

# 髓源性抑制细胞的调控及其在移植免疫中的作用

吴婷婷 赵勇

**【摘要】** 髓源性抑制细胞(MDSC)是一群在病理条件下产生的具有显著抑制功能的天然免疫细胞,是移植免疫学领域继调节性T细胞之后的又一“热点”细胞。目前,对MDSC的研究主要集中在分化调控以及临床应用两个方面。MDSC的分化受到体内诸多因素的调控,如多种生长因子、细胞因子、转录因子以及多条信号通路。对这些因素的了解可以为MDSC的临床应用提供理论依据。另一方面,大量的移植模型证实MDSC在移植免疫中发挥着重要作用,它不仅直接抑制T淋巴细胞,而且可以诱导调节性T细胞,具有很好的临床应用前景。本综述主要介绍了MDSC的研究概况、分子调控机制及其在移植免疫中的作用。

**【关键词】** 髓源性抑制细胞; 调控; 免疫耐受; 分子生物学

**Regulation of myeloid derived suppressor cells and its role in transplantation** WU Ting-ting, ZHAO Yong. State Key Laboratory of Biomembrane and Membrane Biotechnology, Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

Corresponding author: ZHAO Yong, Email: zhaoy@ioz.ac.cn

**【Abstract】** Myeloid derived suppressor cells (MDSC) represent a heterogenic population of immature myeloid cells and are characterized by a strong ability to suppress various T cell functions. The molecular mechanism regulating MDSC differentiation includes many growth factors, cytokines, transcription factors, and several signaling pathways. These factors are critically important for the development of the effective therapeutic strategies to induce these cells in transplantation. Herein, we briefly summarized the characterization of MDSC, the molecular mechanisms that regulate the development of MDSC, and the role of MDSC in transplantation.

**【Key words】** Myeloid-derived suppressor cells; Regulation; Immune tolerance; Molecular biology

天然免疫系统在启动同种移植排斥反应和移植存活中发挥非常重要的作用。随着人们对天然免疫的深入研究,发现天然免疫细胞的发育和分化存在多样性和可塑性。在不同体内环境的影响下,它们能够分化成促炎细胞或具有抑制性功能的细胞。20世纪80年代,在肿瘤患者体内发现了一群具有抑制效应的髓系来源细胞,即髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC)。目前,MDSC在病理条件下的重要作用逐渐明了,其调控

机制及临床应用也成为了研究的热点。

## 1 MDSC 概述

MDSC由共同髓样祖细胞(common myeloid progenitor, CMP)发育分化而来。在正常生理状态下,CMP可以分化成粒细胞、巨噬细胞和树突细胞等。而在病理状态下,有部分CMP的正常分化被抑制转而分化、扩增成MDSC。

目前认为,MDSC的表面标志在小鼠中表达CD11b<sup>+</sup>Gr1<sup>+</sup>细胞群体,而在人体中则表达为Lin<sup>-</sup>HLA-DR<sup>-</sup>CD33<sup>+</sup>或CD11b<sup>+</sup>CD14<sup>-</sup>CD33<sup>+</sup>细胞群体。MDSC具有明显的异质性,可以分为单核细胞样CD11b<sup>+</sup>Ly6G<sup>-</sup>Ly6C<sup>high</sup>和粒细胞样CD11b<sup>+</sup>Ly6G<sup>+</sup>Ly6C<sup>low</sup>,且这两种亚群对T淋巴细胞功能的

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1647-3903.2012.02.013

基金项目:科技部发育与生殖研究国家重大科学研究计划(2010CB945301);国家自然科学基金面上项目(81130055)

作者单位:100101北京,中国科学院动物研究所生物膜与膜生物工程国家重点实验室移植生物学研究组

通讯作者:赵勇,Email: zhaoy@ioz.ac.cn

抑制机制有所不同。MDSC 亚群还可以根据其他细胞表面分子进行区分,例如 MDSC 中不但可以表达 F4/80 和 CD115 这样传统的单核/巨噬细胞标记,又可表达 CD124 和 CD80 等其他分子标记,并且这些分子的表达与 MDSC 的功能密切相关。

MDSC 可通过多种途径抑制免疫系统,例如分泌抑制性因子一氧化氮、氧自由基以及过氧亚硝基阴离子来直接对细胞产生毒性作用;通过高表达诱导型一氧化氮合酶和精氨酸酶 1 来消耗环境中精氨酸导致的 T 细胞精氨酸耗竭;通过表达吲哚胺 2,3-二氧化酶分解色氨酸,抑制 T 淋巴细胞增殖;分泌细胞因子 IL-10 和 TGF- $\beta$ 1 抑制免疫反应;诱导调节性 T 细胞产生等。此外,MDSC 还可以通过抑制 NK 细胞和树突细胞来抑制天然免疫系统。

## 2 MDSC 的调控

在正常情况下,造血干细胞的发育分化受到许多生长因子、细胞因子和转录因子的严格调控。然而,在病理状况下,微环境的紊乱会导致造血干细胞异常分化,从而产生具有抑制性功能的 MDSC 细胞群体。由此可见,许多因素都会影响 MDSC 的分化。

### 2.1 生长因子对 MDSC 的调控

目前认为直接参与 MDSC 调控的重要生长因子有粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)、粒细胞集落刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF)、巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage-colony stimulating factor, M-CSF)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等。

#### 2.1.1 GM-CSF

GM-CSF 是重要的造血细胞因子,参与调控 CMP 向嗜中性粒细胞、嗜碱性粒细胞、单核细胞、巨核细胞以及红细胞的分化。GM-CSF 对髓样细胞分化的调控作用与浓度相关。在低浓度下,GM-CSF 可以促进树突细胞的抗原提呈能力;而在浓度升高后,GM-CSF 可抑制树突细胞分化,导致 MDSC 累积<sup>[1]</sup>。在造血组织中表达 GM-CSF 受体之后会使造血功能明显向髓样偏移,同时淋巴系统造血功能受到抑制<sup>[2]</sup>。因此,体内过量的 GM-CSF 将使造血功能向髓样偏移,从而诱发 MDSC 的累积。

