

ОБЗОРЫ

REVIEWS

Миелоидные супрессорные клетки при некоторых онкогематологических заболеваниях

А.В. Пономарев

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

Myeloid-Derived Suppressor Cells in Some Oncohematological Diseases

AV Ponomarev

NN Blokhin Russian Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

РЕФЕРАТ

Миелоидные супрессорные клетки — это незрелые клетки миелоидного происхождения, обладающие иммуносупрессивными свойствами. В обзоре приведена характеристика миелоидных супрессорных клеток, в т. ч. варианты фенотипа, механизмы супрессивного воздействия на иммунную систему, механизмы рекрутирования опухоли миелоидных супрессоров. Дано краткое описание работ, в которых исследовались миелоидные супрессоры при онкогематологических заболеваниях, включая множественную миелому, лимфомы и лейкозы.

Ключевые слова: миелоидные супрессоры, супрессорные клетки миелоидного происхождения, множественная миелома, лимфомы, лейкозы.

Получено: 8 сентября 2016 г.

Принято в печать: 3 декабря 2016 г.

Для переписки: Александр Васильевич Пономарев, аспирант, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478; e-mail: kl8546@yandex.ru

Для цитирования: Пономарев А.В. Миелоидные супрессорные клетки при некоторых онкогематологических заболеваниях. Клиническая онкогематология. 2017;10(1):29–38.

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-29-38

ABSTRACT

Myeloid-derived suppressor cells are immature myeloid cells with immunosuppressive properties. The review presents characteristics of myeloid-derived suppressor cells. It includes phenotype variants, mechanisms of the suppressive effect on the immune system, and tumor recruitment mechanisms of myeloid suppressors. It provides a brief description of works which studied myeloid suppressor in oncohematological diseases including multiple myeloma, lymphomas, and leukemias.

Keywords: myeloid suppressors, myeloid-derived suppressor cells, multiple myeloma, lymphomas, leukemias.

Received: September 8, 2016

Accepted: December 3, 2016

For correspondence: Aleksandr Vasil'evich Ponomarev, graduate student, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478; e-mail: kl8546@yandex.ru

For citation: Ponomarev AV. Myeloid-Derived Suppressor Cells in Some Oncohematological Diseases. Clinical oncohematology. 2017;10(1):29–38 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-29-38

ВВЕДЕНИЕ

Опухолевые клетки используют различные механизмы уклонения от иммунного ответа, которые включают в себя как растворимые или поверхностные молекулы с супрессорными свойствами, так и иммунные супрессорные клетки. Исследовано несколько популяций иммунных клеток с супрессорными функциями. Среди лимфоидных клеток наиболее известны регуляторные Т-клетки (Treg) [1] и NK/Т-клетки II типа [2]. Среди миелоидных клеток достаточно хо-

рошо изучены опухоль-ассоциированные макрофаги, хотя и другие популяции миелоидной линии могут проявлять регуляторные функции [3]. Совокупные мировые данные свидетельствуют о способности недифференцированных миелоидных клеток при определенных условиях проявлять достаточно выраженную супрессорную активность. Для них характерно отсутствие или снижение экспрессии маркеров зрелых миелоидных клеток. В англоязычной литературе их принято называть супрессорными клетками миелоидного происхождения (myeloid-derived

suppressor cells, MDSC) [4]. В русскоязычной литературе имеется термин «миелоидные супрессоры» (МС), он и будет использован в данном обзоре.

МС представляют собой гетерогенную популяцию незрелых клеток миелоидной линии, имеющих общие функциональные и фенотипические характеристики. В норме они могут дифференцироваться в зрелые миелоидные клетки, такие как гранулоциты, макрофаги и дендритные клетки. МС накапливаются в крови и поврежденной ткани при многих патологических состояниях: инфекциях [5, 6], включая сепсис [7, 8], травмах [9] и злокачественных опухолях [10, 11]. Достаточно много исследований посвящено значению МС при солидных опухолях, однако существенно меньше известно об иммунобиологии этих клеток при онкогематологических заболеваниях. В работах последних лет показано, что характеристики, распределение и функции МС связаны с клиническим состоянием при онкогематологических заболеваниях [12].

МИЕЛОИДНЫЕ СУПРЕССОРНЫЕ КЛЕТКИ

Общая характеристика МС дана в предыдущем обзоре [13]. Для полноценности данной работы считаем нужным повторить некоторую информацию.

Происхождение

МС — клетки костного мозга миелоидного происхождения, они присутствуют в крови, лимфатических узлах, селезенке, а также в опухоли и в тех тканях, где имеются иммунокомпетентные клетки. Незрелые миелоидные клетки являются частью нормального миелопоэза, который имеет место в костном мозге и управляется сложной системой растворимых факторов. Гемопоэтические стволовые клетки дифференцируются в промиелобласты (общий миелоидный предшественник), а затем в незрелые миелоидные клетки. В норме незрелые миелоидные клетки служат предшественниками дендритных клеток, макрофагов и гранулоцитов. Тем не менее факторы, продуцируемые в микроокружении опухоли, при острых или хронических инфекциях, травме или сепсисе, способствуют накоплению незрелых миелоидных клеток в этих участках, предотвращают их дифференциацию и усиливают активацию супрессорных функций. Эту гетерогенную популяцию активированных незрелых миелоидных клеток обозначают термином «миелоидные супрессоры» (рис. 1) [14].

Имеются работы *in vitro*, в которых показана возможность образования МС из мононуклеаров периферической крови (МПК) [15] или клеток с характеристиками МС из полиморфонуклеаров здоровых доноров [16, 17]. Это явление может говорить о необязательности высвобождения из костного мозга незрелых миелоидных клеток. Пока еще не совсем понятно, какой путь накопления МС основной: выход незрелых клеток из костного мозга или «обучение» миелоидных клеток периферической крови. Возможно, для каждого патологического состояния существует свой преобладающий путь. В настоящее время по происхождению охарактеризовано две основные популяции МС: моноцитарные МС и поли-

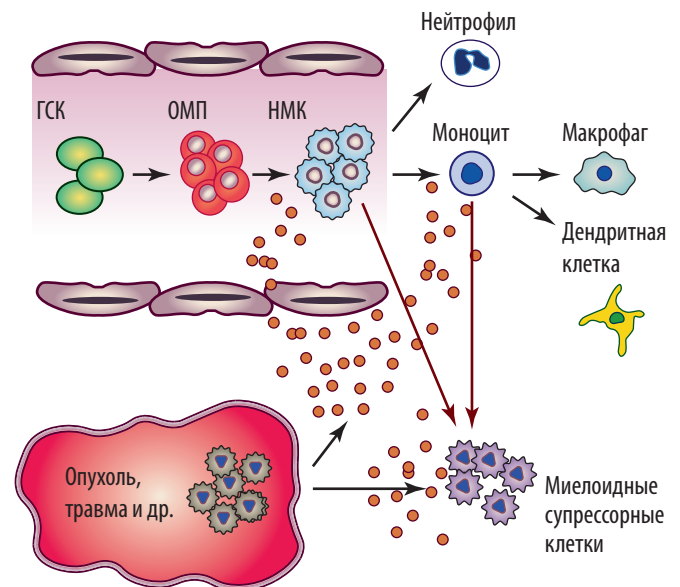


Рис. 1. Схема образования миелоидных супрессоров (цит. с изменениями по [14])

ГСК — гемопоэтические стволовые клетки; НМК — незрелая миелоидная клетка; ОМП — общий миелоидный предшественник.

Fig. 1. The diagram of myeloid suppressor cells synthesis (cited with some modifications according to [14])

ГСК — hematopoietic stem cells; НМК — immature myeloid cell; ОМП — common myeloid progenitor.

морфно-ядерные (также называемые гранулоцитарными) МС.

В экспериментах на мышах показано, что МС довольно пластичны и при удалении активирующих их опухолевых факторов могут быстро дифференцироваться в зрелые миелоидные клетки [18, 19]. При гипоксии в микроокружении солидных опухолей МС дифференцируются в опухоль-ассоциированные макрофаги [20]. Есть работа, в которой показано, как некоторые МС могут дифференцироваться в эндотелиальные клетки, поддерживающие генерацию новых сосудов, что способствует опухолевому ангиогенезу [21]. МС, полученные от мышей с метастазами в костном мозге, обладали способностью дифференцироваться в остеокласты [22].

