

ARTICULO DE REVISIÓN

# INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE Y NEOPLASIAS: ETIOPATOGENIA DEL CÁNCER EN EL CONTEXTO DE UN ERROR INNATO DE LA INMUNIDAD

## COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY AND NEOPLASIAS: ETIOPATHOLOGY OF CANCER IN THE CONTEXT OF AN INBORN ERROR OF IMMUNITY

Barrantes Silman, Paula

<sup>1</sup>Trabajadora independiente, Liberia, Guanacaste, Costa Rica. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-2113-4894>.  
Correo electrónico: paula.barrantessilman@ucr.ac.cr

**Resumen:** Durante años se ha estudiado la relación entre el cáncer y las inmunodeficiencias primarias, también llamadas errores innatos de la inmunidad. La inmunodeficiencia común variable ejemplifica esta relación, ya que es una de las inmunodeficiencias primarias más frecuentes y tiene un riesgo de cáncer aún mayor en comparación con otras. Se han propuesto varias hipótesis para explicar por qué este riesgo aumenta, las cuales incluyen defectos en la inmunovigilancia tumoral, inflamación crónica, predisposición genética, inestabilidad genética, problemas en la eliminación de agentes infecciosos oncogénicos, y alteración de la microbiota. Por lo tanto, la presente revisión bibliográfica pretende sintetizar la evidencia disponible hasta el momento sobre estas hipótesis, con el fin de mejorar la comprensión sobre los mecanismos que participan en el desarrollo del cáncer en las personas con inmunodeficiencia común variable. Para lograr esto, se realizó una búsqueda de artículos publicados entre 2018 y 2023, utilizando palabras clave en diferentes bases de datos (ClinicalKey, ScienceDirect, SAGE Journals, Springer, Willey, PubMed y Google Académico). Al finalizar la revisión se concluye que, con base en la evidencia actual, los mecanismos implicados en dichas hipótesis probablemente actúan simultáneamente y colaboran entre ellos en los procesos de carcinogénesis y progresión tumoral.

**Palabras clave:** Inmunodeficiencia Común Variable, Cáncer, Enfermedades Inmunológicas, Predisposición Genética, Microbioma Humano. **Fuente:** DeCS/MeSH.

Recibido: 11 Marzo 2023. Aceptado: 10 Mayo 2023. Publicado: 20 Junio 2023.

DOI: <https://doi.org/>

**Abstract:** The relationship between cancer and primary immunodeficiencies, also known as inborn errors of immunity, has been studied for years. Common variable immunodeficiency exemplifies this relationship, as it is amongst the most frequent primary immunodeficiencies and the risk of malignancy is even greater when compared to others. Many hypotheses have been proposed to explain why this risk increases, which include defects in tumor immunity, chronic inflammation, genetic predisposition, genetic instability, altered clearance of viruses and bacteria, and altered microbiota. Hence, this review attempts to synthesize the evidence that is currently available on these hypotheses, in order to improve the understanding of the mechanisms that participate in the development of cancer in people with common variable immunodeficiency. To achieve this, a search for articles published between 2018 and 2023 was done, using keywords in different databases (ClinicalKey, ScienceDirect, SAGE Journals, Springer, Willey, PubMed and Google Scholar). At the end of this review it is concluded that, based on the current evidence, the mechanisms implicated in the aforementioned hypotheses are likely to act simultaneously and collaborate with each other in the processes of carcinogenesis and tumor progression.

**Key words:** Common Variable Immunodeficiency, cancer, immunologic diseases, genetic predisposition, human microbiome. **Source:** DeCS/MeSH.

#### ABREVIATURAS:

**ADA2:** adenosina desaminasa 2.

**ADN:** ácido desoxirribonucleico.

**AID:** deaminasa de citosina inducida por activación.

**ANKRD17:** gen que codifica para proteína 17 con dominio repetido de anquirina.

**APRIL:** ligando inductor de la proliferación.

**ATM:** gen mutado en ataxia telangiectasia.

**ATR:** proteína relacionada con ataxia-telangiectasia y Rad3.

**B2M:** beta-2 microglobulina.

**BAFF:** factor activador de células B de la familia del TNF.

**BCL:** proteínas del linfoma de células B.

**BRCA:** genes del cáncer de mama.

**BRAF:** homólogo B del oncogén viral del sarcoma murino.

**CagA:** citotoxina asociada al gen A.

**CCND3:** gen que codifica para ciclina D3.

**CD:** cúmulo de diferenciación.

**CD19:** antígeno cúmulo de diferenciación 19, presente en linfocitos B.

**CD4+:** linfocitos T cooperadores.

**CD8+:** linfocitos T citotóxicos.

**CDH1:** cadherina 1.

**CDK:** kinasa dependiente de ciclina.

**CREB:** proteína de unión a elemento de respuesta a monofosfato de adenosina cíclico.

**CREBBP:** proteína de unión a CREB.

**CTLA4:** antígeno 4 del linfocito T citotóxico.

**DCLRE1C:** proteína 1C de reparación de enlaces cruzados del ADN.

**DEF6:** gen que codifica para IRF4BP.

**DICER1:** ribonucleasa III.

**EP300:** histona acetiltransferasa p300.

**ERCC2:** proteína de reparación por escisión 2.

**FAS:** receptor de muerte de superficie celular Fas.

**FAT:** cadherina atípica.

**FGFR1:** receptor 1 del factor de crecimiento de fibroblastos.

**Foxp3:** proteína de caja de horquilla P3.

**GATA3:** proteína 3 de unión a secuencia de ADN guanina-adenina-timina-adenina.

**HAVCR1:** receptor celular 1 del virus de la hepatitis A.

**HIST1H1E:** gen que codifica para histona H1-4.

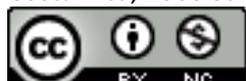
**ICOS:** coestimulador inducible de células T.

**IDCV:** inmunodeficiencia común variable.

**Ig:** inmunoglobulina.

**IKZF1:** proteína 1 de la familia Ikaros de dedos de zinc.

**IL:** interleucina.



**IRF4BP:** proteína de unión al factor regulador de interferón 4.  
**KDM5A:** demetilasa lisina específica 5A.  
**KMT:** histona-lisina N-metiltransferasa.  
**LRBA:** proteína de anclaje tipo beige que responde a lipopolisacárido.  
**LRP1B:** proteína 1B relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad.  
**MDC1:** mediador de la proteína 1 del punto de control del daño del ADN.  
**MEN1:** gen que codifica para menina.  
**MLH:** homólogo de MutL.  
**MSH:** homólogo de MutS.  
**MRE11:** homólogo de proteína reparadora de ruptura de doble hebra.  
**NCOR1:** correpresor 1 de receptor nuclear.  
**NHEJ1:** factor 1 de reparación por extremos no homóloga.  
**NF-κB:** factor nuclear kappa B.  
**NFKB1:** gen que codifica para la subunidad p50 de NF-κB.  
**NFKB2:** gen que codifica para la subunidad p100 de NF-κB.  
**NK:** linfocitos asesinos naturales.  
**PD-L1:** ligando 1 de muerte celular programada.  
**PFTK1:** gen que codifica para CDK14.  
**PI3K:** fosfatidilinositol 3 kinasa.  
**PIK3CD:** subunidad delta catalítica de PI3K.  
**PIK3R1:** subunidad 1 reguladora de PI3K.  
**PIM:** protooncogén serina/treonina kinasa.  
**PLCG1:** fosfolipasa C gamma 1.  
**PMS:** proteína de segregación post-meiótica aumentada.  
**PRKDC:** subunidad catalítica de la proteína kinasa dependiente de ADN.  
**PTEN:** homólogo de fosfatasa y tensina.  
**RAD:** proteínas de sensibilidad a radiación.  
**RABEP1:** gen que codifica para rabaptina.  
**RET:** protooncogén Ret.  
**RTEL1:** helicasa 1 reguladora de elongación de telómeros.  
**sCD25:** receptor soluble de IL2.  
**SETD2:** KMT contenedora de dominio SET 2.  
**SF3B1:** gen que codifica para subunidad 1 del factor de empalme 3B.  
**STAT3:** transductor de señal y activador de la transcripción 3.  
**TACI:** activador transmembrana e interactor de ligando modulador del calcio.  
**TET2:** tet metilcitosina dioxigenasa 2.  
**Tfh:** linfocitos T cooperadores foliculares.

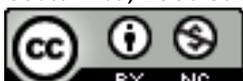
**Th1:** linfocitos T cooperadores tipo 1.  
**TNF:** factor de necrosis tumoral.  
**TOP3A:** topoisomerasa 3 alfa.  
**TP53:** proteína tumoral 53.  
**TP53BP1:** proteína 1 de unión a TP53.  
**TSC2:** gen que codifica para tuberina.  
**VacA:** citotoxina vacuolizante.  
**VEB:** virus del Epstein Barr.  
**XRCC:** proteínas de reparación del grupo de complementación cruzada de lesiones por rayos X.

## INTRODUCCIÓN

La inmunodeficiencia común variable (IDCV) es una patología de células B, la cual es considerada la inmunodeficiencia sintomática primaria más común en las personas adultas (1, 2). Asimismo, tiene una incidencia de 1:50.000 a 1:10.000 en la población caucásica (3). Esta consiste en un grupo heterogéneo de desórdenes que se caracterizan por niveles bajos de inmunoglobulinas (IgG, IgA, y en ocasiones IgM) (1, 4), que clínicamente presentan una gran variedad de complicaciones infecciosas y no infecciosas (3, 4).

Actualmente se desconoce con exactitud su causa, pero se postula una etiología multifactorial que involucra factores poligénicos, epigenéticos, y ambientales (1, 3). Solamente en el 35 % de los casos de IDCV se identifica una alteración genética causante de la enfermedad, en cuyo caso se cambia el diagnóstico a un síndrome IDCV-like (3). Algunos ejemplos de alteraciones genéticas causantes de la enfermedad son *CD19*, *CD27*, *ICOS*, *CTLA4*, *LRBA*, *NFKB1* y *NFKB2* (5). Frecuentemente, las mutaciones identificadas se han asociado con defectos en la maduración, activación o supervivencia de las células B, aunque también suelen afectar otras células del sistema inmune como las células T (4, 6).

Las complicaciones infecciosas más comunes son la sinusitis y las infecciones de tracto respiratorio inferior, que suelen ser de carácter recurrente y generan otras afecciones como, por ejemplo, la bronquiectasia (1, 4, 7). Además de las complicaciones infecciosas, se estima que hasta un 40 % de las personas con inmunodeficiencia



común variable presentan manifestaciones autoinmunes e inflamatorias **(8)**. Estas incluyen enfermedad granulomatosa, neumopatía intersticial, enfermedad linfoproliferativa benigna, citopenias autoinmunes, enfermedad inflamatoria intestinal, enteropatía malabsortiva, gastritis crónica, artritis inflamatoria, y lupus eritematoso sistémico **(9)**.

