

髓系衍生的抑制性细胞与肿瘤免疫 耐受关系的研究进展 *

雷爱华 周 洁 **

(中山大学中山医学院人类病毒学研究所, 广州 510080)

摘要 髓系衍生的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs), 是在肿瘤等病理因素的作用下髓系细胞发生分化障碍所产生的不同阶段髓系祖细胞的集合, 具有广谱而强大的免疫抑制功能, 是免疫系统的重要负性调节组件之一. 研究表明: 肿瘤微环境中的多种细胞因子或生长因子可通过激活相应的信号通路促进 MDSCs 扩增及活化, MDSCs 进而通过多种机制抑制包括 T 细胞在内的多种免疫细胞的功能而促进肿瘤个体免疫耐受的发生. 临床研究表明: 肿瘤患者体内 MDSCs 的水平与肿瘤临床病程进展密切相关, 基于 MDSCs 的免疫治疗也有望成为肿瘤免疫治疗的新策略. 本文主要介绍了肿瘤中 MDSCs 的表型鉴定、扩增及活化机制、发挥免疫抑制作用的途径及机制、肿瘤中 MDSCs 的临床意义以及本领域需要解决的问题, 以期对 MDSCs 在肿瘤免疫耐受中的作用进展提供参考.

关键词 髓系衍生的抑制性细胞, 免疫抑制, 肿瘤免疫耐受

学科分类号 R730.3, R392.1

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00381

肿瘤的发生和发展是一个极其复杂的过程, 涉及肿瘤和机体免疫系统之间的长期博弈^[1]. 一方面, 由先天性和获得性免疫反应构成的机体免疫系统防御网络会对抗肿瘤的形成和发展; 另一方面, 肿瘤微环境通过多种机制诱导免疫耐受, 促进肿瘤的发生发展. 研究^[2-3]表明, 调节性 T 细胞(Treg)和髓系衍生的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)是具有负向免疫调节作用的细胞, 在诱导肿瘤免疫耐受方面起关键作用, 并且影响了肿瘤治疗的效果. 最近 10 多年, MDSCs 在肿瘤中的免疫抑制机制和临床意义备受研究者关注.

早在 20 世纪 70 年代, 研究者就发现了 MDSCs 样的细胞^[4-5], 但 MDSCs 与肿瘤之间关系的研究却开始于 20 世纪 90 年代末. 1998 年, Bronte 等^[6]采用免疫原性很强的肿瘤抗原对小鼠进行第二次接种后, 惊奇地发现小鼠的免疫反应并没有得到增强, 相反, 被接种小鼠的 CD8⁺ T 淋巴细胞会出现凋亡. 他们进一步的实验结果表明具有免

疫抑制作用的 Mac-1⁺/Gr-1⁺ 细胞可能是诱导 T 细胞凋亡的重要原因. 随后, Gabrilovich 等研究者发现荷瘤小鼠的脾脏中存在约 40% 的细胞为此类免疫细胞, 在肿瘤患者体内也发现了相同的现象^[4]. 由于该群细胞是具有免疫抑制作用的未成熟髓系细胞, 因而曾被称为天然抑制性细胞(nature suppressor cells, NSCs)、未成熟的髓系细胞(immature myeloid cells, IMCs)和髓系抑制性细胞(myeloid suppressor cells, MSCs). 大量证据表明这些细胞与正常的髓系前体细胞不同, 因而上述名称不能准确地反应该细胞群的生物学特性.

鉴于此, 2007 年该领域的科学家 Gabrilovich

* 国家自然科学基金面上项目(31270921)和教育部高等学校博士点基金资助项目(20100171110048).

** 通讯联系人.

Tel: 020-87331227, E-mail: zhouj72@mail.sysu.edu.cn

收稿日期: 2013-08-15, 接受日期: 2013-11-19

等^[7]将其统一命名为髓系衍生的抑制性细胞(MDSCs)。目前,越来越多的研究表明 MDSCs 与肿瘤的发生和发展具有十分密切的关系^[8-9]。同时,在针对 MDSCs 为靶点的抗肿瘤免疫治疗方面亦取得了一定的进展。本文综述了 MDSCs 与肿瘤免疫耐受关系的最新研究进展,重点介绍了肿瘤中 MDSCs 的表型鉴定、扩增及活化机制、发挥免疫抑制作用的途径及机制、肿瘤中 MDSCs 的临床意义以及本领域尚需解决的问题。

1 MDSCs 的来源和特征

在正常状态下,髓系祖细胞及未成熟髓系细胞(IMCs)是骨髓中髓系细胞分化过程中的内在环节。这些细胞会继续分化为成熟的巨噬细胞、粒细胞或树突状细胞(dendritic cells, DCs),进而发挥免疫功能。然而,在肿瘤、急/慢性感染、创伤、器官移植或一些自身免疫性疾病等病理情况下,髓系细胞分化过程受阻,造成处于不同分化阶段的髓系祖细胞及未成熟髓系细胞在骨髓、脾脏、外周血、淋巴结、肺脏及病灶局部的大量聚集,并获得免疫抑制功能^[10-12],因此其被称为髓系衍生的抑制性细胞(MDSCs)。

小鼠 MDSCs 表达髓系分化抗原 Gr-1(Ly6G 和 Ly6C)和整合素 α M CD11b(Mac-1)表面分子(即

Gr-1⁺CD11b⁺细胞)^[13]。根据该群细胞表面分子 Gr-1 的不同和细胞核形态的差异,小鼠体内肿瘤的 MDSCs 可被分为 2 个主要的亚群:粒细胞样 G-MDSCs(Granulocytic-MDSC、CD11b⁺Ly6G⁺Ly6C^{low}细胞)和单核细胞样 M-MDSCs(Monocytic-MDSC、CD11b⁺Ly6G⁻Ly6C^{high}细胞)^[14-16]。研究显示这两类 MDSCs 亚群在荷瘤小鼠中均会发生募集,但它们的组织分布、体外分化能力、发挥免疫抑制功能的机制均有所不同(表 1)。此外,与 M-MDSCs 相比,G-MDSCs 在多数肿瘤中的比例明显较高,但在单个细胞水平上 G-MDSCs 的免疫抑制能力较弱^[14,17-18]。最新研究^[19-20]表明,在荷瘤小鼠体内,大部分 M-MDSCs 可发生表型、形态和功能转变,成为 G-MDSCs,这种表型的改变是由组蛋白去乙酰酶 2(HDAC-2)介导的表观遗传修饰使视网膜母细胞瘤基因(retinoblastoma gene, *Rb1*)转录沉默所引起的,说明 *Rb1* 可调控 MDSCs 的分化。近年来,研究者还采用一些其他的表面分子鉴定 MDSCs 的亚群,主要包括共刺激分子 CD80(B7.1)、巨噬细胞表面分子 F4/80(EMR1)、M-CSF 受体(CSF1R/CD115)、IL-4R α (CD124)等^[10-11]。虽然这些表面分子可用于 MDSCs 的鉴定,但不能作为特定 MDSCs 亚群的特异表面标志分子^[14]。

Table 1 Main characteristics of M-MDSCs and G-MDSCs in mice tumor models
表 1 小鼠肿瘤模型中 M-MDSCs 和 G-MDSCs 的主要特征

主要特征	MDSCs 亚群		参考文献
	M-MDSCs	G-MDSCs	
表型	CD11b ⁺ Ly6G ⁺ Ly6C ^{high}	CD11b ⁺ Ly6G ⁺ Ly6C ^{low}	[13]
组织分布	主要分布在肿瘤组织	血液,脾脏和骨髓	[14]
体外分化能力	诱导下能分化为成熟巨噬细胞和 DCs	不能分化	[14]
免疫抑制的机制	一氧化氮合酶和精氨酸酶 1(ARG1)	活性氧(ROS)	[18, 21]
免疫抑制方式	不需要细胞接触,抗原特异和抗原非特异性	细胞接触,抗原特异	[14, 18, 22]

