

УДК 612.017.11:616-006

ИРИНА АНДРЕЕВНА ГРОМАКОВА, ПАВЕЛ ПАВЛОВИЧ СОРОЧАН,
НАТАЛЬЯ ЭДУАРДОВНА ПРОХАЧ, ИГОРЬ НИКОЛАЕВИЧ ПОНОМАРЕВ,
ИННА СЕРГЕЕВНА ГРОМАКОВА

ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины», Харьков

СУПРЕССОРНЫЕ КЛЕТКИ МИЕЛОИДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ — НОВАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЦЕЛЬ В ОНКОЛОГИИ

Супрессорные клетки миелоидного происхождения (MDSC) — гетерогенная популяция незрелых миелоидных клеток, механизмы действия и клиническое значение которых интенсивно изучаются в последние годы.

В обзоре рассмотрены иммуносупрессорные механизмы действия MDSC, а также механизмы, вовлеченные в прогрессирование и метастазирование злокачественных опухолей; суммированы результаты клинических исследований, посвященных анализу *прогностической ценности* MDSC у онкологических больных; проанализированы различные подходы, направленные на снижение числа и/или функциональной активности MDSC.

Ключевые слова: супрессорные клетки миелоидного происхождения, иммуносупрессия, онкологические заболевания.

Супрессорные клетки миелоидного происхождения (myeloid-derived suppressor cells (MDSC)) — гетерогенная популяция незрелых миелоидных клеток, обладающих супрессорной активностью в отношении иммунных клеток, таких как Т-клетки, дендритные клетки (ДК), натуральные киллерные клетки (НК) [1, 2]. У здоровых лиц незрелые миелоидные предшественники обнаружены преимущественно в костном мозге и в небольшом количестве в циркуляции. Отсутствуют сведения о распределении этих клеток в тканях человека [3]. В физиологических условиях незрелые миелоидные клетки (НМК) покидают костный мозг и мигрируют в периферические лимфоидные органы, где дифференцируются в макрофаги, дендритные клетки и гранулоциты [1]. В патологических условиях, при опухолевом росте, инфекциях, аутоиммунных заболеваниях, воспалении НМК репрограммируются и приобретают иммуносупрессорные свойства. Каким образом эти клетки конвертируются в иммуносупрессорные MDSC, выяснено *не полностью*. Вместе с тем известно, что повышение уровня факторов роста (GM-CSF и VEGF), хемокинов и цитокинов (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6 и TGF- β) ускоряет экспансию MDSC в костном мозге и приводит к накоплению этих клеток на периферии [4].

MDSC мышей экспрессируют миелоидные маркеры Gr1 и CD11b. У человека отсутствует специфический антиген Gr1. MDSC человека экспрессируют маркеры миелоидных клеток CD11b+ и CD33+, но обычно негативны по антигенам HLA-DR и линейным

специфическим антигенам (Lin), таким как CD3, CD19 и CD57 [5]. Констатируют значительную фенотипическую гетерогенность MDSC. Сообщают более чем о 15 различных фенотипах MDSC у онкологических пациентов [5, 6]. Показана клиническая значимость промиелоцитарного, моноцитарного и гранулоцитарного фенотипов MDSC. Промиелоцитарные MDSC (PM-MDSC) представляют собой очень незрелую популяцию миелоидных клеток, имеющих фенотип Linlow/+HLA-DR+CD33+CD11b+. Гранулоцитарные MDSC (G-MDSC) наряду с CD11b и CD33 антигенами экспрессируют гранулоцитарный маркер CD15 или CD66b и обычно негативны по CD14. Моноцитарные MDSC (M-MDSC) имеют фенотип Linlow/-HLA-DR- CD14+CD11b+CD33+ [5].

Клиническое значение и прогностическая ценность MDSC у онкологических больных

Клинические наблюдения показали, что число MDSC у онкологических пациентов связано со стадией заболевания, размерами опухолей, дистантным метастазированием и выживаемостью [5, 7–9].

По данным Zhang et al. [10], увеличенное число циркулирующих и опухоль-инфильтрирующих PM-MDSC у пациентов с колоректальным раком коррелировало со стадией заболевания и метастазированием. У пациентов с распространенным раком грудной железы и злокачественными образованиями желудочно-кишечного тракта повышенные уровни PM-MDSC были связаны со снижением общей выживаемости [11, 12]. В небольшом исследовании у пациентов с IV стадией колоректального рака, получавших стандартную химиотерапию, уровни PM-MDSC увеличивались

© И. А. Громакова, П. П. Сорочан, Н. Э. Прохач,
И. Н. Пономарев, И. С. Громакова, 2016

у пациентов с радиологически доказанным прогрессированием заболевания [12]. Есть сообщения о потенциальной роли PM-MDSC как предиктора ответа опухоли на иммунотерапию. При распространенной аденоме толстого кишечника ответ на иммунотерапию наблюдался лишь у больных с низким уровнем PM-MDSC [13]. Высокое соотношение ДК и PM-MDSC и низкий уровень циркулирующих PM-MDSC отмечен у больных меланомой и раком почки, отвечавших на лечение высокими дозами IL-2 [14]. Больные раком грудной железы, получавшие неoadъювантную химиотерапию в комбинации с миметиком дисульфид глутатиона NOV-002, обладающим иммуномодулирующими свойствами, и имевшие более низкие уровни PM-MDSC до лечения и перед последним циклом химиотерапии со значительно большей вероятностью достигали патологического полного ответа [15].

В периферической крови больных раком головы и шеи, немелкоклеточным раком легких, поджелудочной железы, желудка, грудной железы, мочевого пузыря, пациентов с почечно-клеточным раком и др. идентифицированы G-MDSC [16–19]. У больных раком желудка повышенные уровни G-MDSC коррелировали со стадией заболевания и выживаемостью [20]. Увеличение CD11b+CD15+MDSC обнаружено у больных пожилого возраста, перенесших онкологическое заболевание. Авторы предположили связь роста уровня G-MDSC с ростом онкозаболеваемости при увеличении возраста [21].

Более высокие уровни M-MDSC по сравнению со здоровыми донорами зарегистрированы у больных гепатоцеллюлярной карциномой, раком поджелудочной железы, эзофагеальной плоскоклеточной карциномой, немелкоклеточным раком легких [22–25].

У больных гепатоцеллюлярной карциномой число M-MDSC коррелировало со стадией заболевания, размером опухоли и классом тяжести цирроза по Чайлд–Пью. Число M-MDSC значительно снижалось после лучевой терапии и отрицательно коррелировало с общей выживаемостью пациентов [22]. Количество M-MDSC коррелировало со стадией заболевания у больных раком поджелудочной железы или желчных протоков [23] и у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи [26].

Число инфильтрирующих опухоль CD45+CD11b+CD14+HLA-DR клеток являлось независимым прогностическим фактором выживаемости у больных раком желудка [27]. Независимыми предикторами безрецидивной и общей выживаемости M-MDSC являлись также у больных экстранодальной NK/T клеточной лимфомой [28]. Анализ нескольких популяций MDSC у больных почечно-клеточной карциномой, получавших противоопухолевую вакцину IMA901, показал, что только популяции CD14+HLA-DR–/low и CD11b+CD14–CD15+ (M-MDSC и G-MDSC популяции) были негативно связаны с выживаемостью [29].

У больных кастрат-резистентным раком простаты высокие уровни M-MDSC коррелировали с негативными прогностическими факторами

заболевания — уровнями лактатдегидрогеназы и простат-специфического антигена, и были связаны со снижением общей выживаемости [30]. У больных эзофагеальной плоскоклеточной карциномой уровни M-MDSC коррелировали с размерами опухоли, метастазами в лимфоузлы и со стадией заболевания согласно TNM-классификации. Анализ 3-летней общей выживаемости показал, что MDSC являются предиктором неблагоприятного прогноза у этих пациентов. [24]. У больных немелкоклеточным раком легких повышенные уровни циркулирующих M-MDSC коррелировали с экстраторакальным метастазированием, толерантностью к химиотерапии и снижением безрецидивной выживаемости [25]. Больные меланомой, отвечавшие на лечение ипилимумабом, имели исходно более низкие уровни M-MDSC [31] по сравнению с обнаруженными у пациентов, не отвечавших на терапию. У больных раком грудной железы популяция M-MDSC значительно увеличивалась при прогрессировании заболевания и коррелировала с метастазированием в лимфоузлы и висцеральные органы, что предполагает возможность использования мониторинга уровня этих клеток в качестве простого биомаркера прогрессирования заболевания [32].

