

Received: 2007.08.10
Accepted: 2007.12.27
Published: 2008.01.21

Komórki supresyjne pochodzące z linii mieloidalnej – nowy mechanizm upośledzenia odporności w chorobach nowotworowych*

Myeloid-derived suppressor cells – the new mechanism of immunosuppression in cancer

Włodzimierz Łuczyński¹, Maryna Krawczuk-Rybak¹, Anna Stasiak-Barmuta²

¹ Klinika Onkologii Dziecięcej

² Pracownia Cytometrii Przepływowej Samodzielnego Publicznego Dziecięcego Szpitala Klinicznego Akademii Medycznej w Białymstoku

Streszczenie

Przedstawiono nowy mechanizm upośledzenia odporności towarzyszący chorobom nowotworowym, tj. niedawno odkryte komórki supresyjne pochodzące z linii mieloidalnej (MDSC). MDSC są wytwarzane w szpiku pod wpływem substancji wydzielanych przez komórki nowotworowe, mają one negatywny wpływ na funkcję limfocytów T poprzez deplecję argininy oraz wytwarzanie tlenku azotu. MDSC u myszy charakteryzują się ekspresją antygenów Gr-1 oraz CD11b, u ludzi nie ma ostatecznie sprecyzowanych markerów tej subpopulacji. Podejmowane są laboratoryjne próby odwrócenia negatywnego wpływu MDSC na układ immunologiczny poprzez podawanie przeciwciał przeciwko tym komórkom lub substancji blokujących ich czynność. Poznanie funkcji komórek MDSC może pozwolić w przyszłości na konstruowanie nowych schematów immunoterapii w nowotworach.

Słowa kluczowe: komórki supresyjne pochodzące z linii mieloidalnej • immunosupresja • nowotwory • limfocyty T regulatorowe

Summary

In this paper we summarized the current knowledge about the new mechanism of immunosuppression in cancer i.e. the lately discovered myeloid-derived suppressor cells (MDSC). MDSC are produced in bone marrow under the influence of tumor cell derived substances. MDSC show negative effect on T lymphocytes function through arginine depletion and nitric oxide production. In mice MDSC are characterized by Gr-1 and CD11b expression, however in human there are no definitive markers of this subpopulation. Some laboratory experiments in turning back the negative influence of MDSC on immunological system are provided, mainly through the administration of monoclonal antibodies against MDSC or drugs which block their function. The elucidation of MDSC characteristics can allow us to build new immunotherapeutic protocols in the future.

Key words: myeloid-derived suppressor cells • immunosuppression • cancer • T regulatory cells

* Praca dotowana przez grant MNiSW nr 2P05A 166 29.

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_62/11533.pdf

Word count: 1702

Tables: 1

Figures: 1

References: 27

Adres autora: dr hab. n. med. Włodzimierz Luczyński, Klinika Onkologii Dziecięcej, ul. Waszyngtona 17, 15-274 Białystok, e-mail: w.luczynski@wp.pl

Wykaz skrótów: **APC** – komórka prezentująca antygen (antigen presenting cell); **CSF** – czynnik stymulujący kolonie (colony stimulating factor); **DC** – komórki dendrytyczne (dendritic cell); **GM-CSF** – czynnik stymulujący kolonie granulocytno-makrofagowe (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor); **IFN- γ** – interferon gamma (interferon γ); **IL** – interleukina (interleukin); **JAK** – kinaza Janusowa (Janus-activated kinase); **M-CSF** – receptor czynnika stymulującego kolonie makrofagowe (macrophage colony-stimulating factor receptor); **MC** – komórki mieloidalne (myloid cells); **MDSC** – komórki supresyjne pochodzące z linii mieloidalnej (myeloid-derived suppressor cells); **NO** – tlenek azotu (nitric oxide); **NOS** – syntaza tlenku azotu (nitric oxide synthetase); **PG** – prostaglandyna (prostaglandin); **STAT** – czynnik transkrypcyjny (signal transducers and activators of transcription); **TAA** – antygeny związane z nowotworem (tumor associated antigens); **TNF- α** – czynnik martwicy nowotworów (tumor necrosis factor α); **VEGF** – czynnik wzrostu śródonka naczyńowego (vascular endothelial growth factor).

