



Respuesta Inmune

INMUNOLOGIA DEL CANCER

1. INTRODUCCION

El sistema inmune es una red intrincada en la que participan diferentes tipos de células y de moléculas. La acción coordinada de todos sus elementos permite que se desarrolle una respuesta eficaz contra los tumores. Sin embargo, la célula tumoral presenta diversos mecanismos de evasión que permiten el desarrollo del mismo.

La interacción de factores genéticos y estímulos ambientales provoca alteraciones en las células, que frecuentemente llevan a una proliferación celular anormal. El sistema inmune presenta diversos mecanismos celulares y moleculares que le permiten reconocer y eliminar las células transformadas, en estos eventos hay interacción de distintas moléculas como las del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), el receptor de antígenos de linfocitos T (TCR), moléculas de adhesión, antígenos tumorales y citoquinas. Sin embargo, en algunas ocasiones, la respuesta inmune no es lo suficientemente efectiva para controlar el crecimiento celular anormal, lo que trae como consecuencia el desarrollo de un tumor. El papel que desempeña el sistema inmune en el control de tumores fue propuesto inicialmente por Thomas y Burnet en 1957, con la teoría de la "vigilancia inmunológica". Esta teoría postula que, dentro de un organismo, continuamente se están generando células malignas, pero que éstas son identificadas y destruidas rápidamente por el sistema inmune. La importancia de la vigilancia inmunológica ha sido comprobada por el incremento en la aparición de tumores en animales timectomizados y en humanos que presentan inmunosupresión(1). A pesar de la inmunovigilancia, las células tumorales poseen mecanismos de evasión a la respuesta inmune, que permiten su crecimiento. Algunos de los mecanismos hasta ahora identificados son:

- a) escasa inmunogenicidad de los antígenos tumorales;
- b) velocidad de crecimiento tumoral que supera la respuesta inmune;
- c) ausencia o enmascaramiento de los antígenos del CMH clase I;
- d) activación de una respuesta inflamatoria local que impide el reclutamiento de las células efectoras contra el tumor; y,
- e) secreción de factores que inhiben la activación de la respuesta inmune.(2)

El sistema inmune de los mamíferos funciona como una red intrincada y perfectamente regulada, en la que participan varias poblaciones celulares (linfocitos T y B, macrófagos y otras células), así como moléculas solubles (citoquinas). La interacción de todos estos elementos permite que se desarrolle una respuesta inmune eficaz contra tumores (Figura 1).

