Wpływ limfocytów T i mieloidalnych komórek supresorowych na hamowanie odpowiedzi antynowotworowej organizmu

JOANNA MUCHA, TOMASZ MOTYL, MAGDALENA KRÓL

Katedra Nauk Fizjologicznych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej,
Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie, ul. Nowoursynowska 159, 02-776 Warszawa

Otrzymano 10.03.2016

Zaakceptowano 26.04.2016

Mucha J., Motyl T., Król M.

Influence of lymphocytes T and myeloid-derived suppressor cells on inhibition of antitumor response

Summary

For many years research on tumour development focused exclusively on the functions of cancer cells. Less attention was paid to tumour-associated cells, which form the tumour microenvironment. Nowadays we know that inflammatory infiltration cells associated with tumour proliferation may have a pro-tumour or an anti-tumour effect. Current studies are focused on interaction (cross-talk) between cells in the tumour microenvironment. Myeloid suppressor cells (MDSCs) and lymphocytes T are special groups of cells associated with tumour. Interaction between cancer cells, MDSCs and lymphocytes T leads to the development of an immunosuppression network that prevents effective combat against cancer cells and creates conditions favourable for tumour progression, migration and metastasis. The understanding of the crosstalk between cancer cells and immune cells has become the main task of scientists and oncologists.

Keywords: immunosuppression, dog, lymphocytes T, MDSC

Szczególną grupę komórek w obrębie mikrośrodowiska nowotworowego stanowią komórki nacieku zapalnego. Obecność komórek odpornościowych w wycinkach nowotworów już w XIX w. zaobserwował Rudolf Virchow. Przez wiele lat ich obecność uważana była za normalną odpowiedź układu odpornościowego na zmienione nowotworowo komórki. Badania ostatnich 10 lat wykazały nieodzowną rolę układu odpornościowego w procesie nowotworzenia (15), jednak stan zapalny w obrębie guza jest zupełnie innym typem zapalenia. Większość, jeśli nie wszystkie guzy łe, wywołują wewnętrzną odpowiedź immunologiczną, która buduje mikrośrodowisko. Komórki nowotworowe wydzielają czynniki z grupy RAS lub MYC, które powodują przebudowę tkanek, zwiększając naciek limfocytów i leukocytów, przez co w każdym guzie łym dochodzi do niedoborów substancji odżywczych i tlenu, na skutek szybkiego wzrostu masy guza. Skutkuje to śmiercią wielu komórek nowotworowych i uwalnianiem z nich czynników prozapalnych, tj. IL-1 czy HMBG1 (25, 47). Leukocyty są zatem aktywnie rekrutowane do mikrośrodowiska guza w wyniku reakcji na te czynniki, a następnie przeprogramowane przez nowotwór na jego korzyść. Proces ten zwany jest immunoredagowaniem (27).

W obrębie mikrośrodowiska guza istnieją dwa rodzaje odpowiedzi immunologicznej: pronowotworowa i przeciwnowotworowa. Pierwsza w znacznej mierze jest zależna od zmienionych epitopów na powierzchni komórek nowotworowych, uaktywniana także pod wpływem ucisku, martwicy i innych sygnałów, które umożliwiają rozpoznanie nowotworowo zmienionych komórek jako „obcych” i „nieswoich”. W tej odpowiedzi biorą udział komórki efektorowe: limfocyty T cytotoksyczne i komórki NK, przy współudziale komórek prezentujących antygeny (komórek dendrytycznych, limfocytów T pomocniczych Th1, a także szeregu cytokin) (8).

W trakcie trwania i w miarę rozwoju choroby nowotworowej dochodzi do zaburzenia równowagi między procesami pro- i antynowotworowymi. Proces immunoredagowania układu odpornościowego gospodarza prowadzi do tzw. ucieczki immunologicznej nowotworu. Komórki odpornościowe gospodarza rozpoznają komórki nowotworowe jako własne i przestają je niszczyć. Badania na mysim modelu dowodzą, że niektóre populacje leukocytów umożliwiają przerzutowanie komórek nowotworowych. Obecnie wiadomo już, że komórki nowotworowe prawdopodobnie poszukują specyficznych antygenów na powierzchni komórek

śródbłonna, które są różne dla poszczególnych narządów. Poza tym nisza przerzutowa w narządzie jest przygotowywana przez „przeprogramowane” komórki układu odpornościowego. Migrujące komórki nowotworowe docierają do przygotowanego już dla nich mikrośrodowiska (16).

