

## Relaciones peligrosas: inflamación, inmunidad y cáncer. (Dangerous liasons: inflammation, immunity and cancer)

David Andrés Nocera, Nicolás Gonzalo Nuñez, Emiliano Roselli, Paula Araya, Gerardo Gatti, Virginia Andreani, Mariana Maccioni\*. Departamento de Bioquímica Clínica. CIBICI-CONICET. Facultad de Ciencias Químicas. UNC

[mmaccioni@fcq.unc.edu.ar](mailto:mmaccioni@fcq.unc.edu.ar)

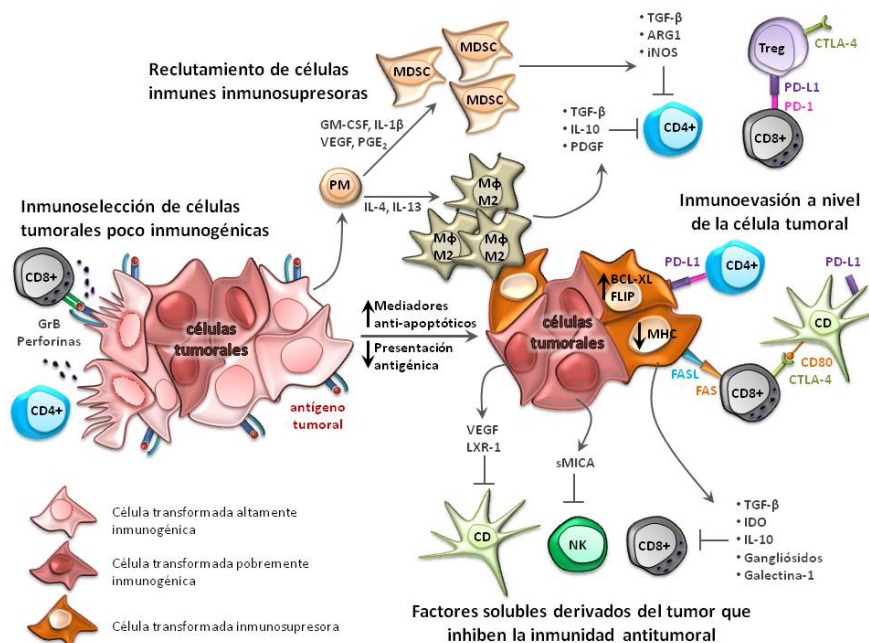
Profesora adjunta de Inmunología. Investigadora Independiente CONICET. Actualmente Secretaria de la Sociedad Argentina de Inmunología.

La profundización del conocimiento de cómo funcionan las distintas ramas del sistema inmunológico (SI) permitió discernir el complejo diálogo entre SI y cáncer. El SI puede actuar eliminando células tumorales, pero paradójicamente también puede contribuir a la iniciación, promoción y progresión del cáncer. El gran desafío actual consiste en promover las facetas antitumorogénicas del SI y lograr así que éste contribuya eficientemente en la eliminación del tumor.

Palabras clave: inflamación, inmunidad, cáncer, inmunoterapia.

Recent understanding of the molecular and cellular mechanisms involved in the innate and adaptive immune system and the molecular processes governing inflammation, allowed immunologists to dissect the complex dialog between immune system and cancer. The immune system can eliminate tumor cells but also it can support tumor initiation, promotion and progression. The current challenge consists on promoting the antitumorogenic role of the immune system and to make it contribute more efficiently in destroying the tumor.