Фенотип

У мышей МС определены как клетки, которые одновременно экспрессируют CD11b и Gr1. Идентификация МС человека представляет более сложную задачу. Не выявлены специфические маркеры, характерные только для МС, к тому же у клеток человека нет маркера, гомологичного мышиному Gr1. В работах последних лет многие авторы выделяют моноцитарный CD14⁺CD33⁺CD11b⁺HLA-DR^{low/-} и гранулоцитарный CD15⁺CD11b⁺CD33⁺HLA-DR^{low/-} фенотипы. Моноцитарный фенотип, на наш взгляд, более соответствует популяции МС. Данные варианты фенотипов представляются несколько компромиссным решением. В то же время многие исследователи используют для определения МС иные фенотипы. Например, это CD11b⁺CD14⁻CD33⁺ и CD14⁺HLA-DR^{low/-} [3], которые также соответствуют популяции МС по результатам множества исследований. На наш взгляд, заслуживает

внимания и учет для гранулоцитарных МС (г-МС) малодифференцированных CD16^{low/int} (слабая и средняя экспрессия) клеток [23, 24]. Это дополнение в указанных работах отчетливо коррелировало с клиническими данными. Однако появляется необходимость в разделении эозинофилов и незрелых нейтрофилов.

Дополнительно вносит разногласия то, что даже определение одного фенотипа разные авторы могут осуществлять, используя различные стратегии: например, расчет процента моноцитарных МС (м-МС) от моноцитов CD14+ или другой вариант среди всех лейкоцитов. Наиболее надежным маркером МС можно считать их способность к иммуносупрессии [10].

Значение миелоидных супрессоров в норме

Функциональное значение МС в норме еще в процессе изучения. Вполне возможно, что МС защищают ткани от повреждения при слишком выраженной иммунной реакции. По литературным данным можно предположить, что они участвуют в иммунологической толерантности в месте травмы для более успешного процесса регенерации. В опыте на мышах был изучен процесс регенерации при экспериментальной травме спинного мозга. Группа мышей с заранее проведенной инфильтрацией МС перед травмой показала наилучшие результаты восстановления по сравнению с контрольной. Восстановление существенно ухудшилось после истощения МС [25].

Воздействие миелоидных супрессоров на иммунный ответ

Истощение питательных веществ для Т-лимфоцитов. Это истощение аргинина из окружающей среды с помощью аргиназы-1. L-аргинин является аминокислотой, необходимой для пролиферации Т-клеток и синтеза ζ-цепи Т-клеточного рецептора (TCR). МС продуцируют аргиназу-1, которая разрушает аргинин, вызывает повреждение ζ-цепи TCR и тем самым блокирует активацию и пролиферацию Т-клеток [26].

МС также лишают среду L-цистеина за счет его потребления и поглощения. Эта аминокислота необходима для активации Т-клеток. В окружающей среде она находится в форме цистина. Т-клетки не имеют возможности поглощать цистин и зависят от цистеина, который обычно производят зрелые дендритные клетки и макрофаги во время презентации антигена. Эти клетки поглощают цистин, расщепляют до цистеина и частично передают его Т-клеткам. МС поглощают цистин, но не передают его Т-клеткам [27].

МС могут экспрессировать иммуносупрессивный внутриклеточный фермент индоламин-2,3-диоксигеназу (IDO). В основном супрессорное влияние IDO на Т-клетки связывают с истощением незаменимой аминокислоты триптофана, при отсутствии которой наблюдается остановка клеточного цикла [28, 29]. В последнее время имеются предположения, что механизм IDO более сложен и супрессивными свойствами обладают метаболиты триптофана.

Генерирование окислительного стресса за счет производства активных форм кислорода и азота. МС производят активные формы кислорода и азота с помощью ферментов NADPH-оксидазы и iNOS соот-

ветственно. Хотя экспрессия iNOS в M1-макрофагах является отличительной чертой противоопухолевого фенотипа, у м-МС экспрессия iNOS способствует супрессивной деятельности. Этот сдвиг в активности iNOS, вероятно, отражает взаимодействие его с другими ферментами, производимыми МС, такими как аргиназа-1 и NADPH-оксидаза [3]. Например, совместная деятельность этих ферментов способствует производству пероксинитритов, которые катализируют нитрование TCR и тем самым предотвращают взаимодействие TCR с МНС-пептидом [30, 31].

МС препятствуют перемещению лимфоцитов. МС снижают экспрессию рецептора CD62L на Т-клетках CD4 и CD8, необходимого для миграции к лимфатическому узлу. В результате Т-клетки не мигрируют в лимфатические узлы, где они могли бы быть активированы [32].

На поверхности МС может экспрессироваться молекула PD-L1, ингибирующая Т-клетки. Эта молекула связывается со своим рецептором PD-1 на Т-клетках, что препятствует их активации [33].

Другие супрессивные механизмы связаны с секрецией цитокинов активированными МС. Например, такими цитокинами являются трансформирующий фактор роста β (TGF-β) [34] и интерлейкин-10 (IL-10) [35].

NK-клетки и МС. Воздействие МС на NK-клетки похоже на таковое для Т-клеток. В опытах на мышах МС вызывали анеггию NK-клеток через мембрано-связанный TGF-β. МС подавляли цитотоксичность NK-клеток, экспрессию рецептора NKG2D и производство интерферона-γ (IFN-γ) *in vitro* и *in vivo*. [36]. Сходные результаты были получены в других работах на мышинных моделях [37, 38]. В опыте с клетками человека МС подавляли цитотоксичность и секрецию цитокинов у NK-клеток. Это подавление зависело от клеточного контакта, а именно взаимодействие с рецептором NKp30 на NK-клетках оказалось наиболее значимым [39].

Treg и МС. МС участвуют в привлечении и поддержке Treg клеток CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺. Механизмы этого процесса до конца неизвестны, но могут включать в себя взаимодействия CD40-CD40L [40]. Другим механизмом привлечения Treg является способность МС продуцировать TGF-β [41].

Опухолевый ангиогенез и метастазирование. В экспериментах на мышах с опухолями МС продуцировали металлопротеиназу MMP9. В последующем некоторые МС дифференцировались в эндотелиальные клетки, которые поддерживали формирование новых сосудов [21]. МС могут увеличить устойчивость опухоли к анти-VEGF-терапии [42]. Показана возможность МС способствовать формированию иммунной толерантности в микроокружении метастазов [43–45].

Факторы, воздействующие на миелоидные супрессоры

Изучаются факторы, способствующие образованию МС. Имеются данные, что опухоль может активно рекрутировать МС. Есть работы, экспериментально доказывающие возможность перехода незрелых миелоидных клеток в МС. Предшественников из костного мозга человека или мыши культивируют

вали *in vitro* с комбинациями цитокинов — гранулоцитарных (G)/макрофагальных (M) колониестимулирующих факторов (CSF) GM-CSF + G-CSF [46], GM-CSF + IL-6 [47], GM-CSF + G-CSF + IL-13 [48], за счет чего они быстро дифференцировались в клетки, подобные МС. Похожие эксперименты проводились и на МПК здоровых доноров. Выяснилось, что клетки с наиболее выраженной иммуносупрессией образовывались при сочетании цитокинов GM-CSF + IL-6 [49]. Возможность рекрутирования опухолью МС из клеток крови убедительно доказывает следующий опыт. Совместно культивировали опухолевые клетки 100 различных линий и МПК здоровых людей. В этом эксперименте 45 линий генерировали МПК в CD33⁺ клетки, подобные МС, способные подавлять активность Т-клеток [15]. Перечисленные исследования могут служить основой для определения ключевых молекул, регулирующих этапы созревания МС.

Обобщая различные исследования, можно сделать вывод, что опухолевые и ассоциированные с опухолью клетки стромы производят некоторые растворимые факторы, которые способствуют накоплению и активации МС. Данные факторы можно разделить на две группы: ростовые стимулы и связанные с воспалением. Это цитокины, способствующие росту и миелопоэзу (GM-CSF, G-CSF, M-CSF, SCF, VEGF и IL-3), а также провоспалительные растворимые факторы: TNF [50], IL-1 β , IL-6 и многие другие, которые инициируют иммуносупрессивные функции у МС. Похожими свойствами обладают продуцируемые активированными Т-клетками цитокины, такие как IFN- γ , IL-4, IL-13 [3]. Важно именно совместное действие ростовых и провоспалительных факторов. Предполагают, что иммунные реакции вызывают собственное снижение через МС.

