

**CANCER EXPERIMENTAL E INFLAMACION SISTEMICA EN UN MODELO MURINO****JUAN BRUZZO, PAULA CHIARELLA, GABRIELA FERNANDEZ,  
OSCAR D. BUSTUOABAD, RAUL A. RUGGIERO***División Medicina Experimental, Instituto de Investigaciones Hematológicas,  
Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires*

**Resumen** La asociación entre cáncer e inflamación en un órgano o tejido se encuentra sólidamente establecida. En efecto, se sabe que en sitios de inflamación crónica, existe una mayor probabilidad de que se origine un tumor y que procesos inflamatorios locales pueden acelerar el crecimiento de tumores preexistentes en animales y seres humanos. Por otro lado, la relación entre cáncer e inflamación sistémica ha sido menos estudiada. En este trabajo, demostramos que el crecimiento de un fibrosarcoma de ratón (MC-C) fue acompañado por inflamación sistémica, evidenciada por neutrofilia y por un aumento de la concentración sérica de las citoquinas pro-inflamatorias interleuquina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleuquina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y de las proteínas de fase aguda C reactiva (CRP) y A amiloide (SAA). Hubo un pico de estas moléculas poco después de la inoculación del tumor, que cayó a valores normales después de la primera semana, para luego comenzar a incrementarse progresivamente en función del tamaño tumoral. Una variación similar fue vista en el porcentaje de neutrófilos polimorfonucleares (PMN) circulantes. En ratones portadores de tumores grandes la mayoría de los PMN exhibían activación evidenciada por aumento en la generación de especies reactivas del oxígeno y alta expresión de los marcadores Gr1<sup>+</sup>/Mac1<sup>+</sup>. La inoculación de tioglicolato, que produce una inflamación sistémica transitoria, aceleró el crecimiento de MC-C, mientras que el tratamiento anti-inflamatorio con indometacina revirtió ese efecto. Esto sugiere que MC-C podría utilizar el fenómeno de inflamación sistémica que genera por sí mismo, como parte de su estrategia de crecimiento.

**Palabras clave:** inflamación sistémica, cáncer, citoquinas

**Abstract** *Systemic inflammation and experimental cancer in a murine model.* The link between cancer and inflammation in an organ or tissue has firmly been established on the basis that cancer tends to occur at sites of chronic inflammation and that local inflammatory processes can accelerate the growth of preexisting tumors in both animals and human beings. In contrast, the relationship between cancer and systemic inflammation has been less studied. In this work, we demonstrated that the growth of the murine fibrosarcoma MC-C, was accompanied by manifestations of systemic inflammation, as demonstrated by an increase in both the number of circulating polymorphonuclear neutrophils (PMN) and the serum concentration of the pro-inflammatory cytokines interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and the acute phase proteins C reactive (CRP) and serum A amyloid (SAA). Two temporally separate peaks of systemic inflammation were detected during tumor development. The first was displayed during the first week after tumor inoculation. The second peak began around day 14 and its intensity was proportional to tumor size. In mice bearing a large MC-C tumor, a high number of circulating PMN and myeloid precursors were evident. Most of these cells exhibited activation evidenced by an increased reactive oxygen species generation and high expression of the Gr1<sup>+</sup>/Mac1<sup>+</sup> markers. Inoculation of thioglycolate –which generates a transient systemic inflammation– accelerated the growth of MC-C tumor and reciprocally, inhibition of such systemic inflammation by using indomethacin, prevented that enhancing effect. This suggests that the systemic inflammation that the tumor generates on its own, could be part of its growth strategy.

**Key words:** systemic inflammation, cancer, cytokines

Desde 1863, cuando Virchow observó por primera vez infiltrados de leucocitos en tejidos tumorales, se ha ido acumulando evidencia de que en sitios de inflamación

crónica existe una mayor probabilidad de que se genere un tumor<sup>1, 2</sup>. Asimismo, se ha observado que procesos inflamatorios locales promueven el crecimiento de algunos cánceres humanos previamente establecidos, como los tumores colo-rectales, hepatocelulares y de cuello de útero<sup>3, 4</sup>. Más aún, muchos tumores generan por sí mismos un ambiente pro-inflamatorio compuesto de citoquinas, quimioquinas, factores de crecimiento, estroma activado, metaloproteinasas que degradan la

Recibido: 7-III-2007

Aceptado: 16-VIII-2007

**Dirección Postal:** Dr. Raúl A. Ruggiero. División Medicina Experimental, Instituto de Investigaciones Hematológicas, Academia Nacional de Medicina, Pacheco de Melo 3081, 1425 Buenos Aires, Argentina  
Fax: (54-11) 4803-9475 e-mail: ruloruggiero@yahoo.com.ar

matriz extracelular y agentes que inducen daño en el ADN, lo cual podría ampliar un proceso inflamatorio pre-existente que a su vez generaría un mayor crecimiento y malignidad del tumor<sup>2,5</sup>.