Keywords: inflammation, immunity, cancer, immunotherapy



**Figura 1. Mecanismos de escape tumoral.** El sistema inmune ejerce presión selectiva en el tumor a través de una variedad de procesos, incluyendo la destrucción de células tumorales antígeno positivas por parte de linfocitos T CD8+. Como resultado, las células tumorales más inmunogénicas son eliminadas permitiendo que las células tumorales variantes vecinas sean más aptas y puedan evadir la destrucción mediada por el sistema inmune (immunoselección). Con el tiempo, los tumores evolucionan mecanismos para evadir o inhibir la inmunidad tanto por mecanismos intrínsecos o extrínsecos. Alteraciones intrínsecas propias de las células tumorales permiten evadir la respuesta inmune mediante la disminución de la presentación de antígenos (MHC), sobreexpresión de inhibidores de la apoptosis (Bcl-XL, FLIP) o expresión en la superficie de moléculas inhibitorias que destruyen directamente a las células T citotóxicas (PD-L1, FasL). Además, las células tumorales secretan factores que inhiben funciones efectoras de células inmunes (TGF-β, IL-10, VEGF, LXR-L, IDO, gangliósidos, galectina 1 o MICA soluble) o reclutan células reguladoras que generan un microambiente inmunosupresor (IL-4, IL-13, GM-CSF, IL-1β, VEGF, o PGE2). Una vez reclutadas, las células reguladoras atenúan la inmunidad antitumoral mediante la liberación de citoquinas inmunosupresoras y alteraciones en el contenido de nutrientes del microambiente. Específicamente, la secreción de IL-4 e IL-13 conduce al reclutamiento y la polarización de

macrófagos M2 a partir de precursores mieloides, los cuales secretan TGF- $\beta$ , IL-10 y PDGF que inhiben a células T. La liberación de factores estimulantes de colonias, IL-1 $\beta$ , VEGF, o PGE<sub>2</sub>, resulta en la acumulación de células mieloides supresoras (MDSC) quienes bloquean la función de linfocitos T mediante TGF- $\beta$ , ARG1 e iNOS. Las células T regulatorias también pueden inhibir a células T efectoras a través de múltiples mecanismos, incluyendo la expresión de CTLA-4 (Imagen adaptada de Vesely y col. Annu Rev Immunol. 2011).

### **INFLAMACIÓN: ¿CAUSA O CONSECUENCIA DEL CÁNCER?**

“Cáncer” es un término genérico que designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar cualquier parte del organismo. Estas patologías también pueden ser denominadas “tumores malignos” o “neoplasias”. Una característica del cáncer es la multiplicación rápida de células anormales, que presentan fallas en el proceso de división celular, la cual es descontrolada. De esa manera, estas células alteradas o “transformadas” se reproducen y no responden a señales de muerte sino que dan lugar a nuevas células ya alteradas. Estas células anormales, que no son necesarias, forman una masa de tejido llamado tumor. Cuando el tumor generado se extiende más allá de sus límites habituales e invade partes adyacentes del cuerpo o se propaga a otros órganos, sobreviene el proceso conocido como metástasis. Las metástasis son, finalmente, la principal causa de muerte por cáncer (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>; <http://www.msal.gov.ar/inc/>).

Sólo un muy bajo porcentaje de neoplasias están causadas por defectos hereditarios. La gran mayoría (aproximadamente el 90%) está causada por mutaciones somáticas asociada a factores de riesgo que de alguna forma u otra están asociados a inflamación (Aggarwal y col., 2009). En general, se acepta que la transformación de una célula normal en “maligna” o neoplásica es un proceso multifásico y suele ser el resultado de la interacción entre los factores genéticos del paciente y agentes ambientales mutágenos. Entre estos últimos, los más conocidos son los carcinógenos físicos (radiaciones ultravioleta e ionizantes); carcinógenos químicos (asbestos, los componentes del humo de tabaco, las aflatoxinas, o el arsénico) o carcinógenos biológicos (infecciones causadas por determinados virus, bacterias o parásitos). Paradójicamente, en la actualidad se sabe que estos carcinógenos no sólo son capaces de dañar per se el ADN celular, sino también que son fuertes promotores de inflamación. Así, un 20% de cánceres están asociados a infecciones virales crónicas; 30%

pueden ser atribuidos a la exposición a tabaco e inhalación de sílice y asbestos y un 35% puede ser atribuido a factores dietarios (un 20% del desarrollo del cáncer está asociado a obesidad) (Aggarwal y col., 2009; Mantovani y col., 2008; Coussens y col., 2002).