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

Множественная миелома (ММ) — это злокачественная опухоль из плазматических клеток. Она характеризуется накоплением опухолевых плазматических клеток в костном мозге и наличием моноклональных иммуноглобулинов в крови и/или моче. Отличительной чертой ММ является взаимодействие между опухолевыми клетками и микроокружением в костном мозге, в результате чего ускоряется потеря костной массы, повышается образование кровеносных сосудов и прогрессивное развитие болезни. Иммунные нарушения также являются важной особенностью пациентов с ММ и приводят к инфекциям и повышению опухолевого роста.

Для изучения ММ используются мышинные модели линии C57BL/KaLwRij или производные от них. Старые мыши линии C57BL/KaLwRij спонтанно развили ММ. Их опухолевые клетки могут поддерживаться в культуре *in vitro* и при необходимости вызывать ММ путем внутривенной передачи опухолевых клеток в сингенных молодых мышах [51].

Использование подобных моделей показало, что МС накапливаются в крови, костном мозге и селезенке мышей после введения клеток миеломы [22, 52]. При прогрессии ММ в мышинной модели 5ТММ наб-

людалось накопление МС в костном мозге на ранних стадиях развития заболевания, в то время как уровень циркулирующих миелоидных клеток увеличивался на более поздних стадиях заболевания. Кроме того, в этой же работе истощение МС с помощью анти-Gr1-антител и фторурацила *in vivo* привело к ослаблению опухолевой нагрузки [53].

Есть данные, полученные в эксперименте на мышах, что индуцированные опухолью МС могут дифференцироваться в зрелые и функциональные остеокласты *in vitro* и *in vivo*, которые затем приводят к разрушению костной ткани. Показано, что МС, полученные из мышей с миеломой, могли дифференцироваться в остеокласты со значительно более высокой активностью по сравнению с МС, полученными от нормальных мышей [22].

Существует некоторое противоречие по поводу маркеров МС у людей. М.К. Brimnes и соавт. были первые, кто описал увеличение количества м-МС CD14⁺HLA-DR^{-low} в крови первичных больных ММ по сравнению со здоровыми донорами [54]. Однако в другом исследовании I. Ramachandran и соавт. обнаружили накопление МС с фенотипом CD11b⁺CD14⁺CD33⁺ и г-МС CD11b⁺CD14⁺CD33⁺CD15⁺ в костном мозге и крови первичных больных ММ по сравнению с контрольной группой и не выявили существенной разницы для м-МС CD11b⁺CD14⁺CD33⁺CD15⁻ или CD11b⁺CD14⁺HLA-DR^{low/-}. Частично это объясняется разными стратегиями гейтирования. В первом случае содержание МС рассчитывалось от всех моноцитов, а во втором — от всех МПК. В дальнейших работах по ММ авторы использовали либо одну, либо другую стратегию. I. Ramachandran и соавт. дополнительно проводили совместное культивирование МС из костного мозга больных ММ или здоровых доноров с аллогенными Т-клетками. В результате в культуре МС от пациентов у Т-клеток снижалась пролиферация и способность к секреции IFN- γ [52].

В работах G.T. Gorgun и соавт. обнаружено увеличение количества г-МС с фенотипом CD11b⁺CD14⁺HLA-DR^{-low}CD33⁺CD15⁺ в периферической крови и костном мозге пациентов с ММ по сравнению со здоровыми донорами. Показана способность МС к подавлению Т-клеток при совместном культивировании. Добавление бортезомиба или леналидомида в эту культуру клеток никак не повлияло на супрессивные способности МС. При совместном культивировании МПК здоровых доноров с клеточными линиями миеломы показано увеличение процента МС, которые были способны подавлять Т-клетки [55]. В другой работе этих авторов обнаружено повышение экспрессии молекулы PD-L1 на поверхности и экспрессии ее мРНК в МС пациентов с ММ по сравнению с группой здоровых доноров. Добавление леналидомида при культивировании МС существенно уменьшало количество PD-L1 на поверхности МС. При совместном культивировании МС и цитотоксических лимфоцитов добавление антител, блокирующих взаимодействие PD-1 с PD-L1, и леналидомида снижало иммуносупрессивные способности МС [56].

A. Busch и соавт. изучали МС у больных ММ, получающих леналидомид. Данный препарат индуцировал как активирующие, так и ингибирующие компоненты

иммунной системы, что указывает на существование потенциальных контррегуляторных механизмов. Авторы выявили значительное повышение числа коэкспрессирующих миелоидных клеток CD14⁺CD15⁺ у пациентов, получающих леналидомид, по сравнению с первичными больными, получающими иную терапию, здоровыми донорами и группой МГНЗ (моноклональная гаммапатия неясного значения). После отмены лечения леналидомидом у пациентов снижался уровень этих клеток. Было показано, что данные миелоидные клетки CD14⁺CD15⁺ подавляют Т-клеточную пролиферацию CD4⁺ и CD8⁺ *in vitro*, т. е. являются МС [57].

Z. Wang и соавт. показали, что количество м-МС CD14⁺HLA-DR^{-low} увеличено в периферической крови у первичных больных ММ и находящихся в рецидиве по сравнению с пациентами в стадии ремиссии и здоровыми донорами. Что еще более важно, накопление МС коррелирует со стадиями ММ и неблагоприятным клиническим прогнозом при лечении по схемам на основе бортезомиба. Интересный результат был получен при культивировании МПК здоровых доноров в плазме пациентов с ММ. Обнаружено, что при этом существенно повышалось содержание клеток CD14⁺HLA-DR^{-low} (фенотип МС), хотя изначально их количество в МПК здоровых людей очень незначительно [58]. Однако нет данных о способности полученных клеток к иммуносупрессии.

B. De Keersmaecker и соавт. обнаружили, что не только клетки CD14⁺, слабо экспрессирующие HLA-DR (CD14⁺HLA-DR^{-low}), но и клетки CD14⁺ с выраженной экспрессией HLA-DR у пациентов с ММ подавляли Т-клетки, ослабляя их пролиферацию и продукцию цитокинов. В работах многих других авторов только CD14⁺HLA-DR^{-low} обладали супрессивными свойствами. В выполненных авторами экспериментах по совместному культивированию Т-клеток и МС добавление леналидомида и помалидомида привело к уменьшению ингибирования пролиферации Т-клеток CD8⁺, но не повлияло на продукцию ими цитокинов [59].

B. Castella и соавт. показали увеличение уровня г-МС в крови и костном мозге больных ММ по сравнению с контролем и отсутствие увеличения м-МС [60].

C. Giallongo и соавт. изучали популяцию г-МС в периферической крови пациентов. Содержание г-МС было значительно выше в крови первичных больных и пациентов с рецидивирующей ММ по сравнению с МГНЗ и здоровыми донорами. Проводилось совместное культивирование г-МС, полученных от пациентов или здоровых доноров с аутологичными Т-клетками. Было обнаружено, что только г-МС, взятые от больных, снижали пролиферацию Т-клеток. Авторы проводили совместное культивирование мезенхимных стволовых клеток (МСК) из костного мозга пациентов (МГНЗ и ММ) или здоровых лиц с МПК здоровых доноров, чтобы генерировать г-МС из МПК. Выявлено, что МСК, полученные от здоровых доноров, пациентов с МГНЗ или ММ, были способны генерировать одинаковое количество МС, но только образованные от ММ-МСК МС имели супрессивные способности [61].

S.E. Lee и соавт. проанализировали связь между популяциями клеток иммунной системы и клиниче-

ским исходом у пациентов, получавших леналидомид (Len) и дексаметазон (Dex) для лечения резистентных форм ММ. Невозможность достижения эффекта, соответствующего очень хорошей частичной ремиссии или больше, была связана с уменьшением количества Т-клеток CD8⁺ и увеличением содержания м-МС после 3 циклов лечения Len-Dex [62].

Имеются исследования по изучению уровня МС у пациентов, которым проводилась аутологичная или аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. В работе J. Favaloro и соавт. количество г-МС было значительно увеличено в крови пациентов, перенесших аутологичную трансплантацию после введения G-CSF по сравнению с образцами до введения G-CSF [63]. В работе L.E. Franssen и соавт. на группе пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию, показано, что повышенный уровень Treg, но не МС перед проведением инфузии донорских лимфоцитов был связан с низким ответом на данную терапию [64].

ЛИМФОМЫ

Лимфомы берут свое начало в лимфатической системе и в основном характеризуются аномальной пролиферацией В- и Т-клеток. Лимфомы классифицируются как лимфома Ходжкина (ЛХ) и неходжкинские лимфомы (НХЛ).