肿瘤患者体内 MDSCs 的表型鉴定更复杂,目前尚无通用的表面标志分子。在肿瘤患者体内的 MDSCs 通常表达 CD33 和 CD11b 表面分子,但不表达成熟髓系和淋巴细胞的表面分子以及 MHC- II 分子 HLA-DR,进一步根据 CD14 和 CD15 的表达

可分为表达 CD14⁺CD15⁻的 M-MDSC 和 CD14⁻CD15⁺的 G-MDSC 两类亚群。然而,不同组织来源的肿瘤产生的 MDSCs 表型不尽相同(表 2)。这可能与不同肿瘤微环境诱导产生 MDSCs 的机制不同有关。

Table 2 Main phenotype of MDSCs subsets in cancer patients

表 2 癌症患者体内 MDSCs 亚群的主要表型

亚群	表型	癌症类型	参考文献
M-MDSCs	CD33 ⁺ CD14 ⁺ HLADR ^{-low}	消化道恶性肿瘤	[23]
	CD14 ⁺ HLA-DR ^{low/-}	前列腺癌	[24]
	CD14 ⁺ HLA-DR ^{low/-}	头颈鳞状细胞癌	[25]
	CD14 ⁺ HLA-DR ^{low/-}	肝细胞癌	[26]
	CD14 ⁺ HLA-DR ^{low/-}	黑色素瘤	[27]
	CD14 ⁺ IL-4R α ⁺	结肠癌	[28]
G-MDSCs	CD11b ⁺ CD33 ⁺ CD15 ⁺ HLADR ⁻	消化道恶性肿瘤	[23]
	CD11b ⁺ CD33 ⁺ CD14 ⁺ CD15 ⁺	非小细胞肺癌	[29]
	CD11b ⁺ CD15 ⁺ HLA-DR ⁻	膀胱癌	[30]
	Lin ⁻ CD11b ⁺ CD14 ⁺ CD15 ⁺	黑色素瘤	[31]
	CD15 ⁺ IL-4R α ⁺	结肠癌, 黑色素瘤	[28]
	CD11b ⁺ CD15 ⁺ D16 ^{low} CD62L ^{low} CD66b ⁺ VEGFR1 ⁺	肾癌	[32]
	SSC ^{high} CD66b ⁺ CD125 ⁺ CD33 ⁺ HLA-DR ⁻	头颈鳞状细胞癌, 肺癌, 膀胱癌, 输尿管癌	[33]
未分类 MDSCs	CD15 ⁺ FSC ^{low} SSC ^{high}	胰腺癌, 结肠癌和乳腺癌	[34]
	CD11b ⁺ CD14 ⁺ CD15 ⁻	黑色素瘤	[31]
	CD11b ⁺ CD33 ⁺ HLA-DR ⁻ Lin ^{-low}	乳腺癌	[35]
	CD33 ⁺ HLA-DR ⁻	肾癌	[36]
	CD14 ⁺ Arginase ⁺	头颈鳞状细胞癌, 多发性骨髓瘤	[37]

2 肿瘤中 MDSCs 异常扩增和活化机制

在正常小鼠中, 未成熟的髓系细胞(IMCs)在骨髓中约占 20%~30%、在脾脏中约占 2%~4%, 但不存在于淋巴结中. 在肿瘤等病理情况下, 未成熟的髓系细胞异常扩增并获得免疫抑制功能, 即转化为 MDSCs, 其在脾脏中约占 20%~40%, 并迁移至淋巴结中, 在骨髓中亦有一定程度的增加. 同样, 肿瘤患者外周血中的 MDSCs 数量和比例亦有 5~10 倍的增加(在健康人外周血中, IMCs 约占单个核细胞中的 0.5%)^[11, 35]. MDSCs 数量和比例显著增加的现象称为扩增(expansion), MDSCs 获得免疫抑制功能的过程称为激活(activation). 目前, 关于 MDSCs 的扩增与活化的模式存在两种假说: 单信号模型(one-signal model)和双信号模型(two-signal model)^[38]. 单信号模型认为造血干细胞或造血祖细胞在一种因子(如粒-巨噬细胞集落刺激因子 GM-CSF)的作用下可直接诱导 MDSCs 的生成和活化, 使其成为具有免疫抑制功能的细胞. 双

信号模型则认为 MDSCs 的扩增和活化先后经由两种不同的信号刺激可分为 2 个过程: 首先, 肿瘤微环境中的各种细胞因子和生长因子(如 GM-CSF, M-CSF, G-CSF, IL-6 等)通过不同信号途径促进 MDSCs 的扩增, 接着, 在促炎性细胞因子(如 IFN- γ , IL-1, IL-13 等)的参与下, 通过 STAT1, STAT6 和 NF- κ B 等信号通路促使 MDSCs 获得免疫抑制功能, 即活化^[38]. 近几年, 大量研究表明 MDSCs 的扩增和活化受不同因子和信号通路的影响, 因此研究者更倾向于双信号模型. 以下介绍调控 MDSCs 扩增与活化的主要分子机制.

2.1 肿瘤中 MDSCs 异常扩增的机制

研究^[11, 38]表明, JAK (Janus tyrosine kinase)-STAT3(signal transducer and activator of transcription 3)是调控 MDSCs 扩增的主要信号通路. STAT3 条件性基因敲除小鼠或选择性的 STAT3 抑制剂均能降低 MDSCs 的扩增水平, 同时增强小鼠体内 T 细胞的免疫应答^[39-40]. 在肿瘤微环境中, JAK-STAT3 信号通路可被诸多因子激活, 包括环氧化酶 2

(cyclooxygenase-2, COX2)、前列腺素 PGE2、SCF、M-CSF、IL-6、C5a、GM-CSF 及血管内皮生长因子 VEGF 等^[8, 11, 41]。近期研究^[42]发现, 在癌症患者中, STAT3 的活化水平与 MDSCs 中精氨酸酶 1 的表达和活性具有相关性。此外, 我们实验室最新发现多不饱和脂肪酸也可通过激活 JAK-STAT3 信号通路促进小鼠体内 MDSCs 的扩增^[43]。研究^[38]发现, STAT3 信号通路激活后能够诱导与细胞增殖及存活相关基因的表达, 包括 c-myc、cyclin D1、BCL-XL、survivin 等, 从而促进 MDSCs 扩增, 并抑制其凋亡。这可能是 JAK-STAT3 信号通路促进 MDSCs 扩增的主要机制。

此外, 研究者^[11, 44]发现 STAT3 下游靶分子 S100A8 和 S100A9 蛋白的表达亦能促进 MDSCs 募集。S100A9 基因敲除小鼠的抗肿瘤免疫明显增强并对移植瘤具有较强的排斥反应, 而在培养的胚胎干细胞或转基因小鼠中过表达 S100A9 蛋白则会抑制树突状细胞和巨噬细胞的分化, 从而诱导 MDSCs 扩增^[44]。最新研究^[45]发现, 在多发性骨髓瘤小鼠中, S100A9 能促进骨髓中 MDSCs 的募集。此外, S100A8/A9 蛋白还可与 MDSCs 表面相应受体结合, 促进 MDSCs 向肿瘤位点迁移^[46]。除研究较多的 STAT3 信号通路外, STAT5 信号通路则在促进 MDSCs 的存活方面具有重要作用^[47]。最新研究^[48]表明, 在小鼠肿瘤模型中, 肿瘤坏死因子受体 2(TNFR-2)信号途径也可促进 MDSCs 的存活和募集, 协助肿瘤细胞逃逸抗肿瘤免疫。

