

LINFOMAS NO HODGKIN ALGUNOS TÓPICOS SOBRE GENÉTICA Y PATOGENIA MOLECULAR

HUMBERTO CASTELLANOS SINCO, CHRISTIAN RAMOS PEÑAFIEL, ADRIÁN SANTOYO SÁNCHEZ, JUAN COLLAZO JALOMA, CARLOS MARTÍNEZ MURILLO, EFREEN MONTAÑO FIGUEROA, ARMANDO SINCO ÁNGELES

SERVICIO DE HEMATOLOGÍA, HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA", SERVICIO DE HEMATOLOGÍA HOSPITAL GENERAL DE ZONA CON UMAA INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, UNIDAD DE MEDICINA EXPERIMENTAL, FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO, SERVICIO DE HEMATOLOGÍA, HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA. SECRETARÍA DE SALUD DE HIDALGO, MÉXICO

RESUMEN

El linfoma no Hodgkin corresponde a un grupo heterogéneo de enfermedades malignas de linfocitos B o linfocitos T que implica su expansión clonal no controlada a nivel periférico. La génesis de la enfermedad es multifactorial, y hasta el día de hoy continúan las investigaciones acerca del papel que desempeñan las alteraciones genéticas, ya sea inherente al paciente, como los polimorfismos o alteraciones cromosómicas, o incluso las que podríamos denominar adquiridas, como las resultantes de introducción o activación de genes debido a infecciones virales. El propósito de esta revisión es mostrar al lector de forma sucinta el panorama actual del conocimiento que se tiene de las alteraciones a nivel de biología molecular que ocurren en los linfomas no Hodgkin.

PALABRAS CLAVE: Linfoma no Hodgkin, oncogenes, aberraciones cromosómicas, biología molecular.

SUMMARY

The non-Hodgkin lymphoma corresponds to a heterogeneous group of malignancies of B or T lymphocytes they involving and uncontrolled the clonal expansion to peripherally location. There are many factors involved in the genesis of the non-Hodgkin lymphomas actually they considered of multifactorial origin. Nowadays the research is focused on the role of genetic alterations, these modifications to genome could be inherent to the patient, such as the polymorphisms and the chromosomal aberrations; or the alterations acquired due to the viral infections that introduce or activate the oncogenes. The aim of this review is to show to the reader a succinct overview of current knowledge about the alterations at the molecular biology level that occur in the non-Hodgkin lymphomas.

KEY WORDS: Non-Hodgkin lymphoma, oncogenes, chromosome aberrations, molecular biology

Recibido:11/11/2015 Revisado: 12/02/2016

Aceptado para publicación:13/03/2016

Correspondencia: Dr. Christian Ramos-Peñafiel. Unidad 111-D, 2° Piso, Dr. Balmis 148, Col. Doctores, Código

Postal: 06726, México, D.F.

E-mail: leukemiachop@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El linfoma no Hodgkin corresponde a un grupo heterogéneo de enfermedades malignas de linfocitos B o linfocitos T, que implica su expansión clonal no controlada a nivel periférico ⁽¹⁾.

El espectro clínico comprende los ampliamente conocidos síntomas B, además del cuadro clínico resultante de las alteraciones hematológicas que se prosiguen ⁽²⁾.

Cada día se conoce más acerca de la patogenia del linfoma no Hodgkin gracias a la información generada por las investigaciones al respecto a nivel de biología molecular. Lamentablemente la creciente cantidad de conocimiento acumulado y generado al respecto supera por mucho la capacidad del médico hematólogo/oncólogo para mantenerse actualizado, razón por la cual el objetivo de este artículo es condensar de forma práctica y actualizada los recientes descubrimientos de biología molecular entorno a la patogenia del linfoma no Hodgkin, mismos que al día de hoy son de vital importancia al momento del diagnóstico y clasificación, elección del tratamiento idóneo, y no menos importante, el emitir un pronóstico.

MÉTODO

La búsqueda de bibliografía se realizó con las palabras clave: linfoma no Hodgkin, alteraciones genéticas, invasión, metástasis y patología molecular, en las bases de datos *PubMed*, *MedLine*, *LILACS* y *Scopus*.

EPIDEMIOLOGÍA

En 2007, se registraron en EE.UU alrededor de 59 000 nuevos casos y 19 000 defunciones. A nivel mundial, en ese mismo año se documentaron aproximadamente 300 000 enfermos y 172 000

decesos ⁽¹⁾.

En base al registro de la Organización Mundial de la Salud (OMS) Globocan 2002 la tasa de incidencia de linfoma no Hodgkin (LNH) en hombres a nivel mundial fue de 5,6 y la de mortalidad de 3,2. Para México, los datos de Globocan 2002 para el género masculino fueron: tasa de incidencia 4,5, tasa de mortalidad 2,1; y para el género femenino incidencia de 3,3 y mortalidad de 1,6 ⁽³⁾.

De acuerdo con el Registro Histopatológico de las Neoplasias Malignas (RHNM) en México, para 2001 el número de casos de LNH difuso fue de 2 297, el de LNH folicular de 226, el de células T periférico y cutáneo de 105 y el de otro tipo y no especificado de 1 220 ⁽⁴⁾.

En el Hospital General de México en una revisión del año 2000 al 2005, los LNH ocuparon el primer sitio de las neoplasias diagnosticadas en el servicio de hematología, con un total de 616, lo que correspondió al 32,5 % del total y al 82,6 % de todos los linfomas ⁽⁵⁾.

La incidencia estimada de LNH se ha incrementado a lo largo del tiempo para diferentes países, géneros, edades y grupos étnicos. Las tasas de incremento en las décadas de los 80's y 90's se atribuyeron en parte a las mejoras de las técnicas diagnósticas, cambios en la clasificación de la enfermedad (nuevas entidades reconocidas como LNH y patología previamente catalogada como linfoma Hodgkin diagnosticada ya, como LNH), el incremento en el número de trasplantes de órganos sólidos y células progenitoras hematopoyéticas y la epidemia del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA) ⁽⁶⁻⁸⁾.

Hay pocos factores de riesgo conocidos, como: alteraciones genéticas, inmunodepresión primaria o adquirida, además de algunos agentes infecciosos y ambientales, uso de quimioterapia o radioterapia ⁽⁷⁾.

GENÉTICA

Los antecedentes familiares del padecimiento

incrementan el riesgo de desarrollar la enfermedad, principalmente cuando el enfermo es un hermano ⁽⁹⁾. Sin embargo, estudios en gemelos, no han documentado el papel de genes de alta penetración en el riesgo de LNH ⁽¹⁰⁾.