Y. Lin и соавт. определяли иммунофенотип клеток периферической крови у первичных или находящихся в рецидиве больных НХЛ и здоровых доноров. Уровень МС был существенно выше у пациентов по сравнению со здоровыми донорами. Следует отметить, что содержание МС у пациентов с I-II стадией сравнимо с таковым у здоровых лиц и существенно увеличено при III и IV стадиях. Авторы выделяли и культивировали МПК от больных НХЛ. В этих МПК выявлено значительное снижение пролиферации Т-клеток и синтеза IFN-γ. Проллиферацию Т-клеток смогли восстановить после удаления моноцитов из культивируемых НХЛ-МПК, и это можно считать подтверждением иммуносупрессивного действия данных моноцитов. Авторы также предполагают, что иммуносупрессия не была результатом Treg, IL-6 или IL-10, т. к. эти факторы не отличались у пациентов с НХЛ и здоровых доноров. Одним из механизмов супрессии было повышение уровня аргиназы-1 в плазме пациентов. Добавление аргинина в культуру МПК пациентов частично преодолело подавляющее воздействие моноцитов на пролиферацию Т-клеток [65].

T. Tadmor и соавт. исследовали м-МС в периферической крови первичных больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ) и определили, что количество этих клеток значительно увеличено по сравнению со здоровыми донорами [66].

M.P. Gustafson и соавт. предложили новый подход в детализации состояния иммунитета, основанный на определении абсолютного числа различных клеток лейкоцитарного ростка (клетки/мкл) в крови у пациентов с НХЛ. Анализ различных корреляций позволил идентифицировать потенциальный биомаркер, по которому можно предсказать прогноз при исследованных типах злокачественных опухолей. Он состоит

из соотношения абсолютного числа Т-клеток CD4⁺/мкл к моноцитам CD14⁺HLA-DR^{low/-}/мкл [67].

С. Wu и соавт. обнаружили увеличение уровня моноцитов и м-МС у первичных больных ДВКЛ по сравнению со здоровыми донорами. Количество МС и моноцитов у первичных пациентов повышалось от группы с очень хорошим прогнозом к группам с благоприятным и неблагоприятным прогнозом. Подобная корреляция при ДВКЛ была как в подгруппе GCB-типа, так и non-GCB-типа [68].

Y. Sato и соавт. обнаружили, что у находящихся в рецидиве или первичных больных НХЛ содержание МС (HLA-DR-CD11b⁺CD33⁺), но не моноцитов было увеличено по сравнению со здоровыми донорами. Авторы рассмотрели взаимосвязь между МС и NK-клетками в периферической крови у 15 больных НХЛ и выявили обратную корреляцию между количеством МС и NK-клеток, но не между МС и Т-клетками CD8⁺. МС с фенотипом CD14⁺HLA-DR⁻ производили повышенное количество IL-10 и IL-6 [69].

A. Romano и соавт. исследовали абсолютное число МС у 60 первичных пациентов с ЛХ и выделили в них 3 основных субпопуляции (моноцитарные, гранулоцитарные и популяция CD34⁺). У больных ЛХ уровень всех 3 субпопуляций МС был увеличен по сравнению со здоровыми донорами и был выше у пациентов, не отвечающих на противоопухолевую терапию. Тем не менее наибольшее прогностическое значение имели незрелые МС CD34⁺. CD34⁺ позволяют предсказать краткосрочную выживаемость без прогрессирования, аналогично данным ПЭТ-2 (позитронно-эмиссионной томографии), но с тем преимуществом, что результаты можно получить на момент установления диагноза. По мнению авторов, это предоставляет информацию для принятия решения о выборе наиболее адекватной схемы лечения [70].

Существуют некоторые разногласия по поводу фенотипа г-МС. O. Marini и соавт. предложили измерять г-МС как клетки CD66b⁺CD33^{dim}HLA-DR⁻ среди МПК. Содержание клеток CD66b⁺CD33^{dim}HLA-DR⁻ было увеличено в МПК при ЛХ и В-клеточных НХЛ у первичных пациентов по сравнению со здоровыми донорами. При культивировании МПК пациентов обнаружена пониженная пролиферация Т-лимфоцитов, а удаление клеток CD66b⁺ восстановило пролиферацию Т-клеток. Более высокое содержание г-МС CD66b⁺CD33^{dim}HLA-DR⁻ достоверно коррелирует с неблагоприятным прогнозом и с неудовлетворительными показателями выживаемости, свободной от прогрессирования заболевания [71]. Тем не менее остается неясным, являются ли миелоидными супрессорами клетки, не попавшие во фракцию МПК.

I. Azzaoui и соавт. оценивали наличие популяций МС и их механизмы супрессии при ДВКЛ. У первичных пациентов в крови увеличен уровень г-МС (Lin⁻HLA-DR CD33⁺CD11b⁺) и м-МС (CD14⁺HLA-DR^{low}) по сравнению с группой здоровых доноров. Авторы показали, что только количество м-МС и Treg коррелирует с международным прогностическим индексом (IPI), показателями бессобытийной выживаемости. При культивировании МПК обнаружена пониженная пролиферация Т-клеток. Она была восстановлена после удаления моноцитов из культуры МПК. Супрессивное

воздействие МС на Т-клетки авторы связывали с продукцией IL-10, молекулы S100A12 и с повышением экспрессии PD-L1 на МС [72].

H. Zhang и соавт. исследовали функциональные особенности и клиническое значение МС при экстранодальной NK/Т-клеточной лимфоме (ENKL). Более высокое содержание МС HLA-DR-CD33⁺CD11b⁺ наблюдалось у первичных больных ENKL по сравнению со здоровыми донорами. Эти клетки включали м-МС CD14⁺ и г-МС CD15⁺. Кроме того, эти ENKL-МС экспрессировали более высокие уровни аргиназы-1, iNOS и IL-17 по сравнению с МС у здоровых доноров. При совместном культивировании ENKL-МС подавляли пролиферацию аллогенных и аутологичных лимфоцитов CD4⁺ и слабо подавляли пролиферацию Т-клеток CD8. Дополнительно ENKL-МС снижали секрецию IFN-γ в Т-клетках [73].

ЛЕЙКОЗЫ

Лейкозы характеризуются аномальной пролиферацией бластных клеток, которая, как правило, начинается в костном мозге. Определено три типа лейкозов, при которых исследовались МС: острые миелоидные лейкозы (ОМЛ), хронический миелолейкоз (ХМЛ) и хронический лимфолейкоз (ХЛЛ).

L. Christiansson и соавт. определяли уровень МС при ХМЛ. Здесь, на наш взгляд, был выбран фенотип МС, показавший слабую корреляцию с клиническими данными в других исследованиях. Уровень МС был повышен в образцах периферической крови от пациентов с высокой степенью риска Sokal при ХМЛ по сравнению с группой низкого риска и здоровыми донорами. Кроме того, была повышена экспрессия мРНК аргиназы-1 и поверхностной молекулы PD-L1 на МС у больных ХМЛ по сравнению со здоровыми донорами [74].

C. Giallongo и соавт. исследовали роль МСК в накоплении и активации г-МС при ХМЛ. Было обнаружено, что содержание г-МС (CD11b⁺CD33⁺CD15⁺CD14⁻HLA-DR⁻) в периферической крови значительно увеличено у первичных больных ХМЛ по сравнению с группой здоровых доноров. Для оценки иммуносупрессивной активности культивировали г-МС с аутологичными Т-клетками. В отличие от г-МС, выделенных от здоровых доноров, г-МС пациентов снижали пролиферацию аутологичных Т-клеток. Авторы проводили совместное культивирование МСК из костного мозга больных ХМЛ или здоровых лиц с МПК здоровых доноров, чтобы генерировать г-МС, «обученные» МСК. МСК здоровых доноров и первичных пациентов с ХМЛ были способны генерировать такое же количество МС. Однако только г-МС, «обученные» клетками ХМЛ-МСК, были способны подавлять пролиферацию аутологичных Т-лимфоцитов. г-МС, образованные от ХМЛ-МСК, экспрессировали более высокий уровень мРНК генов аргиназы-1, TNF-α, IL-1β, COX2 и IL-6, чем г-МС, полученные от МСК здоровых доноров [75].