#### 2.1.2 G-CSF

G-CSF 在调控粒细胞系的分化和稳态中发挥

关键作用,它可以促进 CMP 增殖、存活以及向中性粒细胞分化。临床上 G-CSF 用于治疗先天性或由于免疫抑制剂引起的中性粒细胞缺乏症。G-CSF 还能诱导树突细胞耐受,降低细胞毒性 T 细胞活性,促进髓样细胞 IL-10 产生。肿瘤动物模型以及体外研究表明,G-CSF 与其他细胞因子或转录因子联合应用能诱导 MDSC 累积。联合应用的因子包括细胞因子 IL-6<sup>[3]</sup>、IL-1 $\beta$ 、IL-17 以及核因子  $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)<sup>[3-5]</sup>。目前认为 G-CSF 主要是通过激活其受体下游转录因子信号转导激活蛋白 (signal transducers and activators of transcription, STAT) 3 来实现 MDSC 的累积<sup>[6]</sup>。

#### 2.1.3 M-CSF

M-CSF 是调控单核细胞发育的关键因子,调节着单核细胞、巨噬细胞和树突细胞的增殖与分化。M-CSF 受体,即 CD115 的表达是 MDSC 的表面标志之一,并且与 MDSC 的功能相关<sup>[7]</sup>。许多研究表明,M-CSF 在 MDSC 相关疾病中发挥重要作用。当巨噬细胞被募集到炎症部位后会自分泌 M-CSF,导致微环境中 M-CSF 浓度升高,从而诱导并募集 MDSC 迁移至局部<sup>[8]</sup>;而 MDSC 本身也自分泌 M-CSF,形成反馈环路<sup>[9]</sup>。

#### 2.1.4 VEGF

VEGF 是一个由 5 个组织特异性表达的成员组成的前体样生长因子,许多肿瘤通过分泌 VEGF 介导血管形成。除了在血管生成方面的作用以外,VEGF 也影响造血干细胞的分化。例如 VEGF 与其受体 1 结合后可促进造血干细胞向不成熟的髓样 Gr1<sup>+</sup> 细胞和 B 细胞分化<sup>[10]</sup>。这种作用可能与其抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路有关<sup>[11]</sup>。另外一方面,骨髓细胞表面 VEGF 受体 2 的表达上调会促进 CD11b<sup>+</sup> Gr1<sup>+</sup> MDSC 的生成并阻滞 B 细胞发育<sup>[12]</sup>。在荷瘤鼠中,抗 VEGF 处理会减少体内 MDSC 的募集,同时增强 T 淋巴细胞反应能力<sup>[13]</sup>。

## 2.2 细胞因子对 MDSC 的调控

### 2.2.1 IL-1 $\beta$

大量临床研究表明,IL-1 $\beta$  基因多态性与胃肠肿瘤的发生存在非常强的相关性,但是 IL-1 $\beta$  的靶细胞仍不清楚。最近的研究发现 IL-1 $\beta$  对早期肿瘤组织中 MDSC 的募集和功能发挥着重要的作用。小鼠移植过表达 IL-1 $\beta$  的肿瘤后 MDSC 累积增加,肿瘤发展加快<sup>[14]</sup>。而缺失 IL-1 $\beta$  受体的小鼠种植 4T1

肿瘤细胞后 MDSC 募集延迟,肿瘤生长变缓,并且这种作用可被 IL-6 部分回复,提示 IL-1 $\beta$  可能通过 IL-6 间接影响 MDSC 的募集<sup>[15]</sup>。IL-1 $\beta$  还可以通过 MDSC 表面 IL-1 受体结合直接活化其下游的 NF- $\kappa$ B 通路激活 MDSC<sup>[16]</sup>。

### 2.2.2 IL-6

感染引起的免疫应答会引发髓样细胞的大量生成,这些生成的细胞分化成单核细胞、粒细胞、中性粒细胞。促炎性细胞因子在这一过程中发挥重要作用,尤其是 IL-6。IL-6 调控髓样细胞分化的主要机制是通过调控 CCAAT 增强子结合蛋白(CCAAT/enhancer binding proteins, C/EBP)  $\beta$  来实现。体外实验表明 IL-6 与 GM-CSF 联合处理能促进 MDSC 产生和分化<sup>[17]</sup>。

### 2.2.3 IFN- $\gamma$

辅助性 T 细胞 1 型细胞因子 IFN- $\gamma$  因为在免疫应答中的促凋亡以及抗血管生成作用临床上可用于治疗白血病。然而在 IFN- $\gamma$ <sup>-/-</sup> 小鼠中却发现,反应性 T 细胞过度扩增,会诱导同种异基因心脏移植耐受失败<sup>[18]</sup>,提示 IFN- $\gamma$  也有抑制免疫系统的作用。近来发现,IFN- $\gamma$  的这种免疫抑制作用与其在病理状态下增加 MDSC 有关。IFN- $\gamma$  和脂多糖联合处理会在体内或体外实验中诱导 MDSC 产生<sup>[19]</sup>。小鼠同种异基因心脏移植模型中单核样 MDSC 的产生依赖于 IFN- $\gamma$ <sup>[20]</sup>,但是体内直接给予 IFN- $\gamma$  后并不能增加脾中髓样细胞的数量,说明仅有 IFN- $\gamma$  不能诱导 MDSC。除了调控 MDSC 分化,IFN- $\gamma$  还能上调 MDSC 中诱导型一氧化氮合酶的表达,增强其抑制功能<sup>[21]</sup>。如果阻断 IFN- $\gamma$ ,则减弱 MDSC 介导的 T 淋巴细胞的抑制功能<sup>[22]</sup>。