Existen evidencias de la asociación entre el componente genético y la génesis de LNH en los siguientes rubros: complejo mayor de histocompatibilidad, alteraciones genómicas primarias y secundarias y polimorfismos de un solo nucleótido (Figura 1) ^(7,11-13).

La respuesta inmune antitumoral requiere de la participación de linfocitos T CD8+ y T CD4+, los cuales se activan por medio de la presentación antigénica a través de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase I y II, respectivamente ^(14,15).

Existe evidencia de que la pérdida o la disminución de expresión del CMH clase I (a las que frecuentemente se asocian defectos del CMH clase II) se vinculan con la génesis del linfoma, porque permiten que se desarrolle escape de la vigilancia inmunológica ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

La mayoría de mecanismos genéticos primarios corresponden a translocaciones cromosómicas específicas asociadas a tipos particulares de LNH. Dichas translocaciones dan lugar a la activación de oncogenes implicados en la proliferación, diferenciación y supervivencia celular, así como en la progresión del tumor. Ejemplos de ellas son: t(8;14)(q24;q32) ^(19,20) t(11;14)(q13;q32) ⁽²¹⁾ y t(14;18)(q32;q21) ^(21,22) que desregulan la expresión de MYC, CCND1 y BCL2, que se encuentran en prácticamente

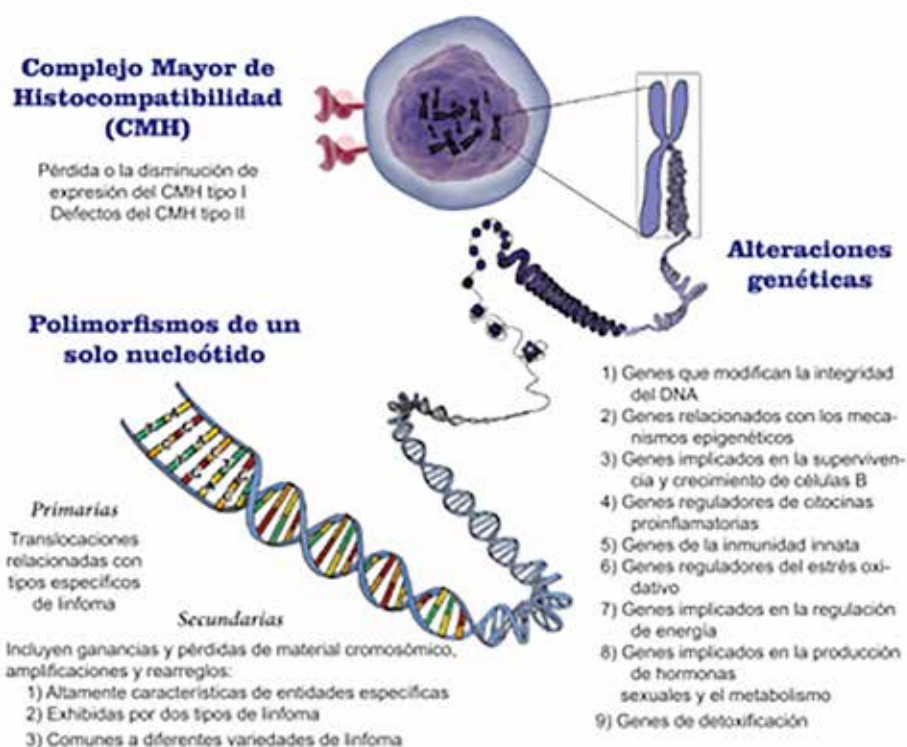


Figura 1. Elementos genéticos asociados a la génesis de linfoma no Hodgkin.

todos los casos de linfoma de Burkitt, linfoma del manto y linfoma folicular, respectivamente^(23,24).

El evento primario ocasiona una inestabilidad genómica que genera anomalías cromosómicas secundarias que facilitan los procesos de supervivencia y progresión tumorales⁽²⁵⁾. Dichas alteraciones secundarias incluyen ganancias y pérdidas de material cromosómico, amplificaciones y re-arreglos^(23,26).

Dentro de las alteraciones características de entidades específicas, se encuentran las pérdidas de 7q y las ganancias de 9p^(27,28) que se observan en los linfomas de la zona marginal esplénica y en los primarios de mediastino, respectivamente. Un ejemplo de anomalía que se presenta en dos linfomas es la pérdida 11q21-q23 que se ubica en los linfomas del manto y en la leucemia linfocítica crónica⁽²⁹⁾. Dentro de las alteraciones comunes se encuentran las pérdidas de 13q⁽³⁰⁾ de 6q^(31,32) y de 8p⁽²³⁾.

La investigación de polimorfismos de un solo nucleótido actualmente es muy extensa y para efectuarla se ha dividido en base a grupos funcionales de genes de acuerdo a su potencial biológico:

1. Genes que modifican la integridad del DNA. Los genes de la ataxia-telangiectasia y del síndrome de ruptura de Nijmegen que implican una reparación aberrante de los puntos de ruptura del DNA de doble cadena se asocian con linfoma. Los genes que sufren polimorfismos en este grupo son: WRN, LIG4, BRCA1, BRCA2; XRCC3 y TP53^(23,33).
2. Genes relacionados con mecanismos epigenéticos. Hay variantes genéticas que influyen los procesos de metilación e intervienen en la génesis del linfoma a través de la hipometilación de proto-oncogenes o hipermetilación de genes supresores de tumor. La deficiencia de folatos o las variaciones genéticas en las vías del metabolismo de folatos (metilentetrahidrofolato reductasa, timidilato sintetasa o metionina sintetasa)

pueden impedir la síntesis de DNA y los mecanismos de reparación del mismo^(34,35).