WSTĘP

Przyczyny upośledzenia funkcji układu odpornościowego towarzyszące chorobom nowotworowym są badane od wielu lat, jednak ostateczne ich wyjaśnienie jest wciąż przed nami. W odpowiedzi przeciwnowotworowej biorą udział m.in. makrofagi, komórki NK oraz limfocyty T cytotoksyczne. Zbadanie mechanizmu interakcji pomiędzy komórkami nowotworowymi a układem immunologicznym gospodarza, w tym wymknięcia się nowotworu spod kontroli immunologicznej i odwrócenie tego zjawiska, pozwoliłoby na wprowadzenie nowej, skutecznej terapii, być może nie tak toksycznej jak konwencjonalne metody leczenia raka – w tym chemio- i radioterapia. Mimo dowodów na istnienie odpowiedzi przeciwnowotworowej – w tym cytotoksycznej reakcji limfocytów T na antygeny guza – system odpornościowy gospodarza nie jest w stanie wyeliminować klonu nowotworowego.

Głównymi mechanizmami ucieczki nowotworu spod nadzoru immunologicznego są z pewnością: zmiany w ekspresji antygenów oraz cząsteczek kostymulujących, bezpośrednia supresja funkcji komórek dendrytycznych oraz limfocytów T przez wytwarzane cytokiny oraz indukcja limfocytów T-regulatorowych mających zdolność hamowania odpowiedzi układu odpornościowego [11,13]. Może też dochodzić do aktywacji komórek supresyjnych spoza układu limfocytów T. W ciągu ostatnich kilku lat odkryto i opisano nowy element układu nowotwór-gospodarz, tj. komórki supresyjne pochodzące z linii mieloidalnej (myeloid-derived suppressor cells – MDSC). Populacja ta została wykryta w latach 90 ub.w., jednak jej ostateczna nazwa powstała w ubiegłym roku [6]. Poprzednie określenia, takie jak: niedojrzałe komórki mieloidalne (immature myeloid cells – ImC), mieloidalne komórki supresorowe (myeloid suppressor cells – MSC) nie oddawały w pełni ich pochodzenia i funkcji. W ostatnich miesiącach jesteśmy świadkami bardzo intensywnego zainteresowania

nimi badaczy. MDSC to heterogenna populacja komórek pochodzących z linii mieloidalnej, składająca się z niedojrzałych makrofagów, granulocytów, komórek dendrytycznych i innych komórek we wczesnych stadiach różnicowania o silnym działaniu immunosupresyjnym. MDSC pojawiają się u myszy z chorobą nowotworową, a badania nielicznych autorów wskazują na ich obecność u ludzi, np. w raku piersi, płuc, prostaty, nerki, głowy i szyi [4,27]. Początkowo znajdowane były w śledzionie, szpiku kostnym oraz mikrośrodkowisku guza, ostatnio – również we krwi obwodowej. Populacja ta hamuje odpowiedź immunologiczną, w tym na antygeny związane z nowotworem (TAA). Do akumulacji tych komórek dochodzi również w stanach przewlekłego zapalenia (w tym infekcjach bakteryjnych i pasożytniczych), urazach i chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi po transplantacji komórek hematopoetycznych [2,5,6].

