

## El sistema inmune y su interminable batalla contra las células tumorales: reconocimiento, eliminación y evasión de la respuesta inmune

## The immune system and its never-ending battle against tumor cells: recognition, elimination, and evasion of the immune response

Gúitrón-Aviña, M. S.,<sup>1</sup> , Ortiz-Lazareno, P. C.,<sup>2</sup> , Solorzano-Ibarra, F. <sup>1,3\*</sup> 

<sup>1</sup> Instituto de Investigación en Enfermedades Crónico-Degenerativas, Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

<sup>2</sup> División de Inmunología, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México.

<sup>3</sup> Estancias posdoctorales por México.



**Please cite this article as/Como citar este artículo:**

Gúitrón-Aviña, M. S., Ortiz-Lazareno, P. C., Solorzano-Ibarra, F. (2024). The immune system and its never-ending battle against tumor cells. *Revista Bio Ciencias*, 11, e1614.

<https://doi.org/10.15741/revbio.11.e1614>

**Article Info/Información del artículo**

Received/Recibido: December 05<sup>h</sup> 2024.

Accepted/Aceptado: May 29<sup>h</sup> 2024.

Available on line/Publicado: June 19<sup>h</sup> 2024.

### RESUMEN

El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo, por ello las investigaciones actuales se centran en evaluar los mecanismos implicados en el desarrollo de esta enfermedad. A lo largo de los años se ha demostrado que la respuesta inmune (tanto innata como adaptativa) juega un papel fundamental en la identificación y eliminación de células tumorales. Sin embargo, los tumores pueden evadir el reconocimiento inmunológico y seguir proliferando. En esta revisión explicamos aspectos actuales sobre los mecanismos usados por el sistema inmune en humanos para eliminar las células tumorales, también hacemos una revisión de los mecanismos mediados por parte del tumor para evadir la respuesta inmune.

**PALABRAS CLAVE:** Respuesta inmune, cáncer, inmunidad innata, inmunidad adaptativa, mecanismos de evasión.

**\*Corresponding Author:**

**Fabiola Solorzano-Ibarra.** Investigadora postdoctoral, Instituto de Investigación en Enfermedades Crónico-Degenerativa. Departamento de Fisiología. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Sierra Mojada, 950, colonia Independencia. C.P 44340, Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono: (33) 1058 5200. E-mail [fabiasolorzanoibarra@gmail.com](mailto:fabiasolorzanoibarra@gmail.com)

---

## ABSTRACT

---

Cancer is one of the main causes of death in the world; for this reason, current research focuses on evaluating the mechanisms involved in the development of this disease. Over the years, it has been shown that the immune response (both innate and adaptive) plays a fundamental role in identifying and eliminating tumor cells. However, tumors can evade immune recognition and continue proliferating. In this review, we explain current aspects of the mechanisms used by the immune system to eliminate tumor cells; we also provide a review of the mechanisms mediated by the tumor to evade the immune response.

---

**KEY WORDS:** Immune response, cancer, innate immunity, adaptive immunity, evasion mechanisms.

---

## Introducción

El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo, en el 2020, diez millones de personas fallecieron a causa de esta enfermedad (Sung *et al.*, 2021). La etiología del cáncer es compleja y depende de una diversidad de factores que incluyen el envejecimiento, hábitos de vida y aspectos genéticos, que en conjunto pueden inducir un error permanente (pero no letal) en el DNA (Ácido Desoxirribonucleico) de la célula, lo que inicia el proceso de transformación tumoral (Wu *et al.*, 2016). Todas las células tumorales adquieren diversas habilidades que contribuyen a evadir la regulación del ciclo celular y les permiten seguir proliferando. Entre ellas se incluyen la señalización proliferativa, evasión de genes supresores del crecimiento, resistencia a la muerte celular, inmortalidad replicativa, inducción de angiogénesis, invasión, metástasis, reprogramación del metabolismo celular y la evasión de la destrucción por parte del sistema inmune (Hanahan, 2022).

Los tumores son más que masas de células transformadas, también están formados por otros componentes celulares que incluyen un infiltrado de células inmunes con la función de eliminar a las células transformadas y evitar el desarrollo del cáncer (Burnet, 1964). Sin embargo, los tumores han adquirido la capacidad de evadir la respuesta inmune; ya que reducen la expresión de antígenos tumorales de moléculas del MHC (Complejo Principal de Histocompatibilidad). Por otra parte, también secretan citocinas que suprimen la función de las células inmunes (Dunn *et al.*, 2004<sup>a</sup>; Dunn *et al.*, 2004<sup>b</sup>). En este artículo explicamos aspectos actuales sobre los mecanismos de eliminación tumoral mediados por el sistema inmune, por otra parte, también hacemos una revisión de los mecanismos de escape que utiliza el tumor para evadir la respuesta inmune.

## Proceso de carcinogénesis

La carcinogénesis es el proceso de transformación maligna de una célula, en el cual se generan alteraciones en el DNA, así como fallas en vías de señalización que controlan y regulan la proliferación celular. Posteriormente las células pueden seguir proliferando, acumulando más mutaciones y cambios genéticos, lo cual les permite adquirir características distintivas conocidas como los sellos del cáncer, los cuales fueron propuestos por primera vez en el año 2000 y ampliados en el 2011 (Hanahan & Weinberg, 2000). Estos sellos incluyen la capacidad de mantener la señalización proliferativa, evadir los supresores del crecimiento, resistir la muerte celular, permitir la inmortalidad replicativa, inducir angiogénesis, activar la invasión y la metástasis, reprogramar el metabolismo celular, inducir la inflamación, inestabilidad genómica y evasión de la destrucción por parte del sistema inmune. Recientemente se incluyeron otras características emergentes adicionales: la plasticidad fenotípica, y la reprogramación epigenética no mutacional. También existen factores como la variabilidad polimórfica en los microbiomas del microambiente tumoral, así como las células senescentes que pueden modificar las capacidades adquiridas por las células tumorales y además tienen un impacto en los fenotipos del cáncer (Hanahan, 2022). Las características adquiridas por las células transformadas permiten su desprendimiento del tejido y viaje por el torrente sanguíneo hasta un órgano secundario, donde la célula tumoral se adhiere de nuevo y comienza a proliferar generando nuevos vasos sanguíneos y permitiendo que el cáncer se extienda a otras partes del cuerpo. Todo este proceso conocido como metástasis se observa en pacientes en etapas avanzadas de la enfermedad (Lambert *et al.*, 2017).

Para que se genere el cáncer se requiere del daño en una célula ocasionado por aspectos genéticos y el estilo de vida de la persona, que en conjunto se definen como factores que incrementan el riesgo de padecer esta enfermedad y se clasifican como no modificables y modificables (Cogliano *et al.*, 2011; Wu *et al.*, 2018). Los factores de riesgo no modificables son las mutaciones que ocurren en el genoma de forma espontánea o heredada. Las mutaciones espontáneas surgen como resultado de errores aleatorios en la replicación del DNA de las células en división y se adquieren en algún momento de la vida de cualquier individuo (Tomasetti & Vogelstein, 2015). También existen mutaciones heredadas por el padre o la madre que no son modificables y se asocian al desarrollo de cánceres heredados, los cuales son poco comunes, ya que solo representan del 5 al 10 % del total de todos los cánceres (Fearon, 1997; Lichtenstein *et al.*, 2000; Jahn *et al.*, 2022; Garutti *et al.*, 2023).

Por otra parte, existen los factores de riesgo modificables, que se relacionan con el estilo de vida y el medio ambiente (alimentación, actividad física, exposición a agentes tóxicos, exposición solar, infecciones por microbios, virus, entre otros) (Wu *et al.*, 2018). Se consideran modificables porque un estilo de vida saludable puede disminuir el riesgo de desarrollar cáncer. Por ejemplo, la exposición a la radiación ultravioleta es el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de piel, ya que se considera un carcinógeno que induce mutaciones en el DNA y suprime la respuesta inmune antitumoral (Neale *et al.*, 2023). Se ha reportado que las personas que experimentan más de 5 episodios de quemaduras solares graves tienen un riesgo 2 veces mayor de desarrollar melanoma, por lo cual, evitar exponerse al sol por largos periodos y usar protección solar, puede reducir la posibilidad de padecer este tipo de cáncer (White & Lee,

1994). Las infecciones ocasionadas por microbios o virus oncogénicos se han relacionado con la formación de tumores, un ejemplo es la infección persistente por el Virus del Papiloma Humano (principalmente por los genotipos 16 y 18), que se asocia aproximadamente entre el 95-99.7 % de los casos de cáncer cérvico uterino (Bosch *et al.*, 1995; Kusakabe *et al.*, 2023).

## **Papel del sistema inmune en el desarrollo del cáncer**

Los tumores son más que cúmulos de células transformadas, también están compuestos por células y componentes de la matriz extracelular (quimiocinas, citocinas inflamatorias, integrinas, metaloproteinasas de la matriz y otras moléculas secretadas), células estromales (células endoteliales y fibroblastos), células inmunes y otras células residentes del tejido, que en conjunto constituyen un ecosistema complejo y dinámico conocido como microambiente tumoral, en el que existe una interacción entre todos sus componentes (Dvorak, 1986; Clemente *et al.*, 1996; Chen *et al.*, 2017; Ho *et al.*, 2022). Dependiendo del estadio del tumor, el órgano donde se formó, las características propias de las células tumorales y del paciente, los componentes del microambiente tumoral y el estado funcional de los mismos puede variar (de Visser & Joyce, 2023). Las células inmunes en el microambiente tumoral pueden localizarse de manera distinta, lo que afecta la comunicación con el tumor, por ejemplo, existen tumores infiltrados en los que las células inmunes se distribuyen homogéneamente en todo el tumor. En otros tumores los componentes inmunes se encuentran distribuidos en la periferia sin infiltrar el tumor, estos se consideran como tumores inmuno-excluidos. Mientras que también pueden observarse tumores denominados inmuno-silenciosos que carecen de células inmunes (Anderson & Simon, 2020). Por lo tanto, la interacción entre el sistema inmune y el tumor es compleja y puede tener un efecto dual, es decir, puede suprimir el desarrollo del tumor o favorecer la tumorigénesis (Dunn *et al.*, 2002; Schreiber & Smyth, 2011; Anderson & Simon, 2020).

