

Receptor SLAMF7 asociado a cáncer

González De La Torre María Fernanda^{1*}, Islas Montiel Alicia Esmeralda¹

¹Carrera en Biomedicina, Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

González De La Torre María Fernanda, Islas Montiel Alicia Esmeralda. Receptor SLAMF7 asociado a cáncer.

Artículo de investigación

Alianzas y Tendencias-BUAP. 2019, 4 (16): 15-21.

*Autor por correspondencia. González De La Torre María Fernanda, Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Calle 13 sur #2702. Puebla, Puebla 72410, fergdlt@gmail.com.

Recibido: 30 junio 2019.

Aceptado: 30 octubre 2019.



RESUMEN

Los receptores de la familia de moléculas de señalización de activación linfocítica (SLAM) son glicoproteínas de superficie de membrana presentes en células inmunológicas humanas. SLAMF tiene una expresión fisiológica en células T donde interviene en la diferenciación celular. En ciertas condiciones patológicas, como algunos tipos de cáncer hematológico, se ha observado que en células NK su sobre expresión estimula

nuevos arreglos del citoesqueleto de células tumorales y su adhesión a macrófagos para promover la fagocitosis por medio de la familia de adaptadores de intracelulares asociados a SLAM (SAP), para así bloquear los mecanismos de evasión inmunológica de las células tumorales y evitar la proliferación celular o metástasis. Se indagó en el desarrollo de la investigación biomédica sobre SLAMF7 durante este siglo en la base de datos PubMed y de la investigación clínica en el registro de ensayos clínicos ClinicalTrials.gov y de los fármacos disponibles en Orange Book.

Palabras clave: SLAMF7, receptores, cáncer, células NK, fagocitosis.

ABSTRACT

Receptors of the family of lymphocytic activation signaling molecules (SLAM) are membrane surface glycoproteins present in human immunological cells. SLAMF has a physiological expression in T cells where it intervenes in cell differentiation. Under certain pathological conditions, such as some types of hematological cancer, it has been observed that in NK cells their overexpression stimulates new arrangements of the cytoskeleton of tumor cells and their adherence to macrophages to promote phagocytosis through the family of intracellular adapters associated with SLAM (SAP), in order to block the mechanisms of immunological evasion of tumor cells and prevent cell proliferation or metastasis. The development of biomedical research on SLAMF7 during this century was investigated in the PubMed database and clinical research in the registry of clinical trials ClinicalTrials.gov and of the drugs available in Orange Book.

Keywords: SLAMF7, receptors, cancer, NK cells, phagocytosis

INTRODUCCIÓN

Las células del sistema inmunológico maduras se activan después de un proceso de diferenciación a través de las acciones coordinadas de diversas moléculas, que interactúan con receptores de la superficie celular, mensajeros y cascadas de señalización intracelular, cada una con funciones

específicas, entre ellas, la familia de receptores de moléculas de señalización de activación linfocítica (SLAM) y la familia de adaptadores intracelulares de proteínas asociadas a SLAM (SAP) (Veillette, 2010). Los receptores SLAM regulan el desarrollo y la función de los linfocitos T y modulan la actividad lítica, la producción de citoquinas y la inhibición celular independiente de complejos de histocompatibilidad de las células NK. Además, modulan la activación de las células B y la generación de memoria, neutrófilos, células dendríticas, función de macrófagos y eosinófilos, y agregación plaquetaria (Detre, Keszei, Romero, Tsokos y Terhorst, 2010).

El receptor SLAMF7, también conocido como CD319, CRACC o CS1, ha sido identificado como un receptor de la familia de Moléculas de Activación de Linfocitos de Señalización que comprende nueve miembros, y se expresa en células NK, linfocitos T CD8, linfocitos B y células dendríticas. Los receptores relacionados con SLAM son típicamente auto ligandos y la interacción CS1-CS1 conduce a la activación de la citotoxicidad natural de las células NK (Arruebo et al., 2011). A través de su dominio citoplásmico, los receptores relacionados con SLAMF7 se asocian con Fyn, Lck, PLC γ , Vav1 y PI3K para mediar señales estimulantes que promueven la activación o diferenciación de las células inmunitarias (Detre et al., 2010).

