

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7152>

Células mieloides supresoras, aspectos importantes de su biología y sus posibles implicaciones en linfomas cutáneos y autoinmunidad

Myeloid-derived suppressor cells, important aspects of their biology and their possible implications in skin lymphomas and autoimmunity.

Katerine Berbeo-Velásquez

Resumen

Las células mieloides supresoras, descritas hace ya más de 20 años, constituyen un grupo heterogéneo de células que participan en la evasión inmunitaria de linfocitos tumorales. Con el conocimiento de las subpoblaciones de células mieloides supresoras se ha determinado un nuevo periodo en el progreso investigativo sobre la generación y la regulación de la respuesta inmunológica, principalmente en enfermedades neoplásicas, donde las células mieloides supresoras son componentes principales del microambiente tumoral y favorecen la proliferación de células tumorales. Además de esto, se conoce su acción sobre otros grupos celulares del sistema inmunitario innato y adaptativo para los cuales los mecanismos no se han estudiado ampliamente. En esta revisión se abordarán las generalidades sobre las células mieloides supresoras y los mecanismos inmunosupresores implicados y se hará un breve acercamiento de las implicaciones de las células mieloides supresoras en autoinmunidad, escenario en el que se han encontrado más resultados contradictorios, que reflejan la complejidad de la biología de las células mieloides supresoras y nos motiva a continuar con su estudio. Asimismo, se presentan los aspectos más destacados de sus implicaciones en los linfomas cutáneos, datos que permiten ampliar nuestra visión actual del papel de las células mieloides supresoras y su importancia como objetivo terapéutico.

PALABRAS CLAVE: Células mieloides supresoras; linfoma no Hodgkin; cáncer; autoinmunidad.

Abstract

The myeloid-derived suppressor cells, described more than 20 years ago, constitute a heterogeneous group of cells that participate in the immune evasion of tumor lymphocytes. With the knowledge of the subpopulations of myeloid-derived suppressor cells, a new period in the investigative progress on the generation and regulation of the immune response has been determined mainly in neoplastic diseases, where myeloid-derived suppressor cells are major components of the tumor microenvironment and favor the proliferation of tumor cells. In addition to this, its action on other cellular groups of the innate and adaptive immune system for which the mechanisms have not been widely studied is known. This review will address the generalities about myeloid-derived suppressor cells and the immunosuppressive mechanisms involved and will briefly approach the implications of myeloid-derived suppressor cells in autoimmunity, a scenario in which more contradictory results have been found, reflecting the complexity of the biology of myeloid-derived suppressor cells and motivates us to continue with its study. Likewise, the most outstanding aspects of its implications in cutaneous lymphomas are

Residente de Dermatología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Recibido: agosto 2020

Aceptado: octubre 2020

Correspondencia

Katerine Berbeo Velásquez
katerine.berbeo@udea.edu.co

Este artículo debe citarse como: Berbeo-Velásquez K. Células mieloides supresoras, aspectos importantes de su biología y sus posibles implicaciones en linfomas cutáneos y autoinmunidad. Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 899-916.

presented, data that allow us to expand our current vision of the role of myeloid-derived suppressor cells and its importance as a therapeutic objective.

KEYWORDS: Myeloid-derived suppressor cells; Lymphoma, Non-Hodgkin; Neoplasms; Autoimmunity.

METODOLOGÍA

Se hizo una revisión narrativa de la bibliografía en las bases de datos Medline-PubMed (*National Library of Medicine*, Estados Unidos), Scopus (Elsevier) y Clinical Key y se revisaron artículos en español e inglés.

ANTECEDENTES

Las células mieloides supresoras, junto a los linfocitos T reguladores, células dendríticas reguladoras y macrófagos asociados con tumor comprenden un grupo de células inmunosupresoras que promueven la evasión tumoral al sistema inmunitario e inhibición de respuestas inmunitarias antitumorales. Las células mieloides supresoras comprenden una población celular heterogénea, que desde su descubrimiento ha sido objeto de gran estudio. Este entendimiento ha traído cada año nuevos descubrimientos que permiten el acercamiento a la homeostasia inmunológica y de esta manera a la génesis de diversas enfermedades.

Las células mieloides supresoras, a pesar de ser un grupo celular tan heterogéneo, tienen tres propiedades que son comunes entre ellas: son de linaje mielode, están en una etapa de diferenciación incompleta y poseen una actividad supresora destacada sobre la actividad de linfocitos T. Fueron descritas hace ya varias

décadas, desde 1980 con diferentes publicaciones ocasionales, pero quizá uno de los trabajos representativos en los que se logró un sustancial acercamiento en cuanto a la naturaleza de esta población celular y los factores asociados a su desarrollo fue en la investigación llevada a cabo por Young y colaboradores, publicada en 1987 donde en la búsqueda de una relación entre la hematopoyesis inducida por LLC-C3 (carcinoma pulmonar de Lewis, metastásico) y supresión inmunitaria, encontraron células con actividad supresora derivadas de la médula ósea en ratones en quienes se inducía LLC-C3.¹ Con el paso de los años diferentes criterios fenotípicos y mecanismos de acción fueron propuestos para definirlos y en 2007 se planteó el término células mieloides supresoras en un intento por unificar esta variedad de descripciones.² Desde entonces la explosión de información alrededor del tema ha sido creciente, en busca de las pistas clave de esta población celular que han demostrado tener efectos positivos y negativos según la enfermedad en la que ocurra. Entre los efectos negativos se encuentra que favorecen el crecimiento tumoral y su hallazgo predice altas tasas de progresión tumoral,³ también ha quedado en evidencia el papel de las células mieloides supresoras en la angiogénesis tumoral,⁴ metástasis a distancia (promueve la transición epitelio mesenquimal y mesénquima epitelio,⁵ traumatismo⁶ y otros procesos inflamatorios como en lesiones por quemaduras,⁷ y entre sus efectos positivos está

su papel en enfermedades autoinmunitarias,⁸ protección de la morbilidad neonatal severa por enterocolitis necrotizante⁹ y sepsis.¹⁰

En personas sanas las células mieloides inmaduras una vez que son generadas en la médula ósea sufren un proceso de diferenciación hacia granulocitos maduros, células dendríticas o macrófagos, por lo que las células mieloides inmaduras sólo constituyen un 0.5% de células mononucleares de sangre periférica.¹¹ Sin embargo, bajo un ambiente inflamatorio crónico las células mieloides inmaduras pueden diferenciarse hacia células mieloides supresoras, la caracterización del ambiente de citocinas y otros factores que favorezcan su expansión son motivo de constante estudio.

En este artículo se revisará el conocimiento actual de las células mieloides supresoras, factores promotores de su diferenciación, activación, sus mecanismos supresores inmunitarios y su posible implicación en linfomas cutáneos y autoinmunidad, recopilando la información hasta ahora reportada, con el objetivo de mostrar el panorama actual de nuestro entendimiento sobre las células mieloides supresoras y el reto que aún representa.

SUBPOBLACIONES DE LAS CÉLULAS MIELOIDES SUPRESORAS

Las células mieloides supresoras son células derivadas de la médula ósea a partir del progenitor común mieloides y no expresan marcadores de superficie característicos de otros grupos celulares, como macrófagos, células dendríticas o monocitos y, a pesar de tener rasgos fenotípicos similares con polimorfonucleares y monocitos, son funcionalmente distintas.

Hay dos subpoblaciones basadas en su morfología, fenotipo y función: polimorfonucleares/granulocíticas (G-CMS) y monocíticas (M-CMS).

Las células mieloides supresoras granulocíticas constituyen el 80% de todas las células mieloides supresoras en la mayor parte de los tipos de tumor y hay un grupo pequeño que representa cerca del 3% y es una mezcla entre precursores y progenitores mieloides con actividad formadora de colonias mieloides.¹² Debido a su similitud morfológica y fenotípica con monocitos y polimorfonucleares, su identificación a partir de criterios fenotípicos no es suficiente y su caracterización en humanos ha sido compleja porque se ha encontrado que su perfil de marcadores varía con el tipo de tumor, haciendo difícil su medición.¹³ Aun así se ha logrado caracterizar los marcadores predominantes de los subgrupos celulares para lograr su identificación, estableciendo así dos subgrupos fenotípicos: las G-CMS se caracterizan por ser CD11b+CD14-HLA-DRlow/-CD15+CD33+ y las M-CMS son CD11b+CD14+CD15-CD33+ y de forma reciente se ha identificado un tercer subgrupo: Lin-HLA-DR-CD33+ que se denomina células mieloides supresoras de etapa temprana (e-CMS);¹⁴ entonces, la diferenciación entre monocitos y células mieloides supresoras monocíticas puede hacerse a través de la identificación de la molécula del antígeno leucocitario humano HLA-DR del complejo mayor de histocompatibilidad II no presente en células mieloides supresoras monocíticas y la diferenciación entre neutrófilos y células mieloides supresoras granulocíticas hasta ahora solo ha sido posible a través del gradiente de centrifugación debido a que el neutrófilo tiene más alta densidad, nuevos estudios han identificado a I receptor de lectina tipo-1 para lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LOX-1) como marcador de células mieloides supresoras granulocíticas en humanos.¹⁵ También, un nuevo estudio reveló un nuevo marcador de células mieloides supresoras en humanos y en ratones, se trata de SPARC, la proteína ácido secretora y rica en cisteína, exponiendo que la supresión de su expresión en modelos murinos reduce

la inmunosupresión mediada por las células mieloides supresoras, además, los autores de este estudio proponen que este marcador es requerido para la preparación del rol protumor de las células mieloides supresoras.¹⁶ El fenotipo difiere en humanos y ratones, en estos últimos las células mieloides supresoras granulocíticas son definidas como CD11b+Ly6G+Ly6C^{low} y células mieloides supresoras monocíticas como CD11b+Ly6G-Ly6C^{high}.¹⁷

DIFERENCIACIÓN DE LAS CÉLULAS MIELOIDES SUPRESORAS Y MECANISMO DE ACCIÓN INMUNOSUPRESOR

En condiciones de estrés inmunológico, como ocurre en cáncer, infecciones, traumatismos, entre otros, tiene lugar una transformación en la composición y extensión de la hematopoyesis con el fin de responder a la demanda inmunológica de la situación patológica en desarrollo y es este ambiente de mielopoyesis aumentada bajo un contexto de inflamación crónica, que favorece el surgimiento de las células mieloides supresoras.

