Revista Colombiana de
Cancerología
Octubre - Diciembre / 2025

Rev Colomb Cancerol. 2025;29(4):204-216
https://doi.org/10.35509/01239015.1118

ARTÍCULO DE REVISIÓN

De la infección tuberculosa al carcinoma escamoso pulmonar: un análisis de la respuesta inmune y la carcinogénesis

From tuberculous infection to pulmonary squamous cell carcinoma: an analysis of the immune response and carcinogenesis

Brayan David Ramírez-García[1], Haidy Tatiana Salazar[1], Andrés Rincón-Riveros[2]

[1] Estudiante del pregrado en Bacteriología y Laboratorio Clínico, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Bogotá, D. C., Colombia.
[2] Programa de Medicina, Fundación Universitaria San Martín (sede Bogotá), Bogotá, D. C., Colombia.

Fecha de sometimiento: 22/05/2025
Fecha de aceptación: 19/09/2025
Disponible en internet: 12/12/2025

Abstract

The relationship between chronic infections and cancer has gained significance in biomedical research. *Mycobacterium tuberculosis (Mtb)*, through its persistence in lung tissue, modulates the immune response and induces chronic inflammation—a key factor in carcinogenesis. Recent studies suggest that its protein tyrosine phosphatases (PTPs) can alter intracellular signaling pathways, affecting processes such as proliferation, differentiation, and apoptosis. These enzymes interfere with protein phosphorylation in immune and epithelial cells, promoting immune evasion and creating an environment conducive to malignant transformation. Sustained inflammation activates pathways like NF-κB, JAK/STAT, and *MAPK*, which are associated with tumor promotion. Moreover, the continuous release of cytokines and growth factors contributes to a tumorigenic microenvironment, increasing the risk of squamous cell carcinoma. This review explores the evidence on the interaction between the immune response to *Mtb*, the role of PTPs, and their potential contribution to lung carcinogenesis.

Keywords: mycobacterium; carcinogenesis; lung neoplasms; protein tyrosine phosphatases.

Resumen

La relación entre infecciones crónicas y cáncer ha ganado importancia en la investigación biomédica. *Mycobacterium tuberculosis (Mtb)*, al persistir en el tejido pulmonar, modula la respuesta inmune y genera inflamación crónica, un factor clave en la carcinogénesis. Estudios recientes sugieren que sus proteínas tirosina fosfatasas (*PTP*) alteran vías de señalización intracelular, afectando procesos como proliferación, diferenciación y apoptosis. Estas enzimas interfieren con la fosforilación de proteínas en

Conflictos de interés
Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

Citación
Ramírez-García B, Salazar H, Rincón-Riveros A. De la infección tuberculosa al carcinoma escamoso pulmonar: un análisis de la respuesta inmune y la carcinogénesis. Rev Col Cancerol. 2025;29(4):204-16
https://doi.org/10.35509/01239015.1118

Correspondencia
Andrés Rincón Riveros
Programa de Medicina, Fundación Universitaria San Martín (sede Bogotá), Bogotá, D. C., Colombia.

Correo electrónico:
warinconr@unal.edu.co

células inmunes y epiteliales, favoreciendo la evasión inmune y creando un entorno propicio para la transformación maligna. La inflamación sostenida activa rutas como NF-κB, JAK/STAT y *MAPK*, asociadas a la promoción tumoral. Además, la liberación constante de citocinas y factores de crecimiento contribuye a un microambiente tumorigénico, aumentando el riesgo de carcinoma de células escamosas. Esta revisión explora la evidencia sobre la interacción entre la respuesta inmune contra *Mtb*, el papel de las *PTP* y su potencial implicación en la carcinogénesis pulmonar.

Palabras clave: mycobacterium; carcinogénesis; neoplasias pulmonares; proteínas tirosina fosfatasas.

Introducción

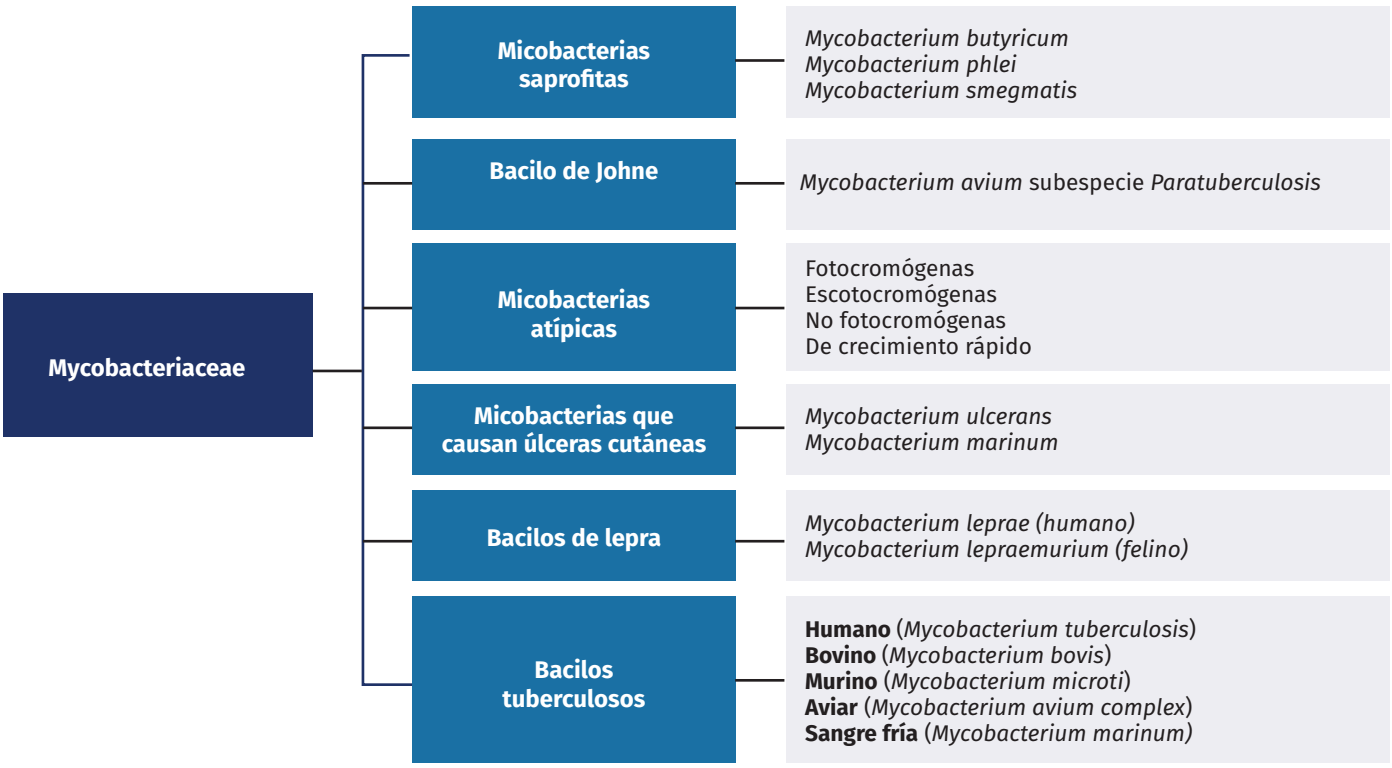
Mycobacterium tuberculosis

Mycobacterium tuberculosis (*Mtb*) es un bacilo aerobio intracelular, agente causal de la tuberculosis (TB), una de las enfermedades infecciosas con mayor índice de mortalidad a nivel mundial. Su pared celular, rica en lípidos, le confiere resistencia a la fagocitosis y a condiciones ambientales, favoreciendo su persistencia. *Mtb* crece lentamente y modula la respuesta inmune, permitiendo la latencia o progresión a infección activa. En el año 2023 se estimaron 10,8 millones de casos nuevos y 1,25 millones de muertes por TB, con transmisión aérea mediante microgotas emitidas por personas con TB pulmonar activa (1-2). Una vez inhaladas, las microgotas con *Mtb* alcanzan los alvéolos, donde son fagocitadas por macrófagos. El bacilo evita su eliminación mediante la inhibición de la maduración fagolisosomal, la interferencia con la señalización de IFN-γ y la reprogramación metabólica del hospedero, lo que le permite persistir en estado latente o activo (3). En respuesta, se organiza el granuloma tuberculoso, conformado por macrófagos diferenciados, linfocitos y células dendríticas, con necrosis caseosa central y una intensa producción de *TNF*-α, IL-6 y especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, factores que perpetúan la inflamación y remodelación pulmonar (4).

