

# Mediadores inflamatorios y su influencia en la evolución del cáncer colorrectal

Marjorie de la Fuente L.<sup>(1)</sup>, Marcela Hermoso R.<sup>(1)</sup>, Mario Abedrapo M.<sup>(2)</sup>, Katya Carrillo G.<sup>(2)</sup>, Sebastián López N.<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>Laboratorio de Inmunidad Innata, Programa de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

<sup>(2)</sup>Departamento de Cirugía, HCUCH.

## SUMMARY

Colorectal cancer (CRC) is one of the most important causes of death from cancer worldwide, and in Chile, the mortality rate has increased considerably in recent years. Locally, diverse cells of the immune system can infiltrate the tumor, generating a tumor microenvironment and playing an important role in cancer progression. Inflammatory cells that infiltrate the tumor secrete cytokines and chemokines, inflammatory mediators, which activate immune networks and participate in the control of proliferation and survival of malignant cells, and processes such as angiogenesis and metastasis. Thus, elevated levels of various inflammatory mediators, such as TNF- $\alpha$ , IL33 / ST2 cytokines, chemokines such as CCL3 and CCL4 have been detected in different types of neoplasms, including CCR. The inflammatory reaction and changes in the levels of inflammatory mediators at the tumor site could account for the evolution of cancer, making them attractive the future predictive markers of disease or possible therapeutic targets. Therefore, in this review we emphasize in cytokines and chemokines involved in CRC and its association with carcinogenic mechanisms and tumor progression.

**Fecha recepción: mayo 2017 | Fecha aceptación: octubre 2017**

## INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es el segundo cáncer más común en mujeres y el tercero en hombres a nivel mundial<sup>(1)</sup>. En Chile el CCR alcanzó el 5,9% del total de las muertes por cáncer en el año 2010, siendo la segunda causa de muerte después del cáncer gástrico<sup>(2)</sup>. La incidencia creciente del CCR a nivel mundial y la duplicación de su mortalidad en los últimos 20 años en Chile han estimulado esfuerzos múltiples en lograr un mejor

entendimiento de sus mecanismos de carcinogénesis, proliferación, invasión y metástasis.

La interacción entre las células tumorales y del estroma genera un microambiente favorable que promueve el reclutamiento de una variedad de células al tumor<sup>(3)</sup>. De este modo, los tumores contienen una población heterogénea de células, tales como células madre, endoteliales, estromales y del sistema inmune, las que secretan distintas señales que pueden modular el crecimiento y progresión tumoral<sup>(4)</sup>.

El sistema inmune está involucrado en diferentes etapas y respuestas del proceso carcinogénico. En condiciones normales, la función principal del sistema inmune es reconocer y eliminar células extrañas al organismo, gracias a la participación de diversos tipos celulares, entre los que destacan los macrófagos, neutrófilos, mastocitos y linfocitos T y B, que secretan citoquinas y quimioquinas<sup>(3)</sup>. Asimismo, el sistema inmune está encargado de controlar y eliminar células aberrantes, tal como las tumorales, lo que se conoce como inmunovigilancia; sin embargo, el sistema inmune también puede ejercer una función protumoral, promoviendo la proliferación de células aberrantes, la metástasis y angiogénesis<sup>(5,6)</sup>. Es así como patologías caracterizadas por un proceso inflamatorio crónico tienen un riesgo aumentado de desarrollar cáncer, por ejemplo, el cáncer de colon derivado de enfermedades inflamatorias intestinales o el cáncer gástrico derivado de gastritis por *Helicobacter pylori*<sup>(7)</sup>. De esta forma, el equilibrio entre la inmunovigilancia y la promoción tumoral es un proceso complejo y aún no muy bien definido.

Las células inflamatorias que infiltran el tumor pueden secretar citoquinas y quimioquinas, que corresponden a mediadores inflamatorios que activan redes inmunológicas y que participan en el control de la proliferación y supervivencia de células malignas, angiogénesis, metástasis y transición epitelio mesenquima<sup>(8-10)</sup>.

Los cambios en los niveles de estos mediadores inflamatorios en el tumor podrían verse reflejados en los niveles plasmáticos de los pacientes. Por lo tanto, la detección de éstos en el plasma tiene el potencial de convertirse en un marcador no invasivo importante para la detección de tumor o la evolución de los pacientes con CCR<sup>(11,12)</sup>. Por ejemplo, niveles séricos de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) elevados en el preoperatorio de pacientes con CCR están relacionados con el ta-

maño del tumor y niveles de antígeno carcinoembriogénico (CEA) elevados reflejan un pronóstico desfavorable<sup>(12)</sup>.

