Review Article

Review on role of Myeloid-derived Suppressor cells in regulation of immune system

Hamideh Mesali[1], Mojtaba Shadman[1] , Mohsen Tehrani[2], Abolghasem Ajami[3]

[1-] Department of Immunology, Faculty of Medicine,Mazandaran University of medical sciences, student research committee, Sari, Iran
[2-] Department of immunology, faculty of medicine, Mazandaran University of medical sciences, sari, Iran.
[3-] Molecular & Cell-Biology Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

(Received December 31, 2012; Accepted February 21, 2013)

Abstract

Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) are a heterogeneous population of cells that expands during cancer, inflammation and infection, and together with regulatory T cells (Tregs) have a remarkable ability to suppress immune responses. The phenotype of MDSCs differs in humans and mice, and the exact mechanisms of their suppressive function are still controversially discussed. Limited data are available on MDSC in humans. Suppressor activity has been associated with high arginase 1 and iNOS activity as well as ROS production by MDSC. MDSCs regulate both acquired and innate immunity by direct or indirect pathways. In this Review, we discuss the origin, mechanisms of expansion and suppressive functions of MDSCs, as well as the potential to target these cells for therapeutic benefit.

.

Keywords: Myeloid derived suppressor cells, regulatory T cells, Cancer

J Mazand Univ Med Sci 2013; 23(Suppl-2): 177-191 (Persian).

مجلـــه دانـشـــگاه عـلـــوم پـزشـکـــی مـــازنـــدران
دوره بیست و دوم ویژه نامه۲ اسفند ۱۳۹۱ (۱۹۱-۱۷۷)

مروری بر نقش سلول های مهاری مشتق از رده میلوئیدی در تنظیم سیستم ایمنی

حمیده مثالی[۱] ، مجتبی شادمان[۱] ، محسن طهرانی[۲] ، ابوالقاسم عجمی[۳]

چکیده

سلول های مهاری مشتق از ردهٔ میلوئیدی(MDSC) یک جمعیت هتروژن از نظر فنوتیپ می باشند که می توانند در طی شرایط پاتولوژیک مانند سرطان، التهاب و عفونت ایجاد شوند و همراه با سلول های T تنظیمی(Treg) توانایی قابل توجهی در مهار پاسخ های ایمنی دارند. فنوتیپ MDSC ها در انسان و موش متفاوت است و مکانیسم های دقیق فعالیت مهاری آنها، هنوز مورد بحث است. داده های محدودی در رابطه با MDSC های انسانی موجود می باشد. فعالیت مهاری این سلول ها با افزایش فعالیت آرژیناز-۱ و نیتریک اکساید سنتتاز القایی(iNOS) و همچنین محصولات گونه های واکنش گر اکسیژن(ROS) در ارتباط می باشد. در واقع سلول های MDSC قادرند هر دو پاسخ های ایمنی ذاتی و اکتسابی را به شکل مستقیم و غیر مستقیم تنظیم کنند. در این مقاله ما منشأ مکانیسم های پیشنهادی برای ایجاد و عملکرد مهاری این سلول ها را مورد بحث قرار داده و در نتیجه می توانیم پتانسیل این سلول ها را برای اهداف درمانی مورد بررسی قرار دهیم.

واژه های کلیدی: سلول های مهاری مشتق از رده میلوییدی ، سلول های T تنظیمی، سرطان

مقدمه

MDSCها(سلول های مهاری مشتق از ردهٔ میلوئیدی) یک جمعیت هتروژن از نظر فنوتیپ می باشندکه تحت شرایط پاتولوژیک مانند سرطان، عفونت های حاد و مزمن، سپسیس، تروما، پیوند مغز استخوان و دیگر بیماری های اتوایمیون توسعه می یابند(۱). این سلول ها شامل اجداد سلول های میلوئیدی و پیش ساز سلول های میلوئیدی (سلول های میلوئیدی نابالغ) می باشند که در مغز استخوان تولید شده و به سرعت به گرانولوسیت ها، ماکروفاژها یا سلول های دندریتیک بالغ تمایز می یابند(شکل شماره ۱) (۱،۲). ویژگی های رایج در تمام MDSCها، منشأ آنها، شکل نابالغ و توانایی قابل توجه آنها برای مهار پاسخ سلول هایT ، می باشد.

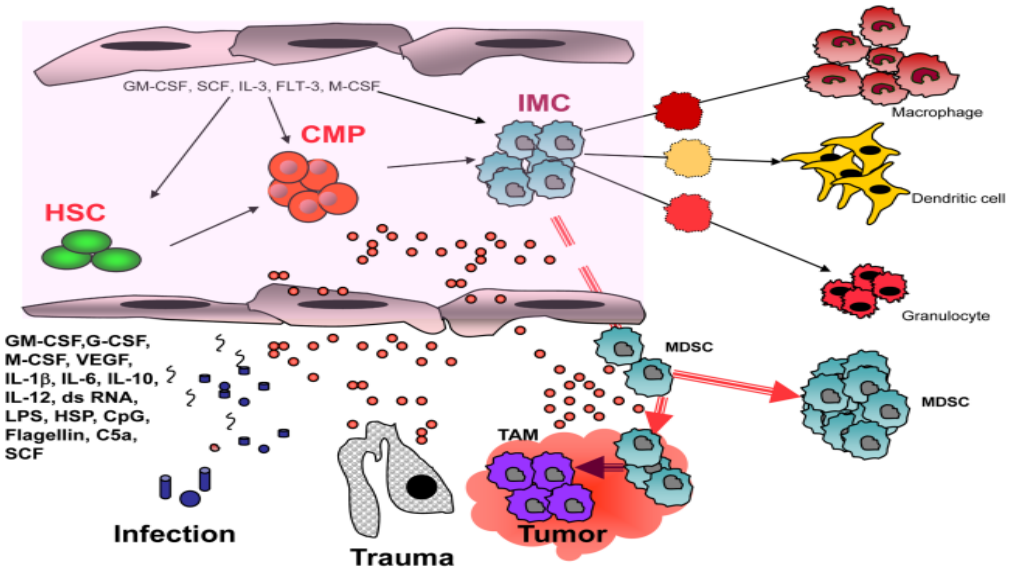
MDSC ها مارکرهای اختصاصی سطح سلولی مونوسیت ها، ماکروفاژها و سلول های دندریتیک را نداشته و شامل مخلوطی از سلول های میلوئیدی با مورفولوژی مونوسیتی و گرانولوسیتی می باشند. مطالعات اولیه نشان می دهد که ۵-۱درصد این سلول ها قادرند به صورت کلنی های میلوئیدی شکل گیرند و یک سوم از این جمعیت ها می توانند در حضور سایتوکاین های مناسب در محیط invitro و invivo به

مؤلف مسئول: ابوالقاسم عجمی ، ساری، کیلومتر ۱۸ جاده خزر، مجتمع پیامبر اعظم(ص)، دانشکده پزشکی E-mail: ajami36@gmail.com

۱. گروه ایمونولوژی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. گروه ایمونولوژی، مرکز تحقیقات سلولی- مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری

تاریخ دریافت : ۱۳۹۱/۱۰/۱۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۱/۱۱/۲۳ تاریخ تصویب : ۱۳۹۱/۱۲/۳

ماکروفاژها و سلول های دندریتیک بالغ تمایز یابند. MDSC ها هر دو پاسخ های ایمنی ذاتی و اکتسابی را به شکل مستقیم و غیر مستقیم تنظیم می کنند. این سلول ها همچنین عملکردهای غیرایمونولوژیک مانند رگ زایی تومور، هجوم سلول های توموری و متاستاز نیز دارند(۱، ۳).