3. Genes implicados en la supervivencia y crecimiento de células B. La inflamación crónica puede inducir la transformación neoplásica de los linfocitos a través de proliferación y supervivencia de células mutadas por medio de la activación de los genes del factor nuclear κ B y AP-1^(23,36,37).
4. Genes reguladores de citocinas proinflamatorias. El consorcio internacional *InterLymph* reportó recientemente polimorfismos de un solo nucleótido de los genes del factor de necrosis tumoral (TNF) y de la interleucina 10 (IL-10) estrechamente vinculados con los linfomas^(38,39). El genotipo *TNF*-308G>A (que incrementa la producción de TNF-alfa) confiere 25 % de mayor riesgo para LNH y 65 % para linfoma difuso de células grandes (LDCG). A su vez los genotipos *IL-10*-3575T>A e *IL-10*-1082A>G (que disminuyen la producción de IL-10) se vinculan con incrementos en la incidencia de LDCG^(38,39).
5. Genes de la inmunidad innata. Polimorfismos de genes de *TLR4* y de *CARD15/NOD2* inducen riesgo de linfoma⁽⁴⁰⁾.
6. Genes reguladores del estrés oxidativo. El genotipo Leu/Leu inducido por el polimorfismo del gen de la sintasa de óxido nítrico induce de 2 a 3 veces más riesgo de presentar LNH, LDCG y linfoma folicular⁽⁴¹⁾.
7. Genes implicados en la regulación de energía. La obesidad se asocia con alteraciones de los mecanismos inmunitarios, debido al incremento de mediadores inflamatorios, tales como leptina, TNF-alfa, IL-6 y proteína C reactiva y disminución de grelina (péptido antiinflamatorio). Existe evidencia de que polimorfismos de los genes de la leptina, de su receptor, del neuropéptido Y, también de la grelina se vinculan con linfoma^(42,43).
8. Genes implicados en la producción de

hormonas sexuales y el metabolismo. El genotipo *CYP17A134T>C* (relacionado con la producción de estrógenos y testosterona) incrementa el riesgo de LNH en 40 %. El polimorfismo del gen de la catecol-O-metiltransferasa (metabolismo de estrógenos) aumenta dos veces el riesgo de padecer linfoma ⁽⁴⁴⁾.

9. Genes de detoxificación. Las variantes genéticas de las glutatión-S-transferasas (*GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*) que disminuyen la producción de estas enzimas están asociadas con riesgo de presentar linfoma ⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾.

PATOGENIA MOLECULAR DE LOS LNH

La activación de los oncogenes es esencial en el desarrollo de las neoplasias linfoides. En muchos casos, los oncogenes producen que mensajes extracelulares se transduzcan al núcleo celular, dando lugar a cambios en los patrones transcripcionales ⁽⁴⁸⁾. Existen múltiples cascadas de señalización oncogénicas que se asocian específicamente con las diferentes variedades de LNH. Las células humanas poseen genes homólogos a los oncogenes de los retrovirus ⁽⁴⁹⁾. Dichos genes celulares normales (proto-oncogenes) regulan la proliferación, progresión del ciclo celular y la apoptosis ^(31,50). Los proto-oncogenes tienen el potencial de que al ser activados por una variedad de mecanismos genéticos, tales como las amplificaciones, mutaciones puntuales o translocaciones cromosómicas, se transformen en oncogenes ⁽⁵¹⁾.

Cabe destacar que las translocaciones cromosómicas corresponden al principal mecanismo de activación de proto-oncogenes ⁽⁵²⁾. Las translocaciones documentadas en los LNH consisten en recombinaciones recíprocas y balanceadas de material genético entre dos sitios cromosómicos específicos ⁽⁵³⁾. El resultado de las translocaciones es la desregulación de la expresión del proto-oncogén por dos mecanismos:

- a. Desregulación homotópica. Ocurre cuando el proto-oncogén se expresa en células normales del mismo tejido (de donde se origina la neoplasia), pero su expresión cambia en el tumor ^(54,55).
- b. Desregulación heterotópica. Se presenta cuando el proto-oncogén no se expresa en condiciones fisiológicas en las células no neoplásicas y comienza a expresarse ectópicamente como consecuencia de la translocación ^(54,55).

Las dos excepciones en LNH al modelo de desregulación son la t(2;5) del linfoma anaplásico de células grandes T y la t(11;18) del linfoma MALT, las cuales causan genes de fusión que codifican para proteínas quiméricas ⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾.

En algunas publicaciones que hablan sobre la desregulación del ciclo celular en los linfomas de células B, a continuación se hace mención a una división de los genes involucrados en la patogenicidad (Cuadro 1) ⁽⁵⁸⁾.

FAMILIA BCL-2

La proteína (proto-oncogén) BCL-2 es miembro de una gran familia de proteínas que regulan la apoptosis, principalmente a través de la vía intrínseca. Dichas proteínas determinan la decisión de muerte o viabilidad celular por su capacidad de modular la función mitocondrial. Mientras que algunos miembros de la familia (llamados antiapoptóticos) preservan la integridad mitocondrial, otros (proapoptóticos) promueven la liberación del citocromo c a partir del espacio intermembranal de la mitocondria ^(59,60). Después de su liberación el citocromo c interactúa con Apaf-1 y caspasa 9 formando un apoptosoma, el cual a su vez activa a la caspasa 3, que es la proteasa que permite la escisión proteica y la fragmentación de DNA ⁽⁶¹⁾.

Los miembros antiapoptóticos incluyen a BCL-2 y BCL-XL. Los elementos proapoptóticos se dividen en dos grupos: el que contiene a Bax y Bak y otro que incluye a Bad, Bim, Bik y

Cuadro 1. Vías de regulación celular afectadas acorde comportamiento clínico de linfomas no Hodgkin

| Linfoma | Genes involucrados | Vías de regulación afectadas |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Baja tasa de crecimiento | <i>BCL-2</i> <i>NF-κB</i> <i>PAX5</i> | Apoptosis |
| Alta tasa de crecimiento | <i>BCL-6</i> <i>LDCG</i> <i>c-Myc</i> | Proliferación |
| Muy agresivos | <i>p53</i> <i>p27KIP1</i> <i>p16INK4a</i> <i>p14ARF</i> | Supresión de tumores |

Bid^(51,62).

La expresión de BCL-2 generalmente resulta de la t(14;18)(q32;q21) que yuxtapone el locus de BCL-2 y el locus de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas, permitiendo que existan constitutivamente niveles elevados de BCL-2 en el interior de la célula⁽⁶³⁾. La sobreexpresión de BCL-2 contribuye a la progresión de las células neoplásicas y a la resistencia a los quimioterápicos y a la radioterapia^(51,55). Se ha tratado de bloquear la señal antiapoptótica de BCL-2 con oligonucleóticos antisentido, dichos oligonucleótidos son pequeñas secuencias de DNA, de una cadena, complementarias al RNA mensajero de interés^(51,64,65).