En cuanto a las manifestaciones neoplásicas, se estima que las personas con IDCV tienen un riesgo de cáncer de 1,8 a 6,3 veces mayor que la población general, y este incrementa aún más en ciertos tipos de cáncer como los linfomas y el cáncer gástrico **(10-12)**. Asimismo, el porcentaje de las personas con IDCV que presentan una enfermedad maligna varía significativamente, pero se calcula que es aproximadamente de un 10 % **(13-15)**. Cabe destacar que, las neoplasias más frecuentes son linfoma no Hodgkin y cáncer gástrico **(16)**; sin embargo, se ha observado también que el cáncer de piel de tipo no melanoma se ubica entre las neoplasias más frecuentes en esta población y puede estar sub-diagnosticada **(12)**. Otras neoplasias frecuentes incluyen el cáncer de cérvix, el cáncer de mama, el cáncer de colon y el cáncer de pulmón **(12, 17)**. Cabe señalar que, si bien el riesgo de cáncer aumenta en los errores innatos de la inmunidad como un conjunto, se ha demostrado que el riesgo en IDCV es considerablemente mayor **(18, 19)**. Además, se ha reportado que los pacientes con IDCV tienden a presentar cáncer a edades más tempranas **(12, 20, 21)**.

Actualmente se desconoce el motivo por el cual existe un mayor riesgo de malignidad en IDCV, pero se han planteado varios mecanismos que podrían participar en su desarrollo. Entre ellos se encuentran disfunción del sistema inmune (defectos en la inmunovigilancia tumoral e inflamación crónica), predisposición genética, inestabilidad genética, y problemas en la eliminación de agentes infecciosos oncogénicos **(22)**. Con base en estos mecanismos, se pueden determinar factores de riesgo que permitan

reajustar las medidas de prevención de forma individualizada. Por lo tanto, en este artículo se realiza una revisión bibliográfica con evidencia actualizada sobre estas hipótesis y se analiza el papel de un nuevo pilar en la investigación sobre el cáncer: la microbiota **(23)**.

## MÉTODOS Y MATERIALES

El presente artículo es una revisión bibliográfica cuyo objetivo es sintetizar la información, que existe hasta el momento, sobre los mecanismos que explican la relación entre IDCV y cáncer. Para esto, se realizó una búsqueda mediante palabras clave en diferentes bases de datos entre enero y marzo del 2023. En cuanto a las revisiones bibliográficas, se recopilaron reportes de casos, cohortes, estudios de casos y controles, estudios transversales, revisiones sistemáticas y meta-análisis, tanto en inglés como en español, publicados entre los años 2018 y 2023.

Las bases de datos utilizadas para la recolección de artículos fueron ClinicalKey, ScienceDirect, SAGE Journals, Springer, Willey, PubMed y Google Académico.

Las palabras clave utilizadas para la búsqueda de los artículos fueron las siguientes: inmunodeficiencia común variable (*common variable immunodeficiency*), errores innatos de la inmunidad (*inborn errors of immunity*), inmunodeficiencias primarias (*primary immunodeficiencies*), cáncer (*cancer*), malignidad (*malignancy*), tumores (*tumors*), neoplasias (*neoplasias*), linfoma (*lymphoma*), genética (*genetics*), inestabilidad genética (*genetic instability*), predisposición genética (*genetic predisposition*), reparación del ADN (*DNA repair*), oncogenes (*oncogenes*), genes supresores de tumores (*tumor suppressor genes*), epigenética (*epigenetic*), autoinmunidad (*autoimmunity*), inflamación crónica (*chronic inflammation*), disfunción inmune (*immune dysregulation*), *Helicobacter pylori*, microbiota (*microbiota*), y disbiosis (*dysbiosis*).



Ahora bien, se incluyeron los artículos relacionados con el cáncer, IDCV o síndrome IDCV-*like* que tuvieran alguna de las palabras clave, y, mediante la lectura de los resúmenes, se determinó la relevancia para este artículo. Asimismo, se excluyeron artículos enfocados en la relación entre cáncer y otros errores innatos de la inmunidad, investigaciones clínicas en IDCV que incluyeran únicamente a la población pediátrica, e investigaciones clínicas en errores innatos de la inmunidad que no tuvieran datos aislados sobre IDCV.

También se realizó una búsqueda complementaria en la que se incluyeron artículos fuera del periodo delimitado y se utilizó información de páginas web (Organización Mundial de la Salud, Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos) y de bases de datos en línea (IntOGen, National Institute of Health, UpToDate).

## RESULTADOS

### MECANISMOS ETIOPATOGÉNICOS PROPUESTOS

#### a) Defectos en la inmunovigilancia

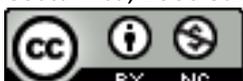
Aunado a la disfunción del sistema inmune en IDCV, puede existir un defecto en la inmunovigilancia ante células malignas, tanto en la respuesta inmune innata como en la adaptativa. En cuanto a la respuesta innata en IDCV, se han documentado cantidades reducidas de linfocitos NK, los cuales son reconocidos por su importante participación en la inmunidad antitumoral, destruyendo células cancerosas y precancerosas (22, 24-26). Además, se ha reportado una disminución en la cantidad y funcionalidad de los linfocitos NKT invariantes en los pacientes con IDCV, con una asociación significativa entre proliferación linfoide y la cantidad reducida de estas células (27). Cabe aclarar que, los linfocitos NKT invariantes son un subtipo de linfocitos T con características de linfocitos NK, los cuales se han visto involucrados en la inmunovigilancia antitumoral, tanto innata como adaptativa (28).

Con respecto a la inmunidad adaptativa, un tercio de los pacientes con IDCV presentan defectos en los linfocitos T CD4+ y CD8+, los cuales juegan un papel crucial en la respuesta inmune antitumoral, ya que las células CD4+, específicamente las Th1, contribuyen a activar a las células CD8+, que detectan antígenos tumorales y producen una respuesta citotóxica contra estos (22). En cuanto a los datos clínicos, al comparar a los pacientes con cáncer gástrico con y sin IDCV, un estudio realizado por Gullo et al., (20) observó una mayor cantidad de linfocitos T reguladores Foxp3+, linfocitos T GATA3+, y células PD-L1+ en la mucosa gástrica no neoplásica de pacientes con IDCV, lo cual es representativo de estados de anergia y agotamiento de linfocitos TCD8+ (estos favorecen el escape inmunológico de las células cancerosas) (20, 29). En la mucosa gástrica neoplásica también se encontraron diferencias en la respuesta inmune de los pacientes con IDCV, ya que se registraron datos de un menor infiltrado de linfocitos CD8+ y linfocitos GATA3+ (20).

A pesar del reconocido rol antitumoral de los linfocitos T y de los hallazgos tisulares descritos en IDCV, un meta-análisis reciente reportó mayores conteos sanguíneos de linfocitos T CD8+ en pacientes con IDCV y cáncer (16). Mientras que, según otras investigaciones, en este tipo de pacientes no se han mostrado asociaciones significativas entre el cáncer y los niveles sanguíneos de linfocitos T. Cabe mencionar que esto también sucede con los linfocitos NK. (10, 15, 30).

Con base en los resultados de las investigaciones mencionadas anteriormente, una posible explicación es que existan diferencias en la respuesta inmune de estos pacientes a nivel tisular y a nivel sanguíneo, que podrían estar relacionadas con el microambiente tumoral (31). También es posible que las variaciones entre los diferentes estudios se deban a la diversidad de fenotipos inmunológicos que existen en IDCV (32, 33).

En cuanto a los linfocitos B, el estudio por Gullo et al. (20) reportó menores conteos de linfocitos B



CD20+ y de células plasmáticas CD138+ tanto en la mucosa gástrica neoplásica como en la no neoplásica, lo cual sugiere defectos en la diferenciación de células B frecuentes en IDCV. Además, se reportó un menor tamaño de los folículos linfoides en la mucosa gástrica y ausencia de centros germinales (20). Se desconocen muchos aspectos del papel de las células B en el cáncer, y se ha observado que pueden tener respuestas protumorales y antitumorales; sin embargo, cabe mencionar que los linfocitos B CD20+ se han visto involucrados en respuestas antitumorales, propiciando la activación y la expansión clonal de linfocitos TCD4+ en murinos (34). Así mismo, se ha observado asociación entre niveles bajos de linfocitos B en sangre y cáncer en pacientes con IDCV (10, 15, 16, 35).

Además, en relación con la inmunidad humoral, se ha planteado una relación causal entre la deficiencia de inmunoglobulinas y el desarrollo de cáncer (36). Cabe destacar que, algunos estudios en IDCV han encontrado una asociación entre neoplasias malignas y el aumento de los niveles séricos de inmunoglobulinas (IgA, IgG, y especialmente IgM) (16, 37). Sin embargo, otros estudios no han mostrado diferencias significativas (12, 15, 30), y es posible que el aumento de inmunoglobulinas sea más bien una consecuencia del cáncer (38).

En conclusión, existen diversas incógnitas sobre el rol del sistema inmune en la carcinogénesis y la progresión tumoral en las personas con IDCV, más aún si se considera que las células implicadas podrían tener tanto un fenotipo antitumoral como uno protumoral (31, 34, 39). Hasta el momento, no hay suficientes evidencias para determinar exactamente el papel de la inmunovigilancia tumoral en estos pacientes.

### b) Inflamación crónica

Otro aspecto relacionado con la disfunción del sistema inmune es una respuesta inflamatoria crónica, en la cual participan enfermedades autoinmunes, infecciones crónicas, y otras patologías inflamatorias frecuentes en IDCV. De

hecho, la inflamación crónica prevalece más en IDCV que en otros errores innatos de la inmunidad (26). Además, la inflamación crónica puede incluir los siguientes efectos: a) producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno mutagénicas, b) liberación de diversas citoquinas que inducen cambios epigenéticos y activan vías de proliferación y supervivencia celular, c) estimulación de la angiogénesis, d) inhibición de la respuesta inmune supresora de tumores, e) reclutamiento de células estromales al microambiente tumoral, y f) activación de mecanismos de invasión y metástasis (40).

En relación con el tema de la autoinmunidad y el cáncer, un mecanismo propuesto para el desarrollo de cáncer (especialmente neoplasias hematológicas y linfáticas) en el contexto de las patologías autoinmunes es mediante las moléculas BAFF y APRIL, las cuales activan la vía NF- $\kappa$ B (41), cuyas funciones incluyen estimular el desarrollo y la supervivencia celular, así como promover procesos de inflamación (42).

Por otra parte, el desarrollo de patologías autoinmunes en IDCV se ha asociado con factores genéticos y de desregulación de linfocitos T y B. Algunos de estos factores que cabe destacar son los siguientes: a) la disminución de linfocitos T reguladores, linfocitos T CD8+ y linfocitos B de memoria; b) el aumento de linfocitos Th1 y Tfh; c) niveles elevados de BAFF, y d) mutaciones que alteran la función del receptor TACI, cuyos ligandos incluyen BAFF y APRIL (9).