除转录因子外, microRNA 与 MDSCs 募集和扩增的相关研究越来越受到研究者的关注^[49]。例如, 荷瘤小鼠中的 MDSCs 能通过下调 miR-223 的表达促进它们的募集, 相反, 上调 miR-223 的表达水平则会减少 MDSCs 的数量^[50]。miR-17-5p 和 miR-20a 能抑制 MDSCs 中 STAT3 的表达和 ROS 的产生, 而这两种 microRNA 在肿瘤浸润的 MDSCs 中表达水平下调^[51], 这可能是肿瘤微环境诱导机体产生免疫耐受的一个很重要的方式。此外, 小鼠中 miR-146a 的缺失会导致 MDSCs 在次级淋巴器官的募集并促进骨髓增生性疾病的发生^[52]。Liu 等^[53]研究发现肿瘤组织 MDSCs 的募集和其功能的发挥与 TGF- β 1 诱导 miR-494 的表达有关。因此, miRNA 在调节 MDSCs 的募集、扩增和功能方面可能发挥着很重要的作用, 有望成为癌症治疗中潜在的靶标。

2.2 肿瘤中 MDSCs 活化的机制

STAT1 是与 MDSCs 活化密切相关的转录因子^[38]。激活 STAT1 的细胞因子主要包括 IFN- γ 和 IL-1 β 。STAT1 被激活后可调控其下游靶基因包括精氨酸酶 1(ARG1)和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达, 进而通过影响 MDSCs 内精氨酸代谢通路, 使其发挥免疫抑制功能^[54]。此外, STAT6 信号通路也能调控 MDSCs 的活化。与此通路相关的细胞因子主要包括 IL-4 和 IL-13。当它们与 MDSCs 膜上的 IL-4R α (CD124)受体结合后, 可激活细胞内 STAT6 信号通路, 进而诱导 ARG1 和 TGF- β 的表达, 使 MDSCs 得以活化并发挥免疫抑制功能^[38]。然而, 在乳腺癌小鼠模型中, IL-4R α 基因敲除小鼠体内的 MDSCs 仍保持较高的水平^[55], 说明 IL-4R α -STAT6 信号通路可能并非在所有的肿瘤模型中均能促进肿瘤的发展。除 STATs 外, NF- κ B 也参与了 MDSCs 的活化过程^[38, 56]。例如, 在小鼠胃癌模型中, IL-1 β 能与 MDSCs 表面的 IL-1 受体结合, 进而激活 NF- κ B 信号通路, 促使 MDSCs 活化而表达 IL-6 和 TNF- α ^[56]。另外, 一些转录因子, 如 CCAAT/增强子结合蛋白 β (C/EBP β)、缺氧诱导因子 1 α (HIF 1 α)对肿瘤微环境中 MDSCs 的数量、分化和功能亦具有重要的调控作用^[57-58]。

综上所述, MDSCs 的募集、扩增和活化受肿瘤微环境中的多种信号通路及转录因子的调控, 且不同肿瘤微环境中 MDSCs 的调控机制不尽相同。不同的信号通路及信号分子如何通过相互对话而共同调控肿瘤中 MDSCs 的产生及功能, 其详尽的分子机制仍有待进一步阐明。

3 肿瘤中 MDSCs 发挥免疫抑制的机制

在荷瘤小鼠和肿瘤患者体内, MDSCs 具有强大而广谱的免疫抑制功能, 过继转移的 MDSCs 能够显著促进小鼠体内肿瘤的生长^[59]。研究^[10]表明, MDSCs 可通过多种途径发挥免疫抑制功能(图 1), 且与肿瘤的类型、MDSCs 的组织来源、MDSCs 的亚群等多种因素有关。例如, 研究^[58]发现, 与外周淋巴器官中的 MDSCs 相比, 从肿瘤组织中分离的 MDSCs 可通过抗原特异和非特异的方式抑制 CD8⁺T 细胞功能, 而外周淋巴器官中的 MDSCs 仅通过抗原特异性方式抑制 CD8⁺T 细胞的功能, 相关的分子机制尚有待阐明。以下重点介绍 MDSCs 发挥免疫抑制功能的主要分子机制。

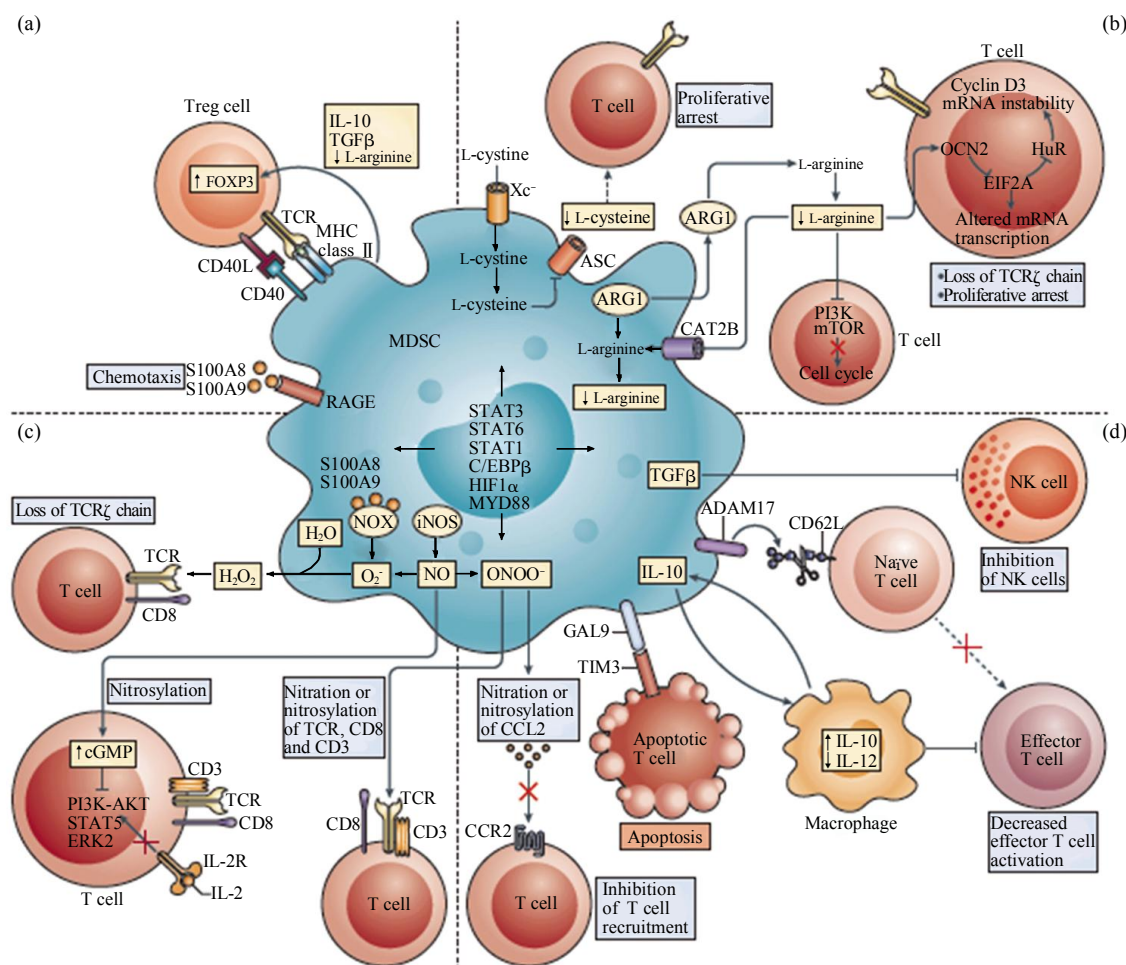


Fig. 1 Mechanisms of MDSC-dependent inhibition of T cell activation and proliferation^[10]

(With the permission of Nature Publishing Group)

图 1 MDSCs 抑制 T 细胞活化和增殖的机制^[10](经 Nature Publishing Group 许可)

