

TEMAS ACTUALIZADOS

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología

Cáncer de cuello uterino: aspectos inmunológicos y genéticos de mayor relevancia

Lic. Grettell León Cruz¹ y Dra. María Elena Faxas²

Resumen

Se hizo una revisión del tema sobre el cáncer de cervix, problema de salud no resuelto al nivel mundial. Se ha comprobado que, a pesar de existir varios programas de detección precoz, las cifras de incidencia y mortalidad continúan alarmando a la comunidad científica dado que, clínicamente, aún cuando la lesión es localizada, del 15 al 20 % de las pacientes presentan recurrencias. En la iniciación y progresión de este tipo de cáncer se asocian alteraciones genéticas, del sistema inmune y la presencia de microorganismos, como los virus, que traen como consecuencia el establecimiento del tumor. Se ha demostrado, mediante estudios epidemiológicos, que su principal factor de riesgo es la infección por el virus del papilomavirus humano (HPV). El comportamiento de los mecanismos efectores varía según el estadio y el tipo de HPV que infesta. En esta localización se ha reportado la existencia de un desbalance en el patrón de interleuquinas producidas por las células T donde se afecta el patrón Th1 (linfocitos T cooperadores) y se detectan niveles de interferón gamma (INF- γ) disminuidos y un aumento de la interleuquina 10 (IL-10), que se corresponde con el patrón Th2. Estas alteraciones inducen trastornos en la secuencia de cambios necesarios para que la respuesta inmune, tanto humoral como celular, sea efectiva.

Palabras clave: Cáncer cervico-uterino, infección por papiloma virus, sistema inmune.

El cáncer de cervix persiste como un problema de salud no resuelto al nivel mundial. Después del cáncer de mama, es el más frecuente en el sexo femenino y ocupa el séptimo lugar entre todas las neoplasias malignas que afectan a ambos sexos, y se reporta la mayor incidencia en las mujeres con edades comprendidas entre los 40 y 50 años.¹ Cada año son diagnosticados 437 000 casos nuevos al nivel mundial, y, aproximadamente, la mitad muere.²

La causa de la aparición del cáncer de cuello uterino ha sido objeto de estudio por más de 150 años. La

etiología es aún desconocida, aunque se asocia a varios factores de riesgo. Se presenta con mayor frecuencia en mujeres que han comenzado la actividad sexual precozmente, con embarazos a temprana edad.¹⁻⁵ La vida sexual activa incrementa la frecuencia de la enfermedad de forma importante, sobretodo en aquellas mujeres que la inician antes de los 12 años.⁵ La promiscuidad, sin ser sinónimo de cáncer de cérvix, parece ser el factor de riesgo de mayor importancia. Aunque numerosos factores han sido sugeridos para explicar la relación entre el riesgo de padecer la enfermedad y los diversos elementos asociados con las relaciones sexuales, la transmisión de agentes infecciosos (trichomonas,⁶ Gardnerella,⁷ Herpes virus tipo II [HSV-2],⁸ clamidia⁸) continúa como uno de los más importantes. Una de las hipótesis considera como principal agente causal a los carcinógenos presentes en el semen masculino, proteínas específicas que alteran las células epiteliales y subepiteliales e inducen transformación neoplásica.⁹

Otros factores asociados incluyen el número de embarazos,^{5,10} deficiencias de vitaminas A, E y C,¹¹ β -carotenos, inmunodeficiencias, el número de parejas sexuales¹⁻⁵ y el hábito de fumar.¹² También se ha discutido la mayor frecuencia de la aparición del carcinoma adenoescamoso de cérvix en pacientes que utilizan o han utilizado por largos períodos hormonas como anticonceptivos orales.¹³⁻¹⁵

Papel de los virus en el desarrollo del cáncer de cervix

Los virus oncogénicos desempeñan un papel etiológico de extrema importancia en varios de los tumores malignos que afectan al hombre.¹⁶ Los estudios moleculares han demostrado la relación entre las células intraepiteliales y escamosas de cérvix y numerosas infecciones inducidas por los virus Epstein Barr, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), herpes virus tipo II (VSH-2), citomegalovirus (VMC) y, particular y mayormente, por papiloma virus (HPV).¹⁷