La evidencia epidemiológica indica que los individuos con antecedente de TB presentan entre dos y cinco veces más riesgo de cáncer de pulmón, incluso tras ajustar por tabaquismo (3), es decir, considerando y controlando el efecto confusor del hábito de fumar en los modelos estadísticos. Esto sugiere que la asociación observada no se explica únicamente por la exposición al tabaco, sino que la infección tuberculosa podría contribuir de manera independiente al cuadro cancerígeno. En paralelo, estudios moleculares en adenocarcinoma han demostrado que la coinfección por *Mtb* se asocia con una mayor carga mutacional, sobreexpresión de *PD-L1* (siglas para *Programmed Death-Ligand 1*) y un menor infiltrado linfocitario, condiciones que favorecen la evasión inmunitaria tumoral y la progresión maligna (4).

Entre el 5,0 % y el 15,0 % de los infectados desarrollan TB activa, con síntomas como tos persistente, pérdida de peso y fatiga (5). La susceptibilidad está influenciada por factores genéticos como mutaciones en IL-10 (interleucina-10) y en la proteína SLC11A1 (6). La TB persiste como un problema en regiones pobres, con alta incidencia en Asia y África, especialmente en personas con VIH/SIDA en países como Kenia (7), con una tasa de cerca del 4,1 por cada 100 000 habitantes. En América Latina, aunque la carga es menor que en Asia y África, la región concentra alrededor del 3,2 % de los casos incidentes a nivel mundial, con aumentos notorios en países como Perú, Colombia y Ecuador en la última década (8). También puede transmitirse por *Mycobacterium bovis*, a través de leche no pasteurizada o contacto con animales infectados (9).

Morfológicamente, *Mtb* es un bacilo delgado, no móvil ni esporulado, ácido-alcohol resistente y su pared celular lipídica le proporciona resistencia antimicrobiana (9-10). Forma parte del complejo *MTBC* (siglas en inglés de *Mycobacterium tuberculosis complex*), que incluye especies estrechamente relacionadas con más del 99,9 % de la identidad genómica (figura 1) (11). El genoma de *Mtb* codifica ~4000 genes, incluidos sistemas de secreción tipo VII (ESX) y familias génicas (*phoP, ppe, esx, mce*) esenciales en virulencia, evasión inmune y adaptación intracelular (12-13).



Fuente: (11)

Figura 1. Especies de la familia Mycobacteriaceae

Mtb tiene un conjunto de características fenotípicas que resultan esenciales para su identificación y entendimiento. Primero, su envoltura celular está formada fundamentalmente de lípidos y carbohidratos, resaltando el complejo micolil-arabinogalactano-peptido-glicano (mAGP) y lipoglicanos a base de manósidos de fosfatidilinositol (*PIM*, según sus siglas en inglés). Dicho complejo contiene elementos como el peptidoglicano (PG), el arabinogalactano (AG), las unidades de ácido micólico (*MA*, según sus siglas en inglés) y el lipoarabinomanano (LAM), vitales para otorgar a *Mtb* su habilidad ácido alcohol resistente (14-15).

La producción del *MA* se realiza principalmente mediante el proceso de síntesis de ácidos grasos (*FAS*, según sus siglas en inglés) y enzimas monofuncionales *FAS-II*, donde estas se encargan del sistema de extensión de acil-CoA, que varía entre 16 y 18 carbonos, utilizando productos generados por la síntesis *de novo* a través de *FAS-I* (15).

En este marco, la TB se perfila no solo como una enfermedad infecciosa de alta carga global, sino también como un potencial modulador de la carcinogénesis pulmonar. La inflamación persistente, la remodelación tisular y las alteraciones inmunológicas derivadas de la infección posicionan a *Mtb* como un actor clave en la comprensión de la relación entre procesos infecciosos crónicos y cáncer de pulmón.

Metodología

Este trabajo corresponde a una revisión narrativa de la literatura sobre *Mtb* y las proteínas PtpA y PtpB, la cual estuvo enfocada en su influencia sobre la respuesta inmune y su posible relación con procesos oncogénicos en cáncer de células escamosas. La búsqueda de la literatura se llevó a cabo en las bases de datos PubMed, Scopus y Google Scholar, utilizando términos *Medical Subject Heading (MeSH)* como «*immunology*» «*Mycobacterium tuberculosis*», «*Tuberculosis*», «*inflammation*», «PtpA», «PtpB» y «*Lung Neoplasms*», abarcando publicaciones desde 2020 a 2025 en idioma inglés. Los criterios de inclusión fueron artículos que abordaron la modulación de la respuesta inmune por *Mtb*, así como su posible impacto en la oncogénesis y la progresión del cáncer de células escamosas. Se excluyeron estudios que no se centraran en los mecanismos de interacción entre *Mtb* y la respuesta inmune, aquellos que no trataran sobre el cáncer

de células escamosas y artículos anteriores al año 2020. El análisis se centró en la discusión de los mecanismos moleculares involucrados en la interacción entre *Mtb* y el sistema inmune, así como en el papel de las proteínas PtpA y PtpB en la modulación de la respuesta inmune y su relación con el diagnóstico y la evolución del cáncer.

Síntesis de la evidencia

Estructura antigénica. *Mtb* presenta dos clases fundamentales de antígenos: los insolubles de la pared celular y los solubles citoplasmáticos. Los antígenos en la pared celular se componen principalmente de lípidos, proteínas y polisacáridos, siendo los lípidos cerca del 60,0 % del peso total, componiendo a su vez cuatro capas características de la pared celular (tabla 1). En contraste, los antígenos citoplasmáticos son mayoritariamente proteicos e incluyen diversas clases como los antígenos 5, 6, 14, 19, 32, 38 y 60; todos ellos son proteínas, a excepción del antígeno 60; que es un complejo lipopolisacárido. Estos antígenos se emplean en la clasificación de micobacterias, específicamente en investigaciones de diagnóstico y epidemiología vinculadas con *Mtb* (9).

Tabla 1. Capas de la pared celular de las micobacterias

Capas de la pared celular	Descripción
Capa de peptidoglicano	Es el revestimiento más interno de la pared celular. Su función principal es proporcionar a la célula rigidez y forma.
Capa de arabinogalactano	Situada por fuera de la capa de peptidoglicano, contribuye a la estructura de la célula. Asimismo, desempeña un papel importante en la interacción con el entorno.
Capa de ácido micólico	Es el componente principal de la pared celular, formando una densa banda compuesta por ácidos grasos de cadena larga. Además de dar estructura y forma a la célula, forma una barrera impermeable favoreciendo la patogénesis.
Micosidos	Constituyen la capa más externa de la pared celular. Estos compuestos, que incluyen péptidos glicolípidos y fenólicos, son esenciales para la protección y funcionalidad de la célula.

Fuente: (9).

Los lípidos micobacterianos son clave en las propiedades y funciones de *Mtb*. Su pared rica en lípidos, junto con los factores de virulencia, les confiere a las micobacterias una notable resistencia a los ácidos.

En este contexto encontramos lípidos presentes que son fundamentales en la estabilidad y resistencia de las micobacterias.