Proces immunoredagowania składa się z 3 faz: eliminacji, równowagi i ucieczki, co oznacza, że komórki układu odpornościowego mogą zwalczać komórki nowotworowe, ale też paradoksalnie wpływają także na ich inicjację, promocję i przerzutowanie (27). W całym procesie budowania sieci immunosupresyjnej w organizmie gospodarza szczególną rolę odgrywają limfocyty T oraz niedawno odkryte mieloidalne komórki supresorowe.

Adaptacja układu odpornościowego i rozwój choroby nowotworowej

Limfocyty T, inaczej limfocyty grasicozależne (*T – thymus* – grastica), to populacja komórek jądrzastych krwi, odpowiedzialna za komórkową odpowiedź odpornościową. Komórki prekursorowe, nieposiadające cech limfocytów T, wytwarzane są w czerwonym szpiku kostnym, następnie dojrzewają głównie w grasicy, skąd migrują do krwi obwodowej oraz narządów limfatycznych. Swoistymi markerami limfocytów T są receptory limfocytów T oraz cząsteczki CD3, natomiast dalszy podział na mniejsze populacje jest możliwy poprzez oznaczenie cząsteczek CD: CD4+ dla limfocytów T cytotoksycznych, CD8+ dla limfocytów T pomocniczych, CD25+ dla limfocytów T regulatorowych. Poszczególne subpopulacje pełnią odmienne funkcje w organizmie. Pokróćce: limfocyty T cytotoksyczne odpowiadają za niszczenie komórek zakażonych przez drobnoustroje i komórek nowotworowych; limfocyty T pomocnicze wspomagają odpowiedź humoralną i komórkową poprzez bezpośredni kontakt oraz wydzielanie cytokin. Ponadto ułatwiają one aktywację limfocytów B i makrofagów. Z kolei limfocyty T regulatorowe są odpowiedzialne za hamowanie nadmiernej reakcji przeciwzapalnej i reakcji nadwrażliwości, zabezpieczają organizm przed autoagresją, zwiększają tolerancję na zewnętrzne antygeny.

Przewlekłe zapalenie w mikrośrodowisku guza ma ogromne znaczenie w karcynogenezie (9, 28). Sprzyja ono przetrwaniu najbardziej złośliwych komórek nowotworowych, w wyniku panującego niedotlenienia promuje angiogenezę i przerzutowanie komórek nowotworowych. Naciek zapalny w guzach gruczołu sutkowego jest bardzo zróżnicowany, a limfocyty T odgrywają w nim dużą rolę. Najlepiej poznanymi molekułami biorącymi udział w dialogu pomiędzy limfocytami a komórkami nowotworowymi są czynniki prozapalne, tj.: chemokiny, cytokiny, reaktywne formy tlenu, zwiększona ekspresja onkogenów, inhibitory COX-2 (cyklooksygenazy II) i MMP (metalo-proteinazy macierzy), a także transkrypcyjne czynniki prozapalne, tj. NF-κB (czynnik jądrowy κB), STAT3

(przetwornik sygnału i aktywator transkrypcji 3), AP-1 (białka aktywatora 1) i HIF-1α (czynnik indukowany niedotlenieniem 1α). Wymienione czynniki prozapalne wpływają na zdolność komórek nowotworowych do proliferacji, przerzutowania, inwazji i formowania naczyń krwionośnych (1, 2, 39).

Poszczególne subpopulacje limfocytów T odgrywają różne role w organizmie i na terenie guza

W zmianach nowotworowych limfocyty T pełnią często przeciwstawne funkcje. Limfocyty T cytotoksyczne, zgodnie ze swoją pierwotną funkcją, powinny niszczyć komórki nowotworowe, jednak ten mechanizm przestaje być skuteczny w trakcie rozwoju nowotworu. Ta dysfunkcja układu odpornościowego różni się od stanu immunosupresji wywołanego przez leki immunosupresyjne. Do mechanizmów odpowiedzialnych za nowotworową dysfunkcję układu odpornościowego należą m.in. czynniki uniemożliwiające rozpoznawanie antygenów na powierzchni komórek nowotworowych, ale także zaburzona funkcja samych limfocytów jako komórek efektorowych (27).