شکل شماره ۱: منشأ و تمایز MDSCها

سلول های میلوئیدی نابالغ(IMCs)، بخشی از پروسه نرمال میلوپوئزیس می باشند که در مغزاستخوان بروز می کند و به وسیله شبکه پیچیده ای از فاکتورهای محلول، شامل سایتوکاین هایی مانند فاکتور محرک کلنی گرانولوسیت/مونوسیت(GM-CSF)، فاکتور سلول بنیادی(SCF)، اینترلوکین-۳(IL-3)، تیروزین کیناز ۳ وابسته به FMS(FLT-3) و فاکتور محرک کلنی ماکروفاژ(M-CSF)، تحت کنترل قرار می گیرند. سلول های بنیادی خونساز(HSC) ابتدا به سلول های اجداد میلوئیدی رایج(CMP) و سپس به IMCs تمایز می یابند.در حالت نرمال، IMCs به ارگان های محیطی مختلف مهاجرت کرده و در آن جا به سلول های دندریتیک، ماکروفاژها و یا گرانولوسیت ها تمایز می یابند. با این حال، فاکتورهای تولید شده در محیط های توموری و یا در عفونت های حاد و مزمن، تروما یا سپسیس، منجر به تجمع IMCs در این جایگاه ها و در نتیجه جلوگیری از تمایز آن ها می گردد. این سلول ها دارای عملکرد مهاری بوده و بنابراین به عنوان MDSC شناخته می شوند.MDSC ها همچنین می توانند در محیط های توموری به ماکروفاژهای مرتبط با تومور(TAMs)، تمایز یابند که این سلول ها فنوتیپ و عملکردی متمایز از MDSC ها را دارند(۱)

مواد وروش ها

این مطالعه با جستجوی کلمات MDSC در پایگاه داده‌های Pubmed و ISI بیش از پانصد مقاله بدست آمد که از این میان هفتاد و یک مقاله مرتبط با بحث زیرمجموعه های MDSC و عملکرد این سلول ها در تنظیم سیستم ایمنی به صورت کامل بررسی شد.

۱- زیرمجموعه های MDSC:

این سلول ها به وسیلهٔ بیان همزمان Gr1 (آنتی ژن تمایزی ردهٔ میلوئیدی) و CD11b (اینتگرین α_M)، در

مـوش هـا شـناخته مـی شـوند(۳-۱). در مغـز اسـتخوان نرمال ۳۰-۲۰ درصد از این فنوتیـپ سـلولی وجـود دارد، اما در سلول های طحال به مقدار۴-۲ درصد ساخته مـی شـوند و در غـدد لنفـاوی مـوش حضـور ندارنـد(۱).

MDSC های موشی به دو زیرمجموعه تقسیم می شوند: MDSC هـای گرانولوسـیتی + Ly6G CD11b و MDSC Low Ly6C + هـای مونوسـیتی Ly6G - CD11b + Ly6Chigh . ایـن دو گـروه مکانیسم های مهـاری متفـاوت دارنـد، زیـرا اثـر مهـاری MDSC های CD11b+ Ly6G+ در ارتباط با IFN-γ می باشـد، درحـالی کـه در گـروه CD11b+ Ly6C+، این اثر با نیتریک اکسـید(NO) در ارتبـاط اسـت(۶-۴). علاوه بر این نشان داده شده است که تمایز به سلول های دنـدریتیک و ماکروفاژهـای بـالغ، محـدود بـه MDSC های مونوسیتی می باشد. افتراق این دو گـروه مـی توانـد از طریق مارکر CD49d صـورت گیـرد، زیـرا مشـخص شده است که MDSC های مونوسیتی دارای این مارکر و گرانولوسیتی فاقد این مارکر مـی باشـند(۴). بـرخلاف MDSC هـای موشـی کـه بـه وسـیله ی بیـان Gr1 و CD11b شناسایی می شوند، این سلول هـا در انسـان بـه دلیـل فقـدان مارکرهـای یکسـان، مشـخص نمـی باشـند. تـاکنون MDSC هـای انسـانی بـه عنـوان سـلول های، Lin- CD33+ CD34+ CD15+ در بیمـاران با سرطان سر و گردن گزارش شده اند(۷). در حالی کـه برخـی دیگـر گرانولوسـیت هـای CD15+ را بـه عنـوان MDSC گزارش کردند(۸). در بیماران مبتلا به سـرطان کلیه یک جمعیت CD11b- CD15+ و CD14- را بـه نام MDSC شناسـایی کـرده انـد(۹). همچنـین افـزایش فراوانـی سـلول هـای Lin- HLA-DR- CD33+، در بیمـاران مبـتلا بـه سـرطان کلیـه و ملانومـا مشـاهده شـده اسـت(۱۰, ۱۱). بسـیاری از مطالعـات، مونوسـیت هـای CD14+HLA-DR- را در انواع مختلفی از سرطان هـا به عنوان MDSC، گزارش کردند(۱۷-۱۲).

بـه طـور کلـی MDSC هـای انسـانی نیـز بـه دو گـروه گرانولوسیتی و مونوسیتی تقسیم مـی شـوند. هـر دو ایـن زیرمجموعـــه هـــا، مارکرهـــای میلوئیـــدی رایـــج ماننـدCD11b و CD33 را بیـان مـی کننـد، امـا فاقـد مارکرهـای سـلول هـای میلوئیـدی بـالغ ماننـد: CD40، CD80، CD83 وHLADR می باشـند. پیشـنهاد شـده است که MDSC های مونوسـیتی CD14+ و MDSC های گرانولوسیتی، CD15+ می باشند، در حالی که هر دو گـــروه، HLADR-/Low و CD33+ هســـتند. در افراد سالم این سلول ها ۰/۵درصـد از سـلول هـای تـک هسـته ای خـون محیطـی را تشـکیل مـی دهنـد. بـا ایـن حـال بـرای اثبـات ایـن فرضـیه در مـورد MDSC هـای انسـانی، اطلاعـات بیشـتری مـورد نیـاز اسـت (۱، ۲). همچنین CD80 (که به عنوان B7.1 شناخته مـی شـود) (۱۸) ، CD124 (IL-4Rα) (۱۹)، CD115 (M-CSFreceptor) نیز مارکرهای دیگـری بـرای شناسـایی ایـن سـلول هـا محسـوب مـی شـوند(۲۰، ۲۱). اخیـرا CD66b، جزئی از خانوادۀ گلیکوپروتئین مشابه با آنتـی ژن کارسـینوامبریونیک اسـید(CEA) بیـان شـده روی گرانولوسیت ها، نیز به عنوان یک مارکر بـرای شناسـایی MDSC هـای CD11b+CD14-CD33+ در بیمـاران با سرطان سلول های کلیه استفاده می شود(۲۲). مشخص شده است که این سـلول هـا بـه طـور واضـحی، ظرفیـت مهاری بیشـتری در مقایسـه بـا MDSC هـای CD66b- دارند. در نتیجه بـا توجـه بـه هتـروژن بـودن سـلول هـای MDSC، ایـن مـارکر مـی توانـد بـرای شناسـایی بهتـر فنوتیپی آن ها مورد استفاده قرار گیرد.

