer de forma independiente a la infección.

Conclusiones

El reconocimiento de productos bacterianos o virales de forma crónica por células que expresan TLR y NOD puede inducir una reacción inflamatoria que inicia o promueve el desarrollo del tumor. La inflamación, como parte de la reacción inmunitaria innata contra microorganismos luminales, puede dañar el DNA, inducir proliferación celular y modular la apoptosis, mecanismos todos ellos importantes en la aparición y progresión del proceso tumoral, regulados por citocinas y quimiocinas. La señalización de los TLR puede realizar diversas funciones con respecto a la tumorigénesis: servir como promotor del tumor a través de sus efectos sobre el epitelio, favorecer el crecimiento de la tumoración mediante efectos complejos sobre el microambiente y facilitar la evasión de la vigilancia inmunitaria.

El conocimiento de la relación de infección-inflamación y cáncer ha progresado, tanto en la comprensión del origen como en la patogenia de los agentes infecciosos y los factores que predisponen a algunos hospedadores a padecer cáncer. Asimismo, interviene en la prevención y el tratamiento de este padecimiento. Sin embargo, el mejor entendimiento del vínculo entre infección-inflamación y cáncer permitirá tomar las medidas preventivas y terapéuticas adecuadas y oportunas, en beneficio de los pacientes y las instituciones de salud.

Agradecimientos

Los autores agradecen profundamente todo el apoyo recibido del Dr. Javier Torres López durante la realización de este trabajo.

Referencias

1. World Health Organization. World Cancer Day: Global action to avert 8 million cancer-related deaths by 2015. [Consultado 2008 noviembre 10]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2006/pr06/en/index.html>.
2. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer. Datos Nacionales. [Consultado 2009 enero 12]. Disponible en: <http://inegi.gob.mx/inegi/contenidos/español/prensa/contenidos/estadisticas/2009/cancerO.doc>
3. Schottenfeld D, Beebe-Dimmer J. Chronic inflammation: a common and important factor in the pathogenesis of neoplasia. *CA Cancer J Clin* 2006;56(2):69-83.
4. Correa P, Piazuelo MB, Camargo MC. Etiopathogenesis of gastric cancer. *Scand J Surg* 2006;95(4):218-224.
5. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev* 2006;19(3):449-490.
6. Imai S, Koizumi S, Sugiura M, Tokunaga M, Uemura Y, Yamamoto N, et al. Gastric carcinoma: monoclonal epithelial malignant cells expressing Epstein-Barr virus latent infection protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91(19):9131-9135.
7. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420(6917):860-867.
8. Stewart BW, Kleihues P. World Cancer Report. IARC Press, Lyon.
9. Tovar-Guzman V, Hernandez-Giron C, Barquera S, Rodriguez-Salgado N, Lopez-Carrillo L. Epidemiologic panorama of stomach cancer mortality in Mexico. *Arch Med Res* 2001;32(4):312-317.
10. Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: state of the art. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5(6):477-481.