CS1 o SLAM7 fue identificado como un receptor de células NK que regula las funciones inmunitarias, se ha clonado y caracterizado como un receptor normal en células T y en situaciones patológicas está sobre-expresado en células NK y células plasmáticas humanas. El gen CS1 humano está ubicado en el brazo largo del cromosoma 1 en 1q23-24. Codifica para CS1 que pesa $[[1564.83]]^a + 6^b$ Da y su secuencia de aminoácidos es APNTFYSTV*QIPKV (Bozzacco et al., 2011). Se ha caracterizado como un receptor autoligando, y la interacción CS1-CS1 conduce a la activación de la citotoxicidad natural de las células NK y ya se han identificado dos variantes de empalme: CS1-S que carece del dominio intracelular para la activación, y el CS1-L que contiene el dominio intracelular y, por lo tanto, es capaz de

activar la citotoxicidad NK. Ambas isoformas de CS1 están unidas a la membrana y se expresan tanto en células NK como en linfocitos B (Malaer y Mathew, 2017).

Mecanismo de acción por medio de células NK

Las células asesinas naturales (NK) son linfocitos derivados de la médula ósea que desempeñan un papel vital en la respuesta inmunitaria innata contra el cáncer y la infección. Las células NK reconocen y destruyen las células diana a través de la citotoxicidad natural y la citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC). Las células NK también regulan otras células inmunitarias a través de la secreción de citoquinas, como el interferón- γ (IFN- γ) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) (Chen et al., 2017). Se ha estudiado el papel que las células NK desempeñan y se ha concluido que se encargan de la vigilancia inmunológica, limitando la progresión y proliferación neoplásica. Su estimulación se activa al reconocer ciertos ligandos en las células tumorales por los receptores activadores de la superficie celular y los receptores de citotoxicidad natural (NCR: NKp30, NKp44 y NKp46) y la expresión del Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase I (MHC-I) (Campbell, Cohen y Pazina, 2018).

Las células tumorales logran evadir los mecanismos inmunológicos antitumorales, incluida la fagocitosis por macrófagos encargada de evitar la proliferación descontrolada del cáncer y su diseminación; por esto la inmunoterapia está encargada de encontrar nuevas alternativas terapéuticas para comprender el comportamiento de las células cancerosas (Chen et al., 2017).

SLAMF7 podría aumentar la adhesión entre macrófagos y células diana, aunque no se ha comprobado la cascada de señalización que desencadena la fagocitosis en los estudios de microscopía confocal de conjugados en presencia de anticuerpos anti-CD47, ni la polarización de actina hacia las células diana, que es un paso clave durante la fagocitosis. Por lo tanto, se concluyó que SLAMF7 no mejoró de manera detectable la adhesión entre los macrófagos y las células diana, pero sí estimuló la reorganización del citoesqueleto requerida

para la fagocitosis, por medio de la asociación de moléculas como la tirosina inmuno-receptora (ITAM), que media la activación de las células inmunitarias a través de las quinasas Src, Syk y Btk (Chen et al., 2017).

Expresión en distintos tipos de cáncer

El cáncer es la segunda causa de muerte a nivel mundial. Se han propuesto numerosas herramientas de pronóstico relacionadas con la proliferación y biomarcadores específicos, que se han convertido en los principales factores predictivos impulsados por la biología. Se han utilizado diversos métodos estadísticos y conjuntos de datos para construir modelos de pronóstico relacionados con el sistema inmunológico (Zhao, 2017).

SLAMF7 se ha encontrado en células T normales (Zhukovsky, Morse y Maus, 2016), pero análisis recientes de los datos de expresión génica en tumores malignos hematopoyéticos confirmaron una expresión elevada de SLAMF7 en tumores de mieloma múltiple, linfomas y en pacientes con síndrome mielodisplásico, leucemia linfocítica crónica y linfoma difuso de células B grandes. La presencia de SLAMF7 se ha comprobado también en células tumorales de próstata (Lu, Li, Cheng y Lubahn, 2015), cáncer de mama (Zhao, 2017), rabdomiosarcoma (Liu et al., 2014), melanomas (Liu, Peng y Tobin, 2013) y metástasis hepática por carcinoma de colon (Liu et al., 2018). Estos resultados sugieren que SLAMF7 puede ser un marcador de diagnóstico útil y un objetivo terapéutico en otros cánceres, ya que además se utilizó como biomarcador para cáncer seroso de ovario (Mankoo, Shen, Schultz, Levine y Sander, 2011).