M.P. Gustafson и соавт. изучали моноциты CD14⁺HLA-DR^{low/-} при ХЛЛ. Моноциты с фенотипом CD14⁺HLA-DR^{low/-} считаются многими исследователями м-МС. Количество данных клеток оказалось по-

вышенным у первичных больных ХЛЛ по сравнению со здоровыми донорами. Повышенный уровень моноцитов CD14⁺HLA-DR^{low/-} был связан с уменьшением времени до прогрессирования заболевания [76].

R. Jitschin и соавт. определили, что уровень клеток CD14⁺HLA-DR^{low} в МПК увеличен у первичных больных ХЛЛ по сравнению со здоровыми донорами. Далее было проведено более подробное иммунофеноти-

пирование этих моноцитов, которое определило указанные маркеры IDO^{high}CD62L^{high}PD-L1^{high}HLA-G^{high}CD11b⁺CD33⁺CD14⁺HLA-DR^{low}. Эти МС подавляют *in vitro* пролиферацию аутологических Т-клеток и производство ими IFN-γ. Моноциты, выделенные из крови здоровых доноров, культивировали совместно с опухолевыми клетками первичных больных ХЛЛ или клеточными линиями ХЛЛ человека. В резуль-

Таблица 1. Фенотип миелоидных супрессоров при онкогематологических заболеваниях

Заболевание	Автор, год	Исследованный фенотип	Источник
ММ	M.K. Brimnes et al., 2010	CD14 ⁺ HLA-DR ^{low/-}	[54]
ММ	K. De Veirman et al., 2015	CD11b ⁺ CD33 ⁺ CD14 ⁺ HLA-DR ⁻	[53]
ММ	I. Ramachandran et al., 2013	а) CD11b ⁺ CD14 ⁺ CD33 ⁺ б) CD11b ⁺ CD14 ⁺ CD33 ⁺ CD15 ⁺ в) CD11b ⁺ CD14 ⁺ CD33 ⁺ CD15 ⁻ г) CD11b ⁺ CD14 ⁺ HLA-DR ^{-low}	[52]
ММ	G.T. Gorgun et al., 2013	а) CD11b ⁺ CD14 ⁺ HLA-DR ^{-low} CD33 ⁺ CD15 ⁺ б) CD11b ⁺ CD14 ⁺ HLA-DR ^{-low}	[55]
ММ	G.T. Gorgun et al., 2015	а) CD11b ⁺ CD14 ⁺ HLA-DR ^{-low} CD33 ⁺ CD15 ⁺ б) CD11b ⁺ CD14 ⁺ HLA-DR ^{-low}	[56]
ММ	A. Busch et al., 2014	CD33 ⁺ CD11b ⁺ HLA-DR ⁻ CD14 ⁺ CD15 ⁺	[57]
ММ	Z. Wang et al., 2015	CD14 ⁺ HLA-DR ^{low/-}	[58]
ММ	B. De Keersmaecker et al., 2014	а) CD14 ⁺ HLA-DR ^{low/-} б) CD14 ⁺ HLA-DR ^{high}	[59]
ММ	B. Castella et al., 2015	а) CD11b ⁺ CD14 ⁺ CD33 ⁺ б) CD11b ⁺ CD33 ⁺ CD15 ⁺ HLA-DR ⁻ в) CD11b ⁺ CD14 ⁺ HLA-DR ^{-low}	[60]
ММ	C. Giallongo et al., 2016	CD11b ⁺ CD15 ⁺ CD14 ⁺ HLA-DR ⁻	[61]
ММ	S.E. Lee et al., 2016	а) Lin ⁻ HLA-DR ⁻ CD11b ⁺ CD33 ⁺ б) CD14 ⁺ HLA-DR ⁻	[62]
ММ	J. Favaloro et al., 2014	а) CD11b ⁺ CD33 ⁺ CD14 ⁺ HLA-DR ⁻ б) CD11b ⁺ CD33 ⁺ CD15 ⁺ HLA-DR ⁻	[63]
ММ	L.E. Franssen et al., 2015	а) CD14 ⁺ HLA-DR ^{-low} б) CD11b ⁺ CD14 ⁺ HLA-DR ^{-low} CD33 ⁺	[64]
ММ	K.A. Noonan et al., 2014	CD14 ⁺ HLA-DR ^{low/-} IL14 ⁺ или IL15 ⁺ HLA-DR ^{low} IL4Rα ⁺	[82]
В-клеточные НХЛ	Y. Lin et al., 2011	CD14 ⁺ HLA-DR ^{low/-}	[65]
ДВКЛ	T. Tadmor et al., 2013	CD45 ⁺ CD14 ⁺ HLA-DR ^{low/-}	[66]
НХЛ	M.P. Gustafson et al., 2013	а) CD14 ⁺ HLA-DR ^{low/-} б) Lin ⁻ CD33 ⁺ HLA-DR ⁻	[67]
ДВКЛ	C. Wu et al., 2015	CD14 ⁺ HLA-DR ^{low/-}	[68]
НХЛ	Y. Sato et al., 2015	а) CD11b ⁺ CD33 ⁺ CD14 ⁺ HLA-DR ^{low/-} б) CD11b ⁺ CD33 ⁺ CD14 ⁺ HLA-DR ^{low/-}	[69]
ЛХ	A. Romano et al., 2015	а) CD11b ⁺ CD33 ⁺ CD14 ⁺ CD34 ⁺ HLA-DR ⁻ б) CD11b ⁺ CD33 ⁺ CD14 ⁺ HLA-DR ⁻ Lin ⁻ в) CD14 ⁺ HLA-DR ^{low/-}	[70]
ЛХ и В-клеточная НХЛ	O. Marini et al., 2016	CD66b ⁺ CD33 ^{dim} HLA-DR ⁻	[71]
ДВКЛ	I. Azzaoui et al., 2016	а) Lin ⁻ HLA-DR ⁻ CD33 ⁺ CD11b ⁺ б) CD14 ⁺ HLA-DR ^{low}	[72]
НК/Т-клеточная лимфома	H. Zhang et al., 2015	а) CD11b ⁺ CD33 ⁺ CD14 ⁺ HLA-DR ⁻ б) CD11b ⁺ CD33 ⁺ CD15 ⁺ HLA-DR ⁻	[73]
ХМЛ	L. Christiansson et al., 2013	CD11b ⁺ CD14 ⁺ CD33 ⁺	[74]
ХМЛ	C. Giallongo et al., 2016	CD11b ⁺ CD33 ⁺ CD15 ⁺ CD14 ⁺ HLA-DR ⁻	[75]
ХЛЛ	M.P. Gustafson et al., 2012	CD14 ⁺ HLA-DR ^{low/-}	[76]
ХЛЛ	R. Jitschin et al., 2014	CD14 ⁺ HLA-DR ^{low/-}	[29]
ХЛЛ	J. Liu et al., 2015	CD14 ⁺ HLA-DR ^{low/-}	[77]
ОМЛ	H. Sun et al., 2015	CD33 ⁺ CD11b ⁺ HLA-DR ^{low/-}	[78]
МДС	M.K. Gleason et al., 2014	CD33 ⁺ CD11b ⁺ CD14 ⁺ HLA-DR ^{low/-}	[79]
МДС	X. Chen et al., 2013	Lin ⁻ HLA-DR ⁻ CD33 ⁺	[80]
МДС	A.O. Kittang et al., 2015	а) CD11b ⁺ CD33 ⁺ CD15 ⁺ б) CD11b ⁺ CD33 ⁺ CD14 ⁺	[81]

ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома; ЛХ — лимфома Ходжкина; МДС — миелодиспластический синдром; ММ — множественная миелома; НХЛ — неходжкинские лимфомы; ОМЛ — острый миелолейкоз; ХЛЛ — хронический лимфолейкоз; ХМЛ — хронический миелолейкоз.

тате увеличилось количество клеток CD14⁺HLA-DR^{low}, способных подавлять пролиферацию Т-клеток. При совместном культивировании клеток ХЛЛ с МПК здоровых доноров повышался уровень Treg. В то же время удаление моноцитов из фракции МПК здоровых доноров привело к снижению способности клеток ХЛЛ индуцировать Treg. Это может свидетельствовать о зависимости Treg от МС. Кроме того, было показано, что МС при ХЛЛ экспрессируют повышенный уровень иммуносупрессивной IDO [29].

J. Liu и соавт. изучали содержание в периферической крови клеток CD14⁺HLA-DR^{low/-} при ХЛЛ. Было обнаружено, что уровень этих клеток значительно повышен у первичных больных ХЛЛ по сравнению с пациентами с моноклональным В-лимфоцитозом и здоровыми донорами. Следует отметить, что при моноклональном В-лимфоцитозе число МС выше, чем у здоровых доноров. Кроме того, повышение уровня клеток CD14⁺HLA-DR^{low/-} коррелирует с плохим прогнозом для пациентов и опухолевой прогрессией ХЛЛ [77].