Para que las células mieloides supresoras ejerzan su acción inmunosupresora se ha determinado que hacen falta dos señales, la primera de ellas implica la expansión de las células mieloides supresoras en los órganos linfoides y la segunda es su migración al tejido afectado y se activen,^{18,19} a continuación se ampliarán los mecanismos implicados en estos dos procesos. **Cuadro 1**

MECANISMO DE EXPANSIÓN DE LAS CÉLULAS MIELOIDES SUPRESORAS

La expansión de las células mieloides supresoras ocurre en la médula ósea. Aún se desconoce con claridad dónde y cómo las células mieloides inmaduras son diferenciadas hacia células mieloides supresoras, pero se ha observado que hay un bloqueo parcial de la diferenciación de

las células mieloides inmaduras hacia células maduras, y esto es lo que permite la expansión de las células mieloides supresoras, este proceso alterado se ha observado en diferentes padecimientos. Este bloqueo es atribuido a factores efectores liberados por células endoteliales, macrófagos, células estromales, linfocitos T activados y células estromales (factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF),²⁰ prostaglandinas,²¹ ciclooxigenasa 2, factor de células madre,²² M-CSF, IL-1 β , TGF β ,²² IL-6²³ y GM-CSF²⁴ (**Figura 1**) y recientemente se describió la participación de linfocitos T CD4+ no estimulados, sobre la inducción de la subpoblación granulocítica de células mieloides supresoras mediada por la expresión del TNF- α transmembrana que interactúa con el receptor para el factor de necrosis tumoral 2 (TNFR2) ubicado en las células mieloides.²⁵ La señalización a través del receptor toll-like 2 (TLR2) se ha reportado como el inductor de la producción de estas citocinas inflamatorias y con ello colaborador en la acumulación de las células mieloides supresoras.²⁶ La presencia de prostaglandina E2 en el microambiente tumoral ha demostrado ser esencial y suficiente para la polarización hacia células mieloides supresoras, en una forma concentración dependiente.²⁷ La mayor parte de estos factores liberados por el ambiente de estrés inmunológico convergen en la activación de miembros de la familia de proteínas Janus cinasa y posterior activación de el transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT 3),²⁸ también se ha descubierto el papel de otros factores de transcripción, como CCAAT/proteínas de unión al potenciador (C/EBPs),²⁹ factor regulatorio del interferón (IRF),³⁰ factor inducible de hipoxia (HIF) y factor nuclear kappa B (NF- κ B) y estudios sugieren que estos factores median el aumento en la expresión de las siguientes proteínas: proteína extralarga del linfoma de células B (BCL-XL), ciclina D1, MYC, survivina, AMPK α ,³¹ S100A8 y S100A9.³² Hace poco se dilucidó la partici-

Cuadro 1. Resumen de los factores implicados en las señales requeridas para la diferenciación y actividad de las células mieloides supresoras

Expansión	Migración	Activación
Lugar: médula ósea	Lugar: órganos linfoides y sitio afectado	Lugar: órganos linfoides y sitio afectado
VEGF, prostaglandinas, COX-2, FCM, M-CSF, IL-1 β , TGF- β , IL-6, GM-CSF, TNF- α	CCL2, CXCL2, CXCL8, CCL9, SDF-1 (CXCL12) / CXCR4	IFN- γ , ligandos para <i>Toll-like</i> receptor, TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-13 y TGF β

GM-CSF: factor estimulante del crecimiento de granulocitos-monocitos; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular; COX-2: ciclooxigenasa; TGF- β : factor transformador de crecimiento beta; IL: interleucina; CCL: ligando de quimiocina; CXCL: ligando de quimiocina (tipo CXC); CXCR: receptor para el ligando de quimiocina; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; FCM: factor de células madre; IFN- γ : interferón gamma.

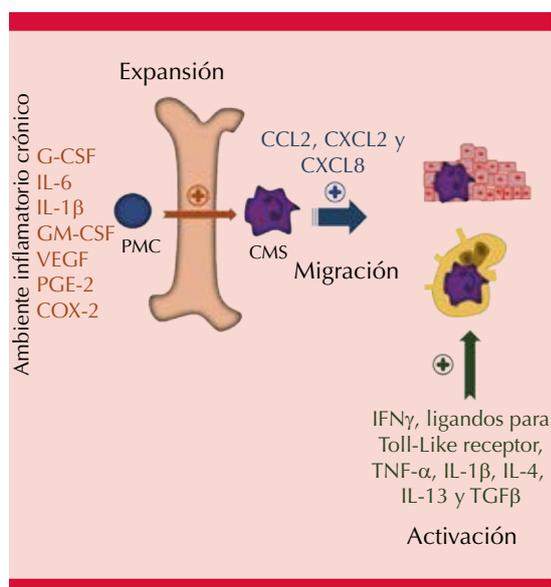


Figura 1. Diferentes pasos que llevan a la acumulación de células mieloides supresoras: expansión, migración y activación.

PMC: progenitor mielode común; G-CSF: factor estimulante del crecimiento de granulocitos; GM-CSF: factor estimulante del crecimiento de granulocitos-monocitos; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular; COX-2: ciclooxigenasa 2; PEG2: prostaglandina E2; TGF- β : Factor transformador de crecimiento beta; IL: interleucina; CCL: ligando de quimiocina; CXCL: ligando de quimiocina (tipo CXC); TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

células mieloides supresoras; en un estudio en cáncer nasofaríngeo asociado con el virus de Epstein-Barr mostró que la expresión reducida de STING tumoral se asoció con peor pronóstico, los análisis revelaron que STING reprime las células mieloides supresoras al ascender la expresión del supresor de la señalización de citocinas 1 (SOCS1), que interactúa de forma física con la subunidad SH2 de STAT3 e impide su fosforilación y dimerización resultando en una inducción reducida de células mieloides supresoras vía inhibición de la producción de interleucina 6 y factor estimulante de colonias de granulocitos-monocitos.³³

Hallazgos recientes muestran que la proteína reguladora de señal (SIRP α), un receptor de membrana inhibitorio perteneciente a la superfamilia de inmunoglobulinas y que se expresa en la mayor parte de las células mieloides, interactúa con CD47, una proteína de membrana, y este eje regula el fenotipo inmaduro y secreción de quimiocinas de las células mieloides supresoras, lo que contribuye al mantenimiento de la inmunotolerancia.³⁴

Estudios han reportado que al prevenir la acumulación de células mieloides supresoras puede reducirse la inmunosupresión mediada por células mieloides supresoras y también la inducción de célula T reguladoras,²² lo que refleja la importancia de este paso.

pación de la proteína estimuladora de genes de interferón (STING) en la homeostasia de las

MIGRACIÓN DE LAS CÉLULAS MIELOIDES SUPRESORAS

Luego de la expansión de las células mieloides supresoras, éstas migran a los órganos linfoides secundarios y a los sitios inflamados donde continúa su proliferación y su función difiere. Diferentes ligandos de quimiocinas participan en el tráfico y reclutamiento de las células mieloides supresoras y se han identificado CCL2, CXCL2 y CXCL8 como las quimiocinas más importantes que dirigen la migración de las células mieloides supresoras.³⁵ En los órganos linfáticos secundarios la principal característica es la alta expresión del transductor de señal y activador de la transcripción 3 en las células mieloides supresoras monocíticas que bloquea su diferenciación en células dendríticas o macrófagos y esta migración, al parecer, está favorecida por la liberación de quimiocinas; en un modelo de hepatoma múrido se obtuvo información de que la liberación del ligando de quimiocinas CCL9 por parte de macrófagos esplénicos que va posteriormente a interactuar con el receptor para quimiocinas CCR1 favorece la acumulación de células mieloides supresoras en dicho órgano linfático.³⁶