La fuerte relación entre carcinogénesis e inflamación (la cual puede o no ser secundaria a una infección) ha sido el motivo de muchos estudios a nivel molecular, celular, animal y clínico. Esta asociación fue detectada hace aproximadamente 2000 años atrás por Galeno, el célebre médico griego de principios de la era cristiana. Actualmente se conoce que en ambos procesos hay una poderosa activación de células madre, proliferación celular, inflamación y angiogénesis. Por lo tanto, es tentador postular que la injuria/inflamación crónica puede resultar en una cicatrización anormal que finalmente promueve la expansión y progresión de la tumorigénesis. En otras palabras, si el proceso inflamatorio no es resuelto o es crónicamente provocado por injuria repetitiva o sostenida u otros factores puede dar como resultado un proceso de cicatrización descontrolado que promueve la formación del cáncer (Trinchieri, 2012).

Además, la mayoría de los tumores sólidos desencadenan una respuesta inflamatoria intrínseca que promueve un ambiente pro tumorigénico (Mantovani y col, 2008). Ciertos oncogenes, tales como los de la familia de los genes *RAS* y *MyC*, inducen un programa transcripcional que conduce a la remodelación del microambiente tumoral a través del reclutamiento de leucocitos mediante la liberación de quimioquinas y citoquinas y la inducción de un cambio angiogénico. Todos los tumores sólidos en un determinado momento carecen de un buen suministro de sangre y quedan privados de oxígeno y nutrientes. Esto conlleva a una importante muerte por necrosis, principalmente en el núcleo tumoral, por lo cual se liberan mediadores inflamatorios tales como IL-1 y HMGB1 (Grivennikov y col., 2010). La respuesta inflamatoria subsiguiente promueve la angiogénesis y la sobrevivencia de las células tumorales

con factores de crecimientos adicionales producidos por células inflamatorias reclutadas (Kim y col., 2009).

Por otro lado, hay numerosas evidencias de que el sistema inmune puede contribuir en eliminar y/ o controlar la expansión de las células transformadas. La profundización del conocimiento de cómo funcionan las distintas ramas del sistema inmune innato y adaptativo, de los mecanismos moleculares involucrados en los procesos inflamatorios sumado al advenimiento de técnicas como la citometría de flujo, la inmunohistoquímica y la biología molecular (que permitieron una mayor caracterización funcional del infiltrado leucocitario presente en tumores sólidos), permitió discernir el complejo diálogo entre sistema inmune y cáncer. A grandes rasgos, se podría simplificar diciendo que algunos componentes del sistema inmune pueden ser considerados factores que pueden suscitar la iniciación, promoción y progresión del cáncer y además que pueden actuar paralizando otros mecanismos inmunológicos claves para efectuar la destrucción del tumor. Es por eso necesario diferenciar los actores celulares y moleculares críticos que participan en una “**inflamación crónica**” de los que participan en la “**inmunidad antitumoral**”. El gran desafío actual consiste en promover las facetas antitumorígenicas del sistema inmunológico y lograr así que éste contribuya eficientemente en la eliminación del tumor.

#### **INMUNIDAD INNATA Y ADQUIRIDA FRENTE AL CÁNCER**

La primera rama del sistema inmune en activarse frente a la entrada de un agente extraño o agresor son las células y mediadores del denominado sistema inmune innato. Las células de la inmunidad innata poseen receptores cuya distribución no es clonal (todas las células de un mismo linaje expresan los mismos receptores). Algunas poblaciones celulares consideradas como parte de la inmunidad innata son los macrófagos ( $M\phi$ ), neutrófilos, monocitos, otras células polimorfonucleares, células mieloides supresoras, células citotóxicas naturales (*natural killer* o NK), entre otras. Dentro del sinnúmero de mediadores solubles más característicos que participan en esta etapa, se encuentran algunas de las citoquinas proinflamatorias más conocidas: la interleuquina

(IL-1, la IL-6, factor de necrosis tumoral (TNF - $\alpha$ ), etc. La activación de las células de la inmunidad innata frente a una situación de daño (infecciosa o estéril) es inmediata y crucial en el desencadenamiento de un fenómeno inflamatorio. Así, los componentes de la inmunidad innata son protagonistas claves en la inflamación.

