El papel del infiltrado inflamatorio en tumores: dos caras de una misma moneda

Silvina Gazzaniga

Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. Ciudad Universitaria, Pabellón II,

4° piso, Núñez (1428), Capital Federal, Argentina. Fax: 54-11-4576-3342

Recibido:

Recibido en: 15/03/2007

| Aceptado:

Aceptado en: 15/04/2007

Contacto: Silvina Gazzaniga - sgazza@qb.fcen.uba.ar

Resumen

El desarrollo y progresión tumoral es un proceso regulado por las propiedades de las células tumorales en sí mismas pero también por el microambiente circundante. En el estroma tumoral se encuentran fibroblastos, células endoteliales, células mononucleares, macrófagos, linfocitos, células B activadas y neutrófilos; participando conjuntamente en procesos de destrucción y reparación del tejido que suceden simultáneamente. De la interrelación entre células inflamatorias, citoquinas, quimioquinas surge una componente clave que puede definir el destino del tumor. Así, el reclutamiento de leucocitos en el sitio tumoral es consecuencia de un balance entre la respuesta antitumoral que desarrolla el huésped y los mediadores inflamatorios que pueden inducir o facilitar la invasión del tumor primario. Esta revisión no pretende ser exhaustiva, sino tan sólo intenta delinear algunos de los puntos relacionados al papel de la inflamación en el tumor, con cierto énfasis en la experiencia personal en el tema. Del conjunto surge la idea de la importancia de considerar nuevos enfoques y blancos moleculares y celulares a las terapias actualmente existentes para el tratamiento de tumores.

Palabras clave: infiltrado inflamatorio; macrófagos; tumores

The role of the inflammatory infiltrate to tumors: two faces of the same coin

Abstract

The development and progression in tumors is a process regulated by intrinsic properties of the tumor cells, as well as by the surrounding microenvironment. Tumor stroma is composed by fibroblasts, endothelial cells, mononuclear cells, macrophages, lymphocytes, plasma cells and neutrophils, taking part in active tissue destruction and repair, processes which proceed simultaneously. As a result of the interplay among tumor cells on one hand, and inflammatory cells, cytokines, chemokines on the other, a key component emerges that could define tumor fate. Leukocyte recruitment to the tumor site is the consequence of a balance between the antitumor response developed by the host and inflammatory mediators, which could induce or facilitate the invasion of the primary tumor. The purpose of the present revision is not an exhaustive overview but intends to outline some topics related to the role of tumor inflammatory scenario, with some emphasis coming from the personal experience in the subject. On the whole, the idea rises about the importance to consider new molecular and cellular targets and approaches to the existing therapeutics to tumors.

Keywords: inflammatory infiltrate; macrophages; tumors

Introducción

Cuando una serie de anormalidades moleculares afectan el ciclo celular normal, la reparación del ADN o la susceptibilidad a la apoptosis, entonces puede darse la transformación de una célula normal a una célula maligna. Sin embargo, aún cuando los defectos genéticos que una célula haya acumulado le permitan evadir los controles del ciclo celular, y dividirse, existen controles microambientales del entorno que pueden modular, controlar o generar una presión de selección (darwiniana) para que se produzca el crecimiento exponencial de las células transformadas y/o la selección de los clones malignos (Hanahan y Weinberg, 2000; Loeb et al., 2003).

Un pequeño foco neoplásico puede progresar y evadir la inmunovigilancia mediante muchos mecanismos de escape entre los que se encuentra la disminución en superficie del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (Homsi J et al., 2005). Contribuyendo en este escenario, la modulación de la respuesta inflamatoria vía citoquinas, la expresión de quimioquinas y sus receptores por parte de las células tumorales pueden sumarse a las estrategias de escape (Balkwill y Mantovani, 2001).