Una vez en el tejido inflamado, debido a la hipoxia, disminuye notablemente la expresión del transductor de señal y activador de la transcripción 3, lo que resulta en la diferenciación hacia macrófagos asociados con el tumor.¹⁹ Las células mieloides supresoras expresan sobre su superficie receptores N-glicano carboxilados para las moléculas S100A8 y S100A9, que pertenecen a la familia de proteínas de unión a calcio y para las cuales diversos estudios han mostrado su relación con la migración de las células mieloides supresoras a sitios tumorales.³⁷ En un modelo múrido de osteosarcoma se estableció la participación del eje factor derivado de célula estromal 1 (SDF-1) (CXCL12)/ CXCR4 en la migración de células mieloides supresoras al sitio del tumor.³⁸

ACTIVACIÓN DE LAS CÉLULAS MIELOIDES SUPRESORAS

Una vez que se ha generado la expansión de las células mieloides supresoras se requiere su activación para su posterior rol inmunosupresor. En la activación de las células mieloides supresoras se involucran las células estromales del tumor y linfocitos T activados por la muerte de linfocitos tumorales y productos bacterianos o virales³⁹ que, a través de la expresión varias moléculas, entre ellas: interferón γ , ligandos para Toll-Like receptor, factor de necrosis tumoral α , interleucina 1 β , interleucina 4, interleucina 13 y factor transformador de crecimiento β desencadenan la activación de diferentes vías de transcripción (el transductor de señal y activador de la transcripción STAT6, STAT1 y factor nuclear- κ B³²) que finalmente llevan a la activación de las células mieloides supresoras.

MECANISMOS INMUNOSUPRESORES DE LAS CÉLULAS MIELOIDES SUPRESORAS

Las células mieloides supresoras ejercen su acción a través de la interferencia de las actividades de diferentes grupos celulares: inducción de células inmunosupresoras, inhibición de la actividad del linfocito T, inhibición de la actividad del linfocito B, inhibición de la citotoxicidad de las células *natural killer*, polarización hacia macrófagos M2, inducción de células B y T reguladoras.⁴⁰

Diferentes investigaciones convergen en que la actividad inmunosupresora de las células mieloides supresoras requiere una interacción célula-célula, lo que sugiere que se necesita una interacción ligando-receptor en la superficie celular o la intermediación de productos solubles de vida corta. Para estas diferentes actividades inmunosupresoras interviene la acción de una variedad de moléculas que incluyen: arginasa 1, interleucina 10, factor transformador de

crecimiento beta, óxido nítrico sintasa inducible, indoleamina 2, 3-dioxigenasa, NADPH oxidasa,^{32,41} y recientemente se ha implicado la expresión de moléculas efectoras granzima B y perforina⁴² como parte del arsenal inmunosupresor de las células mieloides supresoras. **Figura 2**

ALTERACIÓN DE RESPUESTAS INMUNITARIAS INNATAS

Se ha encontrado que las células mieloides supresoras regulan a la baja la producción de interleucina 12 por los macrófagos y, a su vez,

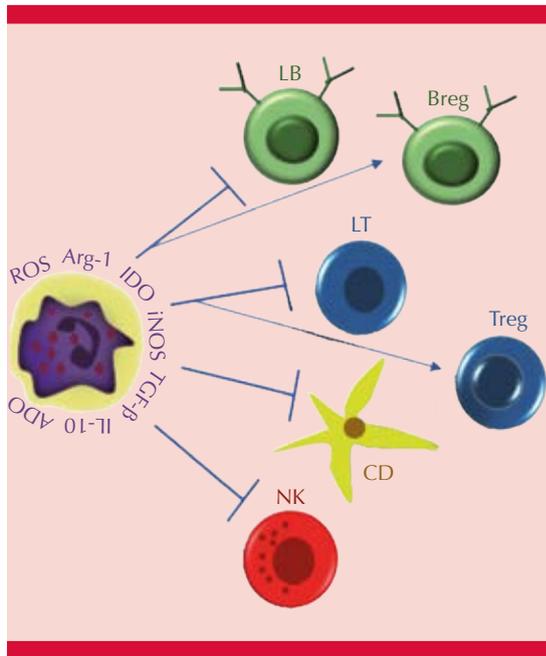


Figura 2. Diferentes pasos que llevan a la acumulación de células mieloides supresoras: expansión, migración y activación.

PMC: progenitor mielode común; G-CSF: factor estimulante del crecimiento de granulocitos; GM-CSF: factor estimulante del crecimiento de granulocitos-monocitos; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular; COX-2: ciclooxigenasa 2; PEG2: prostaglandina E2; TGF- β : factor transformador de crecimiento beta; IL: interleucina; CCL: ligando de quimiocina; CXCL: ligando de quimiocina (tipo CXC); TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

aumenta su propia producción de interleucina 10, esto favorece la polarización de macrófagos clásicamente activados (M1) hacia la subpoblación (M2),⁴³ además de estas acciones la reducción de interleucina 12 reduce la actividad tumoricida de las células *natural killer* y el aumento de interleucina 10 interfiere con la maduración de las células dendríticas.⁴⁴

ALTERACIÓN DE LA ACTIVIDAD DEL LINFOCITO T

Las células mieloides supresoras aisladas de la médula ósea en ratones con tumor son inhibidores potenciales de la proliferación de linfocitos T. La supresión de la actividad de los linfocitos T por parte de las células mieloides supresoras abarca la depleción de nutrientes (vía arginasa 1), ligación del receptor del linfocito T (TCR), producción de especies reactivas de oxígeno y óxido nítrico e inducción de linfocitos T reguladores,⁴⁵ como se describió anteriormente.

El interferón γ está implicado en la función supresora de las células mieloides supresoras sobre los linfocitos T CD4+, lo que se ha visto relacionado con la progresión de procesos infecciosos, como tuberculosis, donde hay una proporción inversa entre células mieloides supresoras e interferón γ . Para que se lleve a cabo este mecanismo se precisa la participación de moléculas coestimuladoras (CD80, CD86) y moléculas coinhibitorias (PDL1-PDL2), también se ha involucrado a la galactina-9 como factor de superficie para la supresión de la célula T.⁴⁶ Esto expone la gran heterogeneidad y plasticidad de esta población celular, que no involucra únicamente los clásicos mecanismos de acción inmunosupresores sobre linfocitos T descritos (generación de arginasa-1, óxido nítrico sintasa inducible/óxido nítrico).⁴⁷

Una publicación reciente reveló la respuesta positiva en artritis inducida por colágeno en modelos murinos, usando microRNAs de exosomas

derivados de células mieloides supresoras granulocíticas al suprimir la diferenciación de linfocitos T CD4+ en Th1 y Th2.⁴⁸ Asimismo se ha mostrado la capacidad de las células mieloides supresoras para mediar el proceso inflamatorio causado en la enfermedad de injerto contra el huésped; sin embargo, para este caso en particular la activación intrínseca del inflammasoma puede suponer un obstáculo, así que hace falta inhibirlo, obteniendo resultados positivos al lograrlo.⁴⁹

A continuación, se ampliará cada uno de los mecanismos efectuados por las células mieloides supresoras para ejercer sus actividades de tolerancia inmunitaria, es de aclarar que muchos de éstos se han implicado en la interferencia de la actividad inmunitaria de otros grupos celulares.

Expresión de arginasa 1

L-arginina es un aminoácido no esencial que interviene como sustrato para dos enzimas: L-arginasa (que convierte L-arginina a urea y L-ornitina) y óxido nítrico sintasa inducible (que genera óxido nítrico); muchos estudios han demostrado ampliamente el papel inmunosupresor de la depleción de L-arginina mediado por L-arginasa.^{50,51} La depleción de L-arginina inhibe la proliferación del linfocito T al reducir la expresión de la cadena CD3- ξ y además detiene los linfocitos T estimulados en las fases G₀-G₁ al reducirse la expresión de los reguladores del ciclo celular ciclina D3 y cinasa 4 dependiente de ciclina.⁵²

En la expresión de la arginasa 1 se han implicado dos ejes de respuestas, que son inducidos por citocinas, éstos son: el eje interleucina 6 (IL-6)/4 (IL-4), donde la IL-6 induce la expresión del receptor de la interleucina 4 (IL-4R) en las células mieloides supresoras, lo que permite que IL-4 induzca la expresión de arginasa-1; en el segundo eje están implicados el factor estimulante de colonias de granulocitos-monocitos (GM-CSF) e

interleucina 10 (IL-10), donde GM-CSF induce el receptor de interleucina 10 (IL-10R), permitiendo así que la señalización de IL-10 induzca la expresión de arginasa-1. Debido al hecho de que las células mieloides supresoras recién originadas de la médula ósea no expresan el receptor de interleucina 4 o interleucina 10 en la superficie, interleucina 4 ni 10 inducen directamente la arginasa-1. Así que la señalización de interleucina 6 induce IL-4R y GM-CSF induce IL-10R. A pesar del claro papel de L-arginasa en la inhibición de linfocitos T, estudios recientes han mostrado que las células mieloides supresoras no expresan L-arginasa de forma constitutiva y, además, su expresión no se requiere para mediar esta inhibición celular.⁵³

Producción de adenosina

En respuesta al daño celular como ocurre en trauma, cáncer o procesos infecciosos, entre otros, hay una detección por parte de las células mieloides supresoras regulada por la hipoxia y el factor transformador de crecimiento β , lo que lleva a la expresión de enzimas que se involucran en la conversión de ATP en adenosina que a su vez va a reducir la expresión de molécula de linfocitos T activadas como ligando de Fas (FasL), perforina, interferón γ , factor de necrosis tumoral α y el receptor alfa de interleucina 2 (IL2R- α).⁵⁴

Expresión de moléculas de punto de control inmunitario

Las células mieloides supresoras pueden expresar ligando de muerte programada 1, proteína B7 y ligando de Fas, que son moléculas reguladoras y llevan a apoptosis y anergia del linfocito T cuando sucede el contacto célula-célula.⁵⁵

Óxido nítrico sintasa inducible

La óxido nítrico sintasa inducible ejerce su acción a través de varios mecanismos: induce la

apoptosis de la célula T, inhibe la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad II y además inhibe la función de janus cinasa 3 (JAK3) y el transductor de señal y activador de la transcripción 5 (STAT5),⁵⁶ todo esto suprime la función del linfocito T.