En el 80-90 % de los casos diagnosticados con cáncer cérvico-uterino se ha identificado el ADN transcrito y los productos proteicos del HPV. En este virus han sido aislados, secuenciados y clonados al menos 100 tipos y, de ellos, 50 están asociados al tracto genital femenino.¹⁸ Este virus ha sido clasificado en cepas de "alto riesgo" y/o de "bajo riesgo," según el grado de transformación maligna que ocasiona en la célula infectada. Entre los más comunes, los que representan al grupo de bajo riesgo incluyen a los tipos 6 y 11 que usualmente causan verrugas benignas y que, ocasionalmente, se asocian a lesiones invasivas; mientras que los tipos HPV-16 y HPV-18, se corresponden con los de "alto riesgo" por su gran potencial carcinogénico. El HPV-16 es el tipo que aparece, fundamentalmente, en los tumores invasivos y en los de alto grado de malignidad; el HPV-18 se relaciona con el carcinoma pobremente diferenciado y con un mayor compromiso de los ganglios linfáticos, lo cual puede variar en dependencia de la localización geográfica. Los tumores HPV-18+ progresan más rápidamente que los relacionados al HPV-16. Tanto el HPV-18 como el HPV-16 pueden encontrarse como viriones, integrados en el ADN celular o de forma episomal.^{1,18,19}

Una lesión en cualquier punto del espectro de progresión maligna puede ser invasiva y los estudios histológicos son muy limitados para predecir el riesgo de progresión maligna. Sin embargo, el papel de la infección por HPV y la interacción con las células del Sistema Inmune (SI) parece tener consecuencias importantes en el curso de la enfermedad.²⁰

Respuesta inmune

La respuesta inmune está considerada como un mecanismo efector en la resistencia a los tumores y está relacionada desde la fase de iniciación hasta el crecimiento y progresión de éstos.²¹ Importantes evidencias sugieren que el sistema participa en la eliminación de las células malignas que aparecen en el huésped, probablemente, como resultado de mutaciones espontáneas, exposición a carcinógenos del medio ambiente y activación viral. Además, tiene una crucial implicación en la progresión de tumores ya establecidos, son más agresivos, generalmente, en aquellos pacientes que sufren inmunodepresión.²² Numerosos reportes establecen que en la respuesta del huésped a la infección intervienen tanto los componentes celulares como humorales del sistema inmune.²³

Respuesta inmune celular

La respuesta inmune celular local detectada en estas lesiones se caracteriza por un moderado infiltrado y una invertida y disminuida relación Th/Tc (CD4/CD8), con capacidad de proliferación disminuida.^{24,25} Actualmente se ha detectado un desbalance en el patrón de interleuquinas Th1/Th2, dado por un aumento en las interleuquinas (IL) tipo II (IL-4,IL-5,IL-6, IL-10, supresoras de la respuesta inmune celular) y una concomitante reducción en las interleuquinas tipo I (IL-2, INF- γ) en muestras HPV+26. Diversos estudios muestran un incremento en la concentración de IL-10 y una disminución del IFN- γ , tanto al nivel transcripcional como proteico.²⁷ Estas alteraciones traen como consecuencia una pérdida del control sobre determinados genes del HPV 16 y HPV 18 y una desregulación en los mecanismos de presentación antigénica, la expresión de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) se muestra reducida o ausente.²⁶⁻²⁸ En esta entidad existe una ausencia parcial o total de células de Langerhans, consideradas como las presentadoras de antígenos fundamentales en la respuesta inmune contra el tumor.²⁹

El infiltrado inflamatorio tumoral relacionado con el carcinoma cervical está formado por linfocitos, macrófagos y eosinófilos, estos últimos ocupan el 40 % del infiltrado. Ciertas interleuquinas como la IL5, e indirectamente la IL4, tienen efecto en la quimiotaxis de los eosinófilos. Además de la producción de interleuquinas por las células tumorales, los linfocitos T y los macrófagos producen estas interleuquinas lo que induce a pensar que el infiltrado de eosinófilos refleja una respuesta Th2.^{30,31}