No obstante, la inflamación también es un proceso fisiológico que el organismo elabora frente a fenómenos de daño tisular<sup>6</sup> y que tiene un rol clave en la activación de la respuesta inmune innata y adaptativa, la que debería, en principio, mediar el rechazo de los tumores inmunogénicos<sup>2</sup>.

El equilibrio entre estos dos roles contrapuestos de la inflamación puede inclinarse a veces hacia el lado del rechazo tumoral, como ocurre en ratones inmunizados contra ciertos tumores inducidos por carcinógenos químicos o virales. En otras situaciones, sin embargo, puede inclinarse hacia el lado de la exacerbación tumoral, como ocurriría cuando el microambiente inflamatorio provocado por el cáncer afecta la función inmune efectora, a través de células inmunosupresoras del tipo de macrófagos asociados al tumor (TAM), células mieloides inmaduras Gr1<sup>+</sup>, Mac1<sup>+</sup>, linfocitos T regulatorios (T reg) CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup>, natural killer T (NKT), etc., o a través de la reducción del número de células dendríticas, esenciales para iniciar y mantener una respuesta inmune antitumoral<sup>7</sup>. Más aún, en un ambiente que promueve angiogénesis, la naturaleza de los vasos que irrigan el tumor cambia profundamente y puede atenuar la infiltración de linfocitos citotóxicos en tumores sólidos<sup>8</sup>, disminuyendo de este modo las posibilidades de rechazo.

Las consideraciones anteriores nos muestran la importancia que los investigadores han otorgado a la asociación entre inflamación local en un órgano o tejido y el desarrollo de cáncer en esos sitios. Por otro lado, la relación entre cáncer e inflamación sistémica—definida como aumento del número de PMN circulantes y de la concentración sérica de citoquinas pro-inflamatorias y proteínas de fase aguda<sup>9</sup>—ha sido, comparativamente, menos estudiada. En algunos modelos experimentales, poco después de la inoculación de células tumorales, se ha observado un fenómeno de inflamación sistémica, que desaparece rápidamente después de que el tumor se ha implantado<sup>4</sup>. Pero estos estudios no han analizado lo que ocurre después, cuando el tumor ha iniciado su crecimiento progresivo.

En este trabajo, hemos procurado determinar una eventual asociación entre crecimiento tumoral e inflamación sistémica, durante todo el crecimiento del fibrosarcoma murino MC-C y no sólo durante las etapas iniciales de implantación del tumor. Asimismo, se analizaron las características morfológicas y el nivel de actividad de los PMN circulantes, y se midió la presencia de ARN mensajero (mRNA) para las citoquinas pro-inflamatorias TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , e IL-6 en el área tumoral.

Para determinar la influencia de una inflamación sistémica sobre el crecimiento de un tumor subcutáneo,

hemos provocado deliberadamente una respuesta inflamatoria sistémica en el huésped mediante la inoculación intraperitoneal (i.p.) del agente pro-inflamatorio tioglicolato<sup>4,10</sup> y recíprocamente, hemos bloqueado esa respuesta inflamatoria, utilizando indometacina.