La respuesta inmune específica contra el tumor reconoce y destruye muchas células malignas. En estos casos, el sistema inmunológico reconoce antígenos mutados, oncoembrionarios o virales asociados al tumor que generalmente despiertan una respuesta inmunológica débil. Este tipo de respuesta, es aquella que, potenciada por el uso de ciertas citoquinas o estrategias vacunales, puede ser aprovechada con fines preventivos o terapéuticos contra el tumor. Las células involucradas directamente en el rechazo tumoral son células T citotóxicas específicas, NK, NKT y en menor proporción células B productoras de anticuerpos específicos y macrófagos citotóxicos. Concomitantemente con la presencia de células mediadoras y efectoras de la inmunidad antitumoral, en algunos tipos tumorales se aprecian cantidades

considerables de macrófagos y células polimorfonucleares, características de la inflamación (Figura 1). ¿Por qué las células inflamatorias se reúnen en el entorno tumoral?

fig1gazza.jpg

Normalmente, las reacciones inflamatorias son respuestas primarias a través de las cuales se puede reparar un tejido dañado por una quemadura, herida o infección. La necrosis libera factores pro-inflamatorios y activadores de la coagulación. Existe liberación de tromboxano A2, quimioquinas como IL-8 y se induce la actividad quimioatractante del complemento. Este cuadro en conjunto produce la llegada de leucocitos y otras células inflamatorias al sitio del daño. Allí se genera un foco donde se concentra una gran producción de citoquinas. En situaciones fisiológicas, la angiogénesis o neoformación de vasos inducida por alguno de los factores liberados contribuye a la reparación del daño.

Una vez establecido el tumor, el daño celular y la necrosis (por las acciones del sistema inmune y la velocidad de crecimiento del tumor, respectivamente), junto con la reparación del tejido dañado son procesos que se producen simultáneamente. Los motores de la reparación son la fibrosis y la angiogénesis. Entonces, remedando lo que sucede en una herida, las señales liberadas ocasionan la llegada de células inflamatorias con su bagaje aún mayor de factores de crecimiento, citoquinas y quimioquinas. Para sumar a la cronicidad de este escenario, no menos frecuente es la posibilidad de que la inflamación sea también favorecida por la propia célula tumoral. Ciertos tipos celulares neoplásicos son capaces de producir constitutivamente citoquinas quimioatractantes de leucocitos (quimioquinas) (Negus et al, 1997; Moore BB et al, 1999; Taichman RS, 2002).

Las quimioquinas son una familia de citoquinas de bajo peso molecular, que son claves en la regulación de la respuesta inmune; principalmente son determinantes en el control del patrullaje de leucocitos (Wainstok, 2003). Entre las varias formas de clasificarlas para su estudio, hay una división que las separa en "homeostáticas" e "inflamatorias". En relación a los tumores, se ha visto que son las quimioquinas inflamatorias las que se encuentran más frecuentemente producidas por las células tumorales (Zlotnik et al, 2000).

¿Cuáles son las células inflamatorias presentes en tumores sólidos?

Se ha visto que el infiltrado leucocitario acompañante es muy distinto y heterogéneo dependiendo de la estirpe tumoral; o inclusive existen tumores donde éste es casi inexistente.

Los neutrófilos son los leucocitos más abundantes en sangre periférica y son la primera línea de defensa frente a las infecciones. Son capaces de liberar factores quimiotácticos solubles y proteasas que alteran el microambiente y guían el reclutamiento de otras células tanto de la

inmunidad no específica como específica (Di Carlo et al., 2001).

Los mastocitos se encuentran presentes en algunos tumores. Su presencia aporta heparina, heparanasa, histamina, metalo y serin-proteasas y varios factores de crecimiento como bFGF (*fibroblast growth factor*) y VEGF (*vascular endothelial growth factor*). Estos factores tienen un valor potenciador de la angiogénesis ya que son mitógenos de componentes del estroma tumoral como lo son los fibroblastos y las células endoteliales. Pueden también favorecer la remodelación de la matriz extracelular. (Coussens et al., 1999).

Algunos trabajos han documentado la presencia de células dendríticas en tumores (Allavena P et al, 200; Vicari et al, 2002). En general, se trata de células inmaduras langerina+ que se encuentran entremezcladas en la masa de células tumorales. En cambio, las células maduras (responsables de la presentación de antígenos y la activación de linfocitos específicos) se encuentran confinadas a las zonas peritumorales. En la epidermis y área peritumoral de melanomas primarios se ha encontrado una gran población de células dendríticas CD1a+/langerina+ caracterizadas como células de Langerhans de tipo inmaduro. La ausencia de estas células maduras infiltrando intratumoralmente y el fenotipo inmaduro de las que sí acceden a la masa tumoral ponen de manifiesto una situación que redunda en un déficit de linfocitos reactivos contra los antígenos tumorales, ya que las células dendríticas no se encuentran en condiciones de realizar la presentación antigénica (Vermi W et al., 2003). No está clara aún la relación que tiene esta evidencia con la inmunidad sistémica y el estado de las células dendríticas que se encuentran en los ganglios.