Como se puede observar, el cáncer, la autoinmunidad, y la IDCV están relacionados entre sí. En esta interrelación es probable que, a pesar de que algunos factores tengan efectos antitumorales, el efecto neto sea un aumento del riesgo de neoplasias. A manera de ejemplo, el aumento de linfocitos Th1 (antitumorales) en IDCV se ha atribuido al estímulo de interferón gamma (33, 43). Sin embargo, esta citoquina también ha mostrado tener efectos protumorales como promover la apoptosis de linfocitos TCD8+,



favorecer el escape inmunológico y aumentar la capacidad metastásica del tumor (44).

Con el fin de ilustrar clínicamente la conexión entre el cáncer, la autoinmunidad e IDCV, se puede mencionar que diversos estudios han observado que una gran proporción de pacientes con IDCV y cáncer tienen enfermedades autoinmunes, incluso llegando a 66,7 % en cáncer gástrico (10, 12, 20). Además, se han detectado alteraciones genéticas en IDCV vinculadas tanto con procesos autoinmunes como con cáncer; por ejemplo, la pérdida de las funciones en *CTLA4* y *DEF6*, la cual también está asociada con enfermedades linfoproliferativas (45, 46). El *CTLA4* codifica para una proteína con su mismo nombre en los linfocitos T reguladores, lo cual es crucial en procesos de inmunotolerancia. Por otro lado, la proteína IRF4BP, codificada por *DEF6*, participa en la movilización de CTLA4 a la superficie de membrana (45). Asimismo, se han encontrado mutaciones en el gen *NFKB1* asociadas a procesos autoinmunes, linfoproliferación y desarrollo de cáncer (42, 47). Dicho gen codifica para la subunidad p50 que participa en la supresión de la vía NF-kB, que, como se mencionó anteriormente, tiene funciones antiapoptóticas (42).

Para finalizar, se ha observado que los tratamientos antirreumáticos como la ciclofosfamida, el micofenolato, la azatioprina y los inhibidores de TNF se han asociado con diferentes tipos de cáncer, de manera que este podría ser otro factor que contribuye al desarrollo de malignidad en pacientes con IDCV y enfermedades autoinmunes (41). No obstante, no se ha observado ninguna asociación significativa entre el uso de medicamentos y el cáncer en IDCV (12).

### c) Predisposición genética

La relación entre los genes y el cáncer puede ser ilustrada mediante los oncogenes y los genes supresores de tumores. Los oncogenes son el resultado de las mutaciones en los protooncogenes, los cuales participan en la proliferación, supervivencia, y motilidad celular. Por otro lado, los genes supresores de tumores

inhiben la proliferación celular y participan en vías de apoptosis celular (48). Cabe destacar que, los oncogenes tienen un fenotipo dominante, por lo cual un solo alelo alterado puede promover el cáncer (48, 49). En cambio, los genes supresores de tumores tienen un fenotipo recesivo, por lo que es usual que estén involucrados en síndromes de cáncer hereditarios, donde existe una mutación heredada en un alelo y, eventualmente, se adquiere una mutación somática en el otro alelo, lo que lleva a una pérdida de la función del gen y al desarrollo de neoplasias a edades tempranas (48, 49).

En cuanto a la predisposición genética al cáncer en IDCV, se ha observado un aumento significativo del riesgo de contraer un linfoma en pacientes con la forma familiar de IDCV. Esto sugiere la presencia de un factor genético de herencia autosómica recesiva involucrado en el desarrollo de cáncer en este subgrupo de pacientes (37). Por otro lado, diversos estudios en IDCV han encontrado variantes en genes relacionados con cáncer de herencia autosómica dominante (12). No obstante, en un estudio realizado en el año 2002, los familiares de pacientes con IDCV no presentaron ningún aumento significativo del riesgo de cáncer, lo cual pone en duda el papel de la herencia en las neoplasias de estos pacientes (11).

A pesar de lo anterior, en IDCV se han encontrado variantes y mutaciones tanto en genes supresores de tumores como en protooncogenes (ver Tabla No. 1) (10, 12, 22, 50). También se han asociado variantes en *PFTK1* y *HAVCR1* con la predisposición a linfomas en IDCV (51), y algunos hallazgos en síndromes CVID-like, como variantes genéticas en *IKZF1* y *ADA2*, se han asociado a mayor riesgo de cáncer (5, 52).

Asimismo, en un estudio realizado en pacientes con linfoma no Hodgkin, se encontraron alteraciones genéticas relacionadas con IDCV en el 25 % de los casos, siendo las más frecuentes las mutaciones con un aumento de función en *PIK3CD* y *STAT3* (53). Además, se mencionan mutaciones en *PIK3R1*, *PTEN*, *CD19*, *NFKB2*, entre otras (53). Este mismo estudio identificó la vía de PIK3,



relacionada con la supervivencia, el crecimiento y la proliferación celular, como una conexión entre las alteraciones genéticas de ambas patologías (53, 54). Más aún, otro estudio catalogó las variantes genéticas en esta vía como posibles causantes de IDCV (55).

En resumen, los estudios genéticos en pacientes con IDCV documentan cada vez más los vínculos entre IDCV y el cáncer, por lo cual es probable observar en el futuro más evidencia del rol de los genes en el desarrollo de neoplasias en esta

población. En el siguiente apartado se discutirán con más profundidad algunas alteraciones genéticas directamente relacionadas con inestabilidad genética. Sin embargo, cabe recalcar que muchos de los genes por mencionar son ampliamente reconocidos por su impacto en el cáncer. Por ejemplo, *BRCA1* y *ATM* son reconocidos genes supresores de tumores cuya pérdida de función se relaciona con la inestabilidad del ADN (56, 57).

**Tabla No.1.** Algunas variantes y mutaciones encontradas en IDCV en genes relacionados al cáncer.

Clasificación*	Genes	Fuente
Genes supresores de tumores	<i>TP53, KMT2D, KMT2C, NCOR1, TET2, TSC2, SETD2, PIM1, B2M, KMT2A, FAT1, CDK12, LRP1B, FAS, FAT4</i>	50
	<i>RABEP1, EP300</i>	10
	<i>CDH1, DICER1, MEN1, CREBBP</i>	12
Protooncogenes	<i>BCL2, BCL6</i>	22, 50
	<i>KDM5A</i>	10
	<i>RET</i>	12
	<i>HIST1H1E, CD22, PIM2, ANKRD17, CCND3, PLCG1, SF3B1, FGFR1, BRAF, BCL7A</i>	50
Genes involucrados en reparación del ADN	Reparación por extremos no homóloga: <i>DCLRE1C, PRKDC, NHEJ1, XRCC5, XRCC6</i>	50, 55, 58
	Mismatch repair: <i>MSH2, MSH3, MSH5, MLH1, PMS2, MSH6, PMS1</i>	50, 55, 59, 60
	Recombinación homóloga: <i>RAD52, MDC1, BRCA1, BRCA2, RAD51, TOP3A</i>	10, 12, 50, 55, 58, 59
	Respuesta al daño en el ADN: <i>ATM, RAD50, MRE11, TP53BP1, ATR</i>	50, 55, 58-60

\*Nota: la clasificación de los genes como supresores de tumores o protooncogenes se basó en la información obtenida en IntOGen (61).

**d) Inestabilidad genética**

Con el paso de los años y el avance de los estudios sobre el cáncer, se ha determinado que la inestabilidad genética, causada por diversos fallos en los mecanismos de reparación de ADN, es fundamental para facilitar las mutaciones que provocan la carcinogénesis y la progresión tumoral

(62). Sin embargo, cabe mencionar que estos defectos también implican la pérdida de un mecanismo de defensa de las células cancerosas ante algunos tratamientos oncológicos (57). Existen múltiples mecanismos relacionados con la reparación del ADN según el daño que se presente; los más relevantes en cuanto al cáncer son los



siguientes: recombinación homóloga, reparación por extremos no homóloga, reparación por apareamiento erróneo o *mismatch repair*, escisión de nucleótidos, y escisión de bases (62, 63). Por otro lado, los mecanismos de respuesta al daño en el ADN son vías destinadas a desencadenar la apoptosis o el arresto del ciclo celular, y a activar los mecanismos de reparación del ADN, ya mencionados (62,63).

Con respecto a la inestabilidad genética en IDCV, en estudios *in vitro* se ha observado que ante estímulos mutagénicos, como las dosis bajas de radiación, los linfocitos de las personas con IDCV presentan más anomalías cromosómicas que los sujetos sanos, lo cual sugiere que podrían tener alteraciones en los mecanismos de reparación del ADN (64,65). De forma concordante, los defectos en la reparación del ADN podrían explicar la hipogammaglobulinemia característica de IDCV, ya que están relacionados con la hipermutación somática y la recombinación de cambio de clase. Cabe señalar que, a través de estos procesos se da diversificación genética de las inmunoglobulinas (60, 66, 67). Dichos procesos son desencadenados por la enzima AID, la cual induce mutaciones en el ADN que, posteriormente, son reparadas por mecanismos como *mismatch repair* y reparación por extremos no homóloga. Mediante la reparación del ADN, se producen variaciones en los genes de las inmunoglobulinas, lo cual lleva a su diversificación (66, 67). Cabe mencionar que, además, los defectos en la recombinación de cambio de clase podrían explicar la relación entre los niveles aumentados de IgM y el cáncer, como se mencionó en el primer apartado (37).

Asimismo, en un estudio realizado a pacientes con IDCV y diagnóstico de neoplasias malignas, se identificó que más de la mitad de las variantes genéticas asociadas al cáncer estaban relacionadas con los defectos en la reparación del ADN, principalmente en los mecanismos de reparación de rotura de doble cadena como la recombinación homóloga y la reparación por extremos no homóloga (12). De igual modo, otras investigaciones en pacientes con IDCV han

encontrado alteraciones en múltiples genes relacionados con la reparación por extremos no homóloga, *mismatch repair*, recombinación homóloga, y respuesta al daño al ADN (ver Tabla No. 1) (10, 12, 50, 55, 57-60).

Además, un estudio documentó algunas diferencias entre personas con IDCV y sujetos sanos en cuanto a la expresión de los genes relacionados con la reparación del ADN, como el aumento de *ERCC2*, cuya proteína participa en la reparación por escisión de nucleótidos (58). En este estudio, al comparar subgrupos de pacientes con IDCV, aquellos con fenotipo complejo (que incluye complicaciones neoplásicas), también mostraron algunas diferencias: por un lado, presentaron expresión aumentada de *ERCC2*, *TOP3A* (involucrado en recombinación homóloga) y *RAD23B* (participa en reparación por escisión de nucleótidos); y, por otro lado, presentaron expresión disminuida de *MSH6* (participa en *mismatch repair*) y *XRCC2* (participa en recombinación homóloga) (58, 68, 69). En síntesis, los hallazgos de este estudio sugieren que en pacientes con IDCV existen diferencias en los mecanismos de reparación del ADN que podrían estar involucrados en el desarrollo de cáncer.