Механизмы MDSC-опосредованной иммуносупрессии

MDSC проявляют супрессорную активность в отношении как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Иммуносупрессорная активность MDSC реализуется как при прямом контакте клетка–клетка, так и посредством формирования иммуносупрессорного микроокружения. Механизмы MDSC-опосредованной иммуносупрессии изучены в преclinical исследованиях.

Одним из ключевых факторов, приводящих к нарушению активности T-клеток, является истощение L-аргинина, связанное с повышенной активностью индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) и аргиназы I (Arg1) в MDSC. Снижение уровня L-аргинина приводит к уменьшению экспрессии CD247 (ζ -цепи T-клеточного рецептора (TCR)) и снижению продукции IFN- γ T-клетками [33, 34]. CD247 экспрессируется всеми T-клетками и является ключевым для TCR-опосредованной активации T-клеток. Еще одним следствием истощения аргинина является **блокада клеточного цикла в фазе G0–G1** в T-клетках и снижение белкового синтеза [35].

MDSC также предотвращают T-клеточную активацию секвестрацией цистина и ограничением доступности цистеина. Цистеин не синтезируется T-клетками, а его источником для наивных T-клеток являются антиген-презентирующие клетки (АПК), конвертирующие метионин и цистин в цистеин и осуществляющие экспорт последнего [36]. MDSC конкурируют с АПК за экстраклеточный цистин, ограничивая таким образом способность АПК обеспечивать T-клетки цистеином [37].

Метаболизм L-триптофана в MDSC также способствует T-клеточной супрессии. MDSC экспрессируют индоламин-2,3-диоксигеназу, повышение

активности которой приводит к снижению уровня триптофана и генерации цитотоксических метаболитов. Активность фермента связана с ингибированием Т-клеточной пролиферации, ответов Т-клеток на опухоль-ассоциированные антигены, повышенной склонностью Т-клеток к апоптозу и увеличением количества Т-регуляторных клеток (T reg) [38].

Супрессорную активность в отношении Т-клеток проявляет продуцируемый MDSC оксид азота (NO). NO ингибирует JAK3, STAT5, ERK и AKT, предотвращая IL-2-зависимую передачу сигналов и нарушая, таким образом, генерацию эффекторных Т-клеток и Т-клеток памяти [39]. NO ингибирует внутриклеточные сигнальные белки S-нитрозотиолированием или опосредованно через активацию гуанилат-циклазы и цикло-ГМФ-зависимых киназ [40].

Медиаторами супрессорной активности являются также продуцируемые MDSC активные формы кислорода (АФК). MDSC мышей-опухоленосителей имеют повышенную экспрессию субъединиц NADPH оксидазы (NOX2) gp91, p22 и p47 и продуцируют большее количество АФК по сравнению с MDSC мышей без опухолей [41]. При утрате NOX2 активности, вызванной делецией гена gp91, MDSC утрачивали способность подавлять Т-клеточные ответы и быстро дифференцировались в зрелые макрофаги и ДК. NOX генерирует супероксид, который спонтанно реагирует со множеством молекул и продуцирует разнообразные АФК, включая H₂O₂, гидроксильный радикал, гипохлорную кислоту. У больных с распространенным раком H₂O₂ снижала продукцию цитокинов Т-клетками [42]. Супероксид, взаимодействуя с NO, образует высокоактивный пероксинитрит, который нитрирует/нитрозилирует TCR, препятствуя их связыванию с антиген-МНС комплексами [43].

MDSC оказывают негативное влияние на функциональную активность NK-клеток. Индуцированное MDSC снижение экспрессии CD247 может быть одной из основных причин дисфункции NK-клеток в условиях хронического воспаления. CD247 экспрессируется NK-клетками и является центральной сигнальной субъединицей NKp46, NKp30 и Fcγ RIII (CD16) рецепторов [44]. Liu et al. [45] продемонстрировали способность MDSC подавлять цитотоксичность NK-клеток, экспрессию рецептора NKG2D и продукцию этими клетками IFN-γ *in vitro* и *in vivo*. Установлены снижение экспрессии перфорина в NK-клетках при контакте с MDSC и способность MDSC ограничивать ответ NK-клеток на IL-2 [46].

Накапливаются данные о вкладе MDSC в подавление функциональной активности ДК. *In vitro* продемонстрировано, что число зрелых ДК снижается пропорционально увеличению числа MDSC [47]. По данным Greifengberg et al. [48], обработанные LPS и IFN-γ MDSC ингибировали развитие мышинных ДК. У мышей с гепатоцеллюлярной карциномой продуцируемый MDSC IL-10 вызывал снижение IL-12, продуцируемого ДК [49]. Исследования у больных меланомой показали, что MDSC индуцируют дозозависимое снижение созревания ДК, способность

захватывать антигены, мигрировать и индуцировать Т-клеточную продукцию IFNγ [50].

Еще одним механизмом иммуносупрессии, опосредованной MDSC, является активация и экспансия T reg, играющих центральную роль в индукции толерантности к опухолевым антигенам. Вызванную MDSC индукцию T reg *in vitro* и *in vivo* наблюдали в исследованиях на моделях опухолей. На модели карциномы толстого кишечника показано, что индуцированное IFN-γ повышение продукции TGF-β и IL-10 в MDSC опосредует развитие опухоль-индуцированных CD4+CD25+T reg [51]. *In vivo* исследования у мышей показали, что MDSC-опосредованная индукция T reg нуждается в аргиназе, но является TGFβ-независимой [52]. Pan et al. [53] показали необходимость экспрессии CD40 для MDSC-опосредованной индукции T reg, поскольку CD40-дефицитные MDSC были неспособны поддерживать опухоль-специфическую экспансию T reg.

MDSC причастны к ингибированию миграции Т-клеток. Активация опухоль-реактивных Т-клеток требует входа наивных Т-клеток в дренирующие опухоль лимфоузлы или опухолевое микроокружение. У мышей-опухоленосителей MDSC уменьшали уровни экспрессии L-селектина на наивных Т-клетках, снижая способность их миграции в лимфоузлы [54]. У пациентов с плоскоклеточной карциномой подавление MDSC миграции Т-клеток в опухоль осуществлялось за счет снижения экспрессии на сосудах опухоли E-селектина, взаимодействие Т-клеток с которым является необходимым этапом попадания клеток в опухолевые сайты [55].

MDSC и прогрессирование опухолей

Индуцированная MDSC иммуносупрессия играет важную роль в прогрессировании опухолей. Наряду с этим есть доказательства непосредственного вовлечения MDSC в опухолегенез и метастазирование.

MDSC-опосредованные механизмы, вовлеченные в метастазирование опухолей, изучали на моделях у мышей. У мышей — носителей рака молочной железы 4T1 опухолевые MDSC продуцировали несколько матриксных металлопротеиназ (MMP), опосредующих инвазивность 4T1 клеток *in vitro* и *in vivo* [56]. В MDSC метастатических опухолей отмечено также снижение экспрессии протеазного ингибитора нейтрофильного гранулярного белка, являющегося ингибитором инвазивности и метастазирования [57]. Приводятся доказательства роли MDSC-продуцируемых цитокинов, таких как TGF-β, IL-6, TNFα, в индукции метастазирования [58].