El papel de la respuesta inmune en cáncer ha sido foco de investigación desde hace tiempo; en 1957, Sir Frank Macfarlane Burnet propuso el concepto de “inmunovigilancia” que explica la capacidad del sistema inmune para reconocer y eliminar células transformadas que forman los tumores, esta teoría fue refutada y volvió a resurgir varias veces (Burnet 1970). Posteriormente, con los avances tecnológicos se realizaron estudios en modelos murinos que permitieron demostrar que una respuesta inmune en la cual existe una carencia de células como linfocitos (células T, células B y células NK) o citocinas (caso particular de la Interleucina 12 y del Interferón- $\gamma$ ) se asocia con el desarrollo de tumores espontáneos, inducidos por agentes químicos o infecciosos como virus (Nishizuka *et al.*, 1965; Burstein & Law, 1971; Sanford *et al.*, 1973; Stutman, 1975; Dighe *et al.*, 1994; Kaplan *et al.*, 1998; Smyth *et al.*, 2000<sup>a</sup>; Smyth *et al.*, 2000<sup>b</sup>; Girardi *et al.*, 2001; Shankaran *et al.*, 2001; Street *et al.*, 2002). Esta hipótesis fue evaluada después en humanos y se observó que pacientes que padecen enfermedades autoinmunes o se encuentran en tratamiento con fármacos inmunosupresores, tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer (Knuth *et al.*, 1984; van der Bruggen *et al.*, 1991; Sahin *et al.*, 1995). En la actualidad, parte de las nuevas terapias contra tumores malignos tienen como objetivo modular la respuesta inmune para eliminar de forma efectiva a las células transformadas (Korman *et al.*, 2006). Entre las terapias más prometedoras se incluye el bloqueo de puntos de control inmunológico (ejemplos vía PD-1/ PD-L1 y CTLA-4), administración de citocinas (IL-2, Interleucina-2 y GM-CSF, Factor

Estimulante de Colonias de Granulocitos y Macrófagos), TILs adoptivos (Linfocitos T Infiltrantes del Tumor), y CAR-Ts (células T Genéticamente Modificadas que expresan Receptores de células T específicos TCRs o receptores de Antígenos Quiméricos CARs) (Hamdan & Cerullo, 2023). La selección de la mejor opción terapéutica para cada paciente en gran medida del estadio clínico, tipo de tumor y del microambiente tumoral, así como de la respuesta a los tratamientos convencionales (quimioterapia o radioterapia).

## **Reconocimiento y eliminación de las células tumorales por parte de la respuesta inmune**

El sistema inmune está conformado por células de la inmunidad innata (macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, células NK, entre otras) y células de la inmunidad adaptativa (linfocitos T y linfocitos B). Las primeras proporcionan mecanismos de defensa rápidos frente a los tumores, mientras que las segundas responden después y de forma más específica, lo cual requiere tiempo y conduce a la generación de memoria inmunológica. Ambos tipos de respuestas están coordinadas y trabajan en conjunto para evitar el desarrollo del cáncer (Ver Figura 1) (Hellstrom *et al.*, 1968; Herberman & Holden, 1978; Boon *et al.*, 1995; Anichini *et al.*, 1999; Girardi *et al.*, 2001; Schlosser *et al.*, 2019).

### **Reconocimiento de las células tumorales**

Durante el proceso de transformación maligna, se generan cambios en la expresión de antígenos que diferencian a las células tumorales de una célula sana, lo cual favorece el reconocimiento por parte del sistema inmune (Robbins *et al.*, 2013). Existen diferentes tipos de antígenos que pueden ser reconocidos por las células de la respuesta inmune. Moléculas como las fosfatidilserinas o calreticulinas se expresan en las células tumorales y actúan como señales profagocíticas (Feng *et al.*, 2015; Vallabhapurapu *et al.*, 2015).

Todas las células que sufren un proceso de estrés pueden sufrir un tipo de muerte “denominada muerte inmunológica”, en la cual la muerte de la célula es acompañada por la secreción de moléculas denominadas patrones moleculares asociados a daño (DAMPs, por sus siglas en inglés *Damage-Associated Molecular Patterns*) (Galluzzi *et al.*, 2020). Estas moléculas pueden activar al sistema inmune y funcionar como moléculas de alerta para las células inmunes innatas. Los DAMPs son identificados por los PRRs (Receptores de Reconocimiento de Patrón) expresados en células como macrófagos, neutrófilos y células dendríticas (Matzinger, 1994; Bluwstein *et al.*, 2013; Gong *et al.*, 2020).

Las células tumorales presentan una alta expresión de proteínas de choque térmico que pueden ser captadas por las células dendríticas, procesadas y presentadas a los linfocitos CD8; un ejemplo es el de la proteína de choque térmico Hsp70 (Proteína de Choque Térmico (HSP) derivada de tumores70) (Noessner *et al.*, 2002). Por otra parte, se ha reportado que la HSP70 también media la activación de las células NK y favorece la citotoxicidad *in vitro* (Gross *et al.*, 2008).

Debido a la gran cantidad de mutaciones en el genoma de las células tumorales, se incrementa la expresión de proteínas de expresión nula o baja en células sanas. Un ejemplo es el caso de la proteína NY-ESO-1 (Carcinoma de Células Escamosas de Esófago de Nueva York 1) presente en las células germinales o placentarias, la cual se sobreexpresa en varios tipos de cáncer como melanoma, sarcoma y algunos tipos de cáncer de pulmón, mama, ovario, entre otros (Jungbluth *et al.*, 2001; Satie *et al.*, 2002; Woloszynska-Read *et al.*, 2008, Thomas *et al.*, 2018). Las células tumorales también producen nuevas proteínas incompletas, no funcionales o defectuosas que son identificadas por el sistema inmune, estas se conocen como neoantígenos y son producidas por las células tumorales a causa de las mutaciones genómicas, variantes transcriptómicas aberrantes y modificaciones postraduccionales (Yarchoan *et al.*, 2017; Smith *et al.*, 2019). Actualmente, los neoantígenos son ampliamente estudiados con el propósito de diseñar vacunas personalizadas (vacunas peptídicas, de ácido nucleico y de células dendríticas). También los neoantígenos más inmunogénicos son usados como blancos en terapias celulares adoptivas que emplean TILs (Linfocitos Infiltrantes de Tumores) autólogos expandidos *in vitro* sin modificaciones genéticas y las células inmunes genéticamente modificadas TCRs (Receptor de Células T) o CARs (Receptores de Antígenos Quiméricos) (Liu *et al.*, 2019; Yamamoto & Restifo, 2019; Paijens *et al.*, 2021). Por último, también se han desarrollado terapias basadas en anticuerpos contra neoantígenos con diversos propósitos, por ejemplo, los anticuerpos conjugados con fármacos que son dirigidos contra un neoantígeno siendo más efectiva la administración del fármaco al sitio del tumor.

### **Células fagocíticas**

Las células fagocíticas (monocito/macrófago, célula dendrítica, neutrófilo, mastocito y células B), se encargan de capturar los restos de las células apoptóticas y degradarlos (Feng *et al.*, 2019). Por ejemplo, los macrófagos reconocen los DAMPs en los restos de células transformadas y las fagocitan, de esta manera eliminan restos de células tumorales. Los macrófagos asociados a tumores (TAMs) están compuestos por dos poblaciones con fenotipos distintos: M1 (macrófagos activados clásicamente) y M2 (macrófagos activados alternativamente) (Mills *et al.*, 2000). La polarización a cada subtipo depende de diferentes estímulos (Shapouri-Moghaddam *et al.*, 2018). La estimulación con IFN- $\gamma$  y/o lipopolisacáridos bacterianos favorece la polarización a un M1, el cual tiene un rol proinflamatorio y antitumoral debido a que presentan una alta expresión de moléculas del MHC, lo que favorece la presentación de antígenos tumorales; genera óxido nítrico, especies reactivas de oxígeno y nitrógeno. Además, los macrófagos M1, secretan una gran diversidad de citocinas como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-18 e IL-23, que favorece la respuesta inmune contra el tumor (Duan & Luo, 2021). Por otra parte, la polarización a un M2 (antiinflamatorio) se asocia a citocinas como IL-4 e IL-13, además, participa en la remodelación y regeneración de tejidos, cicatrización de heridas mediante la producción de arginasa/ornitina, EGF, VEGF y TGF- $\beta$ . En cáncer los M2 favorecen el crecimiento tumoral regulando a la baja la respuesta inmunológica (Mantovani *et al.*, 2013; Mills & Ley, 2014; Duan & Luo, 2021). Los TAMs son en su mayoría macrófagos del tipo M2 por lo cual la presencia de estas células se asocia con la progresión del tumor, mal pronóstico y resistencia a la inmunoterapia (Gao & Wang, 2022).



Otro tipo de célula fagocítica son las células dendríticas, que tienen la función primordial de capturar antígenos tumorales, fagocitarlos, degradarlos y montarlos en moléculas del MHC. Estas células después viajan a los ganglios linfáticos que drenan el tumor y presentan los antígenos en las moléculas del MHC a los linfocitos T CD4 (conocidos como cooperadores por su función para coordinar las respuestas inmunes) y linfocitos T CD8 (con funciones citotóxicas que permite destruir las células tumorales). Este proceso de presentación de antígenos permite la activación de los linfocitos T y la expansión de clonas de las células T CD4 o CD8 antígeno específicas (Nussenzweig *et al.*, 1980; Albert & Bhardwaj, 1998; Steinman, 2012). Las células dendríticas pueden ser clasificadas como convencionales o clásicas (cDC) y plasmocitoides (pDC). Las cDC a su vez se clasifican en cDC1 y cDC2 (Del Prete *et al.*, 2023). Las cDC1 se especializan principalmente en el procesamiento y presentación cruzada de antígenos derivados de células tumorales necróticas y apoptóticas asociados a moléculas del MHC I a los linfocitos T CD8 (See *et al.*, 2017). Existe una correlación entre la proporción de cDC1 en el tumor y la supervivencia y respuesta al tratamiento en pacientes con cáncer. Por su parte, las cDC2 presentan antígenos asociados al MHC II a las células T CD4 para promover la polarización de las células T helper a un perfil Th1, Th2 y Th17, con una diversidad de funciones distintas en cáncer (Plesca *et al.*, 2022). Una mayor frecuencia de cDC2s se correlaciona con una mayor infiltración de células T CD4 en melanoma (Binnewies *et al.*, 2019). En lo que respecta a las células dendríticas plasmocitoides, son las principales productoras de interferones tipo I (IFN), citocina que tienen un rol importante en cáncer al modular la respuesta inmune para eliminar el tumor (Reizis, 2019). Además, las pDC expresan moléculas del MHC II por lo cual, también contribuyen en la presentación de antígenos a las células T CD4 (Siegal *et al.*, 1999).