(a) 肿瘤相关 MDSCs 诱导 Treg 的产生和扩增. (b) MDSCs 消耗 T 细胞增殖和活化必需的氨基酸. (c) MDSCs 通过释放氧化分子(如 H_2O_2 和过氧化亚硝酸盐 $ONOO^-$)抑制 T 细胞的活化. (d) MDSCs 影响 T 细胞的迁移和其他细胞的功能. ADAM17: 解聚素-金属蛋白酶 17; ARG1: 精氨酸酶 1; ASC: asc 型氨基酸转运蛋白; CAT2B: 阳离子氨基酸转运蛋白 2 亚群 1(L-精氨酸转运蛋白); CCL2: CC 趋化因子配体 2; CCR2: CC 趋化因子受体 2; C/EBPβ: CCAAT/增强子结合蛋白-β; EIF2A: 真核翻译起始因子 2A; ERK2: 胞外信号调控激酶 2; FOXP3: 叉状头/翅膀状螺旋转录因子; GAL9: 半乳糖凝集素-9; HIF1α: 缺氧诱导因子 1α; HuR: 人抗原 R(ELAVL1); IL: 白介素; IL-2R: IL-2 受体; iNOS: 诱导型一氧化氮合酶; mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; MYD88: 髓系分化蛋白 88; NOX: NADPH 氧化酶; NK: 自然杀伤细胞; PI3K: 磷酸肌醇 3 激酶; RAGE: 糖基化终产物受体; STAT: 信号转导和转录激活因子; TCR: T 细胞受体; TGF-β: 转化生长因子 β; TIM3: T 细胞免疫球蛋白及黏蛋白域蛋白 3; Xc⁻: 胱氨酸谷氨酸转运体.

3.1 MDSCs 诱导 Treg 的产生和扩增

调节性 T 细胞($CD4^+CD25^+FoxP3^+$ 细胞, Treg)具有抑制其他效应 T 细胞增殖和活化的功能. 目前, 有研究显示肿瘤中的 MDSCs 可诱导 Treg 的产生. 例如, Huang 等^[60]发现 $Gr-1^+CD115^+$ MDSCs 在体外和荷瘤小鼠体内均可诱导 Treg 的产生, 且该过程需要肿瘤特异 T 细胞的活化以及 $IFN-\gamma$ 和

IL-10 的参与. 在 B 细胞淋巴瘤小鼠模型中, MDSCs 促进 Treg 聚集和扩增的机制则依赖 ARG1 的诱导, 且需要 MDSCs 对肿瘤相关抗原的捕获、加工和呈递^[61]. 此外, 肿瘤中 MDSCs 的表面分子 CD40 能与 Treg 表面的 CD40L 相互作用, 促进 Treg 的扩增^[62], 从而诱导 T 细胞的耐受(图 1a), 说明阻止 MDSCs 和 Treg 间 CD40-CD40L 的相互作

用可能是增强抗肿瘤免疫的一种新策略. Hoechst 等^[63]则发现人 CD14⁺ HLA-DR^{low} MDSCs 能通过产生 TGF- β 和视黄酸促使 Th17 细胞再分化成 Treg. 最新研究^[64]发现, 肿瘤小鼠体内的 M-MDSCs 高水平表达 CCR5 配体 CCL3、CCL4 以及 CCL5, 而 Treg 则表达 CCR5 分子, 将 CCL4 和 CCL5 注射至小鼠肿瘤组织能显著增加肿瘤浸润的 Treg 水平, 说明趋化因子在 Treg 的募集过程中具有重要的作用. 这些研究说明不同肿瘤类型、不同亚群的 MDSCs 诱导 Treg 产生和扩增的机制不尽相同. 同时, MDSCs 和 Treg 可能在一个共同的免疫调节网络中是相互影响的.

3.2 MDSCs 消耗 T 细胞所必需的氨基酸

在肿瘤的发展过程中, 消耗 T 细胞增殖所必需的氨基酸是 MDSCs 发挥免疫抑制功能重要途径之一 (图 1b). L- 精氨酸是 T 细胞增殖所必需的氨基酸. 研究^[65-66]发现, MDSCs 表达较高水平的精氨酸酶 1 (ARG1) 和诱导型一氧化氮合酶 (iNOS), 它们催化 L- 精氨酸分别产生尿素和一氧化氮, 从而大量消耗肿瘤微环境中 L- 精氨酸, 抑制 T 细胞的增殖与活化. 其主要机制包括: 一方面, T 细胞向胞内传递信号的表面分子 CD3 ζ 的合成受阻^[67]; 另一方面, L- 精氨酸的缺失抑制了细胞增殖所必需的细胞周期蛋白 Cyclin D3 和细胞周期依赖的激酶 CDK4 的表达^[68]. 此外, 催化过程中产生的一氧化氮可通过抑制 T 细胞中 JAK3 和 STAT5 信号通路^[69]、抑制 MHC- II 的表达^[70]以及诱导 T 细胞的凋亡^[71]等多种途径抑制 T 细胞的功能.

半胱氨酸是另一种被 MDSCs 消耗的氨基酸^[72]. T 细胞缺乏将甲硫氨酸转化为半胱氨酸的胱硫醚酶, 且不能将胞外胱氨酸转入胞内还原为半胱氨酸. 因此, T 细胞活化必需的半胱氨酸必须从细胞外直接获取, 如巨噬细胞、树突状细胞等抗原提呈细胞输出的半胱氨酸. MDSCs 也不表达胱硫醚酶, 其所需的半胱氨酸也来自胞外或胱氨酸的还原. 因而当肿瘤微环境中 MDSCs 数量增加后, 其可与 T 细胞竞争微环境中的半胱氨酸, 从而抑制 T 细胞的活化与增殖^[73].

3.3 MDSCs 产生活性氧物质抑制 T 细胞功能

在肿瘤小鼠和肿瘤患者中, MDSCs 通过上调 NADPH 氧化酶 (NOX2) 的表达而产生生活性氧 (reactive oxygen species, ROS), ROS 则通过抑制 T 细胞受体 (TCR) 中 CD3 ζ 的表达来抑制肿瘤抗原特异的 T 细胞反应^[72, 73]. 研究^[13]发现, 荷瘤小鼠体内

的 ROS (主要为 H₂O₂) 水平明显高于正常小鼠体内的 ROS 水平, 且产生的 ROS 能抑制抗原特异的 CD8⁺ T 细胞反应, 而阻止 MDSCs 中 ROS 的产生则能抑制 MDSCs 的功能. 另外, 一些肿瘤来源的因子, 如 TGF- β 、IL-10、IL-6 和 GM-CSF 等也能诱导 MDSCs 产生 ROS^[74].

过氧化亚硝酸盐 (peroxynitrite, ONOO⁻) 是精氨酸代谢产物一氧化氮和超氧阴离子 (O₂⁻) 反应的产物, 能使半胱氨酸、甲硫氨酸、酪氨酸及色氨酸发生硝化和亚硝化^[75]. 研究^[22]发现, 肿瘤患者体内的 ONOO⁻ 主要来源于 MDSCs, 且其水平与多种肿瘤 (如胰腺癌、乳腺癌和黑色素瘤等) 的发展密切相关. Nagaraj 等^[76]研究发现, ONOO⁻ 能使 TCR 和 CD8 共受体上的酪氨酸残基发生硝化, 使 CD8⁺ T 细胞的 TCR 的构象发生改变, 导致 TCR 与 MHC- 抗原肽之间的作用减弱, 因而抑制抗原特异的细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTL) 反应. 此外, 由肿瘤浸润 MDSCs 产生的 ONOO⁻ 能诱导肿瘤细胞表面 MHC- I 分子的硝化, 从而使肿瘤细胞免受 CTL 的攻击^[77]. 由此可见, MDSCs 通过产生 ONOO⁻ 在诱导肿瘤免疫耐受方面发挥了重要的作用.