Сообщают о роли MDSC в индукции эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) в первичных опухолевых сайтах. ЭМП связан с приобретением опухолевыми клетками стволовоподобных свойств. MDSC индуцируют стволовость опухолевых клеток и вызывают экспансию популяции опухолевых стволовых клеток. На модели спонтанной меланомы у мышей показано, что MDSC инфильтрируют первичную опухоль при участии CXCL5, и их истощение приводит к снижению ЭМП и значительному уменьшению

метастазирования. *In vitro* показано, что MDSC индуцируют стволовоподобный фенотип опухолевых клеток с вовлечением TGF- β , EGF и HGF сигнальных путей [59]. В клетках опухоли яичника MDSC запускали экспрессию микроРНК-101, что сопровождалось повышением экспрессии генов стволовых клеток и генов, ассоциированных с ЭМП, увеличением стволовости опухолевых клеток и повышением их метастатического потенциала [61]. В эксперименте на модели рака поджелудочной железы у мышей MDSC значительно увеличивали долю альдегид-дегидрогеназа-1-позитивных опухолевых стволовых клеток и повышали экспрессию генов, связанных с ЭМП. Подобный эффект вызывали M-MDSC человека [62].

Обратный процесс — мезенхимально-эпителиальный переход (МЭП) также может осуществляться при участии MDSC. MDSC и другие лимфоидные клетки способны инфильтрировать дистантные сайты, создавая благоприятное микроокружение для формирования метастазов — премеастигическую нишу. Gao et al. [60] показали, что M-MDSC накапливались в премеастигических легких у мышей со спонтанным раком грудной железы и секретировали экстраклеточный матриксный протеогликан версикан. Версикан стимулировал МЭП метастатических опухолевых клеток посредством снижения уровня p-Smad2, приводя к увеличению клеточной пролиферации и ускоренному метастазированию. Анализ клинических образцов показал увеличенную экспрессию версикана в метастатических легких больных раком грудной железы.

Рекрутированные в опухоль MDSC вовлечены также в процессы ангиогенеза. Ингибирование инфильтрации MDSC опухолевых сайтов приводило к подавлению опухолевого ангиогенеза [63]. Важным механизмом, посредством которого MDSC могут индуцировать опухолевую неоваскуляризацию, является секреция MMP-9, вызывающая повышение биодоступности VEGF в опухолевом микроокружении [64]. Значимым проангиогенным фактором, секретлируемым MDSC в опухолевых сайтах, является *bombina variegata* пептид 8 (Bv8). Антитела к Bv8 ингибировали рост некоторых опухолей у мышей и подавляли ангиогенез [65].

MDSC могут содействовать опухолегенезу путем дифференцировки в типы клеток, поддерживающих опухолевый рост и метастазирование. MDSC способны дифференцироваться в фибробластоподобные MDSC, которые подавляют Т-клеточные ответы и могут индуцировать ангиогенез [66]. В условиях гипоксии наблюдали дифференцировку опухоль-инфильтрирующих MDSC в опухоль-ассоциированные макрофаги (TAM). Ответственным за указанный эффект является гипоксия-индуцируемый фактор 1 α [67]. MDSC, изолированные из костного мозга мышей-опухоленосителей с костными метастазами, способны дифференцироваться в функциональные остеокласты *in vitro* и *in vivo* [68]. Остеокласты ответственны за большую часть разрушений при остеоллизе, который облегчает рост и формирование костных метастазов. Показано, что для дифференцировки MDSC в остеокласты

необходимы сигналы клеток костного мозга и костных метастазов [69].

MDSC-НАПРАВЛЕННЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ

Доказанная связь MDSC с опухолегенезом и многочисленность механизмов реализации этой связи сделали эти клетки привлекательной терапевтической мишенью. Рассматривают несколько MDSC-направленных подходов: индукцию их дифференцировки в зрелые миелоидные клетки, блокирование образования и миграции, снижение численности клеток, ингибирование супрессорной активности.

Дифференцировка MDSC

Стимуляция дифференцировки MDSC в зрелые миелоидные клетки, лишённые иммуносупрессорной активности, является многообещающей стратегией. Дифференцировку MDSC в ДК и макрофаги наблюдали *in vitro* и *in vivo* при применении алл-трансретиноевой кислоты (ATRA) [70, 71]. ATRA инициирует дифференцировку MDSC в зрелые миелоидные клетки посредством индукции экспрессии глутатионсинтазы в MDSC, что приводит к продукции сквэнджера активных форм кислорода-глутатиона [72]. Эффект ATRA был оценен у 18 больных метастатической почечно-клеточной карциномой с увеличенным содержанием MDSC. Применение ATRA значительно снижало число MDSC у пациентов с высокой концентрацией ATRA (>150 нг/мл), но не с концентрацией ниже 135 нг/мл [73]. У больных распространенным мелкоклеточным раком применение ATRA вызывало двукратное снижение MDSC и улучшало иммунный ответ на вакцинацию [74]. Витамин D3 также способен увеличивать дифференцировку миелоидных клеток. В исследовании IB фазы лечение витамином D3 в дозе 60 мкг/день больных плоскоклеточным раком головы и шеи снижало число супрессорных CD34+-клеток (CD11b+CD33+CD14-HLA-DR-), увеличивало экспрессию HLA-DR и приводило к повышению уровней IL-12 и IFN- γ в плазме крови [75]. Дифференцировку MDSC в зрелые миелоидные клетки регистрировали *in vitro* при действии ультранизких доз паклитакселя [76]. Индукцию дифференцировки и снижение иммуносупрессивной активности MDSC наблюдали также при внутриопухолевых инъекциях иммуностимулирующих CpG олигонуклеотидов [77].

Блокирование образования и миграции MDSC

Тирозин-киназный путь передачи сигнала вовлечен в стимуляцию дифференцировки ранних миелоидных клеток в MDSC. Так, активация внутриклеточного сигнального трансдуктора и активатора транскрипции 3 (STAT3) стимулирует экспрессию генов пролиферации незрелых клеток и индуцирует их трансформацию в MDSC [78]. Соединения, блокирующие активацию STAT3, анализируют как потенциальные противоопухолевые агенты. Мультикиназный ингибитор сунитиниб имеет многочисленные цели, такие как PDGFR, VEGFR и c-kit, связанные с переходом MDSC в иммуносупрессивный фенотип. Лечение сунитинибом вызывало снижение уровня MDSC у больных

почечно-клеточной карциномой. Эффект сопровождался повышением функциональной активности Th1-лимфоцитов и снижением числа T reg [79, 80].

Ингибиторный эффект на JAK2/STAT3 сигнальный путь оказывают производные куркумина [81]. У пациентов с распространенным раком легких кукурбитагин В снижал количество Lin-HLA-DR-CD33+ незрелых миелоидных клеток и увеличивал уровень Lin-HLA-DR+CD33+ зрелых миелоидных клеток [82].

Рассматриваются также подходы к блокированию мобилизации MDSC из костного мозга в циркуляцию. Показано, что бисфосфонаты вызывают снижение пренилирования белков, таких как MMP-9. Снижение пренилирования MMP9 влияет на расщепление c-kit и снижает мобилизацию MDSC из костного мозга [83]. У мышей-опухоленосителей лечение золедроновой кислотой препятствовало внутриопухолевому накоплению MDSC, подавляло опухолевый рост и вызывало повышение уровня IFN- γ [84].

Снижение миграции MDSC в опухолевые сайты наблюдали при применении ингибиторов COX-2. На модели глиомы у мышей показано, что лечение ацетилсалициловой кислотой снижало уровень MDSC-привлекающего хемокина CCL2 в опухолевом микроокружении и уменьшало количество MDSC в костном мозге и микроокружении [85]. В исследовании Obermajer et al. [86] показано, что PGE-2 привлекает MDSC в асцитное микроокружение у больных раком яичников. PGE-2 индуцирует экспрессию CXCR4 опухоль-ассоциированными MDSC и влияет на продукцию лиганда данного рецептора. Уровень MDSC тесно коррелировал с уровнями CXCL12 и PGE-2 в асцитической жидкости. Ингибирование COX-2 или подавление PGE-2 рецепторов MDSC снижало экспрессию CXCR4 и чувствительность MDSC к CXCL12.