11. Parsonnet J. The incidence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9(Suppl 2):45-51.
12. Fukayama M, Hino R, Uozaki H. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma: virus-host interactions leading to carcinoma. *Cancer Sci* 2008;99(9):1726-1733.
13. Herrera-Goepfert R, Akiba S, Koriyama C, Ding S, Reyes E, Itoh T, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: evidence of age-dependence among a Mexican population. *World J Gastroenterol* 2005;11:6096-6103.
14. Amsterdam K, Arnoud H, van Vliet M, Kusters JG, Arie van der E. Of microbe and man: determinants of *Helicobacter pylori*-related diseases. *FEMS Microbiol Rev* 2006;30:131-156.
15. Yamaoka Y, Kato M, Asaka M. Geographic differences in gastric cancer incidence can be explained by differences between *Helicobacter pylori* strains. *Inter Med* 2008;47:1077-1083.
16. Amieva MR, El-Omar E. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 2008;134:306-323.
17. Butel JS. Viral carcinogenesis: revelation of molecular mechanisms and etiology of human disease. *Carcinogenesis* 2000;21(3):405-426.
18. Pattengale PK, Smith RW, Gerber P. Selective transformation of B lymphocytes by E.B. virus. *Lancet* 1973;2(7820):93-94.
19. Rickinson AB, Kieff E. Epstein-Barr virus. Virology. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996:2397-2446.
20. Kieff E. Epstein-Barr virus and their replication. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, (ed.). Virology. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996:2343-2396.
21. Labrecque LG, Barnes DM, Fentiman IS, Griffin BE. Epstein-Barr virus in epithelial cell tumors: a breast cancer study. *Cancer Res* 1995;55(1):39-45.
22. Kulwichit W, Edwards RH, Davenport EM, Baskar JF, Godfrey V, Raab-Traub N. Expression of the Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 induces B cell lymphoma in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95(20):11963-11968.
23. Allen MD, Young LS, Dawson CW. The Epstein-Barr virus-encoded LMP2A and LMP2b proteins promote epithelial cell spreading and motility. *J Virol* 2005;79(3):1789-1802.
24. Gruhne B, Sompallae R, Marescotti D, Kamranvar SA, Gastaldello S, Masucci MG. The Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 promotes genomic instability via induction of reactive oxygen species. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(7):2313-2318.
25. Li Q, Verma IM. NF-kappa B regulation in the immune system. *Nat Rev Immunol* 2002;2(10):725-734.
26. Lawrence T, Willoughby DA, Gilroy DW. Anti-inflammatory lipid mediators and insights into the resolution of inflammation. *Nat Rev Immunol* 2002;2(10):787-795.
27. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006;124(4):783-801.
28. Fritz JH, Ferrero RL, Philpott DJ, Girardin SE. Nod-like proteins in immunity, inflammation and disease. *Nat Immunol* 2006;7(12):1250-1257.
29. Delbridge LM, O'Riordan MX. Innate recognition of intracellular bacteria. *Curr Opin Immunol* 2007;19(1):10-16.