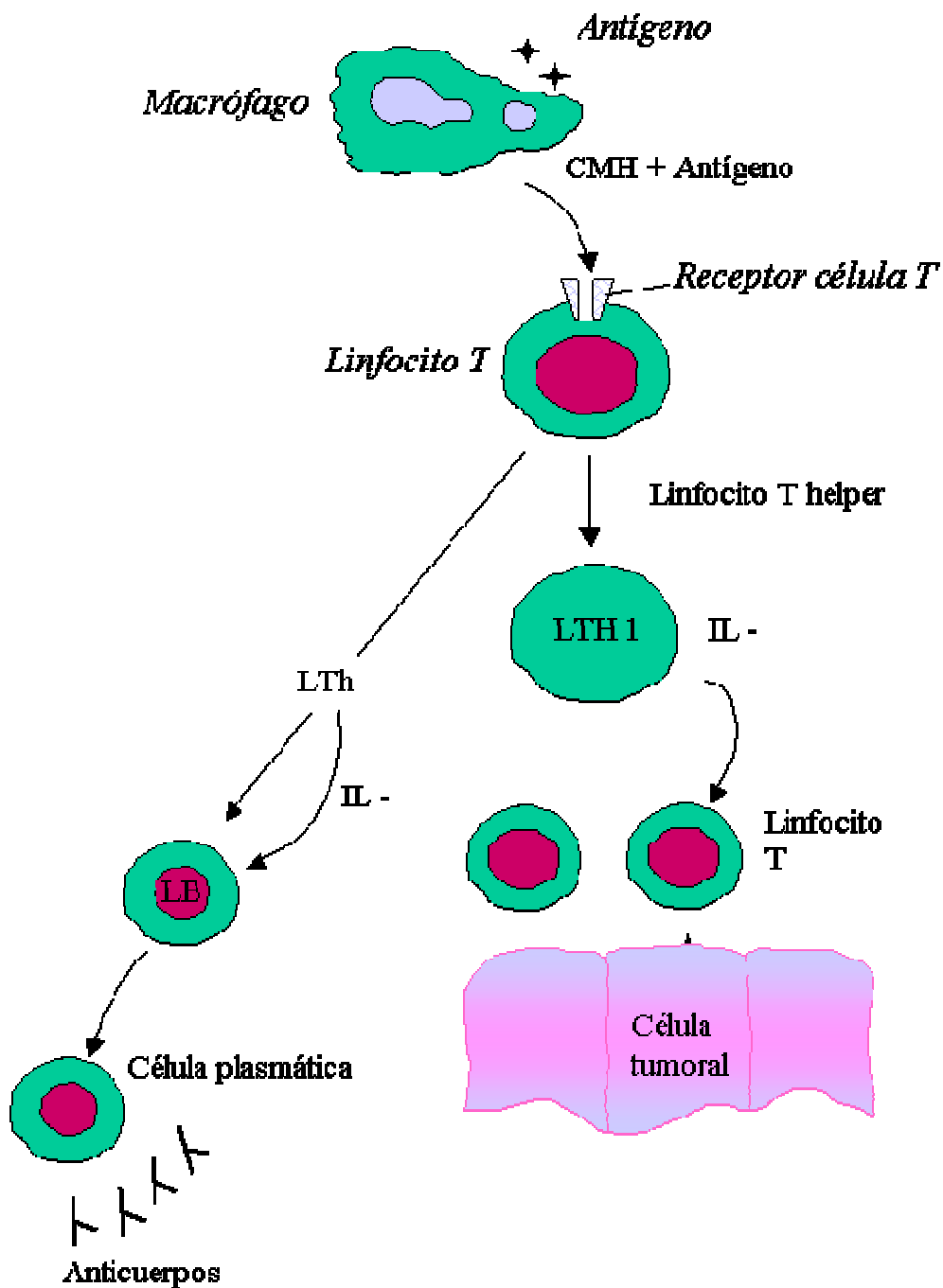


Figura 1

2. MOLECULAS INMUNORREGULADORAS

Para que se produzca una respuesta inmune celular eficiente contra tumores, se requiere primero que los determinantes antigénicos sean expresados por las células tumorales; luego que los antígenos sean eficientemente presentados por las moléculas del CMH, posteriormente que el reconocimiento de estos antígenos estimule la respuesta de los linfocitos T (CD4+ y CD8+), linfocitos B y macrófagos y finalmente que las células efectoras sean capaces de llegar al sitio de localización del tumor y causar la destrucción del mismo. Para que los primeros pasos puedan realizarse, es necesaria la participación de varios tipos de moléculas, como son las del CMH, el TCR, las moléculas de adhesión y antígenos tumorales. (Figura 2)

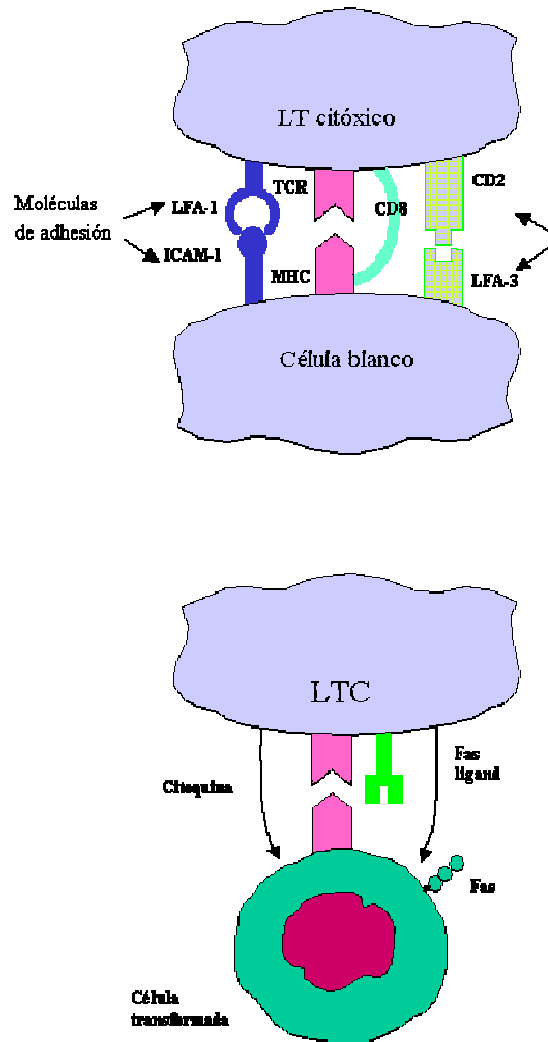


Figura 2



2.1. Moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad.

En humanos, los genes que codifican para las moléculas del CMH se localizan en el cromosoma 6 y codifican para dos grupos de proteínas membranales: las de clase I (HLA-A, B, C) y las de clase II (HLA-DP, DQ, DR). Una característica de estas moléculas es que presentan un gran polimorfismo, por lo que cada persona posee un grupo único de alelos de CMH.(3) La deducción de la estructura tridimensional de la molécula HLA-A1 mediante cristalografía de rayos X, confirmó que las proteínas del CMH sirven como moléculas presentadoras de antígenos procesados (clase I para los endógenos y clase II para los exógenos) presentándolos en la superficie de las células.(4)