Недавние исследования показали, что важную роль в генерации и рекрутировании MDSC в опухоли играют белки S100A8 и S100A9. По данным Cheng et al. [87], факторы опухолевого происхождения индуцируют STAT3-зависимое повышение S100A9 в миелоидных предшественниках, что приводит к ингибированию дифференцировки MDSC в ДК и их накоплению. Sinha et al. [88] показали, что S100A8/A9 не только экспрессируются MDSC, но также имеют S100A8/A9-связывающие сайты. Связывание опосредованно карбоксилированными гликанами и рецептором конечных продуктов гликозилирования (RAGE). Лечение мышей-опухоленосителей антителами против карбоксилированных гликанов снижало рекрутирование MDSC и их аккумуляцию в сыворотке и вторичных лимфоидных органах. S100A8/A9 служат в качестве аутокринной петли обратной связи, которая поддерживает накопление MDSC в опухолях. Тасквинимод, производное хинолин-3-карбоксамиды, блокирующий взаимодействие S100A9 с RAGE и Toll-подобным рецептором 4, снижал накопление MDSC, модулировал локальный противоопухолевый ответ, снижал опухолевый рост и метастазирование [89].

Снижение уровня MDSC

Известно, что ряд химиотерапевтических препаратов, таких как доксорубин и циклофосфамид, вызывают повышение уровней MDSC в периферической крови [90]. В то же время у некоторых препаратов обнаружен цитотоксический эффект в отношении этих клеток. Гемцитабин специфически снижал число MDSC в селезенке животных с опухолями больших размеров пяти линий опухолей, не влияя существенно на число CD4+-Т-клеток, CD8+-Т-клеток, NK-клеток, макрофагов или В-клеток. Вызванное гемцитабином снижение MDSC улучшало индуцированные иммунотерапией противоопухолевые ответы [91]. Le et al. [92] сообщают о значительном ингибировании опухолевого роста и снижении уровня MDSC в селезенке при лечении гемцитабином, начатом в ранние сроки (5-е сутки) после инокуляции опухолевых клеток. Супрессию MDSC наблюдали также в костном мозге и крови через 24 и 48 часов после введения гемцитабина в поздние сроки после инокуляции (20–25-е сут). Значительное снижение незрелых MDSC с фенотипом Lin-HLA-DR-CD11b+ наблюдали у больных распространенным раком поджелудочной железы, получавших гемцитабин и капецитабин вместе с вакциной GV1001 и GM-CSF в качестве адьюванта [93].

MDSC-специфическую цитотоксичность проявляет также пиримидиновый аналог 5-фторурацил (5-FU). У мышей-опухоленосителей 5-FU приводил к снижению числа супрессорных клеток в селезенке и паренхиме опухоли, не оказывая существенного эффекта на Т-, В-, NK-клетки и ДК. 5-FU вызывал более значительное истощение MDSC по сравнению с гемцитабином и селективно индуцировал апоптотическую гибель этих клеток *in vitro* и *in vivo*. Элиминация MDSC 5-FU приводила к увеличению продукции IFN- γ опухоль-специфическими CD8+-Т-клетками, инфильтрирующими опухоль, и стимулировала зависимый от Т-клеток противоопухолевый ответ *in vivo* [94]. Применение низких доз 5-FU на ранней стадии у мышей-носителей меланомы B16F10 вызывало снижение системного и легочного накопления MDSC, подавляло образование метастазов в легкие и увеличивало выживаемость животных [95]. Селективную элиминацию и поляризацию MDSC в сторону M1-подобного фенотипа наблюдали при лечении мышей-опухоленосителей доцетакселом [96].

В недавнем исследовании Qin H. et al. [97] истощение гранулоцитарной и моноцитарной субпопуляций MDSC в опухоли было достигнуто с помощью Fc-пептидного белка слияния (пептидного тела), специфически нацеленного на MDSC и не влияющего на другие иммунные клетки, такие как ДК. Внутривенное введение пептидного тела полностью истощало опухолевые, селезеночные и циркулирующие субпопуляции MDSC. Лечение пептидным телом мышей-опухоленосителей приводило к ингибированию опухолевого роста, превосходящему наблюдаемый при применении моноклональных антител к Gr1. Эффект пептидного тела предположительно реализовался

через семейство белков S100, экспрессируемых на поверхности MDSC.

Специфический MDSC-направленный эффект может быть достигнут при применении РНК-аптамеров. Применение РНК-аптамера, способного блокировать IL-4R α , экспрессируемого на поверхности MDSC мышей-опухоленосителей и онкологических больных [98, 99], приводил к апоптозу MDSC, усилению Т-клеточной инфильтрации и задержке опухолевого роста у мышей-опухоленосителей [100].

Блокирование супрессорной активности MDSC

Значительное число исследований посвящено изучению эффектов препаратов, ингибирующих активность Arg1 и iNOS супрессорных клеток. К числу таких препаратов относят ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (PDE-5 ингибиторы), которые уже используются для лечения эректильной дисфункции, легочной гипертензии и гипертрофии сердца. На моделях опухолей у мышей показано, что ингибиторы PDE-5 вызывают снижение экспрессии Arg1, iNOS и IL-4 α в MDSC, приводя к восстановлению цитотоксической активности Т-клеток [101]. Снижение количества и подавление супрессорной активности MDSC у мышей с меланомой, получавших силденафил, приводило к частичному восстановлению экспрессии ζ -цепи TCR в Т-клетках и значительному повышению выживаемости [102]. У пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи лечение тадалафилом существенно снижало уровни MDSC и T reg в крови и опухоли и увеличивало число циркулирующих опухоль-специфических CD8 $^{+}$ -Т-клеток [103]. У пациента с конечной стадией множественной миеломы, рефрактерной к леналидомиду, ингибитор PDE5 тадалафил подавлял функциональную активность MDSC и вызывал существенный и длительный антимиеломный иммунный и клинический ответ [104]. Способность тадалафила улучшать ответ на леналидомид и дексаметазон у больных с множественной миеломой тестируется в настоящее время в исследовании II фазы (NCT01374217).

С ингибированием активности Arg и NOS связано фармакологическое действие нитроаспиринов. Применение нитроаспирина у мышей-опухоленосителей

нормализовало иммунный статус, повышало число и функциональную активность Т-лимфоцитов, специфичных к опухолевым антигенам, и усиливало превентивную и терапевтическую эффективность противоопухолевой вакцинации [105].

Проведены также исследования способности физиологического ингибитора Arg1 N-гидрокси-L-аргинина (NOHA) подавлять активность MDSC. В экспериментах на линии клеток В-клеточной лимфомы A20 показано, что применение NOHA вызывало ингибирование MDSC-опосредованной экспансии T reg и устраняло опухоль-индуцированную иммунную толерантность [52]. Снижение экспрессии Arg1 в MDSC, которое наблюдали также при лечении ингибиторами COX-2, сопровождалось усилением опосредованных Т-клетками противоопухолевых ответов [106]. Лечение мышей — носителей легочной карциномы 3LL ингибитором COX-2 sc-58125 вызывало полную блокаду экспрессии Arg1 в опухоли и приводило к статистически значимому снижению объема опухоли. Эффект отсутствовал у иммунодефицитных мышей. [107]. У мышей с мезотелиомой ингибитор COX-2 целекоксиб снижал уровень опухоль-инфильтрирующих MDSC и потенцировал иммунотерапию на основе ДК. Авторы наблюдали снижение уровней АФК и NO в MDSC, свидетельствующее о нарушении функциональной активности этих клеток [108].