Se utilizó el fibrosarcoma inmunogénico inducido por metilcolantreno MC-C en ratones BALB/c. Se inocularon 5x10<sup>5</sup> células MC-C por la vía subcutánea (s.c.). La cinética de crecimiento del tumor MC-C y sus características morfológicas e inmunogénicas han sido descriptas previamente con detalle<sup>11</sup>. El cálculo del volumen tumoral se realizó mediante la fórmula de Attia y Weiss: Volumen tumoral = 0.4 (a x b<sup>2</sup>) donde a y b son los diámetros mayor y menor respectivamente<sup>11</sup>. Se extrajo sangre del plexo retroorbital de ratones normales y portadores de MC-C, a distintos días después de la inoculación del tumor. Se realizaron frotis de sangre periférica para determinar la fórmula leucocitaria y se midió, mediante kits de ELISA la concentración de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 (R&D Systems, Minneapolis, MN, EE.UU.), CRP (*Immunology Consultants Lab*, Newberg, OR, EE.UU.) y SAA (*Bio-source Int*, Camarillo, CA, EE.UU.) en el suero de estos animales. Se realizaron RT-PCR de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 en el área tumoral, según se describió previamente<sup>12</sup>. La población de PMN fue purificada de sangre periférica por *Ficoll-Hypaque* según técnica convencional. Mediante citometría de flujo se analizaron sus características morfológicas y se evaluó su actividad por la cantidad de especies reactivas del oxígeno (ROS) producidas, revelada por fluorescencia de rodamina.

Se inoculó 1 ml de tioglicolato<sup>4</sup> estéril (4% en agua destilada, Lab. Britania, Los Patos, Bs. As., Argentina) o de solución fisiológica (SF), por la vía i.p. tres días y un día antes del inóculo s.c. de MC-C, o cuando el tumor MC-C medía 50-100 mm<sup>3</sup>.

Se utilizó indometacina (inhibidor no esteroideo de la ciclo-oxigenasa, *Sigma*, St Louis MO, EE.UU.) como agente anti-inflamatorio para bloquear la inflamación sistémica inducida por tioglicolato. Los ratones recibieron dosis de 0.5 mg/kg de peso de indometacina por la vía i.p. los mismos días (aunque 6 horas antes) de la inoculación de tioglicolato. La capacidad de indometacina para bloquear la inflamación sistémica inducida por tioglicolato se determinó mediante los ensayos destinados a evaluar la existencia (o no) de inflamación sistémica descriptos arriba.

El crecimiento del tumor MC-C fue acompañado por una reacción inflamatoria sistémica, evidenciada tanto por neutrofilia, como por un aumento de la concentración sérica de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, CRP y SAA (Fig. 1 A-F). Se observó una elevación de la concentración de todas las citoquinas y proteínas de fase aguda estudiadas poco después de la inoculación del tumor. Esta concentración cayó a valores normales después de la primer semana, para luego comenzar a incrementarse (alcan-

zando valores varias veces más altos que el normal en algunos casos) a medida que el tumor iba creciendo progresivamente (Fig. 1 A-E). Una variación similar fue observada en la concentración de PMN, aunque la caída registrada después del día 3 no alcanzó a descender hasta los valores normales (Fig. 1 F). La cantidad de

linfocitos se mantuvo más o menos constante a lo largo del crecimiento tumoral, siendo la media de  $6300 \pm 300$  por  $\text{mm}^3$ . Estudios histológicos mostraron que entre los días 5 y 14 después de la inoculación de las células tumorales, el tumor incipiente era infiltrado preferencialmente por linfocitos. Sin embargo, a medida que el