2.2 Receptores de antígenos de los linfocitos T.

El TCR es una molécula de dos cadenas polipeptídicas que reconocen al complejo CMH mas el antígeno (CMH/Ag). Se conocen dos isotipos del TCR: el TCR-ab, presente en la mayoría de los linfocitos T; y el TCR-g/d., presente en un pequeño porcentaje de la población de linfocitos T. Los genes que codifican para el TCR se encuentran conformados por varios segmentos, los cuales se rearreglan durante el desarrollo ontogénico de los linfocitos T (segmentos V, D, J y C para las cadenas beta y delta o V, J y C para las cadenas alfa y gamma. Uno de los 100 segmentos de la región variable (V) se rearregla con uno de los 75 segmentos de la región de unión (J) para el locus alfa, o con uno de los dos segmentos de la región de diversidad (D) y con uno de los 12 segmentos de la región de unión (J) del locus beta. Eventos similares ocurren para los loci g/d.. El rearreglo y unión de los segmentos, así como el posterior procesamiento del ARN mensajero (ARNm), produce finalmente un linfocito T maduro con un TCR con un molde V-J-C- o V-D-J-C en cada una de las subunidades proteicas. El TCR forma un complejo molecular con la molécula CD3, interacción que es necesaria para la iniciación y evolución de los eventos de diferenciación y proliferación de los linfocitos (5,6) (Figura 3).

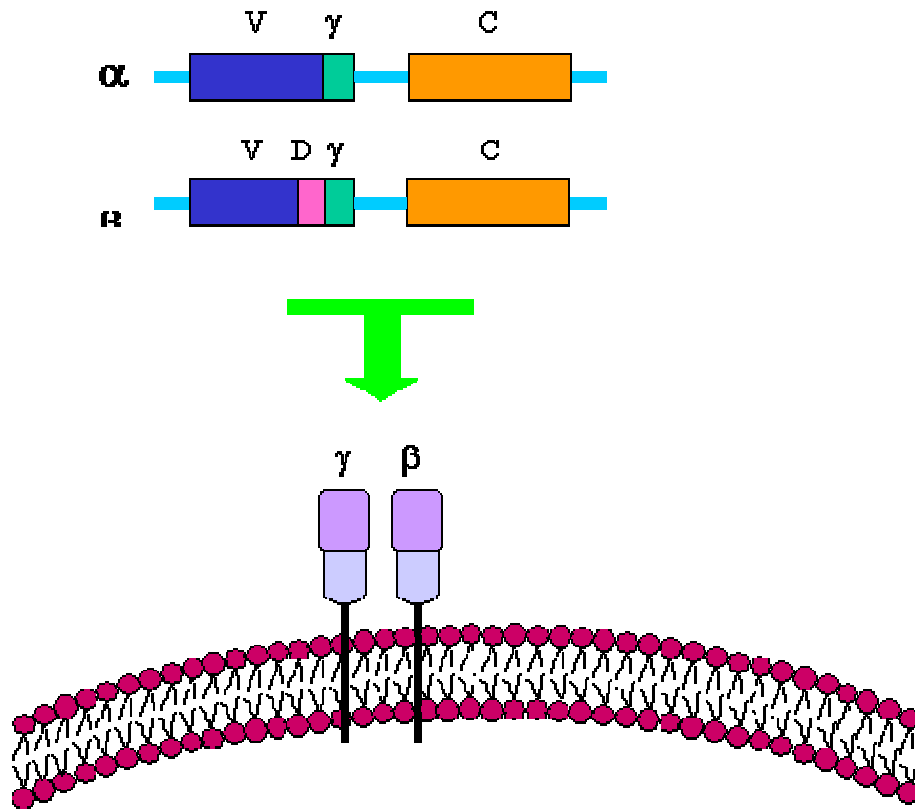


Figura 3: Receptor de células T

En la selección del repertorio de los genes del TCR y la especificidad hacia un antígeno, existen evidencias que sugieren que ésta puede ser dirigida a través de un cierto tipo de moléculas. En ratones por ejemplo los antígenos MIs, junto con las moléculas del CMH, estimulan la expansión clonal de subpoblaciones de linfocitos T, cuya región V de la cadena beta está representada por un número reducido de familias. Una disminución en el repertorio de moléculas del TCR en los linfocitos T, ejerce una influencia directa sobre la capacidad del sistema inmune para responder a agentes extraños como los parásitos o las células tumorales. La influencia de los antígenos MIs sobre el TCR explica, en parte, la susceptibilidad o resistencia a algunas enfermedades. La selección clonal mediada por antígenos ha sido más difícil de demostrar en humanos; sin embargo, se cree que algunos autoantígenos o productos de retrovirus pueden causar este fenómeno.(7) Por ejemplo, en linfocitos T de pacientes con melanoma se ha encontrado una expresión preferencial de la cadena beta del TCR de las familias V- beta-16 y V-beta-4,(8) mientras que en algunos pacientes con el síndrome de Sjo"gren, V-beta-2 y V-beta-13 son las cadenas más expresadas (9).