En contraste, la inmunidad adaptativa comprende principalmente a los Linfocitos (Li)B y T, cuyos receptores antigénicos son el resultado del proceso de recombinación somática y por lo tanto su distribución es clonal: cada Li tiene un receptor específico diferente. La inmunidad adaptativa genera una respuesta específica contra antígenos en particular, algo más demorada y conduce a la memoria inmunológica o **inmunidad**. La activación de la inmunidad innata es necesaria para que se inicie la activación de la adaptativa y esta última debe ser finamente autorregulada para que no contribuya a la perpetuación de un estado inflamatorio crónico.

Tanto la inmunidad innata como la adaptativa pueden contribuir en la eliminación del tumor. Las células NK de la inmunidad innata y las células T  $CD8^+$  o células citotóxicas de la inmunidad adaptativa son algunas de los principales protagonistas en la eliminación de células tumorales. Citoquinas tales como el interferón (IFN)- $\gamma$  y la IL-12, identificadas generalmente con células T cooperadoras tipo I (Th1), raramente matan a las células cancerosas directamente pero son requeridas para la activación de las células NK y los Li T  $CD8^+$  citotóxicos.

El análisis exhaustivo del infiltrado leucocitario en tumores sólidos o en sangre en pacientes (como así también en modelos experimentales de cáncer) demostró que la funcionalidad de las células presentes no siempre corresponde a la esperada para combatir un tumor. En general, las poblaciones celulares predominantes son  $M\phi$  asociados a tumor (TAMs), células mieloides supresoras, neutrófilos y células T regulatorias, todas ellas compatibles con una respuesta antitumoral inhibida e ineficiente. Por el contrario, trabajos muy interesantes realizados en pacientes con cáncer colorectal establecieron una correlación significativa entre la presencia intratumoral de células T  $CD8^+$  y moléculas asociadas a su actividad

(tales como IFN- $\gamma$  y granzima B) y un mayor tiempo libre de enfermedad y sobrevida de esos pacientes (Galon y col., 2006), indicando que cuando se potencia la rama del sistema inmune adecuado éste puede contribuir al control del proceso neoplásico.

En la actualidad se sabe que tanto las células de la inmunidad innata como los Li T y B a su vez se pueden diferenciar fenotípica y funcionalmente en una miríada de subpoblaciones con distintos roles, incluso muchas veces antagonicos, tanto para la defensa contra agentes extraños como en la inmunidad antitumoral (Tabla 1). Es por eso que sólo recientemente, con los nuevos avances tecnológicos, se logró identificar qué subpoblaciones son funcionalmente importantes y cuáles no en la defensa antitumoral.

Esta situación de dualidad con respecto a su función anti o protumoral en muchas poblaciones del sistema inmunológico está comandada por las interacciones de las distintas células de sistema inmune con factores secretados por las propias células tumorales y otras células que

conviven en el microambiente tumoral. Las células tumorales evaden la inmunovigilancia, principalmente generando una gran cantidad de factores solubles capaces de cambiar la funcionalidad de las células del sistema inmunológico. Así, la habilidad de evadir la inmunovigilancia ha sido incluida como un nuevo rasgo distintivo del cáncer (Hanahan y Weinberg 2011) (Figura 1).

Un ejemplo paradigmático de ello, son los M $\phi$ , quienes representan una de las poblaciones más abundantes en el microambiente tumoral. Los M $\phi$  pueden presentar diferentes estados de activación y según este puede promover o no el crecimiento tumoral. En general, los M $\phi$  asociados a tumores (TAM) generalmente presentan un perfil denominado tipo M2 y secretan un número de factores de crecimiento y citoquinas proangiogénicas tales como VEGF, TNF- $\alpha$ , IL-8 y bFGF, y enzimas que promueven los procesos metastásicos tales como las metaloproteinasas MMP-2, MMP-7, MMP-9 y MMP-12 (Pollard, 2004).