FUNKCJA MDSC

Komórki te są wytwarzane najprawdopodobniej pod wpływem substancji wydzielanych przez nowotwór, a ich główną funkcją jest hamowanie odpowiedzi immunologicznej – przede wszystkim czynności limfocytów T. Proces przewlekłego zapalenia towarzyszący różnym stanom chorobowym, w tym nowotworzeniu, może wywoływać uwalnianie cytokin i innych substancji, które prowadzą do zaburzeń dojrzewania komórek w szpiku i powstawania populacji MDSC z ich potencjalnie immunosupresyjną funkcją. Spośród substancji wytwarzanych przez komórki nowotworowe i podejrzanym o stymulację powstawania MDSC wymienia się: GM-CSF, VEGF, CSF-1, PGE2, IL-6 i IL-10 [7,17,18]. W jednym z doświadczeń badano szczepionki przeciwnowotworowe oparte o wytwarzanie GM-CSF. Wykazano wyraźny wpływ indukcyjny tej cytokiny na powstawanie populacji MDSC, co prowadziło bezpośrednio do stanu immunosupresji [19]. Autorzy tego raportu zdefiniowali poziom wydzielania GM-CSF, powyżej którego

nie obserwowano poprawy efektywności szczepionki, a tylko wzrost liczby komórek MDSC. Można przypuszczać, że czynniki wyzwalane przez komórki nowotworowe biorą udział nie tylko w powstawaniu MDSC, ale również ich dojrzewaniu w kierunku immunosupresyjnego fenotypu. Jednak stan przewlekłego zapalenia towarzyszący chorobie nowotworowej i prowadzący do wzrostu populacji MDSC może być mediowany nie tylko przez substancje immunosupresyjne, ale także przez cytokiny prozapalne, takie jak IL-1 β [5]. Być może do nieprawidłowego różnicowania komórek dendrytycznych w kierunku MDSC prowadzi wydzielanie substancji nowotworowych aktywujących szlaki kinazy Janusowej 2 i czynnika transkrypcyjnego 3 (JAK2/STAT3). Inhibitor tej drogi sygnałowej JSI-124 zmniejszał wytwarzanie MDSC i aktywował różnicowanie w kierunku dojrzałych komórek dendrytycznych [16]. Zatem farmakologiczna inhibicja drogi JAK2/STAT3 może zwiększać przeciwnowotworową aktywność immunoterapii.

Mimo bardzo dużej różnorodności fenotypowej MDSC wydaje się, że mechanizm ich działania jest wspólny i opiera się o metabolizm argininy i tlenu azotu. MDSC wytwarzają enzym arginazę 1, która usuwa argininę z mikrośrodowiska guza upośledzając jednocześnie przekazywanie sygnału i funkcję limfocytów T. Niekorzystny wpływ arginazy na funkcję układu odpornościowego pacjentów z nowotworem jest znany. Dotychczas wydawało się, że pochodzi ona z komórek guza; jednak okazuje się, że jej źródłem mogą być MDSC. Indukcja ekspresji arginazy 1 w komórkach MDSC może być spowodowana wytwarzaniem cyklooksigenazy 2 przez komórki nowotworowe [9]. Obecność MDSC oraz duża aktywność arginazy 1 w subpopulacji komórek CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺ wykazano u pacjentów z rakiem nerki [27]. Zasadniczym dowodem na ich immunosupresyjne znaczenie w tej grupie pacjentów była rekonstrukcja proliferacji limfocytów T oraz ekspresji łańcucha ζ CD3 (koreceptora receptora TCR) po ich deplecji. Blokowanie działania arginazy 1 może być jednocześnie kolejnym elementem terapii przeciwnowotworowej.

Poza arginazą MDSC wytwarzają syntetazę tlenu azotu (NOS), prowadząc do powstania tlenu azotu. Mechanizm wpływu supresyjnego MDSC na limfocyty T poprzez tlenek azotu jest nieznan, jedną z możliwości jest wpływ na kinazę Janusową 3, STAT5 i inne enzymy fosforylacji w odpowiedzi na IL-2, główny stymulator różnicowania i proliferacji limfocytów T [14]. Małe stężenie argininy oraz aktywacja iNOS mogą też prowadzić do powstawania peroksynitratów toksycznych dla aminokwasów, zwłaszcza tyrozyny [3]. Inaktywacja (za pośrednictwem nitrozytacji) białek istotnych dla czynności limfocytów T jest najprawdopodobniej jednym z mechanizmów hamowania ich funkcji. Według innych teorii, IFN- γ wytwarzany przez limfocyty T CD8⁺ prowadzi do aktywacji MDSC, które wytwarzają iNOS i arginazę, ostatecznie wpływające na apoptozę limfocytów T, hamowanie ich proliferacji oraz utratę CD3 ζ [7].

