



Micro-Immunothérapie et pathologie tumorale maligne des tissus durs

Dra. Lourdes Reig



Le cancer est une maladie d'étiologie multifactorielle où l'âge, le sexe, l'origine ethnique et l'hérédité sont reconnus comme étant des facteurs génétiques de risque. L'action d'agents environnementaux comme les substances chimiques et les radiations, les habitudes toxiques, le régime alimentaire, les infections virales ou dues à d'autres micro-organismes, le mode de vie et l'environnement en général⁽¹⁵⁾ sont des facteurs qui provoquent des signaux physiques, chimiques et biologiques pouvant agir sur les différentes phases du cycle cellulaire en provoquant des modifications dans le processus de vie de la cellule⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾. La transformation néoplasique entraîne une division et une croissance incontrôlée de la cellule, avec production de nouveaux vaisseaux sanguins et invasion, ainsi que la capacité à envahir les tissus et les organes environnants (infiltration néoplasique). Les cellules affectées se déplacent et prolifèrent à d'autres endroits de l'organisme, en se propageant généralement à travers les vaisseaux sanguins/lymphatiques et en développant des tumeurs malignes secondaires (métastases).

À l'origine de cette altération, une série d'événements mutagènes au niveau de l'ADN⁽¹⁵⁾ qui vont conduire principalement à l'inactivation de gènes intervenant dans la réparation de l'ADN qui influent directement sur la prolifération ou de gènes déterminant la survie de la cellule et/ou à l'activation de gènes régulant la prolifération cellulaire normale, qu'il s'agisse des proto-oncogènes⁽⁷⁵⁾ sti-

mulent la croissance, des gènes suppresseurs⁽⁷⁶⁾ qui inhibent la croissance et/ou des gènes qui régulent la mort programmée de la cellule, ou apoptose⁽⁷⁷⁾. Cette situation, associée à l'instabilité génétique des cellules altérées, va donner lieu au développement du processus néoplasique⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾.

La pathologie tumorale maligne est l'une des causes les plus fréquentes de mortalité, avec des perspectives globales de guérison de 50 %. Le cancer est la première cause de mortalité chez les personnes de 40 à 60 ans⁽⁹⁶⁾ dans les pays occidentaux et la deuxième cause de mortalité chez les sujets âgés de plus de 60 ans⁽⁸²⁾, derrière les maladies cardiovasculaires.

Au cours des dernières années, les possibilités de traitement des tumeurs basé sur des méthodes et des mécanismes immunologiques apparaissent⁽³¹⁾⁽⁴⁷⁾. Une approche immunothérapeutique appropriée s'avèrerait utile pour restaurer les fonctions immunitaires déficientes chez les patients atteints de cancer et aurait des effets bénéfiques à la fois sur l'immunité en général et sur l'immunité antitumorale⁽⁹⁴⁾. La connaissance majeure de l'immunobiologie tumorale, ainsi que les progrès importants réalisés dans les méthodes de manipulation de la réponse immunitaire, a permis à l'immunothérapie d'apparaître comme une voie prometteuse de traitement réussi du cancer, devenant ainsi le quatrième pilier du traitement de cette pathologie, aux côtés de la chirurgie, de la radiothérapie et de la chimiothérapie⁽²⁾.

Le CANCER vu par la Micro-Immunothérapie

Les preuves indiquent que de multiples événements indépendants sont nécessaires pour que la cellule subisse une transformation néoplasique⁽²¹⁾⁽²²⁾, le plus probable étant que cette cellule « mutée » soit éliminée par le système chargé de corriger les erreurs d'ADN⁽²³⁾, réparant ainsi les dommages et assurant un retour à la normale. Si au contraire, la cellule commence à se transformer, elle est vouée à se différencier et à parvenir à maturation⁽¹⁵⁾, la relation cellule tumorale – système immunologique étant ce qui définira finalement la mise en place du processus.

Le stimulus du système immunologique est nécessaire, aussi bien pour favoriser la vigilance immunologique⁽²⁶⁾, dans laquelle l'action en faveur ou contre la prolifération tumorale sera entamée, que pour initier, développer et favoriser le processus néoplasique, y compris avec la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, essentiels au développement de la tumeur⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾.

MÉCANISMES DE RÉPONSE ANTITUMORALE :

les cellules tumorales humaines induisent habituellement une réponse immunitaire visant l'élimination de la tumeur. Parmi ces mécanismes, on trouve⁽¹⁾:

Immunité dépendante des cellules T.

La principale activité antitumorale est favorisée par la réponse immunitaire à médiation cellulaire⁽⁴⁸⁾. À partir de l'expression de molécules CMH I ou CMH II se développe une réponse des cellules T (CD8 et CD4) ayant une activité cytotoxique antitumorale (CTL) ou auxiliaire (*helper*), limitée aux cellules de la tumeur ou aux cellules qui expriment le même épitope que la tumeur. D'autre part, les cellules T sont capables de sécréter des cytokines comme l'IL-2, l'IFN-gamma, le GM-CSF et le TNF-alfa et de proliférer en réponse à la stimulation avec des cellules tumorales⁽⁴⁹⁾.

1. La présence des cellules T infiltrantes des tumeurs.

2. Les tumeurs malignes expriment des antigènes tumoraux qui reproduisent les réponses immunitaires du système HLA.

3. Cellules tueuses naturelles ou NK. Ces cellules ont la capacité de produire une réponse cytotoxique antitumorale non dépendante d'antigènes spécifiques⁽⁵⁾, détruisant ainsi directement les cellules tumorales. L'efficacité des cellules NK augmente sous l'action de l'IL-2 provenant des lymphocytes Th1⁽²⁾.

4. Cellules LAK. Cellules cytotoxiques NK activées par des cytokines (LAK, *lymphokine-activated killer cells*) telles que l'IL-2.

5. Les monocytes et les macrophages sont des cellules cytotoxiques qui phagocytent les éléments tumoraux. Ils

produisent le TNF-alfa, l'IL-1 et le GM-CSF, des cytokines impliquées dans plusieurs actions antitumorales⁽²⁾.

6. Les cytokines comme l'IL2, l'IL12, le TNF-bêta et l'IFN-alfa participent à l'activation des cellules T cytotoxiques⁽¹⁴⁾. Ces cytokines favorisent en outre l'expression des molécules HLA de classe I à la surface de la tumeur, augmentant ainsi l'efficacité des lymphocytes cytotoxiques⁽²⁾. Plusieurs études mettent en corrélation la présence de cytokines croissantes Th2 avec l'apparition et la progression de tumeurs⁽²⁵⁷⁾⁽²⁵⁸⁾⁽²⁵⁹⁾. Les antagonistes de Th2 pourraient être utilisés comme traitement efficace contre le cancer, en inhibant les niveaux croissants de Th2 et en conduisant à la réactivation de l'immunité adaptative antitumorale induite par les Th1⁽²⁵²⁾.

7. Cellules dendritiques. Les cellules dendritiques (DC) sont un réseau complexe de cellules présentatrices d'antigènes qui jouent un rôle essentiel dans la modulation de l'immunité⁽²⁷⁾. Actuellement, les DC sont considérées comme les seules cellules capables de lancer une réponse T primaire⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾. Des études montrent que l'existence de déficiences fonctionnelles sur les DC isolées de patients présentant des tumeurs malignes inhibent la capacité à établir une réponse antitumorale efficace⁽²⁷⁾. De nombreuses études⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽¹³⁾ ont montré que l'immunothérapie systémique basée sur l'utilisation de cellules dendritiques était capable d'induire une réponse antitumorale au niveau du tissu cérébral.

MÉCANISMES D'ÉVITEMENT DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE PAR LES CELLULES TUMORALES :

assez fréquemment, les cellules tumorales parviennent à échapper aux mécanismes de vigilance immunologique qui empêchent le développement de tumeurs malignes⁽²⁾, évitant la détection et la destruction par le système immunitaire. Parmi ces mécanismes d'évitement, on trouve⁽¹⁾ :

1. **Diminution de l'expression des molécules HLA** de classe I à la surface des cellules tumorales, mécanisme simple grâce auquel la cellule tumorale contourne l'immunovigilance cellulaire⁽⁵⁾.

2. **Diminution de l'expression des antigènes tumoraux**.

3. **Absence de molécules costimulatrices** dans les cellules tumorales, signaux nécessaires pour l'activation des cellules T.

4. **Induction de l'apoptose des lymphocytes T**, aussi bien des CD4⁽⁴⁾ que des CD8⁽⁴⁾, par les cellules de la tumeur⁽¹⁾⁽²⁾.

5. **Libération, par les cellules de la tumeur, de facteurs immunosuppresseurs** comme l'IL10 et le TGF-bêta, entre autres. Le TGF-bêta⁽²⁾ va augmenter l'induction de l'apoptose des lymphocytes T par les cellules de la tumeur⁽³⁾, favorisant ainsi l'invasion tumorale et le développement de métastases⁽⁵⁰⁾. L'IL-10, produite par de nombreuses tumeurs, inhibe l'expression du CMH de classe I et II dans ces tissus⁽⁴⁸⁾. Le TGF-bêta et l'IL-10 produits par les cellules tumorales sont les cytokines ayant l'effet immunosuppresseur le plus important⁽⁵¹⁾.

AUTRES MÉCANISMES IMPLIQUÉS DANS LE DÉVELOPPEMENT ET LA PERSISTANCE TUMORALE.

Parmi eux, on trouve :

1. **Néoangiogenèse**.

L'une des caractéristiques les plus remarquables des tumeurs est la nécessité de s'approvisionner à partir d'un supplément sanguin pour recevoir les nutriments et l'O₂ dont elles ont besoin⁽²²⁾, l'**angiogenèse** étant un élément clé de la viabilité de la cellule⁽¹⁾. L'angiogenèse se situe principalement au niveau des carcinomes de la prostate, du poumon, de l'estomac, du col de l'utérus, des ovaires, du cerveau, du cou et du sein⁽⁵²⁾ et **il s'agit d'un processus crucial pour la croissance de la tumeur et la diffusion métastatique**⁽⁸⁶⁾. Le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) induit la prolifération de cellules endothéliales, en stimulant l'angiogenèse et en augmentant la perméabilité vasculaire⁽⁸⁸⁾, en plus de favoriser la migration cellulaire et d'inhiber l'apoptose⁽⁸⁹⁾. Une régulation inadéquate du VEGF contribue au développement de tumeurs solides en favorisant l'angiogenèse⁽⁹⁰⁾⁽⁹¹⁾, ayant pour résultat une croissance rapide⁽⁹²⁾ et une progression du processus tumoral⁽⁹³⁾.

2. **Altérations des mécanismes d'apoptose :**

À partir du processus de **mort cellulaire programmée, ou apoptose**, l'organisme élimine les cellules endommagées, évitant ainsi que les erreurs génétiques ne soient transmises à leur descendance⁽⁷⁸⁾. **L'apoptose est probablement le mécanisme le plus efficace d'autodéfense, en raison de sa capacité à éliminer les cellules pré-malignes**⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾. Parmi les éléments impliqués dans les phénomènes d'apoptose, on trouve :

» **Fas**, protéine qui émet de puissants signaux induisant le début de l'apoptose⁽⁹⁷⁾

- » **Caspases**, protéines clés qui participent à la mort de la cellule en activant la cascade apoptotique⁽⁹⁵⁾⁽⁹⁷⁾
- » **Gènes régulateurs de l'apoptose, qu'ils soient inhibiteurs (Bcl-2)⁽⁹⁷⁾, ou inducteurs (P53)** de cette apoptose, l'équilibre entre les gènes inhibiteurs et inducteurs déterminant la vie ou la mort de la cellule⁽⁹⁸⁾.

L'apoptose étant un mécanisme physiologique de régulation de la croissance cellulaire, sa dérégulation conduit au développement de tumeurs⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾.

La résistance au processus d'apoptose est une caractéristique de la majorité des tumeurs et la forme la plus commune est probablement l'annulation de régulateurs pro-apoptotiques comme la p53.

3. **Activation constitutive ou surexpression de facteurs**

qui participent à des voies de signalisation. La signalisation cellulaire requiert des molécules et des récepteurs complémentaires qui permettent à la cellule de se lier et de leur répondre de manière spécifique⁽⁷⁹⁾. Parmi eux, on trouve :

- » **STAT**. L'activation des STAT est un processus cellulaire physiologique et transitoire, pouvant durer de plusieurs minutes à plusieurs heures⁽³²⁾. Ce processus, déclenché à partir de signaux provenant de cytokines, de facteurs de croissance et d'hormones, est impliqué dans des événements cellulaires normaux, tels que la différenciation, la prolifération, la survie de la cellule, l'apoptose et l'angiogenèse⁽³³⁾. Toutefois, **une activation persistante ou constitutive des STAT** se produit très fréquemment dans le cadre de nom-

breux cancers humains⁽³⁴⁾. **Stat1** joue un rôle important dans l'arrêt de la croissance, dans le soutien de l'apoptose et comme suppresseur de tumeurs, tandis que **Stat3** et **Stat5** sont impliqués dans la progression et la transformation cellulaires et dans la prévention de l'apoptose⁽³²⁾, contribuant ainsi à l'oncogenèse⁽³³⁾⁽³⁴⁾⁽⁸⁵⁾.

- » **NF-KappaB.** Bien que le NF-KB ait une fonction bénéfique essentielle dans la physiologie normale⁽⁵⁸⁾, avec un rôle important dans le début de la réponse immunitaire⁽⁵⁹⁾ et dans de nombreuses réponses inflammatoires, une régulation inappropriée de l'activation du NF-KB protège les cellules contre l'apoptose⁽⁵⁵⁾⁽⁵⁶⁾⁽⁵⁷⁾⁽⁵⁸⁾⁽²⁶⁵⁾ et a été impliquée dans la pathogenèse de nombreuses maladies⁽⁵⁸⁾. Des signaux inducteurs du NF-KB, comme l'IFN-gamma, sont nécessaires pour l'activation maximale des gènes clés impliqués dans les réponses immunitaires acquises⁽⁵⁹⁾. Les stimuli tels que le TNF ou l'IL-1, les produits viraux et bactériens, les rayons ultraviolets et les radicaux libres, peuvent activer le NF-kB⁽⁶⁰⁾⁽⁶¹⁾. Le NF-kB régule de nombreux gènes impliqués dans l'immunité, l'inflammation, l'anti-apoptose et la prolifération cellulaire⁽⁶⁰⁾, en stimulant l'expression de gènes de cytokines telles que le TNF-alfa, l'IL-1, l'IL-6, l'IL-2, l'IL-12, l'INF-gamma, le CM-CSF⁽⁵⁸⁾, et en augmentant l'expression de molécules telles que la Bcl-2, la Fas, le c-myc⁽⁶²⁾. Le NF-kB contribue à la formation de tumeurs en émettant des signaux de vigilance anti-apoptotique au niveau des cellules épithéliales⁽⁶³⁾⁽⁶⁴⁾⁽⁶⁵⁾. Il favorise la croissance de cellules cancéreuses et le développement de métastases à partir des modifications cellulaires qui se produisent au cours de l'inflammation chronique, étant ainsi un facteur fondamental dans cette association, processus qui survient dans au moins 15 % de tous les types de cancers⁽⁵⁸⁾.
- » **Bcl-2.** Les protéines anti-apoptotiques Bcl-2 permettent la survie cellulaire même en présence d'un métabolisme cellulaire diminué⁽⁶⁷⁾⁽⁶⁸⁾, participant ainsi aux phénomènes d'inhibition de l'apoptose⁽⁸³⁾. La surexpression du gène Bcl-2 stimule l'augmentation de la survie des cellules en bloquant l'apoptose, processus pouvant ainsi conduire à l'immortalisation des cellules transformées et au développement de métastases dans certaines tumeurs⁽⁸⁴⁾⁽⁹⁷⁾⁽⁹⁸⁾.
- » **PI3K.** La voie de survie, de différenciation et de prolifération neuronale de la phosphoinositide 3-kinase⁽⁵³⁾⁽⁵⁴⁾, l'une des plus impliquées dans plusieurs cancers, est d'une importance primordiale dans l'initiation et la progression du processus néoplasique au niveau du SNC⁽⁷¹⁾. Plusieurs hypothèses suggèrent que la suractivation de la voie PI3K pourrait jouer un rôle clé dans la malignisation par la régulation de l'expression de la télomérase⁽⁷¹⁾. L'expression de la télomérase a été associée à une prolifération illimitée et

à une immortalité de la cellule, sa réactivation étant liée à une grande variété de cancers⁽⁷²⁾, ceci étant probablement une étape essentielle dans la genèse du processus tumoral⁽⁷³⁾⁽⁷⁴⁾.

4. Autres modifications génétiques spécifiques : les gènes contrôlent les activités qui régissent les phases du cycle cellulaire. Cibles de stimuli physiques, chimiques et biologiques, ces gènes, en mutant, vont être responsables de la carcinogenèse en inhibant l'apoptose et l'homéostasie cellulaire⁽⁴²⁾⁽⁴³⁾. Parmi les gènes cancérogènes les plus importants, on trouve les cyclines, les gènes p16, p18, p57, p21, P53 muté⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾, le c-myc⁽⁴⁶⁾, et d'autres.