2.3. Linfocitos T

La reactividad de los linfocitos T, por péptidos asociados a moléculas del CMH, depende de la selección de los linfocitos TCR+ con especificidad para clase I o II. Durante la ontogenia intratímica los timocitos (CD4- CD8-) son seleccionados positivamente. El proceso de maduración involucra señales intracelulares apropiadas y concluye con la formación de linfocitos T maduros CD8+ (citotóxicos) o CD4+ (cooperadores), TCR-a/b+.(10) En este proceso, los linfocitos T con TCRs que reaccionan contra antígenos propios son eliminados. La predisposición de los linfocitos T con TCR- a/b CD4+ y CD8+ contra antígenos extra e intracelulares, se determina en la selección intratímica por interacciones de las glicoproteínas CD4 y CD8 con moléculas del CMH. Los linfocitos T CD8+ que interactúan con moléculas clase I, tienen una función citolítica y eliminan células tumorales o infectadas por virus, ya que están involucrados en la respuesta a antígenos endógenos. Los linfocitos T CD4+ reaccionan con moléculas clase II y funcionan como células inductoras mediante la secreción de interleuquinas, en la respuesta celular a antígenos exógenos.(7) Una población pequeña de linfocitos T CD4- CD8- (del 0.5 al 10%), expresa el receptor TCR- g/d. (14) La mayoría de los linfocitos T que expresan este tipo de receptor, se localiza en los tejidos epiteliales, por lo que se cree que tienen un papel importante en los mecanismos primarios de defensa.(12) La similitud del TCR- g/d. con el TCR-ab sugiere que los dominios g/d. interactúan con antígenos presentados por el CMH. De ser así, las cadenas g/d pueden interactuar con elementos de restricción de polimorfismo limitado. Hay evidencias que apoyan la idea de que el reconocimiento de los antígenos por este tipo de linfocitos no está restringido por moléculas del CMH; sin embargo, algunos experimentos realizados con ratones transgénicos contradicen estas evidencias.(11) La función precisa de los linfocitos T RCT- g/d.+ aún se desconoce. Se ha reportado que estos linfocitos pueden secretar, "in vitro", una variedad de citoquinas: interleuquinas 2 y 4 (IL-2, IL-4), interferón- gamma (INF- g), factor de necrosis tumoral (TNF) y factores estimuladores de colonias (CSG-GM), y tienen una actividad citolítica inespecífica, lo que sugiere que pueden estar involucrados en la respuesta de tipo inflamatoria(11).

Los linfocitos T con TCR-g/d.+ pueden tener una participación importante en el rechazo a tumores. Los linfocitos T g/d+ con actividad antitumoral han sido obtenidos de pacientes con linfoma de Burkitt, linfoma de células B, leucemia linfocítica crónica (LLC), carcinoma de pulmón, tumor de Wilms, sarcomas y melanomas.(12)

2.4. Mecanismos de adhesión celular.

La adhesión celular se regula por eventos bioquímicos que resultan de la activación celular. La expresión de moléculas de adhesión aumenta en células de memoria, las cuales son responsables de la localización preferencial en tejidos y superficies epiteliales. Las moléculas CD4 y CD8 tienen una función dual por una parte funcionan como moléculas de adhesión, lo que facilita la activación de los linfocitos T; y por otra parte funcionan como moléculas transductoras de señales, en asociación íntima con el complejo TCR/CD3. La unión de los linfocitos T a las células endoteliales y su infiltración en los tejidos, involucra diferentes clases de moléculas de adhesión celular en las que se encuentran las integrinas (LFA-1), CD4 y las selectinas (MEL-14, LAM-1). La activación de los linfocitos T induce la disminución de la expresión de MEL-14 y su retención en los tejidos después del reto antigénico. Los antígenos endoteliales inducidos por IL-4, IL-1 y TNF sugieren que las citoquinas liberadas en el sitio de inflamación son, en parte, responsables de la migración de los linfocitos T activados en estos sitios.(13) La unión y el crecimiento de células metastásicas en varios tejidos, está relacionada con factores de crecimiento parácrino órgano- específico derivados de células endoteliales.

3. MECANISMOS DE ESCAPE TUMORAL A LA RESPUESTA INMUNE

A pesar de que el sistema inmune es altamente eficiente en su respuesta contra el cáncer, existen mecanismos a nivel molecular y de regulación de citoquinas, que son generados por los propios tumores y les permiten evadir dicha respuesta y desarrollarse en el organismo. Entre éstos pueden mencionarse:

- a) la falta de expresión de antígenos tumorales;
- b) una disminución de la expresión de las moléculas de clase I del CMH;
- c) la disminución de la expresión de genes que codifican para las proteínas TAP1/TAP2 (proteínas transportadoras de antígeno);
- d) la secreción de bajos niveles de citoquinas;
- e) la secreción de IL-10, citoquina supresora que inhibe la activación de los linfocitos T CD8+citotóxicos y células asesinas naturales -NK-) (figura 1) y/o la liberación de receptores solubles de TNF-alfa;
- f) la falta de respuesta de los linfocitos T citotóxicos a IL-2;
- g) la inhibición de la expresión de IL-7;
- h) la falta de correlación entre la presencia de anticuerpos antitumorales y el desarrollo del tumor.

4. CITOQUINAS

Las citoquinas son moléculas solubles involucradas en la regulación de la respuesta inmune. Cada citoquina es producida por más de un tipo celular y cada célula es capaz de producir diversos tipos de citoquinas, en una forma finamente regulada. Estas proteínas presentan diversos efectos pleiotrópicos y diversas citoquinas comparten algunas funciones. Normalmente estos factores solubles funcionan por mecanismos autócrinos o parácrinos. Casi todos los genes de citoquinas han sido clonados y secuenciados, por lo que es posible adquirirlas en forma de proteínas recombinantes y utilizarlas para determinar sus propiedades antitumorales (14,15). Las citoquinas presentan diversos mecanismos de acción a través de los cuales pueden provocar el rechazo de tumores, ya sea:

- a) actuando directamente contra la célula tumoral (citólisis, citostasis, daño vascular y diferenciación celular);
- b) aumentando la expresión de moléculas del CMH clases I y II, moléculas de adhesión y otros antígenos (algunas de ellas específicas o asociadas a tumores);
- c) reclutando, expandiendo y estimulando células efectoras contra el tumor; tal es el caso para los mecanismos de acción del rechazo tumoral.