۲.توسعه و فراخوانی سلول های MDSC به جایگاه های تومـوری:

توسعه و فراخوانی MDSC ها به جایگاه هـای تومـوری در ارتباط با عوامل مختلفـی از جملـه التهـاب مـرتبط بـا تومور، فاکتورهای آنژیوژنیـک و فاکتورهـای فراخـوان شیمیایی می باشند.

۱-۲- التهاب مرتبط با تومور و توسعهٔ سلول های MDSC:

پیش از این گزارش شده است که سایتوکاین های پیش التهابی مانند: IL-1B ، IL-6 و لیپیدهای شیمیایی فعال مانند پروستاگلاندین PGE2)E2) می توانند منجر به القاء MDSC گردندکه این موضوع از نقش التهاب ایجاد شده ناشی از تومور در توسعهٔ MDSC ها درمیزبان های دارای تومور حمایت می کند(۲۳). در مطالعه ای نشان داده شده است که IL-1B مشتق شده از تومور، سلول های میلوئیدی نابالغ CD11b+Gr1+ را در طحال ایجاد می کند و باعث تسهیل رشد و بقاء تومور می شود. نتایج برخی مطالعات نشان داده است که IL-1B به شکل غیرمستقیم و از طریق راه اندازی یک آبشار التهابی و در نتیجه آزادسازی سایتوکاین های دیگر(از جمله IL-6) می تواند باعث تولید MDSC ها گردد(۲۴). در تائید این موضوع Bunt و همکارانش ثابت کردندکه القاء MDSC ها در موش هایی دچار نقص در IL-1B به طور نسبی به وسیلهٔ IL-6 جبران می شود(۲۵).

این مطالعات نشان می دهد که التهاب مرتبط با تومور می تواند از طریق فعال سازی مسیرهای IL-6/IL-8 منجر به تولید MDSC ها و در نتیجه تسهیل رشد تومور گردند. علاوه بر سایتوکاین ها، لیپیدهای فعال شیمیایی مانند: PGE2 و سیکلواکسیژناز ۲(COX2)، نیز به عنوان مدیاتورهای اصلی در محیط های التهابی تومورها شناخته شده اند که تاثیر این مواد نیز در تولید MDSC ها مشخص شده است. Rodriguez و همکارانش در این رابطه ثابت کردندکه PGE2 و COX2 قادرند، سطح آرژیناز -۱ را در MDSC ها افزایش دهند. بنابراین مهارکننده های ژنتیکی و فارماکولوژیکی COX-2 از بیان آرژیناز-۱ جلوگیری کرده و پاسخ های ایمنی ضد تومور را ایجاد می کنند(۲۶). همچنین Sinha و همکارانش گزارش کردند که PGE2 و COX-2 می تواند به شکل مؤثری سلول های MDSC را از طریق گیرندهٔ EP2/4 از سلول های پیش ساز مغزاستخوان القاء نماید. همچنین در تاکید بر این موضوع، ثابت شده است که درمان موش های دارای تومور با مهارکننده های COX-2 باعث کاهش مقدار MDSC در خون و در نتیجه کاهش رشد تومور می شود. مجموع این نتایج وابستگی بین توسعهٔ MDSC و التهاب ایجاد شده با آبشار اسید آراشیدونیک منتهی به تولید PGE2 و COX-2 را نشان می دهد(۳، ۲۷).

اخیرا یک پروتئین متصل شونده به کلسیم آزاد شده از نوتروفیل ها تحت عنوان S100A8/A9 شناسایی شده و در القاء MDSC ها موثر شناخته شده است. Cheng و همکاران ثابت کردند که S100A9 ازطریق مسیر وابسته به STAT3، از تمایز پیش سازهای میلوئیدی به سلول های دندریتیک عملکردی یا ماکروفاژها، جلوگیری می کند. آنها همچنین گزارش کردند که در موش های فاقد این پروتئین، MDSC ها کاهش می یابند(۲۸). Sinha و همکارانش نیز گزارش کردند که کمپلکس S100A8/A9 از طریق مسیری وابسته به فاکتور نسخه برداری NFKB، در به کارگیری MDSC ها در جایگاه های تومووری موثر می باشند(۲۹).

در مطالعه ای که بر روی موش های دارای تومور انجام شده، مشخص شده است که مهار اتصال S100A8/A9 به گیرندهٔ آن روی MDSC ها از طریق آنتی بادی اختصاصی گلیکان کربوکسیله، منجر به کاهش MDSC در خون و ارگان های لنفوئیدی ثانویه در این موش ها می شود(۱). این پروتئین از سلول های MDSC تولید می شود و به صورت یک لوپ فیدبکی اتوکرین، باعث تجمع خود MDSC ها در جایگاه های توموری می گردد(۳۰). در نهایت به نظر می رسدکه سیستم کمپلمان نیز در کنترل فعالیت سلول های MDSC نقش دارد، به گونه ای که گزارش شده است که سیستم کمپلمان بیان ROS و گونه های واکنش پذیر اکسیژن را از طریق گیرندهٔ C5a روی سلول های

MDSC در موش های دچار تومور در ناحیهٔ گردن، افزایش می دهد. در واقع این گزارش ها نشان می دهد که فاکتورهای کمپلمان توانایی القاء سلول های MDSC و در نتیجه رشد تومور را دارند(۲۹).

۲-۲-فاکتورهای آنژیوژنیک در توسعه و فراخوانی MDSC:

برخی مطالعات نشان داده اندکه فاکتور رشد اندوتلیال رگی (VEGF) که از تومورها آزاد شده اند یکی از فاکتورهای اصلی در توسعهٔ سلول های میلوئیدی نابالغ CD11b+Gr1+ می باشند. به نظر می رسد که این اثر VEGF به طور نسبی با ماتریکس متالوپروتئیناز۹(MMP-9) در ارتباط می باشد. این پروتئاز ماتریکس خارج سلولی را تغییر داده و از طریق تحریک تولیدVEGF منجر به رشد رگ های خونی جدید می شود (۳۱، ۳۲).

Yang و همکاران نیز نشان دادندکه MMP-9 در توسعه و حفظ MDSC ها کاربرد دارد. مطالعات اخیر نشان داده اند که مهار فارماکولوژیکی MMP-9 به وسیلهٔ آمینوبیوفسفونات منجر به کاهش Pro-MMP-9 و VEGF در سرم و کاهش تولید MDSC ها می گردند(۳۳). یکی دیگر از این فاکتورها، فاکتور سلول بنیادی(SCF) می باشدکه با مهار تمایز پیش سازهای میلوئیدی به سلول های دندریتیک عملکردی می تواند باعث توسعهٔ MDSC ها گردد(۳۴).

۳-۲- فراخوانی MDSC ها به جایگاه های توموری به وسیلهٔ فاکتورهای جاذب شیمیایی:

کموکاین ها فاکتورهای مهم دخیل در شکل دهی محیط های توموری هستند. گزارش های متعددی نشان دادند کموکاین CCL2(MCP1)/CCR2، برای جذب MDSC ها به محیط های توموری ضروری می باشند(۳۵). در یک مدل سرطان پستان موشی نیز مشخص شده است که کموکاین هایی مانند:SDF-1/CXCR4 در فراخوانی MDSC ها در این محیط های توموری شرکت دارند(۳۶).