Los neutrófilos son una población de células fagocíticas que representan una parte importante del infiltrado de células inmunes en el microambiente tumoral de diversos tipos de cáncer, incluyendo cáncer colorrectal, de cáncer de cérvix, cáncer de pulmón de células no pequeñas, entre otros (Rao *et al.*, 2012; Carus *et al.*, 2013; Rakae *et al.*, 2016). La producción del Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos (G-CSF) de los tumores, favorece la liberación de neutrófilos en la circulación incrementando sus proporciones en sangre (Jablonska *et al.*, 2017; Furumaya *et al.*, 2020). Además, las células tumorales también pueden secretar IL-8 que atrae a los neutrófilos y otras células mieloides al microambiente tumoral (Gonzalez-Aparicio & Alfaro, 2020). Los neutrófilos asociados a tumores tienen la capacidad de inducir citotoxicidad directa e inhibición de la metástasis, sin embargo, representan una población heterogénea de células que pueden tener tanto un papel antitumoral como protumoral en cáncer (Shaul & Fridlender, 2019). En modelos murinos los neutrófilos se clasifican como neutrófilos antitumorales (N1) o neutrófilos promotores de tumores (N2) (Fridlender *et al.*, 2009). En sangre periférica de pacientes con cáncer se han identificado tres poblaciones de neutrófilos clasificados de acuerdo con sus densidades tras el aislamiento por centrifugación: neutrófilos maduros de alta densidad (HDN), neutrófilos maduros de baja densidad (LDN maduros) y neutrófilos inmaduros de baja densidad (LDN inmaduros) (Sagiv *et al.*, 2015; Shaul & Fridlender, 2019). Los HDN tienen un efecto antitumoral y son similares a los N1, mientras que los LDNs maduros o LDNs inmaduros son protumorales (Sagiv *et al.*, 2015).

Los mastocitos son otra población de células que recientemente ha sido estudiada en el contexto del cáncer, debido a que pueden tener un rol dual (protumoral o antitumoral) o simplemente nulo dependiendo del tipo de tumor y localización en el microambiente tumoral (Varricchi *et al.*, 2017). Por ejemplo, se ha observado que tienen un papel protumoral en cáncer gástrico, de tiroides, páncreas, vejiga, carcinoma de células de Merke, linfoma de Hodgkin y no Hodgkin; incluso pueden asociarse con un mal pronóstico de la enfermedad (Agata *et al.*, 1996; Yano *et al.*, 1999; Beer *et al.*, 2008; Melillo *et al.*, 2010; Rabenhorst *et al.*, 2012; Andersen *et al.*, 2016; Rao *et al.*, 2016), mientras que en cáncer de mama tienen funciones antitumorales (Dabiri *et al.*, 2004). La actividad antitumoral de los mastocitos está mediada por la liberación de ROS y TNF- $\alpha$  que tienen un efecto citotóxico y la liberación de heparina e IL-9 que inhibe el crecimiento tumoral. Además, la liberación de histamina contribuye a la maduración de las células dendríticas (Varricchi *et al.*, 2017).

### **Células B y el papel de los anticuerpos en cáncer**

Los linfocitos B tienen una función importante en cáncer al ser células presentadoras de antígenos a los linfocitos T CD4 y células productoras de anticuerpos (Chen & Jensen 2008; DiLillo *et al.*, 2010). Para que una célula B se active primero debe reconocer el antígeno tumoral por medio de su BCR, ese antígeno después es procesado y presentado a las células T CD4. Esta interacción proporciona las señales coestimuladoras necesarias para completar la activación de las células B que permite su expansión clonal, lo que genera una población de células B idénticas con especificidad para el mismo antígeno y capaces de producir anticuerpos. Algunas de las células B activadas se diferencian en células plasmáticas productoras de una mayor cantidad de anticuerpos (LeBien & Tedder, 2008). Los anticuerpos son moléculas solubles que tienen la capacidad de reconocer y unirse al antígeno en cuestión. Los anticuerpos reconocen al antígeno a través de una interacción química altamente específica y complementaria entre las moléculas del sitio de unión al antígeno (presente en el anticuerpo) y la estructura química del antígeno.

Las funciones de los anticuerpos en cáncer son diversas, al unirse a las células tumorales permiten que los macrófagos y las células dendríticas capten los antígenos tumorales, ya que inducen la fagocitosis (Anderson *et al.*, 1990; Ravetch & Bolland, 2001; Tan & Long, 2022). También promueven la Citotoxicidad Celular Dependiente de Anticuerpos (ADCC, por sus siglas en inglés citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos), proceso en el cual los anticuerpos unidos al tumor son reconocidos por células citotóxicas como las NK (*Natural Killer*); lo que lleva a la liberación de moléculas que inducen la muerte de la célula tumoral (Titus *et al.*, 1987; Sondel & Hank, 2001; Bruhns, 2012).

Los anticuerpos unidos a las células tumorales también favorecen el reconocimiento por parte del sistema del complemento, un grupo de proteínas que forman un complejo de ataque a la membrana de las células tumorales que conduce a la lisis y destrucción celular (Kolev *et al.*, 2022). Sin embargo, la función de los anticuerpos no siempre es benéfica en cáncer, ya que los anticuerpos pueden unirse a diversos antígenos solubles liberados por las células tumorales, lo que favorece la formación de complejos inmunes circulantes que tienen implicaciones negativas (Gunderson & Coussens, 2013; Tan & Long, 2022). En un modelo murino de carcinoma de células



escamosas se observó la acumulación de los complejos inmunes en el estroma del tejido tumoral, lo que favoreció el reclutamiento de células mieloides protumorales (Andreu *et al.*, 2010).

### **Linfocitos citotóxicos y células T CD4**

Existen dos tipos de células citotóxicas por excelencia, las células Asesinas Naturales (NK) y los linfocitos T CD8 (contraparte de la inmunidad adaptativa) (West *et al.*, 1977). Ambas células destruyen a las células transformadas por medio de la secreción de gránulos cargados de granzimas y perforinas, las cuales inducen la muerte de la célula blanco (Sykulev *et al.*, 1996; Barry & Bleackley, 2002).

Las células NK pertenecen al grupo de células linfoides innatas y se caracterizan por la expresión del factor de transcripción Eomesodermina (EOMES) (Cherrier *et al.*, 2018). A diferencia de las células T CD8 que expresan receptores clonotípicos específicos de antígeno, las células NK están equipadas con un arsenal de receptores de activación o inhibición codificados por la línea germinal, los cuales reconocen sus ligandos afines en las células sanas, infectadas y transformadas (Karre, 1997; Diefenbach & Raulet, 1999; Bryceson *et al.*, 2006; Lanier, 2008). Las células tumorales pueden expresar moléculas que son reconocidas por los receptores de activación, por ejemplo, MICA (ligando de activación para el receptor NKG2D) que se sobreexpresa en las células en situaciones de estrés. El reconocimiento de MICA por NKG2D induce la activación en la célula NK y se inicia la secreción de los gránulos citotóxicos. Las células NK también se activan ante la ausencia de moléculas del MHC I (un mecanismo común desarrollado por parte de los tumores para la evasión del reconocimiento por linfocitos T CD8) (Karre, 1997). Existe una gran diversidad de receptores de activación, dentro de los más estudiados se encuentran los miembros de la familia de los NCRs (Receptores de Citotoxicidad Natural, como NKp30, NKp44, y NKp46), y los miembros de la familia NKG2 (NKG2C y NKG2D). Los principales receptores de inhibición incluyen a los miembros de la familia de los KIR (Receptores Tipo Inmunoglobulina de las células NK) y NKG2A (miembro de la familia NKG2) (Nersesian *et al.*, 2023). La expresión y coexpresión de los diversos receptores está asociada con poblaciones de células NK con diferente estado de maduración y función. En cáncer la presencia de células NK infiltrantes de tumores se asocia con un buen pronóstico de la enfermedad. Por lo cual, en la actualidad la modulación de la respuesta mediada por células NK es un importante blanco terapéutico en cáncer. Las principales estrategias incluyen la inducción de la activación de las células NK administrando a los pacientes anticuerpos monoclonales para incrementar la ADCC, BiKEs (Activadores de Células Asesinas Biespecíficos), células NK expandidas *ex vivo* y CAR-NK (Liu *et al.*, 2020; Dixon *et al.*, 2021).

En lo que respecta a los linfocitos T CD8, reconocen a las células tumorales de forma específica. Su activación depende del reconocimiento de antígenos presentados en moléculas del MHC I. Este proceso de presentación ocurre en los ganglios linfáticos cercanos al tumor y para que la célula T CD8 se active se requiere de otras señales coestimuladoras (CD28 o NKG2D) y de citocinas producidas por la célula dendrítica. Este proceso induce la proliferación, expansión clonal y diferenciación de las células T CD8 vírgenes a células efectoras, donde posteriormente, las clonas de células T CD8 migran al sitio del tumor, reconocen el antígeno en las células tumorales y liberan

sus gránulos citotóxicos para eliminar a la célula tumoral. Las células T también se caracterizan por la producción de citocinas como IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  (Koh *et al.*, 2023).