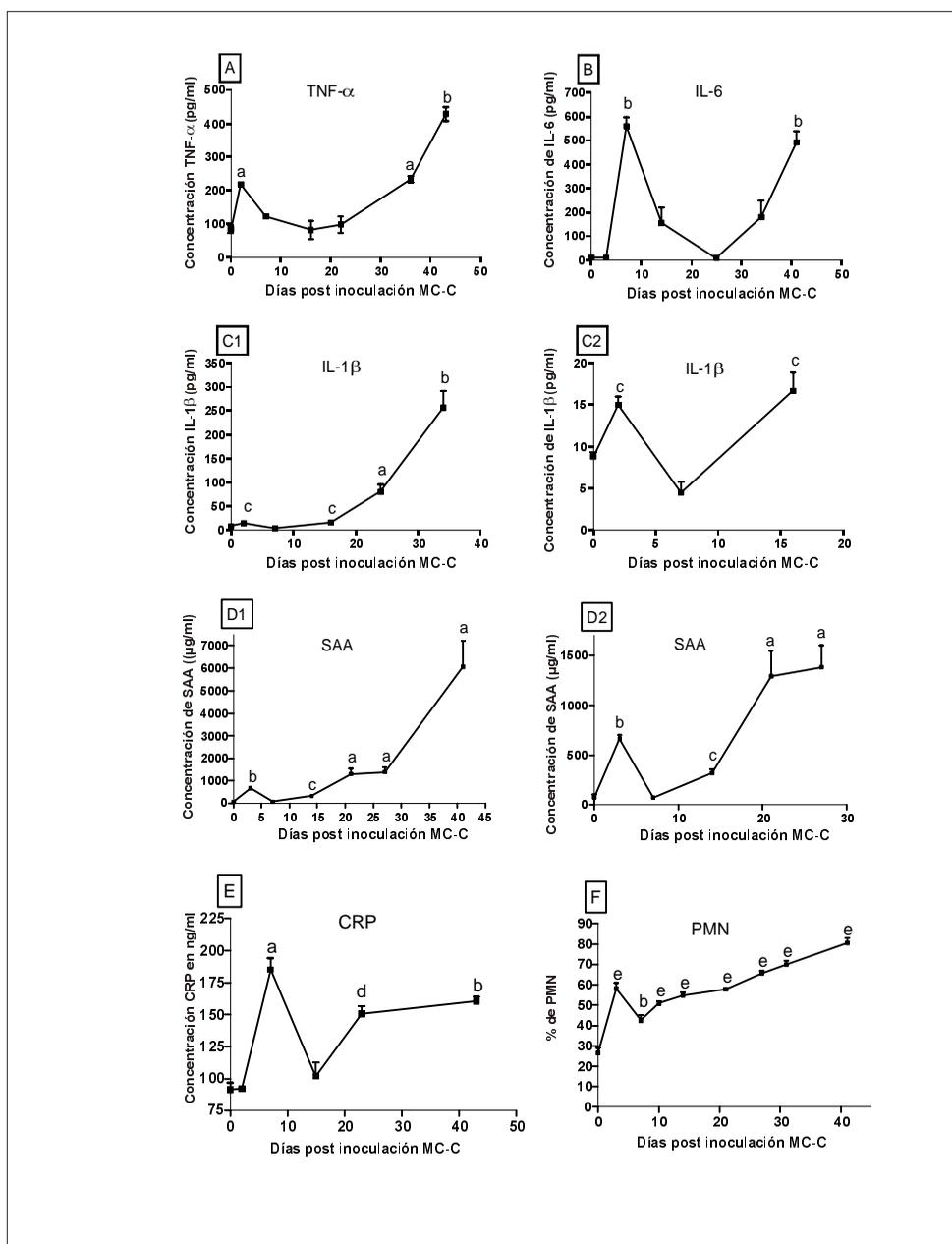


Fig. 1.- Concentración sérica de las citoquinas inflamatorias TNF- $\alpha$  (A), IL-6 (B) e IL-1 $\beta$  (C) y de las proteínas de fase aguda SAA (D) y CRP (E) y porcentaje de neutrófilos polimorfonucleares (PMN) (F) en sangre periférica de ratones portadores de MC-C. En C1 se observa el gráfico completo, y en C2 se descartan los días 24 y 34, para observar mejor el pico inicial al día 2 de IL-1 $\beta$ . En D1 se observa el gráfico completo, y en D2 se descartan los días 24 y 34 para observar mejor el pico inicial al día 3 de SAA. El máximo porcentaje de PMN observado en (F) corresponde a una concentración de:  $32164 \pm 5019$  PMN/ $\text{mm}^3$ ). Cada punto representa la media  $\pm$  error estándar de 2-4 determinaciones para las citoquinas y proteínas de fase aguda y de 10 determinaciones para PMN. a:  $p < 0.01$ ; b:  $p < 0.001$ ; c:  $p < 0.05$ ; d:  $p < 0.02$ ; e:  $p < 0.0001$

tumor crecía y que los PMN aumentaban en circulación, también aumentaba el porcentaje de PMN que infiltraba el tumor.