۳. مکانیسم های مهاری سلول های MDSC:

۱-۳- بیان بالای آنزیم های آرژیناز-۱(ARG-1) و نیتریک اکساید سنتتاز القایی(iNOS) در سطح سلول های MDSC موثر در عملکرد مهاری این سلول ها:

بخشی از عملکرد مهاری MDSC ها با متابولیسم ال-آرژینین(L-Arg) در ارتباط است. L-Arg سوبسترایی برای آنزیم های ARG-1 وiNOS می باشد. iNOS باعث تولید نیتریک اکساید(NO) از ال-آرژینین می گردد و آرژیناز این ماده را به اوره و ال-اورنیتین(L-ornitine) تبدیل می کند(۳۷، ۳۸). گفته شده است که MDSC ها سطح بالایی از هر دو این آنزیم ها را بیان می کنند که ارتباط نزدیکی بین حضور این آنزیم ها و تنظیم تکثیر سلول های T وجود دارد(۲۶، ۳۹). افزایش فعالیت آرژیناز در MDSC ها منجر به افزایش کاتابولیسم ال-آرژینین و در نتیجه کاهش این اسیدآمینه در محیط می گردد. کمبود L-Arg از طریق کاهش بیان زنجیره ی زتا (ξ) در D3(۴۰) و جلوگیری از چرخهٔ سلولی تکثیر سلول های T در فاز G0-G1 [از طریق افزایش سیکلین D3 (cyclin D3) و سیکلین وابسته به کیناز ۴ (CDK4)] باعث مهار تکثیر این سلول ها می گردد(۴۱). NO نیز عملکرد سلول های T را از طریق مهار بیان MHC-II (۴۲، ۴۳) و القاء آپوپتوز در این سلول ها(۴۴، ۴۵) مهار می کند که این اثر با مهار عملکرد JAK3 (۴۶) وSTAT5 در سلول های T ایجاد می شود(شکل شماره ۲) (۴۵, ۴۶).

۲-۳-مکانیسم مهاری سلول های MDSC از طریق تولید گونه های واکنش گر اکسیژن (ROS):

فاکتور دیگر مرتبط با فعالیت مهاری MDSC ها، ROS می باشند که تولید این ترکیبات از سلول های MDSC در موش های دارای تومور و بیماران مبتلا به سرطان مشاهده شده است(۲). مشخص شده است که مهار تولید ROS در MDSC های جدا شده از بیماران مبتلا به سرطان و همچنین موش های دارای تومور می تواند به طور کامل اثر مهاری این سلول ها را از بین ببرد (۸،

۴۹-۴۷). علاوه بر این برخی از مطالعات نشان داده اند که فاکتورهایی مانند: TGF-β، IL-10، IL-6، IL-3، فاکتور مشتق از پلاکت(PDGF) و GMCSF منجر به القاء تولید ROS از MDSC ها می گردد(شکل شماره ۲) (۵۰).

اثرات ROS مشتق ازMDSC ها شامل: تخریب DNA سلول های ایمنی مستقر در محیط های توموری، مهار تمایز سلول های MDSC به سلول های دندریتیک عملکردی و فراخوانی MDSC ها به جایگاه های توموری است(۱).

۳-۳- سایتوکاین های تولید شده از سلول های سیستم ایمنی از طریق مسیرهای انتقال سیگنال متفاوتی عملکرد مهاری MDSC را القا می نماید:

سایتوکاین هایی مانند:IL-4، IL-13، IFN-γ، IL-1B و TGF-B از طریق به کارگیری فاکتورهای STAT3، STAT6 و NF-KB مسیرهای مهاری مختلفی را در MDSC ها فعال می کنند. STAT3 از طریق تجمع گونه های واکنش پذیر اکسیژن اثر خود را اعمال می کند. در حالی که STAT1 وSTAT6 با بیان آرژیناز-۱ و iNOS، فعالیت MDSC را تنظیم می کنند(۴۷). گزارش شده است که IL-4 وIL-13 مسیر انتقال سیگنال STAT6 را از مسیر IL-4Rα فعال می کنند(۵۱). در حالی که IL-1B و IFN-γ آبشار انتقال سیگنال STAT1 را فعال می کنند(۵۲). مسیر STAT6/IL-4Rα علاوه بر تولید آرژیناز-۱ و iNOS، منجر به تولید TGF-β به وسیلهٔ MDSC ها می گردد(۵۳). همچنین مطالعات اخیر نشان دادند که IFN-γ از مسیر STAT1، MDSC ها را فعال می کند(۵۲)، زیرا مشخص شده است که مهار IFN-γ تولیدشده از سلول های T فعال، NK و MDSC ها، با کاهش بیان آرژیناز -۱ و iNOS و درنتیجه با از بین رفتن عملکرد مهاری MDSC همراه است (شکل شماره ۲)(۵۲، ۵۴، ۵۵).

۴-۳- پراکسی نیتریت تولید شده از MDSC سلول های T را مهار می کند:

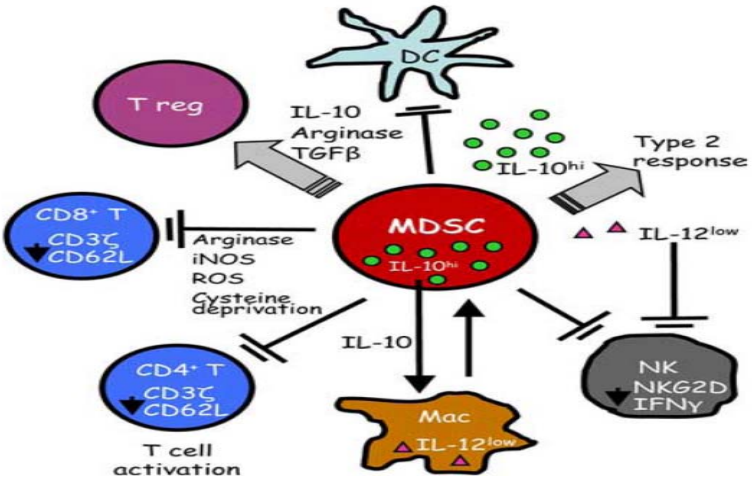
اخیرا نشان داده شده است که پراکسی نیتریت(-ONOO) یک مدیاتور حیاتی سلول های MDSC است که عملکرد سلول های T را مهار می کند(۵۶). پراکسی نیتریت محصول واکنش شیمیایی بین NO و آنیون سوپراکساید(-O2) می باشد و یکی از اکسیدان های قوی تولید شده در بدن می باشد. علاوه بر این ثابت شده است که تولید پراکسی نیتریت به وسیلهٔ MDSC ها در طی تماس مستقیم با سلول های T منجر به نیتراسیون گیرندهٔ سلول های T(TCR) و مولکول های CD8 می گردد که این امر منجر به تغییر اتصالات اختصاصی در سلول های T شده و این سلول ها را نسبت به تحریک با آنتی ژن های اختصاصی بی پاسخ می گرداند(شکل شماره ۲)(۵۷).