3.4 MDSCs 影响 T 细胞的迁移和其他细胞的功能

阻止 T 细胞的迁移也是 MDSCs 发挥免疫抑制功能的途径之一 (图 1d). 例如, MDSCs 表达的浆膜分子解聚素 - 金属蛋白酶 17 (ADAM-17) 能下调 Naive CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞表面 CD62L 分子的表达, 进而阻止 T 细胞归巢至淋巴结^[78]. 也有研究^[79]发现, ONOO⁻ 能对趋化因子 CCL2 进行修饰, 影响效应 CD8⁺ T 细胞向肿瘤部位迁移. 另外, MDSCs 表面的半乳糖凝集素 9 (GAL9) 能与 T 细胞免疫球蛋白及黏蛋白域蛋白 3 (TIM3) 结合能诱导 T 细胞的凋亡^[80], 从而间接影响 T 细胞的迁移.

MDSCs 还能影响其他细胞的功能, 如 NK 细胞、巨噬细胞、树突状细胞以及 B 细胞等, 进而促进肿瘤免疫耐受的发生. 研究^[81-82]发现, MDSCs 能通过膜结合型 TGF- β 介导的、细胞和细胞之间的直接接触阻止 NK 细胞表面活化受体 NKG2D 的表达, 进而抑制 NK 细胞的杀伤活性和 IFN- γ 的产生. 此外, MDSCs 还能与 NK 细胞受体 NKP30 相互作用抑制 NK 细胞的功能^[83]. 最新研究^[84]表明, 肿瘤源性乳酸能直接抑制 NK 细胞的溶胞能力, 并促进 MDSCs 的扩增, 而扩增的 MDSCs 又能间接地抑制 NK 细胞的功能. 有意思的是, Kang 等^[85]发现, 将 NK 细胞过继转移至肿瘤小鼠, NK 细胞

的表型会发生改变, 转化成为 MDSCs. 巨噬细胞与 MDSCs 的相互作用后, 其产生 IL-12 的能力明显降低, 而 MDSCs 产生 IL-10 的能力得到增强^[86]. 研究^[87]发现, MDSCs 通过产生 IL-10 可抑制树突状细胞(DCs)分泌 IL-12, 进而减弱 DCs 介导的 T 细胞活化的能力. 另外, 肿瘤环境下的慢性炎症在促进 MDSCs 与这些细胞之间的相互作用中发挥了重要的作用^[88].

除直接作用于免疫系统外, MDSCs 还可以通过作用于肿瘤细胞而促进肿瘤的发生发展. 例如, MDSCs 可通过产生基质金属蛋白酶 9 (MMP-9)、分化成内皮细胞等机制促进肿瘤组织的血管生成及肿瘤转移的发生^[9]. 最新研究^[89]发现, MDSCs 能通过诱导肿瘤细胞表达 microRNA101 抑制 C 端结合蛋白 2 (CtBP2) 的表达, 从而提高肿瘤细胞的干细胞特性, 最终促进肿瘤的发生和转移. 另外, 肿瘤微环境中的粒细胞集落刺激因子(G-CSF)能促进 MDSCs 中前动力蛋白 2(prokineticin 2, Prok2, 亦称 Bv8)的表达, 进而促进血管生成, 而加入抗 Prok2 抗体则会抑制肿瘤的血管发生和肿瘤的生长^[90].

4 肿瘤中 MDSCs 的临床意义及靶向 MDSCs 的免疫治疗

近年来, 鉴于 MDSCs 在诱导肿瘤免疫耐受方面的重要作用, 肿瘤患者体内 MDSCs 的临床意义备受关注. 例如, Diaz-Montero 等^[35]对 106 例肿瘤患者(乳腺癌、食管癌、直肠癌、胰腺癌和黑素瘤等)的外周血中 MDSCs 的水平进行了检测, 发现患者体内 MDSCs 出现明显的异常扩增, 且与临床上癌症的分期(分期越晚 MDSCs 的水平越高)以及肿瘤侵袭转移密切相关. 在乳腺癌患者中, 研究者^[91]也发现肿瘤组织中 MDSCs 比例与肿瘤临床分期、淋巴结转移有关, 说明 MDSCs 的异常扩增可能是乳腺癌患者发生免疫耐受的重要原因之一. 此外, 研究^[92-93]发现, 与健康个体相比, 结直肠癌患者的外周血中 MDSCs 的比例和数量明显增加, 并与临床肿瘤分期和肿瘤转移密切相关. 相信随着研究的深入, MDSCs 在肿瘤患者体内的临床意义将会更清晰, 这也将为肿瘤的诊断和治疗提供新的思路和途径.

鉴于 MDSCs 在诱导肿瘤免疫耐受中的重要作用及其所具有的重要临床病理意义, 靶向 MDSCs 的肿瘤治疗策略日益得到研究者的重视和关注. 总体来说, 当前靶向 MDSCs 的肿瘤治疗策略主要包

括四个方面^[94]. a. 促进 MDSCs 分化成熟. 例如, 全反式维甲酸(ATRA)可诱导 MDSCs 分化为 DCs 和巨噬细胞, 从而降低机体内的 MDSCs 水平^[95]. 最新随机临床试验^[96]表明, 采用 ATRA 结合癌症疫苗治疗的广泛期小细胞肺癌(extensive-stage SCLC)患者, 相对于对照组和疫苗处理组的患者, 具有更强的免疫应答能力并具有明显的统计学差异, 说明临床上降低患者体内 MDSCs 的水平可提高肿瘤治疗的效果. b. 抑制 MDSCs 的异常扩增. 例如, 利用多西他赛(docetaxel)处理 4T1-Neu 肿瘤小鼠后, 肿瘤负荷和 MDSCs 的比例明显减少, 进而使小鼠体内 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞功能得以恢复^[97]. c. 抑制 MDSCs 的功能. 如磷酸二酯酶-5 的抑制剂西地那非(sildenafil)能够阻止 MDSCs 产生 ARG1 和 iNOS, 进而恢复骨髓瘤和头颈部癌症患者中 T 细胞体外增殖的能力^[97]. d. 阻止 MDSCs 的募集. 例如, 5-氟尿嘧啶(5-FU)治疗荷瘤小鼠可选择性地诱导 MDSCs 的凋亡, 从而提高肿瘤特异 CD8⁺ T 细胞产生 IFN- γ 的水平, 促进 T 细胞依赖的抗肿瘤免疫反应^[98]. 然而, 最新研究^[99]发现, 癌症化疗药物 5-FU 和吉西他滨(gemcitabine, Gem)能激活 MDSCs 中的 NLRP3 炎症复合体, 导致 MDSCs 释放 IL-1 β , 进而诱导 CD4⁺ T 细胞分泌 IL-17, 促进肿瘤血管的生成, 因而影响了化疗的效果. 这些研究结果说明 5-FU 和 Gem 在肿瘤免疫治疗的过程中具有两面性, 为提高化疗效果的研究提供了线索. 虽然目前在针对 MDSCs 的抗肿瘤免疫治疗方面取得了一定的进展, 但将针对 MDSCs 的肿瘤治疗策略推向临床应用尚需进一步的试验与研究.