- » **Inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs :** lorsque les gènes suppresseurs de tumeurs ne fonctionnent pas ou sont absents, la cellule perd une protection fondamentale qui conduit à l'apparition et au développement de tumeurs malignes⁽⁷⁸⁾. Le gène P53 interrompt le cycle cellulaire lors de certaines phases, permettant la réparation de l'ADN jusqu'à ce que la cellule devienne viable et, si cela n'est pas possible, induit la mort cellulaire⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾ par apoptose dans les cellules qui le surexpriment. La présence de P53 est nécessaire à la mort de la cellule lorsque des agents chimiothérapeutiques sont utilisés⁽¹⁵⁾. L'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs, comme p53 entre autres⁽⁹⁸⁾, a récemment été identifié comme un événement moléculaire critique dans l'initiation et le développement de nombreux cancers⁽³⁷⁾, son inactivation étant observée dans certaines tumeurs au cours de la progression du processus tumoral⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾. Le gène P53 muté semble impliqué dans la quasi-totalité des néoplasies malignes humaines⁽⁸⁰⁾, y compris dans les tumeurs du SNC⁽⁶⁹⁾⁽⁷⁰⁾.
- » **Activation des oncogènes :** il est de plus en plus évident que la dérégulation de la fonction des oncogènes, tels que le C-myc, peut contribuer à certaines caractéristiques des cellules tumorales, sa contribution à la croissance et à la prolifération du processus tumoral étant critique⁽⁸¹⁾. L'activation des oncogènes Ras a récemment été identifié comme étant un événement moléculaire critique dans l'initiation et le développement de nombreuses tumeurs malignes⁽³⁷⁾.

Réguler le système immunitaire en augmentant la vigilance immunitaire, en soutenant la suppression des mécanismes d'évitement tumoral, en favorisant l'apoptose dirigée contre les cellules néoplasiques et en freinant la néoangiogenèse, en neutralisant la surexpression de molécules qui interviennent dans l'arrêt des phénomènes de mort cellulaire, ainsi que d'autres molécules impliquées dans le développement et le maintien du processus tumoral, sont les objectifs *d'un régulateur immunitaire de la maladie néoplasique*.

L'apport de la Micro-Immunothérapie

La Micro-Immunothérapie permet de réguler des facteurs impliqués dans la croissance, la survie et la prolifération de cellules néoplasiques des tissus durs, à partir d'une formule composée essentiellement de cytokines, de facteurs neurotrophiques et d'acides nucléiques spécifiques. Avec l'expérience acquise et selon la loi d'Arndt-Schultz, les différentes souches permettent d'obtenir les effets souhaités en fonction des dilutions utilisées :

- **Hautes dilutions : effet inhibiteur**
- **Moyennes dilutions : effet modulateur**
- **Basses dilutions : effet stimulant**

Caractéristiques qui justifient les différentes souches actives dans les formules conçues pour la pathologie tumorale maligne des tissus durs :

La Micro-Immunothérapie appliquée à la régulation de facteurs impliqués dans la pathologie tumorale maligne des tissus durs utilise des dilutions de souches spécifiques suivant une certaine séquence physiologique dans le but d'obtenir l'action souhaitée. L'action générale du produit

est orientée pour maintenir le système immunitaire actif, dans le sens de la lutte antitumorale, en neutralisant les facteurs favorisant le développement néoplasique, ainsi que le rétablissement de l'équilibre au cours des traitements utilisés.

→ LES HAUTES DILUTIONS INHIBENT L'EFFET DE LA SUBSTANCE

Transforming Growth Factor beta (TGF-β) :

le TGF-β est une cytokine immunosuppressive qui inhibe la production de cytokines stimulant la réponse immunitaire⁽²⁷⁶⁾⁽²⁸⁴⁾. Le TGF-β supprime la prolifération des lymphocytes T⁽¹⁹⁷⁾⁽²⁷³⁾⁽²⁷⁴⁾, inhibe certaines de leurs fonctions⁽²⁸⁹⁾ et induit l'apoptose de ces cellules⁽²⁹⁰⁾⁽¹⁹⁷⁾. Il inhibe l'activation des cellules NK et des cellules présentatrices d'antigène (CPA)⁽²⁷⁷⁾. Il est impliqué dans l'inhibition des réponses médiées par l'IL-12⁽²⁹³⁾, gênant ainsi le développement de Th1⁽³¹⁵⁾ et dirigeant la réponse immunitaire contre les Th2⁽²⁹¹⁾. Il induit la suppression des réponses cytotoxiques du lymphocyte T médiées par l'IL-4⁽²⁹³⁾, ainsi que les réponses médiées par l'IL-2⁽²⁹³⁾⁽³⁰⁴⁾⁽³⁰⁵⁾, en inhibant l'expression du récepteur IL-2R⁽²⁷⁵⁾ dans les cellules NK et les monocytes⁽¹⁹⁷⁾. Il supprime l'induction des molécules du CMH de classe II⁽¹⁹⁷⁾⁽²⁷⁸⁾⁽²⁸⁵⁾⁽²⁸⁷⁾⁽²⁸⁸⁾, en s'opposant à l'action de l'IFN-γ⁽³⁰³⁾ et en contribuant à rendre la réponse antitumorale moins efficace⁽²⁷⁸⁾. La diminution de la concentration de TGF-β dans l'environnement tumoral augmente la fonction cytotoxique des lymphocytes T⁽²⁷²⁾. Le TGF-β joue un double rôle dans la carcinogénèse humaine⁽²⁹⁹⁾⁽³⁰⁰⁾, pouvant être à la fois un suppresseur de la tumeur aux premiers stades de la carcinogénèse⁽²⁹⁸⁾

⁽²⁹⁵⁾ et un facteur critique pour l'invasion et les métastases au cours des dernières étapes⁽²⁹⁸⁾. Le TGF-β s'exprime dans un nombre élevé de cancers⁽²⁸⁵⁾ et un excès de production et/ou d'activation du TGF-β par les cellules tumorales peut favoriser ou développer plusieurs types de tumeurs⁽²⁷⁹⁾⁽²⁸⁵⁾⁽²⁹⁶⁾, contribuer à l'évitement des mécanismes de vigilance immunitaire⁽¹⁹⁷⁾⁽¹⁾, induire la néoangiogenèse⁽¹⁹⁷⁾⁽²⁸¹⁾⁽²⁹⁹⁾⁽³⁰¹⁾, encourager le développement de métastases⁽²⁹⁸⁾ et augmenter l'agressivité de la tumeur⁽²⁹⁷⁾. Il induit l'apoptose des lymphocytes T en augmentant l'expression de la Fas et de son ligand FasL dans les cellules tumorales⁽⁴⁾⁽³⁾. Il induit l'augmentation de la production d'IL-10⁽²⁹²⁾ et facilite l'apparition de métastases à l'intérieur des ganglions lymphatiques⁽²⁹⁴⁾. Le TGF-β a été détecté en quantités significatives dans le cancer de l'ovaire⁽¹⁹⁷⁾⁽²⁸⁰⁾ et il favorise plusieurs types de tumeurs comme le cancer du sein⁽²⁸⁵⁾, le cancer de la prostate⁽³⁰²⁾, le mélanome⁽²⁸⁶⁾, le cancer de l'estomac⁽²⁸²⁾ et le cancer du côlon⁽²⁸³⁾.

Il est utilisé à de hautes dilutions, afin d'inhiber ses effets immunosuppresseurs et néoangiogénétiques, facteurs impliqués dans la progression tumorale et le développement de métastases.

Epidermal Growth Factor (EGF):

l'EGF active des voies de survie comme PI3K, STAT et RAS⁽³¹⁴⁾ en protégeant les cellules contre l'apoptose⁽¹⁰¹⁾ et en stimulant la croissance cellulaire⁽³¹³⁾. Il peut inhiber l'activation des caspases en s'opposant à l'action pro-apoptotique de l'IFN-alfa⁽¹⁰³⁾⁽¹⁰⁰⁾. Le récepteur épidermique du facteur de croissance (EGF-R) et son ligand EGF, jouent un rôle important dans le développement de tumeurs humaines multiples⁽³⁴⁶⁾ comme le glioblastome, l'astrocytome, le médulloblastome, le carcinome du poumon et le cancer du sein⁽³⁰⁹⁾. L'EGF induit la prolifération de cellules épidermiques et stimule leur migration, son expression croissante dans de nombreuses tumeurs étant associée à un mauvais résultat clinique⁽³¹⁰⁾. Il agit comme mitogène dans la genèse tumorale et la prolifération des tissus fins épidermiques⁽⁶⁶⁾, indiquant qu'une forte production d'EGF pourrait s'avérer importante dans le déve-

loppement du mélanome malin⁽⁶⁶⁾. Une augmentation de l'expression du VEGF et de l'EGF dans le cancer papillaire de la thyroïde a été démontrée⁽³¹⁰⁾. Associé à l'IL-6, il pourrait augmenter *in vitro* le développement de la carcinogénèse au niveau de la prostate, en stimulant la croissance des cellules transformées⁽⁸⁷⁾. Dans le microenvironnement tumoral des cellules rénales, la présence d'EGF pourrait moduler les effets biologiques de l'IFN-alfa, en diminuant son activité anti-proliférative⁽³⁰⁷⁾. L'EGF pourrait favoriser les tumeurs pituitaires⁽³⁰⁸⁾ et, en agissant en synergie avec l'IGF-I, stimuler la croissance des cellules tumorales du sein⁽³¹¹⁾.

Il est utilisé à de hautes dilutions, afin d'inhiber ses effets sur la prolifération, la différenciation et l'anti-apoptose tumorales.

SNA

SNA C1a01, SNA C1b01, SNA HLAI-01 et SNA HLAI-01.

Ils sont utilisés à une haute dilution inhibitrice.

→ LES MOYENNES DILUTIONS MODULENT L'EFFET DE LA SUBSTANCE

Interféron gamma (IFN-γ) :

parmi les interférons, l'IFN-gamma pourrait être l'agent immunomodulateur et inhibiteur le plus efficace dans la division des cellules tumorales *in vitro*⁽¹⁶⁵⁾⁽¹⁶⁶⁾. L'expression de l'IFN-gamma régit l'amplification des réponses immunitaires⁽²⁴⁵⁾, jusqu'au point où une partie de l'immunosuppression provoquée par la tumeur est due à l'interférence dans les mécanismes d'action de l'IFN-gamma⁽⁵⁾. Il possède des effets inhibiteurs sur la croissance tumorale⁽¹⁵¹⁾, exerçant un effet anti-prolifératif direct sur les cellules néoplasiques⁽¹⁶²⁾ par induction de la dégradation du tryptophane⁽¹⁵⁹⁾⁽¹⁶⁰⁾⁽¹⁶⁴⁾. Il est considéré comme étant le principal facteur activateur des macrophages, augmentant leur action antitumorale⁽¹⁶¹⁾ ; il s'avère plus efficace que l'IFN-alfa dans l'activation des macrophages et des cellules NK⁽¹⁶²⁾⁽¹⁶³⁾. Il induit l'expression du CMH II⁽¹⁸¹⁾ et la présentation antigénique au niveau des CPA⁽⁴⁸⁾, il renforce l'activité antitumorale des lymphocytes T cytotoxiques⁽¹⁶¹⁾ et induit la mobilisation et l'accumulation des cellules NK dans les organes cibles⁽¹⁵⁰⁾. L'IFN-gamma est fondamental pour la fonction antitumorale de l'IL-12⁽²⁴⁵⁾. L'IL-12 inhibe l'angiogenèse de la tumeur, principalement grâce à la production d'IP10 dépendante de l'IFN-gamma⁽³⁵⁰⁾. La protéine inductible par l'IFN-gamma (IP-10) est un inhibiteur de l'angiogenèse de la tumeur⁽¹⁵³⁾, elle inhibe la prolifération et induit l'apoptose des cel-

lules endothéliales humaines⁽¹⁵²⁾. L'IFN-gamma régule l'extension et la persistance des cellules T en favorisant l'apoptose dépendante de la caspase, l'IFN-gamma étant nécessaire pour la production de caspases⁽¹⁷³⁾. Les changements dans l'expression et l'activation de STAT1 et STAT3 qui se produisent au cours des réponses immunitaires, pourraient avoir un impact important sur la façon dont les cellules se comportent face aux diverses cytokines⁽¹⁵⁸⁾, déterminant en outre la nature des réponses cellulaires de l'IFN-alfa⁽¹⁰⁵⁾. STAT1 pourrait être considéré comme un anti-oncogène⁽¹⁷⁷⁾ suppresseur potentiel de la tumeur, qui joue un rôle important dans l'arrêt de la croissance et le soutien de l'apoptose de cellules tumorales⁽³²⁾⁽³³⁾⁽¹⁵⁸⁾ à travers la p53⁽¹⁷⁷⁾. La principale cytokine responsable de l'activation de STAT1 est l'IFN-gamma⁽¹⁷⁸⁾⁽¹⁷⁹⁾. L'IFN-gamma est un activateur puissant de STAT1⁽²⁰⁷⁾⁽¹⁵⁸⁾⁽¹⁶⁹⁾⁽¹⁷⁴⁾, apportant de multiples effets biologiques⁽¹⁵⁸⁾, cette activation étant cruciale pour apporter les effets anti-tumoraux de l'IFN-alfa⁽¹⁰⁶⁾⁽¹⁰⁷⁾. Le traitement par IFN-gamma de tumeurs de l'ovaire réduit l'expression par la cellule de la tumeur du TGF-β1 et du TGF-β2⁽¹⁵⁵⁾. L'IFN-gamma et l'IL-1 bêta pourraient être deux des facteurs anti-cancer agissant pour supprimer la prolifération et réduire le potentiel invasif des cellules papillaires du carcinome de la thyroïde⁽¹⁶⁷⁾.

TOUTEFOIS, D'UN AUTRE CÔTÉ :

L'IFN-gamma joue un rôle important dans de nombreux processus inflammatoires, y compris dans les maladies auto-immunes comme la sclérose en plaques⁽¹⁵⁴⁾. Les réponses immunologiques et inflammatoires constituent un effet délétère potentiel de l'administration d'IFN-gamma⁽¹⁵⁶⁾. En réponse à l'IFN-gamma, une activation alternative de STAT1 et STAT3⁽¹⁵⁸⁾⁽¹⁷⁰⁾⁽¹⁷¹⁾ se produit et, bien qu'il active totalement STAT1⁽¹⁵⁸⁾⁽¹⁶⁹⁾⁽¹⁷⁴⁾, il active également faiblement STAT3⁽¹⁵⁸⁾. Même ainsi, l'IFN-gamma peut induire une réponse STAT3 prononcée dans les cellules pré-traitées par IL-6⁽¹⁶⁹⁾. L'IFN-gamma agit en synergie avec le TNF-alfa⁽¹⁵⁷⁾ et cette synergie pourrait activer le mécanisme de la mort cellulaire indépendamment de l'activation des caspases⁽¹⁷²⁾, favorisant l'apoptose, mais augmentant et prolongeant également l'effet activateur du TNF-alfa⁽¹⁷⁵⁾.

L'IFN-gamma induit le NF-KB⁽⁵⁹⁾ et renforce l'activation du NF-kappaB induite par le TNF-alfa⁽¹⁷⁴⁾. Le TNF-alfa est un médiateur puissant de l'expression de STAT3⁽²⁶⁰⁾. Des études récentes reconnaissent le rôle oncogène de Stat3 activée dans de nombreuses tumeurs humaines⁽¹⁷⁶⁾⁽³²⁾⁽³³⁾⁽³⁴⁾ et le rôle critique qu'il joue dans la genèse tumorale⁽¹⁶⁸⁾. Le NF-KappaB et STAT3 induisent une résistance à la chimiothérapie⁽¹⁸²⁾ et favorisent la croissance et la survie des cellules de la tumeur, en induisant des gènes qui inhibent l'apoptose et favorisent la division de la cellule tumorale⁽¹⁷⁷⁾.

Il est utilisé à de moyennes dilutions, afin de maintenir ses multiples effets antitumoraux et d'éviter que ses effets favorisant la croissance tumorale ne soient activés.

Interleukine 1 (IL-1) :

L'IL-1 alfa induit une immunité antitumorale⁽¹⁹²⁾. Parmi ses diverses actions, elle augmente l'activité des lymphocytes T et renforce le développement des lymphocytes T cytotoxiques (CTL) spécifiques des cellules tumorales, importants pour la suppression de la tumeur⁽¹⁹³⁾. L'IL-1 a un rôle fondamental dans l'activité antitumorale du macrophage et augmente l'expression des antigènes CMH de classe I⁽¹⁸⁴⁾. L'IL-1 coopère avec l'IFN-gamma et le TNF-alfa, en inhibant la prolifération des cellules tumorales⁽³⁴⁹⁾. L'IL-1 renforce les réponses immunitaires antitumorales dans le fibrosarcome, étant ainsi essentielle pour son élimination⁽¹⁹³⁾. L'IL-1 alfa et l'IL-6 agissent en outre pour inhiber la croissance des cellules du cancer du sein *in vitro*⁽²²¹⁾.

TOUTEFOIS, D'UN AUTRE CÔTÉ :

La surexpression de l'IL-1 alfa favorise la croissance tumorale, l'angiogenèse et le développement de métastases⁽¹⁸⁶⁾, sa présence étant associée dans certains cancers à une biologie agressive de la tumeur⁽¹⁸⁵⁾. Des taux élevés d'IL-1 alfa⁽¹⁸³⁾ pourraient jouer un rôle important dans la croissance des cellules cancéreuses, en induisant l'expression

de facteurs de croissance cellulaire tels que le GM-CSF⁽¹⁸⁹⁾, associé à la progression tumorale⁽¹⁹⁶⁾. L'IL-1 alfa stimule l'expression du VEGF⁽¹⁹⁰⁾⁽¹⁹¹⁾⁽¹⁹⁴⁾⁽¹⁹⁵⁾, en favorisant l'angiogenèse dose-dépendante⁽¹⁹⁴⁾⁽¹⁹⁵⁾, contribuant ainsi au développement et à la progression de tumeurs solides⁽⁹⁰⁾⁽⁹¹⁾⁽¹⁹¹⁾ et à la formation de métastases par diverses tumeurs⁽¹⁹⁰⁾. Grâce à des mécanismes dépendants de l'IL-1, l'inflammation systémique induit *in vivo* une augmentation de la croissance tumorale et des métastases du mélanome⁽¹⁸⁷⁾ dans des organes comme la moelle, la rate, le foie, le poumon, le pancréas, les muscles squelettiques, les glandes surrénales et le cœur⁽¹⁸⁸⁾. L'IL-1 alfa favorise les métastases expérimentales au niveau de la moelle osseuse, médiées par les prostaglandines⁽¹⁸⁹⁾. Elle pourrait jouer un rôle important dans la régulation des processus physiologiques, pathologiques et oncogènes de l'ovaire⁽¹⁸³⁾.