Czynniki, które zapobiegają rozpoznawaniu komórek guza przez komórki układu odpornościowego, są wielorakie i obejmują kilka mechanizmów, takich jak sekwestracja antygenów towarzyszących nowotworom i głównego kompleksu zgodności tkankowej (MHC), utraty cząsteczek kostymulujących i innych cząsteczek wymaganych przez cytotoksyczne komórki T (5). Kolejnym ważnym mechanizmem ucieczki nowotworu przed limfocytami T jest mechanizm związany ze zmianą polaryzacji odpowiedzi komórek CD4+ w guzie pierwotnym lub przerzutach (7) i zaburzenie równowagi w stosunku liczby limfocytów Th1/Th2. Campbell i wsp. (5) zauważyli, że u kobiet z zaawansowanym rakiem piersi stosunek ten był wyższy niż u kobiet zdrowych. Takie samo zjawisko wykazano u suk z przerzutującymi nowotworami gruczołu sutkowego (29). W ograniczaniu odpowiedzi przeciwnowotworowej cytotoksycznych limfocytów T biorą również udział limfocyty T regulatorowe i mieloidalne komórki supresorowe.

Limfocyty T regulatorowe (charakteryzujące się ekspresją Foxp3) są subpopulacją limfocytów T, które wykazują właściwości immunosupresyjne na drodze cytokin poprzez bezpośrednie oddziaływanie komórka–komórka. Ograniczają one nadmierną reakcję układu odpornościowego na niepatogenne antygeny obecne w środowisku, są odpowiedzialne za wytworzenie mechanizmów immunotolerancji (4). Aktywność hamująca komórek Treg jest korzystna w zdrowym organizmie, bowiem ogranicza odpowiedź komórek T na własne antygeny, zapobiega nadmiernym stanom zapalnym i chorobom autoimmunologicznym. Liczba regulatorowych limfocytów wzrasta we krwi u pacjentów z przewlekłym stanem zapalnym w trakcie infekcji. Podczas rozwoju choroby nowotworowej ich hamująca aktywność ogranicza odpowiedź układu

immunologicznego przeciwko „pseudo-własnym” antygenom, uniemożliwiając tym samym skuteczną odpowiedź przeciwnowotworową, co często ma wpływ na niekorzystne rokowanie (6, 37, 44). U ludzi badania nacieku limfatycznego w mikrośrodowisku guza stały się przedmiotem zainteresowania nie tylko w przypadku raka piersi (20, 24, 43), ale także w innych typach nowotworów, tj.: nasieniaku (14, 48), czerniaku (36, 45), raku okrężnicy (12, 32), raku szyjki macicy (35), raku jajnika (46, 52), raku nabłonka pęcherza moczowego (40) i raku żołądka (22). Nasze badania wykazały wzrost liczby limfocytów Treg u psów w zaawansowanym stadium rozwoju raka sutka zarówno we krwi obwodowej, jak i na terenie guza nowotworowego (29, 30).

Mieloidalne komórki supresorowe (MDSC, myeloid derived supresor cells)

MDSC to wykryta po raz pierwszy w latach 90. ubiegłego wieku (23) heterogenna populacja komórek pochodzących z linii mieloidalnej, składająca się z prekursorów monocytów, makrofagów, granulocytów oraz komórek dendrytycznych w różnych stadiach różnicowania (23, 26).

Antygen Gr-1 jest markerem różnicowania komórek mieloidalnych i składa się z dwóch epitopów rozpoznawanych przez przeciwciała anty-Ly-6G i anty-Ly6C (51). U zdrowych osobników komórki o tym fenotypie stanowią ok. 20-30% szpiku kostnego, są również obecne w śledzionie (2-4% komórek) (11). Z użyciem wymienionych markerów można wyróżnić dwa główne podtypy komórek MDSC o właściwościach supresyjnych, różniące się pełnionymi funkcjami: komórki o fenotypie granulocytów, wykazujące wysoką ekspresję antygenu Ly-6G (CD11b⁺Ly6G⁺Ly6C^{low}) oraz komórki o fenotypie monocytów, wykazujące wysoką ekspresję markera Ly6C (CD11b⁺Ly6G⁻Ly6C^{high}). Populacja o charakterze granulocytów przeważa liczebnością nad populacją monocytarną zarówno w warunkach fizjologicznych, jak i w większości modeli nowotworów (51).