## 2.3 转录因子对 MDSC 的调控

造血干细胞的发育分化是极其复杂的调控过程,有少数几个转录因子在其中发挥关键作用。病理情况下,这些转录因子的水平因微环境影响而异,导致造血干细胞向 CMP 的分化过程改变。而 CMP 的发育分化过程如果出现异常则会导致 MDSC 的生成。目前已发现 C/EBP 家族、PU.1 以及 STAT 家族在这一过程中的作用。

### 2.3.1 C/EBP 家族

在髓样细胞发育的过程中,C/EBP 家族成员发挥着重要的作用。C/EBP $\alpha$  在不成熟的髓样细胞中广泛表达,通过直接抑制 E2F1 复合物来阻止细胞

周期由 G<sub>1</sub> 期向 S 期转化,进而促进细胞的分化。C/EBP $\alpha$  敲除小鼠 CMP 发育受阻,表现为不成熟的中性粒细胞和单核细胞显著增多<sup>[23]</sup>。C/EBP $\beta$  调控着细胞因子及感染刺激下粒细胞的生成过程。体外实验发现经 GM-CSF 和 IL-6 诱导的 MDSC 中 C/EBP $\beta$  表达上调。体内荷瘤小鼠局部浸润的 MDSC 也高表达 C/EBP $\beta$ 。若造血细胞中敲除 C/EBP $\beta$ ,会导致骨髓中 CD11b<sup>+</sup> Gr1<sup>+</sup> 细胞数量显著降低。进一步研究发现,C/EBP $\beta$  对 MDSC 的功能也有重要影响。缺失 C/EBP $\beta$  会使 MDSC 的 Arg1 和诱导型一氧化氮合酶表达缺陷,从而失去抑制功能。C/EBP 家族成员对髓样细胞发育的调控也受到其他转录因子的影响,例如 NF- $\kappa$ B 的 p50 亚基可以直接与 C/EBP $\alpha$  的启动子结合,促进其表达<sup>[24]</sup>,缺失 p50 的小鼠在 GM-CSF 的刺激下粒细胞前体生成明显减少。

### 2.3.2 PU.1

除了 C/EBP 家族,PU.1 在调控髓样细胞发育中也发挥着关键的作用。高水平的 PU.1 直接调控粒-巨噬祖细胞表面 CD11 和 F4/80 的表达<sup>[25]</sup>。体外实验表明,在 CMP 向粒-巨噬祖细胞分化时剔除 PU.1 会导致 CD11b<sup>-</sup> Gr1<sup>+</sup> 细胞克隆形成,提示 PU.1 是髓样细胞成熟所必须的转录因子<sup>[26]</sup>。C/EBP $\alpha$  和 PU.1 共同调节了许多与髓样细胞发育相关的特异性基因的表达,比如髓过氧化物酶、GM-CSF、IL-6 以及 M-CSF 受体<sup>[27]</sup>。

### 2.3.3 STAT 家族

Janus 激酶/STAT 信号通路在调控造血细胞的增殖、分化和凋亡中发挥着重要的作用。STAT3、STAT1、STAT5、STAT6 均参与了 MDSC 的产生以及功能方面的调控。

STAT3 在促进髓样细胞的存活和增殖,抑制其分化和成熟方面发挥着重要作用。肿瘤细胞通过上调不成熟髓样细胞中 STAT3 的磷酸化水平抑制其向树突细胞分化,从而促进 MDSC 生成<sup>[28-29]</sup>。进一步实验发现,STAT3 实质上调控着肿瘤细胞和 MDSC 之间的相互作用。MDSC 通过 STAT3 促进 VEGF 的释放导致肿瘤血管生成,同时也上调肿瘤细胞中 STAT3 的磷酸化水平<sup>[30]</sup>。荷瘤小鼠给予 STAT3 抑制剂可诱导肿瘤细胞凋亡以及生长停滞,同时减少 MDSC 数量<sup>[31]</sup>。最近研究显示,除了肿瘤相关的细胞因子以及生长因子可以上调 STAT3 活

性促进 MDSC 分化以外,肿瘤外来体(exosome)中的热激蛋白 72 也可以通过活化 STAT3 来诱导具有抑制功能的 MDSC 产生<sup>[32]</sup>。STAT3 调控 MDSC 的详细机制还没有完全了解,目前认为 STAT3 可能是通过上调钙结合蛋白 S100A9 和 S100A8 来调控 MDSC 的分化。S100A9 和 S100A8 在分化早期的骨髓细胞以及循环中的粒细胞、单核细胞、炎症病变早期渗出的炎症细胞中表达,对肿瘤起促进作用。STAT3 通过 S100A9 和 S100A8 抑制树突细胞分化,促进 MDSC 累积。荷瘤小鼠脾 MDSC 在 S100A9 缺失后累积减少,而过表达 S100A9 后累积增加<sup>[33]</sup>。然而对于这两者调控 MDSC 的确切机制还不清楚。S100A9-S100A8 二聚体可能通过调控还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶复合物,从而增加氧自由基的产生,抑制髓样细胞的分化<sup>[33]</sup>。另一方面 S100A9 和 S100A8 还通过与在 MDSC 表面表达的羧基化 N-聚糖受体结合,活化下游 NF- $\kappa$ B 信号通路从而影响 MDSC 向肿瘤局部的迁移<sup>[34]</sup>。STAT3 还通过影响其他蛋白表达来调控 MDSC 的分化。比如蛋白激酶 C $\beta$  II 是树突细胞分化调控所必须活化的,STAT3 可以下调蛋白激酶 C $\beta$  II 来抑制造血祖细胞分化为成熟的树突细胞从而支持 MDSC 分化<sup>[35]</sup>。而更重要的是,STAT3 可以通过调控 C/EBP $\beta$  表达以及促进 C/EBP $\beta$  与靶基因启动子区的结合来促进 MDSC 分化<sup>[36]</sup>。对于 MDSC 的功能,STAT3 也有一定影响。STAT3 可以通过上调还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 2 的 p47phox 和 gp91phox 来增加 MDSC 中氧自由基的表达,促进其功能<sup>[37]</sup>。STAT3 还可以间接影响 MDSC 的迁移。例如在肝细胞中,STAT3 的活化会使肝细胞分泌趋化因子 CXCL1 和 CXCL2 增多,从而促进 MDSC 向脾募集<sup>[38]</sup>。