Elle est utilisée à de moyennes dilutions, afin de maintenir ses multiples effets antitumoraux et d'éviter la surexpression de la molécule et ses effets favorisant le développement tumoral.

Interleukine 6 (IL-6) :

L'IL-6 possède de multiples activités biologiques⁽²³⁶⁾, y compris celles étant directement impliquées dans la réponse immunitaire⁽²²⁸⁾, l'hématopoïèse⁽²³⁸⁾ et l'inflammation. Elle est impliquée dans la régénération neuronale, le développement embryonnaire, la fertilité⁽²⁰⁷⁾, la régulation immunitaire et l'oncogenèse⁽²³⁵⁾. En raison de ses activités variées, l'IL-6 joue un rôle central dans la défense immunitaire⁽²³²⁾, capable d'induire directement la prolifération et l'activation des lymphocytes T⁽²²³⁾⁽²²⁴⁾. Avec l'IL-2, l'IL-6 induit les cellules NK et la toxicité de la cellule LAK⁽³⁴⁹⁾. Plusieurs études ont établi une corrélation entre

la présence de cytokines croissantes Th2 et l'apparition et la progression de tumeurs⁽²⁵⁷⁾⁽²⁵⁸⁾⁽²⁵⁹⁾. Par sa capacité inhibitrice de l'IL-4, cytokine inductrice de la différenciation Th2, l'IL-6 pourrait moduler la réponse qualitative des cellules T en augmentant les réponses Th1⁽²⁵⁶⁾. Des antagonistes de Th2 comme l'IL-6 pourraient s'avérer être un traitement efficace contre le cancer en inhibant les taux croissants de Th2⁽²⁵²⁾. L'IL-6 a des effets importants sur le développement des cellules dendritiques (DC) *in vitro*, sa sécrétion étant critique pour certaines fonctions de ces cellules⁽²⁴⁹⁾. La destruction directe et indirecte des cellules

tumorales médiée par l'IL-6 a été démontrée dans plusieurs études, déterminant ainsi la valeur de cette cytokine dans l'immunothérapie du cancer⁽²²⁶⁾⁽²²⁷⁾⁽²²⁸⁾. L'IL-6 pourrait avoir un rôle dans le traitement de tumeurs solides établies⁽¹²⁹⁾ grâce à sa capacité à induire des réponses des cellules T antitumorales⁽²²⁸⁾, avec une activité antitumorale comparable à celle de l'IL-2 sur les modèles animaux expérimentaux⁽²³⁷⁾. L'IL-6 possède un potentiel thérapeutique sur les lésions hépatiques de diverses étiologies⁽²⁴⁸⁾, fonctionnant comme un facteur inhibiteur de la croissance des tumeurs hépatiques *in vivo*⁽²²²⁾ et régissant la régression de tumeurs métastatiques sur les modèles animaux expérimentaux⁽²³³⁾. L'IL-1 et l'IL-6 agissent en outre pour bloquer la croissance des cellules du cancer du sein *in vitro*⁽²²¹⁾, probablement en réduisant la capacité de l'IGF-I à favoriser la synthèse d'ADN⁽²⁶⁸⁾. L'IL-6, en association avec l'IFN-alfa, pourrait inhiber l'expression de gènes anti-apoptotiques et moduler l'expression de c-myc⁽²²⁵⁾. D'autre part, l'IL-6 est impliquée dans la récupération de l'hématopoïèse suite à une chimiothérapie⁽²⁰⁸⁾, car elle est capable d'accélérer la récupération des plaquettes chez ces patients⁽²³⁴⁾.

TOUTEFOIS, D'UN AUTRE CÔTÉ :

L'IL-6 est impliquée dans des maladies inflammatoires, auto-immunes et malignes, que ce soit *in vivo*⁽²³⁵⁾⁽²³⁶⁾ ou *in vitro*⁽²²⁹⁾⁽²³⁰⁾⁽²³¹⁾. L'IL-6 bloque la maturation des DC *in vivo*⁽²¹²⁾⁽²¹²⁾, mécanisme fréquent par lequel les cellules tumorales échappent à la reconnaissance par le système immunitaire⁽²⁴³⁾. La surexpression de l'IL-6 peut favoriser la croissance de la tumeur par ses effets sur la migration de la cellule tumorale⁽¹⁹⁷⁾, en stimulant la libération de facteurs de croissance⁽²⁰⁵⁾. D'autre part, la surexpression de l'IL-6 est associée à un résultat clinique défavorable⁽²¹⁰⁾, étant considérée comme un facteur de résistance aux agents chimiothérapeutiques⁽¹⁹⁷⁾⁽²⁰⁹⁾. L'IL-6 induit l'activation de PI-3K⁽¹⁹⁷⁾⁽²⁰⁰⁾ et pourrait moduler le gène anti-apoptotique bcl2⁽¹⁹⁷⁾. Il a été suggéré que l'activation de Stat3 pourrait être un événement crucial dans le développement de métastases⁽²⁵³⁾⁽²⁵⁴⁾⁽²⁵⁵⁾ et l'IL-6 induit l'activation de STAT3⁽²¹¹⁾⁽²¹⁵⁾⁽²¹⁸⁾⁽²¹³⁾⁽²⁰¹⁾⁽²⁰²⁾⁽²⁰³⁾⁽²⁰⁴⁾⁽²²⁰⁾⁽²¹⁷⁾⁽²³⁶⁾. À travers son récepteur gp130, l'IL-6 peut

générer simultanément des signaux fonctionnellement distincts ou contradictoires, pouvant favoriser l'arrêt de la croissance et la différenciation⁽²³²⁾ avec l'activation de STAT3, ou bien augmenter la croissance cellulaire⁽²⁴⁷⁾, l'équilibre de ces signaux contradictoires générés avec la gp130 étant ce qui déterminera le résultat final de l'activité biologique de l'IL-6⁽²⁴⁶⁾⁽²⁵⁰⁾⁽²⁵¹⁾. Les changements dans l'expression et l'activation relatives à STAT1 et STAT3 qui surviennent au cours des réponses immunitaires pourraient déterminer la nature des réponses cellulaires IFN-alfa⁽¹⁰⁵⁾. L'IL-6 provoque une induction rapide de l'expression de Stat3 indépendante de la présence de l'IFN-gamma⁽²¹⁴⁾, parvenant même à favoriser une réponse STAT1 inefficace⁽²⁰⁷⁾. L'activation constitutive de STAT3 dans le carcinome squameux est médiée par la stimulation de l'IL6 et d'autres cytokines qui agissent à travers le récepteur gp130, conférant à cette tumeur un potentiel prolifératif et un potentiel de survie⁽²¹⁶⁾. L'IL-6 peut induire une réponse de l'IFN-gamma contre STAT3 dans le neuroblastome et dans l'hépatome⁽¹⁶⁹⁾. L'activité STAT3 dans les cellules du cancer du côlon actionnées par l'IL-6 peut favoriser la multiplication de la cellule tumorale⁽²⁰⁶⁾. L'IL-6 est un mitogène potentiel pour le cholangiocarcinome⁽²¹⁹⁾. D'autre part, la forte expression de l'IL-6 est impliquée dans l'angiogenèse tumorale⁽²⁴²⁾ et dans l'augmentation du potentiel métastatique des cellules⁽²⁴⁴⁾. L'IL-6 induit l'expression du VEGF via STAT3⁽²⁴⁰⁾, ce qui peut jouer un rôle important dans le développement tumoral⁽¹⁹¹⁾ et contribuer dans certaines tumeurs à la métastase, qu'elle soit lymphatique ou à distance, ainsi qu'à la progression de la maladie⁽¹⁹⁰⁾. Parmi d'autres actions, la surexpression de l'IL-6 induit une croissance cellulaire et une production du VEGF dans les mésothéliomes malins⁽²³⁹⁾ et dans le cancer du col de l'utérus⁽²⁴⁰⁾, est impliquée dans l'initiation et la progression du cancer de la prostate⁽²⁴¹⁾ et peut jouer un rôle central dans la croissance et l'agressivité du gliome⁽²⁴²⁾. Elle est utilisée à de moyennes dilutions, afin de maintenir ses multiples effets antitumoraux et d'éviter la surexpression de la molécule et ses effets favorisant le développement tumoral.

Interleukine 4 (IL-4) :

l'IL-4 est une cytokine qui joue un rôle central dans la régulation de la réponse immunitaire⁽³²⁷⁾. Elle induit des réponses immunitaires antitumorales spécifiques durables, favorisant probablement les réponses antitumorales des cellules T, augmentées en coopération avec l'IFN-alfa⁽³²³⁾. L'IL-4 est un facteur important pour la survie et la croissance de la cellule B⁽³³⁰⁾. En plus d'agir comme facteur de croissance hématopoïétique, l'IL-4 inhibe la croissance de certaines cellules transformées *in vitro* et *in vivo*⁽³³¹⁾. STAT6, basique pour la différenciation de la cellule T⁽³²⁸⁾, fonctionne comme médiateur critique dans la production de l'IL-4⁽³²⁹⁾, jouant un rôle essentiel dans les actions biologiques médiées par l'IL-4⁽³²⁷⁾ et étant probablement une voie nécessaire pour l'inhibition de la croissance médiée par l'IL-4 ainsi que pour l'induction de l'apoptose dans

les cellules humaines du cancer du sein⁽³³¹⁾. L'IL-4 montre une activité antitumorale dans les gliomes expérimentaux chez les animaux, probablement en raison de ses actions au niveau de plusieurs cellules immunitaires présentes dans la tumeur et autour de la masse tumorale⁽³³⁵⁾.

TOUTEFOIS, D'UN AUTRE CÔTÉ :

L'IL-4 protège les cellules tumorales contre l'apoptose induite par la chimiothérapie dans les cellules tumorales de la prostate, du sein et de la vessie⁽³³³⁾, avec l'augmentation de l'expression de protéines anti-apoptotiques telles que Bcl-2⁽³²⁵⁾⁽³³³⁾⁽³³²⁾⁽³³⁴⁾. La production de l'IL-4 et de l'IL-10 par les cellules du cancer de la thyroïde permet la survie et la croissance des cellules tumorales, ainsi que la neutralisation prolongée de ces cytokines, et induit l'apoptose

et l'inhibition de la croissance tumorale⁽³³²⁾. L'expression aberrante de l'IL-4 a été associée au cancer de la vessie⁽³²²⁾. Une augmentation de l'expression de l'IL-4R a été observée dans des échantillons de biopsies tumorales ainsi que dans des lignées cellulaires dérivées de plusieurs tumeurs humaines, y compris de tumeurs du cerveau⁽³²¹⁾. L'IL-4 induit Stat6, chemin actif dans plusieurs types de cellules, y compris diverses cellules cancéreuses⁽³²⁶⁾. STAT6 inhibe l'apoptose des cellules du cancer du côlon⁽³²⁴⁾ en régulant des gènes comme Bcl-2 et a des implications importantes dans la pathogenèse du cancer ainsi que dans le déséqui-

libre des cytokines Th1/Th2⁽³²⁶⁾. D'autre part, l'activation de STAT6 est impliquée dans les troubles médiés par l'IL-4, tels que l'allergie⁽³²⁷⁾. Stat3 est activée complètement par le stimulus de l'IL-4 dans les cellules du glioblastome multiforme (GBM), pouvant contribuer à sa pathogenèse en modulant l'expression de protéines anti-apoptotiques de la famille de Bcl-2⁽³³⁵⁾.

Elle est utilisée à de moyennes dilutions, afin de maintenir ses multiples effets antitumoraux et d'éviter la surexpression de la molécule et ses effets favorisant le développement tumoral.

Interleukine 7 (IL-7) :

l'IL-7 possède des effets costimulateurs puissants des cellules T et une action antitumorale⁽¹³⁷⁾. *In vitro*, elle agit en coopérant avec la maturation des lymphocytes T cytotoxiques (CTL) pour leur transformation en effecteurs cytotoxiques. L'IL-7 augmente l'activité de l'IL-2 inductrice de LAK dans les lymphocytes infiltrants la tumeur (TIL)⁽¹³⁹⁾, favorisant une activité des cellules LAK⁽¹³⁶⁾⁽¹⁴⁰⁾ comparable à celle induite par l'IL-2⁽¹³⁸⁾⁽¹⁴¹⁾. Elle soutient la croissance des lymphocytes CD4⁺⁽¹³⁶⁾ et optimise les CMH de classe I en dépassant l'hypofonction du lymphocyte T induite par la tumeur⁽¹³⁷⁾. L'administration intra-tumorale d'IL-7 modifie les cellules dendritiques en augmentant l'immunité antitumorale spécifique, parvenant même à atteindre l'éradication de la tumeur chez les animaux d'expérimentation⁽¹³⁵⁾. L'association d'IL-7 et d'IL-2 en culture augmente l'action de l'IL-2 inductrice de LAK⁽¹²⁸⁾ et sauve les CTL de l'apoptose induite par les cellules tumorales, conservant intacte leur fonction cytotoxique antitumorale⁽¹²⁷⁾. L'IL-7 renforce la production d'IFN-gamma dans le carcinome humain à cellules rénales⁽¹³⁹⁾. Les résultats suggèrent que l'IL-7 pourrait jouer un rôle immunothérapeutique potentiel dans la pathologie tumorale⁽¹³⁸⁾.

TOUTEFOIS, D'UN AUTRE CÔTÉ :

L'IL-7 est produite par certaines cellules tumorales humaines et pourrait être impliquée dans le développement et la progression de la tumeur⁽¹⁴⁸⁾. L'IL-7 est considérée

comme un facteur de croissance lymphangiogénique (croissance de nouveaux vaisseaux lymphatiques) qui favorise la croissance, la migration et la génération endothéliale des cellules lymphatiques *in vitro*, en augmentant l'expression du facteur de croissance lymphangiogénique et du facteur de croissance endothéliale vasculaire de type D (VEGF-D), raison pour laquelle elle pourrait avoir un impact significatif sur l'extension métastatique des tumeurs solides vers les ganglions lymphatiques régionaux⁽¹⁴²⁾. Elle induit la différenciation et la prolifération de certaines tumeurs malignes hématologiques, y compris certains types de leucémies et de lymphomes⁽¹⁴⁷⁾⁽¹⁴⁸⁾. Elle protège les progéniteurs lymphoïdes contre la mort cellulaire similaire à l'apoptose⁽¹⁴⁹⁾, à travers l'induction de Bcl-2⁽¹⁴⁵⁾. Elle induit l'activation de PI3K⁽¹⁴⁴⁾. Une augmentation de l'expression d'IL-7/IL-7R a été mise en évidence dans certaines tumeurs solides épithéliales humaines⁽¹⁴⁸⁾. Elle stimule la croissance des cellules du cancer du sein *in vitro*, étant associée aux tumeurs ganglio-positives et à un taux de survie faible dans le cancer du sein⁽¹⁴³⁾⁽¹⁴⁷⁾. L'IL-7 exogène induit l'apoptose neuronale à travers l'action de la Fas⁽¹⁴⁶⁾.

Elle est utilisée à de moyennes dilutions, afin de maintenir ses multiples effets antitumoraux et d'éviter la surexpression de la molécule et ses effets favorisant le développement tumoral et les métastases.

Tumor Necrosis Factor alpha (TNF-α) :

le TNF-alfa est une cytokine impliquée dans de multiples actions biologiques parmi lesquelles la prolifération cellulaire, l'inflammation, la différenciation et l'apoptose⁽²⁶²⁾⁽²⁶³⁾. Le TNF-alfa exerce principalement une activité cytotoxique, conduisant à la nécrose hémorragique des tumeurs⁽³⁴⁹⁾. Il favorise l'apoptose en activant le système des caspases 8 et 3, enzymes clés⁽²⁶¹⁾ dans l'initiation de l'activation de la mort cellulaire⁽²⁶⁹⁾. Il coopère avec l'IFN-gamma et l'IL-1, en inhibant la prolifération des cellules tumorales⁽³⁴⁹⁾. Le TNF-alfa inhibe le récepteur de l'IGF-1, limitant l'action anti-apoptotique de l'IGF dans les cellules

du cancer du sein⁽²⁶⁸⁾. La combinaison de l'IFN-gamma et du TNF-alfa a des effets anti-prolifératifs synergiques sur les tumeurs prostatiques des animaux d'expérimentation, avec une augmentation significative de leur survie⁽³⁰⁶⁾.

TOUTEFOIS, D'UN AUTRE CÔTÉ :

La stimulation par le TNF-alfa non seulement active des voies de mort cellulaire, mais également des voies de survie⁽²⁶⁴⁾, à travers l'activation du NK-KB⁽²⁶¹⁾⁽²⁶⁵⁾⁽²⁷¹⁾.