METODOLOGÍA

Para conocer el número de publicaciones acerca de SLAMF7 y su relación con el cáncer se usó la base de datos PubMed, en la que encontramos numerosas citas de investigación biomédica de MEDLINE y revistas científicas. Estas pueden incluir enlaces a contenido de los sitios web de editores y de texto completo de PubMed Central. También se utilizó PubMed Central, en el que encontramos textos completos de publicaciones de revistas biomédicas de la Biblioteca Nacional

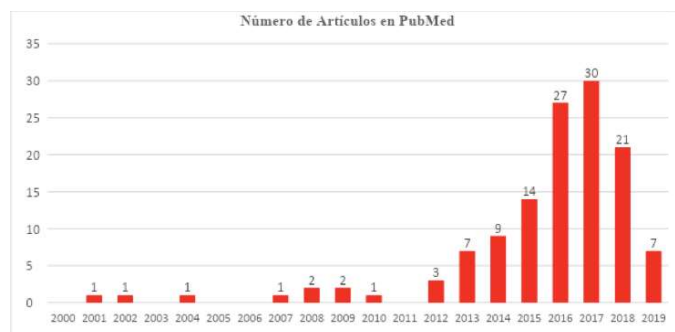
de Medicina en los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos.

Adicionalmente, se empleó el registro de ensayos clínicos ClinicalTrials.gov que es mantenida por la Biblioteca Nacional de Medicina en los Institutos Nacionales de Salud, para investigar sobre los estudios actuales de SLAMF7.

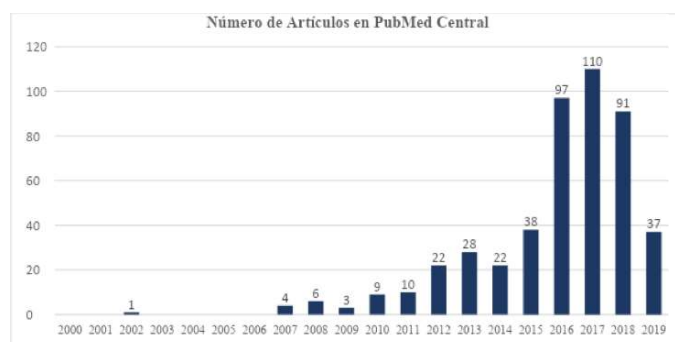
Finalmente, se consultó la página Orange Book para identificar los productos farmacéuticos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de las enfermedades relacionadas a SLAMF7.

Resultados

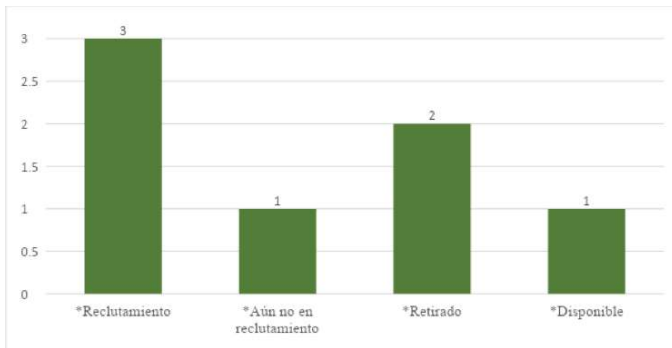
El primer artículo en el que se menciona a SLAMF7 en PubMed es de año 2001 y llega a su máximo en el 2017 con 30 publicaciones.



En el caso de PubMed Central, se hace referencia a SLAMF7 por vez primera en 2002 y alcanza su máximo, de igual forma, en el 2017 con 110 publicaciones.