STAT1、STAT5 和 STAT6 主要参与调控 MDSC 的功能。STAT1 是 IFN- $\gamma$  或 IL-1 $\beta$  激活的主要转录因子,参与调控诱导型一氧化氮合酶和精氨酸酶 1 的活性。STAT1 缺失的 MDSC 由于不能上调诱导型一氧化氮合酶和精氨酸酶 1 而失去对 T 淋巴细胞的抑制功能<sup>[39]</sup>。目前认为 STAT1 对于维持单核样 MDSC 的功能非常重要<sup>[40]</sup>。STAT5 调控 MDSC 的存活。STAT5 的抑制剂可以抑制荷瘤小鼠中 MDSC 的累积,并恢复脾中 T 淋巴细胞的功能<sup>[41]</sup>。在创伤应激中,STAT6 对 MDSC 的扩增有重要作用<sup>[42]</sup>。而

且 STAT6 是 IL-4 或 IL-13 受体 CD124 的下游转录因子。CD124 目前被认为是 MDSC 的标志之一,并且与 MDSC 中精氨酸酶 1 活性的上调以及 TGF- $\beta$ 1 的分泌相关<sup>[43]</sup>。

## 2.4 信号通路对 MDSC 的调控

### 2.4.1 NF- $\kappa$ B 信号通路对 MDSC 的调控

目前已经发现在感染、损伤以及内毒素休克中,NF- $\kappa$ B 信号通路的活化与 MDSC 的增多有着密切的联系。Toll 样受体和 IL-1R 均可通过活化 NF- $\kappa$ B 信号通路来调控 MDSC<sup>[44]</sup>。NF- $\kappa$ B 调控 MDSC 分化的机制可能与其调控 C/EBP $\alpha$  的表达有关。在 MDSC 的功能方面,体外 Toll 样受体配体通过髓样分化因子 88 (myeloid differentiation 88) 活化 NF- $\kappa$ B 信号通路后可以上调髓样细胞触发受体 1 (triggering receptor expressed on myeloid cells 1) 的表达,这种表型与体内脂多糖诱导的内毒素休克模型中的单核样 MDSC 类似<sup>[45]</sup>。而缺失髓样分化因子 88 的 MDSC 会由抑制性细胞转为刺激性细胞<sup>[46]</sup>,说明 NF- $\kappa$ B 信号通路在 MDSC 的功能维持方面发挥着重要作用。

### 2.4.2 Notch 信号通路对 MDSC 的调控

经典的 Notch 信号通路调控造血干细胞的发育分化。Notch1 的信使 RNA 和蛋白在造血细胞的前体细胞中均高表达。之前研究认为 Notch 信号通路在髓样造血细胞中的作用并不明显。近来研究发现造血干细胞中 Notch 的表达上调会促进髓样细胞分化而抑制 B 细胞发育<sup>[47]</sup>。体内研究发现 Notch 下游信号的缺失会导致 B 细胞和髓样细胞发育缺陷<sup>[48]</sup>。因此 Notch 信号通路的缺陷有可能是 MDSC 分化增强的原因之一。

### 2.4.3 Wnt- $\beta$ 联蛋白(catenin) 信号通路对 MDSC 的调控

Wnt- $\beta$  联蛋白信号在骨髓细胞中的持续活化会导致造血干细胞发育分化缺陷<sup>[49]</sup>,提示  $\beta$  联蛋白水平可能与 MDSC 分化相关。最近发现肿瘤相关黏蛋白 1 通过上调  $\beta$  联蛋白的表达抑制了 GM-CSF 和 IL-4 诱导 CMP 生成 MDSC<sup>[50]</sup>。因此在 CMP 中 Wnt- $\beta$  联蛋白信号通路抑制着其向 MDSC 的分化,而黏蛋白 1 则可能成为肿瘤治疗中的一个靶点。

## 2.5 其他因素对 MDSC 的调控

除了以上介绍的生长因子、细胞因子、转录因子以及信号通路对 MDSC 的调控以外,一些蛋白例如

肿瘤相关因子前列腺素 E<sub>2</sub> (prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>) 和环氧化酶 2 (cyclooxygenase-2, Cox2)、磷脂酰肌醇 3-激酶通路抑制蛋白含 SH2 结构域的肌醇磷酸酶 (SH2 domain containing 5'-inositol phosphatase, SHIP)、抑炎因子过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor-γ, PPARγ) 和微 RNA 均对 MDSC 的分化和功能有影响。

### 2.5.1 PGE<sub>2</sub> 和 Cox2 对 MDSC 的调控

PGE<sub>2</sub> 在 MDSC 介导的 T 淋巴细胞抑制中发挥重要作用。PGE<sub>2</sub> 通过与 MDSC 上 PGE<sub>2</sub> 受体 EP4 结合后可上调精氨酸酶的表达和活性<sup>[51]</sup>, 从而增强 MDSC 功能。近年来的研究表明, PGE<sub>2</sub> 对 MDSC 的分化也有显著促进作用。过表达 Fas 的 3LL Lewis 肺癌细胞通过激活 p38 产生 PGE<sub>2</sub>, 导致 MDSC 增多, 如果抑制 PEG<sub>2</sub> 上游 Cox2 则 MDSC 明显减少<sup>[52]</sup>。在体外实验中, 加入 PGE<sub>2</sub> 受体 2 亚型的激动剂后可以显著诱导骨髓造血干细胞向 MDSC 分化。PGE<sub>2</sub> 受体 2 亚型敲除后的荷瘤小鼠肿瘤生长明显减慢, MDSC 数量减少<sup>[53]</sup>。更进一步的研究发现, PGE<sub>2</sub> 和 Cox2 在 CD11a<sup>+</sup> 树突细胞向 CD14<sup>+</sup> CD33<sup>+</sup> CD34<sup>+</sup> 单核样 MDSC 分化中发挥着决定性作用<sup>[54]</sup>。在肿瘤患者体内也发现 MDSC 与 PGE<sub>2</sub> 的水平有很好的相关性。骨髓和肿瘤细胞共培养体系中抑制 Cox2 可以阻止骨髓细胞向 MDSC 分化, 恢复骨髓细胞的正常表型, 并且下调精氨酸酶的表达<sup>[55]</sup>。这些研究提示 Cox2 和 PGE<sub>2</sub> 在调控 MDSC 功能和分化中发挥着重要的作用。