4.1. Actividad antitumoral que presentan algunas citoquinas.

4.1.1 Interleuquina 1

Inicialmente fue definida por su participación en los procesos de inmunidad e inflamación. Esta citoquina también participa en la regulación de la hematopoiesis mediante la activación de células pluripotenciales e induce la producción de factores estimulantes de colonias y sus receptores. En estudios preclínicos con monos tratados con 5-Fluorouracilo (5-FU), la aplicación de IL-1-beta disminuyó el tiempo de neutropenia severa causada por el fármaco, por lo cual se piensa que puede ser usada en pacientes inmunosuprimidos post-quimioterapia (16,18).

4.1.2. Interleuquina 2

Juega un papel importante en la activación de la respuesta inmune contra tumores; tiene mayor actividad antitumoral, "in vitro" e "in vivo". Se ha demostrado que la aplicación de IL-2 estimula la actividad citotóxica de linfocitos T contra tumores y permite que se lleve a cabo el rechazo de tumores. En experimentos con células tumorales poco inmunogénicas transfectadas con el gen de IL-2, se suprime en forma marcada el crecimiento "in vitro". El grado de supresión del crecimiento se correlaciona directamente con la cantidad de IL-2 producida por la célula tumoral. En estos modelos se observó además que las células efectoras que participan en el rechazo de los tumores son del fenotipo CD4+.(17,19)

La administración de IL-2 recombinante en pacientes con cáncer puede provocar fases de remisión. En pacientes con leucemia mielocítica crónica (LMC), la aplicación de IL-2 posterior al trasplante de médula ósea (TMO) mostró elevación en la actividad de células asesinas naturales (NK) con reactividad hacia las células tumorales. Estos pacientes tuvieron una mejor respuesta que aquellos que no mostraron elevación de sus niveles de NK.(20)

La activación y propagación inducida con IL-2 sobre linfocitos no específicos, resulta en la generación de células con actividad citotóxica o linfocitos asesinos activados por linfoquinas (LAK), que tienen la capacidad de atacar a las células tumorales "in vitro". En pacientes con melanoma metastásico y carcinoma renal, el tratamiento con IL-2 y células LAK autólogas produjo disminución en el tamaño de los tumores.(21) Sin embargo, la frecuencia de respuesta completa en estos pacientes fue sólo del 15 al 20%.

Los linfocitos infiltrantes de tumores (LIT) son células con mayor especificidad hacia las células tumorales y que pueden ser aisladas a partir de las células que infiltran los tumores como parte de la respuesta inflamatoria. En pacientes con melanoma metastásico, el tratamiento con IL-2 y LIT resultó en un 50% de mejoría (22).

4.1.3. Interleuquina 3

Induce el crecimiento de progenitores hematopoiéticos. En pacientes con cáncer, el uso de IL-3 post-trasplante de médula ósea, o bien en otro tipo de pacientes inmunosuprimidos, aumenta el número de linfocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, plaquetas y reticulocitos.(23) Estos efectos también se observan en pacientes con síndromes mielodisplásicos.(24) Es por esta propiedad que IL-3, junto con otras citoquinas, se utiliza principalmente como auxiliar para reducir el tiempo de recuperación en pacientes inmunosuprimidos.



4.1.4. Interleuquina 4

Es una citoquina que estimula linfocitos B y macrófagos; produce inhibición del crecimiento tumoral, pero el mecanismo parece ser diferente a la inhibición causada por IL-2. En tumores productores de IL-4, el crecimiento se suprime considerablemente tanto en ratones atímicos como en normales.(25) En ratones atímicos, las células infiltrantes del tejido tumoral se han identificado como macrófagos activados y eosinófilos, pero no linfocitos. No está claro si estas células son efectoras o no, aunque una de las principales actividades de IL-4 es la inducción de macrófagos con actividad antitumoral (26).

4.1.5. Interleuquina 7

Es un factor de crecimiento para células pre-B; induce proliferación sobre timocitos y aumenta la respuesta inmune. Además, aumenta la expresión del receptor de IL-2 (IL-2R), la producción de IL-2 y la generación de linfocitos T citotóxicos. Esta citoquina es importante en el tratamiento del cáncer, ya que participa en las fases iniciales de la respuesta inmune promoviendo la actividad de células inmunocompetentes y su respuesta a citoquinas en una forma similar pero independiente de IL-1 e IL-6. Se ha investigado la actividad de esta citoquina; en modelos experimentales, la estimulación de IL-7 genera una actividad celular específica contra sarcomas poco inmunogénicos;(27) en experimentos de transfección con el gen de IL-7 en células de sarcoma, retarda el crecimiento tumoral in vivo. Al igual que en otros modelos, el retardo dependió de la cantidad de citoquina producida por la célula tumoral. Si bien se desconoce el mecanismo de inhibición del crecimiento, el análisis de las células infiltrantes de estos tumores mostró un aumento en el número de células CD4+, CD8+ y monocitos. Así entonces, el gen de IL-7 parece tener un efecto antitumoral similar al de IL-2. La IL-7 también se ha probado simultáneamente con IL-2, observándose mayor actividad de las células citotóxicas estimuladas con estas citoquinas, comparada con la estimulación de cualquiera de las dos citoquinas solas (28).