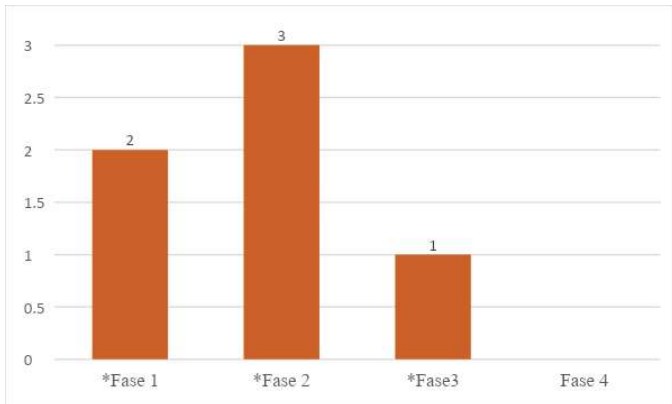
Por otra parte, el número total de ensayos clínicos sobre SLAMF7 es 7, de los que 3 están reclutando actualmente, 1 aún no están reclutando, 2 fueron retirados y 1 está disponible.



Estado de reclutamiento: ***Reclutamiento:** el estudio actualmente está reclutando participantes. ***aún no se está reclutando:** el estudio no ha comenzado a reclutar participantes. ***Retirado:** el estudio se detuvo temprano, antes de inscribir a su primer participante.

Estado de acceso ampliado. ***Disponible:** el acceso ampliado está actualmente disponible para este tratamiento de investigación, y los pacientes que no participan en el estudio clínico pueden tener acceso al medicamento, dispositivo biológico o dispositivo médico en estudio. Recuperado de: ClinicalTrials.gov. (2019). Glossary: Recruitment status. Junio 27, 2019, de U.S. National Library of Medicine Sitio web: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>

De estos ensayos clínicos, 2 se encuentran en fase 1, 3 están en fase 2 y 1 en fase 3.



Fase de estudio. ***Fase 1:** Una fase de investigación para describir ensayos clínicos que se centran en la seguridad de un medicamento. Por lo general, se realizan con voluntarios sanos, y el objetivo es determinar los eventos adversos más frecuentes y graves del fármaco y, a menudo, cómo el organismo descompone y excreta el fármaco. Estos ensayos usualmente involucran a un pequeño número de participantes. ***Fase 2:** Una fase de investigación para describir ensayos clínicos que recopilan datos preliminares sobre si un medicamento funciona en personas que tienen una determinada afección / enfermedad (es decir, la efectividad del medicamento). Por ejemplo, los participantes que reciben el medicamento pueden compararse con participantes similares que reciben un tratamiento diferente, generalmente una sustancia inactiva (llamada placebo) o un medicamento diferente. La seguridad continúa siendo evaluada, y se estudian los eventos adversos a corto

plazo. ***Fase 3:** Una fase de investigación para describir ensayos clínicos que recopilan más información sobre la seguridad y la eficacia de un medicamento mediante el estudio de diferentes poblaciones y diferentes dosis y el uso del medicamento en combinación con otros medicamentos. Estos estudios suelen involucrar a más participantes. Recuperado de: ClinicalTrials.gov. (2019). Glossary: Study Phase. Junio 27, 2019, de U.S. National Library of Medicine Sitio web: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>

Ensayos clínicos sobre SLAMF7.