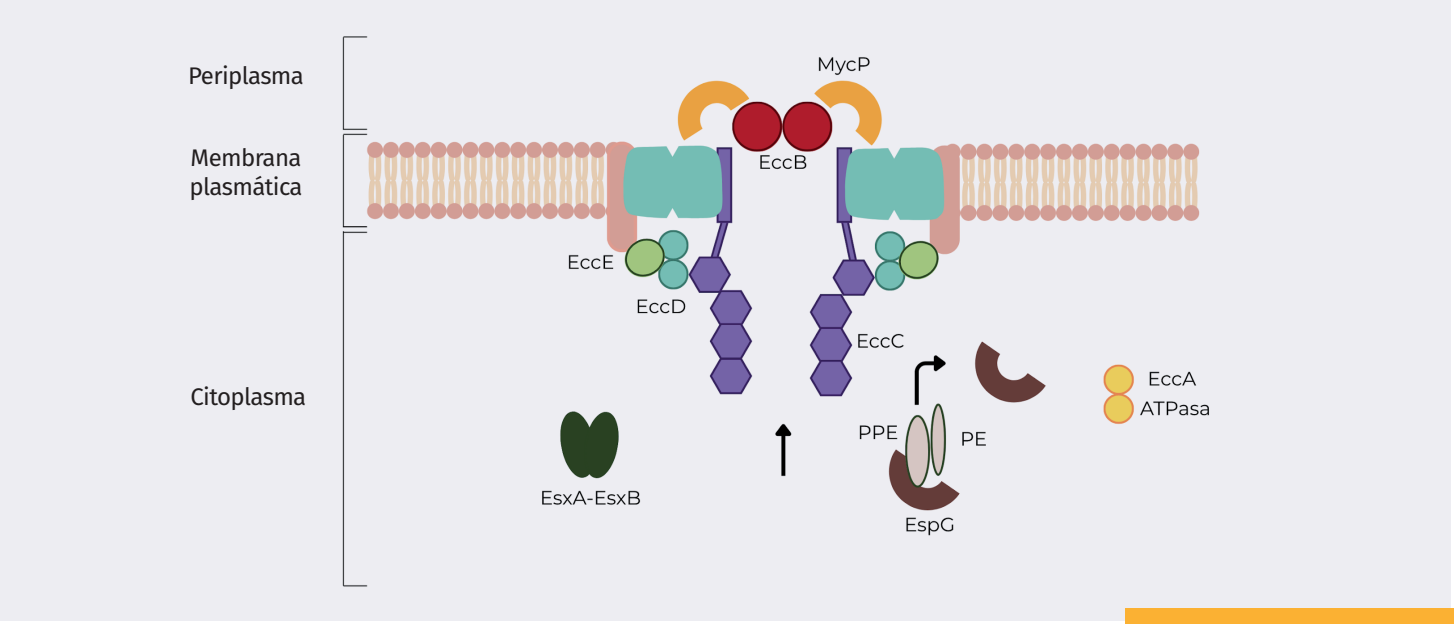
Lípidos micobacterianos. El LAM es un glicolípido conjugado compuesto por un ancla de *PIM*, una columna de polisacáridos y diversos motivos de recubrimiento. Cumple un rol esencial en la inhibición de la maduración fagosómica, favoreciendo la supervivencia intracelular de la micobacteria y la inmunomodulación (16). El lipomanano (LM), presente junto al LAM en la pared celular, es un antígeno clave en la inmunidad innata y activa macrófagos por la vía de los receptores tipo Toll (*TLR*, según sus siglas en inglés), *TLR2* y *TLR4* (17). Los *PIM*, precursores de LAM y LM (14, 16), contienen de cinco a seis unidades de manosa en cepas virulentas, facilitando su captación por el receptor de manosa (*MR*, según sus siglas en inglés) en macrófagos (17); además, su grado de acilación influye en la formación de granulomas. La trehalosa-6,6-dimicolato (TDM), o factor cordón, es el lípido más abundante y tóxico, bloqueando la fusión fagosoma-lisosoma y la acidificación del fagolisosoma (18). El dimicocerosato de ftiocerol (*PDIM*, según sus siglas en inglés) retrasa la detección inmunitaria por *TLR* y los glicolípidos fenólicos (*PGL*, según sus siglas en inglés) alteran la funcionalidad inmune al reclutar macrófagos (17).

Lipoproteínas. Las lipoproteínas de *Mtb*, unas 99 identificadas, son esenciales en la membrana, con funciones críticas para la patogénesis, modulando la respuesta inmune y facilitando su persistencia en macrófagos (19). La lipoglicoproteína LpqH induce la activación de células T, la maduración de células dendríticas y la señalización vía *TLR2*, asimismo, modula la expresión y presentación de antígenos asociados al complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (*MHC II*), según sus siglas en inglés) (20). La lipoproteína Mpt83 media la adhesión celular y promueve la liberación de IL-6, IL-12 y *TNF-α* (factor de necrosis tumoral alfa) (21). La proteína LprG (también conocida como p27) se une a *TLR2* y restringe la presentación antigénica mediante *MHC II*, además de inhibir la fusión fagosoma-lisosoma (22). La proteína RpfB

participa en la reactivación poslatencia al activar *TLR4* e inducir respuesta de los linfocitos T ayudadores (*helper*) tipo 1 (*Th1*, según sus siglas en inglés) (19). La proteína LpqS detecta el ambiente intracelular y estimula el *TNF*-α e IL-12, apoyando la adaptación de *Mtb* (23). La proteína LprI bloquea la actividad de la lisozima, evadiendo mecanismos antimicrobianos (19). Por último, la proteína PstS facilita la fagocitosis, reduce la producción de especies reactivas de oxígeno (*ROS*, según sus siglas en inglés) e induce la *TNF* y la IL-6 (20), contribuyendo a la supervivencia bacteriana.

Sistemas de secreción en micobacterias. El transporte de moléculas a través de la pared celular de las micobacterias es un proceso esencial en la interacción patógeno-huésped. Dado que la pared celular micobacteriana posee una estructura altamente lipídica y cerosa, el movimiento de sustancias requiere de sistemas de secreción especializados (figura 2).

Mtb depende de los sistemas de secreción tipo VII (*T7SSs*, según sus siglas en inglés) para sobrevivir en el huésped y evadir eficazmente su sistema inmunológico (24-25).



Fuente: (24-25).

Figura 2. Sistema de secreción tipo VII en micobacterias. Los componentes EccB, EccC, EccD, EccE y MycP forman un complejo que se encuentra en la membrana plasmática, mientras que la EspG evita la agregación de proteínas PE-PEE, disociando el complejo antes de la secreción. La ATPasa citoplasmática EccA participa en la liberación de EspG y en la posible secreción de proteínas ESX.

Interacción entre hospedero y *Mtb*. La inmunidad contra infecciones es esencial para la protección de la salud humana y depende de la compleja interacción del sistema inmunológico en la detección y eliminación de microorganismos invasores. En el caso de patógenos intracelulares como *Mtb*, los desafíos inmunológicos son aún mayores, ya que estos microorganismos pueden invadir y persistir dentro de las células del hospedero.

Una de las principales estrategias de supervivencia de las bacterias intracelulares es su capacidad para residir y replicarse dentro de los fagocitos. Al utilizar estas células como un nicho protegido contra los anticuerpos circulantes, la eliminación de estos patógenos depende principalmente de la inmunidad celular, en particular de la respuesta mediada por linfocitos T y macrófagos activados (26).

Inmunidad innata. Los fagocitos, entre los que destacan los neutrófilos al inicio y luego los macrófagos, capturan e intentan destruir estos microorganismos; no obstante, las bacterias intracelulares patógenas poseen mecanismos de resistencia que les permiten evitar la degradación al interior de los fagocitos.

Los productos bacterianos activan a los fagocitos a través del reconocimiento por los *TLR* y los receptores similares a dominio de oligomerización de nucleótidos (*NOD*, según sus siglas en inglés) en el citoplasma. Cuando el ADN bacteriano se libera en el citosol, desencadena una respuesta de interferones de tipo I mediante la vía *STING* (siglas en inglés para estimulador de genes del interferón). Aquí, el sensor *cGAS* (siglas en inglés para sintasa de GMP-AMP cíclico) juega un papel clave al detectar ADN de doble cadena (*dsDNA*, según sus siglas en inglés), lo que lleva a la producción del dinucleótido cíclico 2', 3'-cGAMP, que a su vez activa la proteína adaptadora *STING* (27-28). La activación de *STING* estimula la producción de interferones de tipo I y citocinas proinflamatorias (figura 3).