Especies reactivas de oxígeno y peroxinitritos

La señalización de especies reactivas de oxígeno es, sin duda, un mediador primordial de la acción de las células mieloides supresoras. Las especies reactivas de oxígeno (ERO) que se derivan de las células mieloides supresoras pueden modificar proteínas solas o en asociación con óxido nítrico, lo que conlleva a la producción de peroxinitritos que se encargan de inducir la nitración y nitrosilación de los aminoácidos tirosina, cisteína, triptófano y metionina que van a modificar las moléculas del receptor del linfocito T (altera la flexibilidad conformacional de sus cadenas) y CD8, estas modificaciones conducen a que los linfocitos T CD8+ pierdan la capacidad de unir complejo mayor de histocompatibilidad I fosforilado, lo que finalmente llevará a una tolerancia antígeno específica por parte de los linfocitos T CD8+.⁵⁷

DIFERENCIAS EN LA INHIBICIÓN DE LOS LINFOCITOS T ENTRE SUBPOBLACIONES DE CÉLULAS MIELOIDES SUPRESORAS

Las dos subpoblaciones de células mieloides supresoras (M-CMS y G-CMS) inhiben los linfocitos T a través de vías relacionadas con el óxido nítrico; sin embargo, son diferentes los mecanismos efectores. Las células mieloides supresoras monocíticas tienen una actividad inmunosupresora más potente⁵⁸ y lo hace a través de vías específicas y no específicas de antígeno.⁴⁹ En el caso de células mieloides supresoras granulocíticas lo hace principalmente por medio de

una vía específica de antígeno y a través de la producción de peroxinitritos que depende de la expresión de la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS) y gp91^{phox} (la subunidad de unión al grupo hemo de la NADPH oxidasa generadora de superóxido) y las células mieloides supresoras monocíticas utilizan la producción de óxido nítrico por medio de la expresión de la sintasa de óxido nítrico inducible.⁵⁹ Estas diferencias entre los mecanismos de acción de cada subgrupo no operan simultáneamente, sino que hay supremacía según el subgrupo expandido, lo que se relaciona con el proceso que lo desencadena, así como la etapa de la enfermedad en que esté ocurriendo.¹²

REGULACIÓN DE LAS CÉLULAS MIELOIDES SUPRESORAS POR PARTE DE LOS LINFOCITOS T

Es clara la regulación en sentido contrario, es decir los mecanismos ya expuestos de las células mieloides supresoras sobre los linfocitos T; sin embargo, se ha encontrado evidencia del efecto de subpoblaciones de linfocitos T en la diferenciación y supervivencia de las células mieloides supresoras regulando así su homeostasia.²⁵ En concreto, la citotoxicidad mediada por células *natural killer* T-like CD8+ puede eliminar linfocitos tumorales y células mieloides supresoras, jugando un papel como regulador indirecto del microambiente tumoral.⁶⁰

INDUCCIÓN DE LINFOCITOS T REGULADORES

La inducción de linfocitos T reguladores por las células mieloides supresoras es soportada en varios estudios y varios factores se han implicado en su desarrollo: factor transformador de crecimiento β , interleucina 10, arginasa 1 o interacciones de los coestimuladores CD40/CD40L.⁶¹

ALTERACIÓN DEL LINFOCITO B

Actualmente existe evidencia de que las células mieloides supresoras repercuten directamente en el desarrollo, diferenciación y función de los linfocitos B y se ha demostrado que la supresión de células B puede ocurrir de manera dependiente e independiente de linfocitos T.⁶² Un estudio en encefalitis autoinmunitaria experimental en múridos reportó la diferenciación de neutrófilos en células mieloides supresoras granulocíticas en una vía dependiente del transductor de señal y activador de la transcripción 3 en el sistema nervioso central, donde controló la acumulación y activación de linfocitos B y en respaldo de esto, la pérdida de células mieloides supresoras restauró la activación de linfocitos B que posteriormente liberaron factor estimulador de colonias de granulocitos-monocitos e interleucina 6 favoreciendo el estado inflamatorio.⁶³ De igual forma, una publicación reciente ha mostrado que las células mieloides supresoras monocíticas disminuyeron específicamente la proliferación de linfocitos B transicionales de tipo 2 (T2) relacionada con la reducción del inicio del ciclo celular, en respuesta a la estimulación policlonal, estos estimuladores policlonales incluyeron lipopolisacáridos y estimulación anti-CD40 más interleucina 4. Igualmente, las células mieloides supresoras monocíticas inhibieron la expresión de CD40 y complejo mayor de histocompatibilidad clase II en células B estimuladas y suprimieron la presentación de antígeno a las linfocitos T CD4+ específicas de antígeno, todas estas acciones fueron ejercidas a través de diferentes mecanismos que involucran la producción de mediadores solubles como especies reactivas de oxígeno, especies reactivas de nitrógeno, factor transformador de crecimiento β , entre otros. Igualmente se demostró que las células mieloides supresoras inducen cambio de isotipo,⁶⁴ apoyando esto, en un estudio múrido con cáncer se encontró proliferación de células B con predominio de expresión de inmunoglobulina A en presencia

de células mieloides supresoras y los resultados indican que el receptor del factor de necrosis tumoral 2 (TNFR2) en las células mieloides supresoras, que es importante para la expansión y activación de las mismas, es también clave para el efecto en el linfocito B, pues la ausencia de TNFR2 suprime la capacidad que tienen las células mieloides supresoras de estimular las respuestas del linfocito B, se ha encontrado que esta interacción (células mieloides supresoras/linfocito B) ocurre a través del ligando para TNFR2: el memTNF, de esto se deriva la hipótesis aún por demostrar de que ese aumento de IgA pueda repercutir en la inmunidad antitumoral y favorecer el crecimiento del tumor.⁶⁵ De manera interesante, Shen y su grupo encontraron en modelo múrido con cáncer de mama que la presencia de células mieloides supresoras indujo la remodelación de las moléculas de superficie de los linfocitos B, inclinando hacia la expresión del ligando de muerte programada 1 (PD-L1) y también se demostró que las células mieloides supresoras pueden transformar el subtipo clásico de linfocito B hacia linfocitos B reguladores, identificando un nuevo fenotipo de B reguladores: PD-1⁺PD-L1⁺CD19⁺ que ejerce un importante efecto inhibitorio sobre los linfocitos T.⁶⁶

Otros estudios soportan que la linfopoyesis B es declinada por las células mieloides supresoras en donde no sólo están implicados la L-arginasa y el óxido nítrico sintasa inducible, sino también la interleucina 1, la expresión de esta última molécula efectora se ve incrementada en asociación con la activación del inflamasoma en condiciones patológicas, como la obesidad.⁶⁷

Las vías de señalización siguen siendo poco claras; sin embargo, algunas publicaciones han encontrado que estos efectos pueden producirse a través de la modulación de interleucina 7 mediada por el factor transformador de crecimiento β y la señalización del transductor de señal y activador de la transcripción 5 (STAT 5) cascada abajo, que son esenciales en la función y dife-

renciación del linfocito B, sugiriendo la siguiente vía: el factor transformador de crecimiento β liberado por las células mieloides supresoras modula a la interleucina 7 (IL-7), la señalización IL-/IL-7Receptor estimula la vía JAK-STAT que lleva a la fosforilación de STAT5.⁶⁸