### 2.5.2 SHIP 对 MDSC 的调控

SHIP 的功能是将磷脂酰肌醇-3 4 5-三磷酸水解为磷脂酰肌醇-3 4-二磷酸, 因此是磷脂酰肌醇 3-激酶通路信号抑制分子, 可调控包括髓样细胞等多种细胞的存活以及功能。SHIP<sup>-/-</sup> 小鼠的脾和淋巴结中累积了大量的 MDSC, 并且这些细胞在体外显著抑制同种异基因的 T 淋巴细胞反应<sup>[56]</sup>, 这可能是 SHIP<sup>-/-</sup> 小鼠接受同种异基因骨髓移植后移植排斥病的发生率明显降低的原因之一<sup>[57]</sup>。

### 2.5.3 PPARγ 对 MDSC 的调控

PPARγ 是过氧化物酶增殖物激活受体家族成员, 与其配体结合后能抑制 IL-1β、IL-2、IL-6 以及 TNF-α 的表达, 因此具有抗炎作用。近来的研究发现, 在骨髓前体细胞 CMP 以及粒-巨噬祖细胞中敲除 PPARγ 基因后会导致小鼠体内 CD11b<sup>+</sup> Ly6G<sup>+</sup> 细

胞的显著升高, 并伴随其 STAT3、NF-κB、Erk1/2 以及 p38 的过度活化, 小鼠会发生多器官肿瘤。骨髓移植实验证实 PPARγC 基因敲除后的髓样细胞会分化成 MDSC 直接抑制 T 淋巴细胞功能<sup>[58]</sup>。

### 2.5.4 微 RNA 对 MDSC 的调控

最近发现, 微 RNA 对 MDSC 的分化也有调控作用。通过比较正常小鼠和荷瘤小鼠 CD11b<sup>+</sup> Gr1<sup>+</sup> 细胞中微 RNA 的表达, 发现了一系列与 MDSC 相关的微 RNA 如 miR-223、miR-17-5p 和 miR-20a。在体外 MDSC 的诱导体系中, miR-223 的表达可以抑制 MDSC 的生成。目前认为 miR-223 是通过调控肌细胞增强因子 2 (myocyte enhancer factor 2) 来抑制 MDSC 的分化<sup>[59]</sup>。而 miR-17-5p 和 miR-20a 则是通过抑制 MDSC 关键转录因子 STAT3 的表达来抑制 MDSC 的功能<sup>[60]</sup>。

## 3 MDSC 在移植免疫中的作用

在同种异基因肾移植模型中, 抗 CD28 抗体诱导的免疫耐受可以显著扩增 MDSC。这群 MDSC 富集于移植物和外周血中, 并高表达诱导型一氧化氮合酶; 如果抑制诱导型一氧化氮合酶活性, 可以打破已经建立的免疫耐受<sup>[61]</sup>。在心脏移植模型中, CD40 配体以及供者脾细胞输注诱导的免疫耐受是 CD11b<sup>+</sup> Gr1<sup>+</sup> CD115<sup>+</sup> 单核样 MDSC 依赖的<sup>[20]</sup>。而在心脏移植慢性排斥反应模型中, IL-33 会明显延长移植植物存活, 其机制之一就是 IL-33 诱导 MDSC 增多<sup>[62]</sup>。免疫球蛋白样转录物 2 抑制性受体/HLA-G 能诱导免疫耐受也与 MDSC 相关。在表达免疫球蛋白样转录物 2 抑制性受体的小鼠外周血中 MDSC 比例相当于正常小鼠的 2 倍。这群 MDSC 高表达精氨酸酶 1, 过继转移后能显著抑制同种异基因皮肤移植后排斥反应<sup>[63]</sup>。给小鼠注射乳酰-N-岩藻五糖 III (lacto-N-fucopentaose III) 可以显著上调 MDSC 表面 PD-L1 的表达并延长小鼠移植心脏的存活时间<sup>[64]</sup>。最近有文献报道体外 GM-CSF 和 IL-13 联合诱导的 MDSC 能有效抑制移植排斥病<sup>[65]</sup>。临床经免疫抑制剂治疗的肾移植受者以及慢性肾病患者 CD14<sup>+</sup> 和 CD14<sup>-</sup> 的 MDSC 显著增多, 体外经 N-乙酰-甲硫氨酸-亮氨酸-丙氨酸活化后能抑制 T 淋巴细胞增殖以及 IL-10 的分泌<sup>[66]</sup>。造血干细胞移植受者经 G-CSF 治疗, 外周血中 MDSC 数量显著增加, 分离这群细胞在体外可以抑制 T 淋巴细胞反

应<sup>[67]</sup>。MDSC 诱导移植免疫耐受的机制除了直接抑制 T 淋巴细胞功能以外,还能显著增强调节性 T 细胞的数量和功能。在胰岛移植的小鼠中,诱导耐受方案与 MDSC 联合处理可以有效地诱导产生大量调节性 T 细胞。进一步实验发现 MDSC 通过 B7-H1 信号通路可直接诱导产生调节性 T 细胞<sup>[68]</sup>。另外 MDSC 还能通过分泌 CCL5 这一趋化因子来趋化调节性 T 细胞向移植局部迁移<sup>[69]</sup>。