MDSC nie tylko hamują proliferację limfocytów T, ale także indukują akumulację supresyjnych limfocytów T regulatorowych (Treg Foxp3⁺). Co ciekawe, stymulacja MDSC za pomocą IFN- γ prowadziła do wzmożonego wytwarzania przez nie IL-10 i TGF- β – najsilniejszych znanych cytokin immunosupresyjnych [10]. Następstwa wzbudzenia

aktywności T regulatorowych (Treg) przez MDSC najprawdopodobniej nie są zależne od NO.

Poza wytwarzaniem NO i arginazy MDSC mogą wpływać immunosupresyjnie poprzez kontakt międzykomórkowy. W jednym z badań obserwowano wysoką ekspresję cząsteczki CD80 (ale nie CD40 i CD86) na komórkach MDSC myszy z rakiem jajnika. Autorzy uważają, że przyczyną upośledzenia odporności jest bezpośredni kontakt cząsteczek kostymulacyjnych CD80 na MDSC z cząsteczką CD152 na limfocytach T (CTLA-4, odpowiadająca m.in. za hamowanie aktywacji), prowadzący do pobudzenia subpopulacji Treg (CD4⁺CD25⁺) [25].

Oceniano również wpływ różnych cytokin na funkcję MDSC. Supresyjna aktywność MDSC była potęgowana przez stymulację za pomocą IL-4, natomiast cytokiny prozapalne, tj. IL-12, IFN- γ i TNF- α indukowały ich różnicowanie w kierunku aktywnych, dojrzałych komórek prezentujących antygeny (APC) [4]. Zatem prekursorowe MDSC mogą różnicować się zarówno w kierunku komórek o działaniu supresyjnym, jak i aktywującym. Jednocześnie są dowody na to, że MDSC wytwarzają cytokiny zarówno o profilu Th₁ jak i Th₂, tj. IFN- γ i IL-13 [7]. Analiza na poziomie mRNA wykazała, że w MDSC dochodzi do wzrostu ekspresji genów kilku grup charakterystycznych dla:

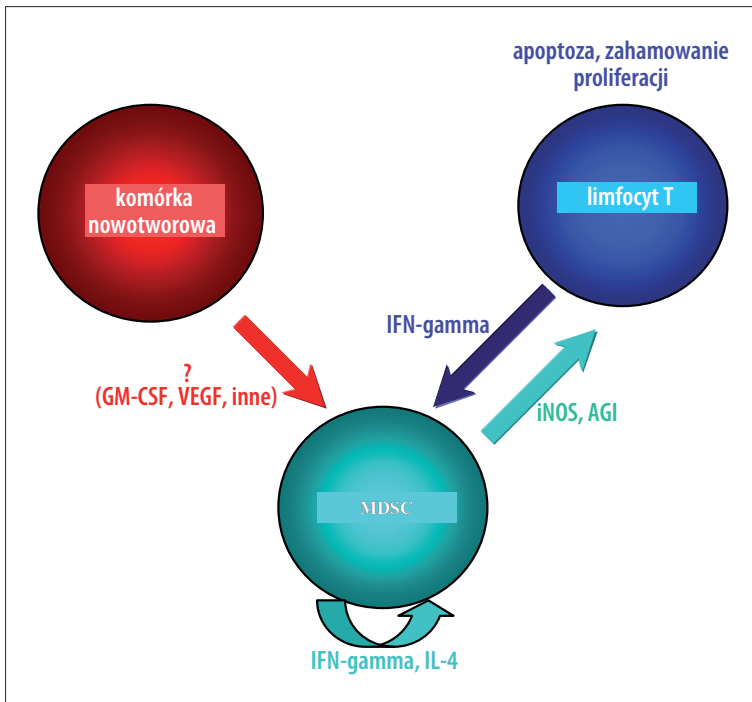
- komórek wielojądrowych,
- ostrej reakcji zapalnej,
- alternatywnej drogi aktywacji makrofagów [7].