## MEDIADORES INFLAMATORIOS Y CÁNCER

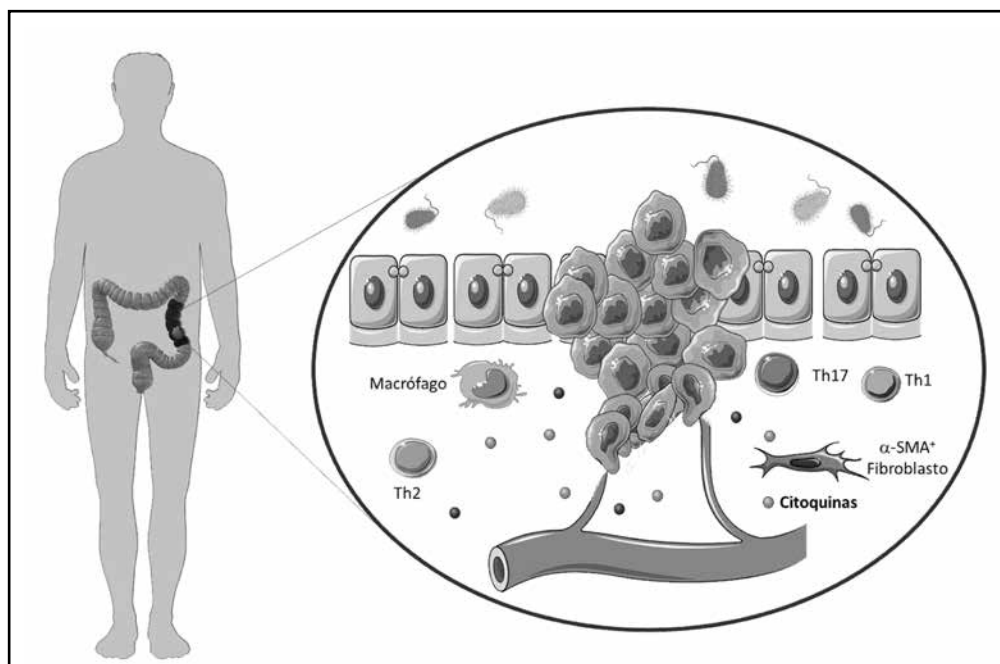
Las citoquinas y quimioquinas son moléculas solubles que modulan la respuesta inmune y pueden influenciar la progresión tumoral. Estos mediadores inflamatorios son proteínas de bajo peso molecular que permiten la comunicación célula-célula. Éstas pueden ser sintetizadas por células inmunes y del estroma, tales como fibroblastos y células endoteliales (Figura 1). La participación de estos mediadores inflamatorios ha sido demostrada en procesos de proliferación y supervivencia celular, activación de células inmunes y migración celular, por lo que pueden influenciar la progresión tumoral<sup>(8)</sup>. Dependiendo del microambiente tumoral, las citoquinas pueden modular una respuesta antitumoral, pero durante la inflamación crónica, pueden también inducir la transformación celular y la malignidad. Este papel dual podría depender del balance de citoquinas pro o antiinflamatorias, sus concentraciones relativas, la expresión de receptores de citoquinas y el estado de activación de las células circundantes<sup>(13)</sup>. A continuación, se expondrán los antecedentes de algunos mediadores inflamatorios y su papel en la carcinogénesis.

## FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (TNF- $\alpha$ )

TNF- $\alpha$  es un mediador inflamatorio que ha sido implicado en la carcinogénesis, debido a su participación en enfermedades inflamatorias crónicas que derivan en tumores<sup>(14)</sup>. Si bien se reconoce a TNF- $\alpha$  como una citoquina proinflamatoria clásica, la evidencia sugiere un rol dual en la carcinogénesis.

Niveles de TNF- $\alpha$  elevados inducen la síntesis de especies reactivas de oxígeno (ROS) y nitrógeno

**Figura 1.** Microambiente tumoral. Las células tumorales interactúan con otras células del estroma, tales como fibroblastos, macrófagos y linfocitos. Estas células pueden secretar mediadores inflamatorios que podrían afectar la evolución del tumor. Esto hace que las células y moléculas del microambiente tumoral sean objetivo de estudio en la búsqueda de nuevos blancos terapéuticos.