U zdrowych osób komórki te stanowią ok. 0,5% mononuklearnych komórek krwi obwodowej (11). U psów procent ten nie został dokładnie określony normami referencyjnymi. Próba identyfikacji MDSC u tego gatunku została przeprowadzona w 2012 r. przez 2 zespoły Goularta i Shergera. W grupie kontrolnej u zdrowych psów procent MDSC we krwi wynosił 0,2%-3,6% komórek jądrazystych krwi (13, 41). W warunkach fizjologicznych prekursorowe komórki mieloidalne powstają z hematopoetycznych komórek macierzystych w szpiku kostnym u ludzi i u zwierząt. Nie posiadają one właściwości supresyjnych. Niedojrzałe komórki mieloidalne migrują do obwodowych narządów limfatycznych, gdzie różnicują się w dojrzałe neutrofile, makrofagi czy komórki dendrytyczne (11). Podczas rozwoju nowotworu liczba produkowanych MDSC zwiększa się wraz ze wzrostem guza (49). Podobne

zjawisko zaobserwowano u myszy (19) i psów z chorobą nowotworową (13, 29, 30, 41). Wydzielane przez komórki nowotworowe czynniki (cytokiny prozapalne i czynniki immunosupresyjne) wpływają na powstawanie populacji supresyjnych MDSC i ich akumulacji w guzie (11). Czynniki wpływające na ekspansję MDSC to: VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyń), G-CSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów), M-CSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii makrofagów), gangliozydy, prostaglandyny, IFN γ (interferon gamma), białka SCF, S100A8 i S100A9, TGF- β (transformujący czynnik wzrostu beta), IL-1- β (interleukina 1beta), IL-6 (interleukina 6), IL-10 (interleukina 10), IL-12 (interleukina 12), IL-13 (interleukina 13), MMP-9, CCL2 (białko chemotaktyczne dla monocytów), chemokina CXCL5, chemokina CXCL12 (11, 50). Większość szlaków sygnałowych wzbudzonych przez te czynniki zbiega się na kinazie z rodziny kinaz Janusowych (Janus kinases3, JAK) i STAT3. STAT3 jest prawdopodobnie najważniejszym czynnikiem transkrypcyjnym regulującym nieprawidłowe różnicowanie komórek mieloidalnych w kierunku MDSC (11). MDSC muszą jednak zostać jeszcze aktywowane, a czynniki niezbędne do tego procesu są produkowane przede wszystkim przez aktywowane limfocyty T i komórki podścieliska. Są to między innymi: IFN γ , TLR (receptory rozpoznające wzorce), IL-13, IL-4 i TGF β (11). Głównym i najlepiej poznanym wpływem, jaki MDSC wywierają na mikrośrodowisko nowotworu, jest supresja funkcji limfocytów T prowadząca do upośledzenia opisanej wyżej odpowiedzi przeciwnowotworowej gospodarza. Poznanych jest kilka mechanizmów tego oddziaływania, choć naukowcy wciąż nie są zgodni, czy nie istnieją jeszcze inne, nieznane drogi supresyjnego działania MDSC na układ immunologiczny. Oprócz hamowania działania limfocytów T, MDSC indukują rozwój supresyjnych limfocytów T regulatorowych. Do rozwoju tych limfocytów niezbędna jest obecność IFN- γ oraz IL-10. Badania wykazały, że pod wpływem IFN- γ , wydzielanego przez aktywowane limfocyty T, w komórkach MDSC następuje wzmożona produkcja IL-10 oraz innej, silnej cytokiny immunosupresyjnej – TGF- β (11). Yang i wsp. (49) dowiedli, że MDSC nie tylko wykazują zdolności supresyjne, lecz również bezpośrednio promują wzrost guza nowotworowego. Wynika to z udziału tych komórek w pobudzaniu angiogenezy oraz dojrzewania naczyń wewnątrz guza nowotworowego, a w konsekwencji w zmniejszaniu apoptozy i nekrozy komórek nowotworowych. MDSC pobudzają angiogenezę poprzez produkowanie MMP9, która zwiększa dostępność biologiczną VEGF-C najważniejszego czynnika indukującego angiogenezę, oraz pobudza uwalnianie w szpiku kostnym czynnika wzrostowego komórek macierzystych (SCF, Stem cell factor) pozwalającego na przejście hematopoetycznych komórek macierzystych z niszy spoczynkowej do proliferacyjnej (50). Badania własne wykazały, że

komórki MDSC mogą wpływać na pobudzenie procesu tworzenia naczyń krwionośnych poprzez IFN λ (interferon lambda) (29). Wpływ komórek MDSC na angiogenezę potwierdzają również badania Pana i wsp. (33), którzy wykazali, że zmniejszona ekspresja SCF lub blokada jego receptora prowadzi do znaczącej redukcji akumulacji MDSC oraz istotnego zmniejszenia angiogenezy. Komórki Gr1⁺CD11b⁺ mogą również przyczyniać się do rozwoju guza dzięki zdolności do różnicowania w komórki śródbłónka i włączania się do śródbłónka naczyń wewnątrz nowotworu (49).