**Tabla 1.** Rol de los diferentes subtipos de células inflamatorias y del sistema inmune en la inmunidad antitumoral y en la inflamación promovida por el tumor (Adaptado de Grivennikov y col. Cell. 2010).

TIPO CELULAR	ROL ANTITUMORAL	ROL PROTUMORAL
Macrófagos (M $\phi$ ) y células dendríticas (CDs)	Presentación antigénica; producción de citoquinas (IL-12 e IFNs tipo I).	Inmunosupresión; producción de citoquinas, quimioquinas, proteasas, factores de crecimiento y factores angiogénicos.
Mastocitos		Producción de citoquinas.
células B	Producción de anticuerpos específicos contra antígenos tumorales?	Producción de citoquinas y anticuerpos; activación de mastocitos; inmunosupresión.
Li T CD8+	Lisis directa de células cancerosas; producción de citoquinas citotóxicas.	Producción de citoquinas?
Li CD4+ Th2		Educación de macrófagos; producción de citoquinas; activación de células B.
Li CD4+ Th1	Colaboración con Li T citotóxicos (CTLs) en el rechazo del tumor; producción de citoquinas (IFN $\gamma$ ).	Producción de citoquinas.
Li CD4+ Th17	Activación de Li T citotóxicos (CTLs).	Producción de citoquinas.
Li CD4+ Treg	Supresión de la inflamación (citoquinas y otros mecanismos supresores).	Inmunosupresión; producción de citoquinas.
células NK y NKT	Citotoxicidad directa contra células cancerosas; producción de citoquinas citotóxicas.	
células mieloides supresoras (MDSCs)		Inmunosupresión; producción de citoquinas, quimioquinas, proteasas, factores de crecimiento y factores angiogénicos.
Neutrófilos	Citotoxicidad directa; regulación de la respuesta CTL.	Producción de citoquinas, proteasas y ROS.

Es por ello fundamental conocer a fondo estas interacciones y generar estrategias para promover las funciones antitumorígenicas del sistema inmunológico.

### INMUNOTERAPIA Y CÁNCER

Durante las últimas dos décadas, el paradigma para el tratamiento de cáncer ha evolucionado desde agentes citotóxicos no específicos hasta tratamientos selectivos. La quimioterapia contra el cáncer está basada en el uso de compuestos que matan rápidamente a células en constante división. Estas drogas continúan siendo la columna vertebral de los actuales tratamientos pero ellos están limitados por la alta toxicidad y la frecuente resistencia adquirida por parte de las células tumorales. La identificación de más de 100 antígenos específicos en cánceres humanos, incluyendo productos de genes mutados, antígenos *testis* (antígenos que son normalmente expresados por células germinales y no en células adultas que se vuelven a expresar en algunos tipos de tumores) y productos virales ha permitido el desarrollo de la inmunoterapia antígeno-específica. Otros ensayos han intentado expandir *ex vivo* a los Lin T antígeno-específicos para luego ser reintroducidos en el paciente. Además, a través de la vacunación con antígenos específicos junto con un adyuvante se puede generar Lin T antígeno-específicos *in vivo* y de esta forma erradicar numerosos tumores (Palucka y Banchereau, 2012; Restifo y col., 2012).

El uso de anticuerpos monoclonales específicos para antígenos tumorales es, sin duda, la inmunoterapia de mayor éxito en los últimos años. Estos anticuerpos constituyen un novedoso tratamiento para determinados tipos de tumores como por ejemplo linfomas y tumores sólidos (Scott y col. 2012). Por ejemplo, trastuzumab (Herceptin®) que se utiliza para el tratamiento del cáncer de mama y cetuximab (Ervitux®) para el tratamiento del cáncer de colon son anticuerpos específicos que se unen respectivamente a proteínas HER2/neu y EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) que se encuentran sobre-expresados en células tumorales bloqueando las señales de crecimiento inducidas por estos receptores y frenando la proliferación de las células tumorales.