۵-۳-MDSC ها با القاء تولید سلول های T تنظیمی (Treg) مکانیسم های مهاری را تقویت می کنند:

علاوه برعملکرد مهاری مستقیم MDSC ها، این سلول ها همچنین می توانند به شکل غیر مستقیم و با تحریک تولید سلول های Treg اثر خود را اعمال کنند. مطالعه در یک مدل سرطان کولون در موش نشان داده است که MDSC های Gr1+CD115+ منجر به تولید سلول های Treg می گردند(۲۰). در برخی مطالعات نیز گزارش شده است که MDSC ها به عنوان سلول های عرضه کنندهٔ آنتی ژن های تولروژن می باشند که می توانند آنتی ژن های اختصاصی تومور را به Treg عرضه کنند(۵۸) و در نتیجه از مسیر وابسته به آرژیناز و غیر وابسته به TGF-β منجر به توسعهٔ سلول های Treg اختصاصی تومور می شوند.

Yang و همکاران نیز با مطالعه بر روی مدل های تومور تخمدان در موش، افزایش سلول های Treg را در ارگان های لنفوئیدی محیطی در این مدل ها ثابت کردند.آنها همچنین بیان کردند که این MDSC ها، CD80 را بیان می کنند که به CTLA-4 (CD152)

بیان شده بر روی سلول های Treg متصل می شـود کـه این تماس می تواند منجر به بروز تحمل ایمنی به تومـور در این مدل های توموری شود(۱۸). MDSC ها عـلاوه بر افـزایش کـاربرد سـلول هـای Treg در جایگـاه هـای توموری می توانند به طور همزمان از ورود سلول های T اجرایی به داخل تومور جلوگیری کننـد. بـه عنـوان مثـال گفته شده است که MDSC ها بیان L- selectin را در روی سلول هایT، +CD4 و +CD8 کـاهش داده و در نتیجـه لانـه گزینـی ایـن سـلول هـا را در جایگـاه هـای تومـوری، یعنـی جایگـاه فعـال شـدن آن هـا، مهـار مـی کنند(شکل شماره ۲) (۵۹) .



شکل شماره ۲ : خلاصه ای از مکانیسم های متفاوت مهاری به وسیلهٔ MDSC ها

MDSC ها فعالیـت سـلول هـای T را بـه وسـیلهٔ تولیـد آرژینـاز و ROS، نیتراسـیون TCR، کمبـود سیسـتئین و القاء تولید سلول های Treg مهار می کنند. ایمنـی ذاتـی نیز بـه وسـیلهٔ کـاهش IL-12 تولیـدی از ماکروفاژهـا و مهار سلول کشی سلول های NK دچار نقص می گـردد. عرضــه ی آنتــی ژن نیــز بــا محــدودیت مواجــه مــی گردد(۶۰).

۴. MDSC ها به عنوان یک هدف درمانی:

با توجه به نقـش مهـاری سـلول هـای MDSC در بـروز تحمل ایمنی محیطی، مورد هدف قـرار دادن ایـن سـلول هـا ممکـن اسـت یـک راهکـار امیـدبخش بـرای درمـان تومـور باشـد. چنـدین اسـتراتژی درمـانی مختلـف بـرای مورد هدف قرار دادن این سلول ها در حال بررسـی مـی باشدکه شامل:

۱-۴- القاء تمایز سـلول هـای MDSC بـه سـلول هـای میلوئیدی:

یکـی از اقـدامات مهـم بـرای مـورد هـدف قـرار دادن MDSC ها، تمایز این سلول ها به سلول های میلوئیـدی بالغ می باشد که این سلول ها فاقد توانایی مهاری هستند. ویتامین A، ترکیبی است که می تواند این اثـر را اعمـال کند. این ویتامین متابولیت هـایی ماننـد رتینوئیـک اسـید دارد که باعث تمایز اجـداد میلوئیـدی بـه ماکروفاژهـا و سلول های دندریتیک می گردد(۶۱، ۶۲). مشخص شـده است که درمان با آل-ترانس رتینوئیک اسـید(ATRA) می تواند به طور اساسی کـاربرد MDSC را در جایگـاه های توموری بیماران مبتلا به سرطان و موش های دارای تومور کاهش دهـد(۶۲، ۶۳). مکانیسـم اصـلی ATRA، افـزایش سـنتز گلوتـاتیون و کـاهش سـطح ROS در

MDSC ها می باشد. در یک مطالعه انجام شده بر روی ۱۸ بیمار با متاستاز سلول های سرطانی کلیه که تحت درمان با ATRA و به دنبال آن IL-2 قرار گرفته بودند، مشخص شد که ATRA منجر کاهش تعداد سلول های MDSC و بهبود پاسخ های اختصاصی به آنتی ژن در سلول های T شده است(۱۰، ۶۲، ۶۴).

کاهش تعداد سلول های MDSC در افراد دارای تومور می تواند منجر به افزایش پاسخ سلول های T اختصاصی تومور گردد، در نتیجه ترکیب ATRA و دو تیپ مختلف از واکسن های سرطان، می تواند اثر ضدتوموری این واکسن ها را در مدل های توموری مختلف افزایش دهد(۶۳). در واقع می تواند به عنوان یک عامل ادجوانت، اثرات مهاری ایجاد شده به وسیلهٔ MDSC را کاهش دهد(۳). اخیرا شواهدی وجود دارد که می گوید، ممکن است ویتامین D3 نیز با ارتقاء تمایز به سلول های میلوئیدی، تعداد MDSC را در بیماران با سرطان کاهش دهد(۶۵).

۲-۴- مهار فاکتورهای توسعه دهندهٔ MDSC ها هدفی برای درمان تومور است:

به دلیل تاثیر فاکتورهای مشتق از تومور در توسعهٔ سلول های MDSC، چندین مطالعه فعالیت خنثی سازی اثر این فاکتورها را بررسی کرده اند. با توجه به مشخص شدن نقش SCF در توسعهٔ سلول های MDSC در موش های دارای تومور، مهار اتصال آن با گیرنده اش(C-Kit) و در نتیجه مهار انتقال سیگنال آن، می تواند توسعهٔ MDSC و همچنین رگ زایی تومور را کاهش دهد (۳۴). VEGF فاکتور دیگری است که در تولید MDSC نقش دارد و می تواند هدفی برای دست کاری آن باشد، گرچه در مطالعه ی انجام شده بر روی ۱۵ بیمار با تومورهای جامد تحت درمان با VEGF-trap (پروتئین فیوژنی که به تمام فرم های VEGF-A و فاکتور رشد پلاسنتا باند می شود) نشان داده شده است که، این دارو تاثیری بر تعداد MDSC و افزایش پاسخ سلول های T ندارد(۶۶). برخلاف آن در مطالعه ای برروی بیماران مبتلا به سرطان، سلول های کلیه ی متاستاتیک که تحت درمان با یک آنتی بادی مهاره کنندهٔ اختصاصی VEGF، با نام اواستین(avastin) بودند، کاهش جمعیت MDSC های CD11b+ VEGFR1+ در خون محیطی آن ها مشاهده شد(۶۷). البته تاثیر اواستین در بهبود پاسخ های ضدتوموری این بیماران ثابت نشده است(۱).

MMP-9 که عمدتا به وسیلهٔ سلول های استرومال با منشاء مغزاستخوان تولید می شود، یکی دیگر از فاکتورهای دخیل در توسعهٔ MDSC ها در محیط های توموری است. گزارش شده است که داروی آمینوبیس فسفونات که در بهبود استخوان سازی مؤثر شناخته شده است می تواند تولید MMP-9 را از سلول های استرومال توموری مهار کند و در نتیجه از عملکرد MDSC ممانعت کند(۶۸).