Pero sin dudas, las células pertenecientes al linaje monocítico-macrofágico son las principales componentes de los infiltrados inflamatorios en tumores. Los macrófagos asociados a tumores (TAM, del inglés tumor-associated macrophages) se originan a partir de monocitos circulantes. Su reclutamiento y supervivencia in situ está propiciada por la producción de citoquinas y quimioquinas que interactúan con sus receptores (Balkwill y Mantovani, 2001). Pero debido a la plasticidad funcional que tienen los macrófagos, la presencia de diversas señales microambientales hacen que puedan poner en marcha distintos programas funcionales que pueden resultar pro o antitumorales. La clásica activación de los macrófagos que se produce en respuesta a antígenos microbianos e interferón-? (IFN-?) produce un fenotipo donde los macrófagos muestran características citotóxicas. En cambio, moléculas como hormonas glucocorticoideas, interleuquina-4 (IL-4), IL-10 ó IL-13 no sólo pueden resultar inhibidoras de la activación de los macrófagos sino que, en realidad, inducen la activación de un programa distinto. En analogía con la dicotomía Th1/Th2 de la respuesta por linfocitos T, se puede hablar de macrófagos M1 o M2 (o tipo II / tipo II) según hayan sido activados por exposición a IFN-? o IL-4, respectivamente. La polarización de los macrófagos puede verse a nivel de producción de quimioquinas y citoquinas y de su función efectora. Así es que los macrófagos M1 son potentes efectores que destruyen microorganismos y células tumorales, produciendo grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias. En cambio, los M2 modulan la inflamación, son protumorales, promueven la remodelación de la matriz y la reparación del

Cuando la inflamación beneficia al tumor

Las citoquinas/quimioquinas regulan el tráfico y función de los leucocitos a distintos órganos linfoides. Normalmente su producción es transiente y está altamente regulada. La producción constitutiva de muchas de ellas está asociada a procesos patológicos. Se ha encontrado que algunas de ellas o sus receptores son producidas por tumores. Generalmente, este rasgo tiene un impacto significativo sobre la tumorigenicidad, angiogénesis, migración de las células tumorales y formación de metástasis (Moore BB et al, 1999; Taichman RS et al., 2002; Inoue et al, 2000; Manes et al, 2003)

Siendo de gran importancia para la inflamación como para la biología tumoral, algunas quimioquinas presentan un efecto directo sobre la angiogénesis. Más específicamente, algunos miembros de las CXC quimioquinas (incluyendo CXCL8 (IL-8), Gro-?, -? y -?, ENA-78, GCP y PBP) contienen una secuencia de tres aminoácidos ELR (glutamina-leucina-arginina) situada entre el N-terminal y la primera cisterna (Belperio, 2000; Strieter et al., 2006). Las quimioquinas ELR+ presentan una gran capacidad de potenciar la angiogénesis. En cambio las quimioquinas que carecen del motivo ELR son angiostáticas (entre ellas, PF-4, IP-10, MIG). No está muy claramente determinado cuán determinantes son las propiedades promotoras o inhibitorias de estas quimioquinas en la angiogénesis tumoral (Strieter et al., 2006).

Las quimioquinas de la familia CC no son reconocidas por tener actividad angiogénica directa. Sin embargo, CCL2 o MCP-1 (del inglés, *monocyte chemoattractant protein-1*), que en condiciones fisiológicas induce la quimiotaxis de linfocitos T, células NK y macrófagos (que se activan en la fase aguda de la inflamación), es probablemente la primera excepción (Salcedo, et al, 2000; Gazzaniga et al. 2007).

MCP-1 es una de las quimioquinas más frecuentemente asociada a tumores (Nesbit et al, 2001; Ohta et al, 2003; Koide et al, 2004; Lu et al, 2006).