Finalmente, se ha observado que otros factores como el acortamiento de los telómeros y los cambios epigenéticos contribuyen a la inestabilidad genética presente en el cáncer (70). Los cambios epigenéticos han sido relacionados con la fisiopatología de la IDCV (4, 71), por lo cual se piensa que estos también podrían participar en el desarrollo de neoplasias en esta población. Por otra parte, algunos estudios en pacientes con IDCV y linfoproliferación no maligna muestran acortamiento de telómeros y defectos genéticos relacionados con el mantenimiento de los telómeros, específicamente *RTEL1* (72, 73).

#### e) Problemas en la eliminación de agentes infecciosos oncogénicos

Se estima que las infecciones, principalmente las virales, contribuyen a la formación de un 20 % de los tumores en el ser humano (74). Los virus más



asociados con el cáncer son el virus de papiloma humano, virus de hepatitis B, virus de hepatitis C, virus Epstein Barr (VEB), herpesvirus asociado a sarcoma de Kaposi (herpesvirus 8), virus linfotrópico de células T humanas, y poliomavirus de células de Merkel (75, 76). En cuanto a las bacterias, *Helicobacter pylori* es la más asociada al cáncer; sin embargo, otras bacterias que se han visto involucradas son la *Salmonella typhi* (cáncer de vesícula), *Salmonella enteritidis* (cáncer de colon), *Streptococcus bovis* (cáncer de colon), y *Chlamydia pneumoniae* (cáncer de pulmón) (74,77,78). Además, existen parásitos relacionados, como *Schistosoma haematobium* en cáncer de vejiga; y *Opisthorchis viverrini* y *Clonorchis sinensis* en colangiocarcinoma (74, 76, 77).

Los mecanismos por los cuales las infecciones contribuyen al desarrollo de cáncer son la inflamación crónica, la inducción de mutaciones, inestabilidad genética, la modulación del sistema inmune, y la estimulación de la proliferación y supervivencia celular (74, 75). Estos procesos son desencadenados por moléculas bacterianas o virales como proteínas estructurales, moléculas efectoras, toxinas, e incluso micro-ARN (74, 75). Por ejemplo, en el caso de *H. pylori*, participan los factores de virulencia CagA y VacA, así como las proteínas de membrana externa (78).

Debido a que *H. pylori* está asociado al cáncer gástrico y VEB a los linfomas, se ha investigado sobre el papel de estos patógenos en pacientes con IDCV y cáncer (20, 79). Además, se toma en cuenta que el linfoma representa la neoplasia maligna más común en pacientes con IDCV (40,5 %) y, en segundo lugar, se encuentra el adenocarcinoma gástrico (7,5 %) (16). Lo anterior adquiere relevancia al comparar la prevalencia de dichas neoplasias con la población general, donde el cáncer gástrico y los linfomas representan cada uno alrededor del 4 % del total (80). Es decir, las personas con IDCV tienen un riesgo hasta 16,54 mayor de padecer cáncer gástrico, y un 12,2 mayor de sufrir linfoma no Hodgkin (12).

Para empezar, los defectos en el sistema inmune encontrados en IDCV impiden la eliminación efectiva de estos agentes; por ejemplo, los defectos en los linfocitos T y NK facilitan el escape inmune y la propagación de VEB (79, 81). Además, los niveles reducidos de IgA en la mucosa del tracto gastrointestinal podrían facilitar la colonización por *H. pylori* (82, 83). Asimismo, los tratamientos inmunosupresores como los corticosteroides, utilizados en comorbilidades autoinmunes, también podrían interferir en la respuesta contra estos patógenos (41).

Con respecto a la infección por VEB, un estudio observó que, en personas con IDCV, el 31 % de los linfomas de células B (en su mayoría linfoma no Hodgkin) estaban asociados con este virus (79). Igualmente, otro estudio identificó infección por VEB en el 36 % de los pacientes con IDCV y linfoma (50). No obstante, esta relación no se ha observado en otros estudios similares, donde el porcentaje de detección de VEB ha sido menor del 10 % (84).

En cuanto a *H. pylori*, un estudio realizado en Portugal encontró esta bacteria en el 88,9 % de los casos de adenocarcinoma gástrico (20). Sin embargo, otro estudio elaborado en Estados Unidos no encontró *H. pylori* en ninguno de los pacientes (21). Cabe mencionar que esto podría deberse a las diferencias de prevalencia entre estos países (85).

Para finalizar, existen escasos reportes de otras infecciones oncogénicas, como el herpesvirus 8, el virus de papiloma humano y el citomegalovirus, en personas con IDCV o síndrome IDCV-like y cáncer (86-88). Cabe aclarar que, si bien el citomegalovirus no es oficialmente reconocido como un virus oncogénico, cada vez existe más evidencia de que participa en la carcinogénesis y en el crecimiento tumoral (89).

En conclusión, existen fundamentos teóricos que explican la relación entre las infecciones y el cáncer en IDCV; sin embargo, se carece de investigaciones sobre sus implicaciones prácticas y

su contribución real en el desarrollo de la malignidad en estos pacientes.

#### f) Alteraciones en la microbiota

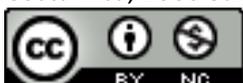
Recientemente se ha reconocido la función de la microbiota en el desarrollo del cáncer, ya que, según su composición, puede representar un papel protector o promotor del cáncer. Algunos mecanismos inducidos por la microbiota son los siguientes: a) daño directo al ADN e inestabilidad genética mediante toxinas bacterianas, b) producción de ligandos que estimulan la proliferación celular, c) liberación de metabolitos que inducen cambios protumorales a nivel celular (a nivel epigenético, en el metabolismo celular, y en la replicación), y d) producción de factores que promueven la respuesta inmune protumoral e inhiben la respuesta antitumoral (23). Asimismo, se ha empezado a estudiar la relación entre las inmunodeficiencias primarias, el microbioma y el cáncer (90, 91).

De esta forma, múltiples estudios han documentado las diferencias en la microbiota de los pacientes con IDCV, tanto en la alfa-diversidad (en la muestra de una sola persona), como en la beta-diversidad (entre muestras de diferentes personas) (92). Además, un estudio comparó la microbiota intestinal de pacientes con IDCV con la de sujetos sanos, y documentó una disminución significativa de la alfa-diversidad, así como un índice de disbiosis significativamente aumentado (93). Estos cambios fueron aún más evidentes en aquellas personas que presentaban complicaciones autoinmunes e inflamatorias (93). En concordancia con lo anterior, otra investigación similar encontró que la microbiota bacteriana en los casos de IDCV con fenotipo más severo o complicaciones no infecciosas, tuvo una alfa-diversidad significativamente reducida y presentó diferencias en su composición (94). Dentro de estas diferencias se encuentra el aumento de especies de *Streptococcaceae*, *Lactobacillaceae*, y *Enterobacteriaceae*, que son familias con especies patógenas para el ser humano (94). De igual forma, la mayoría de investigaciones al respecto han documentado una menor cantidad de bacterias

simbióticas en IDCV (93, 95, 96), y un aumento de grupos taxonómicos con potencial patógeno (93, 95, 97). Asimismo, se han encontrado cambios en la microbiota oral que incluyen aumento de la carga bacteriana y mayor alfa-diversidad (82).

En relación con estas diferencias, la IgA se considera uno de los factores más importantes en la modulación de la microbiota, ya que participa en los procesos de exclusión inmune, neutralización y control de expresión genética en las bacterias (92, 98). Teniendo en cuenta que los niveles de IgA suelen estar disminuidos en IDCV, esto podría contribuir, por un lado, a los cambios observados en la microbiota, y, por otro lado, a la inflamación del tracto gastrointestinal que se observa frecuentemente en estos pacientes (92, 99). Con respecto a este último punto, un estudio en sujetos con IDCV observó que, al comparar pacientes con y sin enteropatía, ambos presentaron niveles similarmente disminuidos de IgA sérica. Sin embargo, los pacientes con enteropatía (a su vez asociada con disbiosis) presentaron niveles significativamente reducidos de IgA en la mucosa intestinal, por lo cual se plantea que la IgA secretoria (en la mucosa) es la que desempeña un papel esencial en el control de la microbiota (100). Esta idea es apoyada por el hecho de que en IDCV se han observado cambios en la población de ciertos grupos taxonómicos de bacterias que interactúan fuertemente con IgA (82, 92).

Con respecto a la relación entre la inflamación y la microbiota, un estudio en IDCV asoció la reducción en la alfa-diversidad intestinal con una alteración en el perfil de ácidos grasos, el cual presentó un índice anti-inflamatorio reducido (101). También la disminución de alfa-diversidad y el índice de disbiosis elevado se han asociado con un aumento en los niveles plasmáticos de lipopolisacáridos y de sCD25 (marcador de activación de activación de linfocitos T) (93). Asimismo, se observó que un metabolito de la microbiota intestinal llamado N-óxido de trimetilamina, asociado a disbiosis e inflamación sistémica (elevación de TNF-alfa e IL-12), aumenta en pacientes con IDCV (102). Cabe destacar que, estas correlaciones entre la



microbiota y la inflamación sistémica podrían estar vinculadas con cáncer. Por ejemplo, estímulos como los lipopolisacáridos activan el sistema inmune innato, lo que promueve la liberación de especies reactivas de oxígeno, e incluso la proliferación de metástasis (82,103).

**PREVENCIÓN DEL CÁNCER EN IDCV**

Con base en las investigaciones realizadas en pacientes con IDCV y cáncer, se han propuesto varios factores de riesgo, los cuales se describen en la Tabla No. 2. Si bien se deben realizar más estudios, estos factores pueden servir como guía para identificar a los pacientes que poseen un

mayor riesgo de padecer cáncer y aumentar las medidas de prevención, respectivamente. La prevención primaria y secundaria del cáncer en personas con IDCV es relevante no solo por su incidencia aumentada, sino porque, además, implica un pronóstico menos favorable tanto en la morbilidad como en la mortalidad (30, 104, 105). No existen protocolos bien establecidos en este tema; sin embargo, se han propuesto medidas preventivas adicionales a las de rutina en la población general.

**Tabla No. 2.** Posibles factores de riesgo para el desarrollo de cáncer en IDCV

<b>Factor de Riesgo Propuesto</b>	<b>Referencias</b>
Manifestaciones autoinmunes como artritis, enfermedad pulmonar intersticial*, e historia de púrpura trombocitopénica inmune*. IDCV familiar*	10, 12 37
Cambios histopatológicos en tejido gástrico: metaplasia intestinal, gastritis atrófica*, y gastritis no atrófica moderada a severa**	12, 114
Síntomas gastrointestinales: diarrea, dolor abdominal, reflujo gastroesofágico. ** Infección por <i>H. pylori</i> ***	114 20
Tabaquismo	114
Mutaciones genéticas con alto riesgo de cáncer, como defecto de NF-kB1 o insuficiencia de CTLA-4	12, 46
Antecedentes heredofamiliares de cáncer, antecedentes personales de cáncer, e historia de quimioterapia o radioterapia	12
Fenotipo de infiltración linfocítica policlonal (esplenomegalia, linfadenopatías)*	32, 35, 84
Parámetros de laboratorio: niveles de IgM normales o elevados*, niveles bajos de linfocitos CD19+* y niveles altos de linfocitos TCD8+*	16, 35, 37, 115
Sexo femenino	15, 84
Inicio tardío del tratamiento con inmunoglobulina	116
Atraso mayor de 6 años en el diagnóstico*	35

\*Se ha documentado asociación estadísticamente significativa con cáncer en sujetos con IDCV.