۳-۴- مهار آنزیم های حیاتی در عملکرد MDSC موثر در درمان تومور:

آنزیم سیکلواکسیژناز-۲(COX-2) یکی از آنزیم های حیاتی در MDSC می باشد. مهار کننده های cox-2، توانایی MDSC ها را در بیان آرژیناز-۱ در MDSC کاهش داده و در نتیجه منجر به بهبود پاسخ سلول های T اختصاصی تومور و افزایش تأثیر ایمونوتراپی علیه سرطان می گردد(۲۶). به طور مشابه مهارکننده های فسفودی استراز- ۵(PDE5) مانند: سیلدنافیل(Sildenafil) از طریق کاهش بیان IL-4Rα، آرژیناز-۱و iNOS، عملکرد مهاری MDSCها را در محیط های توموری کاهش می دهد(۳، ۶۹).

۴-۴- حذف MDSC ها در جایگاه های توموری:

حذف MDSC ها با شکستن تحمل ایمنی در میزبان هایی با تومور باعث تقویت درمان های ضدتوموری می شود. تجویز داروی gemcitabine به موش هایی با تومورهای بزرگ منجر به کاهش چشمگیر در تعداد MDSC در طحال آنها شده و بهبود قابل توجه را در

پاسخ های ضدتوموری ایجاد شده در نتیجهٔ ایمونـوتراپی منجر می شود(۷۰، ۷۱).

تمام این استراتژی هـا بـه تحقیـق در رابطـه بـا بیولـوژی سلول های MDSC کمک کرده و در نتیجـه مـی توانـد کاربردهای بالینی آن ها را برای درمـان سـرطان و دیگـر شرایط پاتولوژیک تسریع بخشد

یافته ها

در سال های اخیر سـلول هـای MDSC بـه طـور عمـده مورد توجه قرار گرفته اند. نقش اختصاصی این سلول ها در ارتباط با مهار سلول های T و مکانیسم های مولکولی که مسئول مهار تمایز سلول هـای میلوئیـدی هسـتند بایـد مشخص گردد. یکی از اولویت ها در این زمینه مشخص کردن MDSC هـای انسـانی و پـی بـردن بـه چگـونگی هدف قرار دادن ایـن سـلول هـا در شـرایط پاتولوژیـک مختلف می باشد که می تواند از نظر بـالینی بسـیار مـورد اهمیت باشد. یک مانع اصلی هتروژنیسیته ایـن سـلول هـا می باشد. تنها راه ممکن برای غلبه بر این مشکل بررسـی عملکـرد و فنوتیـپ هـای انـواع MDSC مـی باشـد. از آنجایی که مشخص شده است که از بین بردن عملکـرد MDSC ها در موش های دارای تومور، می تواند پاسـخ های ایمنی علیه تومـور را تقویـت کنـد، در نتیجـه مـورد هدف قرار دادن این سلول ها ممکن است درمان مناسبی برای ایمنوتراپی سرطان در انسان باشد.

References

1. Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. Nat Rev Immunol. 2009;9(3):162-174.PMID:19197294
2. Greten TF, Manns MP, Korangy F. Myeloid derived suppressor cells in human diseases. Int Immunopharmacol. 2011;11(7):802-807. PMID:21237299
3. Fujimura T, Mahnke K, Enk AH. Myeloid derived suppressor cells and their role in tolerance induction in cancer. J Dermatol Sci. 2010;59(1):1-6. PMID:20570112
4. Youn JI, Nagaraj S, Collazo M, Gabrilovich DI. Subsets of myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice. J Immunol. 2008;181(8):5791-5802. PMID:18832739
5. Hestdal K, Ruscetti FW, Ihle JN, Jacobsen SE, Dubois CM, Kopp WC, et al. Characterization and regulation of RB6-8C5 antigen expression on murine bone marrow cells. J Immunol. 1991;147(1):22-28. PMID: 1711076
6. Youn JI, Gabrilovich DI. The biology of myeloid-derived suppressor cells: the blessing and the curse of morphological and functional heterogeneity. Eur J Immunol. 2010;40(11):2969-2975. PMID: 21061430
7. Almand B, Clark JI, Nikitina E, van Beynen J, English NR, Knight SC, et al. Increased production of immature myeloid cells in cancer patients: a mechanism of immunosuppression in cancer. J Immunol. 2001;166(1):678-689. PMID:11123353
8. Schmielau J, Finn OJ. Activated granulocytes and granulocyte-derived hydrogen peroxide are the underlying mechanism of suppression of t-cell function in advanced cancer patients. Cancer Res. 2001;61(12):4756-4760. PMID:11406548
9. Zea AH, Rodriguez PC, Atkins MB, Hernandez C, Signoretti S, Zabaleta J, et al. Arginase-producing myeloid suppressor cells in renal cell carcinoma patients: a

mechanism of tumor evasion. Cancer Res. 2005;65(8):3044-3048. PMID:15833831

10. Mirza N, Fishman M, Fricke I, Dunn M, Neuger AM, Frost TJ, et al. All-trans-retinoic acid improves differentiation of myeloid cells and immune response in cancer patients. Cancer Res. 2006;66(18):9299-9307. PMID:16982775
11. Daud AI, Mirza N, Lenox B, Andrews S, Urbas P, Gao GX, et al. Phenotypic and functional analysis of dendritic cells and clinical outcome in patients with high-risk melanoma treated with adjuvant granulocyte macrophage colony-stimulating factor. J Clin Oncol. 2008;26(19):3235-3241. PMID:18591558
12. Chikamatsu K, Sakakura K, Toyoda M, Takahashi K, Yamamoto T, Masuyama K. Immunosuppressive activity of CD14+ HLA-DR- cells in squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer Sci. 2012;103(6):976-983. PMID:22360618
13. Hoechst B, Ormandy LA, Ballmaier M, Lehner F, Kruger C, Manns MP, et al. A new population of myeloid-derived suppressor cells in hepatocellular carcinoma patients induces CD4(+) CD25(+) Foxp3(+) T cells. Gastroenterology. 2008;135(1):234-243. PMID:1848590
14. Poschke I, Mougiakakos D, Hansson J, Masucci GV, Kiessling R. Immature immunosuppressive CD14+HLA-DR-/low cells in melanoma patients are Stat3hi and overexpress CD80, CD83, and DC-sign. Cancer Res. 2010;70(11):4335-4345. PMID:20484028
15. Vuk-Pavlovic S, Bulur PA, Lin Y, Qin R, Szumlanski CL, Zhao X, et al. Immunosuppressive CD14+HLA-DRlow/-monocytes in prostate cancer. Prostate. 2010;70(4):443-455. PMID:19902470
16. Brimnes MK, Vangsted AJ, Knudsen LM, Gimsing P, Gang AO, Johnsen HE, et al. Increased level of both CD4+FOXP3+ regulatory T cells and CD14+HLA-DR(-)/low myeloid-derived suppressor cells and decreased level of dendritic cells in patients with multiple myeloma. Scand J Immunol. 2010;72(6):540-547. PMID:21044128
17. Filipazzi P, Valenti R, Huber V, Pilla L, Canese P, Iero M, et al. Identification of a new subset of myeloid suppressor cells in peripheral blood of melanoma patients with modulation by a granulocyte-macrophage colony-stimulation factor-based antitumor vaccine. J Clin Oncol. 2007;25(18):2546-2553. PMID:17577033
18. Yang R, Cai Z, Zhang Y, Yutzy WH 4th, Roby KF, Roden RB. CD80 in immune suppression by mouse ovarian carcinoma-associated Gr-1+CD11b+ myeloid cells. Cancer Res. 2006;66(13):6807-6815. PMID:16818658
19. Gallina G, Dolcetti L, Serafini P, De Santo C, Marigo I, Colombo MP, et al. Tumors induce a subset of inflammatory monocytes with immunosuppressive activity on CD8+ T cells. J Clin Invest. 2006;116(10):2777-2790. PMID:17016559
20. Huang B, Pan PY, Li Q, Sato AI, Levy DE, Bromberg J, et al. Gr-1+CD115+ immature myeloid suppressor cells mediate the development of tumor-induced T regulatory cells and T-cell anergy in tumor-