Быстрый рост числа исследований, изучающих подходы к снижению уровня и/или активности MDSC, вселяет надежду на скорое внедрение направленных на MDSC стратегий в клиническую практику с целью повышения эффективности иммунотерапии онкологических больных, а также потенцирования эффектов стандартных методов противоопухолевого лечения. Клинические испытания, нацеленные на выявление способности определенных соединений ингибировать MDSC и усиливать противоопухолевый иммунитет, в настоящее время проходят такие препараты, как ATRA, PDE5 ингибиторы, нитроаспирины, ингибиторы тирозинкиназы. Дальнейшее понимание биологии MDSC и их роли в прогрессировании опухолей будут содействовать развитию новых и выявлению наиболее эффективных MDSC-направленных стратегий.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Gabrilovich D. I.* Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system / D. I. Gabrilovich, S. Nagaraj // *Nat. Rev. Immunol.* — 2009. — Vol. 9, N 3. — P. 162–174.
2. *Ostrand-Rosenberg S.* Myeloid-derived suppressor cells: more mechanisms for inhibiting antitumor immunity / S. Ostrand-Rosenberg // *Cancer Immunol. Immunother.* — 2010. — Vol. 59, N 10. — P. 1593–1600.
3. *Myeloid-derived suppressor cells: paradoxical roles in infection and immunity* / J. Dai, M. El/ Gazzar, G.Y. Li et al. // *J. Innate Immun.* — 2015. — Vol. 7, N 2. — P. 116–126.
4. *Paving the Road to Tumor Development and Spreading: Myeloid-Derived Suppressor Cells are Ruling the Fate* / Y. Meirrow, J. Kanterman, M. Baniyash // *Front. Immunol.* — 2015. — Vol. 6. — P. 523.
5. *Montero A. J.* Myeloid-derived suppressor cells in cancer: therapeutic, predictive, and prognostic implications / C. M. Diaz-Montero, J. Finke, A. J. Montero // *Semin Oncol.* — 2014. — Vol. 41, N 2. — P. 174–84.
6. *Maenhout S. K.* Location, location, location: functional and phenotypic heterogeneity between tumor-infiltrating and non-infiltrating myeloid-derived suppressor cells / S. K. Maenhout, K. Thielemans, J. L. Aerts // *Oncoimmunology.* — 2014. — Vol. 3, N 10. — P. 956579.
7. *Montero A. J.* Myeloid-derived suppressor cells in cancer patients: a clinical perspective / A. J. Montero, C. M. Diaz-Montero, C. E. Kyriakopoulos // *J. Immunother.* — 2012. — Vol. 35, N 2. — P. 107–115.

8. *Najjar Y. G.* Clinical perspectives on targeting of myeloid derived suppressor cells in the treatment of cancer / Y. G. Najjar, J. H. Finke // *Front. Oncol.* — 2013. — Vol. 3. — P. 49.
9. *Myeloid-derived* suppressor cell heterogeneity in human cancers / S. Solito, I. Marigo, L. Pinton et al. // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 2014. — Vol. 1319. — P. 47–65.
10. *Circulating* and tumor-infiltrating myeloid-derived suppressor cells in patients with colorectal carcinoma / B. Zhang, Z. Wang, L. Wu et al. // *PLoS One.* — 2013. — Vol. 8, N 2. — P. 57114.
11. *Elevated* myeloid-derived suppressor cells in pancreatic, esophageal and gastric cancer are an independent prognostic factor and are associated with significant elevation of the Th2 cytokine interleukin-13 / R. F. Gabitass, N. E. Annels, D. D. Stocken et al. // *Cancer Immunol. Immunother.* — 2011. — Vol. 60, N 10. — P. 1419–1430.
12. *A human* promyelocytic-like population is responsible for the immune suppression mediated by myeloid-derived suppressor cells / S. Solito, E. Falisi, C.M. Diaz-Montero et al. // *Blood.* — 2011. — Vol. 118, N 8. — P. 2254–2265.
13. *MUC1* vaccine for individuals with advanced adenoma of the colon: a cancer immunoprevention feasibility study / T. Kimura, J. R. McKolanis, L. A. Dzubinski et al. // *Cancer Prev. Res.* — 2013. — Vol. 6, N 1. — P. 18–26.
14. *Changes* in dendritic cell phenotype after a new high-dose weekly schedule of interleukin-2 therapy for kidney cancer and melanoma / S. E. Finkelstein, T. Carey, I. Fricke et al. // *J. Immunother.* — 2010. — Vol. 33, N 8. — P. 817–827.
15. *Phase 2* study of neoadjuvant treatment with NOV-002 in combination with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel in patients with HER-2 negative clinical stage II–IIIc breast cancer / A. J. Montero, C. M. Diaz-Montero, Y.E. Deutsch et al. // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2012. — Vol. 132, N 1. — P. 215–223.
16. *Population* alterations of L-arginase- and inducible nitric oxide synthase-expressed CD11b+/CD14/CD15+/CD33+ myeloid-derived suppressor cells and CD8+ T lymphocytes in patients with advanced-stage non-small cell lung cancer / C. Y. Liu, Y. M. Wang, C. L. Wang et al. // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* — 2010. — Vol. 136, N 1. — P. 35–45.
17. *Psychological* stress is associated with altered levels of myeloid-derived suppressor cells in breast cancer patients / B. L. Mundy-Bosse, L. M. Thornton, H. C. Yang et al. // *Cell. Immunol.* — 2011. — Vol. 270, N 1. — P. 80–87.
18. *Myeloid-derived* suppressor cells in the peripheral blood of cancer patients contain a subset of immature neutrophils with impaired migratory properties / S. Brandau, S. Trellakis, K. Bruderek et al. // *J. Leukoc. Biol.* — 2011. — Vol. 89, N 2. — P. 311–317.
19. *Increased* levels of granulocytic myeloid-derived suppressor cells in peripheral blood and tumour tissue of pancreatic cancer patients / Y. S. Khaled, B. J. Ammori, E. Elkord et al. // *J. Immunol. Res.* — 2014. — Vol. 2014. — P. 879–897.
20. *Wang L.* Increased myeloid-derived suppressor cells in gastric cancer correlate with cancer stage and plasma S100A8/A9 proinflammatory proteins / L. Wang, E.W. Chang, S. C. Wong, // *J Immunol.* — 2013. — Vol. 190, N 2. — P. 794–804.
21. *Blood* CD33(+)/HLA-DR(-) myeloid-derived suppressor cells are increased with age and a history of cancer / C. P. Verschoor, J. Johnstone, J. Millar et al. // *J. Leukoc. Biol.* — 2013. — Vol. 93, N 4. — P. 633–637.
22. *The clinical* and prognostic significance of CD14+HLA-DR-/low myeloid-derived suppressor cells in hepatocellular carcinoma patients receiving radiotherapy / D. Wang, G. An, S. Xie et al. // *Tumour Biol.* — 2016. [В печати]
23. *Circulating* myeloid-derived suppressor cells in patients with pancreatic cancer / X. D. Xu, J. Hu, M. Wang et al. // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* — 2016. — Vol. 15, N 1. — P. 99–105.
24. *Circulating* CD14(+)/HLA-DR(-/low) myeloid-derived suppressor cell is an indicator of poor prognosis in patients with ESCC / H. Huang, G. Zhang, G. Li et al. // *Tumour Biol.* — 2015. — Vol. 36, N 10. — P. 7987–7996.
25. *Increased* CD14(+)/HLA-DR (-/low) myeloid-derived suppressor cells correlate with extrathoracic metastasis and poor response to chemotherapy in non-small cell lung cancer patients / A. Huang, B. Zhang, B. Wang et al. // *Cancer Immunol. Immunother.* — 2013. — Vol. 62, N 9. — P. 1439–1451.
26. *STAT3* regulates arginase-I in myeloid-derived suppressor cells from cancer patients / D. Vasquez-Dunddel, F. Pan, Q. Zeng et al. // *J Clin. Invest.* — 2013. — Vol. 123, N 4. — P. 1580–1589.
27. *The prognostic* effects of tumor infiltrating regulatory T cells and myeloid derived suppressor cells assessed by multi-color flow cytometry in gastric cancer patients / H. S. Choi, S. Y. Ha, H.M Kim et al. // *Oncotarget.* — 2016. — Vol. 7, N 7. — P. 7940–7951.
28. *Myeloid-derived* suppressor cells inhibit T cell proliferation in human extranodal NK/T cell lymphoma: a novel prognostic indicator / H. Zhang, Z.L. Li, S.B. Ye et al. // *Cancer Immunol Immunother.* — 2015. — Vol. 64, N 12. — P. 1587–1599.
29. *Multipeptide* immune response to cancer vaccine IMA901 after single-dose cyclophosphamide associates with longer patient survival / S. Walter, T. Weinschenk, A. Stenzl et al. // *Nat. Med.* — 2012. — Vol. 18, N 8. — P. 1254–1261.
30. *Correlation* between frequencies of blood monocytic myeloid-derived suppressor cells, regulatory T cells and negative prognostic markers in patients with castration-resistant metastatic prostate cancer / M. Idorn, T. Kullgaard, P. Kongsted et al. // *Cancer Immunol. Immunother.* — 2014. — Vol. 63, N 11. — P. 1177–1187.
31. *Frequencies* of circulating MDSC correlate with clinical outcome of melanoma patients treated with ipilimumab / C. Meyer, L. Cagnon, C.M. Costa-Nunes et al. // *Cancer Immunol. Immunother.* — 2014. — Vol. 63, N 3. — P. 247–257.
32. *Systemic* Monocytic-MDSCs Are Generated from Monocytes and Correlate with Disease Progression in Breast Cancer Patients / C. Bergenfelz, A. M. Larsson, K. von Stedingk et al. // *PLoS One.* — 2015. — Vol. 10, N 5. — P. 0127028.
33. *Regulation* of T cell receptor CD3zeta chain expression by L-arginine / P. C. Rodriguez, A. H. Zea, K. S. Culotta et al. // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277, N 24. — P. 21123–21129.
34. *Arginase*, prostaglandins, and myeloid-derived suppressor cells in renal cell carcinoma / A. C. Ochoa, A. H. Zea, C. Hernandez, P. C. Rodriguez et al. // *Clin. Cancer Res.* — 2007. — Vol. 13, N 2 (Suppl). — P. 721s–726s.
35. *L-arginine* availability regulates T-lymphocyte cell-cycle progression / P.C. Rodriguez, D.G. Quiceno, A.C. Ochoa // *Blood.* — 2007. — Vol. 109, N 4. — P. 1568–1573.
36. *Antigen-presenting* dendritic cells provide the reducing extracellular microenvironment required for T lymphocyte activation / G. Angelini, S. Gardella, M. Ardy et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2002. — Vol. 99, N 3. — P. 1491–1496.