Komórki mieloidalne supresorowe w guzie nowotworowym stały się przedmiotem badań wielu naukowców. Zespół Kujawskiego (19) wykazał istotny udział czynnika STAT3 w rekrutacji tych komórek ze szpiku kostnego. STAT3 jest negatywnym regulatorem hematopoezy, a jego wyciszenie w komórkach szpiku powoduje przyspieszone dojrzewanie komórek progenitorowych (17, 19, 34). Zatem jego większa ekspresja może być jednym z czynników blokujących różnicowanie komórek mieloidalnych u pacjentów z nowotworem, co prowadzi do infiltracji tkanki guza przez niedojrzałe komórki szpiku (38). U myszy zahamowanie ufosforylowanej formy STAT3 (p-STAT3) zmniejszyło liczbę mieloidalnych komórek supresorowych w guzie. U psów z nowotworem gruczołu sutkowego została wykazana bezpośrednia zależność pomiędzy liczbą mieloidalnych komórek supresorowych, ekspresją p-STAT3 a predyspozycją komórek nowotworowych do przerzutowania (18, 29). W przerzutujących guzach gruczołu sutkowego suka liczba mieloidalnych komórek supresorowych i ekspresja p-STAT3 istotnie ze sobą korelują. Nie stwierdzono takiej korelacji w pozostałych guzach. Ekspresja p-STAT3 jest obserwowana nie tylko w komórkach nowotworowych, ale także w komórkach hemopoetycznych naciekających guz (29). Komórki mieloidalne mogą wydzielać różne czynniki angiogenne, z czego najsilniejszym jest VEGF (53), promując w ten sposób powstawanie przerzutów (czynnik ten może być wydzielany także przez inne komórki). Według niektórych autorów (31, 53) istnieje także bezpośrednie powiązanie pomiędzy STAT3 i VEGF – zahamowanie STAT3 zmniejsza ekspresję VEGF w różnych nowotworach. Z kolei Bartoli i wsp. (3) wykazali obecność pętli zwrotnej, ponieważ VEGF prowadzi do szybkiej fosforylacji STAT3, który łączy się z receptorem dla VEGF (VEGF-R). Kompleks STAT3/VEGF-R stymuluje autokrynną ekspresję VEGF. Wzajemne zależności pomiędzy MDSC, limfocytami T i komórkami nowotworowymi tworzą swego rodzaju samonapędzającą się pułapkę immunologiczną, która przyczynia się do rozwoju immunosupresji. Ułatwia ona tym samym przetrwanie komórek nowotworowych, ale także stymuluje wzrost naczyń krwionośnych i napływ niedojrzałych, a zatem niezdolnych do niszczenia komórek nowotworowych

Ryc. 1. Schemat sieci immunosupresyjnej tworzonej przez komórki nowotworowe, komórki MDSC i limfocyty T

leukocytów. Rycina 1 przedstawia zależności pomiędzy limfocytami T, komórkami MDSC, czynnikiem VEGF i komórkami nowotworowymi.

Układ odpornościowy niewątpliwie odgrywa ogromną rolę na każdym etapie rozwoju i progresji nowotworu. W ciągu ostatnich 10 lat wiedza na temat różnych mechanizmów i roli komórek zapalnych w rozwoju raka znacznie się poszerzyła. Najważniejszą kwestią pozostaje wdrożenie już posiadanej wiedzy do praktyki. Tylko dzięki szczegółowemu analizowaniu biologii nowotworu można znaleźć realne rozwiązanie dla dotychczas nieuleczalnej choroby. W trakcie wdrażania nowych metod leczenia, stosowania nowych leków celowanych przeciw komórkom nowotworowym należy pamiętać o komórkach zapalnych w mikrośrodoisku i ich roli w rozwoju choroby oraz wpływie na skuteczność dotychczas stosowanych terapii.