BCL-6

Es un potente represor transcripcional que regula el desarrollo de los elementos linfoides⁽⁶⁶⁾. Normalmente se expresa en las células B del centro germinal, permitiendo la reacción de dicho centro (cambio de clase y mutación hipersomática)^(66,67). Se ha documentado que reprime a STAT6 y a Blimp-1. La sobreexpresión de BCL-6 (en LDCG) se origina por translocaciones entre 3p27 y regiones de otros

cromosomas (más de 10 diferentes) y provoca represión de genes vinculados con la activación de células B, diferenciación y apoptosis⁽⁵¹⁾. La expresión constitutiva de Bcl-6 induce detención de la maduración y confiere ventajas proliferativas⁽⁶⁸⁾.

Ciclina D1

El proto-oncogen BCL-1, también llamado CCND1 o PRAD1, está relacionado con la patogenia de los linfomas de células del manto^(69,70). El producto proteico de BCL-1 es la ciclina D1, la cual tiene como función regular la transición de la fase G a la S en el ciclo celular, por medio de la fosforilación de la proteína supresora de tumor del retinoblastoma que posteriormente al fosforilarse libera el factor de transcripción E2F. La sobreexpresión de ciclina D1 induce acortamiento de la fase G1 y disminuye la dependencia de la célula a mitógenos^(71,72). La t(11;14)(q13;q32) yuxtapone al locus de la ciclina D1 del cromosoma 11 con el locus de las cadenas pesadas de inmunoglobulina del cromosoma 14. La translocación origina la sobreexpresión de ciclina D1^(51,55). Durante los primeros años del siglo XXI se efectuaron estudios en el Instituto

Dana Farber con un inhibidor de la ciclina D1: el flavopiridol, actualmente conocido como alvocidib, reportando buenos resultados en los ensayos clínicos fase II/III no solo en neoplasias hematológicas sólidas sino también en otras como leucemia linfocítica crónica y leucemia mieloide aguda ^(51,73,74).

cMYC

Este proto-oncogén se involucra de forma estrecha con el linfoma de Burkitt ⁽⁷⁵⁾. El incremento de la expresión de este gen se debe principalmente a translocaciones que yuxtaponen el locus del c-MYC localizado en 8q24 y el locus de potenciadores de las inmunoglobulinas ⁽⁷⁶⁾. El complemento más frecuente de esta translocación corresponde al locus de la cadena pesada de inmunoglobulinas localizada en el cromosoma 14: t(8;14)(q24;q32) (80 % de todos los casos). Los otros dos complementos corresponden a: locus de las cadenas ligeras kappa de inmunoglobulinas del cromosoma 2 t(2;8)(p12;q24) y locus de las cadenas ligeras lambda del cromosoma 22 t(8;22)(q24;q11), los cuales se presentan en 15 % y 5 % de los casos, respectivamente. La función detallada de c-MYC no se ha entendido por completo ^(52,75,77). Se cree induce proliferación por medio del reclutamiento de acetilasas de histonas que activan fenómenos de transcripción. Por medio de algunos oligonucleótidos antisentido se ha tratado de bloquear la actividad de este proto-oncogén ^(78,79).

Familia NF-κB

La vía del factor nuclear κB se vincula con algunos LNH y confiere a las células neoplásicas ventajas de supervivencia a través de la inhibición de la apoptosis por medio de la expresión de factores antiapoptóticos, incluyendo el inhibidor celular de la apoptosis (c-IAP) y el factor 1 asociado al receptor de TNF (TRAF1). Alrededor de la mitad de los LNH MALT exhiben aumento

de la actividad del NF-κB ^(36,80).

La t(11,18) es la que se presenta con mayor frecuencia en los linfomas MALT (18 % a 35 % de todos los casos). Origina la yuxtaposición del gen inhibidor 2 de la apoptosis (API-2) del cromosoma 11 y el gen MLT (translocación asociada al linfoma MALT) del cromosoma 18. La proteína de fusión derivada de la translocación (AIP2-MALT1) induce el traslado del NF-κB al núcleo, con la consiguiente actividad antiapoptótica. Otra translocación documentada en linfomas MALT es la t(1;14)(p22;q32) que permite que el locus del gen BCL-10 entre en control de elementos potenciadores del locus de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas del cromosoma 14, lo que induce posteriormente activación de NF-κB. Actualmente se encuentran en desarrollo estrategias de tratamiento que inhiben al NF-κB, por medio de los inhibidores del proteasoma. Al inhibir este factor nuclear se puede generar apoptosis vía mitocondrial ^(36,55,68).

Vía PI3K/Akt/mTOR

Representa una vía de control de tránsito a través del ciclo celular. Su alteración genética da lugar a estímulo proliferativo, principalmente en el linfoma de Burkitt. Hay dos inhibidores de esta vía: LY294002 y wortmanina, los cuales pueden inducir apoptosis de las células neoplásicas ^(51,81).

Vía MAPK

Esta vía produce la liberación de citocinas y factores de crecimiento e induce, además, señales antiapoptóticas. En diferentes estudios se ha vinculado con la génesis de linfomas ^(51,82).

DISEMINACIÓN DE LINFOMA

Los linfocitos presentan propiedades de motilidad y migración que les permiten efectuar sus funciones de defensa frente a los microorganismos. Los linfocitos maduros recirculan, transitando continuamente de la sangre a los tejidos y en sentido inverso. Su




recirculación no se presenta al azar, sino que es guiada por mecanismos que permiten su migración hacia tejidos específicos. A nivel molecular, este proceso se regula por moléculas de adhesión y citosinas ^(83,84).

Existen tres patrones de migración celular, sus características e ilustración se encuentran en el Cuadro 2 ⁽⁸⁵⁻⁸⁷⁾.