Le TNF-alfa induit l'expression de l'IL-10⁽²⁷⁰⁾⁽²⁷¹⁾ et de l'IL-6⁽¹⁹⁷⁾. Il s'agit d'un médiateur puissant de l'expression de

STAT3 dans le pancréas⁽²⁶⁰⁾. Il est considéré comme un promoteur endogène du cancer de l'estomac, induisant des protéines cancérogènes par *Helicobacter pylori*⁽²⁶⁷⁾⁽³¹²⁾. Le TNF-alfa pourrait soutenir la croissance de tumeurs de l'ovaire⁽²⁶⁶⁾, en favorisant l'augmentation de l'expression d'IL-6⁽¹⁹⁸⁾.

Il est utilisé à des moyennes dilutions, afin de maintenir ses multiples effets antitumoraux et d'éviter la surexpression de la molécule et ses effets favorisant le développement tumoral.

Granulocyte Monocyte Colony Stimul. Fact (GM-CSF) :

le GM-CSF est une cytokine impliquée dans de multiples actions antitumorales⁽²⁾. À partir de stimuli immunitaires, il est produit par plusieurs types cellulaires, y compris les cellules T, les macrophages, les cellules endothéliales et les fibroblastes⁽³⁴²⁾. Le GM-CSF est un des facteurs stimulateurs les plus puissants de l'immunité antitumorale spécifique et durable⁽³⁴³⁾. Il est critique pour la survie et la différenciation des cellules dendritiques (DC) *in vitro* et peut jouer un rôle important dans le développement et la mobilisation de DC *in vivo*⁽³³⁶⁾. C'est un facteur de croissance hématopoïétique et un modulateur immunitaire⁽³⁴²⁾, avec un rôle important dans la maturation des cellules présentatrices d'antigène (CPA) et dans l'induction de l'activation des cellules T⁽³⁴³⁾. Bien que le GM-CSF soit produit localement, il peut agir en mobilisant des neutrophiles, des monocytes et des lymphocytes circulants et en augmentant ses fonctions de défense immunitaire⁽³⁴²⁾. Le GM-CSF a une utilisation potentielle en immunothérapie par la mobilisation massive de DC avec une capacité à augmenter l'activité lytique des cellules NK⁽³³⁶⁾, ainsi que l'activité du macrophage⁽³⁴²⁾. Dans la pratique clinique, le GM-CSF s'utilise pour traiter la neutropénie induite par la chimiothérapie chez des patients atteints de cancer⁽³³⁷⁾, dans le traitement des patients atteints du SIDA et suite à une greffe de moelle osseuse⁽³⁴²⁾. Le GM-CSF, en synergie avec l'IL-2, peut induire de puissants effets immunitaires antitumoraux⁽³⁴⁴⁾.

TOUTEFOIS, D'UN AUTRE CÔTÉ :

Le GM-CSF est associé à la progression tumorale⁽¹⁹⁶⁾. L'expression accrue du GM-CSF favorise la croissance invasive et augmente la prolifération de cellules tumorales chez les modèles *in vitro*⁽³³⁸⁾ et son blocage inhibe la capacité invasive des cellules tumorales chez ces modèles⁽³³⁷⁾. Le G-CSF et le GM-CSF stimulent directement la croissance des cellules tumorales et induisent un environnement qui favorise la progression de la tumeur⁽³³⁸⁾, probablement par une augmentation persistante de l'angiogenèse, entre autres facteurs⁽³³⁷⁾. Le GM-CSF produit par les cellules tumorales du cancer du poumon pourrait favoriser la croissance tumorale⁽³⁴⁰⁾ et inhiber la mort des cellules néoplasiques⁽³⁴¹⁾. Le GM-CSF est impliqué dans la progression de tumeurs épithéliales humaines, stimulant la prolifération et la migration de lignées cellulaires tumorales, comme dans le cas du carcinome à cellules squameuses⁽³³⁷⁾, pouvant ainsi contribuer à un pronostic plus sombre chez ces patients⁽³³⁹⁾.

Il est utilisé à des moyennes dilutions, afin de maintenir ses multiples effets antitumoraux et d'éviter la surexpression de la molécule et ses effets favorisant le développement tumoral.

ARN et ADN :

ils seront utilisés à dilution modulatrice moyenne pour leur capacité de régénération constatée, au niveau de l'en-

semble des tissus nobles de l'organisme.

Ils sont utilisés à moyenne dilution modulatrice.

→ LES FAIBLES DILUTIONS STIMULENT L'EFFET DE LA SUBSTANCE

Interféron alpha (IFN-α) :

l'IFN-alfa est anti-prolifératif, antiviral, anti-protozoaire et immunomodulateur, avec une activité anti-cancer *in vivo*⁽¹⁰⁴⁾. Il augmente les fonctions immunitaires naturelles telles que la stimulation des cellules NK, l'activation des cellules dendritiques (DC) et la régulation de l'activité des

CTL⁽¹¹⁰⁾. Il améliore la sensibilité de la cellule T, prévient l'affaiblissement de la cytotoxicité des cellules NK et augmente l'expression des marqueurs d'activation dans les cellules NK et T⁽¹¹⁰⁾. Il induit une diminution de l'activité de la télomérase⁽¹¹⁵⁾. Il exerce des effets antitumoraux di-

rects en régulant le cycle cellulaire et l'apoptose⁽¹¹⁰⁾, mais l'effet antitumoral de l'IFN-alfa pourrait impliquer des mécanismes encore inconnus⁽¹⁰⁶⁾⁽¹⁰⁹⁾. Plusieurs réponses cellulaires, y compris l'inhibition de la croissance cellulaire et l'induction de l'apoptose⁽¹⁰⁹⁾, sont favorisées par l'IFN-alfa⁽¹¹³⁾⁽¹¹⁴⁾. Il induit les changements morphologiques de la cellule préalables au début de l'apoptose par les caspases⁽¹⁰²⁾⁽¹⁰³⁾, cette induction par l'IFN-alfa étant une étape fondamentale dans le processus d'apoptose⁽¹¹⁴⁾. L'IFN-alfa, associé à l'IL-6, peut inhiber l'expression de gènes anti-apoptotiques, en modulant l'expression de c-myc⁽²²⁵⁾. Les changements dans l'expression et l'activation de STAT1 et de STAT3 qui se produisent au cours des réponses immunitaires pourraient déterminer la nature des réponses cellulaires de l'IFN-alfa⁽¹⁰⁵⁾, la régulation de STAT1 par les effecteurs immunitaires étant cruciale pour intervenir sur les effets anti-tumoraux de l'IFN-alfa⁽¹⁰⁶⁾⁽¹⁰⁷⁾. Une partie de l'activité antitumorale de l'IFN-alfa est attribuée à son activité anti-angiogénique, provenant de l'inhibition du VEGF⁽¹²⁰⁾⁽¹²³⁾ via l'activation de STAT1⁽¹²¹⁾⁽¹²²⁾. Mais d'un autre côté, l'IFN-alfa favorise la survie cellulaire avec l'activation du NF-KB⁽¹⁰⁵⁾, activation qui nécessite l'induction de STAT3 par la voie de la phosphoinositide 3-kinase (PI3K)⁽¹⁰⁴⁾. L'IFN-alfa favorise la survie des cellules T activées en les protégeant contre les stimuli pro-apoptotiques⁽¹⁰⁴⁾⁽⁵⁵⁾⁽⁵⁷⁾⁽²⁶⁵⁾⁽⁵⁶⁾⁽¹⁰⁵⁾ et préserve les cellules CD4+ et les cellules lymphoïdes de la mort induite par le

virus de l'immunodéficience humaine⁽¹¹⁸⁾⁽¹¹⁹⁾. Paradoxalement, l'IFN-alfa induit l'apoptose des cellules tumorales souvent limitée par son impossibilité d'induire efficacement la mort de la cellule⁽¹¹³⁾. Même ainsi, la capacité de l'IFN-alfa à favoriser l'apoptose pourrait être compensée par l'induction de puissants signaux de survie cellulaire tels que STAT3 et PI-3K, qui conduisent à l'activation du NF-kB⁽¹⁰⁴⁾. L'IFN-alfa augmente l'expression de l'EGF-R⁽⁹⁹⁾⁽¹⁰⁰⁾⁽¹⁰¹⁾, récepteur impliqué dans la transformation et le développement néoplasique⁽³⁴⁶⁾⁽³⁴⁷⁾ et dans la résistance à la radiothérapie⁽³⁴⁸⁾, bien que l'IFN-alfa puisse prévenir l'interaction de l'EGF avec son récepteur, probablement à travers une altération des caractéristiques du lien EGF/EGF-R⁽³⁴⁵⁾. L'IFN-alfa induit l'apoptose dans les cellules du cancer épidermoïde⁽¹⁰⁰⁾, sensibilise les cellules du cancer du col de l'utérus humain à l'apoptose induite par le TNF-alfa via STAT1⁽¹¹⁶⁾ et supprime l'effet anti-apoptotique du NF-KB dans le carcinome à cellules rénales *in vitro*, en sensibilisant les cellules à l'action de la chimiothérapie⁽¹¹⁷⁾. Il s'agit d'un inhibiteur puissant de la prolifération de la cellule du mélanome⁽¹⁰⁷⁾. Il réduit l'incidence du carcinome hépatocellulaire chez les patients atteints d'une hépatite C chronique⁽¹⁰⁸⁾ et des preuves récentes semblent refléter une synergie dans l'action de l'IFN-alfa avec la radiothérapie et la chimiothérapie⁽¹¹¹⁾⁽¹¹²⁾.

Il est par conséquent utilisé à de faibles dilutions.

Interleukine 2 (IL-2) :

l'IL-2 est bien connue pour ses effets antitumoraux dans de nombreux cancers⁽¹²⁹⁾. Elle est fondamentale dans l'activation et l'action ultérieure des lymphocytes T⁽¹³⁰⁾⁽¹³¹⁾, étant considérée comme le principal facteur de croissance des lymphocytes T activés⁽¹³⁴⁾⁽³⁴⁹⁾. En favorisant la protection de la cellule T contre l'apoptose, l'IL-2 est impliquée dans l'exécution précise de la réponse immunitaire⁽¹³⁴⁾. Elle active les macrophages tumoricides⁽¹²⁴⁾, les cellules NK et les cellules T cytotoxiques (CTL)⁽¹²⁴⁾ et induit la cytotoxicité des cellules LAK⁽³⁴⁹⁾. L'IL-2 induit l'IFN-gamma⁽¹²⁴⁾ et est nécessaire pour la production efficace de ce dernier⁽¹³²⁾. Elle induit le rejet de la tumeur dans les modèles animaux lorsqu'elle est exprimée par les cellules tumorales⁽¹²⁶⁾. L'as-

sociation de l'IL-2 et de l'IL-12 résulte en une activité antitumorale synergique *in vivo*⁽¹²⁵⁾, augmentant la réponse de l'IL-2⁽¹³³⁾. L'association d'IL-2 et d'IL-7 en culture augmente l'action inductrice de LAK de l'IL-2⁽¹²⁸⁾ et sauve les lymphocytes T cytotoxiques (CTL) de l'apoptose induite par les cellules tumorales, conservant intact leur potentiel cytotoxique antitumoral⁽¹²⁷⁾. L'IL-2 est utilisée dans le traitement du mélanome et du cancer à cellules rénales⁽¹²⁶⁾ et offre la possibilité d'avoir une thérapie contre le cancer et contre plusieurs troubles qui impliquent des défauts de l'IL-2, y compris le SIDA, les infections virales et les maladies auto-immunes⁽¹²⁴⁾.

Elle est par conséquent utilisée à de faibles dilutions.

Diméthylsulfoxyde (DMSO) :

le diméthylsulfoxyde (DMSO) est un inducteur chimique de la différenciation cellulaire très largement utilisé⁽³¹⁷⁾. Il possède une capacité anti-inflammatoire capable de bloquer la cyclo-oxygénase (COX)⁽³²⁰⁾. Le DMSO sensibilise la cellule à l'apoptose induite par le TNF-alfa⁽³¹⁷⁾. La perte de la protéine suppressive de tumeur PTEN induit l'activation chronique de la PI3K, mécanisme par lequel les cellules tumorales obtiennent une protection croissante

contre l'apoptose⁽³¹⁹⁾. Le DMSO induit une augmentation de l'expression de la protéine PTEN, diminuant l'expression de la PI3K⁽³¹⁸⁾. Le DMSO possède une activité antitumorale et anti-métastatique significative dans le carcinome du poumon et montre un potentiel thérapeutique intéressant lorsqu'il est associé à une résection chirurgicale de la tumeur primaire⁽³¹⁶⁾.

Il est par conséquent utilisé à de faibles dilutions.

Bibliographie:

- Platsoucas CD, Fincke JE, Pappas J, Jung WJ, Heckel M, Schwartz R, Magira E, Monos D, Freedman RS. Immune responses to human tumors: development of tumor vaccines. *Anticancer Res.* 2003 May-Jun;23(3A):1969-96.
- Batista Duharte A. FUNCIÓN DEL SISTEMA INMUNE EN LA DEFENSA CONTRA TUMORES MALIGNOS. *MEDISAN* 2003;7(2):75-88
- Chen, J.J., Sun, Y., Nabel, G.J.: Regulation of the proinflammatory effects of Fas ligand (CD95L). *Science* 1998; 282: 1714-1717.
- Walker, P.R., Saas, P., Dietrich, P.Y.: The role of Fas ligand (CD95L) in immune escape: the tumor cell strikes back. *J Immunol.* 1997; 158: 4521-4524.
- Pinilla-Arias, D.; Mateo Sierra, O.; Gutiérrez, F.A.; Fernández-Carballal, C.; Carrillo, R.: Inmunoterapia en astrocitomas de alto grado: principios y estado actual. *Neurocirug a* 2005; 16: 345-358.
- Mayordomo, J.; Zorina, T.; Storkus, W. et al. Bone marrow derived dendritic cells pulsed with synthetic tumor peptides elicit protective and therapeutic anti-tumor immunity. *Nature Genetics* 1995; 1: 1297-1302
- Celluzi, C.; Mayordomo, J.; Storkus, W., Lotze, M., Falo, L. Peptide-pulsed dendritic cells induce antigen-specific, CTL-mediated protective tumor immunity. *J. Exp. Med.* 1996; 183: 283-8.
- Flamand, V., Sornasse, T., Thielemans, K., et al. Murine dendritic cells pulsed in vitro with tumor antigen induced tumor resistance in vivo. *Eur. J. Immunol.* 1994; 23: 605-10.
- Zitvogel, L., Mayordomo, J., Tjardawan, T. et al. Therapy of murine tumors with murine peptide-pulsed dendritic cells: dependence on T cells, B7 costimulation, and T helper cell-associated cytokines. *J. Exp. Med.* 1996; 183: 287-97.
- Ribas, A., Butterfield, L., McBride, W. et al. Genetic immunization for the melanoma antigen MART-1/MELAN-A using recombinant adenovirus-transduced murine dendritic cells. *Cancer Res* 1997; 57: 2865-9.
- Yamanaka, R., Tsuchiya, N., Yajima, N. et al.: Induction of an antitumor immunological response by an intratumoral injection of dendritic cells pulsed with genetically engineered Semliki Forest virus to produce interleukin-18 combined with the systemic administration of interleukin-12. *J Neurosurg.* 2003; 99: 746-753.
- Yamanaka, R., Yajima, N., Abe, T. et al.: Dendritic cell-based glioma immunotherapy (review). *Int J Oncol.* 2003 Jul; 23: 5-15.
- Yu, J.S., Wheeler, C.J., Zeltzer, P.M. et al.: Vaccination of malignant glioma patients with peptide-pulsed dendritic cells elicits systemic cytotoxicity and intracranial T-cell infiltration. *Cancer Res.* 2001; 61: 842-847.
- Mossman TR, Sad S. The expanding universe of T cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol* 1996; 17:138-96.
- Díaz Román T, Faxas García M, Arango Prado MC. Factores etiopatog nicos y moleculares en la g nesis del cáncer. *Rev Cubana Oncol* 1998;14(1):42-50
- Hunter, D. J., Hankinson, S. E., Laden, F., Colditz, G. A., Manson, J. E., Willett, W. C., Speizer, F. E., y Wolff, M. S. (1997). Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 337(18), 1253-1258.
- Nurse, P., y Bissett, Y. (1981). Gene required in G1 for commitment to cell cycle and in G2 for control of mitosis in fission yeasts. *Nature*, 292, 558-560.
- Bignold LP, Coghlan BL, Jersmann HP. Cancer morphology, carcinogenesis and genetic instability: a background. *EXS.* 2006;(96):1-24
- Bignold LP. Pathogenetic mechanisms of nuclear pleomorphism of tumour cells based on the mutator phenotype theory of carcinogenesis. *Histol Histopathol.* 2003 Apr;18(2):657-64
- Meza-Junco J, Montano-Loza A, Aguayo-González A. Molecular basis of cancer. *Rev Invest Clin.* 2006 Jan-Feb;58(1):56-70
- Contran RS, Kumar V, Robbins SL. Patolog a estructural y funcional. 4 ed. Interamericana, 1990:260.
- Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. Molecular biology of cell. 3.ed. New York: Garland Publishing 1994:1255.
- DOSNE PASQUALINI, Christiane. La etiolog a del cáncer: Vigencia de cinco paradigmas sucesivos. *Medicina (B. Aires), nov./dic.* 2003, vol.63, no.6, p.757-760.
- Pardoll D. Does the immune system see tumors as foreign or self? *Ann Rev Immunol* 2003; 2 : 807-39.
- Park CC, Bissell MJ, Barcellos-Hoff MH. The influence of the microenvironment on the malignant phenotype. *Mol Med Today* 2000; 6: 324-9.
- Bishop JM. Cancer: the rise of the genetic paradigm. *Genes Develop* 1995; 9: 1309-15.
- Lenahan C, Avigan D. Dendritic cell defects in patients with cancer: mechanisms and significance. *Breast Cancer Res.* 2006;8 (1):R5
- Arango MC, Llanes L, Díaz T, Faxas ME. La apoptosis: sus características y su papel en la transformación maligna de la c lula. *Rev Cubana Oncol* 1997;1.
- Kroemer G, Petit P, Zamzami N, Vayesiene JL, Mignotte B. The biochemistry of programmed cell death. *FASEB J* 1995;9:1227.
- Frade JM, Michaelidis TM. Origin of eukariotic programmed cell death: a consequence of aerobic metabolism? *Bioassays* 1997;19:827.
- Rosenberg, S.A. (1992). The immunotherapy and gene therapy of cancer. *J Clin Oncol* 10:180-199.
- Bromberg J et al. The role of STATs in transcriptional control and their impact on cellular function. *Oncogene* 2000 May 15;19(21):2468-73
- Cao VJ et al. STAT proteins: from normal control of cellular events to tumorigenesis. *Cell Physiol* 2003 Nov;197(2):157-68.
- Bowman T et al. STATs in oncogenesis. *Oncogene.* 2000 May 15;19(21):2474-88.
- Shibata Y, Nishimura S, Okuyama A, Nakamura T. P53: independent induction of apoptosis by cyclin-dependent kinase inhibition. *Cell Growth Diff* 1996;7:887.
- Korsmeyer SJ. Bcl-2 initiates a new category of oncogenes: regulators of cell death. *Blood* 1992;80:879.
- Wogan GNMolecular epidemiology in cancer risk assessment and prevention: recent progress and avenues for future research. *Environ Health Perspect.* 1992 Nov;98:167-78
- Weinberg RA. The molecular basis of oncogenes and tumor suppressor genes. *Ann N Y Acad Sci* 1995;718:331.
- Greenblatt MS, Bennett WP, Hollstein M, Harris CC. Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res* 1994;54:4855.
- Tannock IF. Tumor growth and cell kinetics. En: Tannock IF, Hill RP, eds. *The basic science of oncology.* New York: Pergamon, 1987:140
- Sherr CJ. Cancer cell cycles. *Science* 1996;274:1672-7.
- Storrie, B. (1998). Recycling of Golgi-resident glycosyltransferases though the ER reveals a novel pathway and provides an explanation for conodazole induced Golgy scattering. *J. Cell. Biol.*, 143, 1505-1521.
- Wingo, P. A., Ries, L. A. G., Rosenberg, H. M., Miller, D. S., y Edwards, B. K. (1998). Cancer incidence and mortality, 1973-1995: a report card for the U.S. *Cancer Causes Control*, 82, 1197-1207.
- Lane, D. P., y Crawford, L. V. (1979). T antigen is bound to host-protein in SV40-transformed cells. *Nature*, 278, 261-263.
- Linzer, D. I., y Levine, A. J. (1979). Characterization of a 54-Kdalton cellular SV40 tumor antigen present in SV40-transformed cells and uninfected embryonal carcinoma cells. *Cell*, 17, 43-52.
- Cheng, J. M., Hiemstra, J. L., Schenider, S. S., Naumova, A., y Cheung, N. K. (1993). Preferential amplification of the paternal allele of the N-myc gene in human neuroblastomas. *Nat. Genet.*, 4, 191-194.
- Rosenberg, S.A, Yannelli, J.R, Yang, J.C, Topalian, S.L, Schwartzentruber, D.J, Weber, J.S, Parkinson, D.R Seipp, C.A, Einhorn, J.H, White, D.E.(1994). Treatment of patients with metastatic melanoma with autologous tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin 2. *J. Natl. Cancer.Inst.*, 86: 1159-1166.
- SALAZAR O., Flavio. El sistema inmune, herramienta estrat gica en la batalla contra el cáncer. *Rev. chil. pediatri.*, jul. 2000, vol.71, no.4, p.296-306
- Barth RJ Jr, Mule JJ, Spiess PJ, Rosenberg SA: Interferon gamma and tumor necrosis factor have a role in tumor regressions mediated by murine CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes. *J Exp Med* 1991; 173: 647.
- Arteaga CL, Hurd SD, Winnier AR, Johnson MD, Fendly BM,