Wobec tego nie można jednoznacznie określić czy MDSC prezentują subpopulację klasycznie aktywowanych komórek mieloidalnych (MC₁, prozapalnych, odpowiednik limfocytów profilu Th₁) czy też alternatywnie aktywowanych MC₂ (biorących udział w reakcjach przeciwzapalnych, odpowiednika Th₂). Być może pomostem pomiędzy guzem a komórkami MDSC są komórki NK lub NKT, jednak dane na ten temat są niejednoznaczne [12]. Ostatnio udowodniono, że MDSC hamują uwalnianie cytokiny prozapalnej IL-12 oraz nasilają wytwarzanie cytokiny immunosupresyjnej IL-10 w makrofagach [22]. MDSC mogą być jedną z dróg hamowania przez układ immunologiczny stanu przewlekłego zapalenia, zjawiska przynoszącego negatywne skutki w organizmie.

Zatem podsumowując, komórki guza wydzielają substancje pobudzające różnicowanie komórek MDSC, a te z kolei wytwarzają m.in. TGF- β , indukując akumulację Tregs i anergię limfocytów T [8]. Przypuszczalny, uproszczony mechanizm interakcji komórek nowotworowych z MDSC i limfocytami T przedstawiono na rycinie 1.

MARKERY MDSC

U myszy komórki MDSC charakteryzują się ekspresją antygenów Gr-1 oraz CD11b [4]. Gr-1 jest markerem różnicowania/dojrzewania granulocytów w szpiku, ulegającym przejściowej ekspresji w czasie różnicowania monocytów. We krwi obwodowej antygen Gr-1 znajduje się na granulocytach i monocytach. CD11b jest obecny na powierzchni granulocytów, makrofagów, komórek dendrytycznych oraz komórek NK. Huang i wsp. uważają, że fenotyp komórek MDSC, to Gr-1⁺/CD115⁺ [10]. CD115 jest receptorem czynnika stymulującego kolonie makrofagowe (M-CSF).



Ryc. 1. Przepuszczalny, uproszczony mechanizm interakcji komórek nowotworowych z MDSC i limfocytami T

Obecność komórek MDSC we krwi/szpiku ludzi z chorobą nowotworową jest ciągle kontrowersyjna, liczba prac dotyczących tego zagadnienia jest niewielka, a używane markery MDSC są bardzo zróżnicowane. Być może populacja ta jest jeszcze bardziej heterogenna u ludzi niż u myszy. Spośród markerów MDSC u ludzi najczęściej wymieniane są: CD11b⁺, CD14⁻, CD15⁺, IL-4Rα⁺, HLA-DR⁻, Lin⁻, CD33⁺ [1,5,27]. W tabeli 1 zestawiono różne markery MDSC uznawane za charakterystyczne dla tej subpopulacji komórek.