5 问题与展望

大量证据表明 MDSCs 与肿瘤个体免疫耐受的发生密切相关. 目前, 虽然在 MDSCs 的募集、免疫抑制、临床意义以及靶向 MDSCs 的肿瘤治疗等方面取得了许多重要的研究成果, 但该领域还有更多重要的科学问题亟待进一步研究阐明. 首先, MDSCs 是一群异质性细胞, 表面标记相当复杂, 不同类型的肿瘤患者其体内的 MDSCs 表型不尽相同, 如何找到有效的表面标记用于人的 MDSCs 鉴定是一个亟待解决的问题; 其次, 对于同一肿瘤个体而言, 来自不同组织的 MDSCs(如脾脏, 肿瘤组织等)其功能及表面标记亦有差异, 哪一种组织来源的 MDSCs 与肿瘤免疫耐受的关系更加密切, 仍需要进行阐明; 再者, 目前以 MDSCs 为靶点的免

疫治疗策略的特异性尚不高, 需要通过鉴定 MDSCs 在肿瘤中扩增及活化的关键调控分子, 并设计针对此关键分子的特异性拮抗剂或激动剂, 用于 MDSCs 为靶点的免疫治疗以提高其针对性; 最后, MDSCs 属于肿瘤免疫调控网络中的一个组件, 阐明 MDSCs 与其他免疫细胞, 包括 Treg、NK 细胞、巨噬细胞以及树突状细胞之间的关系网将有助于阐明肿瘤个体免疫耐受的机制。相信以上问题的解决将有助于阐明 MDSCs 在肿瘤免疫耐受中的作用机制, 并为肿瘤的免疫治疗找到新策略和新靶点。

参 考 文 献

- [1] Motz G T, Coukos G. Deciphering and reversing tumor immune suppression. *Immunity*, 2013, **39**(1): 61–73
- [2] Nagaraj S, Gabrilovich D I. Tumor escape mechanism governed by myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Res*, 2008, **68**(8): 2561–2563
- [3] Nizar S, Copier J, Meyer B, *et al.* T-regulatory cell modulation: the future of cancer immunotherapy?. *Br J Cancer*, 2009, **100** (11): 1697–1703
- [4] Marx J. Cancer immunology. Cancer's bulwark against immune attack: MDS cells. *Science*, 2008, **319**(5860): 154–156
- [5] Talmadge J E, Gabrilovich D I. History of myeloid-derived suppressor cells. *Nat Rev Cancer*, 2013, **13**(10): 739–752
- [6] Bronte V, Wang M, Overwijk W W, *et al.* Apoptotic death of CD8⁺ T lymphocytes after immunization: induction of a suppressive population of Mac-1⁺/Gr-1⁺ cells. *J Immunol*, 1998, **161** (10): 5313–5320
- [7] Gabrilovich D I, Bronte V, Chen S H, *et al.* The terminology issue for myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Res*, 2007, **67**(1): 425–426
- [8] Ostrand-Rosenberg S, Sinha P. Myeloid-derived suppressor cells: linking inflammation and cancer. *J Immunol*, 2009, **182**(8): 4499–4506
- [9] Nagaraj S, Gabrilovich D I. Myeloid-derived suppressor cells in human cancer. *Cancer J*, 2010, **16**(4): 348–353
- [10] Gabrilovich D I, Ostrand-Rosenberg S, Bronte V. Coordinated regulation of myeloid cells by tumours. *Nat Rev Immunol*, 2012, **12**(4): 253–268
- [11] Gabrilovich D I, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol*, 2009, **9**(3): 162–174
- [12] Haile L A, von Wasielewski R, Gamrekashvili J, *et al.* Myeloid-derived suppressor cells in inflammatory bowel disease: a new immunoregulatory pathway. *Gastroenterology*, 2008, **135**(3): 871–881
- [13] Kusmartsev S, Nefedova Y, Yoder D, *et al.* Antigen-specific inhibition of CD8⁺ T cell response by immature myeloid cells in cancer is mediated by reactive oxygen species. *J Immunol*, 2004, **172**(2): 989–999
- [14] Youn J I, Nagaraj S, Collazo M, *et al.* Subsets of myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice. *J Immunol*, 2008, **181**(8): 5791–5802
- [15] Hestdal K, Ruscetti F W, Ihle J N, *et al.* Characterization and regulation of RB6-8C5 antigen expression on murine bone marrow cells. *J Immunol*, 1991, **147**(1): 22–28
- [16] Youn J I, Collazo M, Shalova I N, *et al.* Characterization of the nature of granulocytic myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice. *J Leukoc Biol*, 2012, **91**(1): 167–181
- [17] Dolcetti L, Peranzoni E, Ugel S, *et al.* Hierarchy of immunosuppressive strength among myeloid-derived suppressor cell subsets is determined by GM-CSF. *Eur J Immunol*, 2010, **40**(1): 22–35
- [18] Movahedi K, Guillems M, Van den Bossche J, *et al.* Identification of discrete tumor-induced myeloid-derived suppressor cell subpopulations with distinct T cell-suppressive activity. *Blood*, 2008, **111**(8): 4233–4244
- [19] Youn J I, Kumar V, Collazo M, *et al.* Epigenetic silencing of retinoblastoma gene regulates pathologic differentiation of myeloid cells in cancer. *Nat Immunol*, 2013, **14**(3): 211–220
- [20] Youn J I, Gabrilovich D I. New roles of Rb1 in expansion of MDSCs in cancer. *Cell Cycle*, 2013, **12**(9): 1329–1330
- [21] 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): 828–835
- [22] Nagaraj S, Gabrilovich D I. Regulation of suppressive function of myeloid-derived suppressor cells by CD4⁺ T cells. *Semin Cancer Biol*, 2012, **22**(4): 282–288
- [23] Mundy-Bosse B L, Young G S, Bauer T, *et al.* Distinct myeloid suppressor cell subsets correlate with plasma IL-6 and IL-10 and reduced interferon-alpha signaling in CD4⁺ T cells from patients with GI malignancy. *Cancer Immunol Immunother*, 2011, **60**(9): 1269–1279
- [24] Vuk-Pavlovic S, Bulur P A, Lin Y, *et al.* Immunosuppressive CD14⁺HLA-DR^{low} monocytes in prostate cancer. *Prostate*, 2010, **70**(4): 443–455
- [25] Chikamatsu K, Sakakura K, Toyoda M, *et al.* Immunosuppressive activity of CD14⁺ HLA-DR⁻ cells in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Sci*, 2012, **103**(6): 976–983
- [26] Hoechst B, Ormandy L A, Ballmaier M, *et al.* A new population of myeloid-derived suppressor cells in hepatocellular carcinoma patients induces CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T cells. *Gastroenterology*, 2008, **135**(1): 234–243
- [27] Poschke I, Mougiakakos D, Hansson J, *et al.* Immature immunosuppressive CD14⁺HLA-DR^{-low} cells in melanoma patients are Stat3hi and overexpress CD80, CD83, and DC-sign. *Cancer Res*, 2010, **70**(11): 4335–4345
- [28] Mandruzzato S, Solito S, Falisi E, *et al.* IL4Ralpha⁺ myeloid-derived suppressor cell expansion in cancer patients. *J Immunol*, 2009, **182**(10): 6562–6568
- [29] Liu C Y, Wang Y M, Wang C L, *et al.* 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. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2010, **136**(1): 35–45
- [30] Eruslanov E, Neuberger M, Daurkin I, *et al.* Circulating and tumor-infiltrating myeloid cell subsets in patients with bladder cancer. *Int J Cancer*, 2012, **130**(5): 1109–1119
- [31] Gros A, Turcotte S, Wunderlich J R, *et al.* Myeloid cells obtained from the blood but not from the tumor can suppress T-cell proliferation in patients with melanoma. *Clin Cancer Res*, 2012, **18**(19): 5212–5223
- [32] Rodriguez P C, Ernstoff M S, 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): 1553–1560
- [33] Brandau S, Trellakis S, Bruderek K, *et al.* Myeloid-derived suppressor cells in the peripheral blood of cancer patients contain a subset of immature neutrophils with impaired migratory properties. *J Leukoc Biol*, 2011, **89**(2): 311–317
- [34] Schmielau J, Finn O J. Activated granulocytes and granulocyte-derived hydrogen peroxide are the underlying mechanism of suppression of T cell function in advanced cancer patients. *Cancer Res*, 2001, **61**(12): 4756–4760
- [35] Diaz-Montero C M, Salem M L, Nishimura M I, *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
- [36] Ko J S, Zea A H, Rini B I, *et al.* Sunitinib mediates reversal of myeloid-derived suppressor cell accumulation in renal cell carcinoma patients. *Clin Cancer Res*, 2009, **15**(6): 2148–2157
- [37] Serafini P, Meckel K, Kelso M, *et al.* Phosphodiesterase-5 inhibition augments endogenous antitumor immunity by reducing myeloid-derived suppressor cell function. *J Exp Med*, 2006, **203**(12): 2691–2702
- [38] Condamine T, Gabrilovich D I. Molecular mechanisms regulating myeloid-derived suppressor cell differentiation and function. *Trends Immunol*, 2011, **32**(1): 19–25
- [39] Nefedova Y, Nagaraj S, Rosenbauer A, *et al.* 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**(20): 9525–9535
- [40] Kortylewski M, Kujawski M, Wang T, *et al.* Inhibiting Stat3 signaling in the hematopoietic system elicits multicomponent antitumor immunity. *Nat Med*, 2005, **11**(12): 1314–1321
- [41] Solito S, Pinton L, Damuzzo V, *et al.* Highlights on molecular mechanisms of MDSC-mediated immune suppression: paving the way for new working hypotheses. *Immunol Invest*, 2012, **41**(6–7): 722–737
- [42] Vasquez-Dunddel D, Pan F, Zeng Q, *et al.* STAT3 regulates arginase-I in myeloid-derived suppressor cells from cancer patients. *J Clin Invest*, 2013, **123**(4): 1580–1589
- [43] Yan D, Yang Q, Shi M, *et al.* Polyunsaturated fatty acids promote the expansion of myeloid-derived suppressor cells by activating the JAK/STAT3 pathway. *Eur J Immunol*, 2013, **43**(11): 2943–2955
- [44] Cheng P, Corzo C A, Luetsteke N, *et al.* Inhibition of dendritic cell differentiation and accumulation of myeloid-derived suppressor cells in cancer is regulated by S100A9 protein. *J Exp Med*, 2008, **205**(10): 2235–2249
- [45] Ramachandran I R, 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): 3815–3823
- [46] Sinha P, Okoro C, Foell D, *et al.* Proinflammatory S100 proteins regulate the accumulation of myeloid-derived suppressor cells. *J Immunol*, 2008, **181**(7): 4666–4675
- [47] Ko J S, Rayman P, Ireland J, *et al.* Direct and differential suppression of myeloid-derived suppressor cell subsets by sunitinib is compartmentally constrained. *Cancer Res*, 2010, **70**(9): 3526–3536
- [48] Zhao X, Rong L, Li X, *et al.* TNF signaling drives myeloid-derived suppressor cell accumulation. *J Clin Invest*, 2012, **122**(11): 4094–4104
- [49] El Gazzar M. microRNAs as potential regulators of myeloid-derived suppressor cell expansion. *Innate Immun*, 2013, **0**(0): 1–12
- [50] Liu Q, Zhang M, Jiang X, *et al.* miR-223 suppresses differentiation of tumor-induced CD11b⁺ Gr1⁺ myeloid-derived suppressor cells from bone marrow cells. *Int J Cancer*, 2011, **129**(11): 2662–2673
- [51] Zhang M, Liu Q, Mi S, *et al.* Both miR-17-5p and miR-20a alleviate suppressive potential of myeloid-derived suppressor cells by modulating STAT3 expression. *J Immunol*, 2011, **186**(8): 4716–4724
- [52] Zhao J L, Rao D S, Boldin M P, *et al.* NF-kappaB dysregulation in microRNA-146a-deficient mice drives the development of myeloid malignancies. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, **108**(22): 9184–9189
- [53] Liu Y, Lai L, Chen Q, *et al.* MicroRNA-494 is required for the accumulation and functions of tumor-expanded myeloid-derived suppressor cells *via* targeting of PTEN. *J Immunol*, 2012, **188**(11): 5500–5510
- [54] Kusmartsev S, Nagaraj S, Gabrilovich D I. Tumor-associated CD8⁺ T cell tolerance induced by bone marrow-derived immature myeloid cells. *J Immunol*, 2005, **175**(7): 4583–4592
- [55] Sinha P, Clements V K, Ostrand-Rosenberg S. Interleukin-13-regulated M2 macrophages in combination with myeloid suppressor cells block immune surveillance against metastasis. *Cancer Res*, 2005, **65**(24): 11743–11751
- [56] Tu S, Bhagat G, Cui G, *et al.* Overexpression of interleukin-1beta induces gastric inflammation and cancer and mobilizes myeloid-derived suppressor cells in mice. *Cancer Cell*, 2008, **14**(5): 408–419
- [57] Marigo I, Bosio E, Solito S, *et al.* Tumor-induced tolerance and immune suppression depend on the C/EBPbeta transcription factor. *Immunity*, 2010, **32**(6): 790–802
- [58] Corzo C A, Condamine T, Lu L, *et al.* HIF-1alpha regulates