- Forbes JT: Anti-transforming growth factor (TGF)-beta antibodies inhibit breast cancer cell tumorigenicity and increase mouse spleen natural killer cell activity. Implications for a possible role of tumor cell/host TGF-beta interactions in human breast cancer progression. *J Clin Invest* 1993; 92: 2569.
51. Salazar-Onfray F: Interleukin-10: a strategy used by tumors to escape from the immune system (Review). *Med Oncol* 1999; 16: 86
 52. Hollingsworth, H. C., Kohn, E. C., y Steinberg, S. M. (1995). Tumor angiogenesis in advanced stage ovarian carcinoma. *Am. J. Pathol.*, 147, 33-41.
 53. Zhou H, Summers SA, Birnbaum MJ, Pittman RN. Inhibition of Akt kinase by cell-permeable ceramide and its implications for ceramide-induced apoptosis. *J Biol Chem* 1998;273(26):16568-16575.
 54. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci* 2001;24:677-736
 55. Beg A A, Sha W C, Bronson R T, Ghosh S, Baltimore D. *Nature* (London). 1995;376:167-170.
 56. Van Antwerp D J, Martin S J, Kafri T, Green D R, Verma I M. *Science*. 1996;274:787-789.
 57. Wang C-Y, Mayo M W, Baldwin A S Jr. *Science*. 1996;274:784-787.
 58. Jorge A. Román Blas, Sergio A. Jiménez. EL FACTOR NUCLEAR-KB COMO UN BLANCO TERAPÉUTICO EN ARTRITIS. *Rev. peru. reumatol.* 2004; 10(3) : 43-48.
 59. Peña AS, Peñate M. Susceptibilidad genética y regulación de la inflamación en la enfermedad de Crohn. Relación con el sistema inmune innato. *Rev Esp Enferm Dig* 2002; 94:351-355.
 60. Carlsen H, Alexander G, Austenaa L, Ebihara K, Blomhoff R. Molecular cloning of the transcription factor NF- κ B, a primary regulator of stress response. *Mutat Res* 2004; 5 51: 199-211.
 61. Tanaka M, et al. Embryonic lethality, liver degeneration, and impaired NF- κ B activation in MB-deficient mice. *Immunity* 1999; 10: 421-429.
 62. Yamamoto Y, Gaynor RB. I κ B kinases: key regulators of the NF- κ B pathway. *Trends Biochem Sci* 2004; 29: 72-79.
 63. Greten FR, Eckmann L, Greten TF, Park JM, U ZW, Egan Lj, Kagnoff MF, Karin M. IKKbeta links inflammation and tumorigenesis in a mouse model of colitis associated cancer. *Cell*. 2004; 118: 285296.
 64. Marx J. Cancer research. Inflammation and cancer: the link grows stronger. *Science*. 2004; 306: 966-968.
 65. Clevers H. At the crossroads of inflammation and cancer. *Cell* 2004; 118: 671-674.
 66. Shahbazi M, Pravica V, Nasreen N, Fakhoury H, Fryer AA, Strange RC, Hutchinson PE, Osborne JE, Lear JT, Smith AG, Hutchinson IV. Association between functional polymorphism in EGF gene and malignant melanoma. *Lancet*. 2002 Feb 2;359(9304):397-401.
 67. Van der Heiden MG, Chandel NS, Li XX, Schumacker PT, Colombini M, Thompson CB. Outer mitochondrial membrane permeability can regulate coupled respiration and cell survival. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(9):4666-4671.
 68. Van der Heiden MG, Chandel NS, Schumacker PT, Thompson CB. Bcl-xL prevents cell death following growth factor withdrawal by facilitating mitochondrial ATP/ADP exchange. *Mol Cell* 1999;3(2):159-167.
 69. Srivastava S, Zou ZQ, Pirolo K, Blattner W, Chang EH. Germ-line transmission of a mutated p53 gene in a cancer-prone family with Li-Fraumeni syndrome. *Nature* 1990;20-27;348(6303):747-749.
 70. Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JF Jr., Nelson CE, Kim DH et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 1990;250(4985):1233-1238.
 71. Arboleda G. Contribución de la vía pi3k/akt-pten y sus blancos corriente abajo en iniciación y progresión de glioblastoma multiforme. *Rev. Colomb. Cancerol*. 2004; 8(3): 28-38
 72. Langford LA, Piatyszek MA, Xu R, Schold SC Jr., Shay JW. Telomerase activity in human brain tumours. *Lancet* 1995;346(8985):1267-1268.
 73. DeMasters BK, Markham N, Lillehei KO, Shroyer KR. Differential telomerase expression in human primary intracranial tumors. *Am J Clin Pathol* 1997;107(5): 548-554.
 74. Komata T, Kanzawa T, Kondo Y, Kondo S. Telomerase as a therapeutic target for malignant gliomas. *Oncogene* 2002;21(4):656-663.
 75. Hunter, T. Oncoprotein networks. *Cell* 1997; 88: 333-346.
 76. Sherr, C.J., McCormick, F. The RB and p53 pathways in cancer. *Cancer Cell* 2002; 2: 103-112.
 77. Hanahan, D., Weinberg, R.A. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70.
 78. Hernández Menéndez M, Ríos Hernández MA. Oncogenes y cáncer. *Rev Cubana Oncol* 1999;15(2):131-9
 79. Hahn, W.C., Weinberg, R.A. Modelling the molecular circuitry of cancer. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 331-341.
 80. Hellman S. Natural History of Small Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1994;12(10):2229-34.
 81. W. Lutz et al. Contributions of Myc to tumorigenesis. *ochimica et Biophysica Acta* 68 1602 (2002) 61-71
 82. Willett V.C. Dieta, nutrición y prevención del cáncer. *Nutrición en salud y enfermedad*. 9ª ed. Mc Graw Hill, México, 2002. 2: 1441-1452.
 83. Strasser A, Huang DC, Vaux DL. The role of the bcl-2/ced-9 gene family in cancer and general implications of defects in cell death control for tumorigenesis and resistance to chemotherapy. *Biochim Biophys Acta*. 1997 Oct 24;1333(2):F151-78
 84. Fernandez Y, Gu B, Martinez A, Torregrosa A, Sierra A. "Inhibition of Apoptosis in Human Breast Cancer Cells: Role in Tumor Progression to the Metastatic State." *Int. J. Cancer* (2002). 101: 317-326.
 85. Ivanov VN, et al. Cooperation between STAT3 and c-jun suppresses Fas transcription. *Mol Cell*. 2001;7:517-528.
 86. Dasgupta P. Somatostatin analogues: multiple roles in cellular proliferation, neoplasia, and angiogenesis. *Pharmacol Ther*. 2004 Apr;102(1):61-85.
 87. Okamoto M et al. Interleukin-6 and epidermal growth factor promote anchorage-independent growth of immortalized human prostatic epithelial cells treated with N-methyl-N-nitrosourea. *Prostate*. 1998 Jun 1;35(4):255-62
 88. Lennard CM, Patel A, Wilson J, Reinhardt B, Tuman C, Fenton C, Blair E, Francis GL, Tuttle RM. Intensity of vascular endothelial growth factor expression is associated with increased risk of recurrence and decreased disease-free survival in papillary thyroid cancer. *Surgery*. 2001 May;129(5):552-8
 89. D'Arcangelo D, Facchiano F, Barlucchi LM, Melillo G, Illi B, Testolin L, Gaetano C, Capogrossi MC. Acidosis inhibits endothelial cell apoptosis and function and induces basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor expression. *Circ Res* 2000; 86: 312-318
 90. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: therapeutic implications. *Semin Oncol* 2002; 29: 10-14
 91. Partanen TA, Paavonen K. Lymphatic versus blood vascular endothelial growth factors and receptors in humans. *Microsc Res Tech* 2001; 55: 108-121
 92. Semenza G. Angiogenesis in ischemic and neoplastic disorders. *Annu Rev Med* 2003; 54: 17-28
 93. Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature* 2005; 438: 932-936
 94. Caras I et al. Evidence for immune defects in breast and lung cancer patients. *Cancer Immunol Immunother*. 2004 Dec;53(12):1146-52
 95. ZAMORA S, Juan Diego, OTAROLA A, Isabel C y BRENES G, Oscar. La apoptosis y su relación con diversos nutrientes. *Rev. chil. nutr.*, dic. 2005, vol.32, no.3, p.178-190.
 96. VASSAUX, G., MANCHENO-CORVO, P., LOPEZ-BARAHO-NA, M. et al. La actividad de la Caspasa-1 como gen sensibilizador a radio y quimioterapia es independiente de las vías de JNK y p38. *Oncología (Barc.)*, ago. 2005, vol.28, no.8, p.42-54.
 97. Brady HJ. Apoptosis and Leukaemia. *British Journal of Haematology* 123:577-585, 2003
 98. Cory S. Regulation of lymphocyte survival by the Bcl-2 gene family. *Ann Rev Immunol* 1995;13:513-43.
 99. Caraglia M, Passeggio A, Beninati S, Leardi A, Nicolini L, Imbrota S, Pinto A, Bianco AR, Tagliaferri P, Abbruzzese A. Interferon alpha2 recombinant and epidermal growth factor modulate proliferation and hypusine synthesis in human epidermoid cancer KB cells. *Biochem J*. 1997 Jun 15;324 (Pt 3):737-41