Las metástasis en el melanoma son la fase más agresiva de este tipo de tumor. Haciendo un estudio sobre melanoma metastático, encontramos que esta quimioquina estaba presente en el 100% de las biopsias (Gazzaniga, Tesis doctoral). Llamativamente, la presencia de macrófagos se encontraba asociada a las zonas de más activa vascularización. Sugestivamente, la zonas de mayor angiogénesis correlacionaron con la tasa mitótica del tumor, síntoma de su agresividad (Gazzaniga et al, 2006).

¿Es entonces la quimioquina per sé la que promueve el desarrollo vascular o son los factores liberados por los macrófagos reclutados? Fuese una u otra la respuesta, aquí claramente se advierte como —la recreación de una situación inflamatoria- representa para el tumor una situación sumamente ventajosa.

Pensando en explorar en mayor profundidad este interrogante, transfectamos una línea de melanoma no productora de la quimioquina con un vector de expresión para MCP-1. De esta manera, teníamos control sobre todos los factores proangiogénicos que la célula pudiese producir, a excepción de uno, el objeto de estudio; MCP-1. Las células MCP-1+ se xeno-implantaron subcutáneamente en ratones nude y se monitoreó la cinética de establecimiento del tumor y su vascularización. La detección por inmunohistoquímica de la molécula CD31 permite evidenciar la vascularización tumoral de manera eficiente (Vanzulli et al., 1997). Así encontramos que los tumores que expresaban MCP-1 se comportaron más agresivamente, con una mayor infiltración de macrófagos del tipo M2 y una mayor vascularización (Gazzaniga et al, 2007). En etapas tempranas del desarrollo tumoral, detectamos la presencia de células CD31+ que se ubicaban peritumoral e intratumoralmente. La mayoría de ellas se aglomeraban formando "clusters"; luego se disponían en estructuras más elongadas, que adquirían su luz vascular concomitantemente con el establecimiento del tumor (Figura 2, Gazzaniga S, resultados no publicados).

fig2gazza.jpg

Al suprimir la llegada de macrófagos mediante estrategias farmacológicas, la vascularización se redujo notablemente (Figura 4); pero la presencia de vasos muy pequeños y rudimentarios sugería que MCP-1 tiene capacidad propia –aunque poco potente- para inducir desarrollo vascular. Encontramos que MCP-1 no induce la proliferación de las células endoteliales microvasculares sino que las insta a organizarse formando estructuras tubulares (Figuras 2 y 3). Con lo cual MCP-1 orquesta el reclutamiento de macrófagos M2, induce a las células endoteliales a organizarse para estructurar vasos, evento que se adyuva con los factores angiogénicos provistos por macrófagos (como TNF alfa e IL-1) (Torisu et al., 2000; Gazzaniga et al, 2007).

fig3gazza.jpg

La cara favorable de la inflamación

En el caso del carcinoma medular no metastático existe un pronóstico favorable cuando se encuentra un infiltrado linfoide intenso (Hadden JW, 1999). En el mismo sentido, para el caso tumores colorrectales existen reportes de que el infiltrado linfoide intratumoral y un bajo índice de vascularización se correlacionan con un mejor pronóstico (Baeten CI et al., 2006).

Querer y no poder: cuando los leucocitos fallan en acceder e infiltrar algunos tumores.

Normalmente, la presencia de leucocitos en los sitios de infiltración inflamatoria requiere de su activación local y la de las células endoteliales en forma coordinada y con una definida secuencia temporal. Esto permite la adhesión de los leucocitos al endotelio, su rodamiento y la extravasación hacia el tejido circundante. Además el éxito en el reclutamiento leucocitario involucra un balance entre agonistas (como por ejemplo citoquinas proinflamatorias y quimioquinas específicas para atraer ciertos subtipos de leucocitos [ver Química Viva, vol 2 número 2, 2003]) y los antagonistas (como son las citoquinas anti-inflamatorias).

En el caso de tumores, se observaron alteraciones en la cascada de extravasación celular (fallas en el *rolling* y la adhesión) a través del endotelio tumoral pero no en tejidos normales del mismo animal. La ausencia de moléculas de adhesión que se activen, hace que los leucocitos fracasen en el intento de acceder al nido tumoral. Por lo tanto, permanecen localizados en la periferia o en el septo fibroso del mismo. Por ello, si lo que sucede en el tumor es una falta de balance en los mecanismos de infiltración leucocitaria, la inmunidad antitumoral, las inmunoterapias que apuntan a la activación de los leucocitos infiltrantes o terapias adoptivas con linfocitos específicos pueden tener poco éxito clínico o fracasar. (Carlos TM, 2001).