H. Sun и соавт. определяли содержание клеток CD33⁺CD11b⁺HLA-DR^{low/-} в костном мозге взрослых пациентов с ОМЛ. Уровень этих клеток был повышен у первичных пациентов по сравнению с группой здоровых доноров. Содержание МС у первичных больных ОМЛ отчетливо коррелирует с экстрамедуллярной инфильтрацией и уровнем D-димера в плазме. Высокие уровни белка Wilms' Tumor-1 (WT-1) коррелируют с более высоким уровнем МС в костном мозге. Уровень МС в группе пациентов с полной ремиссией после химиотерапии был значительно меньше, чем в группе без ремиссии. Уровень МС в группе с выраженной минимальной остаточной болезнью (МОБ) был значительно выше, чем в группах со средним и низким уровнями МОБ [78].

Миелодиспластический синдром (МДС) может прогрессировать в ОМЛ. М.К. Gleason и соавт. изучали NK-клетки и МС при МДС. Выяснилось, что содержание NK-клеток и экспрессия CD16 на их поверхности снижаются при МДС и одновременно повышается число МС по сравнению со здоровыми донорами [79]. X. Chen и соавт. обнаружили, что содержание МС (Lin⁻HLA-DR⁻CD33⁺) в костном мозге пациентов с МДС выше по сравнению со здоровыми донорами. После совместного культивирования собственных Т-клеток пациентов с выделенными из костного мозга МС Т-клетки показали снижение пролиферации и производства IFN-γ. Кроме того, эти МС продуцировали повышенное количество иммуносупрессивных цитокинов IL-10 и TGF-β, а также оксида азота (NO) и аргиназы-1 по сравнению с клетками Lin⁻HLA-DR⁻CD33⁺, выделенными от здоровых доноров [80]. A.O. Kittang и соавт. показали, что в периферической крови больных МДС с очень низким/низким риском уровень МС ниже, чем у пациентов со средним/высоким/очень высоким риском. Хотя и исследованный фенотип, на наш взгляд, не совсем стандартный, он может только условно считаться фенотипом МС. Авторы также выявили положительную корреляцию между числом Treg и МС у пациентов с МДС высокого риска, но не у пациентов с низким риском. При совместном культивировании МС подавляли пролиферацию аллогенных и аутологических Т-клеток CD4⁺ [81].

В табл. 1 представлены обобщенные данные о фенотипах МС при онкогематологических заболеваниях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования миелоидных супрессорных клеток при онкогематологических заболеваниях пока не в полной степени детализируют их биологию, но при этом ясно прослеживается связь этих клеток с клинической картиной. Полученные данные о миелоидных супрессорах позволяют более детально понять процессы, происходящие при злокачественных опухолях. Представленная в обзоре информация может быть полезной для выявления новых прогностических факторов и, возможно, создания новых методов терапии.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Тулицына Д.Н., Ковригина А.М., Тумян Г.С. и др. Клиническое значение внутриопухолевых FOXP3⁺ Т-регуляторных клеток при солидных опухолях и фолликулярных лимфомах: обзор литературы и собственные данные. Клиническая онкогематология. 2012;(5)3:193–203. [Tupitsyna DN, Kovrigina AM, Tumian GS, et al. Different clinical meaning of intratumoral FOXP3⁺ T-regulatory cells in solid tumors and follicular lymphomas: literature review and own data. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2012;(5)3:193–203. (In Russ)]
2. Кадагидзе З.Г., Чертова А.И., Славина Е.Г. NKT-клетки и противоопухолевый иммунитет. Российский биотерапевтический журнал. 2011;10(3):9–16. [Kadagidze ZG, Chertkova AI, Slavina EG. NKT-cells and antitumor immunity. *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*. 2011;10(3):9–16. (In Russ)]
3. Gabrilovich DI, Ostrand-Rosenberg S, Bronte V. Coordinated regulation of myeloid cells by tumours. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(4):253–68. doi: 10.1038/nri3175.
4. Gabrilovich DI, Bronte V, Chen S-H, et al. The terminology issue for myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Res*. 2007;67(1):425–6. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3037.
5. Bowen JL, Olson JK. Innate immune CD11b⁺Gr-1⁺ cells, suppressor cells, affect the immune response during Theiler's virus-induced demyelinating disease. *J Immunol*. 2009;183(11):6971–80. doi: 10.4049/jimmunol.0902193.
6. Tsiganov EN, Verbina EM, Radaeva TV, et al. Gr-1dim CD11b⁺ immature myeloid-derived suppressor cells but not neutrophils are markers of lethal tuberculosis infection in mice. *J Immunol*. 2014;192(10):4718–27. doi: 10.4049/jimmunol.1301365.
7. Delano MJ, Scumpia PO, Weinstein JS, et al. MyD88-dependent expansion of an immature GR-1(+)CD11b(+) population induces T cell suppression and Th2 polarization in sepsis. *J Exp Med*. 2007;204(6):1463–74.
8. Гапонов М.А., Хайдуков С.В., Писарев В.М. и др. Субпопуляционная гетерогенность миелоидных иммуносупрессорных клеток у пациентов с септическими состояниями. Российский иммунологический журнал. 2015;9(18):11–14. [Gaponov MA, Khaidukov SV, Pisarev VM, et al. Subpopulation heterogeneity of immunosuppressive myeloid cells in patients with sepsis. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal*. 2015;9(18):11–14. (In Russ)]
9. Makarenkova VP, Bansal V, Matta BM, et al. CD11b⁺/Gr-1⁺ myeloid suppressor cells cause T cell dysfunction after traumatic stress. *J Immunol*. 2006;176(4):2085–94. doi: 10.4049/jimmunol.176.4.2085.
10. Greten TF, Manns MP, Korangy F. Myeloid derived suppressor cells in human diseases. *Int. Immunopharmacol*. 2011;11(7):802–7. doi: 10.1016/j.intimp.2011.01.003.
11. Diaz-Montero CM, Salem ML, Nishimura MI, et al. Increased circulating myeloid-derived suppressor cells correlate with clinical cancer stage, metastatic tumor burden, and doxorubicin-cyclophosphamide chemotherapy. *Cancer Immunol Immunother*. 2009;58(1):49–59. doi: 10.1007/s00262-008-0523-4.