CÉLULAS MIELOIDES SUPRESORAS Y LINFOMAS CUTÁNEOS

Los linfomas cutáneos son linfomas no Hodgkin (LNH) que abarcan un conjunto de linfomas cutáneos primarios y sistémicos, son poco comunes y tienen una incidencia estimada de 0.5 a 1 caso por 100,000 personas anualmente. Los linfomas cutáneos de células T comprenden un 13% de todos los linfomas no Hodgkin y se subdividen en varios subtipos con características histológicas, fenotípicas, pronóstico y manifestación clínica muy diferentes. Aunque en su mayor parte son indolentes, en etapas avanzadas de la enfermedad pueden ser muy agresivos y amenazan la vida. Los subtipos más prevalentes y estudiados son la micosis fungoide y el síndrome de Sèzary, este último es el más agresivo. Asimismo, los linfomas cutáneos de células B representan un 20-25% de todos los linfomas cutáneos primarios y se clasifican en: linfoma cutáneo de zona marginal, linfoma cutáneo de centro folicular y linfoma primario cutáneo difuso de células B grandes, tipo pierna, el linfoma cutáneo de centro folicular es el más frecuente y característicamente indolente igual que el linfoma cutáneo de zona marginal y el linfoma primario cutáneo difuso de células B grandes tipo pierna es el más agresivo.^{69,70} Los linfomas cutáneos comparten la característica de una expansión monoclonal de células B o T en la piel. La etiopatogénesis de los linfomas cutáneos no se conoce con exactitud; sin embargo, se involucran diferentes factores que incluyen: predisposición genética, regulación transcripcional y epigenética por factores ambientales e infecciosos, evasión inmunitaria e inmunosupervivencia.⁷¹ A pesar de las diferencias entre

los diferentes tipos de linfomas cutáneos, la resistencia a la apoptosis como mecanismo de evasión de la respuesta inmunológica es un factor común que los caracteriza.⁷²

La función y constitución del microambiente tumoral es un factor con importancia relevante en la evasión tumoral y en la respuesta antitumoral. Los principales integrantes del microambiente tumoral comprenden células T reguladoras, macrófagos M2, macrófagos M1 y células mieloides supresoras⁷³ y se ha sugerido que el reclutamiento de estas células inmunitarias junto a las células tumorales induce un ambiente de inmunosupresión a través de la liberación de citocinas inmunosupresoras, como interleucina 4, 5 y 10, el factor de crecimiento endotelial vascular y el factor transformador de crecimiento β . El conocimiento de las subpoblaciones de células mieloides supresoras ha determinado un nuevo periodo en el progreso investigativo sobre la generación y la regulación de la respuesta inmunológica. Como se mencionó al inicio de esta revisión, la actividad de las células mieloides supresoras depende de factores de transcripción específicos que son compartidos por otros subconjuntos celulares y además se ve marcadamente influenciada por las diferentes citocinas y células del microambiente tumoral. Asimismo, la actividad antitumoral de las células mieloides supresoras se ha vinculado con la expresión de marcadores de superficie con actividad inhibitoria como molécula de muerte programada (PD-1), ligando 1 de muerte programada (PD-L1) y antígeno 4 de linfocito T citotóxico (CTLA-4),⁵⁵ que se han implicado en la fisiopatología de linfomas cutáneos.⁷⁴ Mitteldorf y colaboradores demostraron la expresión del ligando 1 de muerte programada en células tumorales de linfoma cutáneo difuso de células B, sugiriendo un papel sinérgico entre las células mieloides supresoras que expresan PD-L1 y las células de linfoma en la evasión inmunitaria.⁷⁵ Un informe reciente que analizó la distribución de células de Langerhans

(CL), células dendríticas plasmocitoides (CDp) y células mieloides supresoras en piel de 46 pacientes con micosis fungoide con diferentes estadios de la enfermedad determinó que a mayor estadio de la enfermedad había disminución de células de Langerhans y, en contraste a esto, aumento de células dendríticas plasmocitoides y células mieloides supresoras, siendo el primer estudio que analiza la densidad de células mieloides supresoras en micosis fungoide, sugiriendo su rol en la progresión, disminución de la respuesta antitumoral y probable desempeño como marcador pronóstico.⁷⁶ Asimismo otro estudio encontró incremento en el número de células T reguladoras y células mieloides supresoras en pacientes con síndrome de Sèzary relacionado con la actividad de la enfermedad, además, la inhibición conjunta de células mieloides supresoras y T reguladoras demostró un efecto sinérgico antitumoral.⁷⁷ La participación de los productos de las células mieloides supresoras en la inmunotolerancia de los linfomas cutáneos también ha quedado en evidencia, representado esto por la sobreexpresión de moléculas como indoleamina 2-3 deoxigenasa,⁷⁸ (especies reactivas de oxígeno y arginasa-1⁷⁶ interleucina 10⁷⁹ asociado con el incremento de las células mieloides supresoras, lo que las postula también como objetivos terapéuticos en linfomas cutáneos de células B y T.

CÉLULAS MIELOIDES SUPRESORAS Y AUTOINMUNIDAD

La mayor parte de nuestro conocimiento acerca de las células mieloides supresoras se deriva de modelos tumorales y pacientes con cáncer; sin embargo, en los últimos años ha crecido el interés por evaluar el papel de las células mieloides supresoras en autoinmunidad debido a su fenotipo inmunorregulatorio y su capacidad de suprimir la respuesta efectora de linfocitos T y B. Nuevos trabajos han demostrado la acumulación de las células mieloides supresoras en órganos linfoides secundarios de pacientes con

enfermedades autoinmunitarias, como esclerosis múltiple, diabetes tipo 1, artritis reumatoide, hepatitis autoinmunitaria y enfermedad inflamatoria intestinal.⁸⁰

Una publicación reciente reveló la respuesta positiva en artritis inducida por colágeno en modelos murinos, usando microRNAs de exosomas derivados de células mieloides supresoras granulocíticas al suprimir la diferenciación de linfocitos T CD4+ en Th1 y Th2, demostrando su potencial terapéutico.⁴⁸ Asimismo se ha mostrado la capacidad de las células mieloides supresoras para mediar el proceso inflamatorio causado en la enfermedad de injerto contra el huésped; sin embargo, para este caso en particular la activación intrínseca del inflamósoma puede suponer un obstáculo, así que hace falta inhibirlo, obteniendo resultados positivos al lograr esto.⁴⁹ En otro estudio experimental en modelo murino en el que se induce hepatitis fulminante se demostró que la proteína cinasa serina/treonina TPL2 participa mediando la respuesta a las quimiocinas CXCL1/2 inducidas por la interleucina 17E, lo que promueve la movilización de las células mieloides supresoras que participan en la supresión de la inflamación provocada por la respuesta Th1.⁸¹ Otro modelo de artritis inducida por colágeno demostró que la proliferación de linfocitos B estimulada por CD40/interleucina 4 fue inhibida por células mieloides supresoras monocíticas autólogas y esta demostración fue hecha *in vitro* e *in vivo* y la prostaglandina E2 fue requerida para mediar la inhibición de los linfocitos B.⁴⁰ En modelos de lupus eritematoso sistémico a través de la infusión de células mieloides supresoras, se demostró la expansión de células B reguladoras, productoras de interleucina 10 en una manera dosis-dependiente con resultados que sugieren que fue mediado por óxido nítrico sintasa inducible, asimismo, se logró la reducción de producción de inmunoglobulinas, autoanticuerpos y disminución del tamaño y población de

centros germinales, mejorando los resultados clínicos.⁸² En contraste con estos resultados, también hay reportes en la bibliografía que demuestran un posible efecto negativo de las células mieloides supresoras en autoinmunidad. Guo y colaboradores encontraron expansión de las células mieloides supresoras en pacientes con artritis reumatoide, lo que tenía relación positiva con la severidad de la enfermedad y actividad de linfocito T colaborador TH17, sugiriendo un papel proinflamatorio de las células mieloides supresoras en la enfermedad.⁸³ Asimismo, otro estudio en pacientes con artritis reumatoide mostró aumento de células mieloides supresoras en sangre periférica y de actividad TH17.⁸⁴ Whitfield-Larry y colaboradores hallaron expansión de células mieloides supresoras en sangre periférica y reducción de células mieloides supresoras en islotes pancreáticos que se asociaban con la aparición de diabetes en modelos múridos.⁸⁵ Todos estos resultados, más que contradecirse, revelan los múltiples papeles que tienen las células mieloides supresoras y soportan la gran relevancia del microambiente inflamatorio en determinar su función específica.⁸

Algunos autores sugieren que probablemente la activación y diferenciación local de las células mieloides supresoras sea regulada (inhibida o pérdida parcial de función) debido a ciertos componentes del microambiente inflamatorio, lo que se refleja en la pérdida de la función inmunosupresora y favorecimiento del proceso inflamatorio.⁸⁶

CONCLUSIONES

Las células mieloides supresoras son células mieloides activadas patológicamente y su principal rasgo distintivo es su actividad inmunosupresora, que es mediada a través de una variedad de mecanismos que difieren según el subgrupo expandido, la enfermedad subyacente, la etapa de la enfermedad y quizá otros factores por es-

clarecer. Ante la innegable participación de las células mieloides supresoras en la perpetuación y progresión de diferentes procesos inflamatorios especialmente de tipo neoplásicos,⁸⁷ así como su posible rol como predictor de recaídas tumorales³ y, aún por determinar, su contribución en la génesis del cáncer dado su hallazgo en condiciones premalignas,⁸⁸ trauma, enfermedades infecciosas y su prometedor efecto positivo en enfermedades autoinmunitarias, trasplantes y sepsis, estas células representan un prometedor blanco terapéutico. Sin embargo, debido a su extraordinaria plasticidad y diversidad, que lleva a que actúen a través de múltiples mecanismos y sobre diferentes grupos celulares y tomando en conjunto todas estas consideraciones, por ahora es difícil establecer una teoría integrativa que explique con claridad su papel en diferentes padecimientos, lo que pone de manifiesto la gran relevancia del microambiente inflamatorio en la actividad de estas células, por lo que todas las moléculas que orquestan su expresión y acción merecen más estudio.