El IFN- γ y la IL-2, propios del patrón Th1, son esenciales en la respuesta antitumoral. La IL-2 es el elemento fundamental en la cascada de interleuquinas liberadas durante la respuesta inmune. Aunque muchos linfocitos la producen, son los Th las células productoras por excelencia, en este sentido, la reducción de las células CD4 es significativo, de lo cual resulta una disminución de la respuesta citotóxica.³²

El reconocimiento antigénico de las células con capacidad citotóxica está mediado por receptores. En los linfocitos T este receptor recibe el nombre de "TCR", el cual está formado por un heterodímero de cadenas α/β y por 4 cadenas ($\epsilon, \delta, \gamma, \epsilon$), que en su conjunto son reconocidos como "CD3". Estos

receptores se encuentran asociados, a su vez, con 2 cadenas "zetas", que son las responsables de la transmisión de las señales de activación al interior de la célula. Estas cadenas zetas también se encuentran presentes en el receptor para antígenos de las células asesinas naturales (NK).³³

Recientes estudios moleculares han evidenciado una disminuida expresión del dímero formado por la cadena zeta, tanto de linfocitos T como células NK, lo que contribuye a la ineficiencia de los mecanismos efectores del infiltrado linfocitario presente en las lesiones de esta localización. Estos procesos son regulados por factores locales derivados de las células tumorales. Al existir un desbalance de interleuquinas en el microambiente de estas lesiones, pueden detectarse ciertas afectaciones al nivel transcripcional.³⁴ El infiltrado linfocitario presente en las lesiones de cuello uterino refleja una respuesta inmune ineficiente.

Aunque se acepta generalmente que los linfocitos T desempeñan una función principal en la inmunidad específica contra el tumor, existen evidencias que las células asesinas naturales (NK) proporcionan una resistencia temprana contra las infecciones virales, el crecimiento de tumores y de metástasis.³⁵ Los estudios en pacientes con cáncer de cérvix muestran que las funciones NK están deterioradas en todos los estadios y que, una vez infectadas las células por el HPV, se vuelven resistentes a la lisis por las NK.³⁶

Respuesta inmune humoral

En cuanto a la respuesta humoral, ha sido encontrada variabilidad en los títulos de anticuerpos, independientemente de los altos valores de inmunocomplejos circulantes, sobre todo en aquellas pacientes en estadios más avanzados. En estadios tempranos de la enfermedad, se muestran altos niveles de IgG contra las proteínas oncogénicas E6 y E7 del HPV, como resultado de mayor estimulación antigénica, con una relación IgG1/IgG2 disminuida, reflejo del desbalance Th1/Th2.³⁷ En los tumores avanzados, los títulos más elevados son los de IgA e IgM, que disminuyen proporcionalmente mientras avanza la enfermedad, quizás por el deterioro del SI.^{38,39}

Alteraciones genéticas

La acumulación de alteraciones genéticas, incluyendo inactivación de genes supresores de tumores y activación de oncogenes y cambios en los mecanismos de apoptosis y adhesión celular, contribuyen a la base molecular para la progresión en multipasos del cáncer.⁴⁰

En la patogénesis del cáncer del cuello uterino, la infección por HPV de alto riesgo condiciona la pérdida de las funciones de algunas vías de regulación celular. Las oncoproteínas HPV-E6 y HPV-E7 forman complejos e inactivan funcionalmente a las proteínas p53 (encargada de la reparación del ADN y la inducción de apoptosis cuando fallan los mecanismos de reparación) y Rb (proteína supresora de tumor), respectivamente. Como consecuencia, y al igual que en otras malignidades no asociadas a la infección por HPV, las señales de transducción reguladas por estas proteínas son afectadas lo que contribuye a la inestabilidad genómica.^{19,41}

El factor de crecimiento endotelial (VEGF) reconocido como uno de los inductores más importantes en la angiogénesis, en muestras HPV-16+ está regulado negativamente por los oncogenes ras, EGF-R, Rb, B2/Her2, c-myc y v-src, los cuales se muestran sobreexpresados en esta patología, lo que es asociado, en estadios tempranos, con mal pronóstico y alto riesgo de metástasis.⁴²