Row	Sevel	Status	Study Title	Conditions	Interventions	Locations
1	Recruiting	Recruiting	T-cells Expressing an Anti-SLAMF7 CAR for Treating Multiple Myeloma	• Myeloma, Multiple • Myeloma, Plasma Cell	• Drug Cyclophosphamide • Drug Fludarabine • Drug Rimiducid • Biological: Anti-SLAMF7 CAR T cells	• National Institutes of Health Clinical Center • Bethesda, Maryland, United States
2	Withdrawn	Withdrawn	2017-03: A Single-Arm, Open-Label Study of Anti-Signaling Lymphocytic Activation Molecule F7 (Anti-SLAMF7) Monoclonal Antibody (mAb) Therapy After Autologous Stem Cell Transplant in Patients With Multiple Myeloma	• Multiple Myeloma	• Drug Elixumab • Drug Lenalidomide • Drug Desamethasone • Drug Bortezomib	• University of Arkansas for Medical Sciences • Little Rock, Arkansas, United States
3	Withdrawn	Withdrawn	2015-09: A Phase II Randomized, Open-Label Study of Anti-Signaling Lymphocytic Activation Molecule Monoclonal Antibody During Maintenance Therapy	• Multiple Myeloma	• Drug Elixumab • Drug Bortezomib • Drug Lenalidomide • Drug Desamethasone	
4	Recruiting	Recruiting	CS1-CAR T Therapy Following Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory CS1 Positive Multiple Myeloma	• Recurrent Plasma Cell Myeloma • Refractory Plasma Cell Myeloma • SLAMF7 Positive	• Procedure: CS1-CAR T Therapy • Drug Cyclophosphamide • Drug Fludarabine • Procedure: Lenalidomide • Procedure: Leukapheresis	• City of Hope Medical Center • Duarte, California, United States
5	Recruiting	Recruiting	Elixumab in Combination With Carfilzomib, Lenalidomide and Desamethasone (E-4Rd) Versus KRd in MM	• Newly Diagnosed Multiple Myeloma • (and 2 more...)	• Drug Elixumab • Drug Carfilzomib • Drug Lenalidomide • (and 2 more...)	• Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik II • Würzburg, Bavaria, Germany
6	Not yet recruiting	Not yet recruiting	2015-10: Expanded Natural Killer Cells and Elixumab for High-Risk Myeloma Post- Autologous Stem Cell Transplant (ASCT)	• Multiple Myeloma	• Drug Elixumab • Drug Melphalan • Procedure: Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) • (and 2 more...)	
7	Available	Available	Expanded Access to Elixumab (Eplimbi) for Multiple Myeloma	• Multiple Myeloma	• Biological: Elixumab	

En estado de reclutamiento

T-cells Expressing an Anti-SLAMF7 CAR for Treating Multiple Myeloma. En este ensayo se les administra a los pacientes dosis crecientes de sus propias células T anti-SLAMF7, ya que se cree que cambiando las células T para reconocer el cáncer se destruirán las células tumorales de mieloma múltiple. Las recibirán en conjunto con los medicamentos Ciclofosfamida, Fludarabina y Rimiducid. Se encuentra en Fase 1.

CS1-CAR T Therapy Following Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory CS1 Positive Multiple Myeloma. En este estudio los pacientes se someten a una terapia con células T diseñadas CS1-CAR, que pueden destruir a las células de mieloma recidivante. A estas células T se les inserta un trozo de ADN con un vector lentiviral como CS1, estudiando así la terapia T con el receptor de antígeno quimérico CS1 (CAR), junto con la administración de los fármacos Ciclofosfamida y Fludarabina. Está actualmente en Fase 1.

Elotuzumab in Combination With Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone (E-KRd) Versus KRd in MM. La administración del anticuerpo monoclonal, que es anti-SLAMF7, en combinación triple con los fármacos Carfilzomib, Lenalidomida y Dexametasona ha mostrado una muy buena respuesta en pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado. Se encuentra en Fase 3.

En estado de aún no en reclutamiento.

2015-10: Expanded Natural Killer Cells and Elotuzumab for High-Risk Myeloma Post- Autologous Stem Cell Transplant (ASCT). En este ensayo se recolectarán las células Asesinas Naturales (NK), para expandir su número y transfundirlas al paciente, aumentando así su capacidad de matar a las células de mieloma múltiple. Se administra en conjunto con Elotuzumab y Melfalán. Este estudio está en Fase 2.

En estado retirado

2017-03: A Single-Arm, Open-label Study of Anti-Signaling Lymphocytic Activation Molecule F7 (Anti-SLAMF7) Monoclonal Antibody (mAb) Therapy After Autologous Stem Cell Transplant in Patients With Multiple Myeloma. En este estudio se administraba el anticuerpo monoclonal Elotuzumab con Lenalidomida y Dexametasona en ciclos de 28 días, alternados con Bortezomib, Lenalidomida y Dexametasona cada 8 semanas para el tratamiento de mieloma múltiple. Se encontraba en Fase 2 y fue retirado en enero de 2019 debido a que no hay población de estudio.