REFERENCIAS

1. Young MR, Newby M, Wepsic HT. Hematopoiesis and Suppressor bone marrow cells in mice bearing large metastatic lewis lung carcinoma. *Tumors* 1987; 100-5.
2. Gabrilovich D, Bronte V, Chen S, Schreiber H et al. Letters to the Editor: The terminology issue for myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Res* 2007; 67 (1): 425-426. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3037.
3. Soeno T, Katoh H, Ishii S, Yamashita K et al. CD33+ immature myeloid cells critically predict recurrence in advanced gastric cancer. *J Surg Res* 2019; 245: 552-63. doi: 10.1016/j.jss.2019.07.095.
4. Murdoch C, Muthana M, Coffelt SB, Lewis CE. The role of myeloid cells in the promotion of tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer* 2008; 8 (8): 618-31. doi: 10.1038/nrc2444.
5. Marvel D, Gabrilovich DI. Myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment : expect the unexpected. Find the latest version: Myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment: expect the unexpected. *J Clin Invest* 2015; 125 (9): 3356-64. doi: 10.1172/JCI80005.
6. Munera V, Popovic PJ, Bryk J, Ochoa JB et al. Stat 6-dependent induction of myeloid derived suppressor cells after physical injury regulates nitric oxide response to

- endotoxin. *Ann Surg* 2010; 251 (1): 120-6. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181bfda1c.
7. Schwacha MG, Scroggins SR, Montgomery RK, Cap AP, et al. Burn injury is associated with an infiltration of the wound site with myeloid-derived suppressor cells. *Cell Immunol* 2019; 338: 21-26. doi: 10.1016/j.cellimm.2019.03.001.
 8. Cripps JG, Gorham JD. MDSC in autoimmunity. *Int Immunopharmacol* 2011; 11 (7): 789-93. doi: 10.1016/j.intimp.2011.01.026.
 9. Liu Y, Perego M, Xiao Q, Zhou J et al. Lactoferrin-induced myeloid-derived suppressor cell therapy attenuates pathologic inflammatory conditions in newborn mice. *J Clin Invest* 2019; 129 (10): 4261-4275. doi: 10.1172/JCI128164.
 10. Dorhoi A, Glaría E, Garcia T, Valledor AF et al. MDSCs in infectious diseases: regulation, roles, and readjustment. *Cancer Immunol Immunother* 2019; 68 (4): 673-685. doi: 10.1007/s00262-018-2277-y.
 11. Almand B, Clark JI, Nikitina E, Gabrilovich DI, et al. Increased production of immature myeloid cells in cancer patients: a mechanism of immunosuppression in cancer. *J Immunol* 2001; 166: 678-689. doi: 10.4049/jimmunol.166.1.678.
 12. Gabrilovich DI. Myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Immunol Res* 2017; 5 (1): 3-8. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0297.
 13. Lechner MG, Megiel C, Russell SM, Epstein AL et al. Functional characterization of human Cd33 + And Cd11b + myeloid-derived suppressor cell subsets induced from peripheral blood mononuclear cells co-cultured with a diverse set of human tumor cell lines. *J Transl Med* 2011; 9: 90. doi: 10.1186/1479-5876-9-90.
 14. Bronte V, Brandau S, Chen S, Gabrilovich DI et al. Recommendations for myeloid-derived suppressor cell nomenclature and characterization standards. *Nat Commun* 2016; 7: 12150. doi: 10.1038/ncomms12150.
 15. Condamine T, Dominguez GA, Youn JI, Gabrilovich DI, et al. Lectin-type oxidized LDL receptor-1 distinguishes population of human polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells in cancer. *Sci Immunol* 2016; 1 (2). doi: 10.1126/sciimmunol.aaf8943.
 16. Sangaletti S, Talarico G, Chiodoni C, Colombo MP et al. SPARC is a new myeloid-derived suppressor cell marker licensing suppressive activities. *Front Immunol* 2019; 10: 1369. doi: 10.3389/fimmu.2019.01369.
 17. Youn J, Nagaraj S, Collazo M, Gabrilovich DI. Subsets of myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice. *J Immunol* 2008; 181 (8): 5791-5802. doi: 10.4049/jimmunol.181.8.5791.
 18. Ostrand-Rosenberg S, Sinha P. Myeloid-derived suppressor cells: Linking inflammation and cancer. *J Immunol* 2009; 182 (8): 4499-4506. doi: 10.4049/jimmunol.0802740.
 19. Condamine T, Mastio J, Gabrilovich DI. Transcriptional regulation of myeloid-derived suppressor cells. *J Leuk Biol* 2015; 98 (6): 913-922. doi: 10.1189/jlb.4RI0515-204R.
 20. Gabrilovich DI, Ishida T, Oyama T, Carbone DP, et al. Vascular endothelial growth factor inhibits the development of dendritic cells and dramatically affects the differentiation of multiple hematopoietic lineages in vivo. *Blood* 1998; 92 (11): 4150-66.
 21. Sinha P, Clements VK, Fulton AM, Ostrand-Rosenberg S. Prostaglandin E2 promotes tumor progression by inducing myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Res* 2007; 67 (9): 4507-13. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4174.
 22. Pan P, Wang GX, Yin B, Chen SH, et al. Reversion of immune tolerance in advanced malignancy: modulation of myeloid-derived suppressor cell development by blockade of stem-cell factor function. *Blood* 2008; 111 (1): 219-28.
 23. Bunt SK, Yang L, Sinha P, Ostrand-Rosenberg S, et al. Reduced inflammation in the tumor microenvironment delays the accumulation of myeloid-derived suppressor cells and limits tumor progression. *Cancer Res* 2007; 67 (20): 10019-26.
 24. Serafini P, Carbley R, Noonan KA, Tan G, Bronte V, Borrello I. High-dose granulocyte-macrophage colony-stimulating factor – producing vaccines impair the immune response through the recruitment of myeloid suppressor cells. *Cancer Res* 2004; 64 (17): 6337-43.
 25. Bauswein AM, Singh A, Ralhan A, Rieber N, et al. Human T cells modulate myeloid-derived suppressor cells through a TNF α mediated mechanism. *Immunol Lett* 2018; 202: 31-37. doi: 10.1016/j.imlet.2018.07.010.
 26. Maruyama A, Shime H, Takeda Y, Seya T. et al. Pam2 lipopeptides systemically increase myeloid-derived suppressor cells through TLR2 signaling. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 457 (3): 445-50. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.01.011.
 27. Obermajer N, Kalinski P. Generation of myeloid-derived suppressor cells using prostaglandin E 2. *Transplant Res* 2012; 1 (1): 15. doi: 10.1186/2047-1440-1-15.
 28. Bromberg J. Stat proteins and oncogenesis. *J Clin Invest* 2002; 109 (9): 1139-42. Doi: 10.1172/JCI15617.
 29. McClure, McPeak MB, Youssef D, El Gazzar M, et al. Stat3 and C/EBP β synergize to induce miR-21 and miR-181b expression during sepsis. *Immunol Cell Biol* 2017; 95 (1): 42-55. doi: 10.1038/icb.2016.63.
 30. Netherby CS, Messmer MN, Burkard-Mandel L, Abrams SI, et al. The granulocyte progenitor stage is a key target of irf8-mediated regulation of myeloid-derived suppressor cell production. *J Immunol*. 2017; 198 (10): 4129-4139. doi: 10.4049/jimmunol.1601722.
 31. Trillo-Tinoco J, Sierra RA, Mohamed E, Rodriguez PC, et al. AMPK α -1 intrinsically regulates the function and differentiation of tumor myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Res* 2019; 79 (19): 5034-5047. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0880.
 32. Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol* 2009; 9 (3): 162-74. doi: 10.1038/nri2506.