(RNS), que pueden generar mutaciones en el DNA, facilitando la tumorigénesis<sup>(15,16)</sup>. De esta forma, TNF- $\alpha$  inducida en procesos inflamatorios crónicos ha sido relacionada con la carcinogénesis, por ejemplo, en lesiones preneoplásicas gástricas de pacientes *H. pylori* positivos<sup>(17,18)</sup>; sin embargo, también existe evidencia contraria que relaciona a TNF- $\alpha$  con funciones antitumorales, es así como la administración exógena de TNF-recombinante causa la regresión de sarcoma en un modelo murino<sup>(19)</sup>.

En el CCR niveles del mRNA de TNF- $\alpha$  elevados han sido identificados en el tumor en comparación con tejido adyacente, además un contenido de la citoquina aumentado está asociado con estadios avanzados (etapas III y IV)<sup>(20)</sup>. Estudios *in vitro* han demostrado que TNF- $\alpha$  podría tener un efecto sobre las células tumorales o sobre las células del microambiente tumoral como los macrófagos. En un estudio con modelo murino de cáncer y células *in vitro* se demostró que el TNF- $\alpha$  generado por una línea celular humana, induce la expresión de diversas citoquinas murinas expresadas por los macrófagos, tales como CSF-1, VEGF-a y MMP-2

las que promueven el desarrollo tumoral<sup>(21)</sup>.

### Interleuquina-6 (IL-6)

Un mediador inflamatorio ampliamente documentado en cáncer es IL-6. Esta citoquina promueve la invasión de células tumorales mediante transición epitelio mesénquima (EMT) en diversos tipos de tumor, tales como mama, ovario y cáncer de cabeza y cuello<sup>(22-24)</sup>. La EMT corresponde a una transformación de la célula epitelial, caracterizada por la pérdida de expresión de moléculas de adhesión junto con la adquisición de marcadores mesenquimales, la que está relacionada con aumento de la motilidad, riesgo de metástasis y mal pronóstico en CCR<sup>(25)</sup>. Un estudio con modelo animal demuestra que la activación del receptor de IL-6 induce la EMT mediante la fosforilación y activación del factor transcripcional oncogénico STAT3, quien reprime a miR-34a, un miRNA involucrado en la mantención del fenotipo epitelial<sup>(26)</sup>.

Por otro lado, se ha descrito que altos niveles de IL-6 promueven la expresión VEGF que actúa como un potente inductor de angiogénesis y pro-

motor de metástasis<sup>(8,27)</sup>. Niveles séricos de IL-6 y VEGF elevados correlacionan con estados avanzados del cáncer de colon<sup>(28)</sup>.

### Vía de señalización IL-33/ST2

La IL-33 es una citoquina considerada un patrón molecular asociado a daño (DAMPs) o alarma. Esta molécula se encuentra en el núcleo y el citoplasma de células endoteliales, fibroblastos y adipocitos<sup>(29)</sup>, y activa una respuesta inflamatoria que ha sido estudiada en patologías tales como asma y colitis ulcerosa (CU)<sup>(30)</sup>.

Posterior a un daño celular, la IL-33 puede liberarse al medio extracelular, donde es reconocida por su receptor de membrana, el ST2L, e inducir la activación de factores transcripcionales tales como el NFκB, induciendo la respuesta inflamatoria de células como linfocitos T Th2, mastocitos, macrófagos o neutrófilos. El receptor ST2 se expresa principalmente como dos isoformas, las cuales son generadas por procesamiento alternativo. Una de estas es el receptor de membrana de IL-33 (ST2L) y la otra forma es una proteína soluble (ST2s) que actúa como decoy receptor<sup>(30)</sup>.

Existe evidencia contradictoria que destaca la participación del eje IL-33/ST2 en procesos tumorales. Por una parte se han identificado niveles elevados de IL-33 en suero de pacientes con carcinoma hepatocelular, cáncer gástrico y cáncer pulmonar de células no pequeñas, que se correlacionan con mal pronóstico<sup>(31-33)</sup>. También la forma soluble del receptor de IL-33 se ha identificado alterada en pacientes con cáncer. Es así como los niveles del receptor sST2 en pacientes con cáncer de mama fueron detectados elevados y correlacionan con marcadores de mal pronóstico tales como tipo histológico, estadio y tamaño tumoral<sup>(34)</sup>.

En cáncer de colon se ha identificado un alto con-

tenido de IL-33 y ST2, en tejido tumoral, lo cual se asoció con tumores pobremente diferenciados<sup>(35)</sup>.