MDSC A DOŚWIADCZALNE PRÓBY IMMUNOTERAPII

Obecność MDSC oraz T-reg może być przyczyną braku skuteczności immunoterapii w nowotworach. Zatem usunięcie komórek MDSC i/lub zablokowanie ich czynności może się stać istotnym narzędziem w leczeniu pacjentów. Część autorów sugeruje spowodowanie dojrzewania komórek MDSC i w ten sposób eliminację ich negatywnego wpływu na układ immunologiczny, inni – blokadę ich funkcji poprzez podawanie przeciwciał np. przeciwko Gr-1 lub IL-4Rα [21]. Ta druga opcja wydaje się trudniejsza do realizacji z powodu dużej zmienności fenotypowej i czynnościowej MDSC. W jednym z doświadczeń wykazano, że cytostatyk gemcytabina, podawana w dawkach terapeutycznych powoduje redukcję liczby MDSC w śledzionach myszy, co może wskazywać na możliwość jej zastosowania w połączeniu z immunoterapią u pacjentów z chorobą nowotworową [22,24]. Być może podanie substancji, która spowoduje różnicowanie MDSC do dojrzałych komórek dendrytycznych spowoduje zahamowanie ich funkcji supresyjnych. Inną możliwością jest hamowanie farmakologiczne czynności enzymów wytwarzanych przez MDSC, tj. iNOS i arginazy. Jeszcze bardziej korzystną opcją byłaby stymulacja MDSC do prezentacji antygenów nowotworowych komórkom gospodarza i eliminacja klonu nieprawidłowych komórek bez chemio- i/lub radioterapii. Jedną z propozycji może być podawanie pacjentom z no-

Tabela 1. Markery MDSC

Gatunek	Fenotyp	Piśmiennictwo
Myszy	Gr-1 ⁺ /CD11b ⁺	[4]
	Gr-1 ⁺ /CD115 ⁺	[10]
	CD11b ⁺ /IL-4Rα ⁺	[7]
Ludzie	Lin ⁻ /HLA-DR ⁻ /CD33 ⁺	[15]
	CD15 ⁺ /IL-4Rα ⁺	[4]; inf. ustna
	CD11b ⁺ /CD14 ⁻ /CD15 ⁺	[27]
	Lin ⁻ /HLA-DR ⁻ /CD34 ⁺ /CD33 ⁺	[1]

wotworami głowy i szyi preparatów witaminy D₃ (calcifediol), która wspomaga różnicowanie MDSC do komórek dendrytycznych [26]. W innych badaniach wykonanych u ludzi różnicowanie MDSC w kierunku dojrzałych DC uzyskano za pomocą kwasu całkowicie *trans*-retinowego (ATRA) [1]. Podawanie ATRA pacjentom z rakiem nerki wywoływało zmniejszenie liczby MDSC, ale immunoterapia z IL-2 eliminowała ten efekt [15].

Jak już wspomniano prostaglandyna E₂ (PGE₂) wywołuje różnicowanie komórek szpiku w kierunku MDSC. Myszy pozbawione receptora PGE₂ charakteryzowały się mniejszą progresją guza oraz mniejszą liczbą MDSC w stosunku do zwierząt kontrolnych, a podawanie inhibitora cyklo-oxygenazy 2 wywoływało podobny efekt [23].

Kolejną grupą leków badanych w celu odwrócenia immunosupresji towarzyszącej chorobom nowotworowym są inhibitory fosfodiesterazy 5, stosowane dotychczas w zaburzeniach erekcji, nadciśnieniu płucnym oraz przeroście

mięśnia sercowego. Sildenafil (Viagra) hamował ekspresję arginazy 1 oraz syntazy tlenu azotu, zmniejszając tym samym odsetek komórek MDSC, co prowadziło do aktywacji limfocytów T naciekających nowotwór, zmniejszenia wzrostu guza oraz poprawy efektów immunoterapii opartej o limfocyty T [20].