Otros tipos de inmunoterapia

recientemente aprobada por la FDA (Food and Drug Administration de EE.UU) es la que promueve el uso de anticuerpos bloqueantes de señales que inhiben a las células T efectoras encargadas de matar las células neoplásicas tales como CTLA-4 y PD1. De esta forma se favorece una señal sostenida por parte de los Lin T efectoras (Pardoll, 2012). El ipilimumab (anticuerpo anti-CTLA-4) ha sido aprobado para su uso como terapia de primera o de segunda línea para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado, lo cual mejora la supervivencia global en comparación con los protocolos estándar y, sobre todo, logra beneficios duraderos (más de 2,5 años) para un 15 a 20% de los pacientes tratados (Mellman y col., 2011).

Otra estrategia de inmunoterapia es a través de la vacunación, es decir, la provisión de un antígeno tumoral junto con un adyuvante para estimular Lin T específicos de tumor *in vivo* y de esta forma erradicar numerosos tumores (Palucka y Banchereau, 2012; Restifo y col. 2012). Numerosos ensayos clínicos en diferentes fases de experimentación se están llevando a cabo para el tratamiento de melanoma, cáncer colorectal, renal, de ovario, de mama, de pulmón, de próstata y leucemias utilizando como fuente de antígenos células tumorales autólogas o alogénicas y antígenos tumorales específicos (péptidos específicos, lisado de células tumorales, proteínas recombinantes) junto con GM-CSF como adyuvante. Dentro de las vacunas contra el cáncer, aparecen como las más promisorias las vacunas a base de células dendríticas (CDs). Debido a sus propiedades únicas para activar Lin T se han convertido en los blancos naturales para la administración de antígenos tumorales para la activación de Lin T específicos de tumor con fines terapéuticos (Palucka y Banchereau, 2012). Por ejemplo, Sipuleucel-T ha sido recientemente aprobado por la FDA para su uso en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. Esta vacuna a base de CDs autólogas tiene como objetivo estimular a los Lin T específicos contra la fosfatasa ácida prostática (PAP), una proteína que se sobre-expresa en el carcinoma de próstata. Aunque el principio de acción de Sipuleucel-T permanece poco estudiado, el tratamiento con esta vacuna aumenta la media de supervivencia en 4 meses con

una toxicidad mínima (Martin y col., 2011).

Existen también terapias no específicas cuyo objetivo es estimular células del sistema inmune para reforzar la respuesta inmune antitumoral. Por ejemplo los IFNs son agentes activadores de CDs utilizados en tratamiento de carcinoma de células renales, la IL-2 está involucrada en la expansión de células T y es utilizada en tratamientos de melanoma y carcinoma de células renales y los agonistas de receptores tipo Toll (*Toll like receptors, TLRs*) actúan como inmunomoduladores de la respuesta inmune activando principalmente a CDs (Andreani y col., 2007; Núñez y col., 2012; Gatti y col., 2013). Por ejemplo imiquimod, un agonista sintético específico para TLR7 y TLR8, es usado para el tratamiento superficial de carcinomas de células basales de la piel (Dunne y col., 2011). Muchos ligandos de TLRs están siendo testeados en pruebas clínicas, como por ejemplo el oligodesoxinucleótido CpG, un ligando de TLR9 (Duramad y col., 2005) y el ácido poliinosínico-policitidílico (poli I:C), ligando de TLR3 (Butowski N y col, 2009).