Se detectan otras alteraciones no relacionadas con la infección por HPV también. El gen bcl-1 es capaz de unir a Rb, sobreexpresarse y amplificarse activado por el CSF-1R. Igualmente ocurre con el gen bcl-2 (protege contra la apoptosis y diferenciación), cuya sobreexpresión conduce al bloqueo de la apoptosis lo que podría explicar la persistencia de la lesión y la inevitable evolución a carcinoma invasivo.⁴¹ Además, se ha detectado aumento en la síntesis y actividad de proteasas capaces de degradar la matrix extracelular y, por tanto, aumentar la invasión.⁴³

Si bien el diagnóstico de certeza de un tumor depende del estudio anatómico-patológico, el conocimiento e identificación de los cambios genéticos e inmunológicos como indicadores biológicos enriquecen y precisan el diagnóstico individual, estos resultados son complementarios a los convencionalmente ya establecidos. La correlación de estas alteraciones específicas con el curso clínico definen el pronóstico con mayor precisión y permiten añadir a los tratamientos habituales nuevos adyuvantes que optimizan la terapéutica convencional.

Summary

A review was made on the topic of cervix uteri cancer, a health problem that has not been solved in the world yet. It has been proved that despite the existence of various programs for early detection, the figures of incidence and mortality are still alarming the scientific community from the clinical point of view, since even when the lesion is located, between 15 and 20 % of the patients present recurrences. At the beginning and during the progression of this type of cancer, genetic alterations, alterations of the immune system, and the presence of microorganisms, such as viruses, that bring about the establishment of the tumor, are associated. It has been demonstrated that by epidemiological studies that its main risk factor is the infection caused by the human papillomavirus (HPV). The behavior of the effector mechanisms varies according to the stage and type of the infecting HPV. In this localization, it has been reported the existence of a disbalance in the pattern of interleukins produced by T cells, where the Th1 pattern (cooperative T-lymphocytes) is affected, and reduced levels of interferon gamma (INF-g) are detected, as well as an increase of the interleukin 10 (IL-10) that corresponds with Th2 pattern. These alterations induce disorders in the sequence of changes necessary for the humoral and cellular immune response to be effective.

Key words: Cervical cancer, Papiloma virus infection, immune system.

Referencias bibliográficas

1. Taylor Wharton, Guillermo Tortoleto- Luna. Cancer Medicine. American Cancer Society. 5 ed. 2000. Section 31.Cap 112.J.
2. González Merlo J,González Bosquet,Biete Sola A. Ginecología Oncológica. 3 ed.España:

- Méndez Editores; 2000:141.
3. Murthy NS, Mathew A. Risk factors for pre-cancerous lesions of the cervix. *Eur J Cancer Prev* 2000 Feb;9 (1):5-14.
 4. Carolina TR, Ramiro JS, Gloria AGM, Angel DD, Olivia MM. Cáncer cervicouterino: factores de riesgo y alteraciones asociadas en mujeres del estado de Guerrero. *Rev Inst Nac Cancerol* 1998;44(1):19-27.
 5. Sawaya GF, Harper C, Balistren E, Boggess J, Darney P. Cervical neoplasia risk in women provided hormonal contraception without a Papsmear. *Contraception* 2001 Feb;63 (2):57-60.
 6. Sayedel-Ahl SA, el Wakil HS, Kamel NM, Mahmot MS. A preliminary study on the relationship between *Trichomonas vaginalis* and cervical cancer in Egyptian women. *J Egypt Soc Parasitol* 2002 Apr;32 (1):167-78.
 7. Mikamo H, Sato Y, Hayasaki Y, Kawazoe K, Izumi Ito K, Yamada Y et al. Intravaginal bacterial flora in patients with uterin cervical cancer. High incidence of detection of *Gardnerella vaginalis*. *J Infect Chemother* 1999 Jun;5 (2):82-5.
 8. Mori M, Sagae S. Recent progress in epidemiologic research of uterine cancer. *To Kagaku Ryoho* 2001 Feb; 28(2):174-8.
 9. Adami HO, Trichopoulos D. Cervical cancer and the elusive male factor. *Lancet* 2002 Mar 30;359 (9312):1093-101.
 10. Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002 Mar 30;359(9312):1085-92.
 11. Lehtinen M, Luostarinen T, Youngman LD, Anttila T, Dillner J, Hakulinen T et al. Low levels of serum vitamins A and E in blood and subsequent risk for cervical cancer: interaction with HPV seropositivity. *Nutr Cancer* 1999;34(2):229-34.
 12. Hildesheim A, Herrero R, Castle PE, Wachoder S, Bratti MC, Sherman ME et al. HPV co-factors related to the development of cervical cancer: results from a population-based study in Costa Rica. *Br J Cancer* 2001 May 4; 84 (9):1219-26.
 13. Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002 Mar 30;359(9312):1080-1.
 14. Skegg DC. Oral contraceptives, parity, and cervical cancer. *Lancet* 2002 Mar 30;359(9312):1080-1.
 15. Kjellberg L, Hallmans G, Ahren AM, Johansson R, Bergman F, Wadell G et al. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as a risk factor for cervical-intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *Br J Cancer* 2000 Apr; 82 (7):1332-8.
 16. Vonka V, Hamsikova E, Sobotkova E, Smahel M, Kitasato H, Sainerova H et al. Papillomaviruses and human tumors. *Cas Lek Cesk* 2000 Dec;139 Suppl 1:27-9.
 17. Bosch FX, Muñoz N, Sanjosé S. Human papillomavirus and other risk factors for cervical cancer. *Biomed Pharmather* 1997;51:268-75.
 18. AM Jastreboff, T Cymet. Role of the human papillomavirus in the development of cervical intraepithelial neoplasia and malignancy. *Postgrad Med J* 2002;78:225-8.
 19. Pillai RM, Lakshmi S, Sreekala S, Devi Ganga T, Jayaprakash PG, Rajalakshmi TN et al. High-risk Human Papillomavirus infection and E6 protein expression in lesions of the Uterine Cervix.