Asimismo, la vasculatura en los tumores sólidos se desarrolla en forma aberrante y caótica, con pérdida de la jerarquía vascular y con evidencias de una adhesión reducida de los leucocitos al endotelio tumoral (Quarmby et al., 1999). Inclusive, existen trabajos donde se demuestra que ciertas moléculas angiogénicas presentes en el entorno tumoral pueden suprimir la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio del tumor (Griffioen, A, 1997).

Pero ¿qué es lo que se puede hacer cuando los leucocitos no logran acceder al macizo tumoral?

En general, las terapias existentes actualmente para el tratamiento de tumores reducen el tamaño tumoral produciendo necrosis o apoptosis de las células tumorales. Si se realiza algún tipo de injuria o daño en el entorno tumoral o al tumor en sí mismo, todos los tipos leucocitarios pueden encontrarse con secuencia temporal diferente. Hemos demostrado que, cuando un tumor con escaso a nulo infiltrado inflamatorio xenotransplantado en ratones *nude* es tratado con crioterapia (aplicación de spray de nitrógeno líquido), la cinética de reclutamiento inflamatorio responde a lo descripto en la Figura 4. Además, encontramos que los leucocitos lograban acceder e infiltrar la masa intratumoral en forma significativa (Gazzaniga et al., 2001).

fig4gazza.jpg

Por su parte, la radiación en el tejido normal causa una respuesta inflamatoria que incluye la liberación de citoquinas, aumento de las moléculas de adhesión y subsecuente incremento de la adhesión de leucocitos (Heckmann et al., 1998; Quarmby et al., 1999). Resultados semejantes se consiguen con irradiación (en dosis bajas) de la masa tumoral (Gazzaniga, Tesis).

¿Podría entonces un estímulo inflamatorio agudo favorecer la llegada de los leucocitos inmunorreactivos a la masa tumoral?

Un abordaje interesante demostró que utilizando la irradiación de baja potencia, como un generador de un ambiente inflamatorio, permitió el ingreso masivo de linfocitos reactivos que, mediante su potente capacidad antitumoral, produjeron el rechazo de los tumores (Ganss R et al, 2002). En el mismo sentido, la administración de IL-2 o interferones apuntan a poner en marcha los procesos de extravasación y activación de ciertos leucocitos. Para finalizar cabe mencionar otro abordaje realizado en modelos animales, donde se logra revertir el crecimiento de tumores establecidos apuntando a eliminar un microambiente tumoral hostil. Mediante el empleo de la quimioquina CCL16, CpG y anti-IL-10 se indujo la acumulación de células dendríticas maduras y se revirtió el ambiente inmunosupresor promoviendo la conversión de macrófagos de M2 a M1 (Guiducci et al., 2005).

Consideraciones finales

Para muchos tumores, los infiltrados inflamatorios resultan ser un brazo más articulado en beneficio propio. Los infiltrados con predominio monocítico/macrofágico representan el mayor componente inflamatorio del estroma tumoral y en este entorno, suelen desplegar un fenotipo M2, con propiedades pro-tumorales que promueven la angiogénesis, el remodelado de la matriz y la supresión de la inmunidad adaptativa. Dado que su presencia se asocia a un pronóstico menos favorable por una agresividad tumoral aumentada, esta subpoblación de macrófagos es un blanco potencial para terapias.

En general, una mejor comprensión del papel que juegan los componentes inflamatorios en los tumores puede llevar al diseño de terapias adyuvantes combinadas con los tratamientos convencionales que mejoren los resultados clínicos. La acción específica sobre ciertos mediadores inflamatorios (mediante el uso de anticuerpos, quimioquinas antagonistas, drogas específicas, etc.) podría bloquear las cascadas protumorales que se genera en el estroma circundante al tumor.

Bibliografía

Allavena P, Sica A, Vecchi A, Locati M, Sozzani S, Mantovani A. The chemokine receptor switch paradigm and dendritic cell migration: its significance in tumor tissues. Immunol Rev 2000; 177:141–9.

Baeten CI, Castermans K, Hillen HF, Griffioen AW. Proliferating endothelial cells and leukocyte infiltration as prognostic markers in colorectal cancer. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006 Nov;4(11):1351-7)

Balkwill F and Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? Lancet 2001 Feb 17; 357(9255):539-45. Review.