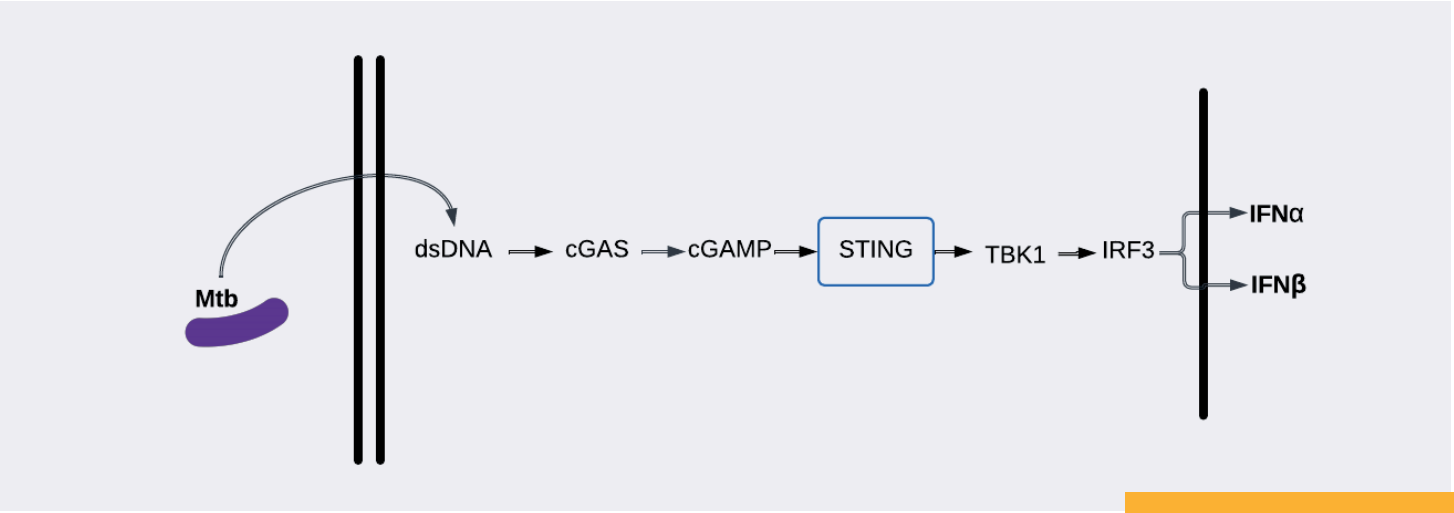


Figura 3. Activación de la vía de señalización *STING*, directo regulador de la respuesta inmune innata.

Las bacterias intracelulares activan a los linfocitos *NK* (*natural killer*), al inducir la expresión de ligandos activadores en las células infectadas y estimular la producción de IL-12 e IL-15 por macrófagos y células dendríticas. En respuesta, los linfocitos *NK* secretan IFN-γ, una citocina clave que potencia la actividad de los macrófagos y facilita la eliminación de las bacterias fagocitadas. Esta activación temprana convierte a los linfocitos *NK* en una primera línea de defensa contra patógenos intracelulares, incluso antes del establecimiento de la inmunidad adaptativa (29); no obstante, aunque la inmunidad innata brinda una respuesta inicial, esta suele ser insuficiente para la erradicación completa del patógeno, lo que hace imprescindible la activación de la inmunidad celular adaptativa (26).

Activación de macrófagos. Las bacterias intracelulares desarrollan mecanismos que les permiten resistir la eliminación fagocítica, favoreciendo su persistencia y una estimulación antigénica crónica (30). Esto activa linfocitos T y macrófagos, promoviendo la formación de granulomas. La activación de macrófagos inicia con la internalización de *Mtb* a través de receptores de reconocimiento de patrones (*PRR*, según sus siglas en inglés), como los *TLR2* y *TLR4* (estos reconocen lipoproteínas), los receptores de complemento (*CR*, según sus siglas en inglés) y los *NOD*, especialmente *NOD2* (31). Estos *PRR* activan vías intracelulares como NF-κB, cuya translocación nuclear induce genes proinflamatorios como *TNF*-α e IL-1β (32). También se activa la vía *MAPK* (siglas en inglés de proteína quinasa activada por mitógenos), que involucra a p38 (*Mitogen-Activated Protein Kinase* P38 por sus siglas en inglés) y ERK (*extracellular signal-Regulated Kinases*, por sus siglas en inglés), y regula genes mediante el complejo AP-1 de fosfoproteína y proteína codificada por el gen *JUN* (abreviado como Jun/Fos por protooncogén del virus del sarcoma de aves 17), favoreciendo la producción de citocinas y quimiocinas, la migración celular, la proliferación y la supervivencia celular (33-34). *Mtb* puede activar el sistema del complemento, facilitando su fagocitosis y degradación en fagolisosomas, proceso mediado por RAB5 (formación de endosomas tempranos) (35) y RAB7 (fusión con lisosomas).

En los fagolisosomas, proteasas y lipasas degradan al patógeno. Además, la iNOS genera óxido nítrico (NO) a partir de L-arginina, interfiriendo con enzimas bacterianas y formando especies reactivas de nitrógeno que dañan estructuras celulares de *Mtb* y limitan su replicación.

Mecanismos de evasión de *Mtb*. *Mtb* ha desarrollado mecanismos sofisticados para evadir la destrucción por macrófagos y sobrevivir intracelularmente. Inhibe la fusión fagosoma-lisosoma mediante la secreción de proteínas como ESAT-6 y CFP-10 (EsxA), del sistema de secreción tipo VII (ESX-1), que perfora la membrana fagosomal y facilita su translocación al citosol (36). Además, componentes lipídicos como LAM y manosa estabilizan la membrana fagosomal e inhiben su acidificación mediante la quinasa Vsp34, interfiriendo en la acumulación de PI3-P y la activación de EEA1, crucial en la maduración fagolisosomal.

Mtb neutraliza el NO, una molécula antimicrobiana clave, usando flavohemoglobina (HbN), que lo convierte en nitrito. También modula su producción regulando vías de señalización intracelular y activando NF-κB, que controla la expresión de iNOS. Entre sus enzimas clave destacan la quinasa PknG, que regula el metabolismo del glutamato y bloquea la maduración fagosómica (15); la fosfatasa ácida SapM, que desfosforila PI3-P; y PtpA, una tirosina fosfatasa que desfosforila VPS33B y bloquea la acidificación fagosomal al interactuar con la subunidad H de la ATPasa (37-38).

La proteína coronina 1 regula el citoesqueleto y previene la fusión fagosoma-lisosoma. *Mtb* contrarresta esto mediante la lipoamida deshidrogenasa (Lpd) que secuestra coronina 1, afectando la activación de la calcineurina dependiente de Ca++.

Durante la infección primaria, los bacilos se replican lentamente, generando inflamación leve. Posteriormente, los linfocitos TCD4+ y CD8+ activados secretan IFN-γ y *TNF*-α, potenciando la actividad microbicida; sin embargo, *Mtb* persiste al inhibir la maduración fagolisosomal, prolongando la respuesta inmune y favoreciendo su supervivencia (39).

Inmunidad adaptativa. Los linfocitos T son esenciales contra infecciones intracelulares como *Mtb*. Los *Th* (linfocitos T *helper* CD4+) activan macrófagos vía CD40 e IFN-γ, promoviendo la destrucción de patógenos fagocitados. Por otro lado, los linfocitos T citotóxicos o CD8+ eliminan células infectadas, especialmente cuando *Mtb* escapa al citoplasma (26). Bajo la acción de IL-12, los linfocitos T CD4+ se diferencian en *Th1*, secretores de IFN-γ. La deficiencia de IL-12 o IFN-γ aumenta la susceptibilidad a micobacterias (8).

Las células T CD8+ se activan por antígenos presentados en HLA-I o CD1, migran al pulmón y secretan IFN-γ, IL-1 e IL-2, contribuyendo al granuloma tuberculoso (26). Este presenta un núcleo con macrófagos, una zona intermedia con linfocitos T CD4+ y una capa externa de linfocitos T CD8+ y fibroblastos. La hipoxia del núcleo activa genes de metabolismo anaerobio en *Mtb*, favoreciendo su persistencia (40). Esta condición promueve necrosis y formación de cáseum, lo que puede erosionar la cápsula fibrosa, permitir la diseminación bronquial y formar cavernas, características de la TB avanzada y posiblemente vinculadas al desarrollo de carcinoma escamoso.

Además, los linfocitos *Th* estimulan a las células dendríticas, permitiendo la producción de IL-12 e IL-23. Los *Th17* reclutan neutrófilos, aunque su eficacia contra *Mtb* es limitada; los *Th1* activan macrófagos; y los *Th2* promueven IL-4, IL-5 y activación de linfocitos B. En infecciones crónicas, los T reguladores (Treg) suprimen la respuesta de *Th1*, facilitando la reactivación (17).