100. Caraglia M, Tagliaferri P, Marra M, Giuberti G, Budillon A, Gennaro ED, Pepe S, Vitale G, Improta S, Tassone P, Venuta S, Bianco AR, Abbruzzese A. EGF activates an inducible survival response via the RAS-> Erk-1/2 pathway to counteract interferon-alpha-mediated apoptosis in epidermoid cancer cells. *Cell Death Differ.* 2003 Feb;10(2):218-29.
101. ++Caraglia M, Abbruzzese A, Leardi A, Pepe S, Budillon A, Baldassare G, Selleri C, Lorenzo SD, Fabbrocini A, Giuberti G, Vitale G, Lupoli G, Bianco AR, Tagliaferri P. Interferon-alpha induces apoptosis in human KB cells through a stress-dependent mitogen activated protein kinase pathway that is antagonized by epidermal growth factor. *Cell Death Differ.* 1999 Aug; 6(8):773-80.
102. Thyrell L, Hjortsberg L, Arulampalam V, Panaretakis T, Uhles S, Dagnell M, Zhivotovsky B, Leibiger I, Grandner D, Pokrovskaja K. Interferon alpha-induced apoptosis in tumor cells is mediated through the phosphoinositide 3-kinase/mammalian target of rapamycin signaling pathway. *J Biol Chem.* 2004 Jun 4;279(23):24152-62.
103. Boccellino M, Giuberti G, Quagliuolo L, Marra M, D'Alessandro AM, Fujita H, Giovane A, Abbruzzese A, Caraglia M. Apoptosis induced by interferon-alpha and antagonized by EGF is regulated by caspase-3-mediated cleavage of gelsolin in human epidermoid cancer cells. *Cell Physiol.* 2004 Oct;201(1):71-83.
104. Chuan He Yang, Aruna Murti, Susan R. Pfeffer, Leela Basu, Jong G. Kim, and Lawrence M. Pfeffer. IFN α/β promotes cell survival by activating NF- κ B. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 December 5; 97(25): 13631-13636.
105. Marrack P, Kappler J, Mitchell T. *J Exp Med.* 1999;189:521-530.
106. Gregory B. Lesinski, Mirela Anghelina, Jason Zimmerer, Timothy Bakalakos, Brian Badgwell, Robin Parihar, Yan Hu, Brian Becknell, Gerard Abood, Abhik Ray Chaudhury, Cynthia Magro, Joan Durbin, and William E. Carson. The antitumor effects of IFN- α are abrogated in a STAT1-deficient mouse. III. *J Clin Invest.* 2003 July 15; 112(2): 170-180.
107. Wellbrock C, Weisser C, Hassel JC, Fischer P, Becker J, Vetter CS, Behrmann I, Kortylewski M, Heinrich PC, Scharlt M. STAT5 contributes to interferon resistance of melanoma cells. *Curr Biol.* 2005 Sep 20;15(18):1629-39.
108. Matsumoto K, Okano J, Murawaki Y. Differential effects of interferon alpha-2b and beta on the signaling pathways in human liver cancer cells. *J Gastroenterol.* 2005 Jul;40(7):722-32.
109. Caraglia M, Vitale G, Marra M, Del Prete S, Lentini A, Budillon A, Beninati S, Abbruzzese A. Translational and post-translational modifications of proteins as a new mechanism of action of alpha-interferon: review article. *Amino Acids.* 2004 Jul;26(4):409-17.
110. Oosterling SJ, van der Bij GJ, Mels AK, Beelen RH, Meijer S, van Egmond M, van Leeuwen PA. Perioperative IFN-alpha to avoid surgically induced immune suppression in colorectal cancer patients. *Histol Histopathol.* 2006 Jul;21(7):753-60.
111. Buckner, J.C., Brown, L.D., Kugler, J.W. et al.: Phase II evaluation of recombinant interferon alpha and BCNU in recurrent glioma. *J Neurosurg.* 1995; 82: 430-435.
112. Dillman, R.O., Wiemann, M., Oldham, R.K. et al: Interferon α -2a and external beam radiotherapy in the initial management of patients with glioma: a pilot study of the national biotherapy study group. *Cancer Biother.* 1995; 10:265-271.
113. Einhorn S, Grandner D. *J Interferon Cytokine Res.* 1996;16:275-281.
114. Thyrell L, Erickson S, Zhivotovsky B, Pokrovskaja K, Sangfelt O, Castro J, Einhorn S, Grandner D. Mechanisms of Interferon-alpha induced apoptosis in malignant cells. *Oncogene.* 2002 Feb 14;21(8):1251-62.
115. Xu D et al. Interferon alpha down-regulates telomerase reverse transcriptase and telomerase activity in human malignant and nonmalignant hematopoietic cells. *Blood.* 2000 Dec 15;96(13):4313-8.
116. Suk K, Kim YH, Chang I, Kim JY, Choi YH, Lee KY, Lee MS. IFN- α sensitizes ME-180 human cervical cancer cells to TNF- α -induced apoptosis by inhibiting cytoprotective NF- κ B activation. *FEBS Lett.* 2001 Apr 20;495(1-2):66-70.
117. Steiner T et al. Interferon-alpha suppresses the antiapoptotic effect of NF- κ B and sensitizes renal cell carcinoma cells in vitro to chemotherapeutic drugs. *Eur Urol.* 2001 Apr;39(4):478-83.
118. Yang, C. H., Murti, A., Basu, L., Kim, J. G., and Pfeffer, L. M. (2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 97, 13631-13636.
119. Cremer, I., Viellard, V., and De Maeyer, E. (1999) *Virology* 253, 241-249.
120. von Marschall Z et al. Effects of interferon alpha on vascular endothelial growth factor gene transcription and tumor angiogenesis. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Mar 19;95(6):437-48.
121. Rosewicz S et al. Interferon-alpha: regulatory effects on cell cycle and angiogenesis. *Neuroendocrinology.* 2004;80 Suppl 1:85-93.
122. Murphy D. Interferon-alpha delays S-phase progression in human hepatocellular carcinoma cells via inhibition of specific cyclin-dependent kinases. *Hepatology.* 2001 Feb;33(2):346-56.
123. Wu WZ et al. Interferon alpha 2a down-regulates VEGF expression through PI3 kinase and MAP kinase signaling pathways. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2005 Mar;131(3):169-78.
124. Hadden JW. Recent advances in the preclinical and clinical immunopharmacology of interleukin-2: emphasis on IL-2 as an immunorestorative agent. *Cancer Detect Prev.* 1988;12(1-6):537-52.
125. Carson WE, Yu H, Dierksheide J, Pfeffer K, Bouchard P, Clark R, Durbin J, Baldwin AS, Peschon J, Johnson PR, Ku G, Baumann H, Caligiuri MA. A fatal cytokine-induced systemic inflammatory response reveals a critical role for NK cells. *J Immunol.* 1999 Apr 15;162(8):4943-51.
126. Schanzer JM, Baeuerle PA, Dreier T, Kufer P. A human cytokine/single-chain antibody fusion protein for simultaneous delivery of GM-CSF and IL-2 to Ep-CAM overexpressing tumor cells. *Cancer Immun.* 2006 Feb 17;6:4.
127. Contreras DN, Krammer PH, Potkul RK, Bu P, Rossi JL, Kaufmann AM, Gissmann L, Qiao L. Cervical cancer cells induce apoptosis of cytotoxic T lymphocytes. *J Immunother.* 2000 Jan;23(1):67-74.
128. Kondo M, Nonomura N, Miki T, Kojima Y, Yokoyama M, Nakano E, Okuyama A. Enhancement of interleukin-2-induced lymphokine-activated killer activity by interleukin 7 against autologous human renal cell carcinoma. *Oncology.* 1998 Nov-Dec; 55(6):588-93.
129. Maini A, Morse PD, Wang CY, Jones RF, Haas GP. New developments in the use of cytokines for cancer therapy. *Anticancer Res.* 1997 Sep-Oct;17(5B):3803-8.
130. Merchant, R.E., Ellison, E.D., Young, H.F.: Immunotherapy for malignant glioma using human recombinant interleukin-2 and activated autologous lymphocytes. *J Neurooncol.* 1990; 8: 173-188.
131. Rosenberg, S.A., Lotze, M.T., Muul, L.M. et al.: A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone. *N Engl J Med.* 1987; 316:889-897.
132. Granucci F, Zanoni I, Pavelka N, Van Dommelen SL, Andoniou CE, Belardelli F, Degli Esposti MA, Ricciardi-Castagnoli P. A contribution of mouse dendritic cell-derived IL-2 for NK cell activation. *J Exp Med.* 2004 Aug 2;200(3):287-95.
133. Wang KS et al. Interleukin-2 enhances the response of natural killer cells to interleukin-12 through up-regulation of the interleukin-12 receptor and STAT4. *Blood.* 2000 May 15;95(10):3183-90.
134. Fung MM et al. IL-2 activation of a PI3K-dependent STAT3 serine phosphorylation pathway in primary human T cells. *Cell Signal.* 2003 Jun;15(6):625-36.
135. Miller PW, Sharma S, Stolina M, Butterfield LH, Luo J, Lin Y, Dohadwala M, Batra RK, Wu L, Economou JS, Dubinett SM. Intratumoral administration of adenoviral interleukin 7 gene-modified dendritic cells augments specific antitumor immunity and achieves tumor eradication. *Hum Gene Ther.* 2000 Jan 1;11(1):53-65.
136. Ferrari G, King K, Rathbun K, Place CA, Packard MV, Bartlett JA, Bolognesi DP, Weinhold KJ. IL-7 enhancement of antigen-driven activation/expansion of HIV-1-specific cytotoxic T lymphocyte precursors (CTLp). *Clin Exp Immunol.* 1995 Aug;101(2):239-48.
137. Willtrout RH, Gregorio TA, Fenton RG, Longo DL, Ghosh P, Murphy WJ, Komschlies KL. Cellular and molecular studies in the treatment of murine renal cancer. *Semin Oncol.* 1995 Feb;22(1):9-16.

138. Pavletic Z, Benyunes MC, Thompson JA, Lindgren CG, Massumoto C, Alderson MR, Buckner CD, Fefer A. Induction by interleukin-7 of lymphokine-activated killer activity in lymphocytes from autologous and syngeneic marrow transplant recipients before and after systemic interleukin-2 therapy. *Exp Hematol*. 1993 Sep;21(10):1371-8.
139. Sica D, Rayman P, Stanley J, Edinger M, Tubbs RR, Klein E, Bukowski R, Finke JH. Interleukin 7 enhances the proliferation and effector function of tumor-infiltrating lymphocytes from renal-cell carcinoma. *Int J Cancer*. 1993 Apr 1;53(6):941-7.
140. Lotze MT, Zeh HJ 3rd, Elder EM, Cai Q, Pippin BA, Rosenstein MM, Whiteside TL, Herberman R. Use of T-cell growth factors (interleukins 2, 4, 7, 10, and 12) in the evaluation of T-cell reactivity to melanoma. *J Immunother*. 1992 Oct;12(3):212-7.
141. Naume B, Espevik T. Effects of IL-7 and IL-2 on highly enriched CD56+ natural killer cells. A comparative study. *J Immunol*. 1991 Oct 1;147(7):2208-14.
142. Al-Rawi MA et al. The effects of interleukin-7 on the lymphangiogenic properties of human endothelial cells. *Int J Oncol*. 2005 Sep;27(3):721-30.
143. Al-Rawi MA et al. Interleukin 7 upregulates vascular endothelial growth factor D in breast cancer cells and induces lymphangiogenesis in vivo. *Br J Surg*. 2005 Mar;92(3):305-10.
144. Barata JT et al. Interleukin-7 in T-cell acute lymphoblastic leukemia: an extrinsic factor supporting leukemogenesis? *Leuk Lymphoma*. 2005 Apr;46(4):483-95.
145. Barata JT et al. Activation of PI3K is indispensable for interleukin 7-mediated viability, proliferation, glucose use, and growth of T cell acute lymphoblastic leukemia cells. *J Exp Med*. 2004 Sep 6;200(5):659-69.
146. Nunnari G et al. Exogenous IL-7 induces Fas-mediated human neuronal apoptosis: potential effects during human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Neurovirol*. 2005 Aug;11(4):319-28.
147. Al-Rawi MA et al. Aberrant expression of interleukin-7 (IL-7) and its signalling complex in human breast cancer. *Eur J Cancer*. 2004 Mar;40(4):494-502.
148. Al-Rawi MA et al. Interleukin-7 (IL-7) and IL-7 receptor (IL-7R) signalling complex in human solid tumours. *Histol Histopathol*. 2003 Jul;18(3):911-23.
149. Hofmeister R et al. Interleukin-7: physiological roles and mechanisms of action. *Cytokine Growth Factor Rev*. 1999 Mar;10(1):41-60.
150. Wald O, Weiss ID, Wald H, Shoham H, Bar-Shavit Y, Beider K, Galun E, Weiss L, Flaishon L, Shachar I, Nagler A, Lu B, Gerard C, Gao JL, Mishani E, Farber J, Peled A. IFN-gamma acts on T cells to induce NK cell mobilization and accumulation in target organs. *J Immunol*. 2006 Apr 15;176(8):4716-29.
151. Egwuagu CE, Li W, Yu CR, Che Mei Lin M, Chan CC, Nakamura T, Chepelinsky AB. Interferon-gamma induces regression of epithelial cell carcinoma: critical roles of IRF-1 and ICSBP transcription factors. *Oncogene*. 2006 Feb 6.
152. Feldman ED, Weinreich DM, Carroll NM, Burness ML, Feldman AL, Turner E, Xu H, Alexander HR Jr. Interferon gamma-inducible protein 10 selectively inhibits proliferation and induces apoptosis in endothelial cells. *Ann Surg Oncol*. 2006 Jan;13(1):125-33.
153. Mei K, Tian L, Wei YQ, Li J, Wen YJ, Kan B, Deng HX. [Antitumor effects of interferon-gamma-inducible protein 10 combined with gemcitabine] *Ai Zheng*. 2005 Apr;24(4):397-402.
154. Mana P, Linares D, Fordham S, Staykova M, Willenborg D. Deteriorous role of IFN-gamma in a toxic model of central nervous system demyelination. *Am J Pathol*. 2006 May;168(5):1464-73.
155. Loercher AE, Nash MA, Edwards CL, Platsoucas CD & Freedman RS 1998 IL-10 producing monocytes in malignant ascites from ovarian cancer patients. *Proceedings of the Annual Meeting of the American Association for Cancer Research* 39 A1032.
156. Dries DJ, Walenga JM, Hoppensteadt D, Fareed J. Molecular markers of hemostatic activation and inflammation following major injury: effect of therapy with IFN-gamma. *J Interferon Cytokine Res*. 1998 May;18(5):327-35.
157. Adamson GM, Billings RE. Cytokine toxicity and induction of NO synthase activity in cultured mouse hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1993 Mar;119 (1): 100-7.
158. Qing Y, Stark GR. Alternative activation of STAT1 and STAT3 in response to interferon-gamma. *J Biol Chem*. 2004 Oct 1;279(40):41679-85.
159. YOSHISUKE OZAKI, MARK P. EDELSTEIN, AND DAVID S. DUCH. Induction of indoleamine 2,3-dioxygenase: A mechanism of the antitumor activity of interferon γ . *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988 February; 85(4): 1242-1246.
160. Ozaki, Y., Edelstein, M. P. & Duch, D. S. (1987) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 144, 1147-1153.
161. Fitzgerald KA, O'Neill AJ, Gearing JH, Callard RE (2001) *The Cytokine Facts Book*, Second Edition. San Diego: Academic Press.
162. Weigent, D. A., Langford, M. P., Fleischmann, W. R. & Stanton, G. J. (1983) *Infect. Immun.* 40, 35-38.
163. Pace, J. L., Russell, S. W., Schreiber, R. D., Altman, A. & Katz, D. H. (1983) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80, 3782-3786.
164. T M Aune and S L Pogue. Inhibition of tumor cell growth by interferon-gamma is mediated by two distinct mechanisms dependent upon oxygen tension: induction of tryptophan degradation and depletion of intracellular nicotinamide adenine dinucleotide. *J Clin Invest*. 1989 September; 84(3): 863-875.
165. Vilcek, J., P. W. Gray, E. Rinderknecht, and C. G. Sevastopoulos. 1985. Interferon- γ : a lymphokine for all seasons. *Lymphokines*. 11:1-32.
166. Denz, H., M. Lechleitner, C. Marth, G. Daxenbichler, and H. Braunsteiner. 1985. Effect of human recombinant alpha-2 and gamma interferon on the growth of human cell lines from solid tumors and hematologic malignancies. *J. Interferon Res.* 5:147-157.
167. Yip I, Pang XP, Berg L, Hershtman JM. Antitumor actions of interferon-gamma and interleukin-1 beta on human papillary thyroid carcinoma cell lines. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 May; 80 (5):1664-9.
168. Sumita N et al. Stat3 activation is required for cell proliferation and tumorigenesis but not for cell viability in cutaneous squamous cell carcinoma cell lines. *Exp Dermatol*. 2006 Apr;15(4):291-9.
169. Kaur N et al. Induction of an interferon-gamma Stat3 response in nerve cells by pre-treatment with gp130 cytokines. *J Neurochem*. 2003 Oct;87(2):437-47.
170. Sadowski H B, Shuai K, Darnell J E Jr, Gilman M Z. *Science*. 1993;261:1739-1743.
171. Larner A C, David M, Feldman G M, Igarishi K, Hackett R H, Webb D, Sweitzer S M, Petricoin E F, Finbloom D S. *Science*. 1993;261:1730-1736.
172. Suk K et al. Interferon gamma (IFN-gamma) and tumor necrosis factor alpha synergism in ME-180 cervical cancer cell apoptosis and necrosis. IFN-gamma inhibits cytoprotective NF-kappa B through STAT1/IRF-1 pathways. *J Biol Chem*. 2001 Apr 20;276 (16):13153-9.
173. Refaelli Y et al. Interferon gamma is required for activation-induced death of T lymphocytes. *J Exp Med*. 2002 Oct 7;196(7):999-1005.
174. Sekine N et al. Synergistic activation of NF-kappa B and inducible isoform of nitric oxide synthase induction by interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha in INS-1 cells. *J Cell Physiol*. 2000 Jul;184(1):46-57.
175. ROSARIO QUIJANO M y GARCIA PINEIRO JC. Sistema interferón y estrés oxidativo. *Rev Cubana Invest Bioméd, ene-mar*. 2001, vol.20, no.1, p.73-80.
176. Yin W et al. Active Stat3 is required for survival of human squamous cell carcinoma cells in serum-free conditions. *Mol Cancer*. 2006 Apr 7;5:15.
177. Yoshimura A. Signal transduction of inflammatory cytokines and tumor development. *Cancer Sci*. 2006 Jun;97(6):439-47.
178. Hong F et al. Opposing roles of STAT1 and STAT3 in T cell-mediated hepatitis: regulation by SOCS. *J Clin Invest*. 2002 Nov;110(10):1503-13.
179. Kim WH et al. STAT1 plays an essential role in LPS/D-galactosamine-induced liver apoptosis and injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003 Oct;285(4):G761-8.
180. Lee YJ et al. Stat1 alpha expression is involved in IFN-gamma induction of the class II transactivator and class II MHC genes. *J Immunol*. 1996 Aug 15;157(4):1559-68.