\*\*Relacionados específicamente a cáncer gástrico.



Entre estas se encuentran las endoscopías gastrointestinales cada 2 años, la erradicación de rutina de *H. pylori*, la obtención de radiografías o TAC de tórax (útiles para valorar linfoproliferación), los laboratorios de control (incluyendo hemograma y serologías virales), e incluso estudios inmunológicos como citometrías de flujo en poblaciones linfocitarias y control periódico de los niveles de inmunoglobulinas (106-108). Por último, cabe resaltar que la mayoría de la información que se ha obtenido hasta el momento proviene de estudios realizados principalmente en población norteamericana y europea. No obstante, se ha observado que las manifestaciones de IDCV en la población latinoamericana son similares a las reportadas en la literatura (109-111). Sin embargo, existen pocos estudios al respecto y aún menos información sobre las enfermedades neoplásicas asociadas. En Costa Rica, solo existe un registro de pacientes adultos con inmunodeficiencias primarias (112). Por lo tanto, organizaciones como la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias (LASID) buscan facilitar este tipo de investigaciones (113).

## CONCLUSIONES

En conclusión, la inmunodeficiencia común variable (IDCV) es una patología que aumenta el riesgo de cáncer. Algunos de los mecanismos implicados son los siguientes: defectos en la inmunovigilancia tumoral, inflamación crónica, predisposición genética, inestabilidad genética, problemas en la eliminación de infecciones oncogénicas, y alteración de la microbiota. Esta revisión permite reflexionar sobre cómo dichos factores están relacionados entre sí y pueden presentar cierto “sinergismo” en la patogénesis del cáncer, similar a lo que sucede en la población general. Al mismo tiempo, es importante considerar que existen muchas incógnitas en cuanto al desarrollo del cáncer, más aún en relación al cáncer en el contexto de IDCV. Si bien en este artículo se abordan múltiples investigaciones sobre IDCV, es necesario tomar en cuenta que muchas de estas cuentan con una muestra pequeña de pacientes, lo cual limita su validez externa.

Además, muchas de las investigaciones mencionadas, por el tipo de estudio, tienen poca capacidad de ser analizadas para determinar realmente cuál es un factor de riesgo y cuál es un factor pronóstico. Para terminar, se debe recalcar la falta de estudios realizados en la población latinoamericana, por lo que se requieren más investigaciones en esta misma área, tanto para establecer un manejo optimizado para estas personas, como para ampliar el panorama a nivel global.

## CONFLICTOS DE INTERESES

No se presentaron conflictos de intereses en esta investigación.

## FINANCIAMIENTO

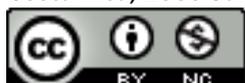
El presente trabajo fue financiado por la Universidad de Costa Rica, a través del Sistema de Bibliotecas, Documentación e Información (SIBDI), mediante el cual se accedió a las bases de datos Clinicalkey, ScienceDirect, SAGE Journals, Springer, UpToDate, y Willey.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cunningham-Rundles C. Common variable immune deficiency: Dissection of the variable. *Immunol Rev.* 2019 Ene;287(1):145-161. doi: 10.1111/imr.12728. Consultado: el 18 de enero del 2023. Disponible en: <https://doi-org.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/10.1111/imr.12728>
2. Ameratunga R, Allan C, Woon ST. Defining Common Variable Immunodeficiency Disorders in 2020. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2020 Ago;40(3):403-420. doi: 10.1016/j.iac.2020.03.001. Consultado: el 18 de enero del 2023. Disponible en: <https://doi-org.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/10.1016/j.iac.2020.03.001>
3. Ramirez NJ, Posadas-Cantera S, Caballero-Oteyza A, Camacho-Ordonez N, Grimbacher B. There is no gene for CVID - novel monogenetic causes for primary antibody deficiency. *Curr Opin Immunol.* 2021 Oct;72:176-185. doi: 10.1016/j.coi.2021.05.010. Consultado: el 18 de enero del 2023. Disponible en: <https://doi-org.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/10.1016/j.coi.2021.05.010>



4. Yazdani R, Habibi S, Sharifi L, Azizi G, Abolhassani H, Olbrich P, Aghamohammadi A. Common Variable Immunodeficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, Classification, and Management. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(1):14-34. doi: 10.18176/jiaci.0388. Consultado: el 18 de enero del 2023. Disponible en: <https://www.jiaci.org/summary/vol30-issue1-num1940>
5. Ameratunga R, Lehnert K, Woon ST, Gillis D, Bryant VL, Slade CA, et al. Review: Diagnosing Common Variable Immunodeficiency Disorder in the Era of Genome Sequencing. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018 Abr;54(2):261-268. doi: 10.1007/s12016-017-8645-0. Consultado: el 22 de febrero del 2023. Disponible en: <https://doi-org.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/10.1007/s12016-017-8645-0>
6. Fekrvand S, Khanmohammadi S, Abolhassani H, Yazdani R. B- and T-Cell Subset Abnormalities in Monogenic Common Variable Immunodeficiency. *Front Immunol*. 2022 Jun 15;13:912826. doi: 10.3389/fimmu.2022.912826. Consultado: el 1 de marzo del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9241517/>
7. Gupta S, Pattanaik D, Krishnaswamy G. Common Variable Immune Deficiency and Associated Complications. *Chest*. 2019 Set;156(3):579-593. doi: 10.1016/j.chest.2019.05.009. Consultado: el 18 de enero del 2023. Disponible en: <https://www.clinicalkey-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/#!/content/playContent/1-s2.0-S001236921931116X>
8. Maglione PJ. Autoimmune and Lymphoproliferative Complications of Common Variable Immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016 Feb 8;16(3):19. doi: 10.1007/s11882-016-0597-6. Consultado: el 2 de febrero del 2023. Disponible en: <https://doi-org.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/10.1007/s11882-016-0597-6>
9. Gereige JD, Maglione PJ. Current Understanding and Recent Developments in Common Variable Immunodeficiency Associated Autoimmunity. *Front Immunol*. 2019 Dic 10;10:2753. doi:10.3389/fimmu.2019.02753. Consultado: el 18 de enero del 2023. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.02753/full>
10. Kralickova P, Milota T, Litzman J, Malkusova I, Jilek D, Petanova J, et al. CVID-Associated Tumors: Czech Nationwide Study Focused on Epidemiology, Immunology, and Genetic Background in a Cohort of Patients With CVID. *Front Immunol*. 2019 Ene 22;9:3135. doi: 10.3389/fimmu.2018.03135. Consultado: el 3 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC/30723478/>
11. Mellemkjaer L, Hammarstrom L, Andersen V, Yuen J, Heilmann C, Barington T, et al. Cancer risk among patients with IgA deficiency or common variable immunodeficiency and their relatives: a combined Danish and Swedish study. *Clin Exp Immunol*. 2002 Dic;130(3):495-500. doi: 10.1046/j.1365-2249.2002.02004.x. Consultado: el 20 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC/12452841/>
12. Bruns L, Panagiota V, von Hardenberg S, Schmidt G, Adriawan IR, Sogka E, et al. Common Variable Immunodeficiency-Associated Cancers: The Role of Clinical Phenotypes, Immunological and Genetic Factors. *Front Immunol*. 2022 Feb 17;13:742530. doi: 10.3389/fimmu.2022.742530. Consultado: el 1 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC/35250968/>
13. Cabañero-Navalon MD, Garcia-Bustos V, Nuñez-Beltran M, Císcar-Fernández P, Mateu L, Solanich X, et al. Current clinical spectrum of common variable immunodeficiency in Spain: The multicentric nationwide GTEM-SEMI-CVID registry. *Front Immunol*. 2022 Oct 28;13:1033666. Consultado: el 16 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC/36389743/>
14. Więsik-Szewczyk E, Ziętkiewicz M, Matyja-Bednarczyk A, Napiórkowska-Baran K, Suchanek H, Jahnz-Różyk K. The first Polish cohort of adult patients with common variable immunodeficiency from 4 specialized centers: do we provide standards of care? *Pol Arch Intern Med*. 2018 Set 28;128(9):563-566. doi: 10.20452/pamw.4315. Consultado: el 23 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.mp.pl/paim/issue/article/4315/>
15. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood*. 2012 Feb 16;119(7):1650-1657. doi: 10.1182/blood-2011-09-377945. Consultado: el 20 de febrero del 2023.



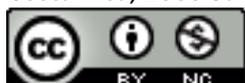
2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC22180439/>
16. Kiaee F, Azizi G, Rafiemanesh H, Zainaldain H, Sadaat Rizvi F, Alizadeh M, et al. Malignancy in common variable immunodeficiency: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019 Oct 3;15(10):1105-1113. doi: 10.1080/1744666X.2019.1658523. Consultado: el 14 de marzo del 2023. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1744666X.2019.1658523>
  17. Ho HE, Cunningham-Rundles C. Non-infectious Complications of Common Variable Immunodeficiency: Updated Clinical Spectrum, Sequelae, and Insights to Pathogenesis. *Front Immunol*. 2020 Feb 7;11:149. doi: 10.3389/fimmu.2020.00149. Consultado: el 20 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC32117289/>
  18. Mohammadinejad P, Abolhassani H. Malignancy in primary immunodeficiency. 2022. Consultado: el 22 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/malignancy-in-primary-immunodeficiency>
  19. Tiri A, Masetti R, Conti F, Tignanelli A, Turrini E, Bertolini P. Inborn Errors of Immunity and Cancer. *Biology (Basel)*. 2021 Abr 9;10(4):313. doi: 10.3390/biology10040313. Consultado: el 16 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC33918597/>
  20. Gullo I, Costa C, Silva SL, Ferreira C, Motta A, Silva SP, et al. The Dysfunctional Immune System in Common Variable Immunodeficiency Increases the Susceptibility to Gastric Cancer. *Cells*. 2020 Jun 19;9(6):1498. doi: 10.3390/cells9061498. Consultado: el 3 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC32575504/>
  21. De Petris G, Dhungel BM, Chen L, Chang YH. Gastric adenocarcinoma in common variable immunodeficiency: features of cancer and associated gastritis may be characteristic of the condition. *Int J Surg Pathol*. 2014 Oct;22(7):600-606. doi: 10.1177/1066896914532540. Consultado: el 9 de febrero del 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1066896914532540>
  22. Tak-Manesh A, Azizi G, Heydari A, Kiaee F, Shaghghi M, Hossein-Khannazer N, et al. Epidemiology and pathophysiology of malignancy in common variable immunodeficiency? *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017 Nov;45(6):602-615. doi: 10.1016/j.aller.2017.01.006. Consultado: el 18 de enero del 2023. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-allergologia-et-immunopathologia-105-articulo-epidemiology-pathophysiology-malignancy-in-common-S030105461730037X>
  23. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov*. 2022 Ene 12;12(1):31-46. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059. Consultado: el 1 de febrero del 2023. Disponible en: <https://aacrjournals.org/cancerdiscovery/article/12/1/31/675608/Hallmarks-of-Cancer-New-DimensionsHallmarks-of>
  24. Martín-Mateos MA, Piquer Gibert M. Primary immunodeficiencies and B-cell lymphomas. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2016 Ene;73(1):18-25. doi: 10.1016/j.bmhmx.2015.11.009. Consultado: el 18 de enero del 2023. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S166511461600006X?via%3Dihub>
  25. Berrón-Ruiz L. Alteraciones inmunológicas en la inmunodeficiencia común variable. *Rev Alerg Mex*. 2017 Feb 9;64(1):87-108. doi: <https://doi.org/10.29262/ram.v64i1.227> Consultado: el 1 de febrero del 2023. Disponible en: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S2448-91902017000100087&script=sci\\_arttext](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S2448-91902017000100087&script=sci_arttext)
  26. Abolhassani H, Wang Y, Hammarström L, Pan-Hammarström Q. Hallmarks of Cancers: Primary Antibody Deficiency Versus Other Inborn Errors of Immunity. *Front Immunol*. 2021 Ago 17;12:720025. doi: 10.3389/fimmu.2021.720025. Consultado: el 1 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.720025/full>
  27. Gao Y, Workman S, Gadola S, Elliott T, Grimbacher B, Williams AP. Common variable immunodeficiency is associated with a functional deficiency of invariant natural killer T cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 May;133(5):1420-8, 1428.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.059. Consultado: el 23 de febrero del 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.10.059>