2015-09: A Phase II Randomized, Open-label Study of Anti-signaling Lymphocytic Activation Molecule Monoclonal Antibody During Maintenance Therapy. Este ensayo comparaba la seguridad y efectividad de la administración de Bortezomib, Lenalidomida y Dexametasona contra la terapia con Elotuzumab, Lenalidomida y Dexametasona para el tratamiento de mieloma múltiple. Se encontraba en Fase 2 y fue retirado debido a la falta de fondos.

En estado disponible

Expanded Access to Elotuzumab (Empliciti) for Multiple Myeloma. En este programa se le da acceso temprano a pacientes con mieloma múltiple, que son residentes de

Argentina, Bélgica, Colombia, Tailandia y Turquía, al anticuerpo monoclonal Elotuzumab. Para acceder a este estudio su médico puede contactar a Bristol-Myers Squibb al correo Clinical.Trials@bms.com

Fármacos disponibles

La terapia contra el cáncer se ha caracterizado a lo largo de la historia por tener altibajos, no solo por la ineficacia de los tratamientos y los efectos secundarios, sino también por la esperanza, la realidad de la remisión completa y la cura. Dentro del arsenal terapéutico, junto con la cirugía en el caso de tumores sólidos, se encuentran los medicamentos antitumorales y la radiación que han sido el tratamiento de elección en la mayoría de los casos. En los últimos años, la inmunoterapia se ha convertido en una importante alternativa terapéutica, y ahora es la primera opción para muchos pacientes (Arruebo et al., 2011).

Elotuzumab (Elo) ya está aprobado por la FDA. Es un anticuerpo monoclonal IgG que se generó originalmente en ratones BALB y que se une al dominio constante 2. Desde los primeros estudios, se descubrió que Elo promueve la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos de células de mieloma por células NK tanto *in vitro* como *in vivo*, induciendo la lisis celular del mieloma específico en múltiples ensayos utilizando células NK purificadas de donantes alogénicos sanos o células NK autólogas hacia células de mieloma o líneas celulares de mieloma (Campbell et al., 2018).

Los estudios preclínicos *in vitro* también encontraron una pérdida mínima de células NK, lo que indica que el anticuerpo no induce apoptosis de células NK significativa al unirse a SLAMF7 y solo produce una pérdida transitoria en la sangre periférica de los pacientes dentro de las horas posteriores a la dosis inicial. También se produjo una pérdida paralela de células T y B, que los autores atribuyeron a un aumento temprano en los niveles séricos de la quimiocina IP-10, que induce la migración de linfocitos y células mieloides (Campbell et al., 2018).

Al buscar los demás fármacos usados en los ensayos clínicos sobre SLAMF7 se encontró que el único que no está actualmente a la venta es Rimiducid.

Otra área novedosa de investigación son las vacunas contra el cáncer, dada la diversidad y complejidad de las respuestas inmunitarias en pacientes con esta condición. Se propone el antígeno CS1, expresado en niveles altos en células plasmáticas malignas, como un objetivo terapéutico atractivo para el desarrollo de una inmunoterapia específica para mieloma múltiple (Bae et al., 2012).

CONCLUSIÓN

El campo de investigación de SLAMF7 es reciente, con un desarrollo de 18 años hay mucha información por recabar aún, ya que es muy prometedor en los artículos publicados. Elotuzumab, que es anti-SLAMF7, ya se encuentra a la venta y en los últimos ensayos clínicos de administración combinada con otros fármacos ha tenido resultados polémicos, ya que en dos casos estos han sido retirados, y solo uno ha logrado llegar a fase 3.