Piśmiennictwo

1. Aggarwal B. B., Shishodia S., Sandur S. K., Pandey M. K., Sethi G.: Inflammation and cancer: how hot is the link? *Biochem. Pharmacol.* 2006, 72, 1605-1621.
2. Balkwill F., Mantovani A.: Cancer and inflammation: implications for pharmacology and therapeutics. *Clin. Pharmacol. Therap.* 2010, 87, 401-406.
3. Bartoli M., Platt D., Lemtalasi T., Gu X., Brooks S. E., Marrero M. B., Caldwell R. B.: VEGF differentially activates STAT3 in microvascular endothelial cells. *FASEB J.* 2003, 17, 1562-1564.
4. Boehmer H. von, Daniel C.: Therapeutic opportunities for manipulating T (Reg) cells in autoimmunity and cancer. *Nature Rev. Drug Discov.* 2013, 12, 51-63.
5. Campbell M. J., Scott J., Maecker H. T., Park J. W., Esserman L. J.: Immune dysfunction and micrometastases in women with breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2005, 91, 163-171.
6. Curigliano G.: Immunity and autoimmunity: revising the concepts of response to breast cancer. *Breast* 2011, 20, supplement 3, S71-S74.
7. DeNardo D. G., Coussens L. M.: Inflammation and breast cancer. Balancing-immune response: crosstalk between adaptive and innate immune cells during breast cancer progression. *Breast Cancer Res.* 2007, 9, artykuł 212.
8. Dunn G. P., Old L. J., Schreiber R. D.: The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity* 2004, 21, 137-148.