Mtb evade la inmunidad adaptativa inhibiendo al *MHC-II* mediante lipoproteínas (LpqH, LprG) y glicolípidos que activan TLR2; no obstante, sus antígenos activan células CD4+ en ganglios, que migran al pulmón y secretan IFN-γ y *TNF*-α, fundamentales en el control infeccioso, pero también potencialmente implicados en la carcinogénesis pulmonar.

Proteínas tirosina fosfatasas (*PTP*, según sus siglas en inglés). Las *PTP* representan la familia más grande de genes de fosfatasas, caracterizadas por un motivo distintivo en su sitio activo. Su mecanismo catalítico depende de un residuo de cisteína nucleofílico, esencial para su actividad. En humanos, esta familia se organiza en tres subgrupos (41).

Las *PTP* de clase I constituyen el grupo mayoritario y se subdividen en fosfatasas de fosfotirosina (*pTyr*, según sus siglas en inglés) y fosfatasas de especialidad dual.

Las *pTyr*, a su vez, se clasifican en dos tipos: fosfatasas de tipo receptor transmembranal y fosfatasas intracelulares no receptoras. Dentro de las fosfatasas de especialidad dual, la subfamilia *DUSP* (*Dual-Specificity Phosphatases*) incluye las fosfatasas de proteínas quinasas activadas por mitógenos (*MKP*, según sus siglas en inglés), que regulan múltiples dominios *MAPK*. Las *PTP* de clase II están representadas en humanos por un único gen que codifica una *PTP* de bajo peso molecular, específica de *pTyr*. Estas enzimas están ampliamente distribuidas en diversos filos, incluyendo plantas, procariotas y arqueas (41). Las *PTP* de clase III incluyen fosfatasas específicas de residuos *pThr*/*pTyr*, como las CDC25, que parecen haber evolucionado a partir de enzimas bacterianas similares a la rodanasa.

El balance dinámico entre la fosforilación y desfosforilación de residuos de tirosina en moléculas de señalización es crucial en el desarrollo de diversas enfermedades humanas, incluyendo cáncer, trastornos cardiovasculares, inmunológicos, infecciosos y metabólicos. En oncología, la disrupción de este equilibrio es evidente en la pérdida de la fosfatasa *PTEN* (*Phosphatase and Tensin Homolog*), un evento asociado con múltiples neoplasias (42); sin embargo, las *PTP* no solo actúan como supresores tumorales, sino que también pueden desempeñar roles prooncogénicos en diversas vías de señalización y funciones celulares. Esto se observa en la sobreexpresión o hiperactivación de ciertas *PTP* en células cancerosas, reflejando su participación dual en la oncogénesis y otros procesos celulares complejos.

***Mtb* (PtpA/PtpB) - Cáncer de células escamosas.** Las fosfatasas de tirosina PtpA y PtpB son factores de virulencia clave en *Mtb*, esenciales para su adaptación en el huésped, como lo sugieren estudios de infección celular (43). El gen PtpA también se ha identificado en otras micobacterias, como *Mycobacterium (M.) bovis*, *M. leprae* y *M. marinum*. Aunque su presencia no implica patogenicidad en todas las especies, en *Mtb* y *M. bovis* desempeña un papel patógeno, con algunas cepas que presentan una versión menos activa de PtpA.

La exportación de estas fosfatasas ocurre a través de sistemas especializados, como el factor de secreción *SecA2* (siglas en inglés para *secretion protein A2*) y el sistema *Early Secreted Antigenic Target* tipo VII (abreviado en inglés como *ESC*/tipo VII) (44). PtpA ha sido localizada en el citoplasma de macrófagos infectados con *Mtb*, mientras que, hasta el momento, no se han reportado datos sobre la localización citosólica de PtpB. Ambas fosfatasas desempeñan un papel crítico en la virulencia de *Mtb*. En estudios con una cepa mutante de *Mtb*, sin el gen PtpA, se observó una reducción significativa en la supervivencia intracelular del patógeno en macrófagos humanos de la línea THP-1 posinfección (44).

Por su parte, PtpB regula la actividad de varias vías de señalización celular. Suprime la fosforilación de las quinasas ERK1/2 y p38 (45-46), mientras que incrementa la fosforilación de Akt, lo que conduce a una disminución en la producción de IL-6 y a una menor respuesta apoptótica en los macrófagos (figura 4).

PtpA, en cambio, desfosforila VPS33B, bloqueando la incorporación de la V-ATPasa en el fagosoma, lo que impide su acidificación y maduración (43, 45). Además, interactúa con la ubiquitina del huésped a través de la región UIML, donde desfosforila las quinasas JNK y *MAPK* p38, suprimiendo sus respuestas. También interfiere con la respuesta inmune innata al inhibir el adaptador TAB3 (47), evitando su interacción con la proteína quinasa TAK1, un paso clave en la activación de NF-κB y la transducción de señales inflamatorias (figura 5). En el contexto de inflamación crónica, como en la infección por *Mtb*, la inhibición de TAK1 compromete la eliminación de células infectadas y desregula la respuesta inflamatoria, creando un microambiente pulmonar alterado y dañino. Esta disrupción no solo incrementa el daño tisular, sino que también favorece un entorno propicio para la progresión tumoral, aumentando el riesgo de cáncer pulmonar de tipo escamoso, especialmente en individuos predispuestos o con neoplasias preexistentes.

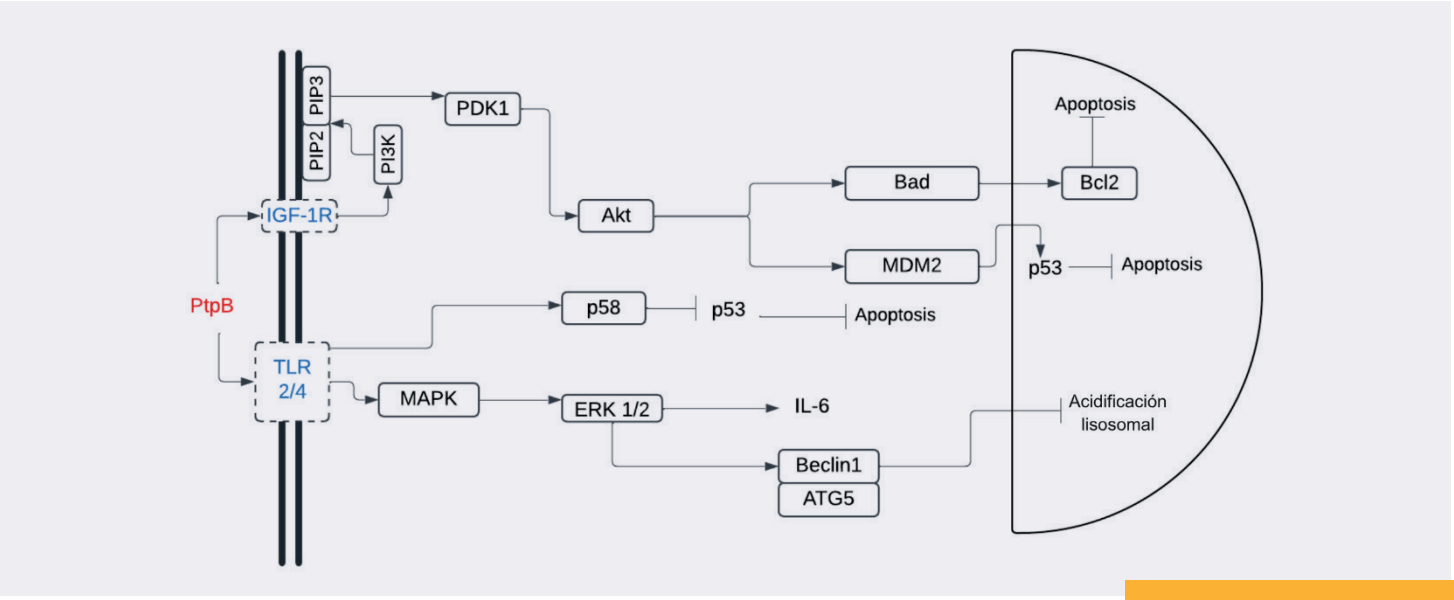
El cáncer de pulmón se clasifica en cáncer de pulmón microcítico (CPM) y no microcítico (CPNM), según su tipo celular y comportamiento biológico. El CPM representa alrededor del 15,0 % de los casos y se caracteriza por células pequeñas, de rápido crecimiento y alta capacidad de diseminación, especialmente hacia ganglios y órganos distantes. Sus principales subtipos son el carcinoma de células pequeñas y el carcinoma en células de avena (48). El CPNM constituye aproximadamente el 85,0 % de los casos e incluye cuatro subtipos: carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma de células grandes y carcinoma neuroendocrino (49). El carcinoma escamoso pulmonar, una neoplasia primaria frecuente, se origina habitualmente por metaplasia escamosa del

epitelio bronquial, progresando desde displasia hasta carcinoma *in situ* e invasivo (50). Sus variantes histológicas incluyen el tipo queratinizante, no queratinizante y basaloide (51).