33. Zhang CX, Ye SB, Cui J, et al. STING signaling remodels the tumor microenvironment by antagonizing myeloid-derived suppressor cell expansion. *Cell Death Differ* 2019; 26 (11): 2314-2328. doi: 10.1038/s41418-019-0302-0.
34. Pengam S, Durand J, Usal C, Poirier N, et al. SIRP α /CD47 axis controls the maintenance of transplant tolerance sustained by myeloid - derived suppressor cells. *Am J Transplant* 2019; 19 (12): 3263-3275. doi: 10.1111/ajt.15497.
35. Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. The role of myeloid-derived suppressor cells (MDSC) in the in flammaging process. *Ageing Res Rev* 2018; 48: 1-10. doi: 10.1016/j.arr.2018.09.001.
36. Li B, Zhang SHU, Huang NA, Li Z, et al. CCL9 / CCR1 induces myeloid - derived suppressor cell recruitment to the spleen in a murine H22 orthotopic hepatoma model. *Oncol Rep* 2019; 41 (1): 608-618. doi: 10.3892/or.2018.6809.
37. Sinha P, Okoro C, Foell D, Srikrishna G, et al. Proinflammatory S100 proteins regulate the accumulation of myeloid-derived suppressor cells. *J Immunol* 2008; 181 (7): 4666-75.
38. Jiang K, Li J, Zhang J, Shan L et al. SDF-1 / CXCR4 axis facilitates myeloid-derived suppressor cells accumulation in osteosarcoma microenvironment and blunts the response to anti-PD-1 therapy. *Int Immunopharmacol* 2019; 75: 105818. doi: 10.1016/j.intimp.2019.105818.
39. Derive M, Bouazza Y, Alauzet C, Gibot S. Myeloid-derived suppressor cells control microbial sepsis. *Intensive Care Med* 2012; 38 (6): 1040-9. doi: 10.1007/s00134-012-2574-4.
40. Crook KR, Jin M, Weeks MF, Liu P, et al. Myeloid-derived suppressor cells regulate T cell and B cell responses during autoimmune disease. *J Leukoc Biol* 2015; 97 (3): 573-82. doi: 10.1189/jlb.4A0314-139R.
41. Principi E, Raffaghello L. The role of the P2X7 receptor in myeloid-derived suppressor cells and immunosuppression. *Curr Opin Pharmacol* 2019; 47: 82-89. doi: 10.1016/j.coph.2019.02.010.
42. Dufait L, Pardo J, Escors D, Breckpot K, et al. Perforin and granzyme B expressed by murine myeloid-derived suppressor cells: A study on their role in outgrowth of cancer cells. *Cancers (Basel)* 2019; 11 (6). pii: E808. doi: 10.3390/cancers11060808.
43. Ostrand-Rosenberg S. Myeloid derived-suppressor cells : their role in cancer and obesity. *Curr Opin Immunol* 2018; 51: 68-75. doi: 10.1016/j.coi.2018.03.007.
44. Sinha P, Clements VK, Bunt SK, Ostrand-Rosenberg S, et al. Cross-talk between myeloid-derived suppressor cells and macrophages subverts tumor immunity toward a type 2 response. *J Immunol* 2007; 179 (2): 977-83.
45. Haverkamp JM, Crist SA, Elzey BD, Ratliff TL, et al. In vivo suppressive function of myeloid-derived suppressor cells is limited to the inflammatory site. *Eur J Immunol* 2011; 41 (3): 749-59. doi: 10.1002/eji.201041069.
46. Wegner A, Verhagen J, Wraith DC. Myeloid-derived suppressor cells mediate tolerance induction in autoimmune disease. *Immunology* 2017; 151 (1): 26-42. doi: 10.1111/imm.12718.
47. Zhan X, Hu S, Wu Y, Huang X, et al. IFN- γ decreased the suppressive function of CD33 + HLA-DR low myeloid cells through down-regulation of PD-1/PD-L2 signaling pathway. *Mol Immunol* 2018; 94: 107-120. doi: 10.1016/j.molimm.2017.10.009.
48. Zhu D, Tian J, Wu X, Wang S et al. G-MDSC-derived exosomes attenuate collagen-induced arthritis by impairing Th1 and Th17 cell responses. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2019; 1865 (12): 165540. doi: 10.1016/j.bbdis.2019.165540.
49. Koehn BH, Apostolova P, Haverkamp JM, Blazar BR, et al. GVHD-associated, in flammosome-mediated loss of function in adoptively transferred myeloid-derived suppressor cells. *Blood* 2015; 126 (13): 1621-8. doi: 10.1182/blood-2015-03-634691.
50. Cao Y, Feng Y, Zhang Y, Jin F, et al. L-Arginine supplementation inhibits the growth of breast cancer by enhancing innate and adaptive immune responses mediated by suppression of MDSCs in vivo. *BMC Cancer* 2016; 16: 343. doi: 10.1186/s12885-016-2376-0.
51. Gielen PR, Schulte BM, Kers-rebel ED, Adema GJ, et al. Elevated levels of polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells in patients with glioblastoma highly express S100A8/9 and arginase and suppress T cell function. *Neuro Oncol* 2016; 18 (9): 1253-64. doi: 10.1093/neuonc/now034.
52. Rodriguez PC, Quiceno DG and Ochoa AC. L -arginine availability regulates T-lymphocyte cell-cycle progression. *Blood* 2007; 109 (4): 1568-73. DOI: 10.1182/blood-2006-06-031856.
53. Bian Z, Abdelaal AM, Shi L, Liu Y, et al. Tumor immunology arginase-1 is neither constitutively expressed in nor required for myeloid-derived suppressor cell-mediated inhibition of T-cell proliferation. *Eur J Immunol* 2018; 48 (6): 1046-1058. doi: 10.1002/eji.201747355.
54. Linden J and Cekic C. Regulation of lymphocyte function by adenosine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32 (9): 2097-103. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.226837.
55. Lu C, Redd PS, Lee JR, Liu K, et al. The expression profiles and regulation of PD-L1 in tumor-induced myeloid-derived suppressor cells. *Oncoimmunology* 2016; 5 (12): e1247135 doi: 10.1080/2162402X.2016.1247135.
56. Bingisser RM, Tilbrook PA, Holt PG, Kees R. Macrophage-derived nitric oxide regulates T cell activation via reversible disruption of the Jak3/STAT5 signaling pathway. *J Immunol* 1998; 160 (12): 5729-34.
57. Nagaraj S, Gupta K, Pisarev V, Gabrilovich DI, et al. Altered recognition of antigen is a novel mechanism of CD8+T cell tolerance in cancer. *Nat Med* 2007; 13 (7): 828-835. doi: 10.1038/nm1609.
58. Kumar V, Patel S, Tcyganov E, Gabrilovich DI. The nature of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment. *Trends Immunol* 2016; 37 (3): 208-220. doi: 10.1016/j.it.2016.01.004.
59. Raber PL, Thevenot P, Wyczehowska D, Rodriguez PC, et al. Subpopulations of myeloid-derived suppressor cells