4.1.7. Interferón (INF).

Se trata de una familia de moléculas que promueven la maduración de los linfocitos T e incrementan la expresión de moléculas de CPH clases I y II, de adhesión y probablemente algunos antígenos tumorales. Esta propiedad de los interferones podría ser la responsable de un aumento en la inmunogenicidad y susceptibilidad de los tumores al daño producido por linfocitos T y la subsecuente generación de rechazo. Además, los INFs son capaces de estimular linfocitos T, macrófagos y células asesinas, así como de inhibir la proliferación celular y la replicación viral. Todos los miembros de esta familia han demostrado capacidad antitumoral. El INF-alfa se ha usado en el tratamiento de las leucemias de células velludas, produciendo un 90% de respuesta, con 70% de los pacientes a su total normalización. Sin embargo, generalmente las remisiones completas en médula ósea en estos pacientes son bajas y muchos pacientes sufren recaídas, aunque responden a un segundo tratamiento con INF-alfa. La actividad antitumoral del INF-gamma (producido por células linfoides), se ha evaluado en pacientes con enfermedad de Hodgkin, linfoma no-Hodgkin, leucemia mielocítica crónica, leucemia T del adulto, cáncer de ovario, melanoma y carcinoma renal.(29) Pero, a pesar de sus buenos resultados en tumores hematológicos (respuestas de más del 50%), no se ha informado su uso como agente terapéutico en otros tipos de cáncer.

Factor de necrosis tumoral (TNF).

El TNF-alfa es una citoquina producida por macrófago/monocito, con un amplio espectro de actividades. Esta citoquina inicialmente se definió como un factor presente en el suero de ratones y tiene la capacidad tanto de producir necrosis hemorrágica en tumores a través del bloqueo en el suplemento sanguíneo al tumor, como de facilitar el flujo de células inflamatorias en el tejido tumoral. Esta citoquina tiene, además, un efecto citolítico directo sobre la célula tumoral. En estudios con ratones



desnudos se ha observado que el crecimiento de tumores transfectados con el gen de TNF-alfa es más lento. Este retardo en el crecimiento es mediado directamente por el TNF-alfa, ya que el uso de anticuerpos anti-TNF-alfa restituyó la velocidad de crecimiento de los tumores.(30) En estos modelos experimentales, los linfocitos T no parecen intervenir en la inhibición del crecimiento, pero sí son importantes para que se lleve a cabo rechazo completo del tumor (31). Los macrófagos tienen una participación importante, ya que el tratamiento con anticuerpos anti-MAC-1 (anti-CR3), restituye la velocidad del crecimiento tumoral (31). Por estas características, se pensó que el TNF-alfa podía ser un buen candidato en la inmunoterapia contra el cáncer en humanos; sin embargo, en estudios preclínicos la aplicación del TNF-alfa recombinante causa una alta toxicidad y raramente muestra una actividad terapéutica, a menos que sea inyectado directamente en el tejido tumoral. No se ha establecido el potencial antitumoral del TNF-alfa "in vivo", como droga única. Esta citoquina parece tener un papel en el rechazo a tumores, al actuar con otras citoquinas (figura 1); por ejemplo, en pacientes tratados con IL-2, la respuesta antitumoral correlacionó con niveles altos de TNF-alfa. Por otra parte esta citoquina es un buen marcador predictivo de complicaciones en pacientes con trasplantes de Médula Osea .(32) Factores estimuladores de colonias (CSG).

Estos son citoquinas que tienen la capacidad de estimular el crecimiento de colonias de granulocitos/monocitos. Es una familia constituida por tres miembros que se han utilizado principalmente en el establecimiento de la supresión causada por la quimioterapia. El CSG-G estimula el crecimiento de colonias de granulocitos. Su capacidad antitumoral se ha evaluado principalmente en modelos experimentales con ratones. En tumores transfectados con el gen de CSG-G, el crecimiento tumoral se suprime aun en bajas concentraciones de la citoquina. La célula efectora en este caso parece ser el neutrófilo.(33) En estudios clínicos, la aplicación de CSG-G en pacientes con carcinoma de células pequeñas de pulmón, disminuye la fiebre y neutropenia causadas por la quimioterapia.(34) Otro miembro de la familia es el CSG-GM, el cual estimula el crecimiento de colonias de granulocitos y activa granulocitos maduros. El CSG-GM se utiliza para disminuir el tiempo de neutropenia y el número de infecciones en pacientes con leucemia a quienes se les ha realizado trasplantes de médula ósea.(35) El tercer miembro de la familia es el CSG-M, también llamado CSG-1, que estimula el crecimiento de colonias de monocitos. Estudios clínicos de CSG-M en pacientes con melanoma metastásico mostraron que produce monocitosis y trombocitopenia moderada, con aumento tanto en el número de monocitos en sangre, como, posiblemente, en su actividad.(35) En cultivos "in vitro", el tratamiento de monocitos humanos con CSG-M aumenta la fagocitosis, así como la actividad citotóxica dependiente de anticuerpos sobre células tumorales.(36)