La migración dirigida de los linfocitos

depende del estadio madurativo y del contacto antigénico; por ejemplo, los linfocitos maduros vírgenes tienen un tropismo elevado por órganos linfoides secundarios. En caso de no existir estimulación antigénica, el linfocito virgen puede salir del órgano linfoide secundario por los linfáticos eferentes y regresar al grupo circulante, pero si existiera exposición a un antígeno, dicha salida se bloquearía y se iniciaría la expansión

Cuadro 2. Patrones de migración celular

| Tipo de migración (emplean) | Estrategia de migración | Mecanismo para abatir MEC | Adhesión célula-MEC | Adhesión célula-célula | Integrinas |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|------------|
| Mesenquimal  0.1 - 2 $\mu\text{m}/\text{min}$ (fibroblastos, queratinocitos) Ameboide | Crea señales | Degradación proteolítica | Polarizada hacia bordes de avance | Agrupadas y con mayor afinidad | Perdida |
|  $\approx 1 \mu\text{m}/\text{min}$ (linfocitos B y T) Colectivo | Sigue señales | Ajuste morfológico y constricción de anillo cortical | Difusa en toda la superficie celular | Inhibidas | Perdida |
|  2 - 30 $\mu\text{m}/\text{min}$ (cicatrización heridas, cáncer epitelial) | Sigue señales | Degradación proteolítica | Polarizada hacia bordes de avance | Agrupadas y con mayor afinidad | Presente |



Integrina; Proteasa; Comunicación intercelular; Matriz extracelular; Dirección de la migración celular.

clonal y la diferenciación hacia una célula de memoria⁽⁸⁸⁾. Como parte de este proceso de diferenciación, la característica de migración dirigida se debe a la producción de moléculas de adhesión y citocinas específicas; sin embargo, los mecanismos moleculares que dan lugar a la reprogramación de la migración dirigida no se han entendido por completo^(88,89). Estudios recientes documentan que la interacción con células dendríticas juega un papel esencial^(90,91).

En el contexto de los LNH, diferentes estudios clínicos sugieren que la migración dirigida fisiológica es la que induce la diseminación de estas neoplasias, lo que implica que este mecanismo sea completamente diferente a lo visto con las metástasis de otros tumores.

Las moléculas de adhesión, receptores de quimiocinas y las quimiocinas relacionadas con

la migración dirigida de los linfomas se presenta en el (Cuadro 3)⁽⁸⁵⁾.

COMENTARIOS FINALES

Al día de hoy conocemos bastante acerca de las alteraciones en la maquinaria celular de los linfocitos y participan significativamente en la génesis de la primer clona neoplásica, así como de que esta desarrolle los mecanismos para escapar de la inmuno-vigilancia y en última instancia adquiera una tasa de crecimiento elevada y capacidad migratoria. Esto ha permitido el desarrollo de terapéuticas farmacológicas centradas en blancos altamente específicos. Sin embargo, hemos de reconocer (siendo realistas, sin pesimismo) que aún estamos lejos de obtener esa “cura” ideal, con altísima especificidad para atacar únicamente las células neoplásicas y al

Cuadro 3. Moléculas involucradas en la migración dirigida en los linfomas no Hodgkin

| Molécula de adhesión | Ligando | Expresión en linfomas |
|---------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| L-selectina | PNAd (MAdCAM-1) | Linfoma de linfocitos pequeños, linfoma de células del manto, linfoma folicular y LDCG |
| CLA | E-selectina | Linfoma cutáneo de células T |
| $\alpha 4\beta 7$ | MAdCAM-1 (VCAM-1) | Linfomas del tracto gastrointestinal |
| $\alpha E\beta 7$ | E-caderina | Linfomas T y B |
| $\alpha L\beta 2$ (LFA-1) | ICAM-1, ICAM-2 | Linfomas T y B |
| $\alpha 4\beta 1$ (VLA-4) | VCAM-1 | Linfomas T y B |
| Receptores de quimiocinas | | |
| CCR4 | CCL17 | Linfomas cutáneos de células T |
| CCR7 | CCL21 | Linfomas cutáneos de células T y en linfomas de células del manto |
| CCR9 | CCL25 | ¿? |
| CCR10 | CCL27, CCL28 | Linfomas cutáneos de células T |
| CXCR4 | CXCL12 | Linfomas T y B |
| CXCR5 | CXCL13 | Linfomas T y B |

PNAd: adresina del ganglio linfático periférico; MAdCAM-1: molécula de adhesión celular adresina mucosa; LDCG: Linfoma difuso de células grandes; CLA: antígeno de linfocito cutáneo; VCAM: moléculas de adhesión vascular; ICAM: moléculas de adhesión intercelular; LFA-1: antígeno-1 asociado a función de linfocito; VLA-4: antígeno 4 muy tardío.

mismo tiempo obtenga éxito terapéutico en casi todos los casos.

Es importante además que el lector de este trabajo tenga claro que todas las alteraciones aquí recopiladas no suelen presentarse a razón de una en cada caso, siendo habitual encontrar casos con alteraciones genéticas acumuladas, y claro está también alteraciones del sistema inmune que permitieron la supervivencia de la primera célula dañada.

Es por esto que la idea de una “cura” ideal y universal mencionada líneas antes ha sido reemplazada por los conceptos de medicina personalizada ⁽⁹²⁾, teniendo ya claros ejemplos de este tipo de medicina en el manejo del cáncer de mama, donde a partir de un escrutinio de los factores genéticos involucrados se diseña la estrategia de tratamiento específica y particular para el paciente en cuestión ⁽⁹³⁾. Por esta razón es que el hematólogo u oncólogo debe estar ampliamente familiarizado con los factores genéticos detrás del linfoma no Hodgkin, porque como se mencionó en el texto, algunos ya se han traducido como blancos terapéuticos efectivos a utilizarse.