En el ratón normal se observa una sola población de PMN circulantes que morfológicamente corresponden fundamentalmente a neutrófilos maduros. En el portador de tumor pequeño (14 días de crecimiento, volumen tumoral < 500 mm<sup>3</sup>) la población de PMN normales decrece mientras aparece una segunda población de células más grandes. En el portador de tumor grande (35 días de crecimiento, volumen tumoral 2 000 mm<sup>3</sup> aproximadamente) se observa solamente esta última población (Fig. 2 A) que, en rigor, es heterogénea, con presencia de neutrófilos maduros e inmaduros, y células mieloides inmaduras en distintos estadios de diferenciación, que copurifican con PMN. En los ratones portadores de tumor pequeño, el mayor porcentaje de PMN exhibe una baja fluorescencia de rodamina, similar a la normal, apareciendo una pequeña población con alta fluorescencia. En los portadores de tumor grande, el mayor porcentaje de PMN y células mieloides inmaduras exhibe una fluorescencia elevada (Fig. 2 B) y una alta expresión de marcadores Gr1+ Mac1+ (datos no mostrados) revelando que se trata de células activadas.

Se observó la presencia de mRNA para TNF- $\alpha$  sólo en el área tumoral infiltrada por células inflamatorias, y mRNA para IL-1 $\beta$  tanto en el área tumoral infiltrada como no infiltrada. Por otro lado, no se observó mRNA para

IL-6 en el área tumoral (datos no mostrados). Esto sugiere que TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  circulantes podrían ser generados, al menos en parte, en la zona tumoral; dentro de esta zona, las propias células tumorales producirían IL-1 $\beta$  mientras que TNF- $\alpha$  sería producido preferencialmente por las células inflamatorias que infiltran el tumor.

La actividad irritativa peritoneal del tioglicolato genera un fenómeno de inflamación sistémica que dura aproximadamente 7-10 días. Cuando se inoculó 3 días y 1 día antes del tumor MC-C, aceleró la implantación y el crecimiento inicial del mismo, siendo significativa la diferencia de tamaño al día 8 post-inoculación del tumor (volumen tumoral = 158.4  $\pm$  16.7 mm<sup>3</sup>, n = 12; p < 0.01), con respecto a los portadores de MC-C controles que habían recibido solo SF (volumen tumoral = 85.8  $\pm$  11.0 mm<sup>3</sup>, n = 9). Del mismo modo, se observó un efecto estimulador del crecimiento tumoral cuando se inoculó tioglicolato a ratones que ya tenían un tumor MC-C establecido (50-100 mm<sup>3</sup>, 10 días post-inoculación del tumor), siendo significativa la diferencia de tamaño el día 20 post-inoculación del tumor (volumen tumoral = 2414.4  $\pm$  298.6 mm<sup>3</sup>, n = 19; p < 0.01) con respecto a los portadores de MC-C controles que habían recibido solo SF (volumen tumoral = 1253.8  $\pm$  224.9 mm<sup>3</sup>, n = 19).

Cuando utilizamos indometacina para bloquear la inflamación sistémica inducida por tioglicolato, se pudo eliminar el efecto estimulador que éste producía sobre el crecimiento tumoral, tanto en el primer caso, cuando