bearing host. Cancer Res. 2006;66(2):1123-1131. PMID:16424049

21. Mandruzzato S, Solito S, Falisi E, Francescato S, Chiarion-Sileni V, Mocellin S, et al. IL4Ralpha+ myeloid-derived suppressor cell expansion in cancer patients. J Immunol. 2009;182(10):6562-6568. PMID:19414811
22. Rodriguez PC, Ernstoff MS, Hernandez C, Atkins M, Zabaleta J, Sierra R, et al. Arginase I-producing myeloid-derived suppressor cells in renal cell carcinoma are a subpopulation of activated granulocytes. Cancer Res. 2009;69(4):1553-1560. PMID:19201693
23. Song X, Krelin Y, Dvorkin T, Bjorkdahl O, Segal S, Dinarello CA, et al. CD11b+/Gr-1+ immature myeloid cells mediate suppression of T cells in mice bearing tumors of IL-1beta-secreting cells. J Immunol. 2005;175(12):8200-8208. PMID:16339559
24. Bunt SK, Sinha P, Clements VK, Leips J, Ostrand-Rosenberg S. Inflammation induces myeloid-derived suppressor cells that facilitate tumor progression. J Immunol. 2006;176(1):284-290. PMID:16365420
25. Bunt SK, Yang L, Sinha P, Clements VK, Leips J, Ostrand-Rosenberg S. Reduced inflammation in the tumor microenvironment delays the accumulation of myeloid-derived suppressor cells and limits tumor progression. Cancer Res. 2007;67(20):10019-10026. PMID:17942936
26. Rodriguez PC, Hernandez CP, Quiceno D, Dubinett SM, Zabaleta J, Ochoa JB, et al. Arginase I in myeloid suppressor cells is induced by COX-2 in lung carcinoma. J Exp Med. 2005;202(7):931-939. PMID:16186186
27. Sinha P, Clements VK, Fulton AM, Ostrand-Rosenberg S. Prostaglandin E2 promotes tumor progression by inducing myeloid-derived suppressor cells. Cancer Res. 2007;67(9):4507-4513. PMID:17483367
28. Cheng P, Corzo CA, Luetteke N, Yu B, Nagaraj S, Bui MM, et al. Inhibition of dendritic cell differentiation and accumulation of myeloid-derived suppressor cells in cancer is regulated by S100A9 protein. J Exp Med. 2008;205(10):2235-2249. PMID:18809714
29. Sinha P, Okoro C, Foell D, Freeze HH, Ostrand-Rosenberg S, Srikrishna G. Proinflammatory S100 proteins regulate the accumulation of myeloid-derived suppressor cells. J Immunol. 2008;181(7):4666-4675. PMID:18802069
30. Markiewski MM, DeAngelis RA, Benencia F, Ricklin-Lichtsteiner SK, Koutoulaki A, Gerard C, et al. Modulation of the antitumor immune response by complement. Nat Immunol. 2008;9(11):1225-1235. PMID:18820683
31. Melani C, Chiodoni C, Forni G, Colombo MP. Myeloid cell expansion elicited by the progression of spontaneous mammary carcinomas in c-erbB-2 transgenic BALB/c mice suppresses immune reactivity. Blood. 2003;102(6):2138-2145. PMID:12750171
32. Gabrilovich D, Ishida T, Oyama T, Ran S, Kravtsov V, Nadaf S, et al. Vascular endothelial growth factor inhibits the

development of dendritic cells and dramatically affects the differentiation of multiple hematopoietic lineages in vivo. Blood. 1998;92(11):4150-4166. PMID:9834220

33. Yang L, DeBusk LM, Fukuda K, Fingleton B, Green-Jarvis B, Shyr Y, et al. Expansion of myeloid immune suppressor Gr+CD11b+ cells in tumor-bearing host directly promotes tumor angiogenesis. Cancer Cell. 2004;6(4):409-421. PMID:15488763
34. Pan PY, Wang GX, Yin B, Ozao J, Ku T, Divino CM, et al. Reversion of immune tolerance in advanced malignancy: modulation of myeloid-derived suppressor cell development by blockade of stem-cell factor function. Blood. 2008;111(1):219-228. PMID:17885078
35. Sawanobori Y, Ueha S, Kurachi M, Shimaoka T, Talmadge JE, Abe J, et al. Chemokine-mediated rapid turnover of myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice. Blood. 2008;111(12):5457-5466. PMID:18375791
36. Yang L, Huang J, Ren X, Gorska AE, Chytil A, Aakre M, et al. Abrogation of TGF beta signaling in mammary carcinomas recruits Gr-1+CD11b+ myeloid cells that promote metastasis. Cancer Cell. 2008;13(1):23-35. PMID:18167337
37. Bronte V, Zanovello P. Regulation of immune responses by L-arginine metabolism. Nat Rev Immunol. 2005;5(8):641-654. PMID:16056256
38. Rodriguez PC, Ochoa AC. Arginine regulation by myeloid derived suppressor cells and tolerance in cancer: mechanisms and therapeutic perspectives. Immunol Rev. 2008;222:180-191. PMID:18364002
39. Ochoa AC, Zea AH, Hernandez C, Rodriguez PC. Arginase, prostaglandins, and myeloid-derived suppressor cells in renal cell carcinoma. Clin Cancer Res. 2007;13(2 Pt 2):721s-726s. PMID:17255300
40. Rodriguez PC, Zea AH, Culotta KS, Zabaleta J, Ochoa JB, Ochoa AC. Regulation of T cell receptor CD3zeta chain expression by L-arginine. J Biol Chem. 2002;277(24):21123-21129. PMID:11950832
41. Rodriguez PC, Quiceno DG, Ochoa AC. L-arginine availability regulates T-lymphocyte cell-cycle progression. Blood. 2007;109(4):1568-1573. PMID:17023580
42. Harari O, Liao JK. Inhibition of MHC II gene transcription by nitric oxide and antioxidants. Curr Pharm Des. 2004;10(8):893-898. PMID:15032692
43. Kielar ML, Sicher SC, Penfield JG, Jeyarajah DR, Lu CY. Nitric oxide inhibits INFgamma-induced increases in CIITA mRNA abundance and activation of CIITA dependent genes--class II MHC, Ii and H-2M. Class II TransActivator. Inflammation. 2000;24(5):431-445. PMID:10921507
44. Rivoltini L, Carrabba M, Huber V, Castelli C, Novellino L, Dalerba P, et al. Immunity to cancer: attack and escape in T lymphocyte-tumor cell interaction. Immunol Rev. 2002;188:97-113. PMID:12445284
45. Bronte V, Serafini P, Mazzoni A, Segal DM, Zanovello P. L-arginine metabolism in myeloid cells controls T-lymphocyte