#### 4 小结

有关 MDSC 研究才刚刚起步,已发现许多因素可调控其分化,但特异性调控 MDSC 分化的因素尚未发现。因为 MDSC 可以有效降低器官移植排斥反应和自身免疫病的发生,许多实验室正在尝试体外建立成熟稳定的从骨髓前体细胞或造血干细胞诱导 MDSC 的方案<sup>[36,70]</sup>。然而在诱导移植免疫耐受的过程中大量产生的 MDSC 可能会增加患者罹患肿瘤的风险<sup>[30]</sup>,这提示我们制定移植免疫耐受方案时还需要考虑 MDSC 的适当抑制。在 MDSC 应用到临床之前,需要深入地研究和探讨其抑制功能的特异性。

#### 参考文献

- Serafini P, Carbley R, Noonan KA, et al. High-dose granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-producing vaccines impair the immune response through the recruitment of myeloid suppressor cells [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(17): 6337-6343.
- Nishijima I, Nakahata T, Watanabe S, et al. Hematopoietic and lymphopoietic responses in human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) receptor transgenic mice injected with human GM-CSF [J]. *Blood*, 1997, 90(3): 1031-1038.
- Cuenca AG, Delano MJ, Kelly-Scumpia KM, et al. A paradoxical role for myeloid-derived suppressor cells in sepsis and trauma [J]. *Mol Med*, 2011, 17(3-4): 281-292.
- He RL, Zhou J, Hanson CZ, et al. Serum amyloid A induces G-CSF expression and neutrophilia via Toll-like receptor 2 [J]. *Blood*, 2009, 113(2): 429-437.
- He D, Li H, Yusuf N, et al. IL-17 promotes tumor development through the induction of tumor promoting microenvironments at tumor sites and myeloid-derived suppressor cells [J]. *J Immunol*, 2010, 184(5): 2281-2288.
- Panopoulos AD, Watowich SS. Granulocyte colony-stimulating factor: molecular mechanisms of action during steady state and 'emergency' hematopoiesis [J]. *Cytokine*, 2008, 42(3): 277-288.
- Huang B, Pan PY, Li Q, et al. Gr-1<sup>+</sup> CD115<sup>+</sup> immature myeloid suppressor cells mediate the development of tumor-induced T regulatory cells and T-cell anergy in tumor-bearing host [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(2): 1123-1131.
- Irvine KM, Burns CJ, Wilks AF, et al. A CSF-1 receptor kinase inhibitor targets effector functions and inhibits pro-inflammatory cytokine production from murine macrophage populations [J]. *FASEB J*, 2006, 20(11): 1921-1923.
- Zhou Z, French DL, Ma G, et al. Development and function of myeloid-derived suppressor cells generated from mouse embryonic and hematopoietic stem cells [J]. *Stem Cells*, 2010, 28(3): 620-632.
- Gerber HP, Ferrara N. The role of VEGF in normal and neoplastic hematopoiesis [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2003, 81(1): 20-31.
- Kusmartsev S, Gabrilovich DI. Effect of tumor-derived cytokines and growth factors on differentiation and immune suppressive features of myeloid cells in cancer [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2006, 25(3): 323-331.
- Larrivée B, Pollet I, Karsan A. Activation of vascular endothelial growth factor receptor-2 in bone marrow leads to accumulation of myeloid cells: role of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor [J]. *J Immunol*, 2005, 175(5): 3015-3024.
- Ozao-Choy J, Ma G, Kao J, et al. The novel role of tyrosine kinase inhibitor in the reversal of immune suppression and modulation of tumor microenvironment for immune-based cancer therapies [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(6): 2514-2522.
- Song X, Krelin Y, Dvorkin T, et al. CD11b<sup>+</sup>/Gr-1<sup>+</sup> immature myeloid cells mediate suppression of T cells in mice bearing tumors of IL-1beta-secreting cells [J]. *J Immunol*, 2005, 175(12): 8200-8208.
- Bunt SK, Yang L, Sinha P, et al. Reduced inflammation in the tumor microenvironment delays the accumulation of myeloid-derived suppressor cells and limits tumor progression [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(20): 10 019-10 026.
- 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 [J]. *Cancer Cell*, 2008, 14(5): 408-419.
- Marigo I, Bosio E, Solito S, et al. Tumor-induced tolerance and immune suppression depend on the C/EBPbeta transcription factor [J]. *Immunity*, 2010, 32(6): 790-802.
- Konieczny BT, Dai Z, Elwood ET, et al. IFN-gamma is critical for long-term allograft survival induced by blocking the CD28 and CD40 ligand T cell costimulation pathways [J]. *J Immunol*, 1998, 160(5): 2059-2064.
- Greifenberg V, Ribechini E, Rössner S, et al. Myeloid-derived suppressor cell activation by combined LPS and IFN-gamma treatment impairs DC development [J]. *Eur J Immunol*, 2009, 39(10): 2865-2876.
- Garcia MR, Ledgerwood L, Yang Y, et al. Monocytic suppressive cells mediate cardiovascular transplantation tolerance in mice [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(7): 2486-2496.
- Rössner S, Voigtländer C, Wiethe C, et al. Myeloid dendritic cell precursors generated from bone marrow suppress T cell responses via cell contact and nitric oxide production *in vitro* [J]. *Eur J Immunol*, 2005, 35(12): 3533-3544.
- Gallina G, Dolcetti L, Serafini P, et al. Tumors induce a subset of inflammatory monocytes with immunosuppressive activity on CD8<sup>+</sup> T cells [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(10): 2777-2790.
- Zhang P, Iwasaki-Arai J, Iwasaki H, et al. Enhancement of hematopoietic stem cell repopulating capacity and self-renewal in the absence of the transcription factor C/EBP alpha [J]. *Immunity*, 2004, 21(6): 853-863.