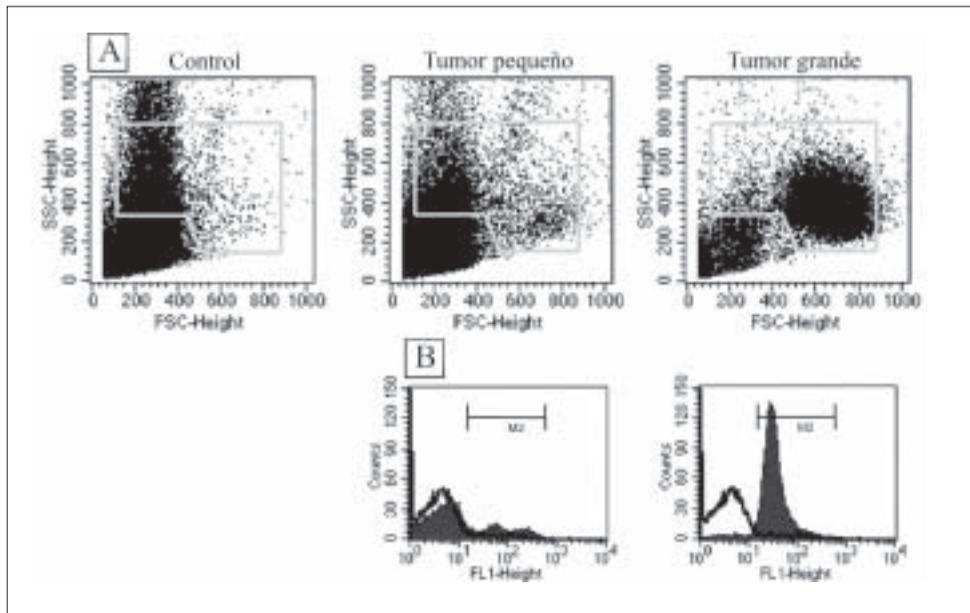


Fig. 2.— A: Análisis morfológico por citometría de flujo de neutrófilos polimorfonucleares (PMN) circulantes provenientes de ratones normales (control), portadores de tumor pequeño (menor de 500 mm<sup>3</sup>), y de tumor grande (alrededor de 2000 mm<sup>3</sup>). B: Activación de PMN de ratones portadores de tumor grande (área en negro, histograma de la derecha) comparada con la de ratones portadores de tumor pequeño (área en negro, histograma de la izquierda) y de ratones controles (área en blanco). La activación de PMN fue evidenciada por un aumento en la generación de ROS revelada por fluorescencia de rodamina.

tioglicolato e indometacina fueron inoculados antes del implante tumoral, como en el segundo caso cuando ambos fueron inoculados cuando el tumor ya se encontraba establecido. En efecto, en el primer caso, el volumen tumoral al día 8 en ratones que habían recibido conjuntamente dos dosis de tioglicolato e indometacina antes del implante tumoral, fue  $100.3 \pm 4.2 \text{ mm}^3$ ,  $n = 12$ ;  $p < 0.01$  respecto del grupo solo tratado con tioglicolato ( $158.4 \pm 16.7 \text{ mm}^3$ , ver arriba) y  $p$ : NS respecto de los controles ( $85.8 \pm 11.0 \text{ mm}^3$ ). En el segundo caso, el volumen tumoral en ratones que habían recibido tioglicolato e indometacina cuando el tumor ya se encontraba establecido fue de  $1236.1 \pm 144.6 \text{ mm}^3$ ,  $n = 6$ , a los 20 días de crecimiento tumoral, valor significativamente menor ( $p < 0.05$ ) al hallado en el grupo tratado solo con tioglicolato ( $2414.4 \pm 298.6 \text{ mm}^3$ , ver arriba) y no diferente ( $p$ : NS) del observado en los ratones controles ( $1253.8 \pm 224.9 \text{ mm}^3$ ).

El fenómeno de inflamación sistémica progresiva observado durante el crecimiento del tumor inmunogénico MC-C fue también demostrado durante el crecimiento del tumor no inmunogénico LB (las características del linfoma LB han sido descriptas en detalle en la referencia 11), aunque en este caso la magnitud de la inflamación fue algo menor: máxima neutrofilia en portadores de MC-C =  $32164 \pm 5019 \text{ PMN/mm}^3$  ( $n = 7$ ) vs. portadores de LB =  $21850 \pm 2250 \text{ PMN/mm}^3$  ( $n = 12$ ),  $p < 0.05$ . Cada uno de estos valores fue muy superior ( $p < 0.001$ ) al hallado en ratones normales ( $1890 \pm 252 \text{ PMN/mm}^3$ ,  $n = 10$ ).

## Discusión

Hemos observado, en forma similar a lo descrito en otros modelos<sup>4</sup>, que poco después de la inoculación del tumor MC-C, se genera un pico de inflamación sistémica que desaparece cuando el tumor se ha implantado. Lo novedoso de este trabajo fue que al evaluar los parámetros inflamatorios durante todo el desarrollo del tumor se pudo constatar que, cuando el tumor superaba cierto volumen, se generaba un segundo pico de inflamación sistémica cuya magnitud se incrementaba progresivamente con el aumento de la masa tumoral. El primer pico de inflamación sistémica fue pequeño y transitorio, y probablemente estuvo asociado a la injuria mecánica provocada por la implantación del tumor. El segundo pico, en cambio sería, al menos en parte, el resultado de la injuria progresiva y sostenida que el tumor en crecimiento produciría en los tejidos adyacentes. Este fenómeno de inflamación sistémica fue evidenciado por un aumento significativo de la concentración circulante de las citoquinas TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6, de las proteínas de fase aguda CRP y SAA y de PMN.