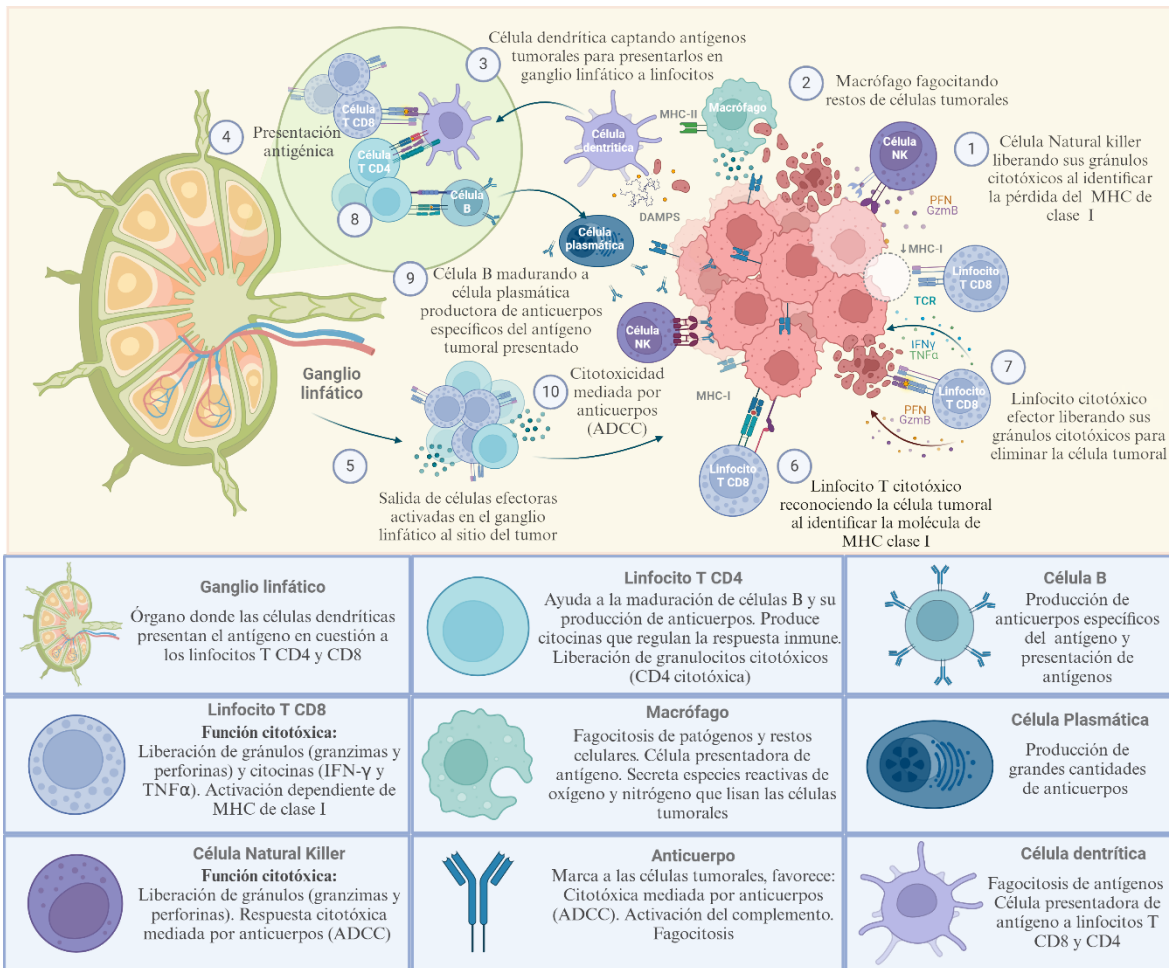
Existen otras células que tienen funciones citotóxicas en cáncer, por ejemplo, la función antitumoral de las células T CD4 no solo depende de su capacidad para activar directamente a los linfocitos T CD8, sino también de la activación de macrófagos y células NK. Por otra parte, existe una población de células T CD4 citotóxicas que son capaces de secretar granzimas de una forma similar a los linfocitos T CD8, otro ejemplo es el caso de los linfocitos B que pueden atacar directamente a las células tumorales utilizando granzima B y por medio del ligando TRAIL (Ligando Inductor de Apoptosis Relacionado con TNF) que va a inducir la muerte de las células tumorales al interactuar con su molécula afín (Van-Leeuwen *et al.*, 2004; Quezada *et al.*, 2010; Janjic *et al.*, 2022). Aunado a estas respuestas citotóxicas, los macrófagos liberan especies reactivas de oxígeno y especies reactivas de nitrógeno que contribuyen a la destrucción de las células cancerosas.

### **Mecanismos de evasión de la respuesta inmune en cáncer**

A pesar de que el sistema inmune está conformado por células capaces de eliminar a las células tumorales, se sabe que las células de nuestro sistema inmune también pueden editar el tumor al eliminar a las clonas de células tumorales más inmunogénicas, por lo tanto, las células menos inmunogénicas comienzan a proliferar sin que exista el freno mediado por el sistema inmune (Schreiber & Smyth, 2011). Esta idea es la base de la hipótesis de la inmunoección del cáncer, que consiste en tres fases distintas: eliminación, equilibrio y escape (Dunn *et al.*; 2002<sup>a</sup>; Dunn *et al.*, 2004<sup>b</sup>; Dunn *et al.*, 2004<sup>c</sup>; Vesely *et al.*, 2011). La fase de eliminación comprende la etapa en la cual el sistema inmune elimina a las células tumorales más inmunogénicas, mediante los mecanismos descritos en las secciones previas. En la fase de equilibrio las variantes de células que sobrevivieron a la eliminación por parte del sistema inmune pasan a esta etapa, donde las células de la inmunidad adaptativa controlan el crecimiento de las células tumorales y las mantienen en un estado funcional de latencia durante décadas (Aguirre-Ghiso, 2007). Mientras que, en la fase de escape, las células tumorales que no fueron eliminadas porque adquirieron mecanismos para evadir la respuesta inmune comienzan a proliferar rápidamente hasta formar tumores detectables y estadios avanzados de la enfermedad (Smyth *et al.*, 2006<sup>a</sup>).

Algunos mecanismos que utilizan los tumores para evadir la respuesta inmune es la pérdida de la expresión de antígenos tumorales, lo que evita que sean identificados por las células inmunes. Por ejemplo, los tumores reducen la expresión de moléculas del MHC I, lo que impide la detección por parte de las células T como se describió previamente (Dhatchinamoorthy *et al.*, 2021). También secretan metaloproteasas que cortan los ligandos de activación de las células NK, un claro ejemplo es el corte proteolítico de MICA, de esta manera las células tumorales escapan de la eliminación por parte de las células NK (Deng *et al.*, 2015; Xing & Ferrari de Andrade, 2020). Algunos tumores secretan citocinas que suprimen las respuestas inmunes y crean un microambiente tumoral inmunosupresor (por ejemplo, IL-10 y TGF- $\beta$ , Factor de crecimiento transformante-beta). Algunas de las funciones de la IL-10 son la disminución de la expresión de moléculas del MHC II en células presentadoras de antígeno, mientras que

el TGF- $\beta$  inhibe la activación de células T y células NK (Fischer *et al.*, 1992; Lazar-Molnar *et al.*, 2000). El microambiente tumoral inmunosupresor favorece la expansión de células T o B reguladoras (variantes de las células T CD4 o B con la función de inhibir la activación de otras células inmunes y sus funciones) (Mauri & Bosma, 2012; Togashi *et al.*, 2019). Otro mecanismo de evasión de las células tumorales es la expresión de moléculas como PD-L1 (presente en el tumor) que al interactuar con su receptor PD-1 (expresado en los linfocitos B, células T CD8, células T CD4, células NK, entre otras) inhibe la función de las células inmunes (Agata *et al.*, 1996; Liu *et al.*, 2021). La constante estimulación con este tipo de moléculas inhibitorias, aunado a un microambiente supresor, hipoxia y la presencia de antígenos tumorales induce un proceso en las células T CD8 conocido como agotamiento, en el cual, las células T comienzan a perder de forma gradual sus funciones y no pueden destruir a las células cancerosas (Wherry, 2011).



**Figura 1. Respuesta inmune frente al cáncer.**

Las diferentes células y moléculas que forman el sistema inmune como macrófagos, células dendríticas, células NK, linfocitos T (CD4 y CD8) y células B, trabajan en conjunto para eliminar a las células que forman

los tumores. Las células transformadas pueden expresar moléculas denominadas antígenos que inducen una respuesta inmune. Por un lado, (1) las células del sistema inmune innato como las células NK liberan sus gránulos citotóxicos (con granzimas y perforinas) al identificar células transformadas. Por otro lado, (2) los macrófagos identifican antígenos, fagocitan los restos de células tumorales y los presentan mediante moléculas del MHC clase I y II. (3) De manera similar, las células dendríticas captan estos antígenos tumorales para presentarlos a linfocitos T CD4 y CD8 en los ganglios linfáticos cercanos al tumor. Siendo este paso la unión entre el sistema inmune innato y adaptativo. (4) Esta presentación antigénica se da mediante la unión del TCR con la molécula del MHC I para los linfocitos T CD8 y del MHC II para linfocitos T CD4. (5) Esto genera la expansión clonal y la migración de células T (CD4 o CD8) efectoras al sitio del tumor. (6) Una vez en el sitio del tumor, los linfocitos T CD8 reconocen la célula tumoral al identificar la molécula del MHC I. (7) De esta manera los linfocitos efectoras se activan y liberan sus gránulos citotóxicos (granzimas y perforinas) y citocinas (IFN- $\gamma$ , Interferon- $\gamma$  y TNF, Tumor Necrosis Factor) para eliminar a la célula tumoral. (8) Las células B identifican antígenos presentes en las células tumorales, los fagocitan y presentan a las células T CD4. Esta interacción favorece la activación de las células B. (9) La cooperación con las células CD4, favorece la maduración de las células B a células plasmáticas, productoras de grandes cantidades de anticuerpos. (10) Finalmente, los anticuerpos producidos por estas células se unen a los antígenos tumorales contra los cuales fueron generados y permiten la fagocitosis por parte de células fagocíticas o la citotoxicidad mediada por anticuerpos por parte de las células NK.

Imagen realizada en Biorender.

## Conclusiones

El sistema inmune está conformado por células y moléculas que en conjunto pueden evitar el desarrollo del cáncer al identificar y destruir a las células cancerosas. Sin embargo, los tumores pueden adquirir mutaciones que les permiten secretar citocinas o expresar moléculas moduladoras de la respuesta inmune que pueden usar a su favor para seguir proliferando sin ser eliminados. Por ende, las investigaciones sobre el cáncer se han ido enfocando en el estudio de los mecanismos de evasión del sistema inmunológico por parte de los tumores para un mayor entendimiento de la interacción entre las células inmunes con el microambiente tumoral, con la finalidad de elaborar y dirigir inmunoterapias que permitan modificar la respuesta inmune ya sea revigorizando las células o modificándolas para que tengan un reconocimiento específico de las células tumorales, para que de esta manera sea más eficaz la eliminación de los tumores. Será de gran interés que otros estudios evalúen los cambios en el microambiente tumoral, el perfil de expresión de receptores de inhibición y activación con potencial terapéutico, así como citocinas que permitan la activación de las células citotóxicas o polarización a un perfil antitumoral.