Por el contrario, también existe evidencia de que el eje IL-33/ST2L podría tener un rol supresor de tumores en cáncer de colon. Es así como un modelo de cáncer de colon en ratones *knock-down* para ST2L resulta en una progresión tumoral, asociado a una menor infiltración de células del sistema inmune al microambiente tumoral<sup>(36)</sup>.

Estos antecedentes hacen necesario poder determinar el real impacto que tendría la señalización de IL-33/ST2 en la progresión del cáncer de colon y su real valor clínico.

### Quimioquinas

Las quimioquinas son proteínas de tamaño pequeño, pertenecientes a la familia de las citoquinas, que tienen funciones pleiotrópicas, es decir, pueden inducir efectos en distintos tipos celulares. Las quimioquinas tienen un papel muy importante en la destinación y las funciones de las distintas células del sistema inmune, dado que pueden inducir la quimiotaxis celular, además de la secreción de citoquinas, de especies reactivas de oxígeno, proliferación y supervivencia celular<sup>(37-39)</sup>.

Se han reportado alteraciones en la expresión de quimioquinas y sus receptores en distintos tipos de cáncer. En el CCR, varias quimioquinas se encuentran sobre-expresadas, entre las que encontramos a CCL2 (MCP-1), CCL4 (MIP-1β), CXCL1 (GRO-α) y CXCL8 (IL-8)<sup>(9,40,41)</sup>.

Más específicamente, se ha sugerido que CCL2 induce la acumulación de macrófagos asociados a tumor en el CCR<sup>(9)</sup>. En un modelo *in vitro* se demostró que CCL2 podía inducir la polarización de macrófagos a un perfil M2, que está asociado con funciones protumorales<sup>(42)</sup>. Por otro lado, se

**Tabla 1. Tabla resumen de mediadores inflamatorios involucrados en cáncer**

<b>Mediador inflamatorio</b>	<b>Participación en cáncer</b>
TNF- $\alpha$	Inducen radicales libres, aumentando el riesgo de mutaciones y carcinogénesis.
IL-6	Promueve angiogénesis mediante la inducción de VEGF.
IL-33	Niveles elevados en suero de pacientes con diversos tipos de cáncer, se relaciona con mal pronóstico.
CCL-2	Promueve la infiltración de macrófagos M2 al cáncer de colon que están asociados a funciones protumorales.

ha demostrado que el receptor de quimioquinas CCR4 también puede cumplir un rol sobre la misma célula tumoral, promoviendo la migración y metástasis de líneas celulares de cáncer de colon<sup>(43)</sup>.

### **CONCLUSIONES**

El CCR es uno de los cánceres más frecuentes y de alta mortalidad, tanto en Chile como en el mundo. A nivel nacional, estrategias público-privadas han sido desarrolladas con el objetivo de la detección temprana de nuevos casos de cáncer. Asimismo, especial esfuerzo deben ser destinados en la búsqueda de nuevos marcadores predictivos de la evolución de la enfermedad o de la respuesta a te-

rapias, así como nuevos blancos terapéuticos.

El microambiente tumoral formado por células estromales, células inmunitarias infiltrantes y células tumorales puede secretar factores que modulan la carcinogénesis. Una amplia evidencia apoya la participación de mediadores inflamatorios, secretados por células del microambiente tumoral, en eventos que conducen a la iniciación, promoción, invasión y metástasis del cáncer (Tabla 1). Por esta razón, lograr un mejor entendimiento del papel que juegan estos mediadores en el CCR, es esencial para identificar biomarcadores con posible valor pronóstico y establecer terapias personalizadas.

### **AGRADECIMIENTOS**

*La figura fue diseñada usando Servier Medical Art en [www.servier.com](http://www.servier.com).*

## REFERENCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359–86.
2. Ministerio de Salud. GPC Cáncer colorectal en personas de 15 años o más. 2013.
3. Burkholder B, Huang R-Y, Burgess R, Luo S, Jones VS, Zhang W *et al.* Tumor-induced perturbations of cytokines and immune cell networks. *Biochim Biophys Acta* 2014;1845:182–201.
4. Aivaliotis IL, Pateras IS, Papaioannou M, Glytsou C, Kontzoglou K, Johnson EO *et al.* How do cytokines trigger genomic instability? *J Biomed Biotechnol* 2012;2012:536761.
5. Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis* 2009;30:1073–81.
6. Terzić J, Grivennikov S, Karin E, Karin M. Inflammation and colon cancer. *Gastroenterology* 2010;138:2101–14.e5.
7. Grivennikov SI, Karin M. Inflammation and oncogenesis: a vicious connection. *Curr Opin Genet Dev* 2010;20:65–71.
8. Landskron G, de La Fuente M, Thuwajit P, Thuwajit C, Hermoso M. Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment. *J Immunolog Research* 2014:49185.
9. Bailey C, Negus R, Morris A, Ziprin P, Goldin R, Allavena P *et al.* Chemokine expression is associated with the accumulation of tumour associated macrophages (TAMs) and progression in human colorectal cancer. *Clin Exp Metastasis* 2007;24:121–30.
10. Suarez-Carmona M, Lesage J, Cataldo D, Gilles C. EMT and inflammation: Inseparable actors of cancer progression. *Mol Oncol* 2017;11:805–23.
11. Di Caro G, Carvello M, Pesce S, Erreni M, Marchesi F, Todoric J *et al.* Circulating Inflammatory Mediators as Potential Prognostic Markers of Human Colorectal Cancer. *PLoS One* 2016;11:e0148186.
12. Kwon K, Kim SH, Oh SY, Lee S, Han J-Y, Kim KH *et al.* Clinical significance of pre-operative serum vascular endothelial growth factor, interleukin-6, and C-reactive protein level in colorectal cancer. *BMC Cancer* 2010;10:203.
13. Zamarron BF, Chen W. Dual Roles of Immune Cells and Their Factors in Cancer Development and Progression. *Int J Biol Sci* 2011;7:651–8.
14. Szlosarek P, Charles K, Balkwill FR. Tumour necrosis factor-alpha as a tumour promoter. *Eur J Cancer* 2006;42:745–50.
15. Woo CH, Eom YW, Yoo MH, You HJ, Han HJ, Song WK *et al.* Tumor necrosis factor-alpha generates reactive oxygen species via a cytosolic phospholipase A2-linked cascade. *J Biol Chem* 2000;275:32357–62.
16. Hussain SP, Hofseth LJ, Harris CC. Radical causes of cancer. *Nat Rev Cancer* 2003;3:276–85.
17. Noach LA, Bosma NB, Jansen J, Hoek FJ, van Deventer SJ, Tytgat GN. Mucosal tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8 production in patients with *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:425–9.
18. Suganuma M, Watanabe T, Yamaguchi K, Takahashi A, Fujiki H. Human gastric cancer development with TNF- $\alpha$ -inducing protein secreted from *Helicobacter pylori*. *Cancer Lett* 2012;322:133–8.
19. Havell EA, Fiers W, North RJ. The antitumor function of tumor necrosis factor (TNF),

- I. Therapeutic action of TNF against an established murine sarcoma is indirect, immunologically dependent, and limited by severe toxicity. *J Exp Med* 1988;167:1067–85.
20. Al Obeed O, Alkhayal K, Al Sheikh A, Zubaidi AM, Vaali-Mohammed MA, Boushey R *et al.* Increased expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  is associated with advanced colorectal cancer stages. *World J Gastroenterol* 2014;20:18390–6.
  21. Zins K, Abraham D, Sioud M, Aharinejad S. Colon cancer cell-derived tumor necrosis factor-alpha mediates the tumor growth-promoting response in macrophages by up-regulating the colony-stimulating factor-1 pathway. *Cancer Res* 2007;67:1038–45.
  22. Sullivan N, Sasser A, Axel A, Vesuna F, Raman V, Ramirez N *et al.* Interleukin-6 induces an epithelial–mesenchymal transition phenotype in human breast cancer cells. *Oncogene* 2009;28:2940–7.
  23. Colomiere M, Ward C, Riley C, Trenerry MK, Cameron-Smith D, Findlay J *et al.* Cross talk of signals between EGFR and IL-6R through JAK2/STAT3 mediate epithelial-mesenchymal transition in ovarian carcinomas. *Br J Cancer* 2009;100:134–44.
  24. Yadav A, Kumar B, Datta J, Teknos TN, Kumar P. IL-6 promotes head and neck tumor metastasis by inducing epithelial-mesenchymal transition via the JAK-STAT3-SNAI1 signaling pathway. *Mol Cancer Res* 2011;9:1658–67.
  25. Gurzu S, Silveanu C, Fetyko A, Butiurca V, Kovacs Z, Jung I. Systematic review of the old and new concepts in the epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016;22:6764–75.
  26. Rokavec M, Öner MG, Li H, Jackstadt R, Jiang L, Lodygin D *et al.* IL-6R/STAT3/miR-34a feedback loop promotes EMT-mediated colorectal cancer invasion and metastasis. *J Clin Invest* 2014;124:1853–67.
  27. Wei L-H, Kuo M-L, Chen C-A, Chou C-H, Lai K-B, Lee C-N *et al.* Interleukin-6 promotes cervical tumor growth by VEGF-dependent angiogenesis via a STAT3 pathway. *Oncogene* 2003;22:1517–27.
  28. Eldesoky A, Shouma A, Mosaad Y, Elhawary A. Clinical relevance of serum vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in patients with colorectal cancer. *Saudi J Gastroenterol* 2011;17:170–3.
  29. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK *et al.* IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity* 2005;23:479–90.
  30. De la Fuente M, MacDonald TT, Hermoso M. The IL-33/ST2 axis: Role in health and disease. *Cytokine Growth F R* 2015;26:615–23.
  31. Bergis D, Kassis V, Ranglack A, Koeberle V, Piiper A, Kronenberger B *et al.* High Serum Levels of the Interleukin-33 Receptor Soluble ST2 as a Negative Prognostic Factor in Hepatocellular Carcinoma. *Transl Oncol* 2013;6:311–8.
  32. Sun P, Ben Q, Tu S, Dong W, Qi X, Wu Y. Serum interleukin-33 levels in patients with gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2011;56:3596–601.
  33. Hu L-A, Fu Y, Zhang D-N, Zhang J. Serum IL-33 as a diagnostic and prognostic marker in non-small cell lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:2563–6.
  34. Lu D-P, Zhou X-Y, Yao L-T, Liu C-G, Ma W, Jin F *et al.* Serum soluble ST2 is associated with ER-positive breast cancer. *BMC Cancer* 2014;14:198.