- impair T cell responses through independent nitric oxide-related pathways. *Int J Cancer* 2014; 134 (12): 2853-64. doi: 10.1002/ijc.28622.
60. Li Z, Wu Y, Wang C, Zhang M. Mouse CD8 + NKT - like cells exert dual cytotoxicity against mouse tumor cells and myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Immunol Immunother* 2019; 68 (8): 1303-1315. doi: 10.1007/s00262-019-02363-3.
 61. Pan P, Ma G, Weber KJ, Chen SH 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. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1882.
 62. Wang Y, Schafer CC, Hough KP, Deshane JS, et al. Myeloid-derived suppressor cells impair B cell responses in lung cancer through IL-7 and STAT5. *J Immunol* 2018; 201 (1): 278-295. doi: 10.4049/jimmunol.1701069.
 63. Knier B, Hiltensperger M, Sie C, Korn T, et al. Myeloid-derived suppressor cells control B cell accumulation in the central nervous system during autoimmunity. *Nat Immunol* 2018; 19 (12): 1341-1351. doi: 10.1038/s41590-018-0237-5.
 64. Rastad JL, Green WR. LP-BM5 retrovirus – expanded monocytic myeloid-derived suppressor cells alter B cell phenotype and function LP-BM5 retrovirus – expanded monocytic myeloid-derived suppressor cells alter B cell phenotype and function. *Immunohorizons* 2018; 2 (3): 87-106. doi: 10.4049/immunohorizons.1700066.
 65. Xu X, Meng Q, Erben U, Qin Z, et al. Myeloid-derived suppressor cells promote B-cell production of IgA in a TNFR2-dependent manner. *Cell Mol Immunol* 2017; 14 (7): 597-606. doi: 10.1038/cmi.2015.103.
 66. Shen M, Wang J, Yu W, Ren X, et al. A novel MDSC-induced PD-1-PD-L1+ B-cell subset in breast tumor microenvironment possesses immuno-suppressive properties. *Oncoimmunology* 2018; 7 (4): e1413520. doi: 10.1080/2162402X.2017.1413520.
 67. Kennedy DE, Knight KL. Inhibition of B lymphopoiesis by adipocytes and IL-1 – producing myeloid-derived suppressor cells. *J Immunol* 2015; 195 (6): 2666-74. doi: 10.4049/jimmunol.1500957.
 68. Wang Y, Schafer CC, Hough KP, Deshane JS, et al. Myeloid-derived suppressor cells impair B cell responses in lung cancer through IL-7 and STAT5. *J Immunol* 2018; 201 (1): 278-295. doi: 10.4049/jimmunol.1701069.
 69. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Meijer CJ, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105 (10): 3768-85. DOI: 10.1182/blood-2004-09-3502.
 70. Larocca CA, LeBoeuf NR. Overview of cutaneous T-cell lymphomas. *Hematol Oncol Clin North Am* 2019; 33 (4): 669-686. doi: 10.1016/j.hoc.2019.04.004.
 71. Ryan H, Wilcox RA. Ontogeny, genetics, molecular biology, and classification of B- and T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2019; 33 (4): 553-574. doi: 10.1016/j.hoc.2019.04.003.
 72. Giraldo D, Eugenia V, Lopera V, María M. Linfoma cutáneo de células T: Revisión del tema con énfasis en la inmunopatogénesis. *Iatreia* [online] 2011; 24 (4): 402-414.
 73. Umansky V1, Sevko A, Gebhardt C, Utikal J. Myeloid-derived suppressor cells in malignant melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014; 12 (11): 1021-7. doi: 10.1111/ddg.12411.
 74. Song M, Park B, Uhm J. Understanding immune evasion and therapeutic targeting associated with PD-1/PD-L1 pathway in diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Mol Sci* 2019; 20 (6). doi: 10.3390/ijms20061326.
 75. Mitteldorf C, Berisha A, Pfaltz MC, Kempf W, et al. Tumor microenvironment and checkpoint molecules in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma-new therapeutic targets. *Am J Surg Pathol* 2017; 41 (7): 998-1004. doi: 10.1097/PAS.0000000000000851.
 76. Pileri A, Agostinelli C, Sessa M, Pimpinelli N, et al. Langerhans, plasmacytoid dendritic and myeloid-derived suppressor cell levels in mycosis fungoides vary according to the stage of the disease. *Virchows Arch* 2017; 470 (5): 575-582. doi: 10.1007/s00428-017-2107-1.
 77. Geskin LJ, Akilov OE, Kwon S, Falo LD Jr, et al. Therapeutic reduction of cell - mediated immunosuppression in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Cancer Immunol Immunother* 2018; 67 (3): 423-434. doi: 10.1007/s00262-017-2090-z.
 78. Maliniemi P, Laukkanen K, Väkevälä L, Ranki A, et al. Biological and clinical significance of tryptophan-catabolizing enzymes in cutaneous T-cell lymphomas. *Oncoimmunology* 2017; 6 (3): e1273310. doi: 10.1080/2162402X.2016.1273310.
 79. Xiu B, Lin Y, Grote DM, Ansell SM, et al. IL-10 induces the development of immunosuppressive CD14 + HLA-DR low/– monocytes in B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood Cancer J* 2015; 5: e328. doi: 10.1038/bcj.2015.56.
 80. Crook KR, Liu P. Role of myeloid-derived suppressor cells in autoimmune disease. *World J Immunol* 2014; 4 (1): 26-33.
 81. Xu J, Pei S, Wang Y, Xiao Y, et al. Tpl2 protects against fulminant hepatitis through mobilization of myeloid-derived suppressor cells. *Front Immunol* 2019; 10: 1980. doi: 10.3389/fimmu.2019.01980.
 82. Park M, Lee S, Kim E, Cho ML, et al. Myeloid-derived suppressor cells induce the expansion of regulatory B cells and ameliorate autoimmunity in the sanroque mouse model of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68 (11): 2717-2727. doi: 10.1002/art.39767.
 83. Guo C, Hu F, Yi H, Wang XY, et al. Myeloid-derived suppressor cells have a proinflammatory role in the pathogenesis of autoimmune arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75 (1): 278-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205508.
 84. Jiao Z, Hua S, Wang W, Wang X, et al. Increased circulating myeloid-derived suppressor cells correlated negatively with Th17 cells in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2013; 42 (2): 85-90. doi: 10.3109/03009742.2012.716450.
 85. Whitfield-Larry F, Felton J, Buse J, Su MA. Myeloid-derived suppressor cells are increased in frequency but not maxi-

- mally suppressive in peripheral blood of type 1 diabetes mellitus patients. Clin Immunol 2014; 153 (1): 156-64. doi: 10.1016/j.clim.2014.04.006.
86. Boros P, Ochando J, Zeher M. Myeloid derived suppressor cells and autoimmunity. Hum Immunol 2016; 77 (8): 631-636. doi: 10.1016/j.humimm.2016.05.024.
87. Zhang S, Ma X, Zhu C, Yuan X, et al. The role of myeloid-derived suppressor cells in patients with solid tumors: A meta-analysis. PLoS One 2016 Oct 25;11(10):e0164514. doi: 10.1371/journal.pone.0164514.
88. Ma P, Beatty PL, Mckolanis J, Finn OJ, et al. Circulating myeloid derived suppressor cells (MDSC) that accumulate in premalignancy share phenotypic and functional characteristics with MDSC in cancer. Front Immunol 2019; 10: 1401. doi: 10.3389/fimmu.2019.01401.

EVALUACIÓN

1. Las células mieloides supresoras son:
 - a) células diferenciadas que pertenecen a la inmunidad adaptativa
 - b) células en una etapa de diferenciación incompleta que pertenecen a la inmunidad adaptativa
 - c) células en una etapa de diferenciación incompleta que pertenecen a la inmunidad innata
 - d) células diferenciadas que pertenecen a la inmunidad innata
2. Con respecto a las subpoblaciones de células mieloides supresoras, no es cierto que:
 - a) las células mieloides supresoras granulocíticas constituyen el 80% de todas las células mieloides supresoras
 - b) su identificación a partir de criterios fenotípicos es suficiente
 - c) existen 3 subpoblaciones de células mieloides supresoras
 - d) la diferenciación entre monocitos y células mieloides supresoras monocíticas puede hacerse a través de la identificación del HLA-DR
3. Se ha demostrado que las células mieloides supresoras influyen en la actividad de las siguientes células:
 - a) linfocitos T y linfocitos B
 - b) células *natural killer*
 - c) macrófagos
 - d) todas las anteriores
4. De acuerdo con las investigaciones sobre actividad inmunosupresora de las células mieloides supresoras podemos decir:
 - a) no se requiere una interacción célula-célula para ejercer su acción
 - b) su actividad se ejerce sólo a través de mediadores solubles
 - c) se necesita una interacción ligando-receptor en la superficie celular o la intermediación de productos solubles de vida corta para su actividad
 - d) para ejercer su mecanismo inmunosupresor sólo la arginasa 1 ha demostrado relevancia
5. La arginasa 1 es un mediador importante en la actividad de las células mieloides supresoras, su mecanismo de acción está dado por:
 - a) depleción de L-arginina, que lleva a inhibición de la proliferación del linfocito B
 - b) detiene los linfocitos B estimulados en las fases G_0 - G_1
 - c) la depleción de L-arginina inhibe la proliferación del linfocito T al reducir la expresión de la cadena CD3- ξ

- d) arginasa 1 no ha demostrado ser un mediador importante en la actividad de las células mieloides supresoras
6. ¿Cuáles son las principales células que componen el microambiente tumoral?
- células *natural killer*, macrófagos M2, macrófagos M1 y células mieloides supresoras
 - linfocitos B, macrófagos M2, macrófagos M1 y células mieloides supresoras
 - macrófagos, fibroblastos, células mieloides supresoras y linfocitos T
 - linfocitos T reguladores, macrófagos M2, macrófagos M1 y células mieloides supresoras
7. ¿Qué hallazgos han vinculado la relación entre células mieloides supresoras y linfomas cutáneos?
- la expresión de marcadores de superficie con actividad inhibitoria sobre las células mieloides supresoras
 - hallazgo de incremento en la población de células mieloides supresoras en relación con la severidad de la enfermedad
 - la evidencia de la sobreexpresión de moléculas como indoleamina 2-3 deoxigenasa, especies reactivas de oxígeno, arginasa-1 e interleucina 10 en algunos pacientes con linfomas cutáneos
 - todas las anteriores
8. Se ha demostrado acumulación de células mieloides supresoras en los siguientes escenarios clínicos:
- únicamente se ha demostrado su expresión en cáncer
 - en enfermedades autoinmunitarias y cáncer únicamente
 - en cáncer, enfermedades autoinmunitarias, trasplantes, procesos infecciosos y trauma
9. En cuanto a la evidencia de la participación de las células mieloides supresoras en enfermedades autoinmunitarias, podemos decir:
- claramente el papel de las células mieloides supresoras en este escenario tiene un efecto positivo
 - se ha demostrado que ejercen un efecto negativo en el escenario de enfermedades autoinmunitarias
 - la evidencia hasta ahora publicada de su efecto en enfermedades autoinmunitarias ha tenido resultados contradictorios
 - ya se estableció que las células mieloides supresoras no tienen un papel en las enfermedades autoinmunitarias
10. Teniendo en cuenta todas las propiedades hasta ahora demostradas de las células mieloides supresoras, es válido decir:
- todos sus efectos acarrear un efecto negativo en la salud de los individuos por lo que deben desarrollarse terapias con miras a eliminarlas o suprimir su actividad
 - su actividad no tiene un efecto significativo en los diferentes escenarios clínicos en los que se han evaluado, así que no merece la pena desarrollar terapias enfocadas en esta población celular
 - debido a su extraordinaria plasticidad y diversidad, que lleva a que actúen a través de múltiples mecanismos y sobre diferentes grupos celulares es importante ampliar su investigación, ya que en un futuro, dependiendo del escenario clínico, su modulación positiva o negativa puede ser una herramienta terapéutica