Belperio JA, Keane MP, Arenberg DA, Addison CL, Ehlert JE, Burdick MD, Strieter RM. CXC chemokines in angiogenesis. J Leukoc Biol. 2000 Jul; 68(1):1-8. Review.

Carlos T. M. Leukocyte recruitment at sites of tumor: dissonant orchestration. J. Leukoc. Biol. 2001, 70: 171–184.

Coussens, L.M., W.W. Raymond, G. Bergers, M. Laig-Webster, O. Behrendtsen, Z. Werb, G. Caughey, and D. Hanahan. 1999. Inflammatory mast cells up-regulate angiogenesis during squamous epithelial carcinogenesis. Genes Dev.13:1382–1397.

DiCarlo E, Fomi G, Lollini PL, Colombo MP, Modesti A, Musiani P. The intriguing tole of polymorphonuclear neutrophils in anticancer reactions. Blood 2001, 97: 339–345.

Ganss R, Ryschich E, Klar E, Arnold B, Hämmerling G. Combination of T-Cell Therapy and Trigger of Inflammation Induces Remodeling of the Vasculature and Tumor Eradication. Cancer Res 2002, March 1, 62, 1462–1470.

Gazzaniga S, Bravo A, Goldszmid SR, Maschi F, Martinelli J, Mordoh J, Wainstok R. Inflammatory changes after cryosurgery-induced necrosis in human melanoma xenografted in nude mice. J Invest Dermatol. 2001 May; 116(5):664-71.

Gazzaniga S. Modulación del infiltrado inflamatorio en el desarrollo tumoral. Efecto de citoquinas y estudio de la angiogénesis. Tesis doctoral (2003) Biblioteca Luis Federico Leloir, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA.

Gazzaniga S, Bravo AI, Mordoh J, Wainstok R. La proteína quimioatractante de monocitos correlaciona con la angiogénesis en melanomas metastásicos. Monocyte chemoattractant protein correlates with angiogenesis in metastatic melanoma. Acta Bioquím Clín Latinoam 2006; 40 (4): (en prensa).

Gazzaniga S, Bravo AI, Guglielmotti A, van Rooijen N, Maschi F, Vecchi A, Mantovani A, Mordoh J, Wainstok R. Targeting tumor-associated macrophages and inhibition of MCP-1 reduce angiogenesis and tumor growth in a human melanoma xenograft. J Invest Dermatol 2007 (en prensa).

Guiducci C, Vicari AP, Sangaletti S, Trinchieri G, Colombo MP. Redirecting in vivo elicited tumor infiltrating macrophages and dendritic cells towards tumor rejection. Cancer Res 2005; 65: 3437–46.

Griffioen A. W. Phenotype of the tumor vasculature: cell adhesion as a target for tumor therapy. The Cancer Journal 1997, 10: 249–255.

Hadden JW: The immunology and immunotherapy of breast cancer: an update. Int J Immunopharmacol 1999, 21:79-101.

Hanahan D and Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell 2000, 100:57–70.

Heckmann M, Douwes K, Peter R, Degitz K. Vascular activation of adhesion molecule mRNA and cell surface expression by ionizing radiation. Exp. Cell. Res. 1998, 238: 148–154.

Homsi J, Kashani-Sabet M, Messina JL, Daud A. Cutaneous Melanoma: Prognostic Factors. Cancer Control 2005, 12, 4: 223-229.

Inoue K, Slaton JW, Wve BY, Kim SJ, Perrote P, Balbay MD, Yano S, Bar-Eli M, Radinsky R, Pettway CA, Dinney CP. Interluekin-8 expression regulates tumorigenicity and metastases in androgen-independent prostate cancer. Clin Cancer Res 2000; 6: 2104-2119.

Koide N, Nishio A, Sato T, Sugiyama A, Miyagawa S. Significance of chemoattractant protein 1 expression and macrophage infiltration in squamous cell carcinoma of the esophagus. Am J Gastroenterol 2004, 99; 1667-1674.

Loeb LA, Loeb KR, Anderson JP. Multiple mutations and cancer. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100: 776–81.