#### CONCLUSIONES FINALES

El descubrimiento de vías moleculares cruciales que promueven el crecimiento y mantenimiento del tumor junto con el desarrollo de fármacos que inhiben específicamente estas vías ha iniciado una nueva era de la medicina del cáncer. Asimismo, una mejor comprensión de los mecanismos inmunes protectivos anti-tumor y la traducción de estos conceptos en inmunoterapias eficaces que prolongan la supervivencia del paciente ha validado la idea desde hace mucho tiempo que la inmunidad juega un importante rol en la patogénesis del cáncer. El modo complementario de acción de estas dos modalidades prometedoras sugiere interesantes posibilidades de sinergia terapéutica con el tratamiento combinado, y se espera que den como resultado la regresión del tumor a largo plazo en los pacientes tratados.

#### BIBLIOGRAFÍA

-Aggarwal BB, Vijayalekshmi RV, Sung B. (2009) Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe. *Clin Cancer Res*, 15: 425-30.

-Andreani V, Gatti G, Simonella L, Rivero V, Maccioni M. (2007) Activation of Toll-like receptor 4 on tumor cells in vitro inhibits subsequent tumor growth in vivo. *Cancer Res*. 67:10519-27.

-Butowski N, Chang SM, Junck L, DeAngelis LM, Abrey L y col. A phase II clinical trial of poly-ICLC with radiation for adult patients with newly diagnosed supratentorial glioblastoma: a North American Brain Tumor Consortium. *J Neurooncol*. 2009 Jan;91(2):175-82.

-Coussens LM, Werb Z. (2002) Inflammation and cancer. *Nature*. 420: 860-867.

-Dunne A, Marshall NA, Mills KH. (2011) TLR based therapeutics. *Curr Opin Pharmacol*. 11: 404-11.

-Duramad O, Fearon KL, Chang B, Chan JH, Gregorio J y col. (2005) Inhibitors of TLR-9 act on multiple cell subsets in mouse and man in vitro and prevent death in vivo from systemic inflammation. *J Immunol*. 174: 5193-200.

-Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B y col. (2006) Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science*. 313: 1960-4.

-Gatti G, Nuñez NG, Nocera DA, Dejager L, Libert C, Giraudo C, Maccioni M. Direct effect of dsRNAmimetics on cancer cells induces endogenous IFN $\beta$  production capable of improving human dendritic cells function. *Eur. J. Immunol*. 2013.43(7):1849-61.

-Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. (2010) Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 140: 883-99.

-Hanahan D, Weinberg RA. (2011) Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 144: 646-74.

-Kim S, Takahashi H, Lin WW, Descargues P, Grivennikov SI. (2009) Carcinoma-produced factors activate myeloid cells through TLR2 to stimulate metastasis. *Nature*. 457: 102-106.

-Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. (2008) Cancer-related inflammation. *Nature*. 454: 436-444.

-Mellman I, Coukos G, Dranoff G. (2011) Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*. 480:480-9.

Núñez NG, Andreani V, Crespo MI, Nocera DA, Breser ML, Morón G, Dejager L, Libert C, Rivero V, Maccioni M. (2012) IFN $\beta$  produced by TLR4-activated tumor cells is involved in improving the antitumoral immune response. *Cancer Res*. 72:592-603.

-Palucka K, Banchereau J. (2012) Cancer immunotherapy via dendritic cells. *Nat Rev Cancer*. 12: 265-77.

-Pardoll DM. (2012) Immunology beats cancer: a blueprint for successful translation. *Nat Immunol*. 12: 1129-32.

-Pollard JW. (2004) Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis. *Nat Rev Cancer*. 4:71-8.

-Restifo NP, Dudley ME, Rosenberg SA. (2012) Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response. *Nat Rev Immunol*. 12: 269-81.

-Scott AM, Wolchok JD, Old LJ. (2012) Antibody therapy of cancer. *Nat Rev Cancer*. 12: 278-87.

-Trinchieri G. (2012) Cancer and inflammation: an old intuition with rapidly evolving new concepts *Annu. Rev. Immunol*. 30:677-706.

-VeselyMD,Kershaw MH,Schreiber RD,Smyth MJ. (2011)  
Natural innate and adaptive immunity to cancer. Annu Rev  
Immunol.29: 235-71.