- function and differentiation of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment. *J Exp Med*, 2010, **207**(11): 2439–2453
- [59] Yang L, DeBusk L M, 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): 409–421
- [60] Huang B, Pan P Y, Li Q, *et al.* Gr-1⁺CD115⁺ immature myeloid suppressor cells mediate the development of tumor-induced T regulatory cells and T-cell anergy in tumor-bearing host. *Cancer Res*, 2006, **66**(2): 1123–1131
- [61] Serafini P, Mgebroff S, Noonan K, *et al.* Myeloid-derived suppressor cells promote cross-tolerance in B-cell lymphoma by expanding regulatory T cells. *Cancer Res*, 2008, **68**(13): 5439–5449
- [62] Pan P Y, Ma G, Weber K J, *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
- [63] Hoechst B, Gamrekashvili J, Manns M P, *et al.* Plasticity of human Th17 cells and iTregs is orchestrated by different subsets of myeloid cells. *Blood*, 2011, **117**(24): 6532–6541
- [64] Schlecker E, Stojanovic A, Eisen C, *et al.* Tumor-infiltrating monocytic myeloid-derived suppressor cells mediate CCR5-dependent recruitment of regulatory T cells favoring tumor growth. *J Immunol*, 2012, **189**(12): 5602–5611
- [65] Bronte V, Zanovello P. Regulation of immune responses by L-arginine metabolism. *Nat Rev Immunol*, 2005, **5**(8): 641–654
- [66] Rodriguez P C, Ochoa A C. Arginine regulation by myeloid derived suppressor cells and tolerance in cancer: mechanisms and therapeutic perspectives. *Immunol Rev*, 2008, **222**: 180–191
- [67] Rodriguez P C, Zea A H, Culotta K S, *et al.* Regulation of T cell receptor CD3zeta chain expression by L-arginine. *J Biol Chem*, 2002, **277**(24): 21123–21129
- [68] Rodriguez P C, Quiceno D G, Ochoa A C. L-arginine availability regulates T-lymphocyte cell-cycle progression. *Blood*, 2007, **109**(4): 1568–1573
- [69] Bingisser R M, Tilbrook P A, Holt P G, *et al.* Macrophage-derived nitric oxide regulates T cell activation *via* reversible disruption of the Jak3/STAT5 signaling pathway. *J Immunol*, 1998, **160**(12): 5729–5734
- [70] Harari O, Liao J K. Inhibition of MHC II gene transcription by nitric oxide and antioxidants. *Curr Pharm Des*, 2004, **10**(8): 893–898
- [71] Rivoltini L, Carrabba M, Huber V, *et al.* Immunity to cancer: attack and escape in T lymphocyte-tumor cell interaction. *Immunol Rev*, 2002, **188**(1): 97–113
- [72] Srivastava M K, Sinha P, Clements V K, *et al.* Myeloid-derived suppressor cells inhibit T-cell activation by depleting cystine and cysteine. *Cancer Res*, 2010, **70**(1): 68–77
- [73] Corzo C A, Cotter M J, Cheng P, *et al.* Mechanism regulating reactive oxygen species in tumor-induced myeloid-derived suppressor cells. *J Immunol*, 2009, **182**(9): 5693–5701
- [74] Sauer H, Wartenberg M, Hescheler J. Reactive oxygen species as intracellular messengers during cell growth and differentiation. *Cell Physiol Biochem*, 2001, **11**(4): 173–186
- [75] Vickers S M, MacMillan-Crow L A, Green M, *et al.* Association of increased immunostaining for inducible nitric oxide synthase and nitrotyrosine with fibroblast growth factor transformation in pancreatic cancer. *Arch Surg*, 1999, **134**(3): 245–251
- [76] Nagaraj S, Gupta K, Pisarev V, *et al.* Altered recognition of antigen is a mechanism of CD8⁺ T cell tolerance in cancer. *Nature medicine*, 2007, **13**(7): 828–835
- [77] Lu T, Ramakrishnan R, Altiock 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
- [78] Hanson E M, Clements V K, Sinha P, *et al.* Myeloid-derived suppressor cells down-regulate L-selectin expression on CD4⁺ and CD8⁺ T cells. *J Immunol*, 2009, **183**(2): 937–944
- [79] Molon B, Ugel S, Del Pozzo F, *et al.* Chemokine nitration prevents intratumoral infiltration of antigen-specific T cells. *J Exp Med*, 2011, **208**(10): 1949–1962
- [80] Sakuishi K, Jayaraman P, Behar S M, *et al.* Emerging Tim-3 functions in antimicrobial and tumor immunity. *Trends Immunol*, 2011, **32**(8): 345–349
- [81] Li H, Han Y, Guo Q, *et al.* Cancer-expanded myeloid-derived suppressor cells induce anergy of NK cells through membrane-bound TGF-beta 1. *J Immunol*, 2009, **182**(1): 240–249
- [82] Elkabets M, Ribeiro V S, Dinarello C A, *et al.* IL-1beta regulates a novel myeloid-derived suppressor cell subset that impairs NK cell development and function. *Eur J Immunol*, 2010, **40**(12): 3347–3357
- [83] 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
- [84] Husain Z, Huang Y, Seth P, *et al.* Tumor-derived lactate modifies antitumor immune response: effect on myeloid-derived suppressor cells and NK cells. *J Immunol*, 2013, **191**(3): 1486–1495
- [85] Kang C-Y, Park Y-J, Song B, *et al.* Tumor microenvironmental conversion of natural killer cells into myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Research*, 2013, **73**(18): 5669–5681
- [86] Sinha P, Clements V K, Bunt S K, *et al.* Cross-talk between myeloid-derived suppressor cells and macrophages subverts tumor immunity toward a type 2 response. *J Immunol*, 2007, **179**(2): 977–983
- [87] Hu C E, Gan J, Zhang R D, *et al.* Up-regulated myeloid-derived suppressor cell contributes to hepatocellular carcinoma development by impairing dendritic cell function. *Scand J Gastroenterol*, 2011, **46**(2): 156–164
- [88] Ostrand-Rosenberg S, Sinha P, Beury D W, *et al.* Cross-talk between myeloid-derived suppressor cells (MDSC), macrophages, and dendritic cells enhances tumor-induced immune suppression. *Semin Cancer Biol*, 2012, **22**(4): 275–281
- [89] Cui T X, Kryczek I, Zhao L, *et al.* Myeloid-derived suppressor cells enhance stemness of cancer cells by inducing microRNA101 and