- Pathology 1998;66:240-6.
20. Van Driel WJ, Kenter GG, Fleuren GJ, Melief CJM, Trimbos BJ. Immunotherapeutic strategies for cervical squamous carcinoma. *Current Therapeutic Issues in Gynecologic Cancer*. February 1999; 13 (1):259-71.
 21. Janeway CH, Travers P, Walport M, Capra JD. Manipulation of the immune response. Signaling through lymphocyte receptor. En: *Immunobiology. The immune system in health and disease*. 5 ed. EE.UU.: Garland Publishing; 2001: 550-60.
 22. Brostoff J, Scadding GK, Male DK, Roitt IM. Cancer. En: *Immunologie Clinique*. France: De Boeck Université Bruxelles; 1993:281-91.
 23. Dasgupta S. Immunology of cancer cervix. *J Indian Med Assoc* 2000 Feb;98(2):56-9.
 24. Ghim SJ, Sundeberg J, Delgado G, Jenson AB. The pathogenesis of advanced cervical cancer provides the basis for an empirical therapeutic vaccine. *Exp Mol Pathol* 2001 Dec;71(3):181-5.
 25. Santin AD, Ravaggi A, Bellone S, Pecorelli S, Cannon M, Parham GP et al. Tumor-infiltrating lymphocytes contain higher numbers of type 1 cytokine expressors and DR+ T cells compared with Lymphocytes from tumor draining lymph nodes and peripheral blood in patients with cancer of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2001 Jun;81(3):424-32.
 26. Clerici M, Gene MS; Clerici E. Cytokine dysregulation in invasive cervical carcinoma and other human neoplasias: Time to consider the Th1/Th2 Paradigm. *J Nat Cancer Inst* 1998 Feb 18;90 (4).
 27. Tartour E, Gey A, Sastre-Garau X, Lombard Surin I, Mosseri V, Fridman WH. Prognostic Value of Intratumoral Interferon Gamma Messenger RNA Expression in Invasive Cervical Carcinomas. *J Nat Cancer Inst* 1998 Feb 18;90 (4).
 28. Wang SS, Hildesheim A, Gao X, Schiffman M, Herrero R, Bratti MC et al. Human leukocyte antigen class I alleles and cervical neoplasia no heterozygote advantage. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002 Apr;11 (4):419-20.
 29. Hachisuga T, Fukuda K, Kawarabayashi T. Local immune response in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Obstet Invest* 2001;52 (1):3-8.
 30. Fridman WH, Tartour E. Macrophage and Lymphocyte produced Th1 and Th2 cytokines in the tumour microenvironment. *Res Immunol* 1998;149(7-8):651-3.
 31. Willemien J, van Driel, Petry Kievit-Tyson, Lambert CJM, van den Broek, Aeilko H et al. Presence of an Eosinophilic infiltrate in cervical squamous carcinoma results from a type 2 immune response. *Gynecologic Oncology* 1999;74:188-95.
 32. Hildesheim A, Schiffman MH, Tsukui T, Swanson CA, Lucci J, Scott DR et al. Immune activation in cervical neoplasia: cross-sectional association between plasma soluble interleukin 2 receptor levels and disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6(10):807-13.
 33. Janeway CH, Travers P, Walport M, Capra JD. Signaling through lymphocyte receptor. 5 ed. En: *Immunobiology. The immune system in health and disease*. E.U.: Garland Publishing; 2001:171-91.
 34. de Gruijl TD, Bontkes HJ, Peccatori F, Gallee MP, Helmerhorst TJ, Verheijen RHH et al. Expression of CD3-zeta on T-cell in primary cervical carcinoma and in metastasis-positive and negative pelvic lymph nodes. *Br J Cancer* 1999;79 (7-8):1127-32.
 35. Whiteside TL, Herberman RB. Role of human natural killer cells in health and disease. *Clin Diagn Lab Immunol* 1994;4:102-14.
 36. Sheu BC, Lin RH, Ho HN, Huang SC. Down-regulation of CD25 expression on the surface of