37. *Myeloid-derived* suppressor cells inhibit T-cell activation by depleting cystine and cysteine / M. K. Srivastava, P. Sinha, V. K. Clements et al. // *Cancer Res.* — 2010. — Vol. 70, N 1. — P. 68–77.
38. *Myeloid-derived* suppressor cells suppress antitumor immune responses through IDO expression and correlate with lymph node metastasis in patients with breast cancer / J. Yu, W. Du, F. Yan // *J. Immunol.* — 2013. — Vol. 190, N 7. — P. 3783–3797.
39. *Myeloid* suppressor lines inhibit T cell responses by an NO-dependent mechanism / A. Mazzoni, V. Bronte, A. Visintin et al. // *J. Immunol.* — 2002. — Vol. 168, N 2. — P. 689–695.
40. *Serafini P.* Myeloid derived suppressor cells in physiological and pathological conditions: the good, the bad, and the ugly / P. Serafini // *Immunol. Res.* — 2013. — Vol. 57, N 1/3. — P. 172–184.
41. *Mechanism* regulating reactive oxygen species in tumor-induced myeloid-derived suppressor cells / C. A. Corzo, M. J. Cotter, P. Cheng et al. // *J. Immunol.* — 2009. — Vol. 182, N 9. — P. 5693–5701.
42. *Schmielau J.* Activated granulocytes and granulocyte-derived hydrogen peroxide are the underlying mechanism of suppression of t-cell function in advanced cancer patients / J. Schmielau, O. J. Finn // *Cancer Res.* — 2001. — Vol. 61, N 12. — P. 4756–4760.
43. *Mechanism* of T cell tolerance induced by myeloid-derived suppressor cells / S. Nagaraj, A. G. Schrum, H. I. Cho et al. // *J. Immunol.* — 2010. — Vol. 184, N 6. — P. 3106–3116.
44. *A common* pathway mediated through Toll-like receptors leads to T- and natural killer-cell immunosuppression / I. Vaknin, L. Blinder, L. Wang et al. // *Blood.* — 2008. — Vol. 111, N 3. — P. 1437–1447.
45. *Cancer-expanded* myeloid-derived suppressor cells induce anergy of NK cells through membrane-bound TGF-beta 1 / H. Li, Y. Han, Q. Guo et al. // *J. Immunol.* — 2009. — Vol. 182, N 1. — P. 240–249.
46. *Expansion* of spleen myeloid suppressor cells represses NK cell cytotoxicity in tumor-bearing host / C. Liu, S. Yu, J. Kappes et al. // *Blood.* — 2007. — Vol. 109, N 10. — P. 4336–4342.
47. *Prostaglandin E2* promotes tumor progression by inducing myeloid-derived suppressor cells / P. Sinha, V. K. Clements, A. M. Fulton, S. Ostrand-Rosenberg et al. // *Cancer Res.* — 2007. — Vol. 67, N 9. — P. 4507–4513.
48. *Myeloid-derived* suppressor cell activation by combined LPS and IFN-gamma treatment impairs DC development / V. Greifenberg, E. Ribechini, S. Russner, M.B. Lutz // *Eur. J. Immunol.* — 2009. — Vol. 39, N 10. — P. 2865–2876.
49. *Up-regulated* myeloid-derived suppressor cell contributes to hepatocellular carcinoma development by impairing dendritic cell function / C. E. Hu, J. Gan, R. D. Zhang et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 46, N 2. — P. 156–64.
50. *Myeloid-derived* suppressor cells impair the quality of dendritic cell vaccines / I. Poschke, Y. Mao, L. Adamson et al. // *Cancer Immunol. Immunother.* — 2012. — Vol. 61, N 6. — P. 827–838.
51. *Gr-1+CD115+* immature myeloid suppressor cells mediate the development of tumor-induced T regulatory cells and T-cell anergy in tumor-bearing host / B. Huang, P. Y. Pan, Q. Li et al. // *Cancer Res.* — 2006. — Vol. 66, N 2. — P. 1123–1131.
52. *Myeloid-derived* suppressor cells promote cross-tolerance in B-cell lymphoma by expanding regulatory T cells / P. Serafini, S. Mgebhoff, K. Noonan, I. Borrello // *Cancer Res.* — 2008. — Vol. 68, N 13. — P. 5439–5449.
53. Immune stimulatory receptor CD40 is required for T-cell suppression and T regulatory cell activation mediated by myeloid-derived suppressor cells in cancer / P. Y. Pan, G. Ma, K. J. Weber et al. // *Cancer Res.* — 2010. — Vol. 70, N 1. — P. 99–108.
54. *Myeloid-derived* suppressor cells down-regulate L-selectin expression on CD4+ and CD8+ T cells / E. M. Hanson, V. K. Clements, P. Sinha et al. // *J. Immunol.* — 2009. — Vol. 183, N 2. — P. 937–944.
55. *Nitric oxide-producing* myeloid-derived suppressor cells inhibit vascular E-selectin expression in human squamous cell carcinomas / A. E. Gehad, M. K. Lichtman, C. D. Schmults et al. // *J. Invest. Dermatol.* — 2012. — Vol. 132, N 11. — P. 2642–2651.
56. *Abrogation* of TGF beta signaling in mammary carcinomas recruits Gr-1+CD11b+ myeloid cells that promote metastasis / L. Yang, J. Huang, X. Ren et al. // *Cancer Cell.* — 2008. — Vol. 13, N 1. — P. 23–35.
57. *Identification* of a myeloid-derived suppressor cell cystatin-like protein that inhibits metastasis / A. M. Boutt , D. B. Friedman, M. Bogyo et al. // *FASEB J.* — 2011. — Vol. 25, N 8. — P. 2626–2637.
58. *Regulation* of tumor metastasis by myeloid-derived suppressor cells / Condamine, I. Ramachandran, J.I. Youn, D.I. Gabrilovich // *Annu Rev. Med.* — 2015. — Vol. 66. — P. 97–110.
59. *Mesenchymal* Transition and Dissemination of Cancer Cells Is Driven by Myeloid-Derived Suppressor Cells Infiltrating the Primary Tumor / B. Toh, X. Wang, Jo Keeble et al. // *PLoS Biol.* — 2011. — Vol. 9, N 9. — P. 1001162.
60. *Myeloid* progenitor cells in the premetastatic lung promote metastases by inducing mesenchymal to epithelial transition / D. Gao, N. Joshi, H. Choi et al. // *Cancer Res.* — 2012. — Vol. 72, N 6. — P. 1384–1394.
61. *Myeloid-derived* suppressor cells enhance stemness of cancer cells by inducing microRNA101 and suppressing the corepressor CtBP2 / T. X. Cui, I. Kryczek, L. Zhao et al. // *Immunity.* — 2013. — Vol. 39, N 3. — P. 611–621.
62. *Tumor-induced* STAT3 activation in monocytic myeloid-derived suppressor cells enhances stemness and mesenchymal properties in human pancreatic cancer / R. Z. Panni, D. E. Sanford, B. A. Belt et al. // *Cancer Immunol Immunother.* — 2014. — Vol. 63, N 5. — P. 513–528.
63. *Reversion* of immune tolerance in advanced malignancy: modulation of myeloid-derived suppressor cell development by blockade of stem-cell factor function / P.Y. Pan, G.X. Wang, B. Yin et al. // *Blood.* — 2008. — Vol. 111, N 1. — P. 219–228.
64. *HIF1alpha* induces the recruitment of bone marrow-derived vascular modulatory cells to regulate tumor angiogenesis and invasion / R. Du, K. V. Lu, C. Petritsch et al. // *Cancer Cell.* — 2008. — Vol. 13, N 3. — P. 206–220.
65. *Bv8* regulates myeloid-cell-dependent tumour angiogenesis / F. Shojaei, X. Wu, C. Zhong et al. // *Nature.* — 2007. — Vol. 450, N 7171. — P. 825–831.
66. *Fibrocytes* represent a novel MDSC subset circulating in patients with metastatic cancer / H. Zhang, I. Maric, M. J. Di-Prima et al. // *Blood.* — 2013. — Vol. 122, N 7. — P. 1105–1113.
67. *HIF-1 * regulates function and differentiation of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment / C. A. Corzo, T. Condamine, L. Lu et al. // *J. Exp. Med.* — 2010. — Vol. 207, N 11. — P. 2439–2453.