## Contribución de los autores

Conceptualización del trabajo: S.I.F., O.L.P.C.; Escritura y preparación del manuscrito: G.A.M.S., S.I.F.; Redacción, revisión y edición: G.A.M.S., S.I.F., O.L.P.C.; Realización y edición de la figura: G.A.M.S., S.I.F., O.L.P.C.

“Todos los autores de este manuscrito han leído y aceptado la versión publicada del mismo.”

## Agradecimientos

Agradecimiento al apoyo otorgado por el programa de estancias postdoctorales por México CONAHCYT.

## Conflicto de interés

“Los autores declaran no tener conflicto de interés”.

## Referencias

- Agata, Y., Kawasaki, A., Nishimura, H., Ishida, Y., Tsubata, T., Yagita, H., & Honjo, T. (1996). Expression of the PD-1 antigen on the surface of stimulated mouse T and B lymphocytes. *International Immunology*, 8(5), 765-772. <https://doi.org/10.1093/intimm/8.5.765>
- Aguirre-Ghiso, J. A. (2007). Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy. *Nature Reviews Cancer*, 7(11), 834-846. <https://doi.org/10.1038/nrc2256>
- Albert, M. L., Sauter, B., & Bhardwaj, N. (1998). Dendritic cells acquire antigen from apoptotic cells and induce class I-restricted CTLs. *Nature*, 392(6671), 86-89. <https://doi.org/10.1038/32183>
- Andersen, M. D., Kamper, P., Nielsen, P. S., Bendix, K., Riber-Hansen, R., Steiniche, T., Hamilton-Dutoit, S., Clausen, M., & d'Amore, F. (2016). Tumour-associated mast cells in classical Hodgkin's lymphoma: correlation with histological subtype, other tumour-infiltrating inflammatory cell subsets and outcome. *European Journal Haematology*, 96(3), 252-259. <https://doi.org/10.1111/ejh.12583>
- Anderson, C. L., Shen, L., Eicher, D. M., Wewers, M. D., & Gill, J. K. (1990). Phagocytosis mediated by three distinct Fc gamma receptor classes on human leukocytes. *Journal of Experimental Medicine*, 171(4), 1333-1345. <https://doi.org/10.1084/jem.171.4.1333>
- Anderson, N. M., & Simon, M. C. (2020). The tumor microenvironment. *Current Biology*, 30(16), R921-R925. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.06.081>
- Andreu, P., Johansson, M., Affara, N. I., Pucci, F., Tan, T., Junankar, S., Korets, L., Lam, J., Tawfik, D., DeNardo, D. G., Naldini, L., de Visser, K. E., De Palma, M., & Coussens, L. M. (2010). FcRgamma activation regulates inflammation-associated squamous carcinogenesis. *Cancer Cell*, 17(2), 121-134. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.12.019>
- Anichini, A., Molla, A., Mortarini, R., Tragni, G., Bersani, I., Di Nicola, M., Gianni, A. M., Pilotti, S., Dunbar, R., Cerundolo, V., & Parmiani, G. (1999). An Expanded Peripheral T Cell Population to a Cytotoxic T Lymphocyte (CtI)-Defined, Melanocyte-Specific Antigen in Metastatic Melanoma Patients Impacts on Generation of Peptide-Specific CtIs but Does Not Overcome Tumor Escape from Immune Surveillance in Metastatic Lesions. *The Journal of Experimental Medicine*, 190, 651- 668. <https://doi.org/10.1084/jem.190.5.651>
- Barry, M., & Bleackley, R. C. (2002). Cytotoxic T lymphocytes: all roads lead to death. *Nature Reviews Immunology*, 2(6), 401-409. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri819>
- Beer, T. W., Ng, L. B., & Murray, K. (2008). Mast cells have prognostic value in Merkel cell



- carcinoma. *The American Journal Dermatopathology*, 30(1), 27-30. <https://doi.org/10.1097/dad.0b013e31815c932a>
- Binnewies, M., Mujal, A. M., Pollack, J. L., Combes, A. J., Hardison, E. A., Barry, K. C., Tsui, J., Ruhland, M. K., Kersten, K., Abushawish, M. A., Spasic, M., Giurintano, J. P., Chan, V., Daud, A. I., Ha, P., Ye, C. J., Roberts, E. W., & Krummel, M. F. (2019). Unleashing Type-2 Dendritic Cells to Drive Protective Antitumor CD4(+) T Cell Immunity. *Cell*, 177(3), 556-571 e516. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30955881/>
- Bluwstein, A., Kumar, N., Léger, K., Traenkle, J., Oostrum, J. V., Rehrauer, H., Baudis, M., & Hottiger, M. O. (2013). PKC signaling prevents irradiation-induced apoptosis of primary human fibroblasts. *Cell Death & Disease*, 4(2), e498-e498. <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.15>
- Boon, T., Gajewski, T. F., & Coulie, V. (1995). From defined human tumor antigens to effective immunization? *Immunology Today*, 16(7), 334-336. [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(95\)80149-9](https://doi.org/10.1016/0167-5699(95)80149-9)
- Bosch, F. X., Manos, M. M., Munoz, N., Sherman, M., Jansen, A. M., Peto, J., Schiffman, M. H., Moreno, V., Kurman, R., & Shah, K. V. (1995). Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *Journal of the National Cancer Institute*, 87(11), 796-802. <https://doi.org/10.1093/jnci/87.11.796>
- Bruhns, P. (2012). Properties of mouse and human IgG receptors and their contribution to disease models. *Blood*, 119(24), 5640-5649. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-01-380121>
- Bryceson, Y. T., March, M. E., Ljunggren, H.-G., & Long, E. O. (2006). Synergy among receptors on resting NK cells for the activation of natural cytotoxicity and cytokine secretion. *Blood*, 107(1), 159-166. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-04-1351>
- Burnet, F. M. (1970). The concept of immunological surveillance. *Progrès de la recherche expérimentale des tumeurs*, 13, 1-27. <https://doi.org/10.1159/000386035>
- Burnet, M. (1964). Immunological Factors in the Process of Carcinogenesis. *British Medical Bulletin*, 20, 154-158. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a070310>
- Burstein, N. A., & Law, L. W. (1971). Neonatal thymectomy and non-viral mammary tumours in mice. *Nature*, 231(5303), 450-452. <https://doi.org/10.1038/231450a0>
- Carus, A., Ladekarl, M., Hager, H., Nedergaard, B. S., & Donskov, F. (2013). Tumour-associated CD66b+ neutrophil count is an independent prognostic factor for recurrence in localised cervical cancer. *British Journal of Cancer*, 108(10), 2116-2122. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.167>
- Chen, X., Chen, J., Zhang, W., Sun, R., Liu, T., Zheng, Y., & Wu, Y. (2017). Prognostic value of diametrically polarized tumor-associated macrophages in multiple myeloma. *Oncotarget*, 8(68), 112685-112696. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22340>
- Chen, X., & Jensen, P. E. (2008). The role of B lymphocytes as antigen-presenting cells. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 56(2), 77-83. <https://doi.org/10.1007/s00005-008-0014-5>
- Cherrier, D. E., Serafini, N., & Di Santo, J. P. (2018). Innate Lymphoid Cell Development: A T Cell Perspective. *Immunity*, 48(6), 1091-1103. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.05.010>
- Clemente, C. G., Mihm Jr, M. C., F. A. C. P., Bufalino, R., Zurrida, S., Collini, P., & Cascinelli, N. (1996). Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. *Cancer*, 77(7), 1303-1310. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-)



- [0142\(19960401\)77:7%3C1303::aid-cnrcr12%3E3.0.co;2-5](https://doi.org/10.1093/jnci/djr483)
- Cogliano, V. J., Baan, R., Straif, K., Grosse, Y., Lauby-Secretan, B., El Ghissassi, F., Bouvard, V., Benbrahim-Tallaa, L., Guha, N., Freeman, C., Galichet, L., & Wild, C. P. (2011). Preventable exposures associated with human cancers. *Journal of the National Cancer Institute*, 103(24), 1827-1839. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr483>
- Dabiri, S., Huntsman, D., Makretsov, N., Cheang, M., Gilks, B., Bajdik, C., Gelmon, K., Chia, S., & Hayes, M. (2004). The presence of stromal mast cells identifies a subset of invasive breast cancers with a favorable prognosis. *Modern Pathology*, 17(6), 690-695. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800094>
- de Visser, K. E., & Joyce, J. A. (2023). The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth. *Cancer Cell*, 41(3), 374-403. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.02.016>
- Del Prete, A., Salvi, V., Soriani, A., Laffranchi, M., Sozio, F., Bosisio, D., & Sozzani, S. (2023). Dendritic cell subsets in cancer immunity and tumor antigen sensing. *Cellular & Molecular Immunology*, 20(5), 432-447. <https://doi.org/10.1038/s41423-023-00990-6>
- Deng, W., Gowen, B. G., Zhang, L., Wang, L., Lau, S., Iannello, A., Xu, J., Rovis, T. L., Xiong, N., & Raulet, D. H. (2015). Antitumor immunity. A shed NKG2D ligand that promotes natural killer cell activation and tumor rejection. *Science*, 348(6230), 136-139. <https://doi.org/10.1126/science.1258867>
- Dhatchinamoorthy, K., Colbert, J. D., & Rock, K. L. (2021). Cancer Immune Evasion Through Loss of MHC Class I Antigen Presentation. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.636568>
- Diefenbach, A., & Raulet, D. H. (1999). Natural killer cells: stress out, turn on, tune in. *Current Biology*, 9(22), R851-853. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(00\)80044-5](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(00)80044-5)
- Dighe, A. S., Richards, E., Old, L. J., & Schreiber, R. D. (1994). Enhanced in vivo growth and resistance to rejection of tumor cells expressing dominant negative IFN gamma receptors. *Immunity*, 1(6), 447-456. [https://doi.org/10.1016/1074-7613\(94\)90087-6](https://doi.org/10.1016/1074-7613(94)90087-6)
- DiLillo, D. J., Yanaba, K., & Tedder, T. F. (2010). B cells are required for optimal CD4+ and CD8+ T cell tumor immunity: therapeutic B cell depletion enhances B16 melanoma growth in mice. *The Journal of Immunology*, 184(7), 4006-4016. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903009>
- Dixon, K. J., Wu, J., & Walcheck, B. (2021). Engineering Anti-Tumor Monoclonal Antibodies and Fc Receptors to Enhance ADCC by Human NK Cells. *Cancers (Basel)*, 13(2). <https://doi.org/10.3390/cancers13020312>
- Duan, Z., & Luo, Y. (2021). Targeting macrophages in cancer immunotherapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1), 127. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00506-6>
- Dunn, G. P., Bruce, A. T., Ikeda, H., Old, L. J., & Schreiber, R. D. (2002<sup>a</sup>). Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nature Immunology*, 3(11), 991-998. <https://doi.org/10.1038/ni1102-991>
- Dunn, G. P., Old, L. J., & Schreiber, R. D. (2004<sup>b</sup>). The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*, 21(2), 137-148. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2004.07.017>
- Dunn, G. P., Old, L. J., & Schreiber, R. D. (2004<sup>c</sup>). The three Es of cancer immunoediting. *Annual Review of Immunology*, 22, 329-360. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.22.012703.104803>
- Dvorak, H. F. (1986). Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma

- generation and wound healing. *The New England Journal of Medicine*, 315(26), 1650-1659. <https://doi.org/10.1056/nejm198612253152606>
- Fearon, E. R. (1997). Human cancer syndromes: clues to the origin and nature of cancer. *Science*, 278(5340), 1043-1050. <https://doi.org/10.1126/science.278.5340.1043>
- Feng, M., Chen, J. Y., Weissman-Tsukamoto, R., Volkmer, J. P., Ho, P. Y., McKenna, K. M., Cheshier, S., Zhang, M., Guo, N., Gip, P., Mitra, S. S., & Weissman, I. L. (2015). Macrophages eat cancer cells using their own calreticulin as a guide: roles of TLR and Btk. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(7), 2145-2150. <https://doi.org/10.1073/pnas.1424907112>
- Feng, M., Jiang, W., Kim, B. Y. S., Zhang, C. C., Fu, Y.-X., & Weissman, I. L. (2019). Phagocytosis checkpoints as new targets for cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 19(10), 568-586. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0183-z>
- Fischer, J. R., Stehr, S., Lahm, H., Falk, W., Drings, P., & Krammer, P. H. (1992). Different Cytokines with Autocrine and Immunosuppressive Activities are Secreted by a Small-Cell Lung Cancer Cell Line. *Cytokines in Hemopoiesis, Oncology, and AIDS II*, Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-48715-6\\_15](https://doi.org/10.1007/978-3-642-48715-6_15)
- Fridlender, Z. G., Sun, J., Kim, S., Kapoor, V., Cheng, G., Ling, L., Worthen, G. S., & Albelda, S. M. (2009). Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF-beta: "N1" versus "N2" TAN. *Cancer Cell*, 16(3), 183-194. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.06.017>
- Furumaya, C., Martinez-Sanz, P., Bouti, P., Kuijpers, T. W., & Matlung, H. L. (2020). Plasticity in Pro- and Anti-tumor Activity of Neutrophils: Shifting the Balance. *Frontiers in Immunology*, 11, 2100. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02100>
- Galluzzi, L., Vitale, I., Warren, S., Adjemian, S., Agostinis, P., Martinez, A. B., Chan, T. A., Coukos, G., Demaria, S., Deutsch, E., Draganov, D., Edelson, R. L., Formenti, S. C., Fucikova, J., Gabriele, L., Gaip, U. S., Gameiro, S. R., Garg, A. D., Golden, E.,...Marincola, F. M. (2020). Consensus guidelines for the definition, detection and interpretation of immunogenic cell death. *The Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 8(1). <https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000337>
- Gao, J., Liang, Y., & Wang, L. (2022). Shaping Polarization Of Tumor-Associated Macrophages In Cancer Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, 13, 888713. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.888713>
- Garutti, M., Foffano, L., Mazzeo, R., Michelotti, A., Da Ros, L., Viel, A., Miolo, G., Zambelli, A., & Puglisi, F. (2023). Hereditary Cancer Syndromes: A Comprehensive Review with a Visual Tool. *Genes (Basel)*, 14(5). <https://doi.org/10.3390/genes14051025>
- Girardi, M., Oppenheim, D. E., Steele, C. R., Lewis, J. M., Glusac, E., Filler, R., Hobby, P., Sutton, B., Tigelaar, R. E., & Hayday, A. C. (2001). Regulation of cutaneous malignancy by gammadelta T cells. *Science*, 294(5542), 605-609. <https://doi.org/10.1126/science.1063916>
- Gong, T., Liu, L., Jiang, W., & Zhou, R. (2020). DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. *Nature Reviews Immunology*, 20(2), 95-112. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0215-7>
- Gonzalez-Aparicio, M., & Alfaro, C. (2020). Significance of the IL-8 pathway for immunotherapy. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 16(10), 2312-2317. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1696075>
- Gross, C., Holler, E., Stangl, S., Dickinson, A., Pockley, A. G., Asea, A. A., Mallappa, N., &

- Multhoff, G. (2008). An Hsp70 peptide initiates NK cell killing of leukemic blasts after stem cell transplantation. *Leukemia Research*, 32(4), 527-534. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2007.03.027>
- Gunderson, A. J., & Coussens, L. M. (2013). B cells and their mediators as targets for therapy in solid tumors. *Experimental Cell Research*, 319(11), 1644-1649. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2013.03.005>
- Hamdan, F., & Cerullo, V. (2023). Cancer immunotherapies: A hope for the incurable? *Frontiers in Molecular Medicine*, 3. <https://doi.org/10.3389/fmmed.2023.1140977>
- Hanahan, D. (2022). Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery*, 12(1), 31-46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-21-1059>
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, 100(1), 57-70. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81683-9)
- Hellström, I., Hellstrom, K. E., Pierce, G. E., & Yang, J. P. (1968). Cellular and humoral immunity to different types of human neoplasms. *Nature*, 220(5174), 1352-1354. <https://doi.org/10.1038/2201352a0>
- Herberman, R. B., & Holden, H. T. (1978). Natural cell-mediated immunity. *Advances in Cancer Research*, 27, 305-377. [https://doi.org/10.1016/s0065-230x\(08\)60936-7](https://doi.org/10.1016/s0065-230x(08)60936-7)
- Ho, W. W., Pittet, M. J., Fukumura, D., & Jain, R. K. (2022). The local microenvironment matters in preclinical basic and translational studies of cancer immunology and immunotherapy. *Cancer Cell*, 40(7), 701-702. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.05.016>
- Jablonska, J., Lang, S., Sionov, R. V., & Granot, Z. (2017). The regulation of pre-metastatic niche formation by neutrophils. *Oncotarget*, 8(67), 112132-112144. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22792>
- Jahn, A., Rump, A., Widmann, T. J., Heining, C., Horak, P., Hutter, B., Paramasivam, N., Uhrig, S., Geldon, L., Drukewitz, S., Kubler, A., Bermudez, M., Hackmann, K., Pormann, J., Wagner, J., Arlt, M., Franke, M., Fischer, J., Kowalzyk, Z.,...Klink, B. (2022). Comprehensive cancer predisposition testing within the prospective MASTER trial identifies hereditary cancer patients and supports treatment decisions for rare cancers. *Annals of Oncology*, 33(11), 1186-1199. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.008>
- Janjic, B. M., Kulkarni, A., Ferris, R. L., Vujanovic, L., & Vujanovic, N. L. (2022). Human B Cells Mediate Innate Anti-Cancer Cytotoxicity Through Concurrent Engagement of Multiple TNF Superfamily Ligands. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.837842>
- Jungbluth, A. A., Chen, Y.-T., Stockert, E., Busam, K. J., Kolb, D., Iversen, K., Coplan, K., Williamson, B., Altorki, N., & Old, L. J. (2001). Immunohistochemical analysis of NY-ESO-1 antigen expression in normal and malignant human tissues. *International Journal of Cancer*, 92(6), 856-860. <https://doi.org/10.1002/ijc.1282v>
- Kaplan, D. H., Shankaran, V., Dighe, A. S., Stockert, E., Aguet, M., Old, L.J., & Schreiber, R. D. (1998). Demonstration of an interferon gamma-dependent tumor surveillance system in immunocompetent mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(13), 7556-7561. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.13.7556>
- Karre, K. (1997). How to recognize a foreign submarine. *Immunological Reviews*, 155, 5-9. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.1997.tb00935.x>
- Knuth, A., Danowski, B., Oettgen, H. F., & Old, L. J. (1984). T-cell-mediated cytotoxicity against