REFERENCIAS

1. Skibola CF, Curry JD, Nieters A. Genetic susceptibility to lymphoma. *Haematologica*. 2007;92(7):960-969.
2. Evens AM, Blum KA. Non-Hodgkin Lymphoma. Disponible en: URL: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-13150-4>.
3. Globocan 2012: Estimated cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2012. Disponible en: URL: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
4. Fernández-Canton SB, León-Álvarez G, Herrera-Torres M del C, Salazar-Delgado E, Sánchez-Díaz M del R, Alcalá-Oros RB, et al. Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México. México, DF, México: Secretaría de Salud; 2011.
5. Berrios-Rueda R. Frecuencia de enfermedades onco-hematológicas en el servicio de Hematología del Hospital General de México revisión de 6 años. Disponible en: URL: <http://132.248.9.195/pd2007/0616543/Index.html>.
6. Hartge P, Devesa SS. Quantification of the impact of known risk factors on time trends in non-Hodgkin's lymphoma incidence. *Cancer Res*. 1992;52(19 Suppl):S5566-5569.
7. Willet E, Roman E. En: Marcus R, Sweetenham J, Williams M, editores. *Epidemiology. Lymphoma pathology, diagnosis and treatment*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007.p.3-11.
8. Kadan-Lottick NS, Skluzacek MC, Gurney JG. Decreasing incidence rates of primary central nervous system lymphoma. *Cancer*. 2002;95(1):193-202.
9. Wang SS, Slager SL, Brennan P, Holly EA, De Sanjose S, Bernstein L, et al. Family history of hematopoietic malignancies and risk of non-Hodgkin lymphoma (NHL): A pooled analysis of 10 211 cases and 11 905 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). *Blood*. 2007;109(8):3479-3488.
10. Kadan-Lottick NS, Kawashima T, Tomlinson G, Friedman DL, Yasui Y, Mertens AC, et al. The risk of cancer in twins: A report from the childhood cancer survivor study. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46(4):476-481.
11. Bateman AC, Howell WM. Human leukocyte antigens and cancer: Is it in our genes? *J Pathol*. 1999;188(3):231-236.
12. Lim U, Kocarnik JM, Bush WS, Matise TC, Caberto C, Park SL, et al. Pleiotropy of cancer susceptibility variants on the risk of non-Hodgkin lymphoma: The PAGE consortium. *PLoS One*. 2014;9(3):e89791.
13. Hu W, Bassig BA, Xu J, Zheng T, Zhang Y, Berndt SI, et al. Polymorphisms in pattern-recognition genes in the innate immunity system and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Environ Mol Mutagen*. 2013;54(1):72-77.
14. Kalbasi A, June CH, Haas N, Vapiwala N. Radiation and immunotherapy: A synergistic combination. *J Clin Invest*. 2013;123(7):2756-2763.
15. Godet Y, Dosset M, Borg C, Adotevi O. Is preexisting antitumor CD4 T cell response indispensable for the chemotherapy induced immune regression of cancer? *Oncoimmunology*. 2012;1(9):1617-1619.
16. Drénou B, Le Fric G, Bernard M, Pangault C, Grosset J-M, Lamy T, et al. Major histocompatibility complex abnormalities in non-Hodgkin lymphomas. *Br J Haematol*. 2002;119(2):417-424.
17. Miranda-Duarte A, Kraus-Weisman A, Granados J, Vill AR. Human leukocyte antigens class II genes are

- associated with cancer development in the autoimmune rheumatic diseases. *Rev Invest Clin*. 2011;63(3):236-243.
18. Steidl C, Shah SP, Woolcock BW, Rui L, Kawahara M, Farinha P, et al. MHC class II transactivator CIITA is a recurrent gene fusion partner in lymphoid cancers. *Nature*. 2011;471(7338):377-381.
 19. Iioka F, Akasaka T, Hayashida M, Okumura A, Ohno H. B-cell prolymphocytic leukemia carrying t(8;14)(q24;q32), associated with both autoimmune hemolytic anemia and pure red cell aplasia. *J Clin Exp Hematop*. 2014;54(3):219-224.
 20. Reddy K, Satyadev R, Bouman D, Hibbard MK, Lu G, Paolo R. Burkitt t(8;14)(q24;q32) and cryptic deletion in a CLL patient: Report of a case and review of literature. *Cancer Genet Cytogenet*. 2006;166(1):12-21.
 21. Bernicot I, Douet-Guilbert N, Le Bris M-J, Herry A, Morel F, De Braekeleer M. Molecular cytogenetics of IGH rearrangements in non-Hodgkin B-cell lymphoma. *Cytogenet Genome Res*. 2007;118(2-4):345-352.
 22. Schmidt J, Salaverria I, Haake A, Bonzheim I, Adam P, Montes-Moreno S, et al. Increasing genomic and epigenomic complexity in the clonal evolution from in situ to manifest t(14;18)-positive follicular lymphoma. *Leukemia*. 2014;28(5):1103-1112.
 23. Beà S, Campo E. Secondary genomic alterations in non-Hodgkin's lymphomas: Tumor-specific profiles with impact on clinical behavior. *Haematologica*. 2008;93(5):641-645.
 24. Jares P, Colomer D, Campo E. Genetic and molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma: Perspectives for new targeted therapeutics. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(10):750-762.
 25. Knecht H, Righolt C, Mai S. Genomic Instability: The driving force behind refractory/relapsing Hodgkin's lymphoma. *Cancers (Basel)*. 2013;5(2):714-725.
 26. Sarkozy C, Terré C, Jardin F, Radford I, Roche-Lestienne C, Penther D, et al. Complex karyotype in mantle cell lymphoma is a strong prognostic factor for the time to treatment and overall survival, independent of the MCL international prognostic index. *Genes Chromosomes Cancer*. 2014;53(1):106-116.
 27. Carbone A, Bernardini L, Valenzano F, Bottillo I, De Simone C, Capizzi R, et al. Array-based comparative genomic hybridization in early-stage mycosis fungoides: Recurrent deletion of tumor suppressor genes BCL7A, SMAC/DIABLO, and RHOA. *Genes Chromosomes Cancer*. 2008;47(12):1067-1075.
 28. Oschlies I, Burkhardt B, Salaverria I, Rosenwald A, D'Amore ESG, Szczepanowski M, et al. Clinical, pathological and genetic features of primary mediastinal large B-cell lymphomas and mediastinal gray zone lymphomas in children. *Haematologica*. 2011;96(2):262-268.
 29. Salaverria I, Zettl A, Beà S, Moreno V, Valls J, Hartmann E, et al. Specific secondary genetic alterations in mantle cell lymphoma provide prognostic information independent of the gene expression-based proliferation signature. *J Clin Oncol*. 2007;25(10):1216-1222.
 30. Thorns C, Bastian B, Pinkel D, Roydasgupta R, Fridlyand J, Merz H, et al. Chromosomal aberrations in angioimmunoblastic T-cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma unspecified: A matrix-based CGH approach. *Genes Chromosomes Cancer*. 2007;46(1):37-44.
 31. Huang Y, de Reyniès A, de Leval L, Ghazi B, Martin-Garcia N, Travert M, et al. Gene expression profiling identifies emerging oncogenic pathways operating in extra nodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Blood*. 2010;115(6):1226-1237.
 32. Schop RFJ, Kuehl WM, Van Wier SA, Ahmann GJ, Price-Troska T, Bailey RJ, et al. Waldenström macroglobulinemia neoplastic cells lack immunoglobulin heavy chain locus translocations but have frequent 6q deletions. *Blood*. 2002;100(8):2996-3001.
 33. Agathangelou A, Weston VJ, Perry T, Davies NJ, Skowronska A, Payne DT, et al. Targeting the ataxia telangiectasia mutated-null phenotype in chronic lymphocytic leukemia with pro-oxidants. *Haematologica*. 2015;100(8):1076-1085.
 34. Palomero T, Couronné L, Khiabanian H, Kim M-Y, Ambesi-Impiombato A, Perez-Garcia A, et al. Recurrent mutations in epigenetic regulators, RHOA and FYN kinase in peripheral T cell lymphomas. *Nat Genet*. 2014;46(2):166-170.
 35. Niclot S, Pruvot Q, Besson C, Savoy D, Macintyre E, Salles G, et al. Implication of the folate-methionine metabolism pathways in susceptibility to follicular lymphomas. *Blood*. 2006;108(1):278-285.
 36. Hamoudi RA, Appert A, Ye H, Ruskone-Fourmestreaux A, Streubel B, Chott A, et al. Differential expression of NF-kappaB target genes in MALT lymphoma with and without chromosome translocation: Insights into molecular mechanism. *Leukemia*. 2010;24(8):1487-1497.
 37. Treon SP, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, Cao Y, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's

- macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2012;367(9):826-833.
38. Skibola CF, Bracci PM, Nieters A, Brooks-Wilson A, de Sanjosé S, Hughes AM, et al. Tumor necrosis factor (TNF) and lymphotoxin-alpha (LTA) polymorphisms and risk of non-Hodgkin lymphoma in the InterLymph Consortium. *Am J Epidemiol*. 2010;171(3):267-276.
 39. Rothman N, Skibola CF, Wang SS, Morgan G, Lan Q, Smith MT, et al. Genetic variation in TNF and IL10 and risk of non-Hodgkin lymphoma: A report from the InterLymph Consortium. *Lancet Oncol*. 2006;7(1):27-38.
 40. Kutikhin AG. Role of NOD1/CARD4 and NOD2/CARD15 gene polymorphisms in cancer etiology. *Hum Immunol*. 2011;72(10):955-968.
 41. Wang SS, Davis S, Cerhan JR, Hartge P, Severson RK, Cozen W, et al. Polymorphisms in oxidative stress genes and risk for non-Hodgkin lymphoma. *Carcinogenesis*. 2006;27(9):1828-1834.
 42. Skibola DR, Smith MT, Bracci PM, Hubbard AE, Agana L, Chi S, et al. Polymorphisms in ghrelin and neuropeptide Y genes are associated with non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(5):1251-1256.
 43. Skibola CF, Holly EA, Forrest MS, Hubbard A, Bracci PM, Skibola DR, et al. Body mass index, leptin and leptin receptor polymorphisms, and non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(5):779-786.
 44. Skibola CF, Bracci PM, Paynter RA, Forrest MS, Agana L, Woodage T, et al. Polymorphisms and haplotypes in the cytochrome P450 17A1, prolactin, and catechol-O-methyltransferase genes and non-Hodgkin lymphoma risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(10):2391-2401.
 45. Yang F, Xiong J, Jia X-E, Gu Z-H, Shi J-Y, Zhao Y, et al. GSTT1 deletion is related to polycyclic aromatic hydrocarbons-induced DNA damage and lymphoma progression. *PLoS One*. 2014;9(2):e89302.
 46. Bin Q, Luo J. Role of polymorphisms of GSTM1, GSTT1 and GSTP1 Ile105Val in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma risk: A human genome epidemiology (HuGE) review. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(1):14-20.
 47. Abdel Rahman HA, Khorshied MM, Elazzamy HH, Khorshid OM. The link between genetic polymorphism of glutathione-S-transferases, GSTM1, and GSTT1 and diffuse large B-cell lymphoma in Egypt. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012;138(8):1363-1368.
 48. Pasqualucci L, Dominguez-Sola D, Chiarenza A, Fabbri G, Grunn A, Trifonov V, et al. Inactivating mutations of acetyltransferase genes in B-cell lymphoma. *Nature*. 2011;471(7337):189-195.
 49. Fischer S, Echeverria N, Moratorio G, Landoni AI, Dighiero G, Cristina J, et al. Human endogenous retrovirus np9 gene is over expressed in chronic lymphocytic leukemia patients. *Leuk Res Rep*. 2014;3(2):70-72.
 50. Schmitz R, Ceribelli M, Pittaluga S, Wright G, Staudt LM. Oncogenic mechanisms in Burkitt lymphoma. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(2):a014282.
 51. Hachem A, Gartenhaus RB. Oncogenes as molecular targets in lymphoma. *Blood*. 2005;106(6):1911-1923.
 52. Boerma EG, Siebert R, Kluijn PM, Baudis M. Translocations involving 8q24 in Burkitt lymphoma and other malignant lymphomas: A historical review of cytogenetics in the light of today's knowledge. *Leukemia*. 2009;23(2):225-234.
 53. Nedomova R, Papajik T, Prochazka V, Indrak K, Jarosova M. Cytogenetics and molecular cytogenetics in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2013;157(3):239-247.
 54. Hauke RJ, Armitage JO. A New Approach to non-Hodgkin's lymphoma. *Intern Med*. 2000;39(3):197-208.
 55. Harris NL, Stein H, Coupland SE, Hummel M, Favera RD, Pasqualucci L, et al. New approaches to lymphoma diagnosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2001:194-220.
 56. Iqbal J, Wright G, Wang C, Rosenwald A, Gascoyne RD, Weisenburger DD, et al. Gene expression signatures delineate biological and prognostic subgroups in peripheral T-cell lymphoma. *Blood*. 2014;123(19):2915-2923.
 57. Nie Z, Du M-Q, McAllister-Lucas LM, Lucas PC, Bailey NG, Hogaboam CM, et al. Conversion of the LIMA1 tumor suppressor into an oncogenic LMO-like protein by API2-MALT1 in MALT lymphoma. *Nat Commun*. 2015;6:5908.
 58. Sánchez-Beato M, Sánchez-Aguilera A, Piris MA. Cell cycle deregulation in B-cell lymphomas. *Blood*. 2003;101(4):1220-1235.
 59. Giménez-Cassina A, Danial NN. Regulation of mitochondrial nutrient and energy metabolism by BCL-2 family proteins. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26(4):165-175.
 60. Harris MH, Thompson CB. The role of the Bcl-2 family