- 24 Wang D , Paz-Priel I , Friedman AD. NF- $\kappa$ B p50 regulates C/EBP  $\alpha$  expression and inflammatory cytokine-induced neutrophil production [J]. *J Immunol* ,2009 ,182( 9) :5757-5762.
- 25 Ito T , Nishiyama C , Nakano N , et al. Roles of PU. 1 in monocyte- and mast cell-specific gene regulation: PU. 1 transactivates CIITA pIV in cooperation with IFN- $\gamma$  [J]. *Int Immunol* , 2009 ,21( 7) : 803-816.
- 26 Iwasaki H , Somoza C , Shigematsu H , et al. Distinctive and indispensable roles of PU. 1 in maintenance of hematopoietic stem cells and their differentiation [J]. *Blood* ,2005 ,106( 5) : 1590-1600.
- 27 Iwama A , Zhang P , Darlington GJ , et al. Use of RDA analysis of knockout mice to identify myeloid genes regulated *in vivo* by PU. 1 and C/EBP $\alpha$  [J]. *Nucleic Acids Res* , 1998 ,26( 12) : 3034-3043.
- 28 Nefedova Y , Huang M , Kusmartsev S , et al. Hyperactivation of STAT3 is involved in abnormal differentiation of dendritic cells in cancer [J]. *J Immunol* ,2004 ,172( 1) :464-474.
- 29 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 [J]. *Cancer Res* ,2005 ,65( 20) :9525-9535.
- 30 Kujawski M , Kortylewski M , Lee H , et al. Stat3 mediates myeloid cell-dependent tumor angiogenesis in mice [J]. *J Clin Invest* ,2008 , 118( 10) :3367-3377.
- 31 Xin H , Zhang C , Herrmann A , et al. Sunitinib inhibition of Stat3 induces renal cell carcinoma tumor cell apoptosis and reduces immunosuppressive cells [J]. *Cancer Res* , 2009 ,69( 6) : 2506-2513.
- 32 Chalmin F , Ladoire S , Mignot G , et al. Membrane-associated Hsp72 from tumor-derived exosomes mediates STAT3-dependent immunosuppressive function of mouse and human myeloid-derived suppressor cells [J]. *J Clin Invest* ,2010 ,120( 2) :457-471.
- 33 Cheng P , Corzo CA , Luetke N , et al. Inhibition of dendritic cell differentiation and accumulation of myeloid-derived suppressor cells in cancer is regulated by S100A9 protein [J]. *J Exp Med* ,2008 ,205( 10) :2235-2249.
- 34 Sinha P , Okoro C , Foell D , et al. Proinflammatory S100 proteins regulate the accumulation of myeloid-derived suppressor cells [J]. *J Immunol* ,2008 ,181( 7) :4666-4675.
- 35 Farren MR , Carlson LM , Lee KP. Tumor-mediated inhibition of dendritic cell differentiation is mediated by down regulation of protein kinase C  $\beta$  II expression [J]. *Immunol Res* ,2010 ,46( 1-3) :165-176.
- 36 Zhang H , Nguyen-Jackson H , Panopoulos AD , et al. STAT3 controls myeloid progenitor growth during emergency granulopoiesis [J]. *Blood* ,2010 ,116( 14) :2462-2471.
- 37 Corzo CA , Cotter MJ , Cheng P , et al. Mechanism regulating reactive oxygen species in tumor-induced myeloid-derived suppressor cells [J]. *J Immunol* ,2009 ,182( 9) :5693-5701.
- 38 Sander LE , Sackett SD , Dierssen U , et al. Hepatic acute-phase proteins control innate immune responses during infection by promoting myeloid-derived suppressor cell function [J]. *J Exp Med* , 2010 ,207( 7) :1453-1464.
- 39 Kusmartsev S , Gabrilovich DI. STAT1 signaling regulates tumor-associated macrophage-mediated T cell deletion [J]. *J Immunol* , 2005 ,174( 8) :4880-4891.
- 40 Movahedi K , Guilliams M , Van den Bossche J , et al. Identification of discrete tumor-induced myeloid-derived suppressor cell subpopulations with distinct T cell-suppressive activity [J]. *Blood* ,2008 ,111( 8) : 4233-4244.
- 41 Ko JS , Rayman P , Ireland J , et al. Direct and differential suppression of myeloid-derived suppressor cell subsets by sunitinib is compartmentally constrained [J]. *Cancer Res* , 2010 ,70( 9) :3526-3536.
- 42 Munera V , Popovic PJ , Bryk J , et al. Stat 6-dependent induction of myeloid derived suppressor cells after physical injury regulates nitric oxide response to endotoxin [J]. *Ann Surg* ,2010 ,251( 1) :120-126.
- 43 Terabe M , Matsui S , Park JM , et al. Transforming growth factor- $\beta$  production and myeloid cells are an effector mechanism through which CD1d-restricted T cells block cytotoxic T lymphocyte-mediated tumor immunosurveillance: abrogation prevents tumor recurrence [J]. *J Exp Med* ,2003 ,198( 11) :1741-1752.
- 44 Delano MJ , Scumpia PO , Weinstein JS , et al. MyD88-dependent expansion of an immature GR-1( + ) CD11b( + ) population induces T cell suppression and Th2 polarization in sepsis [J]. *J Exp Med* , 2007 ,204( 6) :1463-1474.
- 45 Martino A , Badell E , Abadie V , et al. Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guérin vaccination mobilizes innate myeloid-derived suppressor cells restraining *in vivo* T cell priming via IL-1R-dependent nitric oxide production [J]. *J Immunol* ,2010 ,184( 4) : 2038-2047.
- 46 Liu Y , Xiang X , Zhuang X , et al. Contribution of MyD88 to the tumor exosome-mediated induction of myeloid derived suppressor cells [J]. *Am J Pathol* ,2010 ,176( 5) :2490-2499.
- 47 Carlesso N , Aster JC , Sklar J , et al. Notch1-induced delay of human hematopoietic progenitor cell differentiation is associated with altered cell cycle kinetics [J]. *Blood* ,1999 ,93( 3) :838-848.
- 48 Schroeder T , Just U. Notch signalling via RBP-J promotes myeloid differentiation [J]. *EMBO J* ,2000 ,19( 11) :2558-2568.
- 49 Scheller M , Huelsken J , Rosenbauer F , et al. Hematopoietic stem cell and multilineage defects generated by constitutive beta-catenin activation [J]. *Nat Immunol* ,2006 ,7( 10) :1037-1047.
- 50 Poh TW , Bradley JM , Mukherjee P , et al. Lack of Muc1-regulated beta-catenin stability results in aberrant expansion of CD11b<sup>+</sup> Gr1<sup>+</sup> myeloid-derived suppressor cells from the bone marrow [J]. *Cancer Res* ,2009 ,69( 8) :3554-3562.
- 51 Rodriguez PC , Hernandez CP , Quiceno D , et al. Arginase I in myeloid suppressor cells is induced by COX-2 in lung carcinoma [J]. *J Exp Med* ,2005 ,202( 7) :931-939.
- 52 Zhang Y , Liu Q , Zhang M , et al. Fas signal promotes lung cancer growth by recruiting myeloid-derived suppressor cells via cancer cell-derived PGE<sub>2</sub> [J]. *J Immunol* ,2009 ,182( 6) :3801-3808.
- 53 Sinha P , Clements VK , Fulton AM , et al. Prostaglandin E<sub>2</sub> promotes tumor progression by inducing myeloid-derived suppressor cells [J]. *Cancer Res* ,2007 ,67( 9) :4507-4513.
- 54 Obermajer N , Muthuswamy R , Lesnock J , et al. Positive feedback between PGE<sub>2</sub> and COX2 redirects the differentiation of human dendritic cells toward stable myeloid-derived suppressor cells [J]. *Blood* ,2011 ,118( 20) :5498-5505.
- 55 Eruslanov E , Daurkin I , Ortiz J , et al. Pivotal advance: tumor-mediated induction of myeloid-derived suppressor cells and M2-polarized macrophages by altering intracellular PGE(2) catabolism in myeloid cells [J]. *J Leukoc Biol* ,2010 ,88( 5) :839-848.