El origen de las citoquinas séricas fue analizado utilizando RT-PCR en el área tumoral. Los resultados revelaron que IL-1 $\beta$  sería producido, al menos en parte, por

las propias células tumorales mientras que el origen de TNF- $\alpha$  serían las células inflamatorias que infiltran el tumor. En nuestro modelo, IL-6 no pudo ser detectada en el área tumoral y su origen es especulativo porque hay muchos tipos celulares que pueden expresar esta citoquina incluyendo queratinocitos, hepatocitos, células del endotelio vascular, osteoblastos, etc. Por otro lado se sabe que las proteínas de fase aguda CRP y SAA son generadas en los hepatocitos estimulados por TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 circulantes<sup>9</sup>.

En ratones portadores de tumores grandes (aproximadamente  $2000 \text{ mm}^3$ ), aparte de la mayor concentración de PMN circulantes, fundamentalmente neutrófilos maduros e inmaduros, aparecía una población de células mieloides inmaduras en distintos estados de diferenciación. De acuerdo a nuestras observaciones, el mayor porcentaje de ambos tipos celulares se encontraba activado, lo cual se reveló por su mayor tamaño, por la alta expresión de los marcadores Gr1<sup>+</sup> Mac1<sup>+</sup> y por su capacidad para secretar grandes cantidades de especies reactivas del oxígeno (ROS). La existencia de PMN circulantes activados que secretan ROS, ha sido descriptas en pacientes con cáncer de páncreas, colon y mama<sup>13</sup>.

Para determinar si la inflamación sistémica que genera el tumor MC-C podía ser un factor estimulador de su propio crecimiento, procuramos imitar esa condición utilizando un inductor externo de inflamación sistémica, el agente proinflamatorio tioglicolato, inoculado por vía i.p. Los resultados revelaron que la aplicación de tioglicolato en dos situaciones diferentes, a saber, antes de la implantación del tumor y cuando éste ya estaba establecido, produjeron una aceleración del crecimiento tumoral. Recíprocamente, la aplicación de un tratamiento anti-inflamatorio mediado por indometacina, revirtió el efecto exacerbador del tioglicolato sobre el crecimiento tumoral. Esto sugiere que el tumor MC-C podría utilizar el fenómeno de inflamación sistémica que genera, como parte de su estrategia de crecimiento.

El fenómeno de inflamación sistémica progresivo observado durante el crecimiento del tumor inmunogénico MC-C, fue también demostrado durante el crecimiento del tumor murino no inmunogénico LB, aunque en este caso la magnitud de la inflamación sistémica fue algo menor. Esto significa que el estudio de la inflamación sistémica en el modelo de ratón podría ayudarnos a comprender la biología del crecimiento de tumores tanto inmunogénicos como no inmunogénicos. Ambos tipos tienen equivalentes en cánceres clínicos. Por ejemplo, melanomas humanos parecen tener una considerable inmunogenicidad, mientras que otros tumores humanos más comunes, como los carcinomas de pulmón, colon, mama, etc., tienden a exhibir una inmunogenicidad baja o indetectable.

Una inflamación sistémica podría promover el crecimiento tumoral a través de diferentes mecanismos. Por ejemplo: 1) una alta concentración de citoquinas y pro-

teínas de fase aguda circulantes, podría afectar directa o indirectamente el tejido donde el tumor se encuentra implantado, generando señales regenerativas que podrían estimular el crecimiento tumoral. 2) la aparición de fallas multiorgánicas que se manifiestan como caquexia, anorexia, anemia, etc., en individuos con inflamación sistémica<sup>14</sup>, podría convertir al organismo en un blanco más sensible para el crecimiento de un tumor, aunque el órgano de origen de éste no haya sido particularmente afectado. 3) los PMN y las células mieloides inmaduras, presentes en gran número en portadores de tumores MC-C grandes, podrían promover la evasión tumoral del ataque inmunológico ya sea inhibiendo el desarrollo de respuestas inmunes adaptativas contra el tumor en los órganos linfoides, migrando hacia el tumor y diferenciándose allí en TAM altamente inmunosupresores o induciendo la secreción de moléculas conrainflamatorias e inmunosupresoras como IL-10, TGF- $\beta$ , IL-13, etc.<sup>15</sup>. Los mecanismos 1) y 2) podrían afectar el crecimiento de tumores tanto inmunogénicos como no-inmunogénicos, mientras que el tercero afectaría preferencialmente el crecimiento de tumores inmunogénicos.