- autologous malignant melanoma: analysis with interleukin 2-dependent T-cell cultures. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 81(11), 3511-3515. <https://doi.org/10.1073/pnas.81.11.3511>
- Koh, C. H., Lee, S., Kwak, M., Kim, B. S., & Chung, Y. (2023). CD8 T-cell subsets: heterogeneity, functions, and therapeutic potential. *Experimental & Molecular Medicine*, 55(11), 2287-2299. <https://doi.org/10.1038/s12276-023-01105-x>
- Kolev, M., Das, M., Gerber, M., Baver, S., Deschatelets, P., & Markiewski, M. M. (2022). Inside-Out of Complement in Cancer. *Frontiers in Immunology*, 13, 931273. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.931273>
- Korman, A. J., Peggs, K. S., & Allison, J. P. (2006). Checkpoint blockade in cancer immunotherapy. *Advances in Immunology*, 90, 297-339. [https://doi.org/10.1016/s0065-2776\(06\)90008-x](https://doi.org/10.1016/s0065-2776(06)90008-x)
- Kusakabe, M., Taguchi, A., Sone, K., Mori, M., & Osuga, Y. (2023). Carcinogenesis and management of human papillomavirus-associated cervical cancer. *International Journal Clinical Oncology*, 28(8), 965-974. <https://doi.org/10.1007/s10147-023-02337-7>
- Lambert, A. W., Pattabiraman, D. R., & Weinberg, R. A. (2017). Emerging Biological Principles of Metastasis. *Cell*, 168(4), 670-691. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.037>
- Lanier, L. L. (2008). Up on the tightrope: natural killer cell activation and inhibition. *Nature Immunology*, 9(5), 495-502. <https://doi.org/10.1038/ni1581>
- Lazar-Molnar, E., Hegyesi, H., Toth, S., & Falus, A. (2000). Autocrine and paracrine regulation by cytokines and growth factors in melanoma. *Cytokine*, 12(6), 547-554. <https://doi.org/10.1006/cyto.1999.0614>
- LeBien, T. W., & Tedder, T. F. (2008). B lymphocytes: how they develop and function. *Blood*, 112(5), 1570-1580. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-02-078071>
- Lichtenstein, P., Holm, N. V., Verkasalo, P. K., Iliadou, A., Kaprio, J., Koskenvuo, M., Pukkala, E., Skytthe, A., & Hemminki, K. (2000). Environmental and heritable factors in the causation of cancer-analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N The New England Journal of Medicine*, 343(2), 78-85. <https://doi.org/10.1056/nejm200007133430201>
- Liu, E., Marin, D., Banerjee, P., Macapinlac, H. A., Thompson, P., Basar, R., Kerbauy, L. N., Overman, B., Thall, P., Kaplan, M., Nandivada, V., Kaur, I., Nunez Cortes, A., Cao, K., Daher, M., Hosing, C., Cohen, E. N., Kebriaei, P., Mehta, R.,...Rezvani, K. (2020). "Use of CAR-Transduced Natural Killer Cells in CD19-Positive Lymphoid Tumors." *The New England Journal of Medicine*, 382(6), 545-553. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1910607>
- Liu, J., Chen, Z., Li, Y., Zhao, W., Wu, J., & Zhang, Z. (2021). PD-1/PD-L1 Checkpoint Inhibitors in Tumor Immunotherapy. *Frontiers in Pharmacology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.731798>
- Liu, S., Matsuzaki, J., Wei, L., Tsuji, T., Battaglia, S., Hu, Q., Cortes, E., Wong, L., Yan, L., Long, M., Miliotto, A., Bateman, N. W., Lele, S. B., Chodon, T., Koya, R. C., Yao, S., Zhu, Q., Conrads, T. P., Wang, J.,...Odunsi, K. (2019). Efficient identification of neoantigen-specific T-cell responses in advanced human ovarian cancer. *The Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 7(1), 156. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0629-6>
- Mantovani, A., Biswas, S. K., Galdiero, M. R., Sica, A., & Locati, M. (2013). Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. *The Journal of Pathology*, 229(2), 176-185. <https://doi.org/10.1002/path.4133>
- Matzinger, P. (1994). Tolerance, Danger, and the Extended Family. *Annual Review of Immunology*,



- 12(1), 991-1045. <https://doi.org/10.1146/annurev.iy.12.040194.005015>
- Mauri, C., & Bosma, A. (2012). Immune regulatory function of B cells. *Annual Review of Immunology*, 30, 221-241. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-074934>
- Melillo, R. M., Guarino, V., Avilla, E., Galdiero, M. R., Liotti, F., Prevete, N., Rossi, F. W., Basolo, F., Ugolini, C., de Paulis, A., Santoro, M., & Marone, G. (2010). Mast cells have a protumorigenic role in human thyroid cancer. *Oncogene*, 29(47), 6203-6215. <https://doi.org/10.1038/onc.2010.348>
- Mills, C. D., Kincaid, K., Alt, J. M., Heilman, M. J., & Hill, A. M. (2000). M-1/M-2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm. *The Journal of Immunology*, 164(12), 6166-6173. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.12.6166>
- Mills, C. D., & Ley, K. (2014). M1 and M2 macrophages: the chicken and the egg of immunity. *Journal of Innate Immunity*, 6(6), 716-726. <https://doi.org/10.1159/000364945>
- Neale, R. E., Lucas, R. M., Byrne, S. N., Hollestein, L., Rhodes, L. E., Yazar, S., Young, A. R., Berwick, M., Ireland, R. A., & Olsen, C. M. (2023). The effects of exposure to solar radiation on human health. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 22(5), 1011-1047. <https://doi.org/10.1007/s43630-023-00375-8>
- Nersesian, S., Carter, E. B., Lee, S. N., Westhaver, L. P., & Boudreau, J. E. (2023). Killer instincts: natural killer cells as multifactorial cancer immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, 14, 1269614. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1269614>
- Nishizuka, Y., Nakakuki, K., & Usui, M. (1965). Enhancing Effect of Thymectomy on Hepatotumorigenesis in Swiss Mice following Neonatal Injection of 20-Methylcholanthrene. *Nature*, 205(4977), 1236-1238. <https://doi.org/10.1038/2051236b0>
- Noessner, E., Gastpar, R., Milani, V., Brandl, A., Hutzler, P. J., Kuppner, M. C., Roos, M., Kremmer, E., Asea, A., Calderwood, S. K., & Issels, R. D. (2002). Tumor-derived heat shock protein 70 peptide complexes are cross-presented by human dendritic cells. *Journal of Immunology*, 169(10), 5424-5432. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.10.5424>
- Nussenzweig, M. C., Steinman, R. M., Gutchinov, B., & Cohn, Z. A. (1980). Dendritic cells are accessory cells for the development of anti-trinitrophenyl cytotoxic T lymphocytes. *Journal of Experimental Medicine*, 152(4), 1070-1084. <https://doi.org/10.1084/jem.152.4.1070>
- Paijens, S. T., Vledder, A., de Bruyn, M., & Nijman, H. W. (2021). Tumor-infiltrating lymphocytes in the immunotherapy era. *Cellular & Molecular Immunology*, 18(4), 842-859. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00565-9>
- Plesca, I., Muller, L., Bottcher, J. P., Medyouf, H., Wehner, R., & Schmitz, M. (2022). Tumor-associated human dendritic cell subsets: Phenotype, functional orientation, and clinical relevance. *European Journal of Immunology*, 52(11), 1750-1758. <https://doi.org/10.1002/eji.202149487>
- Quezada, S. A., Simpson, T. R., Peggs, K. S., Merghoub, T., Vider, J., Fan, X., Blasberg, R., Yagita, H., Muranski, P., Antony, P. A., Restifo, N. P., & Allison, J. P. (2010). Tumor-reactive CD4(+) T cells develop cytotoxic activity and eradicate large established melanoma after transfer into lymphopenic hosts. *Journal of Experimental Medicine*, 207(3), 637-650. <https://doi.org/10.1084/jem.20091918>
- Rabenhorst, A., Schlaak, M., Heukamp, L. C., Forster, A., Theurich, S., von Bergwelt-Baildon, M., Buttner, R., Kurschat, P., Mauch, C., Roers, A., & Hartmann, K. (2012). Mast cells play a protumorigenic role in primary cutaneous lymphoma. *Blood*, 120(10), 2042-2054. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-398888>

- [org/10.1182/blood-2012-03-415638](https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-415638)
- Rakae, M., Busund, L. T., Paulsen, E. E., Richardsen, E., Al-Saad, S., Andersen, S., Donnem, T., Bremnes, R. M., & Kilvaer, T. K. (2016). Prognostic effect of intratumoral neutrophils across histological subtypes of non-small cell lung cancer. *Oncotarget*, 7(44), 72184-72196. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12360>
- Rao, H. L., Chen, J. W., Li, M., Xiao, Y. B., Fu, J., Zeng, Y. X., Cai, M. Y., & Xie, D. (2012). Increased intratumoral neutrophil in colorectal carcinomas correlates closely with malignant phenotype and predicts patients' adverse prognosis. *PLoS One*, 7(1), e30806. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030806>
- Rao, Q., Chen, Y., Yeh, C. R., Ding, J., Li, L., Chang, C., & Yeh, S. (2016). Recruited mast cells in the tumor microenvironment enhance bladder cancer metastasis via modulation of ERbeta/CCL2/CCR2 EMT/MMP9 signals. *Oncotarget*, 7(7), 7842-7855. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5467>
- Ravetch, J. V., & Bolland, S. (2001). IgG Fc Receptors. *Annual Review of Immunology*, 19(1), 275-290. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.19.1.275>
- Reizis, B. (2019). Plasmacytoid Dendritic Cells: Development, Regulation, and Function. *Immunity*, 50(1), 37-50. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.12.027>
- Robbins, P. F., Lu, Y.-C., El-Gamil, M., Li, Y. F., Gross, C., Gartner, J., Lin, J. C., Teer, J. K., Cliften, P., Tycksen, E., Samuels, Y., & Rosenberg, S. A. (2013). Mining exomic sequencing data to identify mutated antigens recognized by adoptively transferred tumor-reactive T cells. *Nature Medicine*, 19(6), 747-752. <https://doi.org/10.1038/nm.3161>
- Sagiv, J. Y., Michaeli, J., Assi, S., Mishalian, I., Kisos, H., Levy, L., Damti, P., Lumbroso, D., Polyansky, L., Sionov, R. V., Ariel, A., Hovav, A. H., Henke, E., Fridlender, Z. G., & Granot, Z. (2015). Phenotypic diversity and plasticity in circulating neutrophil subpopulations in cancer. *Cell Reports*, 10(4), 562-573. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.12.039>
- Sahin, U., Türeci, O., Schmitt, H., Cochlovius, B., Johannes, T., Schmits, R., Stenner, F., Luo, G., Schobert, I., & Pfreundschuh, M. (1995). Human neoplasms elicit multiple specific immune responses in the autologous host. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 92(25), 11810-11813. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.25.11810>
- Sanford, B. H., Kohn, H. I., Daly, J. J., & Soo, S. F. (1973). Long-term spontaneous tumor incidence in neonatally thymectomized mice. *Journal of Immunology*, 110(5), 1437-1439. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.110.5.1437>
- Satie, A. P., Rajpert-De Meyts, E., Spagnoli, G. C., Henno, S., Olivo, L., Jacobsen, G. K., Rioux-Leclercq, N., Jegou, B., & Samson, M. (2002). The cancer-testis gene, NY-ESO-1, is expressed in normal fetal and adult testes and in spermatocytic seminomas and testicular carcinoma in situ. *Laboratory Investigation*, 82(6), 775-780. <https://doi.org/10.1097/01.lab.0000017169.26718.5f>
- Schlosser, H. A., Thelen, M., Lechner, A., Wennhold, K., Garcia-Marquez, M. A., Rothschild, S. I., Staib, E., Zander, T., Beutner, D., Gathof, B., Gilles, R., Cukuroglu, E., Goke, J., Shimabukuro-Vornhagen, A., Drebber, U., Quaas, A., Bruns, C. J., Holscher, A. H., & Von Bergwelt-Baildon, M. S. (2019). B cells in esophago-gastric adenocarcinoma are highly differentiated, organize in tertiary lymphoid structures and produce tumor-specific antibodies. *Oncoimmunology*, 8(1), e1512458. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2018.1512458>
- Schreiber, R. D., Old, L. J., & Smyth, M. J. (2011). Cancer immunoediting: integrating immunity's