30. Schmausser B, Andrus M, Enrich S, Müller-Hermelink HK, Eck M. Toll-like receptors TLR4, TLR5 and TLR9 on the gastric epithelium in *Helicobacter pylori* infection. *Clin Exp Immunol* 2004;136:521-526.
31. Schmausser B, Andrus M, Enrich S, Lee SK, Josenhans C, Müller-Hermelink HK. Expression and subcellular distribution of toll-like receptors TLR4, TLR5 and TLR9 on gastric carcinoma cells: an implication for interaction with *Helicobacter pylori*. *Int J Med Microbiol* 2005;295:179-185.
32. Uno K, Kato K, Atsumi T, Suzuki T, Yoshitake J, Morita H, et al. Toll-like receptor (TLR) 2 induced through TLR4 signaling initiated by *Helicobacter pylori* cooperatively amplifies iNOS induction in gastric epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;293(5):G1004-G1012.
33. Miyake K. Innate immune sensing of pathogens and danger signals by cell surface Toll-like receptors. *Semin Immunol* 2007;19(1):3-10.
34. Montero-Vega MT, De Andrés-Martín A. Toll-like receptors: a family of innate sensors of danger that alert and drive immunity. *Allergol Immunopathol* 2008;36(6):347-357.
35. Han J, Ulevitch RJ. Limiting inflammatory responses during activation of innate immunity. *Nat Immunol* 2005;6(12):1198-1205.
36. Luo JL, Maeda S, Hsu LC, Yagita H, Karin M. Inhibition of NF-kappaB in cancer cells converts inflammation-induced tumor growth mediated by TNFalpha to TRAIL-mediated tumor regression. *Cancer Cell* 2004;6(3):297-305.
37. Li Q, Qithoff S, Verma IM. Inflammation-associated cancer: NF-kappaB is the lynchpin. *Trends Immunol* 2005;26(6):318-325.
38. Honda K, Yanai H, Takaoka A, Taniguchi T. Regulation of the type I IFN induction: a current view. *Int Immunol* 2005;17(11):1367-1378.
39. Lin WW, Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *J Clin Invest* 2007;117(5):1175-1183.
40. Hold GL, Rabkin CS, Chow WH, Smith MG, Gammon MD, Risch HA, et al. A functional polymorphism of toll-like receptor 4 gene increases risk of gastric carcinoma and its precursors. *Gastroenterology* 2007;132(3):905-912.
41. Hellmig S, Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Folsch UR, Hampe J, Schreiber S. Association study of a functional Toll-like receptor 4 polymorphism with susceptibility to gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2005;46(6):869-872.
42. Trejo-de la O A, Torres J, Pérez-Rodríguez M, Camorlinga-Ponce M, Luna LF, Abdo-Francis JM, et al. TLR4 single-nucleotide polymorphisms alter mucosal cytokine and chemokine patterns in Mexican patients with *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal diseases. *Clin Immunol* 2008;129(2):333-340.
43. Torok HP, Glas J, Tonenchi L, Bruennler G, Folwaczny M, Folwaczny C. Crohn's disease is associated with a toll-like receptor-9 polymorphism. *Gastroenterology* 2004;127(1):365-366.
44. Sun J, Wiklund F, Hsu FC, Balter K, Zheng SL, Johansson JE, et al. Interactions of sequence variants in interleukin-1 receptor-associated kinase4 and the toll-like receptor 6-1-10 gene cluster increase prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(3):480-485.
45. Ando T, Goto Y, Maeda O, Watanabe O, Ishiguro K, Goto H. Causal role of *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12(2):181-186.
46. Ishihara S, Rumi MA, Kadowaki Y, Ortega-Cava CF, Yuki T, Yoshino N, et al. Essential role of MD-2 in TLR4-dependent signaling during *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *J Immunol* 2004;173(2):1406-1416.
47. Sung JJ, Leung WK, Go MY, To KF, Cheng AS, Ng EK. Cyclooxygenase-2 expression in *Helicobacter pylori*-associated premalignant and malignant gastric lesions. *Am J Pathol* 2000;157(3):729-735.
48. Fukata M, Michelsen KS, Eri R, Thomas LS, Hu B, Lukasek K, et al. Toll-like receptor-4 is required for intestinal response to epithelial injury and limiting bacterial translocation in a murine model of acute colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;288(5):G1055-1065.
49. Chang YJ, Wu MS, Lin JT, Sheu BS, Muta T, Inoue H, et al. Induction of cyclooxygenase-2 overexpression in human gastric epithelial cells by *Helicobacter pylori* involves TLR2/TLR9 and c-Src-dependent nuclear factor-kappa B activation. *Mol Pharmacol* 2004;66(6):1465-1477.
50. Chang YJ, Wu MS, Lin JT, Chen CC. *Helicobacter pylori*-induced invasion and angiogenesis of gastric cells is mediated by cyclooxygenase-2 induction through TLR2/TLR9 and promoter regulation. *J Immunol* 2005;175(12):8242-8252.
51. Viala J, Chaput C, Boneca IG, Cardona A, Girardin SE, Moran AP, et al. Nod1 responds to peptidoglycan delivered by the *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island. *Nat Immunol* 2004;5(11):1166-1174.
52. Rad R, Brenner L, Krug A, Voland P, Mages J, Lang R, et al. Toll-like receptor-dependent activation of antigen-presenting cells affects adaptive immunity to *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007;133(1):150-163.
53. Farinha P, Gascoyne RD. Molecular pathogenesis of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23(26):6370-6378.
54. Houghton J, Stoicov C, Nomura S, Rogers AB, Carlson J, Li H, et al. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science* 2004;306:1568-1571.