68. *Myeloid-derived* suppressor cells function as novel osteoclast progenitors enhancing bone loss in breast cancer / A. Sawant, J. Deshane, J. Jules et al. // *Cancer Res.* — 2013. — Vol. 73, N 2. — P. 672–682.
69. *Sawant A.* Myeloid-derived suppressor cells as osteoclast progenitors: a novel target for controlling osteolytic bone metastasis / A. Sawant, S. Ponnazhagan // *Cancer Res.* — 2013. — Vol. 73, N 15. — P. 4606–4610.
70. *Increased* production of immature myeloid cells in cancer patients: a mechanism of immunosuppression in cancer / B. Almand, J. I. Clark, E. Nikitina et al. // *J. Immunol.* — 2001. — Vol. 166, N 1. — P. 678–689.
71. *All-trans-retinoic acid* eliminates immature myeloid cells from tumor-bearing mice and improves the effect of vaccination / S. Kusmartsev, F. Cheng, B. Yu et al. // *Cancer Res.* — 2003. — Vol. 63, N 15. — P. 4441–4449.
72. *Mechanism of all-trans retinoic acid* effect on tumor-associated myeloid-derived suppressor cells / Y. Nefedova, M. Fishman, S. Sherman et al. // *Cancer Res.* — 2007. — Vol. 67, N 22. — P. 11021–11028.
73. *All-trans-retinoic acid* improves differentiation of myeloid cells and immune response in cancer patients / N. Mirza, M. Fishman, I. Fricke et al. // *Cancer Res.* — 2006. — Vol. 66, N 18. — P. 9299–9307.
74. *Therapeutic* regulation of myeloid-derived suppressor cells and immune response to cancer vaccine in patients with extensive stage small cell lung cancer / C. Iclozan, S. Antonia, A. Chiappori et al. // *Cancer Immunol. Immunother.* — 2013. — Vol. 62, N 5. — P. 909–918.
75. *Phase 1B study* to improve immune responses in head and neck cancer patients using escalating doses of 25-hydroxyvitamin D3 / D. M. Lathers, J. I. Clark, N. J. Achille et al. // *Cancer Immunol. Immunother.* — 2004. — Vol. 53, N 5. — P. 422–430.
76. *Paclitaxel* promotes differentiation of myeloid-derived suppressor cells into dendritic cells in vitro in a TLR4-independent manner / T. Michels, G. V. Shurin, H. Naiditch et al. // *J. Immunotoxicol.* — 2012. — Vol. 9, N 3. — P. 292–300.
77. *Intratumoral* injection of CpG oligonucleotides induces the differentiation and reduces the immunosuppressive activity of myeloid-derived suppressor cells / Y. Shiota, H. Shiota, D. M. Klinman // *J. Immunol.* — 2012. — Vol. 188, N 4. — P. 1592–1599.
78. *Therapeutic* targeting of myeloid-derived suppressor cells / S. Ugel, F. Delpozzi, G. Desantis et al. // *Curr. Opin. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 9, N 4. — P. 470–481.
79. *Sunitinib* reverses type-1 immune suppression and decreases T-regulatory cells in renal cell carcinoma patients / J. H. Finke, B. Rini, J. Ireland J. et al. // *Clin. Cancer Res.* — 2008. — Vol. 14, N 20. — P. 6674–6682.
80. *Sunitinib* mediates reversal of myeloid-derived suppressor cell accumulation in renal cell carcinoma patients / J. S. Ko, A. H. Zea, B. I. Rini et al. // *Clin. Cancer Res.* — 2009. — Vol. 15, N 6. — P. 2148–2157.
81. The small molecule curcumin analog FLLL32 induces apoptosis in melanoma cells via STAT3 inhibition and retains the cellular response to cytokines with antitumor activity / M. A. Bill, J. R. Fuchs, C. Li et al. // *Mol. Cancer.* — 2010. — Vol. 9. — P. 165.
82. *Cucurbitacin B* regulates immature myeloid cell differentiation and enhances antitumor immunity in patients with lung cancer / P. Lu, B. Yu, J. Xu // *Cancer Biother. Radiopharm.* — 2012. — Vol. 27, N 8. — P. 495–503.
83. *Recruitment* of stem and progenitor cells from the bone marrow niche requires MMP-9 mediated release of kit-ligand / B. Heissig, K. Hattori, S. Dias et al. // *Cell.* — 2002. — Vol. 109, N 5. — P. 625–637.
84. *Pancreatic* adenocarcinoma induces bone marrow mobilization of myeloid-derived suppressor cells which promote primary tumor growth / M. R. Porembka, J. B. Mitchem, B. A. Belt et al. // *Cancer Immunol. Immunother.* — 2012. — Vol. 61, N 9. — P. 1373–1385.
85. *COX-2* blockade suppresses gliomagenesis by inhibiting myeloid-derived suppressor cells / M. Fujita, G. Kohanbash, W. Fellows-Mayle et al. // *Cancer Res.* — 2011. — Vol. 71, N 7. — P. 2664–2674.
86. *PGE(2)-induced* CXCL12 production and CXCR4 expression controls the accumulation of human MDSCs in ovarian cancer environment / N. Obermajer, R. Muthuswamy, K. Odunsi et al. // *Cancer Res.* — 2011. — Vol. 71, N 24. — P. 7463–7470.
87. *Inhibition* of dendritic cell differentiation and accumulation of myeloid-derived suppressor cells in cancer is regulated by S100A9 protein / P. Cheng, C. A. Corzo, N. Luetkeke et al. // *J. Exp. Med.* 2008. — Vol. 205, N 10. — P. 2235–2249.
88. *Proinflammatory* S100 proteins regulate the accumulation of myeloid-derived suppressor cells / P. Sinha, C. Okoro, D. Foell et al. // *J. Immunol.* — 2008. — Vol. 181, N 7. — P. 4666–4675.
89. *Mechanisms* of action of tasquinimod on the tumour microenvironment / E. Raymond, A. Dalglish, J. E. Damber et al. // *Cancer Chemother. Pharmacol.* — 2014. — Vol. 73, N 1. — P. 1–8.
90. *Increased* circulating myeloid-derived suppressor cells correlate with clinical cancer stage, metastatic tumor burden, and doxorubicin-cyclophosphamide chemotherapy / C. M. Diaz-Montero, M. L. Salem, M. I. Nishimura et al. // *Cancer Immunol. Immunother.* — 2009. — Vol. 58, N 1. — P. 49–59.
91. *Gemcitabine* selectively eliminates splenic Gr-1+/CD11b+ myeloid suppressor cells in tumor-bearing animals and enhances antitumor immune activity / E. Suzuki, V. Kapoor, A. S. Jassar et al. // *Clin Cancer Res.* 2005. — Vol. 11, N 18. — P. 6713–6721.
92. *Gemcitabine* directly inhibits myeloid derived suppressor cells in BALB/c mice bearing 4T1 mammary carcinoma and augments expansion of T cells from tumor-bearing mice / H. K. Le, L. Graham, E. Cha et al. // *Int. Immunopharmacol.* — 2009. — Vol. 9, N 7–8. — P. 900–909.
93. *The effects* of gemcitabine and capecitabine combination chemotherapy and of low-dose adjuvant GM-CSF on the levels of myeloid-derived suppressor cells in patients with advanced pancreatic cancer / N. E. Annels, V. E. Shaw, R. F. Gabitass et al. // *Cancer Immunol. Immunother.* — 2014. — Vol. 63, N 2. — P. 175–183.
94. *5-Fluorouracil* selectively kills tumor-associated myeloid-derived suppressor cells resulting in enhanced T cell-dependent antitumor immunity / J. Vincent, G. Mignot, F. Chalmin et al. // *Cancer Res.* — 2010. — Vol. 70, N 8. — P. 3052–3061.
95. *Early-phase* Treatment by Low-dose 5-Fluorouracil or Primary Tumor Resection Inhibits MDSC-mediated Lung Metastasis Formation / D. Otsubo, K. Yamashita, M. Fujita et al. // *Anticancer Res.* 2015. — Vol. 35, N 8. — P. 4425–4431.
96. *A novel* chemoimmunomodulating property of docetaxel: suppression of myeloid-derived suppressor cells in tumor bearers / K. N. Kodumudi, K. Woan, D. L. Gilvary et al. // *Clin. Cancer Res.* 2010. — Vol. 16, N 18. — P. 4583–4594.