12. Yazdani Y, Mohammadnia-Afrouzi M, Yousefi M, et al. Myeloid-derived suppressor cells in B cell malignancies. *Tumour Biol.* 2015;36(10):7339–53. doi: 10.1007/s13277-015-4004-z.
13. Пономарев А.В. Миелоидные супрессорные клетки: общая характеристика. *Иммунология.* 2016;37(1):47–50. doi: 10.18821/0206-4952-2016-37-1-47-50.
[Ponomarev AV. Myeloid suppressor cells: general characteristics. *Immunologiya.* 2016;37(1):47–50. doi: 10.18821/0206-4952-2016-37-1-47-50. (In Russ)]
14. Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived-suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(3):162–74. doi: 10.1038/nri2506.
15. Lechner MG, Megiel C, Russell SM, et al. Functional characterization of human Cd33⁺ And Cd11b⁺ myeloid-derived suppressor cell subsets induced from peripheral blood mononuclear cells co-cultured with a diverse set of human tumor cell lines. *J Transl Med.* 2011;9(1):90. doi: 10.1186/1479-5876-9-90.
16. Rodriguez PC, Ernstoff MS, Hernandez C, et al. Arginase I–Producing Myeloid-Derived Suppressor Cells in Renal Cell Carcinoma Are a Subpopulation of Activated Granulocytes. *Cancer Res.* 2009;69(4):1553–60.
17. 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):4756–60.
18. Youn J-I, Collazo M, Shalova I, et al. Characterization of the nature of granulocytic myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice. *J Leuk Biol.* 2012;91(1):167–81. doi: 10.1189/jlb.0311177.
19. Youn J-I, Nagaraj S, Collazo M, et al. Subsets of Myeloid-Derived Suppressor Cells in Tumor Bearing Mice. *J Immunol.* 2008;181(8):5791–802. doi: 10.4049/jimmunol.181.8.5791.
20. Corzo CA, Condamine T, Lu L, et al. HIF-1 α regulates function and differentiation of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment. *J Exp Med.* 2010;207(11):2439–53. doi: 10.1084/jem.20100587.
21. Yang L, DeBusk LM, Fukuda K, et al. Expansion of myeloid immune suppressor Gr⁺CD11b⁺ cells in tumor-bearing host directly promotes tumor angiogenesis. *Cancer Cell.* 2004;6(4):409–21. doi: 10.1016/j.ccr.2004.08.031.
22. Zhuang J, Zhang J, Lwin ST, et al. Osteoclasts in multiple myeloma are derived from Gr-1⁺CD11b⁺ myeloid-derived suppressor cells. *PLoS One.* 2012;7(11):e48871. doi: 10.1371/journal.pone.0048871.
23. Choi J, Suh B, Ahn YO, et al. CD15⁺/CD16^{low} human granulocytes from terminal cancer patients: granulocytic myeloid-derived suppressor cells that have suppressive function. *Tumour Biol.* 2012;33(1):121–9. doi: 10.1007/s13277-011-0254-6.
24. Stanojevic I, Miller K, Kandolf-Sekulovic L, et al. A subpopulation that may correspond to granulocytic myeloid-derived suppressor cells reflects the clinical stage and progression of cutaneous melanoma. *Int Immunol.* 2016;28(2):87–97. doi: 10.1093/intimm/dxv053.
25. Saiwai H, Kumamaru H, Ohkawa Y, et al. Ly6C⁺Ly6G[–] Myeloid-derived suppressor cells play a critical role in the resolution of acute inflammation and the subsequent tissue repair process after spinal cord injury. *J Neurochem.* 2013;125(1):74–88. doi: 10.1111/jnc.12135.
26. Rodriguez PC, Augusto CO. Arginine regulation by myeloid derived suppressor cells and tolerance in cancer: mechanisms and therapeutic perspectives. *Immunol Rev.* 2008;222(1):180–91. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00608.x.
27. Srivastava MK, Sinha P, Clements VK, et al. Myeloid-derived suppressor cells inhibit T cell activation by depleting cystine and cysteine. *Cancer Res.* 2010;70(1):68–77. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2587.
28. Chevolet I, Speeckaert R, Schreuer M, et al. Characterization of the in vivo immune network of IDO, tryptophan metabolism, PD-L1, and CTLA-4 in circulating immune cells in melanoma. *Oncoimmunology.* 2015;4(3):e982382. doi: 10.4161/2162402X.2014.982382.
29. Jitschin R, Braun M, Buttner M, et al. CLL-cells induce IDO^{hi}CD14⁺HLA-DR^{hi} myeloid-derived suppressor cells that inhibit T-cell responses and promote Tregs. *Blood.* 2014;124(5):750–60. doi: 10.1182/blood-2013-12-546416.
30. Nagaraj S, Gupta K, Pisarev V, et al. Altered recognition of antigen is a mechanism of CD8⁺ T cell tolerance in cancer. *Nat Med.* 2007;13(7):828–35. doi: 10.1038/nm1609.
31. Lu T, Ramakrishnan R, Altiok S, et al. Tumor-infiltrating myeloid cells induce tumor cell resistance to cytotoxic T cells in mice. *J Clin Invest.* 2011;121(10):4015–4029. doi: 10.1172/JCI45862.
32. Hanson EM, Clements VK, Sinha P, et al. Myeloid-derived suppressor cells down-regulate L-selectin expression on CD4⁺ and CD8⁺ T cells. *J Immunol.* 2009;183(2):937–44. doi: 10.4049/jimmunol.0804253.
33. Noman MZ, Desantis G, Janji B, et al. PD-L1 is a novel direct target of HIF-1 α , and its blockade under hypoxia enhanced MDSC-mediated T cell activation. *J Exp Med.* 2014;211(5):781–90. doi: 10.1084/jem.20131916.
34. Filipazzi P, Valentini R, Huber V, 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):2546–53. doi: 10.1200/JCO.2006.08.5829.
35. Sinha P, Clements VK, Bunt SK, et al. Cross-talk between myeloid-derived suppressor cells and macrophages subverts tumor immunity toward a type 2 response. *J Immunol.* 2007;179(2):977–83. doi: 10.4049/jimmunol.179.2.977.
36. Li H, Han Y, Guo Q, et al. Cancer-expanded myeloid-derived suppressor cells induce anergy of NK cells through membrane-bound TGF- β 1. *J Immunol.* 2009;182(1):240–9. doi: 10.4049/jimmunol.182.1.240.
37. Liu C, Yu S, Kappes J, et al. Expansion of spleen myeloid suppressor cells represses NK cell cytotoxicity in tumor-bearing host. *Blood.* 2007;109(10):4336–42. doi: 10.1182/blood-2006-09-046201.
38. Elkabets M, Ribeiro VSG, Dinarello CA, et al. IL-1 β regulates a novel myeloid-derived suppressor cell subset that impairs NK cell development and function. *Eur J Immunol.* 2010;40(12):3347–57. doi: 10.1002/eji.201041037.
39. Hoechst B, Voigtlaender T, Ormandy L, et al. Myeloid derived suppressor cells inhibit natural killer cells in patients with hepatocellular carcinoma via the NKp30 receptor. *Hepatology.* 2009;50(3):799–807. doi: 10.1002/hep.23054.
40. Pan PY, Ma G, Weber KJ, et al. Immune stimulatory receptor CD40 is required for T-cell suppression and T regulatory cell activation mediated by myeloid-derived suppressor cells in cancer. *Cancer Res.* 2010;70(1):99–108. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1882.
41. Hoechst B, Gamrekeshvili J, Manns MP, et al. Plasticity of human Th17 cells and iTregs is orchestrated by different subsets of myeloid cells. *Blood.* 2011;117(24):6532–41. doi: 10.1182/blood-2010-11-317321.
42. Shojaei F, Wu X, Malik AK, et al. Tumor refractoriness to anti-VEGF treatment is mediated by CD11b⁺Gr1⁺ myeloid cells. *Nat Biotechnol.* 2007;25(8):911–20. doi: 10.1038/nbt1323.
43. Connolly MK, Mallen-St Clair J, Bedrosian AS, et al. Distinct populations of metastases-enabling myeloid cells expand in the liver of mice harboring invasive and preinvasive intra-abdominal tumor. *J Leuk Biol.* 2010;87(4):713–25. doi: 10.1189/jlb.0909607.
44. Yang L, Huang J, Ren X, et al. Abrogation of TGF β signaling in mammary carcinomas recruits Gr-1⁺CD11b⁺ myeloid cells that promote metastasis. *Cancer Cell.* 2008;13(1):23–35. doi: 10.1016/j.ccr.2007.12.004.
45. Giles A, Vicioso Y, Kasai M, et al. Bone marrow-derived progenitor cells develop into myeloid-derived suppressor cells at metastatic sites. *J Immunother Cancer.* 2013;1(Suppl 1):188. doi: 10.1186/2051-1426-1-S1-P188.
46. Solito S, Falisi E, Diaz-Montero CM, et al. A human promyelocytic-like population is responsible for the immune suppression mediated by myeloid-derived suppressor cells. *Blood.* 2011;118(8):2254–65. doi: 10.1182/blood-2010-12-325753.
47. Marigo I, Bosio E, Solito S, et al. Tumor-induced tolerance and immune suppression depend on the C/EBP β transcription factor. *Immunity.* 2010;32(6):790–802. doi: 10.1016/j.immuni.2010.05.010.
48. Highfill SL, Rodriguez PC, Zhou Q, et al. Bone marrow myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) inhibit graft-versus-host disease (GVHD) via an arginase-1-dependent mechanism that is up-regulated by interleukin-13. *Blood.* 2010;116(25):5738–47. doi: 10.1182/blood-2010-06-287839.
49. Lechner MG, Liebertz DJ, Epstein AL. Characterization of cytokine-induced myeloid derived suppressor cells from normal human peripheral blood mononuclear cells. *J Immunol.* 2010;185(4):2273–84. doi: 10.4049/jimmunol.1000901.
50. Atrekhany KS, Nosenko MA, Gogoleva VS, et al. TNF Neutralization Results in the Delay of Transplantable Tumor Growth and Reduced MDSC Accumulation. *Front Immunol.* 2016;7:147. doi: 10.3389/fimmu.2016.00147.
51. De Veirman K, Van Valckenborgh E, Lahmar Q, et al. Myeloid-derived suppressor cells as therapeutic target in hematological malignancies. *Front Oncol.* 2014;4:349. doi: 10.3389/fonc.2014.00349.
52. Ramachandran I, Martner A, Pisklakova A, et al. Myeloid-derived suppressor cells regulate growth of multiple myeloma by inhibiting T cells in bone marrow. *J Immunol.* 2013;190(7):3815–23. doi: 10.4049/jimmunol.1203373.
53. De Veirman K, Van Ginderachter JA, Lub S, et al. Multiple myeloma induces Mcl-1 expression and survival of myeloid-derived suppressor cells. *Oncotarget.* 2015;6(12):10532–47. doi: 10.18632/oncotarget.3300.
54. Brimnes MK, Vangstedt AJ, Knudsen LM, 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):540–7. doi: 10.1111/j.1365-3083.2010.02463.x.
55. Gorgun GT, Whitehill G, Anderson JL, et al. Tumor-promoting immune-suppressive myeloid-derived suppressor cells in the multiple myeloma microenvironment in humans. *Blood.* 2013;121(15):2975–87. doi: 10.1182/blood-2012-08-448548.
56. Gorgun GT, Samur MK, Cowens KB, et al. Lenalidomide Enhances Immune Checkpoint Blockade-Induced Immune Response in Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res.* 2015;21(20):4607–18. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0200.
57. Busch A, Zeh D, Janzen V, et al. Treatment with lenalidomide induces immuno-activating and counter-regulatory immunosuppressive changes in myeloma patients. *Clin Exp Immunol.* 2014;177(2):439–53. doi: 10.1111/cei.12343.
58. Wang Z, Zhang L, Wang H, et al. Tumor-induced CD14⁺HLA-DR^{low} myeloid-derived suppressor cells correlate with tumor progression and outcome of therapy in multiple myeloma patients. *Cancer Immunol Immunother.* 2015;64(3):389–99. doi: 10.1007/s00262-014-1646-4.
59. De Keersmaecker B, Fostier K, Cortals J, et al. Immunomodulatory drugs improve the immune environment for dendritic cell-based immunotherapy in multiple myeloma patients after autologous stem cell transplantation. *Cancer Immunol Immunother.* 2014;63(10):1023–36. doi: 10.1007/s00262-014-1571-6.
60. Castella B, Foglietta M, Sciancalepore P, et al. Anergic bone marrow V γ 9V δ 2 T cells as early and long-lasting markers of PD-1-targetable microenvironment-induced immune suppression in human myeloma. *Oncoimmunology.* 2015;4(11):e1047580. doi: 10.1080/2162402X.2015.1047580.
61. Giallongo C, Tibullo D, Parrinello NL, et al. Granulocyte-like myeloid derived suppressor cells (G-MDSC) are increased in multiple myeloma and are driven by dysfunctional mesenchymal stem cells (MSC). *Oncotarget.* 2016;7(52):85764–75. doi: 10.18632/oncotarget.7969.