Desde el punto de vista molecular e inmunohistoquímico, se caracteriza por la positividad para p40, un marcador nuclear específico de células escamosas, así como p63 y citoqueratina 5/6. Estas características lo clasifican dentro del grupo de los CPNM (52). En contraste, suele ser negativo para marcadores del adenocarcinoma como TTF-1, napsina A, EGFR y la fusión EML4-ALK.

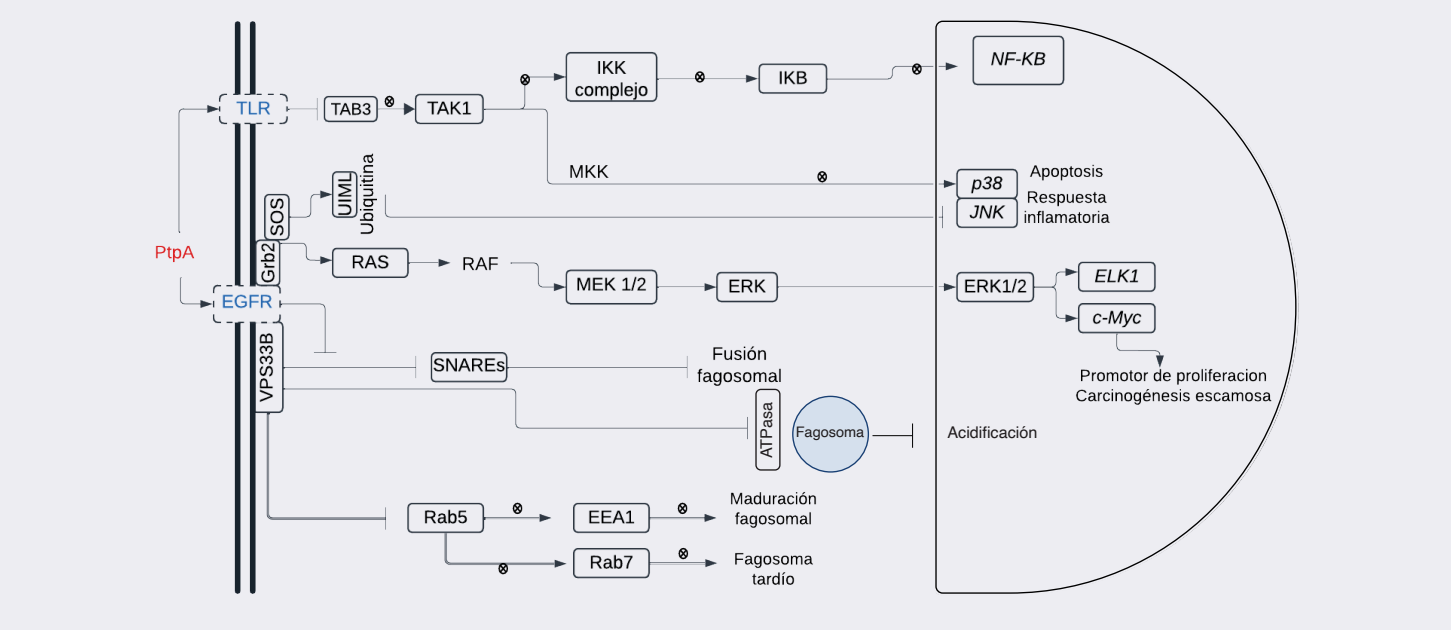
La fosfatasa de tirosina PtpA de *Mtb* es un potente regulador de la inflamación y la supervivencia celular, al interferir en vías de señalización inmunitaria del hospedero. PtpA desfosforila un residuo crítico de tirosina en TAB3, bloqueando la formación del complejo activo TAB3-TAK1, esencial para la activación de TAK1. Esta inhibición reduce la activación de NF-κB, limitando la transcripción de genes proinflamatorios como *TNF*-α, IL-1β y COX-2, lo que disminuye la producción de citocinas y factores de crecimiento clave para la inflamación y la reparación del tejido pulmonar. Además, PtpA interfiere en la vía de las *MAPK* (ERK, JNK y *MAPK* p38) (53), que son esenciales para la respuesta al estrés y la proliferación celular. La inactivación de estas quinasas, mediada por la inhibición de TAK1, reduce las señales prosupervivencia y proliferación celular, debilitando la respuesta inflamatoria innata. Este fenómeno favorece una inflamación crónica caracterizada por la acumulación persistente de mediadores inflamatorios y células inmunitarias en el tejido pulmonar. La inflamación prolongada eleva los niveles de *ROS* (siglas en inglés para especies reactivas de oxígeno) y *RNS* (siglas en inglés para especies reactivas de nitrógeno), generando estrés oxidativo que induce daño en el ADN, proteínas y lípidos de las células epiteliales (54).

Este daño celular facilita la aparición de mutaciones en genes clave como p53 y KRAS, y activa factores proangiogénicos como VEGF y FGF, promoviendo el crecimiento tumoral. En consecuencia, la acción de PtpA no solo permite a la bacteria evadir la respuesta inmune, sino que también contribuye a la transformación celular, aumentando el riesgo de tumorogénesis en el tejido pulmonar afectado (54). De hecho, estudios recientes han documentado una asociación significativa entre la *TB* pulmonar y un mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón.



Fuente: (46).

Figura 4. Vía de señalización de la proteína PtpB inhibe la respuesta inflamatoria y la apoptosis al bloquear MAPK/ERK1/2 y la producción de *IL*-6. Además, inactiva p53 mediante p58 y activa Akt, suprimiendo factores proapoptóticos como Bad (proteína agonista de muerte celular asociada a BCL2), por esto favorece la supervivencia del macrófago y del patógeno, evitando la autofagia y apoptosis.



Fuente: (43).

Figura 5. Vía de señalización proteína PtpA. *PtpA* inhibe la maduración y acidificación del fagosoma al desfosforilar VPS33B, bloqueando la incorporación de la V-ATPasa. *PtpB* interfiere con la respuesta inflamatoria y apoptótica al inhibir la fosforilación de ERK1/2, JNK y p38, reduciendo la producción de IL-6 y la activación de NF-κB. Además, promueve la fosforilación de Akt, inactivando factores proapoptóticos.

Discusión

Diversas investigaciones recientes han fortalecido la asociación entre la infección crónica por *Mtb* y el desarrollo de cáncer pulmonar, particularmente el carcinoma escamoso. Un metaanálisis realizado por Luczynski *et al.* (2022) mostró que los individuos con antecedentes de TB tenían un riesgo de cáncer (obtenido por medio de una razón estandarizada de incidencia (*SIR*, según sus siglas en inglés)) de 1,62 con un intervalo de confianza del 95 % ($IC_{95\%}$) = 1,35-1,93, siendo más alto para cáncer de pulmón (*SIR* = 3,20; $IC_{95\%}$ = 2,21-4,63). El riesgo alcanzó su punto máximo en el primer año tras el diagnóstico (*SIR* = 4,70 para cualquier cáncer y *SIR* = 16,26 para cáncer pulmonar), aunque permaneció elevado incluso después de cinco años (*SIR* = 1,25) (55). Este hallazgo fue reforzado por el estudio de cohorte surcoreano de Moon *et al.* (2023), que mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox reportó un *hazard ratio* ajustado (*aHR*, según sus siglas en inglés) de 1,72 (72,0 % interpretativo) para cáncer de pulmón en sobrevivientes de TB, tras ajustar por edad, sexo, tabaquismo, alcohol, comorbilidades y nivel socioeconómico, lo cual sugiere que la inflamación crónica y el daño estructural pulmonar sostenido actúan como factores promotores de un microambiente protumoral (56). Complementariamente, Roy *et al.* (2021) propusieron que *Mtb* podría comportarse como un agente biológico con potencial carcinogénico al inducir estrés oxidativo, alterar vías de reparación celular y fomentar la inestabilidad genómica en el epitelio respiratorio (57).