- in the regulation of outer mitochondrial membrane permeability. *Cell Death Differ.* 2000;7(12):1182-1191.
61. Yamaguchi M. The anti-apoptotic effect of regucalcin is mediated through multi-signaling pathways. *Apoptosis.* 2013;18(10):1145-1153.
 62. Correia C, Lee S-H, Meng XW, Vincelette ND, Knorr KLB, Ding H, et al. Emerging understanding of Bcl-2 biology: Implications for neoplastic progression and treatment. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1853(7):1658-1671.
 63. Kridel R, Sehn LH, Gascoyne RD. Pathogenesis of follicular lymphoma. *J Clin Invest.* 2012;122(10):3424-3431.
 64. Huang Z. Bcl-2 family proteins as targets for anticancer drug design. *Oncogene.* 2000;19(56):6627-6631.
 65. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med.* 2014;370(11):1008-1018.
 66. Basso K, Dalla-Favera R. Roles of BCL6 in normal and transformed germinal center B cells. *Immunol Rev.* 2012;247(1):172-183.
 67. Basso K, Dalla-Favera R. BCL6: Master regulator of the germinal center reaction and key oncogene in B cell lymphomagenesis. *Adv Immunol.* 2010;105:193-210.
 68. Abramson JS, Shipp MA. Advances in the biology and therapy of diffuse large B-cell lymphoma: Moving toward a molecularly targeted approach. *Blood.* 2005;106(4):1164-1174.
 69. Seto M, Yamamoto K, Iida S, Akao Y, Utsumi KR, Kubonishi I, et al. Gene rearrangement and overexpression of PRAD1 in lymphoid malignancy with t(11;14)(q13;q32) translocation. *Oncogene.* 1992;7(7):1401-1406.
 70. Wiestner A, Tehrani M, Chiorazzi M, Wright G, Gibellini F, Nakayama K, et al. Point mutations and genomic deletions in CCND1 create stable truncated cyclin D1 mRNAs that are associated with increased proliferation rate and shorter survival. *Blood.* 2007;109(11):4599-4606.
 71. Casimiro MC, Velasco-Velázquez M, Aguirre-Alvarado C, Pestell RG. Overview of cyclins D1 function in cancer and the CDK inhibitor landscape: Past and present. *Expert Opin Investig Drugs.* 2014;23(3):295-304.
 72. Ewen ME, Lamb J. The activities of cyclin D1 that drive tumorigenesis. *Trends Mol Med.* 2004;10(4):158-162.
 73. Lanasa MC, Andritsos L, Brown JR, Gabrilove J, Caligaris-Cappio F, Ghia P, et al. Final results of EFC6663: A multicenter, international, phase 2 study of alvocidib for patients with fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res.* 2015;39(5):495-500.
 74. Stephens DM, Ruppert AS, Maddocks K, Andritsos L, Baiocchi R, Jones J, et al. Cyclophosphamide, alvocidib (flavopiridol), and rituximab, a novel feasible chemoimmunotherapy regimen for patients with high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res.* 2013;37(10):1195-1199.
 75. Zhou K, Xu D, Cao Y, Wang J, Yang Y, Huang M. C-MYC aberrations as prognostic factors in diffuse large B-cell lymphoma: A meta-analysis of epidemiological studies. *PLoS One.* 2014;9(4):e95020.
 76. Said J, Lones M, Yea S. Burkitt lymphoma and MYC: What else is new? *Adv Anat Pathol.* 2014;21(3):160-165.
 77. Morrish F, Hockenbery D. MYC and mitochondrial biogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;4(5):a014225.
 78. Sedoris KC, Thomas SD, Clarkson CR, Muench D, Islam A, Singh R, et al. Genomic c-Myc quadruplex DNA selectively kills leukemia. *Mol Cancer Ther.* 2012;11(1):66-76.
 79. Dinçer S, Türk M, Karagöz A, Uzunalan G. Potential c-myc antisense oligonucleotide carriers: PCI/PEG/PEI and PLL/PEG/PEI. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol.* 2011;39(3):143-54.
 80. Varfolomeev E, Goncharov T, Vucic D. Roles of c-IAP proteins in TNF receptor family activation of NF- κ B signaling. *Methods Mol Biol.* 2015;1280:269-282.
 81. Chen J. Roles of the PI3K/Akt pathway in Epstein-Barr virus-induced cancers and therapeutic implications. *World J Virol.* 2012;1(6):154-161.
 82. Aya-Bonilla C, Green MR, Camilleri E, Benton M, Keane C, Marlton P, et al. High-resolution loss of heterozygosity screening implicates PTPRJ as a potential tumor suppressor gene that affects susceptibility to non-Hodgkin's lymphoma. *Genes Chromosomes Cancer.* 2013;52(5):467-479.
 83. Nourshargh S, Alon R. Leukocyte migration into inflamed tissues. *Immunity.* 2014;41(5):694-707.
 84. Muller WA. Mechanisms of leukocyte transendothelial migration. *Annu Rev Pathol.* 2011;6:323-344.
 85. Pals ST, de Gorter DJJ, Spaargaren M. Lymphoma dissemination: The other face of lymphocyte homing. *Blood.* 2007;110(9):3102-3111.

86. Kawauchi T. Cell adhesion and its endocytic regulation in cell migration during neural development and cancer metastasis. *Int J Mol Sci.* 2012;13(4):4564-4590.
87. Drillenburg P, Pals ST. Cell adhesion receptors in lymphoma dissemination. *Blood.* 2000;95(6):1900-1910.
88. Rosser EC, Mauri C. Regulatory B Cells: Origin, phenotype, and function. *Immunity.* 2015;42(4):607-612.
89. Candando KM, Lykken JM, Tedder TF. B10 cell regulation of health and disease. *Immunol Rev.* 2014;259(1):259-272.
90. Ferlazzo G, Moretta L. Dendritic cell editing by natural killer cells. *Crit Rev Oncog.* 2014;19(1-2):67-75.
91. Kalinski P, Mailliard RB, Giermasz A, Zeh HJ, Basse P, Bartlett DL, et al. Natural killer-dendritic cell cross-talk in cancer immunotherapy. *Expert Opin Biol Ther.* 2005;5(10):1303-1315.
92. Dion-Labrie M, Fortin MC, Hébert MJ, Doucet H. Reflexiones éticas sobre la medicina personalizada: ¿La alianza entre la ciencia y la medicina, realizada por fin? *Rev Colomb Bioética.* 2008;3(2):57-82.
93. Signoretti S, Di Marcotullio L, Richardson A, Ramaswamy S, Isaac B, Rue M, et al. Oncogenic role of the ubiquitin ligase subunit Skp2 in human breast cancer. *J Clin Invest.* 2002;110(5):633-641.