Todo lo anterior significa que diversos mecanismos, no necesariamente excluyentes entre sí, podrían acelerar el crecimiento tumoral en el marco de una inflamación sistémica. Si esta condición demuestra ser una marca distintiva de muchos cánceres avanzados, el conocimiento más preciso de aquellos mecanismos podría permitirnos elaborar estrategias de control de sus efectos nocivos, lo cual ayudaría a complementar y mejorar las terapias actuales contra el cáncer.

**Agradecimientos:** El trabajo fue posible gracias a un subsidio de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica, PICT 05-38197/2005.

## Bibliografía

1. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: Back to Virchow? *Lancet* 2001; 357: 539-45.
2. Muller AJ, Scherle P. Targeting the mechanisms of tumoral immune tolerance with small-molecules inhibitors. *Nature Rev* 2006; 6: 611-25.
3. Harrison SA, Bacon RA. Relation of hemochromatosis with hepatocellular carcinoma: epidemiology, natural history, pathophysiology, screening, treatment and prevention. *Med Clin N A* 2005; 89: 391-409.
4. Kamate C, Baloul S, Grootenboer S, et al. Inflammation and cancer, the mastocytoma P815 tumor model revisited: triggering of macrophage activation *in vivo* with protumo-rigenic consequences. *Int J Cancer* 2002; 100: 571-9.
5. Le NT, Xue M, Castelnoble LA, Jackson CJ. The dual personalities of matrix metalloproteinases in inflammation. *Front Biosci* 2007; 12: 1475-87.
6. Lu H, Ouyang W, Huang C. Inflammation, a key event in cancer development. *Mol Cancer Res* 2006; 4: 221-33.
7. Nelson D, Ganss R. Tumor growth or regression: powered by inflammation. *J Leukoc Biol* 2006; 80: 685-90.
8. Ganss R, Hanahan D. Tumor microenvironment can restrict the effectiveness of activated antitumor lymphocytes. *Cancer Res* 1998; 58: 4673-81.
9. Eckersall PD. Recent advances and future prospects for the use of acute phase proteins as markers of disease in animals. *Revue Méd Vét* 2000; 151: 577-84.
10. Leijh PC, van Zwet TL, ter Kuile MN, van Furth R. Effect of thioglycolate on phagocytic and microbicidal activities of peritoneal macrophages. *Infect Immun* 1984; 46: 448-52.
11. Franco M, Bustuoabad OD, di Gianni PD, Goldman A, Pasqualini CD, Ruggiero RA. A serum-mediated mechanism for concomitant resistance shared by immunogenic and on-immunogenic murine tumours. *Br J Cancer* 1996; 74: 178-86.
12. Bustuoabad OD, Ruggiero RA, di Gianni PD, et al. Tumor transition zone: a putative new morphological and functional hallmark of tumor aggressiveness. *Oncology Research* 2005; 15: 169-82.
13. Schmielau J, Finn OJ. Activated granulocytes and granulocyte-derived hydrogen peroxide are the underlying mechanism of suppression of T-cell function in advanced cancer patients. *Cancer Research* 2001; 61: 4756-60.
14. Shimada H, Moriwaki Y, Kurosawa H, et al. Inflammatory mediator and organ dysfunction syndrome. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1998; 99: 490-6.
15. Osuchowski MF, Welch K, Siddiqui J, Remick DG. Circulating cytokine/inhibitor profiles reshape the understanding of the SIRS/CARS continuum in sepsis and predict mortality. *J Immunol* 2006; 177: 1967-74.

----

El científico y el hombre de fe

*En cada uno de nosotros hay dos hombres: el sabio, el que hizo tabla rasa, el que por la observación, la experimentación y el razonamiento quiere alcanzar el conocimiento de la naturaleza, y por el otro lado, el hombre sensible, el hombre de tradiciones, de fe o de dudas, el hombre de sentimientos, el hombre que llora los hijos que perdió, que no puede por desgracia, probar que los verá de nuevo, pero que cree y lo espera, el que no quiere morir como un vibrón, el que se dice que la fuerza que hay en él se transformará. Los dos dominios son distintos y ¡ay! del que quiera invadir el uno desde el otro en el estado tan imperfecto de los conocimientos humanos.*

Louis Pasteur (1822-1895)

Pasteur, un homme, une oeuvre. *La lettre de l'Institut Pasteur*, 1995