- roles in cancer suppression and promotion. *Science*, 331(6024), 1565-1570. <https://doi.org/10.1126/science.1203486>
- See, P., Dutertre, C. A., Chen, J., Gunther, P., McGovern, N., Irac, S. E., Gunawan, M., Beyer, M., Handler, K., Duan, K., Sumatoh, H. R. B., Ruffin, N., Jouve, M., Gea-Mallorqui, Hennekam, E., R. C. M., Lim, T., Yip, C. C., Wen, M., Malleret, B.,...Ginhoux, F. (2017). Mapping the human DC lineage through the integration of high-dimensional techniques. *Science*, 356(6342). <https://doi.org/10.1126/science.aag3009>
- Shankaran, V., Ikeda, H., Bruce, A. T., White, J. M., Swanson, P. E., Old, L. J., & Schreiber, R. D. (2001). IFN $\gamma$  and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature*, 410(6832), 1107-1111. <https://doi.org/10.1038/35074122>
- Shapouri-Moghaddam, A., Mohammadian, S., Vazini, H., Taghadosi, M., Esmaeili, S. A., Mardani, F., Seifi, B., Mohammadi, A., Afshari, J. T., & Sahebkar, A. (2018). Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *Journal of Cellular Physiology*, 233(9), 6425-6440. <https://doi.org/10.1002/jcp.26429>
- Shaul, M. E., & Fridlender, Z. G. (2019). Tumour-associated neutrophils in patients with cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 16(10), 601-620. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0222-4>
- Siegel, F. P., Kadowaki, N., Shodell, M., Fitzgerald-Bocarsly, P. A., Shah, K., Ho, S., Antonenko, S., & Liu, Y. J. (1999). The nature of the principal type 1 interferon-producing cells in human blood. *Science*, 284(5421), 1835-1837. <https://doi.org/10.1126/science.284.5421.1835>
- Smith, C. C., Selitsky, S. R., Chai, S., Armistead, P. M., Vincent, B. G., & Serody, J. S. (2019). Alternative tumour-specific antigens. *Nature Reviews Cancer*, 19(8), 465-478. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0162-4>
- Smyth, M. J., Dunn, G. P., & Schreiber, R. D. (2006<sup>a</sup>). Cancer immunosurveillance and immunoediting: the roles of immunity in suppressing tumor development and shaping tumor immunogenicity. *Advances in Immunology*, 90, 1-50. [https://doi.org/10.1016/s0065-2776\(06\)90001-7](https://doi.org/10.1016/s0065-2776(06)90001-7)
- Smyth, M. J., Thia, K. Y., Street, S. E., Cretney, E., Trapani, J. A., Taniguchi, M., Kawano, T., Pelikan, S. B., Crowe, N. Y., & Godfrey, D. I. (2000<sup>b</sup>). Differential tumor surveillance by natural killer (NK) and NKT cells. *Journal of Experimental Medicine*, 191(4), 661-668. <https://doi.org/10.1084/jem.191.4.661>
- Smyth, M. J., Thia, K. Y., Street, S. E., MacGregor, D., Godfrey, D. I., & Trapani, J. A. (2000<sup>c</sup>). Perforin-mediated cytotoxicity is critical for surveillance of spontaneous lymphoma. *Journal of Experimental Medicine*, 192(5), 755-760. <https://doi.org/10.1084/jem.191.4.661>
- Sondel, P. M., & Hank, J. A. (2001). Antibody-directed, effector cell-mediated tumor destruction. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 15(4), 703-721. [https://doi.org/10.1016/s0889-8588\(05\)70243-4](https://doi.org/10.1016/s0889-8588(05)70243-4)
- Steinman, R. M. (2012). Decisions about dendritic cells: past, present, and future. *Annual Reviews Immunology*, 30, 1-22. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-100311-102839>
- Street, S. E., Trapani, J. A., MacGregor, D., & Smyth, M. J. (2002). Suppression of lymphoma and epithelial malignancies effected by interferon gamma. *Journal of Experimental Medicine*, 196(1), 129-134. <https://doi.org/10.1084/jem.20020063>
- Stutman, O. (1975). Immunodepression and malignancy. *Advances in Cancer Research*, 22, 261-422. [https://doi.org/10.1016/s0065-230x\(08\)60179-7](https://doi.org/10.1016/s0065-230x(08)60179-7)

- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Sykulev, Y., Joo, M., Vturina, I., Tsomides, T. J., & Eisen, H. N. (1996). Evidence that a single peptide-MHC complex on a target cell can elicit a cytolytic T cell response. *Immunity*, 4(6), 565-571. [https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(00\)80483-5](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(00)80483-5)
- Tan, R., Nie, M., & Long, W. (2022). The role of B cells in cancer development. *Frontiers in Oncology*, 12, 958756. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.958756>
- Thomas, R., Al-Khadairi, G., Roelands, J., Hendrickx, W., Dermime, S., Bedognetti, D., & Decock, J. (2018). NY-ESO-1 Based Immunotherapy of Cancer: Current Perspectives. *Frontiers in Immunology*, 9, 947. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00947>
- Titus, J. A., Perez, P., Kaubisch, A., Garrido, M. A., & Segal, D. M. (1987). Human K/natural killer cells targeted with hetero-cross-linked antibodies specifically lyse tumor cells in vitro and prevent tumor growth in vivo. *Journal in Immunology*, 139(9), 3153-3158. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.139.9.3153>
- Togashi, Y., Shitara, K., & Nishikawa, H. (2019). Regulatory T cells in cancer immunosuppression — implications for anticancer therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 16(6), 356-371. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0175-7>
- Tomasetti, C., & Vogelstein, B. (2015). Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science*, 347(6217), 78-81. <https://doi.org/10.1126/science.1260825>
- Vallabhapurapu, S. D., Blanco, V. M., Sulaiman, M. K., Vallabhapurapu, S. L., Chu, Z., Franco, R. S., & Qi, X. (2015). Variation in human cancer cell external phosphatidylserine is regulated by flippase activity and intracellular calcium. *Oncotarget*, 6(33), 34375-34388. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6045>
- van der Bruggen, P., Traversari, C., Chomez, P., Lurquin, C., De Plaen, E., Van den Eynde, B., Knuth, A., & Boon, T. (1991). A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science*, 254(5038), 1643-1647. <http://doi.org/10.1126/science.1840703>
- van Leeuwen, E. M., Remmerswaal, E. B., Vossen, M. T., Rowshani, A. T., Wertheim-van Dillen, P. M., van Lier, R. A., & ten Berge, I. J. (2004). Emergence of a CD4+CD28- granzyme B+, cytomegalovirus-specific T cell subset after recovery of primary cytomegalovirus infection. *Journal in Immunology*, 173(3), 1834-1841. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.3.1834>
- Varricchi, G., Galdiero, M. R., Loffredo, S., Marone, G., Iannone, R., Marone, G., & Granata, F. (2017). Are Mast Cells MASTers in Cancer? *Frontiers in Immunology*, 8, 424. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00424>
- Vesely, M. D., Kershaw, M. H., Schreiber, R. D., & Smyth, M. J. (2011). Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annual Reviews of Immunology*, 29, 235-271. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101324>
- West, W. H., Cannon, G. B., Kay, H. D., Bonnard, G. D., & Herberman, R. B. (1977). Natural Cytotoxic Reactivity of Human Lymphocytes Against a Myeloid Cell Line: Characterization of Effector Cells. *The Journal of Immunology*, 118(1), 355-361. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.118.1.355>

- Wherry, E. J. (2011). T cell exhaustion. *Nature Immunology*, 12(6), 492-499. <https://doi.org/10.1038/ni.2035>
- White, E., Kirkpatrick, C. S., & Lee, J. A. (1994). Case-control study of malignant melanoma in Washington State. I. Constitutional factors and sun exposure. *American Journal of Epidemiology*, 139(9), 857-868. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a117092>
- Woloszynska-Read, A., Mhaweche-Fauceglia, P., Yu, J., Odunsi, K., & Karpf, A. R. (2008). Intertumor and intratumor NY-ESO-1 expression heterogeneity is associated with promoter-specific and global DNA methylation status in ovarian cancer. *Clinical Cancer Research*, 14(11), 3283-3290. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-07-5279>
- Wu, S., Powers, S., Zhu, W., & Hannun, Y.A. (2016). Substantial contribution of extrinsic risk factors to cancer development. *Nature*, 529(7584), 43-47. <https://doi.org/10.1038/nature16166>
- Wu, S., Zhu, W., Thompson, P., & Hannun, Y. A. (2018). Evaluating intrinsic and non-intrinsic cancer risk factors. *Nature Communications*, 9(1), 3490. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05467-z>
- Xing, S., & Ferrari de Andrade, L. (2020). NKG2D and MICA/B shedding: a 'tag game' between NK cells and malignant cells. *Clinical & Translational Immunology*, 9(12), e1230. <https://doi.org/10.1002/cti2.1230>
- Yamamoto, T. N., Kishton, R. J., & Restifo, N. P. (2019). Developing neoantigen-targeted T cell-based treatments for solid tumors. *Nature Medicine*, 25(10), 1488-1499. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0596-y>
- Yano, H., Kinuta, M., Tateishi, H., Nakano, Y., Matsui, S., Monden, T., Okamura, J., Sakai, M., & Okamoto, S. (1999). Mast cell infiltration around gastric cancer cells correlates with tumor angiogenesis and metastasis. *Gastric Cancer*, 2(1), 26-32. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603962>
- Yarchoan, M., Johnson, B. A. 3rd, Lutz, E. R., Laheru, D. A., & Jaffee, E. M. (2017). Targeting neoantigens to augment antitumour immunity. *Nature Reviews Cancer*, 17(4), 209-222. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.74>