A nivel molecular, las *PTP* de *Mtb*, especialmente PtpA y PtpB, desempeñan un papel crucial en la evasión inmune y en la alteración de vías de señalización celular como NF-κB y *MAPK*, inhibiendo la producción de citocinas proinflamatorias (*TNF*-α, IL-1β, IL-6) y favoreciendo un entorno de inflamación crónica. Además, PtpB activa la vía Akt, bloqueando proteínas proapoptóticas como Bad e interfiriendo con la vía de p53, facilitando la supervivencia celular y la acumulación de mutaciones oncogénicas. La persistencia de *Mtb* también promueve un ambiente oxidativo mediante especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (*ROS*/*RNS*), generando daño en el ADN y alteraciones epigenéticas. La hipoxia del granuloma activa el *HIF*-1α, estimulando factores angiogénicos como

VEGF (siglas en inglés para factor de crecimiento endotelial vascular) y *FGF* (siglas en inglés para factor de crecimiento de fibroblastos), que contribuyen a la proliferación celular descontrolada. Esta interacción entre inflamación crónica, daño tisular y evasión inmune crea un microambiente favorable para la transformación maligna del epitelio pulmonar.

Estos hallazgos refuerzan la hipótesis de que *Mtb* no solo es un patógeno persistente, sino también un modulador activo del entorno tumoral, especialmente en el desarrollo de carcinoma escamoso de pulmón. Su impacto en la progresión tumoral y en la posible interferencia con terapias inmunológicas, como los inhibidores de PD-L1, subraya la necesidad de estrategias clínicas integradas.

En conclusión, la evidencia sugiere que la TB pulmonar crónica constituye un factor de riesgo relevante en la carcinogénesis pulmonar. La inhibición dirigida de proteínas como las *PTP* podría representar un enfoque terapéutico prometedor. Futuros estudios deberán profundizar en esta relación e identificar nuevas dianas moleculares que permitan prevenir o intervenir en la progresión tumoral asociada a *Mtb*.

Referencias

1. Stadler J. Updated WHO definitions for tuberculosis outcomes: Simplified, unified and future-proofed. Afr J Thorac Crit Care Med. 2022;28(2). PMID: 35919922.
2. Bi K, Zhao Y, Lu S, Xu K, Zhang Y. Comments on the WHO Global Tuberculosis Report 2024: progress, challenges and innovations for achieving end TB strategy by 2035. Infect Microbes Dis. 2025;7(1):1-4. https://doi.org/10.1097/IM9.0000000000000169
3. Fang C, He X, Tang F, Wang Z, Pan C, Zhang Q, *et al*. Where lung cancer and tuberculosis intersect: recent advances. Front Immunol. 2025;16:1561719. https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1561719
4. Li S, Feng M, Wang F, Liu D, Li M, Dai J, *et al*. *Mycobacterium tuberculosis* infection may increase the degrees of malignancy in lung adenocarcinoma. Front Immunol. 2025;16:1537520. https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1537520
5. Price C, Nguyen A. Latent Tuberculosis. En: StatPearls. Florida, Estados Unidos: StatPearls Publishing; 2025. [citado 2025 ab. 15]. PMID: 38261712.
6. Silva C, Fernandes D, Braga A, Cavalcante G, Sortica V, Hutz M, *et al*. Investigation of genetic susceptibility to *Mycobacterium tuberculosis* (VDR and IL10 genes) in a population with a high level of substructure in the Brazilian Amazon region. Int J Infect Dis. 2020;98:447-53. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.090
7. Barham M, Whatney W, Khayumbi J, Ongalo J, Sasser L, Campbell A, *et al*. Activation-induced marker expression identifies mycobacterium tuberculosis-specific CD4 T cells in a cytokine-independent manner in HIV-infected individuals with latent tuberculosis. Immunohorizons. 2020;4(10):573-84. https://doi.org/10.4049/immunohorizons.2000051
8. World Health Organization. Global tuberculosis report 2024 [internet]. Ginebra: WHO; 2024 [citado 2025 my. 15]. Disponible en: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/379339/9789240101531-eng.pdf?sequence=1
9. Zhang L, Rao Z. Structural biology and inhibition of the Mtb cell wall glycoconjugates biosynthesis on the membrane. Curr Opin Struct Biol. 2023;82:102670. https://doi.org/10.1016/j.sbi.2023.102670
10. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. Microbiología médica. 9.ª ed. España: Elsevier España; 2021.
11. Kanabalan R, Lee L, Lee T, Chong P, Hassan L, Ismail R, *et al*. Human tuberculosis and Mycobacterium tuberculosis complex: a review on genetic diversity, pathogenesis and omics approaches in host biomarkers discovery. Microbiol Res. 2021;246:126674. https://doi.org/10.1016/J.MICRES.2020.126674
12. Bespiatykh D, Bespyatykh J, Mokrousov I, Shitikov E. A comprehensive map of *Mycobacterium tuberculosis* complex regions of difference. mSphere. 2021;6(4):e0053521. https://doi.org/10.1128/msphere.00535-21
13. Koleske B, Jacobs W, Bishai W. The *Mycobacterium tuberculosis* genome at 25 years: lessons and lingering questions. J Clin Invest. 2023;133(19):e173156. https://doi.org/10.1172/jci173156
14. Holzheimer M, Buter J, Minnaard A. Chemical synthesis of cell wall constituents of *Mycobacterium tuberculosis*. Chem Rev. 2021;121(15):9554-643. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00043
15. Yang J, Zhang L, Qiao W, Luo Y. *Mycobacterium tuberculosis*: pathogenesis and therapeutic targets. MedComm. 2023;4(5):e353. https://doi.org/10.1002/mco2.353
16. Torrelles J, Chatterjee D. Collected thoughts on *Mycobacterial Lipoarabinomannan*, a cell envelope lipoglycan. Pathogens. 2023;12(11):1281. https://doi.org/10.3390/pathogens12111281

17. Mohammadnabi N, Shamseddin J, Emadi M, Bodaghi A, Varseh M, Shariati A, *et al*. *Mycobacterium tuberculosis*: the mechanism of pathogenicity, immune responses, and diagnostic challenges. J Clin Lab Anal. 2024;38(23):e25122. https://doi.org/10.1002/jcla.25122

18. Sarkar S, Mishra A, Periasamy S, Dyett B, Dogra P, Ball A, *et al*. Prospective subunit nanovaccine against *Mycobacterium tuberculosis* infection—cubosome lipid nanocarriers of cord factor, Trehalose 6,6' Dimycolate. ACS Appl Mater Interfaces. 2023;15(23):27670-86. https://doi.org/10.1021/acsami.3c04063

19. Li M, Zhang Q, Wang Y, Xie J, Liang T, Liu Z, *et al*. Fromadhesion to invasion: the multifaceted roles of *Mycobacterium tuberculosis* lipoproteins. J Drug Target. 2025;33(7):1088-97. https://doi.org/10.1080/1061186x.2025.2472208

20. Ramon-Luing L, Palacios Y, Ruiz A, Téllez-Navarrete N, Chavez-Galan L. Virulence factors of *Mycobacterium tuberculosis* as modulators of cell death mechanisms. Pathogens. 2023;12(6):839. https://doi.org/10.3390/pathogens12060839

21. UniProt. Cell surface glycolipoprotein MPT83 [internet]. Uniprot. [citado 2025 my. 15]. Disponible en: https://www.uniprot.org/uniprotkb/P9WNF3/entry

22. Hu W, Spaink H. The role of TLR2 in infectious diseases caused by mycobacteria: from cell biology to therapeutic target. Biology. 2022;11(2):246. https://doi.org/10.3390/biology11020246

23. Rahlwes K, Dias B, Campos P, Alvarez-Arguedas S, Shiloh M. Pathogenicity and virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. Virulence. 2023;14(1):2150449. https://doi.org/10.1080/21505594.2022.2150449

24. Rivera-Calzada A, Famelis N, Llorca O, Geibel S. Type VII secretion systems: structure, functions and transport models. Nat Rev Microbiol. 2021;19(9):567-84. https://doi.org/10.1038/s41579-021-00560-5

25. Famelis N, Geibel S, van Tol D. Mycobacterial type VII secretion systems. Biol Chem. 2023;404(7):691-702. https://doi.org/10.1515/hsz-2022-0350

26. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 10.ª ed. España: Elsevier; 2022.