Es necesario continuar con la investigación básica de este receptor, para proporcionar más herramientas a la investigación clínica, y así continuar desarrollando nuevos ensayos clínicos, que en el futuro ofrecerán nuevas alternativas a los pacientes con cáncer.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS

Arruebo, M., Vilaboa, N., Sáez-Gutiérrez, B., Lambea, J., Tres, A., Valladares, M., y González-Fernández, A. (2011). Valoración de la evolución de las terapias de tratamiento del cáncer. *Cánceres*, 3 (3), 3279–3330. doi: 10.3390 / cancers3033279

Bae, J., Song, W., Smith, R., Daley, J., Tai, Y. T., Anderson, K. C., & Munshi, N. C. (2012). A novel immunogenic CS1-specific peptide inducing antigen-specific cytotoxic T lymphocytes targeting multiple myeloma. *British journal of haematology*, 157(6), 687–701. doi:10.1111/j.1365-2141.2012.09111.x

Bozzacco, L., Yu, H., Zebroski, H. A., Dengjel, J., Deng, H., Mojsov, S., & Steinman, R. M. (2011). Mass spectrometry analysis and quantitation of peptides presented on the MHC II molecules of mouse spleen dendritic cells. *Journal of proteome research*, 10(11), 5016–5030. doi: 10.1021/pr200503g

Campbell, K. S., Cohen, A. D., & Pazina, T. (2018). Mechanisms of NK Cell Activation and Clinical Activity of the Therapeutic SLAMF7 Antibody, Elotuzumab in Multiple Myeloma. *Frontiers in immunology*, 9, 2551. doi:10.3389/fimmu.2018.02551

Chen, J., Zhong, MC, Guo, H., Davidson, D., Mishel, S., Lu, Y., Veillette, A. (2017). SLAMF7 es crítico para la fagocitosis de células tumorales hematopoyéticas a través de la integrina Mac-1. *Nature*, 544 (7651), 493–497. doi: 10.1038 / nature22076

Detre, C., Keszei, M., Romero, X., Tsokos, G. C., & Terhorst, C. (2010). SLAM family receptors and the SLAM-associated protein (SAP) modulate T cell functions. *Seminars in immunopathology*, 32(2), 157–171. doi: 10.1007/s00281-009-0193-0

Malaer, JD, y Mathew, PA (2017). CS1 (SLAMF7, CD319) es un objetivo inmunoterapéutico eficaz para el mieloma múltiple. *Revista estadounidense de investigación del cáncer*, 7 (8), 1637-1641.

Mankoo, P. K., Shen, R., Schultz, N., Levine, D. A., & Sander, C. (2011). Time to recurrence and survival in serous ovarian tumors predicted from integrated genomic profiles. *PloS one*, 6(11), e24709. doi:10.1371/journal.pone.0024709

Liu, C., Li, D., Jiang, J., Hu, J., Zhang, W., Chen, Y., Li, F. (2014). Analysis of molecular cytogenetic alteration in rhabdomyosarcoma by array comparative genomic hybridization. *PloS one*, 9(4), e94924. doi:10.1371/journal.pone.0094924

Liu, J., Wang, D., Zhang, C., Zhang, Z., Chen, X., Lian, J., Zhang, Y. (2018). Identification of liver metastasis-associated genes in human colon carcinoma by mRNA

- profiling. *Chinese journal of cancer research = Chung-kuo yen cheng yen chiu*, 30(6), 633–646. doi:10.21147/j.issn.1000-9604.2018.06.08
- Liu, W., Peng, Y., & Tobin, D. J. (2013). A new 12-gene diagnostic biomarker signature of melanoma revealed by integrated microarray analysis. *PeerJ*, 1, e49. doi:10.7717/peerj.49
- Lu, Y., Li, J., Cheng, J., & Lubahn, D. B. (2015). Messenger RNA profile analysis deciphers new Esrrb responsive genes in prostate cancer cells. *BMC molecular biology*, 16, 21. doi:10.1186/s12867-015-0049-1
- Veillette A. (2010). SLAM-family receptors: immune regulators with or without SAP-family adaptors. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 2(3), a002469. doi:10.1101/cshperspect.a002469
- Zhao, J., Wang, Y., Lao, Z., Liang, S., Hou, J., Yu, Y., Chen, K. (2017). Prognostic immune-related gene models for breast cancer: a pooled analysis. *OncoTargets and therapy*, 10, 4423–4433. doi:10.2147/OTT.S144015
- Zhukovsky, E. A., Morse, R. J., & Maus, M. V. (2016). Bispecific antibodies and CARs: generalized immunotherapeutics harnessing T cell redirection. *Current opinion in immunology*, 40, 24–35. doi:10.1016/j.coi.2016.02.006