97. *Generation of a new therapeutic peptide that depletes myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice* / H. Qin, B. Lerman, I. Sakamaki et al. // *Nat. Med.* 2014. — Vol. 20, N 6. — P. 676–681.
98. *Tumors induce a subset of inflammatory monocytes with immunosuppressive activity on CD8+ T cells* / G. Gallina, L. Dolcetti, P. Serafini et al. // *J. Clin. Invest.* 2006. — Vol. 116, N 10. — P. 2777–2790.
99. *IL4Ralpha+ myeloid-derived suppressor cell expansion in cancer patients* / S. Mandruzzato, S. Solito, E. Falisi et al. // *J. Immunol.* — 2009. — Vol. 182, N 10. — P. 6562–6568.
100. *Aptamer-mediated blockade of IL4Ra triggers apoptosis of MDSCs and limits tumor progression* / F. Roth, A. C. De La Fuente, J. L. Vella et al. // *Cancer Res.* — 2012. — Vol. 72, N 6. — P. 1373–1383.
101. *Phosphodiesterase-5 inhibition augments endogenous antitumor immunity by reducing myeloid-derived suppressor cell function* / P. Serafini, K. Meckel, M. Kelso et al. // *J. Exp. Med.* — 2006. — Vol. 203, N 12. — P. 2691–2702.
102. *Chronic inflammation promotes myeloid-derived suppressor cell activation blocking antitumor immunity in transgenic mouse melanoma model* / C. Meyer, A. Sevko, M. Ramacher et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2011. — Vol. 108, N 41. — P. 17111–17116.
103. *Tadalafil reduces myeloid-derived suppressor cells and regulatory T cells and promotes tumor immunity in patients with head and neck squamous cell carcinoma* / D. T. Weed, J. L. Vella, I. M. Reis et al. // *Clin. Cancer Res.* — 2015. — Vol. 21, N 1. — P. 39–48.
104. *Targeting immune suppression with PDE5 inhibition in end-stage multiple myeloma* / K. A. Noonan, N. Ghosh, L. Rurdraraju et al. // *Cancer Immunol. Res.* — 2014. — Vol. 2, N 8. — P. 725–731.
105. *Nitroaspirin corrects immune dysfunction in tumor-bearing hosts and promotes tumor eradication by cancer vaccination* / C. De Santo, P. Serafini, I. Marigo et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2005. — Vol. 102, N 11. — P. 4185–4190.
106. *Chemoprevention by cyclooxygenase-2 inhibition reduces immature myeloid suppressor cell expansion.* *Int Immunopharmacol* / J. E. Talmadge, K. C. Hood, L. C. Zobel et al. // *Int. Immunopharmacol.* — 2007. — Vol. 7, N 2. — P. 140–151.
107. *Arginase I in myeloid suppressor cells is induced by COX-2 in lung carcinoma* / P. C. Rodriguez, C. P. Hernandez, D. Quiceno van Nimwegen et al. // *J. Exp. Med.* — 2005. — Vol. 202, N 7. — P. 931–939.
108. *COX-2 inhibition improves immunotherapy and is associated with decreased numbers of myeloid-derived suppressor cells in mesothelioma. Celecoxib influences MDSC function* / J. D. Veltman, M. E. Lambers, M. van Nimwegen et al. // *BMC Cancer.* — 2010. — Vol. 10. — P. 464.

Статья поступила в редакцию 01.06.2016.

I. A. ГРОМАКОВА, П. П. СОРОЧАН, Н. Е. ПРОХАЧ, І. М. ПОНОМАРЬОВ, І. С. ГРОМАКОВА

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», Харків

СУПРЕСОРНІ КЛІТИНИ МІЄЛОЇДНОГО ПОХОДЖЕННЯ — НОВА ТЕРАПЕВТИЧНА ЦІЛЬ В ОНКОЛОГІЇ

Супресорні клітини мієлоїдного походження (MDSC) — гетерогенна популяція незрілих мієлоїдних клітин, механізми дії і клінічне значення яких інтенсивно вивчаються останніми роками. В огляді розглянуті імуносупресорні механізми дії MDSC, а також механізми, задіяні у прогресуванні та метастазуванні злоякісних пухлин; підсумовувані результати клінічних досліджень, присвячених аналізу прогностичної цінності MDSC у онкологічних хворих; проаналізовані різні підходи, спрямовані на зниження кількості та/або функціональної активності MDSC.

Ключові слова: супресорні клітини мієлоїдного походження, імуносупресія, онкологічні захворювання.

I. A. GROMAKOVA, P. P. SOROCHAN, N. E. PROKHACH, I. M. PONOMARYOV, I. S. GROMAKOVA

SI «Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv

MYELOID-DERIVED SUPPRESSOR CELLS AS A NEW THERAPEUTIC AIM IN ONCOLOGY

Myeloid-derived suppressor cells (MDSC) are considered as heterogeneous population of immature myeloid cells, mechanisms of action and clinical value of which are intensively studied over the last few years. The review deals with immunosuppressive mechanisms of MDSC action as well as mechanisms, engaged in progression and metastasis of malignant tumours. The clinical findings focused on the analysis of prognostic value of MDSC in cancer patients have been summarized as well as different approaches aimed to decrease the amount and/or functional activity of MDSC have been analyzed.

Keywords: myeloid-derived suppressor cells, immunosuppression, oncological diseases.

Контактная информация:

Громакова Ирина Андреевна

ст. науч. сотрудник лаборатории радиационной иммунологии ГУ ИМП НАМН Украины

ул. Пушкинская, 82, г. Харьков, 61024, Украина

тел.: +38 (057) 704-10-62

e-mail: radimir07@mail.ru