Na podstawie dokonanego przeglądu piśmiennictwa sędziemy, że MDSC będą w najbliższej przyszłości przedmiotem licznych badań i dyskusji naukowej zarówno w gronie onkologów jak i immunologów, a zbadanie ich funkcji przyczyni się do odkrycia nowych metod leczenia nowotworów.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Almand B., Clark J.I., Nikitina E., van Beynen J., English N.R., Knight S., Carbone D.P., Gabrilovich D.I.: Increased production of immature myeloid cells in cancer patients: a mechanism of immunosuppression in cancer. *J. Immunol.*, 2001; 166: 678–689
- [2] Billiau A.D., Fevery S., Rutgeerts O., Landuyt W., Waer M.: Transient expansion of Mac1⁺Ly6-G⁺Ly6-C⁺ early myeloid cells with suppressor activity in spleens of murine radiation marrow chimeras: possible implications for the graft-versus-host and graft-versus-leukemia reactivity of donor lymphocyte infusions. *Blood*, 2003; 102: 740–748
- [3] Brito C., Naviliat M., Tiscornia A.C., Vuillier F., Gualco G., Dighiero G., Radi R., Cayota A.M.: Peroxynitrite inhibits T lymphocyte activation and proliferation by promoting impairment of tyrosine phosphorylation and peroxynitrite-driven apoptotic death. *J. Immunol.*, 1999; 162: 3356–3366
- [4] Bronte V., Apolloni E., Cabrelle A., Ronca R., Serafini P., Zamboni P., Restifo N.P., Zanovello P.: Identification of CD11b⁺Gr-1⁺CD31⁺ myeloid progenitor capable of activating or suppressing CD8⁺ T cells. *Blood*, 2000; 96: 3838–3846
- [5] Bunt S.K., Sinha P., Clements V.K., Leips J., Ostrand-Rosenberg S.: Inflammation induces myeloid-derived suppressor cells that facilitate tumor progression. *J. Immunol.*, 2006; 176: 284–290
- [6] Gabrilovich D.I., Bronte V., Chen S.H., Colombo M.P., Ochoa A., Ostrand-Rosenberg S., Schreiber H.: The terminology issue for myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Res.*, 2007; 67: 425
- [7] Gallina G., Dolcetti L., Serafini P., de Santo C., Marigo I., Colombo M.P., Basso G., Brombacher F., Borrello I., Zanovello P., Biccato S., Bronte V.: Tumors induce a subset of inflammatory monocytes with immunosuppressive activity on CD8⁺ T cells. *J. Clin. Invest.*, 2006; 116: 2777–2790
- [8] Ghiringhelli F., Puig P.E., Roux S., Parcellier A., Schmitt E., Solary E., Kroemer G., Martin F., Chauffert B., Zitvogel L.: Tumor cells convert immature myeloid dendritic cells into TGF- β -secreting cells inducing CD4⁺CD25⁺ regulatory T cell proliferation. *J. Exp. Med.*, 2005; 202: 919–929
- [9] Hida T., Yatabe Y., Achiwa H., Muramatsu H., Kozaki K., Nakamura S., Ogawa M., Mitsudomi T., Sugiura T., Takahashi T.: Increased expression of cyclooxygenase 2 occurs frequently in human lung cancers, specifically in adenocarcinomas. *Cancer Res.*, 1998; 58: 3761–3764
- [10] Huang B., Pan P.Y., Li Q., Sato A.I., Levy D.E., Bromberg J., Divino C.M., Chen S.H.: 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: 1123–1131
- [11] Kebelmann-Betzing C., Korner G., Badiali L., Buchwald D., Moricke A., Korte A., Köchling J., Wu S., Kappelmeier D., Oettel K., Henze G., Seeger K.: Characterization of cytokine, growth factor receptor, costimulatory and adhesion molecule expression patterns of bone marrow blasts in relapsed childhood B cell precursor ALL. *Cytokine*, 2001; 13: 39–50
- [12] Leite-de-Moraes M.C., Lisbonne M., Arnould A., Machavoine F., Herbelin A., Dy M., Schneider E.: Ligand-activated natural killer T lymphocytes promptly produce IL-3 and GM-CSF *in vivo*: relevance to peripheral myeloid recruitment. *Eur. J. Immunol.*, 2002; 32: 1897–1904