Muchos investigadores consideran la posibilidad de usar más de una citocina en la inmunoterapia contra el cáncer. En pacientes con cáncer metastásico, las dosis bajas de IL-2 e INF-gamma por vía subcutánea son menos tóxicas y tan efectivas como las altas de IL-2(37) por vía intravenosa. En modelos animales la combinación de IL-7 con IL-2 ofrece mejores resultados en tumores que el uso individual de cada citoquina.(28)

Aún se desconocen muchas de las actividades biológicas de estas moléculas, ya que pueden actuar en forma sinérgica o antagonista y pueden tener efectos diferentes dependiendo de la secuencia de aplicación y la concentración usada. En el contexto global de la respuesta inmune contra cáncer, hay que considerar que la respuesta inmune local tiene un papel muy importante (38).



5. SITIOS WEB RECOMENDADOS

<http://www.dent.ucla.edu/sod/courses/OB471b/>
<http://www.ugr.es/~eianez/inmuno/Programa97.htm>
<http://www.cancerindex.org>
<http://www.cancerresearch.org/immintro.html>

6. AUTOEVALUACION

1. Considerando la alta prevalencia de cáncer en la población ¿podríamos considerar válida la teoría propuesta por Thomas y Burnet?
2. ¿Qué factores relacionados con la célula tumoral permiten evadir el sistema de vigilancia del sistema inmune?
3. ¿Cuáles son los cambios que ocurren en los antígenos de una célula cuando ésta llega a ser neoplásica?
4. ¿Cual es el significado biológico de las células NK?
5. Identifique claramente los pasos o etapas que deben realizarse para que la respuesta inmune pueda destruir un tumor.
6. Discuta los problemas y éxitos obtenidos con las terapia de citoquinas para el tratamiento del cáncer
7. ¿Que ventajas y desventajas cree usted tendría el tratamiento con anticuerpos monoclonales de los tumores?
8. Una inmunodeficiencia celular ¿predispondría al desarrollo de células tumorales?
9. ¿Qué rol cumple el interferón en la respuesta inmune antitumoral?
10. ¿Cómo se generan las células LAK?

7. BIBLIOGRAFIA

1. Grossman Z, Herberman RB. 'Immune surveillance' without immunogenicity. *Immunol Today* 1986; 7:128-131.
2. Boon T. Teaching the immune system to fight cancer. *Sci. Am.* 1983; 266(3):32-39.
3. Klein J, ed. *Natural history of the major histocompatibility complex.* Wiley-Interscience Publications. 1986:775.
4. Bjorjman PJ, Saper MA, Samraoui B, Bennett WS, Strominger JL, Wiley DC. Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A2. *Nature* 1987; 329:506-518.
5. Marrack P, Kappler J. The antigen-specific, major histocompatibility complex-restricted receptor on T cell. *Adv Immunol* 1986; 38:1-30.
6. Weiss A. Structure and function of the T cell antigen receptor. *J Clin Invest* 1990; 86:1015-1022.
7. Perl A, Banki K. Human endogenous retroviral elements and autoimmunity: Data and concepts. *Trends Microbiol* 1994; 1:153-156.
8. Ferradini L, Mackensen A, Geneveé C, Bosq J, Duviard P, Avril M y cols. Analysis of T cell receptor variability in tumor-infiltrating lymphocytes from a human regressive melanoma. *J Clin Invest* 1993; 91:1183-1190.
9. Sumida T, Yonaha F, Maeda T, Tanabe E, Koike T, Tomioka H y cols. T cell receptor repertoire on infiltrating T cells in lips of Sjögren's syndrome patients. *J Clin Invest* 1992; 89:681-685.
10. Chothia C, Boswell DR, Lesk AM. The outline structure of the T-cell alpha/beta receptor. *EMBO J* 1988; 7:3745-3755.
11. Pereira P, Tonegawa S. Gamma/delta cells. *Annu Rev Immunol* 1993; 11:637-685.
12. Takihara Y, Reimann J, Michalopoulos E, Ciccone E, Moretta L, Msk TW. Diversity and structure of human T cell receptor gamma chain genes in peripheral blood gamma/delta-bearing T lymphocytes. *J Exp Med* 1989; 169:393-405.
13. Willerford DM, Hoffman PA, Gallatin WM. Expression of lymphocyte adhesion receptors for high endothelium in primates. Anatomic partitioning and linkage to activation. *J Immunol* 1989; 142:3416-3422.
14. Blankenstein T, Rowley DA, Schreiber H. Cytokines and cancer: Experimental systems. *Curr Opin Immunol* 1991; 3:694-698.
15. Oettgen HF. Cytokines in clinical cancer therapy. *Curr Opin Immunol* 1991; 3:699-705.
16. Crown J, Jakubowski A, Kemeny N, Gordon M, Gasparetto C, Wong G y cols. A phase I trial of recombinant human interleukin-1 beta alone and in combination with myelosuppressive doses of 5-fluorouracil in patients with