9. Finn O. J.: Molecular origins of cancer: cancer immunology. New England J. Med. 2008, 358, 2704-2715.
10. Fukumura D., Jain R. K.: Tumor Microenvironment Abnormalities: Causes, Consequences, and Strategies to Normalize. J. Cell Biochem. 2007, 101, 937-949.
11. Gabrilovich D. I., Nagaraj S.: Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. Nature Rev. Immunol. 2009, 9, 162-174.
12. Galon J., Costes A., Sanchez-Cabo F., Kirilovsky A., Mlecnik B., Lagorce-Pagès C., Tosolini M., Camus M., Berger A., Wind P., Zinzindohoué F., Bruneval P., Cugnenc P.-H., Trajanoski Z., Fridman W.-H., Pagès F.: Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. Science 2006, 313, 1960-1964.
13. Goulart M. R., Pluhar G. E., Ohlfest J. R.: Identification of myeloid derived suppressor cells in dogs with naturally occurring cancer. PLoS One. 2012;7(3):e33274. doi: 10.1371/journal.pone.0033274. Epub 2012 Mar 13.
14. Hadrup S. R., Brändstrup O., Jacobsen G. K., Per thor Straten: Tumor infiltrating lymphocytes in seminoma lesions comprise clonally expanded cytotoxic T cells. Internat. J. Cancer 2006, 119, 831-838.
15. Karin M.: Nuclear factor-kappa B in cancer development and progression. Nature 2006, 441, 431-436.
16. Kitamura T., Pollard J. W.: Therapeutic potential of chemokine signal inhibition for metastatic breast cancer. Pharmacol. Res. 2015, 100, 266-270. doi: 10.1016/j.phrs.2015.08.004.
17. Kortylewski M., Kujawski M., Wang T., Wei S., Zhang S., Pilon-Thomas S., Niu G., Kay H., Mule J., Kerr W. G., Jove R., Pardoll D., Yo H.: Inhibiting Stat3 signaling in the hematopoietic system elicits multicomponent antitumor immunity. Nat. Med. 2005, 11, 1314-1321.
18. Król M., Pawłowski K. M., Majchrzak K., Dolka I., Abramowicz A., Szyzsko K., Motyl T.: Density of tumor-associated macrophages (TAMs) and expression of their growth factor receptor MCSF-R and CD14 in canine mammary adenocarcinomas of various grade of malignancy and metastasis. Polish J. Vet. Sci. 2011, 14, 3-10.
19. Kujawski M., Kortylewski M., Lee H., Herrmann A., Kay H., Yu H.: Stat3 mediates myeloid cell-dependent tumor angiogenesis in mice. J. Clin. Invest. 2010, 118, 3367-3377.
20. Kuroda H., Tamaru J., Sakamoto G., Ohnisi K., Itoyama S.: Immunophenotype of lymphocytic infiltration in medullary carcinoma of the breast. Virchows Arch. 2005, 446, 10-14.
21. Larusso G., Rüegg C.: The tumor microenvironment and its contribution to tumor evolution toward metastasis. Histochem. Cell Biol. 2008, 130, 1091-1103.
22. Lee H. E., Chae S. W., Lee Y. J., Kim M. A., Lee H. S., Kim W. H.: Prognostic implications of type and density of tumour-infiltrating lymphocytes in gastric cancer. Br. J. Cancer 2008, 99, 1704-1711.
23. Łuczyński W., Krawczuk-Rybak M., Stasiak-Barmuta A.: Myeloid-derived suppressor cells – the new mechanism of immunosuppression in cancer. Post. Hig. Med. Dosw. 2008, 62, 18-22.
24. Macchetti A. H., Marana H. R., Silva J. S., de Andrade J. M., Ribeiro-Silva A., Bighetti S.: Tumor-infiltrating CD4+T lymphocytes in early breast cancer reflect lymph node involvement. Clinics 2006, 61, 203-208.
25. Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F.: Cancer-related inflammation. Nature 2008, 454, 436-444. doi: 10.1038/nature07205.
26. Marigo I., Dolcetti L., Serafini P., Zanovello P., Bronte V.: Tumor-induced tolerance and immune suppression by myeloid derived suppressor cells. Immunol. Rev. 2008, 222, 162-179.
27. Mittal D., Gubin M. M., Schreiber R. D., Smyth M. J.: New insights into cancer immunoediting and its three component phases – elimination, equilibrium and escape. Curr. Opin. Immunol. 2014, 27, 16-25. doi: 10.1016/j.coi.2014.01.004.
28. Morrison W. B.: Inflammation and cancer: a comparative view. J. Vet. Int. Med. 2012, 26, 18-31.
29. Mucha J., Majchrzak K., Taciak B., Hellmén E., Król M.: MDSCs mediate angiogenesis and predispose canine mammary tumor cells for metastasis via IL-28/IL-28RA (IFN- λ) signaling. PLoS One 2014, 9(7), e103249. doi: 10.1371/journal.pone.0103249.
30. Mucha J., Rybicka A., Dolka I., Szymańska J., Manuali E., Parzeniecka-Jaworska M., Kluciński W., Król M.: Immunosuppression in dogs during mammary cancer development. Vet. Path. 2016 doi: 10.1177/0300985816634808.
31. Niu G., Wright K. L., Huang M., Song L., Haura E., Turkson J., Zhang S., Wang T., Sinibaldi D., Coppola D., Heller R., Ellis L. M., Karras J., Bromberg J., Pardoll D., Jove R., Yu J.: Constitutive Stat3 activity up-regulated VEGF expression and tumor angiogenesis. Oncogene 2002, 21, 2000-2008.
32. Pagès F., Berger A., Camus M., Sanchez-Cabo F., Costes A., Molitor R., Mlecnik B., Kirilovsky A., Nilsson M., Damotte D., Meatchi T., Bruneval P., Cugnenc P., Trajanoski Z., Fridman W., Galon J.: Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. New England J. Med. 2005, 353, 2654-2666.