- suppressing the corepressor CtBP2. *Immunity*, 2013, **39**(3): 611–621
- [90] Shojaei F, Wu X, Zhong C, *et al.* Bv8 regulates myeloid-cell-dependent tumour angiogenesis. *Nature*, 2007, **450**(7171): 825–831
- [91] 杜伟娇, 于津浦, 李慧, 等. 乳腺癌患者肿瘤组织中髓源抑制性细胞的临床意义. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2010, **17**(005): 545–548
Du W J, Yu J P, Li H, *et al.* *Chin J Cancer Biother*, 2010, **17**(005): 545–548
- [92] Zhang B, Wang Z, Wu L, *et al.* Circulating and tumor-infiltrating myeloid-derived suppressor cells in patients with colorectal carcinoma. *PLoS One*, 2013, **8**(2): e57114
- [93] Sun H L, Zhou X, Xue Y F, *et al.* Increased frequency and clinical significance of myeloid-derived suppressor cells in human colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol*, 2012, **18**(25): 3303–3309
- [94] Ugel S, Delpozzo F, Desantis G, *et al.* Therapeutic targeting of myeloid-derived suppressor cells. *Curr Opin Pharmacol*, 2009, **9**(4): 470–481
- [95] Kusmartsev S, Cheng F, Yu B, *et al.* All-trans-retinoic acid eliminates immature myeloid cells from tumor-bearing mice and improves the effect of vaccination. *Cancer Res*, 2003, **63** (15): 4441–4449
- [96] Iclozan C, Antonia S, Chiappori A, *et al.* Therapeutic regulation of myeloid-derived suppressor cells and immune response to cancer vaccine in patients with extensive stage small cell lung cancer. *Cancer Immunol Immunother*, 2013, **62**(5): 909–918
- [97] Kodumudi K N, Woan K, Gilvary D L, *et al.* A novel chemoimmunomodulating property of docetaxel: suppression of myeloid-derived suppressor cells in tumor bearers. *Clin Cancer Res*, 2010, **16**(18): 4583–4594
- [98] Apetoh L, Vegran F, Ladoire S, *et al.* Restoration of antitumor immunity through selective inhibition of myeloid derived suppressor cells by anticancer therapies. *Curr Mol Med*, 2011, **11**(5): 365–372
- [99] Bruchard M, Mignot G, Derangere V, *et al.* Chemotherapy-triggered cathepsin B release in myeloid-derived suppressor cells activates the Nlrp3 inflammasome and promotes tumor growth. *Nat Med*, 2013, **19**(1): 57–64

Recent Progress on MDSCs and Tumor Immune Tolerance*

LEI Ai-Hua, ZHOU Jie**

(Institute of Human Virology, Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) are a heterogeneous population of myeloid progenitor cells and immature myeloid cells at different stages that are blocked from differentiating into mature myeloid cells under certain pathological conditions, such as cancer. They can exert a strong and broad-spectrum immunosuppressive function, and are regarded as one of the most important negative regulators of the immune system. It has been shown that a variety of cytokines and growth factors in the tumor environment can induce MDSCs expansion and activation through activating certain signaling pathways. Then, MDSCs use multiple mechanisms to suppress the functions of various immune cells, especially T cells, thus promoting immune tolerance to tumors. Clinical studies demonstrated that the levels of MDSCs in cancer patients was closely correlated with tumor clinical progression, and the immunotherapies targeting MDSCs are expected to become novel strategies against cancer. Here, we reviewed the recent progress about MDSCs and tumor immune tolerance, including MDSCs identification, mechanisms of MDSCs expansion and activation, mechanisms of MDSCs' immunosuppressive capability, as well as the clinical significance of MDSCs in cancer. We also discussed the remaining issues in this field that need to be elucidated.

Key words myeloid-derived suppressor cells, immunosuppression, tumor immune tolerance

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00381

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (31270921) and Doctoral Program of Ministry of Education of China (20100171110048).

**Corresponding author.

Tel: 86-20-87331227, E-mail: zhouj72@mail.sysu.edu.cn

Received: August 15, 2013 Accepted: November 19, 2013