- activated tumor-infiltrating lymphocytes in human cervical carcinoma. *Hum Immunol* 1997 Aug-Sep; 56 (1-2):39-48.
37. Matsumoto K, Yoshikawa H, Yasugi T, Nakagawa S, Kawana K, Nozawa S et al. Balance of IgG subclasses toward human papillomatype 16 (HPV 16) L1-capside isa possible predictor forthe regression of HPV16-positivecervical intraepithelial neoplasia. *Biochem Biophys Res Commun* 1999 apr;29:258.
 38. Bocha-Zavaleta L, Jordan D, Pepper S, Corbitt G, Clarke F, Maitland NJ et al. Differences in serological IgA response to recombinant baculovirus-derived human papillomavirus E2 protein in the natural history of cervical neoplasia. *Br J Cancer* 1997;75(8):1144-50.
 39. Baay MF, Duk JM, Groenier KH, Burger MP, de Bruijn HW, Hollema H et al. Relation between HPV-16 serology and clinico-pathological data in cervical carcinoma patients:prognostic value of anti E6 and /or anti E7 antibodies. *Cancer Immunol Immunother* 1997;44 (4):211-13.
 40. Archibal SP, David FS. *Molecular Biology of Cancer. Oncogenes*. En: Vincent DeVita JR, Samuel H, Steven AR. *Cancer and Practice of Oncologiy*. 5ed . Philadelphia: Lippincott-Raven;1997:79-88.
 41. Padovan P, Salmaso R, Marchetti M, Pavovan R. Prognostic value of bcl-2, p53 and Ki-67 in invasive squamous carcinoma of the uterine cervix. *Eur J Gynnaecol Oncol* 2000; 21(3): 267-72.
 42. Lopez-Ocejo O, Viloría-Petit A, Bequet Romero M, Mukhopadhyay D, Rak J, Kerbel RS. Oncogenes and tumor angiogénesis: the HPV-16 E6 oncoprotein activates the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene promoter in a p53 independiente manner. *Oncogene* 2000 Sep 21;19 (40):4611-21.
 43. Da Silva DM, Eiben GL, Fausch SC, Wakabayashi MT, Rudolf MP, Velders MP et al. Cervical cancer vaccines: emerging concepts and developments. *J Cell Physiol* 2001 Feb;186(2):169-82.

Recibido: 13 de marzo de 2003. Aprobado: 17 de noviembre de 2003.

Lic. *Grettell León Cruz*. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, Calle 29 y F, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba.

1 Licenciada en Bioquímica.

2 Doctora en Ciencias Médicas.

[Indice Anterior](#) [Siguiete](#)