- 56 Ghansah T, Paraiso KH, Highfill S, et al. Expansion of myeloid suppressor cells in SHIP-deficient mice represses allogeneic T cell responses [J]. *J Immunol*, 2004, 173(12): 7324-7330.
- 57 Wang JW, Howson JM, Ghansah T, et al. Influence of SHIP on the NK repertoire and allogeneic bone marrow transplantation [J]. *Science*, 2002, 295(5562): 2094-2097.
- 58 Wu L, Yan C, Czader M, et al. Inhibition of PPAR $\gamma$  in myeloid-lineage cells induces systemic inflammation, immunosuppression, and tumorigenesis [J]. *Blood*, 2012, 119(1): 115-126.
- 59 Liu Q, Zhang M, Jiang X, et al. miR-223 suppresses differentiation of tumor-induced CD11b<sup>+</sup> Gr1<sup>+</sup> myeloid-derived suppressor cells from bone marrow cells [J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(11): 2662-2673.
- 60 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]. *J Immunol*, 2011, 186(8): 4716-4724.
- 61 Dugast AS, Haudebourg T, Coulon F, et al. Myeloid-derived suppressor cells accumulate in kidney allograft tolerance and specifically suppress effector T cell expansion [J]. *J Immunol*, 2008, 180(12): 7898-7906.
- 62 Brunner SM, Schiechl G, Falk W, et al. Interleukin-33 prolongs allograft survival during chronic cardiac rejection [J]. *Transpl Int*, 2011, 24(10): 1027-1039.
- 63 Zhang W, Liang S, Wu J, et al. Human inhibitory receptor immunoglobulin-like transcript 2 amplifies CD11b<sup>+</sup> Gr1<sup>+</sup> myeloid-derived suppressor cells that promote long-term survival of allografts [J]. *Transplantation*, 2008, 86(8): 1125-1134.
- 64 Dutta P, Hullett DA, Roenneburg DA, et al. Lacto-N-fucopentaose III, a pentasaccharide, prolongs heart transplant survival [J]. *Transplantation*, 2010, 90(10): 1071-1078.
- 65 Highfill SL, Rodriguez PC, Zhou Q, et al. Bone marrow myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) inhibit graft-versus-host disease (GVHD) via an arginase-1-dependent mechanism that is up-regulated by interleukin-13 [J]. *Blood*, 2010, 116(25): 5738-5747.
- 66 Hock BD, Mackenzie KA, Cross NB, et al. Renal transplant recipients have elevated frequencies of circulating myeloid-derived suppressor cells [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(1): 402-410.
- 67 Luyckx A, Schoupe E, Rutgeerts O, et al. G-CSF stem cell mobilization in human donors induces polymorphonuclear and mononuclear myeloid-derived suppressor cells [J]. *Clin Immunol*, 2012, 143(1): 83-87.
- 68 Chou HS, Hsieh CC, Charles R, et al. Myeloid-derived suppressor cells protect islet transplants by B7-H1 mediated enhancement of T regulatory cells [J]. *Transplantation*, 2012, 93(3): 272-282.
- 69 Dilek N, Poirier N, Usal C, et al. Control of transplant tolerance and intragraft regulatory T cell localization by myeloid-derived suppressor cells and CCL5 [J]. *J Immunol*, 2012, 188(9): 4209-4216.
- 70 Sinha P, Clements VK, Ostrand-Rosenberg S. Interleukin-13-regulated M2 macrophages in combination with myeloid suppressor cells block immune surveillance against metastasis [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(24): 11 743-11 751.

(收稿日期: 2012-05-09)

(本文编辑: 沈敏 蒋婉洁)

吴婷婷, 赵勇. 髓源性抑制细胞的调控及其在移植免疫中的作用 [J/CD]. *中华移植杂志: 电子版*, 2012, 6(2): 144-151.