27. Decout A, Katz J, Venkatraman S, Ablasser A. The cGAS-STING pathway as a therapeutic target in inflammatory diseases. Nat Rev Immunol. 2021;21(9):548-69. https://doi.org/10.1038/s41577-021-00524-z

28. Samson N, Ablasser A. The cGAS-STING pathway and cancer. Nat Cancer. 2022;3(12):1452-63. https://doi.org/10.1038/s43018-022-00468-w

29. Elemam N, Ramakrishnan R, Hundt J, Halwani R, Maghazachi A, Hamid Q. Innate lymphoid cells and natural killer cells in bacterial infections: function, dysregulation, and therapeutic targets. Front Cell Infect Microbiol. 2021;11:733564. https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.733564

30. Liu D, Wang J, Xu Z, Chen X, Jiao X. Phagocytosis: strategies for macrophages to hunt *Mycobacterium tuberculosis*. One Health Advances. 2024;2(1):32. https://doi.org/10.1186/S44280-024-00065-9

31. Zihad S, Sifat N, Islam M, Monjur-Al-Hossain A, Sikdar K, Sarker M, *et al*. Role of pattern recognition receptors in sensing *Mycobacterium tuberculosis*. Heliyon. 2023;9(10):e20636. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e20636

32. Guo Q, Jin Y, Chen X, Ye X, Shen X, Lin M, *et al*. NF-κB in biology and targeted therapy: new insights and translational implications. Signal Transduct Target Ther. 2024;9(1):53. https://doi.org/10.1038/s41392-024-01757-9

33. Martínez-Limón A, Joaquin M, Caballero M, Posas F, de Nadal E. The p38 pathway: from biology to cancer therapy. Int J Mol Sci. 2020;21(6):1913. https://doi.org/10.3390/ijms21061913

34. Bhosale P, Kim H, Abusaliya A, Vetrivel P, Ha S, Park M, *et al*. Structural and functional properties of activator protein-1 in cancer and inflammation. Evid Based Complement Alternat Med. 2022;2022:9797929. https://doi.org/10.1155/2022/9797929

35. Yuan W, Song C. The emerging role of Rab5 in membrane receptor trafficking and signaling pathways. Biochem Res Int. 2020:4186308. https://doi.org/10.1155/2020/4186308

36. Bao Y, Wang L, Sun J. A small protein but with diverse roles: a review of EsxA in Mycobacterium-host interaction. Cells. 2021;10(7):1645. https://doi.org/10.3390/cells10071645

37. Xander C, Rajagopalan S, Jacobs W, Braunstein M. The SapM phosphatase can arrest phagosome maturation in an ESX-1 independent manner in *Mycobacterium tuberculosis* and BCG. Infect Immun. 2024;92(7):e0021724. https://doi.org/10.1128/iai.00217-24

38. Swiss-Model Repository. *Mycobacterium tuberculosis low molecular weight protein-tyrosine phosphatase A (P9WIA1)* [internet]. Suiza: Schwede Group; 2025 [citado 2025 my. 15]. Disponible en: https://swissmodel.expasy.org/repository/uniprot/P9WIA1

39. Chandra P, Grigsby S, Philips J. Immune evasion and provocation by Mycoba*cterium tuberculosis*. Nat Rev Microbiol. 2022;20(12):750-66. https://doi.org/10.1038/s41579-022-00763-4

40. Rojas W, Anaya J, Cano L, Luz A, Aristizábal B, Gómez L, *et al*. Inmunología de Rojas. 17.a ed. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2015.

41. Luo M, Xu X, Liu X, Shen W, Yang L, Zhu Z, *et al*. The non-receptor protein Tyrosine Phosphatase PTPN6 mediates a positive regulatory approach from the interferon regulatory factor to the JAK/STAT pathway in *Litopenaeus vannamei*. Front Immunol. 2022;13:913955. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.913955

42. Pardella E, Pranzini E, Leo A, Taddei M, Paoli P, Raugei G. Oncogenic tyrosine phosphatases: novel therapeutic targets for melanoma treatment. Cancers. 2020;12(10):2799. https://doi.org/10.3390/cancers12102799

43. Alsayed S, Gunosewoyo H. Combating tuberculosis via restoring the host immune capacity by targeting *M. tb* kinases and phosphatases. Int J Mol Sci. 2024;25(22):12481. https://doi.org/10.3390/ijms252212481

44. Margenat M, Betancour G, Irving V, Costábile A, García-Cedrés T, Portela M, *et al*. Characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* PtpA interaction and activity on the alpha subunit of human mitochondrial trifunctional protein, a key enzyme of lipid metabolism. Front Cell Infect Microbiol. 2023;13:1095060. https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1095060

45. Ruddraraju K, Aggarwal D, Zhang Z. Therapeutic targeting of protein tyrosine phosphatases from *Mycobacterium tuberculosis*. Microorganisms. 2020;9(1):14. https://doi.org/10.3390/microorganisms9010014

46. UniProt. Triple specificity protein phosphatase [internet]. UniProt. [citado 2025 my. 15]. Disponible en: https://www.uniprot.org/uniprotkb/I6WXK4/entry

47. Yang H, Lei X, Chai S, Su G, Du L. From pathogenesis to antigens: the key to shaping the future of TB vaccines. Front Immunol. 2024;15:1440935. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1440935

48. Basumallik N, Agarwal M. Small cell lung cancer [internet]. En: StatPearls. Florida: Estados Unidos: StatPearls Publishing; 2023. [citado 2025 ab. 20]. PMID: 29494065.

49. Instituto Nacional del Cáncer. Tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (PDQ®) – Versión para pacientes [internet]. Instituto Nacional del Cáncer; 2025 [citado 2025 my. 15]. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/tipos/pulmon/paciente/tratamiento-pulmon-celulas-no-pequenas-pdq

50. Hashimoto A, Kawasaki Y, Tominaga A, Kakutani T, Kodama K, Nogi S, *et al*. Squamous cell lung cancer: methotrexate withdrawal induced spontaneous regression of liver metastases. J Clin Rheumatol. 2020;26(5):e137. https://doi.org/10.1097/rhu.0000000000001010

51. Siddiqui F, Vaqar S, Siddiqui A. Lung cancer [internet]. En: StatPearls. Florida, Estados Unidos: StatPearls Publishing; 2025. [citado 2025 ab. 20]. PMID: 29493979.

52. Berezowska S, Maillard M, Keyter M, Bisig B. Pulmonary squamous cell carcinoma and lymphoepithelial carcinoma - morphology, molecular characteristics and differential diagnosis. Histopathology. 2024;84(1):32-49. https://doi.org/10.1111/his.15076

53. UniProt. Low molecular weight protein-tyrosine phosphatase A [internet]. UniProt [citado 2025 my. 15]. Disponible en: https://www.uniprot.org/uniprotkb/P9WIA1/entry

54. Qin Y, Chen Y, Chen J, Xu K, Xu F, Shi J. The relationship between previous pulmonary tuberculosis and risk of lung cancer in the future. Infect Agents Cancer. 2022;17(1):20. https://doi.org/10.1186/s13027-022-00434-2

55. Luczynski P, Poulin P, Romanowski K, Johnston J. Tuberculosis and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2022;17(12):e0278661. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278661

56. Moon S, Choi H, Kim S, Kang H, Park D, Jung J, *et al*. Increased lung cancer risk and associated risk factors in tuberculosis survivors: a Korean population-based study. Clin Infect Dis. 2023;77(9):1329-39. https://doi.org/10.1093/cid/ciad373

57. Roy D, Ehtesham N, Hasnain S. Is *Mycobacterium tuberculosis* carcinogenic to humans? FASEB J. 2021;35(9):e21853. https://doi.org/10.1096/fj.202001581rr