- [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(13\)01780-6/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(13)01780-6/fulltext)
28. Bayatipoor H, Mehdizadeh S, Jafarpour R, Shojaei Z, Pashangzadeh S, Motalebnezhad M. Role of NKT cells in cancer immunotherapy-from bench to bed. *Med Oncol.* 2022 Dic 2;40(1):29. doi: 10.1007/s12032-022-01888-5. Consultado: el 23 de febrero del 2023. Disponible en: <https://doi-org.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/10.1007/s12032-022-01888-5>
  29. Philip M, Schietinger A. CD8+ T cell differentiation and dysfunction in cancer. *Nat Rev Immunol.* 2022 Abr;22(4):209-223. doi: 10.1038/s41577-021-00574-3. Consultado: el 23 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC34253904/>
  30. Abolhassani H, Aghamohammadi A, Imanzadeh A, Mohammadinejad P, Sadeghi B, Rezaei N. Malignancy phenotype in common variable immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012;22(2):133-134. Consultado: el 20 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.jiaci.org/summary/vol22-issue2-num836>
  31. Hinshaw DC, Shevde LA. The Tumor Microenvironment Innately Modulates Cancer Progression. *Cancer Res.* 2019 Set 15;79(18):4557-4566. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3962. Consultado: el 23 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC31350295/>
  32. Chapel H, Lucas M, Lee M, Bjorkander J, Webster D, Grimbacher B, et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood.* 2008 Jul 15;112(2):277-286. doi: 10.1182/blood-2007-11-124545. Consultado: el 16 de febrero del 2023. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/112/2/277/24267/Common-variable-immunodeficiency-disorders>
  33. Berbers RM, Drylewicz J, Ellerbroek PM, van Montfrans JM, Dalm VASH, van Hagen PM, et al. Targeted Proteomics Reveals Inflammatory Pathways that Classify Immune Dysregulation in Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2021 Feb;41(2):362-373. doi: 10.1007/s10875-020-00908-1. Consultado: el 27 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC33190167/>
  34. Tsou P, Katayama H, Ostrin EJ, Hanash SM. The Emerging Role of B Cells in Tumor Immunity. *Cancer Res.* 2016 Oct 1;76(19):5597-5601. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0431. Consultado: el 22 de febrero del 2023. Disponible en: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/76/19/5597/613954/The-Emerging-Role-of-B-Cells-in-Tumor-ImmunityB>
  35. Guevara-Hoyer K, Vasconcelos J, Marques L, Fernandes AA, Ochoa-Grullón J, Marinho A, et al. Variable immunodeficiency study: Evaluation of two European cohorts within a variety of clinical phenotypes. *Immunol Lett.* 2020 Jul;223:78-88. doi: 10.1016/j.imlet.2020.03.006. Consultado: el 9 de marzo del 2023. Disponible en: <https://www.sciencedirect-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/science/article/pii/S0165247819305528>
  36. Monroy-Iglesias MJ, Crescioli S, Beckmann K, Le N, Karagiannis SN, Van Hemelrijck M, et al. Antibodies as biomarkers for cancer risk: a systematic review. *Clin Exp Immunol.* 2022 Jul 22;209(1):46-63. doi: 10.1093/cei/uxac030. Consultado: el 22 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC35380164/>
  37. Valizadeh A, Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A. A Comparison of Clinical and Immunologic Phenotypes in Familial and Sporadic Forms of Common Variable Immunodeficiency. *Scand J Immunol.* 2017 Oct;86(4):239-247. doi: 10.1111/sji.12593. Consultado: el 22 de febrero del 2023. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/sji.12593>
  38. Cui M, Huang J, Zhang S, Liu Q, Liao Q, Qiu X. Immunoglobulin Expression in Cancer Cells and Its Critical Roles in Tumorigenesis. *Front Immunol.* 2021 Mar 24;12:613530. doi: 10.3389/fimmu.2021.613530. Consultado: el 23 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC33841396/>
  39. Chang RB, Beatty GL. The interplay between innate and adaptive immunity in cancer shapes the productivity of cancer immunosurveillance. *J Leukoc Biol.* 2020 Jul;108(1):363-376. doi: 10.1002/JLB.3MIR0320-475R. Consultado: el 23 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC32272502/>



40. Greten FR, Grivennikov SI. Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences. *Immunity*. 2019 Jul 16;51(1):27-41. doi: 10.1016/j.immuni.2019.06.025. Consultado: el 1 de febrero del 2023. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31315034/>
41. Masetti R, Tiri A, Tignanelli A, Turrini E, Argentiero A, Pession A, et al. Autoimmunity and cancer. *Autoimmun Rev*. 2021 Set;20(9):102882. doi: 10.1016/j.autrev.2021. Consultado: el 1 de febrero del 2023. Disponible en: <https://doi-org.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/10.1016/j.autrev.2021.102882>
42. Fliegauf M, Bryant VL, Frede N, Slade C, Woon ST, Lehnert K, et al. Haploinsufficiency of the NF- $\kappa$ B1 Subunit p50 in Common Variable Immunodeficiency. *Am J Hum Genet*. 2015 Set 3;97(3):389-403. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.07.008. Consultado: el 3 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC26279205/>
43. Hultberg J, Ernerudh J, Larsson M, Nilsson-Augustinsson Å, Nyström S. Plasma protein profiling reflects TH1-driven immune dysregulation in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Ago;146(2):417-428. doi: 10.1016/j.jaci.2020.01.046. Consultado: el 27 de febrero del 2023. Disponible en: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(20\)30189-5/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(20)30189-5/fulltext)
44. Jorgovanovic D, Song M, Wang L, Zhang Y. Roles of IFN- $\gamma$  in tumor progression and regression: a review. *Biomark Res*. 2020 Set 29;8:49. doi: 10.1186/s40364-020-00228-x. Consultado: el 27 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC33005420/>
45. Sogkas G, Atschekzei F, Adriawan IR, Dubrowskaja N, Witte T, Schmidt RE. Cellular and molecular mechanisms breaking immune tolerance in inborn errors of immunity. *Cell Mol Immunol*. 2021 Abr 1;18(5):1122-1140. doi: 10.1038/s41423-020-00626-z. Consultado: el 3 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC33795850/>
46. Egg D, Schwab C, Gabrysch A, Arkwright PD, Cheesman E, Giulino-Roth L, et al. Increased Risk for Malignancies in 131 Affected CTLA4 Mutation Carriers. *Front Immunol*. 2018 Set 10;9:2012. doi: 10.3389/fimmu.2018.02012. Consultado: el 3 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC30250467/>
47. Tuijnenburg P, Lango AH, Burns SO, Greene D, Jansen MH, Staples E, et al. Loss-of-function nuclear factor  $\kappa$ B subunit 1 (NFKB1) variants are the most common monogenic cause of common variable immunodeficiency in Europeans. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Oct;142(4):1285-1296. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.039. Consultado: el 9 de marzo del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC29477724/>
48. Nenclares P, Harrington KJ. The biology of cancer. *Medicine*. 2020;48(2):67-72. doi:10.1016/j.mpmed.2019.11.001. Consultado: el 1 de marzo del 2023. Disponible en: <https://www.sciencedirect-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/science/article/pii/S1357303919302877>
49. Martínez-Jiménez F, Muiños F, Sentís I, Deu-Pons J, Reyes-Salazar I, Arnedo-Pac C, Mularoni L, Pich O, Bonet J, Kranas H, Gonzalez-Perez A, Lopez-Bigas N. A compendium of mutational cancer driver genes. *Nat Rev Cancer*. 2020 Oct;20(10):555-572. doi: 10.1038/s41568-020-0290-x. Consultado: el 1 de marzo del 2023. Disponible en: <https://doi-org.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/10.1038/s41568-020-0290-x>
50. Ye X, Maglione PJ, Wehr C, Li X, Wang Y, Abolhassani H, et al. Genomic characterization of lymphomas in patients with inborn errors of immunity. *Blood Adv*. 2022 Set 27;6(18):5403-5414. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006654. Consultado: el 16 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC35687490/>
51. Orange JS, Glessner JT, Resnick E, Sullivan KE, Lucas M, Ferry B, et al. Genome-wide association identifies diverse causes of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jun;127(6):1360-7.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2011.02.039. Consultado: el 9 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC21497890/>
52. Barmettler S, Sharapova SO, Milota T, Greif PA, Magg T, Hauck F. Genomics Driving Diagnosis and Treatment of Inborn Errors of Immunity With