181. Srisatjaluk R et al. Modulation of gamma interferon-induced major histocompatibility complex class II gene expression by *Porphyromonas gingivalis* membrane vesicles. *Infect Immun*. 2002 Mar;70(3):1185-92
182. Bharti AC et al. Nuclear factor-kappaB and STAT3 are constitutively active in CD138+ cells derived from multiple myeloma patients, and suppression of these transcription factors leads to apoptosis. *Blood*. 2004 Apr 15;103(8):3175-84
183. Huleihel M, Maymon E, Piura B, Prinsloo I, Benharroch D, Yanai-Inbar I & Glezerman M 1997 Distinct patterns of expression of interleukin-1 alpha and beta by normal and cancerous human ovarian tissues. *European Cytokine Network* 8 179-187.
184. Lovett D, Kozan B, Hadam M, Resch K, Gemsa D. Macrophage cytotoxicity: interleukin 1 as a mediator of tumor cytostasis. *J Immunol*. 1986 Jan;136(1):340-7
185. Elaraj DM, Weinreich DM, Varghese S, Puhlmann M, Hewitt SM, Carroll NM, Feldman ED, Turner EM, Alexander HR. The role of interleukin 1 in growth and metastasis of human cancer xenografts. *Clin Cancer Res*. 2006 Feb 15;12(4):1088-96.
186. Weinreich DMEffect of interleukin 1 receptor antagonist gene transduction on human melanoma xenografts in nude mice. *Cancer Res*. 2003 Sep 15;63(18):5957-61
187. Vidal-Vanaclocha F et al. Interleukin 1 (IL-1)-dependent melanoma hepatic metastasis in vivo; increased endothelial adherence by IL-1-induced mannose receptors and growth factor production in vitro. *J Natl Cancer Inst*. 1996 Feb 21;88(3-4):198-205
188. Anasagasti MJ et al. Interleukin 1-dependent and -independent mouse melanoma metastases. *J Natl Cancer Inst*. 1997 May 7;89(9):645-51
189. Arguello F et al. Effect of IL-1 on experimental bone/bone-marrow metastases. *Int J Cancer*. 1992 Nov 11;52(5):802-7
190. Tang RF et al. Interleukin-1alpha, 6 regulate the secretion of vascular endothelial growth factor A, C in pancreatic cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2005 Aug;4(3):460-3
191. Borg SA et al. Correlation of VEGF production with IL1 alpha and IL6 secretion by human pituitary adenoma cells. *Eur J Endocrinol*. 2005 Feb;152(2):293-300
192. Song X et al. Differential effects of IL-1 alpha and IL-1 beta on tumorigenicity patterns and invasiveness. *J Immunol*. 2003 Dec 15;171(12):6448-56
193. Apte RN et al. Involvement of immune responses in the eradication of IL-1 alpha gene-transduced tumour cells: mechanisms of tumour rejection and immunotherapeutical implications. *Folia Biol (Praha)*. 1994;40(1-2):1-18.
194. Salven P et al. Interleukin-1alpha promotes angiogenesis in vivo via VEGFR-2 pathway by inducing inflammatory cell VEGF synthesis and secretion. *FASEB J*. 2002 Sep;16(11):1471-3.
195. Imaizumi T et al Expression of vascular endothelial growth factor in human umbilical vein endothelial cells stimulated with interleukin-1alpha--an autocrine regulation of angiogenesis and inflammatory reactions. *Thromb Haemost*. 2000 Jun;83(6):949-55
196. Tsuruta N et al. Granulocyte-macrophage-colony stimulating factor stimulates tumor invasiveness in squamous cell lung carcinoma. *Cancer*. 1998 Jun 1;82(11):2173-83
197. Nash MA, Ferrandina G, Gordinier M, Loercher A, Freedman RS. The role of cytokines in both the normal and malignant ovary. *Endocrine Related Cancer*. 1999;6:93-107
198. Offner FA, Obrist P, Stadlmann S, Feichtinger H, Klingler P, Herold M, Zwierzina H, Hittmair A, Mikuz G, Abendstein B et al. 1995 IL-6 secretion by human peritoneal mesothelial and ovarian cancer cells. *Cytokine* 7 542-547.
199. Hsu JH, Shi Y, Frost P, et al. Lichtenstein A. Interleukin-6 activates phosphoinositol-3' kinase in multiple myeloma tumor cells by signaling through RAS-dependent and, separately, through p85-dependent pathways. *Oncogene* 2004;23:3368-75
200. Peter C. HEINRICH, Iris BEHRMANN, Serge HAAN, Heike M. HERMANN, Gerhard MÜLLER-NEUEN and Fred SCHAPER Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem. J.* (2003) 374 (1-20)
201. Xu S et al. Ribosomal S6 kinase-1 modulates interleukin-1[beta]-induced persistent activation of NF-[kappa]B through phosphorylation of I-[kappa]B[beta] *Am J Physiol Cell Physiol*. 2006 Jul 5
202. J J Schuringa, L J Jonk, W H Dokter, E Vellenga, and W Kruijer. Interleukin-6-induced STAT3 transactivation and Ser727 phosphorylation involves Vav, Rac-1 and the kinase SEK-1/MKK-4 as signal transduction components. *Biochem J*. 2000 April 1; 347(Pt 1): 89-96.
203. Leu JI et al. Interleukin-6-induced STAT3 and AP-1 amplify hepatocyte nuclear factor 1-mediated transactivation of hepatic genes, an adaptive response to liver injury. *Mol Cell Biol*. 2001 Jan;21(2):414-24
204. Heinrich, PC, Behrmann, I., Müller-Newen, G., Schaper, F. and Graeve, L. (1998) IL-6-type cytokine signalling through the gp130/JAK/STAT pathway. *Biochem.J.* 334, 297-314
205. Parkney, I., Chao, C., Petruk, K.: Glioma immunology and immunotherapy. *Neurosurgery* 2000; 46: 778-792.
206. Corvinus FM et al. Persistent STAT3 activation in colon cancer is associated with enhanced cell proliferation and tumor growth. *Neoplasia*. 2005 Jun;7(6):545-55
207. Haan S et al. Multiple reasons for an inefficient STAT1 response upon IL-6-type cytokine stimulation. *Cell Signal*. 2005 Dec;17(12):1542-50.
208. Baiocchi G, Scambia G, Benedetti P, Menichella G, Testa U, Pierelli L, Martucci R, Foddai ML, Bizzi B, Mancuso S & Peschle C 1993 Autologous stem cell transplantation: sequential production of hematopoietic cytokines underlying granulocyte recovery. *Cancer Research* 53 1297-1303.
209. De Vita F, Orditura M, Auriemma A, Infusino S, Roscigno A & Catalano G 1998 Serum levels of interleukin-6 as a prognostic factor in advanced non-small cell lung cancer. *Oncology Reports* 5 649-652.
210. Scambia G, Testa U, Benedetti Panici P, Foti E, Martucci R, Gadducci A, Perillo A, Facchini V, Peschle C & Mancuso S 1995 Prognostic significance of interleukin 6 serum levels in patients with ovarian cancer. *British Journal of Cancer* 71 354-356.
211. Takeda, K., Kaisho, T., Yoshida, N., Takeda, J., Kishimoto, T., and Akira, S. (1998) *J. Immunol.* 161, 4652-4660
212. Park SJ et al. IL-6 regulates in vivo dendritic cell differentiation through STAT3 activation. *J Immunol*. 2004 Sep 15;173(6):3844-54
213. Schuringa JJ et al. Interleukin-6-induced STAT3 transactivation and Ser727 phosphorylation involves Vav, Rac-1 and the kinase SEK-1/MKK-4 as signal transduction components. *Biochem J*. 2000 Apr 1;347 Pt 1:89-96
214. Kordula T et al. Activation of signal transducer and activator of transcription-3 (Stat3) expression by interferon-gamma and interleukin-6 in hepatoma cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995 Nov 22;216(3):999-1005
215. Sekine Y et al. Regulation of STAT3-mediated signaling by LMW-DSP2. *Oncogene*. 2006 Apr 24
216. Sriuranpong V et al. Epidermal growth factor receptor-independent constitutive activation of STAT3 in head and neck squamous cell carcinoma is mediated by the autocrine/paracrine stimulation of the interleukin 6/gp130 cytokine system. *Cancer Res*. 2003 Jun 1;63(11):2948-56
217. Horvath CM et al. The Jak-STAT pathway stimulated by interleukin 6. *Sci STKE*. 2004 Nov 23;2004 (260):tr9
218. Wu YY et al. Activation of the Stat3 signaling pathway is required for differentiation by interleukin-6 in PC12-E2 cells. *J Biol Chem*. 2000 Jan 21;275 (3):2147-56
219. Park J et al. Inhibition of interleukin 6-mediated mitogen-activated protein kinase activation attenuates growth of a cholangiocarcinoma cell line. *Hepatology*. 1999 Nov;30(5):1128-33
220. Yoshida Y et al. Interleukin 1 activates STAT3/nuclear factor-kappaB cross-talk via a unique TRAF6- and p65-dependent mechanism. *J Biol Chem*. 2004 Jan 16;279(3):1768-76.
221. Danforth DN Jr et al. Interleukin-1 alpha and interleukin-6 act additively to inhibit growth of MCF-7 breast cancer cells in vitro. *Cancer Res*. 1993 Apr 1;53(7):1538-45
222. Hyung-Sik Kanga, Dae-Ho Choa, Sung-Sook Kimb, Kwang-Ho Pyuna, Inpyo Choia. Antitumor Effects of IL-6 on Murine Liver Tumor Cells in vivo *Journal of Biomedical Science* 1999;6:142-144
223. Worth LL, Jia SF, An T, Kleiner ES. ImmTher, a lipophilic disaccharide derivative of muramyl dipeptide, up-regulates specific monocyte cytokine genes and activates monocyte-

- mediated tumoricidal activity. *Cancer Immunol Immunother*. 1999;48:312-320
224. Xiang J, Moyana T. Regression of engineered tumor cells secreting cytokines is related to a shift in host cytokine profile from type 2 to type 1. *J Interferon Cytokine Res*. 2000;20:349-354
225. H Chen, L Tang, X Peng, Z Luo, S Luo, W Tan. [Effects of IFN- α combined with IL-6 on cell growth and related genes expression and apoptosis of bone marrow cells from CGL patients] *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* (2000) 21: 341-4.
226. Chen L, Mory Y, Zilberstein A, et al. Growth inhibition of human breast carcinoma and leukemia/lymphoma cell lines by recombinant interferon- β 2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:8037-8041.
227. Givon T, Slavin S, Haran-Ghera N, et al. Antitumor effects of human recombinant interleukin-6 on acute myeloid leukemia in mice and in cell cultures. *Blood* 1992;79:2392-2398.
228. Mule JJ et al. Cellular mechanisms of the antitumor activity of recombinant IL-6 in mice. *J Immunol*. 1992 Apr 15;148(8):2622-9
229. Zhang XG, Klein B, Bataille R. Interleukin-6 is a potent myeloma-cell growth factor in patients with aggressive multiple myeloma. *Blood* 1989;74:11-13.
230. Koo AS, Armstrong C, Bochner B, et al. Interleukin-6 and renal cell cancer: production, regulation, and growth effects. *Cancer Immunol Immunother* 1992;35:97-105.
231. Lahm H, Petral-Malec D, Yilmaz-Ceyhan A, et al. Growth stimulation of a human colorectal carcinoma cell line by interleukin-1 and -6 and antagonistic effects of transforming growth factor β 1. *Eur J Cancer* 1992;28A:1894-1899.
232. Simpson RJ et al. Interleukin-6: structure-function relationships. *Protein Sci*. 1997 May;6(5):929-55
233. Weber J et al. Phase I trial of subcutaneous interleukin-6 in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol*. 1993 Mar;11(3):499-506
234. D'Hondt V et al. Thrombopoietic effects and toxicity of interleukin-6 in patients with ovarian cancer before and after chemotherapy: a multicentric placebo-controlled, randomized phase Ib study. *Blood*. 1995 May 1;85(9):2347-53
235. Naka T et al. The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. *Arthritis Res*. 2002;4 Suppl 3:S233-42.
236. Ogata A et al. [Advances in interleukin-6 therapy] *Rinsho Byori*. 1999 Apr;47(4):321-6
237. Sosman JA et al. Concurrent phase I trials of intravenous interleukin 6 in solid tumor patients: reversible dose-limiting neurological toxicity. *Clin Cancer Res*. 1997 Jan;3(1):39-46
238. Nishimoto N et al. [Interleukin-6] *Gan To Kagaku Ryoho*. 1994 Aug;21(10):1707-16
239. Adachi Y et al. Interleukin-6 induces both cell growth and VEGF production in malignant mesotheliomas. *Int J Cancer*. 2006 Apr 26
240. Wei LH et al. Interleukin-6 promotes cervical tumor growth by VEGF-dependent angiogenesis via a STAT3 pathway. *Oncogene*. 2003 Mar 13;22(10):1517-27
241. Nonn L et al. Inhibition of p38 by vitamin D reduces interleukin-6 production in normal prostate cells via mitogen-activated protein kinase phosphatase 5: implications for prostate cancer prevention by vitamin D. *Cancer Res*. 2006 Apr 15;66(8):4516-2.
242. C. Rolhion, et al. Interleukin-6 overexpression as a marker of malignancy in human gliomas. *J Neurosurg* 2001; 94:97-101.
243. Menetrier-Caux C, Montmain G, Dieu MC, et al. Inhibition of the differentiation of dendritic cells from CD34(+) progenitors by tumor cells: role of interleukin-6 and macrophage colony stimulating factor. *Blood* 92:4778-4791, 1998
244. Reichner JS, Mulligan JA, Spisni R, Sotomayor EA, Albina JE, Bland KI. Effect of IL-6 overexpression on the metastatic potential of rat hepatocellular carcinoma cells. *Ann Surg Oncol*. 1998 Apr-May;5(3):279-86.
245. Tannenbaum CS et al. Cytokine and chemokine expression in tumors of mice receiving systemic therapy with IL-12. *J Immunol*. 1996 Jan 15;156(2):693-9.
246. Ohtani, T., K. Ishihara, T. Atsumi, K. Nishida, Y. Kaneko, T. Miyata, S. Itoh, M. Narimatsu, H. Maeda, T. Fukada, M. Itoh, H. Okano, M. Hibi and T. Hirano. Dissection of signaling cascades through gp130 in vivo: Reciprocal roles for STAT3- and SHP2-mediated signals in immune responses. *Immunity*. 2000; 12: 95-105.
247. Kamimura D et al. IL-6 signal transduction and its physiological roles: the signal orchestration model. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 2003;149:1-38
248. Tiberio L et al. Mechanisms of interleukin-6 protection against ischemia-reperfusion injury in rat liver. *Cytokine*. 2006 May 21;34(3-4):131-42.
249. Bleier JI et al. Increased and long-term generation of dendritic cells with reduced function from IL-6-deficient bone marrow. *J Immunol*. 2004 Jun 15;172(12):7408-16.
250. T. Hirano, K. Nakajima and M. Hibi, Signaling mechanisms through gp130: a model of the cytokine system. *Cytokine Growth Factor Rev*. 8 (1997), pp. 241-252.
251. H. Hirota, J. Chen, U.A. Betz, K. Rajewsky, Y. Gu, J. Ross, Jr., W. Muller and K.R. Chien, Loss of a gp130 cardiac muscle cell survival pathway is a critical event in the onset of heart failure during biomechanical stress. *Cell* 97 (1999), pp. 189-198.
252. Becker Y. Molecular immunological approaches to biotherapy of human cancers--a review, hypothesis and implications. *Anticancer Res*. 2006 Mar-Apr; 26 (2A):1113-34
253. Xie TX et al. Activation of stat3 in human melanoma promotes brain metastasis. *Cancer Res*. 2006 Mar 15;66(6):3188-96
254. Xie TX et al. Stat3 activation regulates the expression of matrix metalloproteinase-2 and tumor invasion and metastasis. *Oncogene*. 2004 Apr 29;23(20):3550-60
255. Wei D et al. Stat3 activation regulates the expression of vascular endothelial growth factor and human pancreatic cancer angiogenesis and metastasis. *Oncogene*. 2003 Jan 23;22(3):319-29
256. Tanaka T et al. Enhancement of T helper2 response in the absence of interleukin (IL)-6; an inhibition of IL-4-mediated T helper2 cell differentiation by IL-6. *Cytokine*. 2001 Feb 21;13(4):193-201
257. Agarwal A et al. Flow cytometric analysis of Th1 and Th2 cytokines in PBMCs as a parameter of immunological dysfunction in patients of superficial transitional cell carcinoma of bladder. *Cancer Immunol Immunother*. 2006 Jun;55(6):734-43.
258. Sredni B et al. Predominance of TH1 response in tumor-bearing mice and cancer patients treated with AS101. *J Natl Cancer Inst*. 1996 Sep 18;88(18):1276-84
259. Lauerova L et al. Malignant melanoma associates with Th1/Th2 imbalance that coincides with disease progression and immunotherapy response. *Neoplasma*. 2002;49(3):159-66
260. Vona-Davis LC et al. Expression of STAT3 and SOCS3 in pancreatic acinar cells. *J Surg Res*. 2005 Jul 1;127 (1):14-20.
261. Mitre Aguilar I. B., Zentella Dehesa A. ANÁLISIS DEL PERFIL DE PROTEÍNAS NUCLEARES EN CÉLULAS TUMORALES MCF 7 DURANTE LA INHIBICIÓN DE LA APOPTOSIS INDUCIDA POR TNF, MEDIADA POR DEXAMETASONA. Memorias del XIV Congreso de Bioenergética y Biomembranas. Sociedad Mexicana de Bioquímica A.C. 13 al 18 noviembre 2005; Oaxaca, Oaxaca.
262. Falfán VR. Factor de Necrosis Tumoral: actividad biológica en neuropatías intersticiales. *Rev. Ins. Nal. Enf. Resp. Mex*. 2002; 15 (1): 48-53
263. Harper Nicholas, Farrow Stuart N., Kaptein Allard, Cohén Gerald M, Macfarlane Marión. Modulation of Tumor Necrosis Factor Apoptosis-inducing Ligand-induced NF- κ B Activation by Inhibition of Apical Caspases. Vol. 276, No. 37, Issue of September 14, pp 34743-34752, 2001
264. Antwerp DJV, Martin SJ, Kafri T, Green DR, Verma IM: Suppression of TNF induced apoptosis by NF κ B: *Science* 274, 787-789 H.
265. Begg, Baltimore D: An essential role of NF- κ B in preventing TNF induced cell death. *Science*, 274, 782-784, 1996
266. Balkwill FR 1992 Tumor necrosis factor and cancer. *Progress in Growth Factor Research* 4 121-137.
267. Suganuma M et al. Carcinogenic role of tumor necrosis factor- α inducing protein of *Helicobacter pylori* in human stomach. *J Biochem Mol Biol*. 2006 Jan 31;39(1):1-8
268. Shen WH, Zhou JH, Broussard SR, Freund GG, Dantzer R, Kelley KW. Proinflammatory cytokines block growth of breast cancer cells by impairing signals from a growth factor receptor. *Cancer Res*. 2002 Aug 15;62(16):4746-56.
269. Schimmer AD, Thomas MP, Hurren R, Gronda M, Pellicchia M, Pond GR, Konopleva M, Gurfinkel D, Mawji IA, Brown E, Reed JC. Identification of small molecules that sensitize resistant tu-