functions. Trends Immunol. 2003;24(6):302-306. PMID:12810105

46. Bingisser RM, Tilbrook PA, Holt PG, Kees UR. Macrophage-derived nitric oxide regulates T cell activation via reversible disruption of the Jak3/STAT5 signaling pathway. J Immunol. 1998;160(12):5729-5734. PMID:9637481
47. Corzo CA, Cotter MJ, Cheng P, Cheng F, Kusmartsev S, Sotomayor E, et al. Mechanism regulating reactive oxygen species in tumor-induced myeloid-derived suppressor cells. J Immunol. 2009;182(9):5693-5701. PMID:19380816
48. Kusmartsev S, Nagaraj S, Gabrilovich DI. Tumor-associated CD8+ T cell tolerance induced by bone marrow-derived immature myeloid cells. J Immunol. 2005;175(7):4583-4592. PMID:16177103
49. Kusmartsev S, Nefedova Y, Yoder D, Gabrilovich DI. Antigen-specific inhibition of CD8+ T cell response by immature myeloid cells in cancer is mediated by reactive oxygen species. J Immunol. 2004;172(2):989-999. PMID:14707072
50. Sauer H, Wartenberg M, Hescheler J. Reactive oxygen species as intracellular messengers during cell growth and differentiation. Cell Physiol Biochem. 2001;11(4):173-186. PMID:11509825
51. Rutschman R, Lang R, Hesse M, Ihle JN, Wynn TA, Murray PJ. Cutting edge: Stat6-dependent substrate depletion regulates nitric oxide production. J Immunol. 2001;166(4):2173-2177. PMID:11160269
52. Kusmartsev S, Gabrilovich DI. STAT1 signaling regulates tumor-associated macrophage-mediated T cell deletion. J Immunol. 2005;174(8):4880-4891. PMID:15814715
53. Terabe M, Matsui S, Park JM, Mamura M, Noben-Trauth N, Donaldson DD, et al. Transforming growth factor-beta production and myeloid cells are an effector mechanism through which CD1d-restricted T cells block cytotoxic T lymphocyte-mediated tumor immunosurveillance: abrogation prevents tumor recurrence. J Exp Med. 2003;198(11):1741-1752. PMID:14657224
54. Movahedi K, Guilliams M, Van den Bossche J, Van den Bergh R, Gysemans C, Beschin A, et al. Identification of discrete tumor-induced myeloid-derived suppressor cell subpopulations with distinct T cell-suppressive activity. Blood. 2008;111(8):4233-4244. PMID:18272812
55. Nausch N, Galani IE, Schlecker E, Cerwenka A. Mononuclear myeloid-derived "suppressor" cells express RAE-1 and activate natural killer cells. Blood. 2008;112(10):4080-4089. PMID:18753637
56. Vickers SM, MacMillan-Crow LA, Green M, Ellis C, Thompson JA. Association of increased immunostaining for inducible nitric oxide synthase and nitrotyrosine with fibroblast growth factor transformation in pancreatic cancer. Arch Surg. 1999;134(3):245-251. PMID:10088562
57. Nagaraj S, Gupta K, Pisarev V, Kinarsky L, Sherman S, Kang L, et al. Altered recognition of antigen is a mechanism of CD8+ T cell tolerance in cancer. Nat Med. 2007;13(7):828-835. PMID:17603493
58. Serafini P, Mgebroff S, Noonan K, Borrello I. Myeloid-derived suppressor cells

promote cross-tolerance in B-cell lymphoma by expanding regulatory T cells. Cancer Res. 2008;68(13):5439-5449. PMID:18593947

59. Hanson EM, Clements VK, Sinha P, Iikovitch D, Ostrand-Rosenberg S. Myeloid-derived suppressor cells down-regulate L-selectin expression on CD4+ and CD8+ T cells. J Immunol. 2009;183(2):937-944. PMID:19553533
60. Ostrand-Rosenberg S, Sinha P. Myeloid-derived suppressor cells: linking inflammation and cancer. J Immunol. 2009;182(8):4499-4506. PMID:19342621
61. Hengesbach LM, Hoag KA. Physiological concentrations of retinoic acid favor myeloid dendritic cell development over granulocyte development in cultures of bone marrow cells from mice. J Nutr. 2004;134(10):2653-2659. PMID:15465762
62. Gabrilovich DI, Velders MP, Sotomayor EM, Kast WM. Mechanism of immune dysfunction in cancer mediated by immature Gr-1+ myeloid cells. J Immunol. 2001;166(9):5398-5406. PMID:11313376
63. Kusmartsev S, Cheng F, Yu B, Nefedova Y, Sotomayor E, Lush R, et al. All-trans-retinoic acid eliminates immature myeloid cells from tumor-bearing mice and improves the effect of vaccination. Cancer Res. 2003;63(15):4441-4449. PMID:12907617
64. Kusmartsev S, Su Z, Heiser A, Dannull J, Eruslanov E, Kubler H, et al. Reversal of myeloid cell-mediated immunosuppression in patients with metastatic renal cell carcinoma. Clin Cancer Res. 2008;14(24):8270-8278. PMID:19088044
65. Lathers DM, Clark JI, Achille NJ, Young MR. Phase 1B study to improve immune responses in head and neck cancer patients using escalating doses of 25-hydroxyvitamin D3. Cancer Immunol Immunother. 2004;53(5):422-430. PMID:14648070
66. Fricke I ea. Treatment of cancer patients with VEGF-Trap overcomes defects in DC differentiation but is insufficient to improve antigen-specific immune responses. Clin Cancer Res. 2007:13:4840–8.
67. Kusmartsev S, Eruslanov E, Kubler H, Tseng T, Sakai Y, Su Z, et al. Oxidative stress regulates expression of VEGFR1 in myeloid cells: link to tumor-induced immune suppression in renal cell carcinoma. J Immunol. 2008;181(1):346-353. PMID:18566400
68. Melani C, Sangaletti S, Barazzetta FM, Werb Z, Colombo MP. Amino-biphosphonate-mediated MMP-9 inhibition breaks the tumor-bone marrow axis responsible for myeloid-derived suppressor cell expansion and macrophage infiltration in tumor stroma. Cancer Res. 2007;67(23):11438-11446. PMID:18056472
69. Serafini P, Meckel K, Kelso M, Noonan K, Califano J, Koch W, et al. Phosphodiesterase-5 inhibition augments endogenous antitumor immunity by reducing myeloid-derived suppressor cell function. J Exp Med. 2006;203(12):2691-2702. PMID:17101732
70. Suzuki E, Kapoor V, Jassar AS, Kaiser LR, Albelda SM. Gemcitabine selectively eliminates splenic Gr-1+/CD11b+ myeloid

suppressor cells in tumor-bearing animals and enhances antitumor immune activity. Clin Cancer Res. 2005;11(18):6713-6721. PMID:16166452

71. Ko HJ, Kim YJ, Kim YS, Chang WS, Ko SY, Chang SY, et al. A combination of chemoimmunotherapies can efficiently break self-tolerance and induce antitumor immunity in a tolerogenic murine tumor model. Cancer Res. 2007;67(15):7477-7486. PMID:17671218