33. Pan P. Y., Wang G. X., Yin B., Ozao J., Ku T., Divino C. M., Chen S. H.: Reversion of immune tolerance in advanced malignancy: modulation of myeloid-derived suppressor cell development by blockade of stem-cell factor function. Blood 2008, 111, 219-228.
34. Panapoulous A. D., Zhang L., Snow J. W., Jones D. M., Smith A. M., El Kasmí K. C., Liu F., Goldsmith M. A., Link D. C., Murray P. J., Watowich S. S.: STAT3 governs distinct pathways in emergency granulopoiesis and mature neutrophils. Blood 2006, 108, 3682-3690.
35. Piersma S. J., Jordanova E. S., van Poelgeest M. I. E., Kwappenberg K. M., van der Hulst J. M., Drijfhout J. W., Melief C. J., Kenter G. G., Fleuren G. J., Offringa R., van der Burg S. H.: High number of intraepithelial CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes is associated with the absence of lymph node metastases in patients with large early-stage cervical cancer. Cancer Res. 2007, 67, 354-361.
36. Piras F., Colombari R., Minerba L., Murtas D., Floris C., Maxia C., Corbu A., Perra M. T., Sirigu P.: The predictive value of CD8, CD4, CD68 and human leukocyte antigen-D-related cells in the prognosis of cutaneous malignant melanoma with vertical growth phase. Cancer 2005, 104, 1246-1254.
37. Sakaguchi S., Wing K., Onishi Y., Prieto-Martin P., Yamaguchi T.: Regulatory T cells: how do they suppress immune responses? Internat. Immunol. 2009, 21, 1105-1111.
38. Schmid M. C., Varner J. A.: Myeloid cells in the tumor microenvironment: modulation of tumor angiogenesis and tumor inflammation. J. Oncol. 2010, doi:10.1155/2010/201026.
39. Sethi G., Shanmugam M. K., Ramachandran L., Kumar A. P., Tergaonkar V.: Multifaceted link between cancer and inflammation. Biosci. Rep. 2012, 32, 1-15.
40. Sharma P., Shen Y., Wen S., Yamada S., Jungbluth A. A., Gnjjatic S., Bajorin D. F., Reuter V. E., Herr H., Old L. J., Sato E.: CD8 tumor-infiltrating lymphocytes are predictive of survival in muscle-invasive urothelial carcinoma. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 2007, 104, 3967-3972.
41. Sherger M., Kisseberth W., London C., Olivo-Marston S., Papenfuss T. L.: Identification of myeloid derived suppressor cells in the peripheral blood of tumor bearing dogs. BMC Vet. Res. 2012, 31, 8, 209. doi: 10.1186/1746-6148-8-209.
42. Sheu B., Kuo W., Chen R., Huang S., Chang K., Chow S.: Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes in neoplastic progression and lymph node metastasis of human breast cancer. Breast 2008, 17, 604-610.
43. Szala S.: Komórki mikrośrodowiska nowotworowego: cel terapii przeciwnowotworowej. Nowotwory. J. of Oncol. 2007, 57, 633-645.
44. Tanchot C., Terme H., Pere H., Tran T., Benhamouda N., Strioga M., Banissi C., Galluzzi L., Kroemer G., Tartour E.: Tumor-infiltrating regulatory T cells: phenotype, role, mechanism of expansion in situ and clinical significance. Cancer Microenviron. 2013, 6, 147-157.
45. Taylor R. C., Patel A., Panageas K. S., Busam K. J., Brady M. S.: Tumor-infiltrating lymphocytes predict sentinel lymph node positivity in patients with cutaneous melanoma. J. Clin. Oncol. 2007, 25, 869-875.
46. Tomšová M., Melichar B., Sedláková I., Steiner I.: Prognostic significance of CD3+ tumor-infiltrating lymphocytes in ovarian carcinoma. Gynecol. Oncol. 2008, 108, 415-420.
47. Vakkila J., Lotze M. T.: Inflammation and necrosis promote tumour growth. Nat. Rev. Immunol. 2004, 4, 641-648.
48. Yakirevich E., Lefel O., Sova Y., Savage C. O. S.: Fractalkine expression in human renal inflammation. J. Path. 2002, 196, 85-90.
49. Yang L., DeBuck L. M., Fukuda K., Fingleton B., Green-Jarvis B., Shyr Y., Matrisian L. M., Carbone D. P., Lin P. C.: Expansion of myeloid immune suppressor Gr1CD11b1 cells in tumor-bearing host directly promotes tumor angiogenesis. Cancer Cell 2004, 6, 409-421.
50. Yang L., Huang J., Ren X., Gorska A. E., Chytil A., Aakre M., Carbone D. P., Matrisian L. M., Richmond A., Lin P. C., Moses H. L.: Abrogation of TGF beta signaling in mammary carcinomas recruits Gr-1+CD11b+ myeloid cells that promote metastasis. Cancer Cell 2008, 13, 23-35.
51. Youn J. I., Nagaraj S., Collazo M., Gabrilovich D. I.: Subsets of myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice. J. Immunol. 2008, 181, 5791-5802.
52. Zhang L., Jose R., Conejo-Garcia, Katsaros D., Phyllis A. Gimotty, Massobrio M., Regnani G., Makrigiannakis A., Gray H., Schlienger K., Liebman M. N., Rubin S. R., Coukos G.: Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. New England J. Med. 2003, 348, 203-213.
53. Zhao M., Gao F. H., Wang J. Y., Liu F., Yuan H. H., Zhang W. Y., Jing B.: JAK2/STAT3 signaling pathway activation mediated tumor angiogenesis by upregulation of VEGF and bFGF in non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 2011, doi: 10.1016/j.lungcan.2011.01.002.