- mor cells to tumor necrosis factor-family death receptors. *Cancer Res.* 2006 Feb 15;66(4):2367-75
270. Meisel C, Vogt K, Platzer C, Randow F, Liebenthal C, Volk HD. Differential regulation of monocytic tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 expression. *Eur J Immunol.* 1996; 26:1580-1586.
 271. Barsig J, Kusters S, Vogt K, Volk HD, Tiegs G, Wendel A. Lipopolysaccharide-induced IL-10 in mice: role of endogenous TNF-alpha. *Eur J Immunol.* 1995; 25: 2888-2893.
 272. Liu, Y., O'lillehey, K.: Cell-mediated immunotherapy: a new approach to the treatment of malignant glioma. *Cancer Control* 2003; 10: 138-147.
 273. Huber, D., Philipp, J., Fontana, A.: Protease inhibitors interfere with the transforming growth factor-beta-dependent but not the transforming growth factor-beta-independent pathway of tumor cell-mediated immunosuppression. *J Immunol.* 1992; 148: 277-284
 274. Kehrle, J.H., Roberts, A.B., Wakefield, L.M. et al.: Transforming growth factor beta is an important immunomodulatory protein for human B lymphocytes. *J Immunol.* 1986; 137: 3855-3860.
 275. Kehrle, J.H., Wakefield, L.M., Roberts, A.B. et al.: Production of transforming growth factor beta by human T lymphocytes and its potential role in the regulation of T cell growth. *J Exp Med.* 1986; 163: 1037-1050.
 276. Ranges, G.E., Figari, I.S., Espevik, T. et al.: Inhibition of cytotoxic T cell development by transforming growth factor beta and reversal by recombinant tumor necrosis factor alpha. *J Exp Med.* 1987; 166: 991-998.
 277. Inge, T.H., McCoy, K.M., Susskind, B.M., Barrett, S.K., Zhao, G., Bear, H.D.: Immunomodulatory effects of transforming growth factor-beta on lymphocytes. Induction of CD8 expression in the CTLL-2 cell line and in normal thymocytes. *J Immunol.* 1992; 148: 3847-3856.
 278. Zuber, P., Kuppner, M.C., de Tribolet, N.: Transforming growth factor-beta 2 down-regulates HLA-DR antigen expression on human malignant glioma cells. *Eur J Immunol.* 1988; 18: 1623-1626
 279. Jensen, R.L.: Growth factor-mediated angiogenesis in the malignant progression of glial tumors: a review. *Surg Neurol.* 1998; 49: 189-195.
 280. Hirte H & Clark DA. Generation of lymphokine-activated killer cells in human ovarian carcinoma ascitic fluid: identification of transforming growth factor-b as a suppressive factor. *Cancer Immunology and Immunotherapy* 1991; 32: 296-302.
 281. Roberts AB, Sporn MB, Assoian RK, Smith JM, Rouché NS, Wakefield LM, Heine UI, Liotta LA, Falanga V, Dehrl JH & Fauci AS. Transforming growth factor type b: rapid induction of fibrosis and angiogenesis in vivo and stimulation of collagen formation in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1986; 83: 4167-4171.
 282. Park K, Kim S-J, Bang Y-J, Park J-G, Kim NK, Roberts AB & Sporn MB. Genetic changes in the transforming growth factor b (TGF-b) type II receptor gene in human gastric cancer cells: correlation with sensitivity to growth inhibition by TGFb. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1994; 91: 8772-8776.
 283. MacKay SL, Yaswen LR, Tarnuzzer RW, Moldawer LL, Bland KI, Copeland EM III & Schultz GS. Colon cancer cells that are not growth inhibited by TGF-b lack functional type I and type II TGF-b receptors. *Annals of Surgery* 1995; 221: 767-777.
 284. Takeuchi M, Kosiewicz MM, Alard P & Streilein JW. On the mechanisms by which transforming growth factor-beta2 alters antigen-presenting abilities of macrophages on T cell activation. *European Journal of Immunology* 1997; 27: 1648-1656.
 285. Auvinen P, Lipponen P, Johansson R & Syrjänen K. Prognostic significance of TGF-beta1 and TGF-beta2 expressions in female breast cancer. *Anticancer Research* 1995; 15: 2627-2631.
 286. Reed JA, McNutt NS, Prieto VG & Albino A P. Expression of transforming growth factor-b2 in malignant melanoma correlates with the depth of tumor invasion. *American Journal of Pathology* 1994; 145: 97-104.
 287. Marth C, Lang T, Koza A, Mayer I & Daxenbichler G. Transforming growth factor-beta and ovarian carcinoma cells: regulation of proliferation and surface antigen expression. *Cancer Letters* 1990; 51: 221-225.
 288. Donnet-Hughes A, Schiffrin EJ & Huggett AC. Expression of MHC antigens by intestinal epithelial cells. Effect of transforming growth factor-beta 2 (TGF-b2). *Clinical and Experimental Immunology* 1995; 99: 240-244.
 289. Vánky F, Nagy N, Hising C, Sjövall K, Larson B & Klein E. Human ex vivo carcinoma cells produce transforming growth factor beta and thereby can inhibit lymphocyte functions in vitro. *Cancer Immunology and Immunotherapy* 1997; 43: 317-323.
 290. Weller M, Constam DB, Malipiero U & Fontana A. Transforming growth factor-b2 induces apoptosis of murine T cell clones without down-regulating bcl-2 mRNA expression. *European Journal of Immunology* 1994; 24: 1293-1300.
 291. Maeda H & Shirashi A. TGF-beta contributes to the shift toward Th2-type responses through direct and IL-10-mediated pathways in tumor-bearing mice. *Journal of Immunology* 1996; 156:73-78.
 292. Maeda H, Kuwahara H, Ichimura Y, Ohtsuki M, Kurakata S & Shirashi A. TGF-b enhances macrophage ability to produce IL-10 in normal and tumor-bearing mice. *Journal of Immunology* 1995; 155: 4926-4932.
 293. Herrmann S & Abdi K. Both IL-2 and IL-4 synergize with IL-12 to induce a CTL response, a response completely blocked by TGF-beta. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1996; 795: 168-180.
 294. Ito M, Minamiya Y, Kawai H, Saito S, Saito H, Nakagawa T, Imai K, Hirokawa M, Ogawa J. Tumor-derived TGFbeta-1 induces dendritic cell apoptosis in the sentinel lymph node. *J Immunol.* 2006 May 1; 176 (9):5637-43.
 295. Freedman R S et al. Peritoneal inflammation – A microenvironment for Epithelial Ovarian Cancer (EOC) *J Transl Med.* 2004; 2: 23.
 296. Berek JS, Welanders C, Schink JC, Grossberg H, Montz FJ, Zigelboim J. A phase I-II trial of intraperitoneal cisplatin and a-interferon in patients with persistent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1991;40:237-243.
 297. Kaklamani VG, Pasche B. Role of TGF-beta in cancer and the potential for therapy and prevention. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2004 Aug;4(4):649-61.
 298. Wang XJ. Role of TGFbeta signaling in skin carcinogenesis. *Microsc Res Tech.* 2001 Feb 15; 52(4):420-9
 299. Michl P, Downward J. CUTL1: a key mediator of TGFbeta-induced tumor invasion. *Cell Cycle.* 2006 Jan; 5(2):132-4.
 300. Golestaneh N, Mishra B. TGF-beta, neuronal stem cells and glioblastoma. *Oncogene.* 2005 Aug 29;24(37):5722-30.
 301. Muraoka-Cook RS, Dumont N, Arteaga CL. Dual role of transforming growth factor beta in mammary tumorigenesis and metastatic progression. *Clin Cancer Res.* 2005 Jan 15;11(2 Pt 2):937s-43s.
 302. Barrack ER. TGFbeta in prostate cancer: a growth inhibitor that can enhance tumorigenicity. *Prostate* 1997; 31: 61-70.
 303. Lee YJ et al. TGF-beta suppresses IFN-gamma induction of class II MHC gene expression by inhibiting class II transactivator messenger RNA expression. *J Immunol.* 1997 Mar 1;158(5):2065-75
 304. Campbell JD et al. Suppression of IL-2-induced T cell proliferation and phosphorylation of STAT3 and STAT5 by tumor-derived TGF beta is reversed by IL-15. *J Immunol.* 2001 Jul 1;167(1):553-6
 305. Han HS et al. Molecular role of TGF-beta, secreted from a new type of CD4+ suppressor T cell, NY4.2, in the prevention of autoimmune IDDM in NOD mice. *J Autoimmun.* 1997 Jun;10(3):299-307
 306. Van Moorselaar RJ, Hendriks BT, van Stratum P, van der Meide PH, Debruyne FM, Schalken JA. Synergistic antitumor effects of rat gamma-interferon and human tumor necrosis factor alpha against androgen-dependent and -independent rat prostatic tumors. *Cancer Res.* 1991 May 1;51(9):2329-34
 307. Heise H et al. Characterization and mutual ligand-induced modulation of epidermal growth factor and interferon-alpha receptors on renal carcinoma cells in vitro. *Anticancer Drugs.* 1995 Oct;6(5):686-92
 308. Melen-Mucha G. Molecular aspects of pituitary tumors. *Endokrynol Pol.* 2005 May-Jun;56(3):333-8
 309. Shelton JG, Steelman LS, Abrams SL, Bertrand FE, Franklin RA, McMahon M, McCubrey JA. The epidermal growth factor re-

- ceptor gene family as a target for therapeutic intervention in numerous cancers: what's genetics got to do with it? *Expert Opin Ther Targets*. 2005 Oct;9(5):1009-30
310. Konturek A, Barczynski M, Cichon S, Pituch-Noworolska A, Jonkisz J, Cichon W. Significance of vascular endothelial growth factor and epidermal growth factor in development of papillary thyroid cancer. *Langenbecks Arch Surg*. 2005 Jun;390(3):216-21. Epub 2005 Feb 3
311. Strange KS, Wilkinson D, Emerman JT. Mitogenic properties of insulin-like growth factors I and II, insulin-like growth factor binding protein-3 and epidermal growth factor on human breast epithelial cells in primary culture *Breast Cancer Res Treat*. 2002 Oct;75(3):203-12
312. Garza-Gonzalez E, Hold G, Perez-Perez GI, Bosques-Padilla FJ, Tijerina-Menchaca R, Maldonado-Garza HJ, el-Omar E [Role of polymorphism of certain cytokines in gastric cancer in Mexico. Preliminary results] *Rev Gastroenterol Mex*. 2003 Apr-Jun;68(2):107-12
313. Nahta R, Hortobagyi GN, Esteva FJ. Growth factor receptors in breast cancer: potential for therapeutic intervention. *Oncologist* 2003; 8: 5-17
314. Henson ES et al. Surviving cell death through epidermal growth factor (EGF) signal transduction pathways: Implications for cancer therapy. *Cell Signal*. 2006 May 24[Epub ahead of print]
315. Bright JJ et al. TGF-beta inhibits IL-12-induced activation of Jak-STAT pathway in T lymphocytes *J Immunol*. 1998 Aug 15;161(4):1772-7
316. Sava G et al. Antitumor properties of dimethylsulphoxide ruthenium (II) complexes in the Lewis lung carcinoma system. *Pharmacol Res*. 1989 Sep-Oct;21(5):617-28
317. Vondracek J et al. Dimethyl sulfoxide potentiates death receptor-mediated apoptosis in the human myeloid leukemia U937 cell line through enhancement of mitochondrial membrane depolarization. *Leuk Res*. 2006 Jan;30(1):81-9
318. Lee YR et al. Dimethylsulfoxide induces upregulation of tumor suppressor protein PTEN through nuclear factor-kappaB activation in HL-60 cells. *Leuk Res*. 2005 Apr;29(4):401-5
319. Schwarzer R et al. REDD1 integrates hypoxia-mediated survival signaling downstream of phosphatidylinositol 3-kinase. *Oncogene*. 2005 Feb 10;24(7):1138-49
320. Bilir A et al. Acetaminophen and DMSO modulate growth and gemcitabine cytotoxicity in FM3A breast cancer cells in vitro. *Neoplasia*. 2004;51(6):460-4
321. Shimamura T et al. The IL-4 and IL-13 pseudomonas exotoxins: new hope for brain tumor therapy. *Neurosurg Focus*. 2006 Apr 15;20(4):E11
322. Tsai FJ et al. Interleukin-4 gene intron-3 polymorphism is associated with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *BJU Int*. 2005 Feb;95(3):432-5
323. Eguchi J et al. Interleukin-4 gene transduced tumor cells promote a potent tumor-specific Th1-type response in cooperation with interferon-alpha transduction. *Gene Ther*. 2005 May;12(9):733-41
324. Zhang MS et al. Apoptosis induced by short hairpin RNA-mediated STAT6 gene silencing in human colon cancer cells. *Chin Med J (Engl)*. 2006 May 20;119(10):801-8
325. Zhang MS et al. [Impact of STAT6 signaling pathway blockade on apoptosis of human colon cancer cells] *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2006 Jan 10;86(2):76-81
326. Zhang WJ et al. Phenotyping of IL4-induced nuclear Stat6 activity in humans: quantitation after gel shift assay using immortalized cell lines. *Oncol Rep*. 2003 Sep-Oct;10(5):1281-8
327. Takeda K et al. STAT6: its role in interleukin 4-mediated biological functions. *J Mol Med*. 1997 May;75(5):317-26
328. Wang Y et al. Interleukin 4 regulates phosphorylation of serine 756 in the transactivation domain of Stat6. Roles for multiple phosphorylation sites and Stat6 function. *J Biol Chem*. 2004 Jun 11;279(24):25196-203
329. Pesu M et al. p38 Mitogen-activated protein kinase regulates interleukin-4-induced gene expression by stimulating STAT6-mediated transcription. *J Biol Chem*. 2002 Oct 11;277(41):38254-61
330. Zamorano J et al. Costimulation of resting B lymphocytes alters the IL-4-activated IRS2 signaling pathway in a STAT6 independent manner: implications for cell survival and proliferation. *Cell Res*. 2001 Mar;11(1):44-54
331. Gooch JL, Christy B, Yee D. STAT6 mediates interleukin-4 growth inhibition in human breast cancer cells. *Neoplasia*. 2002 Jul-Aug;4(4):324-31.
332. Todaro M et al. Autocrine production of interleukin-4 and interleukin-10 is required for survival and growth of thyroid cancer cells. *Cancer Res*. 2006 Feb 1;66(3):1491-9
333. Conticello C et al. IL-4 protects tumor cells from anti-CD95 and chemotherapeutic agents via up-regulation of antiapoptotic proteins. *J Immunol*. 2004 May 1;172(9):5467-77
334. Stassi G et al. Thyroid cancer resistance to chemotherapeutic drugs via autocrine production of interleukin-4 and interleukin-10. *Cancer Res*. 2003 Oct 15;63(20):6784-90
335. Rahaman SO et al. Aberrant Stat3 signaling by interleukin-4 in malignant glioma cells: involvement of IL-13Ralpha2. *Cancer Res*. 2005 Apr 1;65(7):2956-63.
336. Miller G et al. Endogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor overexpression in vivo results in the long-term recruitment of a distinct dendritic cell population with enhanced immunostimulatory function. *J Immunol*. 2002 Sep 15;169(6):2875-85
337. Gutschalk CM et al. Granulocyte Colony-Stimulating Factor and Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor Promote Malignant Growth of Cells from Head and Neck Squamous Cell Carcinomas In vivo. *Cancer Res*. 2006 Aug 15;66(16):8026-36
338. Obermueller E et al. Cooperative autocrine and paracrine functions of granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the progression of skin carcinoma cells. *Cancer Res*. 2004 Nov 1;64(21):7801-12
339. Ninck S et al. Expression profiles of angiogenic growth factors in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Cancer*. 2003 Aug 10;106(1):34-44
340. Uemura Y et al. Effect of serum deprivation on constitutive production of granulocyte-colony stimulating factor and granulocyte macrophage-colony stimulating factor in lung cancer cells. *Int J Cancer*. 2004 May 10;109(6):826-32
341. Uemura Y et al. Role of protein kinase C in expression of granulocyte-colony stimulating factor and granulocyte macrophage-colony stimulating factor in lung cancer cells. *Int J Mol Med*. 2005 Nov;16(5):873-81
342. Shi Y et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and T-cell responses: what we do and don't know. *Cell Res*. 2006 Feb;16(2):126-33
343. Choi KJ et al. Concurrent delivery of GM-CSF and B7-1 using an oncolytic adenovirus elicits potent antitumor effect. *Gene Ther*. 2006 Jul;13(13):1010-20.
344. Stagg J et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-2 fusion cDNA for cancer gene immunotherapy. *Cancer Res*. 2004 Dec 15;64(24):8795-9
345. Fish EN, Ghislain J, Trogadis J, Stevens JK. Inhibitory effects of alpha-interferon on epidermal growth factor-mediated receptor-dependent events. *Cancer Res*. 1993 Nov 1;53(21):5148-57
346. McCulloch RK, Walker CE, Chakera A, Jazayeri J, Leedman PJ. Regulation of EGF-receptor expression by EGF and TGF alpha in epidermoid cancer cells is cell type-specific. *Int J Biochem Cell Biol*. 1998 Nov;30(11):1265-78
347. Budillon A y al. Upregulation of epidermal growth factor receptor induced by alpha-interferon in human epidermoid cancer cells. *Cancer Res*. 1991 Feb 15;51(4):1294-9
348. Zimmermann M, Zouhair A, Azria D, Ozsahin M. The epidermal growth factor receptor (EGFR) in head and neck cancer: its role and treatment implications. *Radiat Oncol*. 2006 May 2;1(1):11
349. Chyczewska E, Mroz RM. Cytokines in lung cancer. *Rocz Akad Med Białymst*. 1997;42 Suppl 1:8-22.
350. Mazzolini G, Prieto J, Melero I. Gene therapy of cancer with interleukin-12. *Curr Pharm Des*. 2003;9(24):1981-91.

3IDI



Institut 3IDI

6, rue Fortuné Parenteau

85700 POUZAUGES

Tél : 02 51 57 53 60

Fax : 02 51 91 39 68

E-mail : institut@3idi.org

www.3idi.org