35. Liu X, Zhu L, Lu X, Bian H, Wu X, Yang W *et al.* IL-33/ST2 pathway contributes to metastasis of human colorectal cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;453:486-92.
36. O'Donnell C, Mahmoud A, Keane J, Murphy C, White D, Carey S *et al.* An antitumorigenic role for the IL-33 receptor, ST2L, in colon cancer. *Br J Cancer* 2016;114:37-43.
37. Bosco MC, Puppo M, Blengio F, Fraone T, Cappello P, Giovarelli M *et al.* Monocytes and dendritic cells in a hypoxic environment: Spotlights on chemotaxis and migration. *Immunobiology* 2008;213:733-49.
38. Bek MJ, Reinhardt HC, Fischer K-G, Hirsch JR, Hupfer C, Dayal E *et al.* Up-regulation of early growth response gene-1 via the CXCR3 receptor induces reactive oxygen species and inhibits Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase activity in an immortalized human proximal tubule cell line. *J Immunol* 2003;170:931-40.
39. Sánchez-Sánchez N, Riol-Blanco L, de la Rosa G, Puig-Kröger A, García-Bordas J, Martín D *et al.* Chemokine receptor CCR7 induces intracellular signaling that inhibits apoptosis of mature dendritic cells. *Blood* 2004;104:619-25.
40. Erreni M, Bianchi P, Laghi L, Mirolo M, Fabbri M, Locati M *et al.* Expression of chemokines and chemokine receptors in human colon cancer. *Method Enzymol* 2009;460:105-21.
41. Cambien B, Richard-Fiardo P, Karimjee BF, Martini V, Ferrua B, Pitard B *et al.* CCL5 neutralization restricts cancer growth and potentiates the targeting of PDGFR $\beta$  in colorectal carcinoma. *PLoS One* 2011;6:e28842.
42. Roca H, Varcos ZS, Sud S, Craig MJ, Pienta KJ. CCL2 and interleukin-6 promote survival of human CD11b<sup>+</sup> peripheral blood mononuclear cells and induce M2-type macrophage polarization. *J Biol Chem* 2009;284:34342-54.
43. Ou B, Zhao J, Guan S, Feng H. CCR4 promotes metastasis via ERK / NF- $\kappa$ B / MMP13 pathway and acts downstream of TNF- $\alpha$  in colorectal cancer. *Oncotarget* 2016;7:47637-49.

#### CORRESPONDENCIA

Dr. Sebastián López Núñez  
 Departamento de Cirugía  
 Hospital Clínico Universidad de Chile  
 Santos Dumont 999, Independencia, Santiago  
 Fono: 562 2978 8000  
 E-mail: sebastianlopez@gmail.com