62. Lee SE, Lim JY, Ryu DB, et al. Circulating immune cell phenotype can predict the outcome of lenalidomide plus low-dose dexamethasone treatment in patients with refractory/relapsed multiple myeloma. *Cancer Immunol Immunother.* 2016;65(8):983–94. doi: 10.1007/s00262-016-1861-2.
63. Favalaro J, Liyadipitiya T, Brown R, et al. Myeloid derived suppressor cells are numerically, functionally and phenotypically different in patients with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2014;55(12):2893–900. doi: 10.3109/10428194.2014.904511.
64. Franssen LE, van de Donk NW, Emmelot ME, et al. The impact of circulating suppressor cells in multiple myeloma patients on clinical outcome of DLIs. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(6):822–8. doi: 10.1038/bmt.2015.48.
65. Lin Y, Gustafson MP, Bulur PA, et al. Immunosuppressive CD14⁺HLA-DR^{low}–monocytes in B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2011;117(3):872–81. doi: 10.1182/blood-2010-05-283820.
66. Tadmor T, Fell R, Polliack A, et al. Absolute monocytosis at diagnosis correlates with survival in diffuse large B-cell lymphoma—possible link with monocytic myeloid-derived suppressor cells. *Hematol Oncol.* 2013;31(2):65–71. doi: 10.1002/hon.2019.
67. Gustafson MP, Lin Y, LaPlant B, et al. Immune monitoring using the predictive power of immune profiles. *J Immunother Cancer.* 2013;1(1):7. doi: 10.1186/2051-1426-1-7.
68. Wu C, Wu X, Zhang X, et al. Prognostic significance of peripheral monocytic myeloid-derived suppressor cells and monocytes in patients newly diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(9):15173–81.
69. Sato Y, Shimizu K, Shinga J, et al. Characterization of the myeloid-derived suppressor cell subset regulated by NK cells in malignant lymphoma. *Oncoimmunology.* 2015;4(3):e995541. doi: 10.1080/2162402X.2014.995541.
70. Romano A, Parrinello NL, Vetro C, et al. Circulating myeloid-derived suppressor cells correlate with clinical outcome in Hodgkin Lymphoma patients treated up-front with a risk-adapted strategy. *Br J Haematol.* 2015;168(5):689–700. doi: 10.1111/bjh.13198.
71. Marini O, Spina C, Mimiola E, et al. Identification of granulocytic myeloid-derived suppressor cells (G-MDSCs) in the peripheral blood of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma patients. *Oncotarget.* 2016;19(7):27677–88. doi: 10.18632/oncotarget.8507.
72. Azaoui I, Uhel F, Rossille D, et al. T-cell defect in diffuse large B-cell lymphomas involves expansion of myeloid derived suppressor cells. *Blood.* 2016;128(8):1081–92. doi: 10.1182/blood-2015-08-662783.
73. Zhang H, Li ZL, Ye SB, et al. Myeloid-derived suppressor cells inhibit T cell proliferation in human extranodal NK/T cell lymphoma: a novel prognostic indicator. *Cancer Immunol Immunother.* 2015;64(12):1587–99. doi: 10.1007/s00262-015-1765-6.
74. Christiansson L, Soderlund S, Svensson E, et al. Increased Level of Myeloid-Derived Suppressor Cells, Programmed Death Receptor Ligand 1/Programmed Death Receptor 1, and Soluble CD25 in Sokal High Risk Chronic Myeloid Leukemia. *PLoS One.* 2013;8(1):e55818. doi: 10.1371/journal.pone.0055818.
75. Giallongo C, Romano A, Parrinello NL, et al. Mesenchymal Stem Cells (MSC) Regulate Activation of Granulocyte-Like Myeloid Derived Suppressor Cells (G-MDSC) in Chronic Myeloid Leukemia Patients. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158392. doi: 10.1371/journal.pone.0158392.
76. Gustafson MP, Abraham RS, Lin Y, et al. Association of an increased frequency of CD14⁺HLA-DR^{lo/meg} monocytes with decreased time to progression in chronic lymphocytic leukaemia (CLL). *Br J Haematol.* 2012;156(5):674–6. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08902.x.
77. Liu J, Zhou Y, Huang Q, et al. CD14⁺HLA-DR^{low}– expression: a novel prognostic factor in chronic lymphocytic leukemia. *Oncol Lett.* 2015;9(3):1167–72. doi: 10.3892/ol.2014.2808.
78. Sun H, Li Y, Zhang ZF, et al. Increase in myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) associated with minimal residual disease (MRD) detection in adult acute myeloid leukemia. *Int J Hematol.* 2015;102(5):579–86. doi: 10.1007/s12185-015-1865-2.
79. Gleason MK, Ross JA, Warlick ED, et al. CD16xCD33 bispecific killer cell engager (BiKE) activates NK cells against primary MDS and MDSC CD33+ targets. *Blood.* 2014;123(19):3016–26. doi: 10.1182/blood-2013-10-533398.
80. Chen X, Eksioglu EA, Zhou J, et al. Induction of myelodysplasia by myeloid-derived suppressor cells. *J Clin Invest.* 2013;123(11):4595–611. doi: 10.1172/JCI67580.
81. Kittang AO, Kordasti S, Sand KE, et al. Expansion of myeloid derived suppressor cells correlates with number of T regulatory cells and disease progression in myelodysplastic syndrome. *Oncoimmunology.* 2015;5(2):e1062208. doi: 10.1080/2162402X.2015.1062208.
82. Noonan KA, Ghosh N, Rudraraju L, et al. Targeting immune suppression with PDE5 inhibition in end-stage multiple myeloma. *Cancer Immunol Res.* 2014;2(8):725–31. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0213.