- [13] Łuczniński W., Stasiak-Barmuta A., Ilendo E., Kovalchuk O., Krawczuk-Rybak M., Malinowska I., Mitura-Lesiuk M., Chyczewski L., Matysiak M., Kowalczyk J., Jaworowski R.: Low expression of costimulatory molecules and mRNA for cytokines are important mechanisms of immunosuppression in acute lymphoblastic leukemia in children? *Neoplasma*, 2006; 53: 301–304
- [14] Mazzoni A., Bronte V., Visintin A., Spitzer J.H., Apolloni E., Serafini P., Zanovello P., Segal D.M.: Myeloid suppressor lines inhibit T cell response by an NO-dependent mechanism. *J. Immunol.*, 2002; 168: 689–695
- [15] Mirza N., Fishman M., Fricke I., Dunn M., Neuger A.M., Frost T.J., Lush R.M., Antonia S., Gabrilovich D.I.: All-trans-retinoic acid improves differentiation of myeloid cells and immune response in cancer patients. *Cancer Res.*, 2006; 66: 9299–9307
- [16] Nefedova Y., Nagaraj S., Rosenbauer A., Muro-Cacho C., Sebt S.M., Gabrilovich D.I.: Regulation of dendritic cell differentiation and antitumor immune response in cancer by pharmacologic-selective inhibition of the Janus-activated kinase 2/signal transducers and activators of transcription 3 pathway. *Cancer Res.*, 2005; 65: 9525–9535
- [17] Ochoa A.C., Zea A.H., Hernandez C., Rodriguez P.C.: Arginase, prostaglandins, and myeloid-derived suppressor cells in renal cell carcinoma. *Clin. Cancer Res.*, 2007; 13 (2 Pt. 2): 721s–726s
- [18] Serafini P., Borrello I., Bronte V.: Myeloid suppressor cells in cancer: recruitment, phenotype, properties, and mechanisms of immune suppression. *Semin. Cancer Biol.*, 2006; 16: 53–65
- [19] Serafini P., Carbley R., Noonan K.A., Tan G., Bronte V., Borrello I.: High-dose granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-producing vaccines impair the immune response through the recruitment of myeloid suppressor cells. *Cancer Res.*, 2004; 64: 6337–6343
- [20] Serafini P., Meckel K., Kelso M., Noonan K., Califano J., Koch W., Dolcetti L., Bronte V., Borrello I.: Phosphodiesterase-5 inhibition augments endogenous antitumor immunity by reducing myeloid-derived suppressor cell function. *J. Exp. Med.*, 2006; 203: 2691–2702
- [21] Seung L., Rowley D., Dubey P., Schreiber H.: Synergy between T-cell immunity and inhibition of paracrine stimulation causes tumor rejection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995; 92: 6254–6258
- [22] Sinha P., Clements V.K., Bunt S.K., Albelda S.M., Ostrand-Rosenberg S.: Cross-talk between myeloid-derived suppressor cells and macrophages subverts tumor immunity toward a type 2 response. *J. Immunol.*, 2007; 179: 977–983
- [23] Sinha P., Clements V.K., Fulton A.M., Ostrand-Rosenberg S.: Prostaglandin E2 promotes tumor progression by inducing myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Res.*, 2007; 67: 4507–4513
- [24] Suzuki E., Kapoor V., Jassar A.S., Kaiser L.R., Albelda S.M.: Gemcitabine selectively eliminates splenic Gr-1⁺CD11b⁺ myeloid suppressor cells in tumor-bearing animals and enhances antitumor immune activity. *Clin. Cancer Res.*, 2005; 11: 6713–6721
- [25] Yang R., Cai Z., Zhang Y., Yutzy W.H.4th, Roby K.F., Roden R.B.: CD80 in immune suppression by mouse ovarian carcinoma-associated Gr-1⁺CD11b⁺ myeloid cells. *Cancer Res.*, 2006; 66: 6807–6815
- [26] Young M.R., Lathers D.M.: Myeloid progenitor cells mediate immune suppression in patients with head and neck cancers. *Int. J. Immunopharmacol.*, 1999; 21: 241–252
- [27] Zea A.H., Rodriguez P.C., Atkins M.B., Hernandez C., Signoretti S., Zabaleta J., McDermott D., Quiceno D., Youmans A., O'Neill A., Mier J., Ochoa A.C.: Arginase-producing myeloid suppressor cells in renal cell carcinoma patients: a mechanism of tumor evasion. *Cancer Res.*, 2005; 65: 3044–3048