- gastrointestinal cancer. *Blood* 1991; 78:1420-1427.
17. Fearon ER, Pardoll DM, Itaya T, Golumbek P, Levitsky HI, Simons JW Interleukin-2 production by tumor cells bypasses T helper function in the generation of an antitumor response. *Cell* 1990; 60:397-403.
 18. Gasparetto G, Laver J, Abboud M, Gillio K, Smith C y cols. Effects of interleukin-1 on hematopoietic progenitors: Evidence of stimulatory and inhibitory activities in a primate model. *Blood* 1989; 74:547-550.
 19. Gansbacher B, Zier K, Daniels B, Cronin K, Bannerji R, Gilboa E. Interleukin 2 gene transfer into tumor cells abrogates tumorigenicity and induces protective immunity. *J Exp Med* 1990; 172:1217-1224.
 20. Hauch M, Gazzola MV, Small T, Bordignon C, Barnett L, Cunningham I y cols. Anti-leukemic potential of interleukin-2 activated natural killer cells after bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1990; 75:2250-2262.
 21. Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, Leitman S, Chang AF, Ettinghausen SE y cols. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1985; 313:1485-1492.
 22. Rosenberg SA, Packard BS, Aebersold PM, Solomon D, Topalian SL, Toy ST y cols. Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 1988; 319:1676-1680.
 23. Ganser K, Lindemann A, Seipelt G, Ottmann OG, Herrmann F, Eder M y cols. Effect of recombinant human interleukin-3 in patients with normal hematopoiesis and in patients with bone marrow failure. *Blood* 1990; 76:666-676.
 24. Ganser K, Seipelt G, Linderman A, Ottmann OG, Falk S, Eder M y cols. Effects of recombinant interleukin-3 in patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 1990; 76:455-462.
 25. Tepper RI, Pattengale PK, Leder P. Murine interleukin-4 displays potent anti-tumor activity in vivo. *Cell* 1989; 57:503-512.
 26. Crawford RM, Finbloom DS, Ohara J, Paul WE, Meltzer MS. B cell stimulatory factor-1 (interleukin-4) activates macrophages for increased tumoricidal activity and expression of Ia antigens. *J Immunol* 1987; 139:135-141.
 27. Jicha DL, Mule JJ, Rosenberg SA. Interleukin-7 generates antitumor cytotoxic T lymphocytes against murine sarcomas with efficacy in cellular adoptive immunotherapy. *J Exp Med* 1991; 174:1511-1515.
 28. Jicha DL, Schwarz S, Mule JJ, Rosenberg SA. Interleukin-7 mediates the generation and expansion of murine allosensitized and antitumor CTL. *Cell Immunol* 1992; 141:71-83.
 29. Balkwill FR. Interferons. *Lancet* 1989; 1:1060-1063.
 30. Teng MN, Park BH, Koepfen HK, Tracey KJ, Fendly BM, Schreiber H. Long-term inhibition of tumor growth by tumor necrosis factor in the absence of cachexia or T-cell immunity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 3535-3539.
 31. Blankenstein T, Qin ZH, Sberla K, Moller W, Rosen H, Volk HD y cols. Tumor suppression after tumor cell-targeted tumor necrosis factor alpha gene transfer. *J Exp Med* 1991; 173:1047-1052.
 32. Holler E, Kolb HJ, Moller A, Kempeni J, Liesenfeld S, Pechmer H y cols. Increased serum levels of tumor necrosis factor alpha precede major complications of bone marrow transplantation. *Blood* 1990; 75:1011-1116.
 33. Colombo MP, Ferrari G, Stoppacciaro A, Parenza M, Rodolfo M, Mavilio F y cols. Granulocyte colony-stimulating factor gene transfer suppresses tumorigenicity of a murine adenocarcinoma in vivo. *J Exp Med* 1991; 173:889-897.
 34. Crawford J, Ozer H, Stoller R, Johnson D, Lyman G, abbara I y cols. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991; 325:164-170.
 35. Nemunaitis J, Rabinow SN, Singer JWI, Bierman PJI, Vose JM, Freedman AS y cols. Recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after autologous bone marrow transplantation for lymphoid cancer. *N Engl J Med* 1991; 324:1773-1778.
 36. Munn DH, Cheung NKV. Phagocytosis of tumor cells by human monocytes cultured in recombinant macrophage colony-stimulating factor. *J Exp Med* 1990; 172:231-237.
 37. Atzpodien J, K"rfer A, Franks CR, Poliwoda H, Kirchner H. Home therapy with recombinant interleukin-2 and interferon-alpha 2b in advanced human malignancies. *Lancet* 1990; 335:1509-1512.
 38. Yamamura M, Modlin RL, Ohmen JD, Moy RL. Local expression of antiinflammatory cytokines in cancer. *J Clin Inv* 1993; 91:1005-1010.