Lu Y, Cai Z, Galson D, Xiao G, Liu Y, Geroge D, Melhem M, Yao Z, Zhang J. Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) acts as a paracrine and autocrine factor for prostate cancer growth and invasion. The Prostate 2006, 66; 1311-1318.

Manes S, Mira E, Colomer R, Montero S, Real LM, Gomez-mouton C, Jimenez-Baranda S, Garzon A, Lacalle RA, Harashman K, Ruiz A, Martinez AC. CCR5 expression influences the progression of human breast cancer in a p53-dependent manner. J Exp Med 2003; 198; 1381-1389.

Moore BB, Arenberg DA, Stoy K, Morgan T, Addison CL, Morris SB, Glass M, Wilke C, Xue YY, Sitterding S, Kunkel SL, Burdick MD, Strieter RM. Distinct CXC chemokines mediate tumorigenicity of prostate cancer cells. Am J Pathol. 1999 May; 154(5):1503-12.

Negus RPK, Stamp GWQ, Hadley J, BalkwillFR. Quantitative assessment of leukocyte infiltrates in ovarian cancer and its relationship to the expression of CC chemokines. Am J Pathol 150; 1723-1734.

Nesbit M, Schaider H, Miller TH, Herlyn M. Low-level monocyte chemoattractant protein-1 stimulation of monocytes leads to tumor formation in nontumorigenic melanoma cells. J Immunol 2001;166:6483–90.

Ohta M, Kitadai Y, Tanaka S, Yoshihara M, Yasui W, Mukaida N, Haruma K, Chayama K. Monocyte chemoattractant protein-1a expression correlates with macrophage infiltration and tumor vascularity in human gastric carcinomas. Int J Oncol 2003, 22:773-778.

Quarmby S, Kumar P, Kumar S. Radiation-induced normal tissue injury: role of adhesion molecules in leukocyte-endothelial cell interactions. Int. J. Cancer 1999, 82: 385–395, 1999.

Salcedo R, Ponce ML, Young HA, Wasserman K, Ward JM, Kleiman HK, Oppenheim JJ, and Murphy WJ: Human endothelial cells express CCR2 and respond to MCP-1: direct role of MCP-1 in angiogenesis and tumor progression. Blood 2000, 96:34-40.

Strieter RM, Burdick MD, Mestas J, Gomperts B, Keane MP, Belperio JA. Cancer CXC chemokine networks and tumour angiogenesis. Eur J Cancer. 2006 Apr; 42(6):768-78. Review.

Taichman RS, Cooper C, Keller ET, Pienta KJ, Taichman NS, McCauley LK. Use of the stromal cell-derived factor-1/CXCR4 pathway in prostate cancer metastasis to bone. Cancer Res. 2002 Mar 15; 62(6):1832-7.

Torisu H, Ono M, Kiryu H, Furue M, Ohmoto Y, Nakayama J, Nishioka Y, Sone S, Kuwano M. Macrophage infiltration correlates with tumor stage and angiogenesis in human malignant melanoma: possible involvement of TNF alpha and IL-1alpha. Int J Cancer. 2000 Jan 15; 85(2):182-8.

Vanzulli S, Gazzaniga S, Braidot MF, Vecchi A, Mantovani A, Wainstok de Calmanovici R. Detection of endothelial cells by MEC 13.3 monoclonal antibody in mice mammary tumors. Biocell. 1997 Apr; 21(1):39-46.

Vermi W, Bonecchi R, Facchetti F, Bianchi D, Sozzani S, Festa S, Berenzi A, Cella M, Colonna M. Recruitment of immature plasmacytoid dendritic cells (plasmacytoid monocytes) and myeloid dendritic cells in primary cutaneous melanomas. J Pathol. 2003 Jun; 200(2):255-

Vicari AP, Caux C. Chemokines in cancer. Cytokine Growth Factor Rev 2002; 13:143-54.

Wainstok R. Quimioquinas, proteínas atractivas y promiscuas que empiezan a destacarse en el escenario de la inflamación y la inmunidad. Revista Química Viva Volumen 2, Número 2, septiembre de 2003. Zlotnik A y Yoshie O. Chemolines: a new classification system and their role in immunity. Review. Immunity 2000, 12; 121-127.



Revista QuímicaViva Volumen 6, Número 1, Abril de 2007 ID artículo:F0046 DOI: no disponible Versión online