- Cancer Predisposition. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Jul;10(7):1725-1736.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2022.03.012. Consultado: el 16 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.clinicalkey.com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/#!/content/journal/1-s2.0-S2213219822002902>
53. Guevara-Hoyer K, Fuentes-Antrás J, de la Fuente-Muñoz E, Fernández-Arquero M, Solano F, Pérez-Segura P, et al. Genomic crossroads between non-Hodgkin's lymphoma and common variable immunodeficiency. *Front Immunol*. 2022 Ago 5;13:937872. doi: 10.3389/fimmu.2022.937872. Consultado: el 1 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC35990641/>
54. Aldecoa F, Ávila J. La vía canónica PI3K/AKT/mTOR y sus alteraciones en cáncer. *Horiz Med (Lima)*. 2021 Dic 3;21(4):e1547. doi:<https://doi.org/10.24265/horizmed.2021.v21n4.15>. Consultado: el 3 de febrero del 2023. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1727-558X2021000400014&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1727-558X2021000400014&lng=es&nrm=iso)
55. Van Schouwenburg PA, Davenport EE, Kienzler AK, Marwah I, Wright B, Lucas M, et al. Application of whole genome and RNA sequencing to investigate the genomic landscape of common variable immunodeficiency disorders. *Clin Immunol*. 2015 Oct;160(2):301-314. doi: 10.1016/j.clim.2015.05.020. Consultado: el 8 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC26122175/>
56. Wang LH, Wu CF, Rajasekaran N, Shin YK. Loss of Tumor Suppressor Gene Function in Human Cancer: An Overview. *Cell Physiol Biochem*. 2018;51(6):2647-2693. doi: 10.1159/000495956. Consultado: el 8 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Fulltext/495956>
57. Hopkins JL, Lan L, Zou L. DNA repair defects in cancer and therapeutic opportunities. *Genes Dev*. 2022 Mar 1;36(5-6):278-293. doi: 10.1101/gad.349431.122. Consultado: el 1 de marzo del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8973847/>
58. Hargreaves CE, Salatino S, Sasson SC, Charlesworth JEG, Bateman E, Patel AM, et al. Decreased ATM Function Causes Delayed DNA Repair and Apoptosis in Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Clin Immunol*. 2021 May 19;41(6):1315-1330. doi: 10.1007/s10875-021-01050-2. Consultado: el 3 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC34009545/>
59. Offer SM, Pan-Hammarström Q, Hammarström L, Harris RS. Unique DNA repair gene variations and potential associations with the primary antibody deficiency syndromes IgAD and CVID. *PLoS One*. 2010 Ago 18;5(8):e12260. doi: 10.1371/journal.pone.0012260. Consultado: el 6 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC20805886/>
60. Sekine H, Ferreira RC, Pan-Hammarström Q, Graham RR, Ziemba B, de Vries SS, et al. Role for Msh5 in the regulation of Ig class switch recombination. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Abr 24;104(17):7193-7198. doi: 10.1073/pnas.0700815104. Consultado: el 8 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC17409188/>
61. Martínez-Jiménez F, Muiños F, Sentís I, Deu-Pons J, Reyes-Salazar I, Arnedo-Pac C, Mularoni L, Pich O, Bonet J, Kranas H, Gonzalez-Perez A, Lopez-Bigas N. Integrative OncoGenomics (IntOGen); 2020. Consultado: el 1 de marzo del 2023. Disponible en: <https://www.intogen.org/search>
62. Jeggo PA, Pearl LH, Carr AM. DNA repair, genome stability and cancer: a historical perspective. *Nat Rev Cancer*. 2016 Ene;16(1):35-42. doi: 10.1038/nrc.2015.4. Consultado: el 6 de febrero del 2023. Disponible en: <https://doi.org.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/10.1038/nrc.2015.4>
63. Tafurt Y, Marin MA. Principales mecanismos de reparación de daños en la molécula de ADN. *Revista Biosalud*. 2014 Ene;13(2): 95-110. Consultado: el 6 de febrero del 2023. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1657-95502014000200008&lng=en&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-95502014000200008&lng=en&nrm=iso&tlng=es)
64. Mahmoodi M, Abolhassani H, Mozdarani H, Rezaei N, Azizi G, Yazdani R, et al. In vitro chromosomal radiosensitivity in patients with common variable immunodeficiency. *Cent Eur J Immunol*. 2018 Jun 30;43(2):155-161. doi: 10.5114/ceji.2018.77385. Consultado: el 6 de febrero del 2023. Disponible en:



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC30135627/>

65. Aghamohammadi A, Moin M, Kouhi A, Mohagheghi MA, Shirazi A, Rezaei N, et al. Chromosomal radiosensitivity in patients with common variable immunodeficiency. *Immunobiology*. 2008;213(5):447-454. doi: 10.1016/j.imbio.2007.10.018. Consultado: el 6 de febrero del 2023. Disponible en: <https://doi-org.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/10.1016/j.imbio.2007.10.018>
66. Duvvuri B, Duvvuri VR, Grigull J, Martin A, Pan-Hammarström Q, Wu GE, et al. Altered spectrum of somatic hypermutation in common variable immunodeficiency disease characteristic of defective repair of mutations. *Immunogenetics*. 2011 Ene;63(1):1-11. doi: 10.1007/s00251-010-0483-7. Consultado: el 6 de febrero del 2023. Disponible en: <https://doi-org.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/10.1007/s00251-010-0483-7>
67. Almejun MB, Borge M. Somatic Hypermutation Defects in Common Variable Immune Deficiency. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017 Oct 5;17(11):76. doi: 10.1007/s11882-017-0745-7. Disponible en: <https://doi-org.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/10.1007/s11882-017-0745-7>. Consultado: el 6 de febrero del 2023
68. Toh M, Ngeow J. Homologous Recombination Deficiency: Cancer Predispositions and Treatment Implications. *Oncologist*. 2021 Set;26(9):e1526-e1537. doi: 10.1002/onco.13829. Consultado: el 1 de marzo del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8417864/>
69. National Institute of Health. RAD23B RAD23 homolog B, nucleotide excision repair protein [Homo sapiens (human)]; 2023 Mar 9. Consultado: el 11 de marzo del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5887>
70. Chen M, Linstra R, van Vugt MATM. Genomic instability, inflammatory signaling and response to cancer immunotherapy. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2022 Ene;1877(1):188661. doi: 10.1016/j.bbcan.2021.188661. Consultado: el 8 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304419X21001591>
71. Rodríguez-Ubreva J, Arutyunyan A, Bonder MJ, Del Pino-Molina L, Clark SJ, de la Calle-Fabregat C, et al. Single-cell Atlas of common variable immunodeficiency shows germinal center-associated epigenetic dysregulation in B-cell responses. *Nat Commun*. 2022 Abr 1;13(1):1779. doi: 10.1038/s41467-022-29450-x. Consultado: el 20 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC35365635/>
72. Milardi G, Di Lorenzo B, Gerosa J, Barzaghi F, Di Matteo G, Omrani M, et al. Follicular helper T cell signature of replicative exhaustion, apoptosis, and senescence in common variable immunodeficiency. *Eur J Immunol*. 2022 Jul;52(7):1171-1189. doi: 10.1002/eji.202149480. Consultado: el 8 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC35562849/>
73. Visentini M, Cagliuso M, Conti V, Carbonari M, Mancaniello D, Cibati M, et al. Telomere-dependent replicative senescence of B and T cells from patients with type 1a common variable immunodeficiency. *Eur J Immunol*. 2011 Mar;41(3):854-862. doi: 10.1002/eji.201040862. Consultado: el 8 de febrero del 2023. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/eji.201040862>
74. Van Elsland D, Neefjes J. Bacterial infections and cancer. *EMBO Rep*. 2018 Nov;19(11):e46632. doi: 10.15252/embr.201846632. Consultado: el 9 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC30348892/>
75. Schiller JT, Lowy DR. An Introduction to Virus Infections and Human Cancer. *Recent Results Cancer Res*. 2021 Ago 4;217:1-11. doi: 10.1007/978-3-030-57362-1\_1. Consultado: el 9 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC33200359/>
76. National Cancer Institute. Infectious Agents. National Institutes of Health; 2019. Consultado: el 9 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents>
77. International Agency for Research on Cancer. Cancers attributable to infections. Lyon (FR): Global Cancer Observatory; 2023. Consultado: el 9 de



- febrero del 2023. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/causes/infections/help>
78. Alipour M. Molecular Mechanism of Helicobacter pylori-Induced Gastric Cancer. *J Gastrointest Cancer*. 2021 Mar;52(1):23-30. doi: 10.1007/s12029-020-00518-5. Consultado: el 9 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC32926335/>
79. Riaz IB, Faridi W, Patnaik MM, Abraham RS. A Systematic Review on Predisposition to Lymphoid (B and T cell) Neoplasias in Patients With Primary Immunodeficiencies and Immune Dysregulatory Disorders (Inborn Errors of Immunity). *Front Immunol*. 2019 Abr 16;10:777. doi: 10.3389/fimmu.2019.00777. Consultado: el 1 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC31057537/>
80. International Agency for Research on Cancer. Estimated number of prevalent cases in 2020, World, both sexes, all ages (excl. NMSC). Lyon (FR): Global Cancer Observatory; 2020. Consultado: el 9 de febrero del 2023. Disponible en: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=39&type=2&statistic=5&prevalence=](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=39&type=2&statistic=5&prevalence=)
81. Tangye SG. Genetic susceptibility to EBV infection: insights from inborn errors of immunity. *Hum Genet*. 2020 Jun;139(6-7):885-901. doi: 10.1007/s00439-020-02145-3. Consultado: el 22 de febrero del 2023. Disponible en: <https://doi-org.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/10.1007/s00439-020-02145-3>
82. Varricchi G, Poto R, Ianiro G, Punziano A, Marone G, Gasbarrini A, et al. Gut Microbiome and Common Variable Immunodeficiency: Few Certainties and Many Outstanding Questions. *Front Immunol*. 2021 Ago 2;12:712915. doi: 10.3389/fimmu.2021.712915. Consultado: el 10 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC34408753/>
83. Leone P, Vacca A, Dammacco F, Racanelli V. Common Variable Immunodeficiency and Gastric Malignancies. *Int J Mol Sci*. 2018 Feb 2;19(2):451. doi: 10.3390/ijms19020451. Consultado: el 21 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC29393912/>
84. Smith T, Cunningham-Rundles C. Lymphoid malignancy in common variable immunodeficiency in a single-center cohort. *Eur J Haematol*. 2021 Nov;107(5):503-516. doi: 10.1111/ejh.13687. Consultado: el 22 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC34255892/>
85. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017 Ago;153(2):420-429. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022. Consultado: el 9 de febrero del 2023. Disponible en: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(17\)35531-2/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(17)35531-2/fulltext)
86. Chua I, Quinti I, Grimbacher B. Lymphoma in common variable immunodeficiency: interplay between immune dysregulation, infection and genetics. *Curr Opin Hematol*. 2008 Jul;15(4):368-374. doi: 10.1097/MOH.0b013e328302c7b6. Consultado: el 20 de febrero del 2023. Disponible en: <https://dx-doi-org.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/10.1097/MOH.0b013e328302c7b6>
87. Lepiane P, Levi-Sandri GB, Macciomei MC, Ettore GM. Gastric cancer and cytomegalovirus association: an incidental diagnosis of common variable immunodeficiency. *J Xiangya Med*. 2017 Ene 17;2(1). doi:10.21037/jxym.2017.01.01. Consultado: el 20 de febrero del 2023. Disponible en: <https://jxym.amegroups.com/article/view/3693/html>
88. Schepp J, Chou J, Skrabl-Baumgartner A, Arkwright PD, Engelhardt KR, Hambleton S, et al. 14 Years after Discovery: Clinical Follow-up on 15 Patients with Inducible Co-Stimulator Deficiency. *Front Immunol*. 2017 Ago 16;8:964. doi: 10.3389/fimmu.2017.00964. Consultado: el 1 de marzo del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC28861081/>
89. Herbein G. The Human Cytomegalovirus, from Oncomodulation to Oncogenesis. *Viruses*. 2018 Ago 3;10(8):408. doi: 10.3390/v10080408. Consultado: el 20 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC30081496/>
90. Wang Y, Abolhassani H. Updates of cancer hallmarks in patients with inborn errors of immunity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2022 Dic 1;22(6):352-



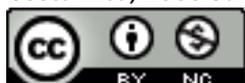
363. doi: 10.1097/ACI.0000000000000863. Consultado: el 1 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC36165433/>.
91. Haas OA. Primary Immunodeficiency and Cancer Predisposition Revisited: Embedding Two Closely Related Concepts Into an Integrative Conceptual Framework. *Front Immunol.* 2019 Feb 12;9:3136. doi: 10.3389/fimmu.2018.03136. Consultado: el 3 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC30809233/>.
92. Berbers RM, Franken IA, Leavis HL. Immunoglobulin A and microbiota in primary immunodeficiency diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019 Dic;19(6):563-570. doi: 10.1097/ACI.0000000000000581. Consultado: el 10 de febrero del 2023. Disponible en: <https://dx.doi.org.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/10.1097/ACI.0000000000000581>.
93. Jørgensen SF, Trøseid M, Kummen M, Anmarkrud JA, Michelsen AE, Osnes LT, et al. Altered gut microbiota profile in common variable immunodeficiency associates with levels of lipopolysaccharide and markers of systemic immune activation. *Mucosal Immunol.* 2016 Nov;9(6):1455-1465. doi: 10.1038/mi.2016.18. Consultado: el 10 de febrero del 2023. Disponible en: [https://www.mucosalimmunology.org/article/S1933-0219\(22\)00788-7/fulltext](https://www.mucosalimmunology.org/article/S1933-0219(22)00788-7/fulltext).
94. Fiedorová K, Radvanský M, Bosák J, Grombířková H, Němcová E, Králíčková P, et al. Bacterial but Not Fungal Gut Microbiota Alterations Are Associated With Common Variable Immunodeficiency (CVID) Phenotype. *Front Immunol.* 2019 Ago 13;10:1914. doi: 10.3389/fimmu.2019.01914. Consultado: el 10 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC31456808/>.
95. Macpherson ME, Hov JR, Ueland T, Dahl TB, Kummen M, Otterdal K, et al. Gut Microbiota-Dependent Trimethylamine N-Oxide Associates With Inflammation in Common Variable Immunodeficiency. *Front Immunol.* 2020 Set 16;11:574500. doi: 10.3389/fimmu.2020.574500. Consultado: el 10 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC33042155/>.
96. Franco-Esquivias AP, García-De la Peña C, Torres-Lozano C, Vaca-Paniagua F, Díaz-Velásquez C, Ortega-Cisneros M, et al. Microbiota bacteriana intestinal en pacientes mexicanos con inmunodeficiencia común variable. *Gac Med Mex.* 2019;155(5):481-486. doi: 10.24875/GMM. Consultado: el 10 de febrero del 2023. Disponible en: [https://www.gacetamedicademexico.com/frame\\_eng.php?id=344](https://www.gacetamedicademexico.com/frame_eng.php?id=344).
97. Bosák J, Lexa M, Fiedorová K, Gadara DC, Micenková L, Spacil Z, et al. Patients With Common Variable Immunodeficiency (CVID) Show Higher Gut Bacterial Diversity and Levels of Low-Abundance Genes Than the Healthy Housemates. *Front Immunol.* 2021 May 14;12:671239. doi: 10.3389/fimmu.2021.671239. Consultado: el 10 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC34054845/>.
98. Sánchez-Salguero ES, Santos-Argumedo L. La asociación de la microbiota humana con la inmunoglobulina A y su participación en la respuesta inmunológica. *Rev Alerg Mex.* 2018;65(3):264-278. doi: <https://doi.org/10.29262/ram.v65i3.519>. Consultado: el 20 de febrero del 2023. Disponible en: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2448-91902018000300184&lng=es&nrm=iso&tlng=es](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-91902018000300184&lng=es&nrm=iso&tlng=es).
99. Berbers RM, Nierkens S, van Laar JM, Bogaert D, Leavis HL. Microbial Dysbiosis in Common Variable Immune Deficiencies: Evidence, Causes, and Consequences. *Trends Immunol.* 2017 Mar;38(3):206-216. doi: 10.1016/j.it.2016.11.008. Consultado: el 20 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.clinicalkey.com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/#!/content/journal/1-s2.0-S1471490616302046>.
100. Shulzhenko N, Dong X, Vyshenska D, Greer RL, Gurung M, Vasquez-Perez S, et al. CVID enteropathy is characterized by exceeding low mucosal IgA levels and interferon-driven inflammation possibly related to the presence of a pathobiont. *Clin Immunol.* 2018 Dic;197:139-153. doi: 10.1016/j.clim.2018.09.008. Consultado: el 15 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC30240602/>.
101. Skarpengland T, Macpherson ME, Hov JR, Kong XY, Bohov P, Halvorsen B, et al. Altered Plasma Fatty Acids Associate with Gut Microbial Composition in Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2022 Ene;42(1):146-157. doi: 10.1007/s10875-021-01146-9. Consultado: el 10 de febrero del 2023. Disponible en:



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC34669143/>

<https://academic.oup.com/cei/article/210/2/114/6722588>

102. Macpherson ME, Hov JR, Ueland T, Dahl TB, Kummen M, Otterdal K, et al. Gut Microbiota-Dependent Trimethylamine N-Oxide Associates With Inflammation in Common Variable Immunodeficiency. *Front Immunol.* 2020 Set 16;11:574500. doi: 10.3389/fimmu.2020.574500. Consultado: el 10 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC33042155/>
103. Hazime R, Eddehbi FE, Mojadili S, Lakhouaja N, Souli I, Salami A, et al. Inborn errors of immunity and related microbiome. *Front Immunol.* 2022 Set 13;13:982772. doi: 10.3389/fimmu.2022.982772. Consultado: el 10 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC36177048/>
104. Lee TK, Gereige JD, Maglione PJ. State-of-the-art diagnostic evaluation of common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021 Jul;127(1):19-27. doi: 10.1016/j.anai.2021.03.005. Consultado: el 16 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC33716149/>
105. Bagheri Y, Vosughi A, Azizi G, Yazdani R, Kiaee F, Hafezi N, et al. Comparison of clinical and immunological features and mortality in common variable immunodeficiency and agammaglobulinemia patients. *Immunol Lett.* 2019 Jun;210:55-62. doi: 10.1016/j.imlet.2019.05.001. Consultado: el 16 de febrero del 2023. Disponible en: <https://doi-org.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/10.1016/j.imlet.2019.05.001>
106. Krein P, Yogolare GG, Pereira MA, Grecco O, Barros MAMT, Dias AR, et al. Common variable immunodeficiency: an important but little-known risk factor for gastric cancer. *Rev Col Bras Cir.* 2021 Dic 15;48:e20213133. doi: 10.1590/0100-6991e-20213133. Consultado: el 20 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/rcbc/a/QBLVXcFdfqdCkhtZSrtbHWf/?lang=en>
107. Matza Porges S, Shamriz O. Genetics of Immune Dysregulation and Cancer Predisposition: Two Sides of the Same Coin. *Clin Exp Immunol.* 2022 Dic 15;210(2):114-127. doi: 10.1093/cei/uxac089. Consultado: el 1 de marzo del 2023. Disponible en:
108. Lee EY, Betschel S, Grunebaum E. Monitoring patients with uncomplicated common variable immunodeficiency: a systematic review. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2022 Mar 9;18(1):21. doi: 10.1186/s13223-022-00661-7. Consultado: el 1 de marzo del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC35264237/>
109. Fernández-Romero DS, Juri MC, Paolini MV, Malbrán A. Inmunodeficiencia común variable: Epidemiología y manifestaciones clínicas en 69 pacientes. *Medicina (B. Aires).* 2013 Ago;73(4):315-323. Consultado: el 18 de enero del 2023. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802013000400004&lng=en](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802013000400004&lng=en)
110. Santaella ML, Font I, Disdier O. Common variable immunodeficiency: experience in Puerto Rico. *P R Health Sci J.* 2005 Mar;24(1):7-10. Consultado: el 23 de febrero del 2023. Disponible en: <https://prhsj.rcm.upr.edu/index.php/prhsj/article/view/402>
111. Ramírez-Vargas N, Arablin-Oropeza SE, Mojica-Martínez D, Yamazaki-Nakashimada MA, de la Luz García-Cruz M, Terán-Juárez LM, et al. Clinical and immunological features of common variable immunodeficiency in Mexican patients. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2014;42(3):235-240. doi: 10.1016/j.aller.2013.01.007. Consultado: el 22 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-allergologia-et-immunopathologia-105-articulo-clinical-immunological-features-common-variable-S0301054613000554>
112. Alfaro-Murillo AJ. Serie de casos de inmunodeficiencias primarias en adultos diagnosticadas en dos hospitales de nivel terciario de atención de la Caja Costarricense de Seguro Social, 2017-2018. San José (CR): Universidad de Costa Rica;2018. Consultado: el 9 de marzo del 2023. Disponible en: <http://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr:8080/jspui/handle/123456789/10119>
113. Condino-Neto A. The relevance of collaborative work: the Latin American Society for Immunodeficiencies (LASID) registry model. *Clin Exp Immunol.* 2014 Dic;178 Suppl 1(Suppl 1):16-7. doi: 10.1111/cei.12495. Consultado: el 1 de marzo



del 2023. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4285475/>

114. Van der Poorten DK, McLeod D, Ahlenstiel G, Read S, Kwok A, Santhakumar C, et al. Gastric Cancer Screening in Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2018 Set 15;38(7):768-777. doi: 10.1007/s10875-018-0546-3. Consultado: el 3 de febrero del 2023. Disponible en: <https://doi-org.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/10.1007/s10875-018-0546-3>

115. Ho HE, Cunningham-Rundles C. Seeking Relevant Biomarkers in Common Variable Immunodeficiency. *Front Immunol*. 2022 Mar 11;13:857050. doi: 10.3389/fimmu.2022.857050. Consultado: el 22 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC35359997/>

116. Pedini V, Verga JU, Terrenato I, Menghini D, Mezzanotte C, Danieli MG. Incidence of malignancy in patients with common variable immunodeficiency according to therapeutic delay: an Italian retrospective, monocentric cohort study. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020 Jun 26;16:54. doi: 10.1186/s13223-020-00451-z. Consultado: el 28 de febrero del 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC32944022/>

#### **AUTOR DE CORRESPONDENCIA**

Barrantes Silman, Paula.

Correo: [paula.barrantessilman@ucr.ac.cr](mailto:paula.barrantessilman@ucr.ac.cr)

