

**ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ГРАНУЛОЦИТАРНОГО
КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА НА ЭКСПРЕССИЮ
ИНГИБИТОРНЫХ РЕЦЕПТОРОВ Т-ЛИМФОЦИТАМИ ПРИ
МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ**

Баторов Е. В.¹,
Аристова Т. А.¹,
Денисова В. В.¹,
Ушакова Г. Ю.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии».

**EVALUATION OF GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTOR
EFFECT ON THE EXPRESSION OF INHIBITORY RECEPTORS BY T
CELLS IN MULTIPLE MYELOMA**

Batorov E. V. ^a,
Aristova T. A. ^a,
Denisova V. V. ^a,
Ushakova G. Yu. ^a

^a Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute of Fundamental
and Clinical Immunology.

Резюме

В патогенез множественной миеломы (ММ) вовлечены все типы иммунокомпетентных клеток. Значимый проопухолевый эффект оказывают гранулоцитарные (Г-МС) и моноцитарные миелоидные супрессорные клетки (М-МС). Т-клеточный иммунный ответ может быть снижен в связи с развитием Т-клеточного истощения, характеризующегося экспрессией ингибиторных рецепторов PD-1, TIM-3 и др. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) поддерживает генерацию и экспансию МС и может влиять на функциональные свойства Т-клеток. Целью нашей работы было исследовать возможное влияние стимуляции препаратами Г-КСФ на индукцию экспрессии PD-1 и TIM-3 Т-клетками больных ММ.

В исследование были включены 40 больных ММ, которым была проведена мобилизация гемопоэтических клеток-предшественников препаратами Г-КСФ (5 мкг/кг/день) в течение 4—5 дней. Содержание CD4⁺PD-1⁺, CD4⁺TIM-3⁺, CD8⁺PD-1⁺, CD8⁺TIM-3⁺ Т-клеток, Lin⁺HLA-DR⁺CD33⁺CD66b⁺ Г-МС, CD14⁺HLA-DR⁺ М-МС оценивали перед началом курса инъекций Г-КСФ (n=33), после курса Г-КСФ в первый день сепарации гемопоэтических клеток-предшественников (n=28) и через 3-6 мес. (n=40) методом проточной цитометрии.

Относительное содержание Г-МС и М-МС было значимо выше у больных ММ после курса Г-КСФ. Через 3-6 мес. содержание Г-МС и М-МС снижалось до исходных значений. После курса Г-КСФ было отмечено увеличение содержания CD4⁺PD-1⁺ Т-клеток по сравнению со значениями перед исследованием. Через 3—6 мес. после курса Г-КСФ содержание этой популяции не отличалось от исходных значений. Относительное количество CD4⁺TIM-3⁺, CD8⁺PD-1⁺, CD8⁺TIM-3⁺ Т-клеток не изменялось после курса Г-КСФ. Не было выявлено значимых корреляционных связей между содержанием популяций МС и Т-клеток, экспрессирующих PD-1 и TIM-3, после курса Г-КСФ.

Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток препаратами Г-КСФ у больных ММ сопровождается транзиторным увеличением популяций МС и изолированным увеличением CD4⁺PD-1⁺ Т-клеток.

Ключевые слова: гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; миелоидные супрессорные клетки; Т-клетки; PD-1; TIM-3; множественная миелома.

Abstract

All types of immune cells are involved in the pathogenesis of multiple myeloma (MM). Granulocytic (G-MDSCs) and monocytic myeloid-derived suppressor cells (M-MDSCs) have significant protumor effects. The T-cell immune response may be reduced due to the development of T-cell exhaustion, characterized by the expression of inhibitory receptors PD-1, TIM-3, etc. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) supports the generation and expansion of MDSCs and can influence the functional properties of T cells. The purpose of our work was to investigate the possible effect of stimulation with G-CSF drugs on the induction of PD-1 and TIM-3 expression by T cells in patients with MM.

The study included 40 patients with MM who underwent mobilization of hematopoietic progenitor cells with G-CSF drugs (5 mcg/kg/day) for 4-5 days. Content of CD4⁺PD-1⁺, CD4⁺TIM-3⁺, CD8⁺PD-1⁺, CD8⁺TIM-3⁺ T cells, Lin-HLA-DR-CD33⁺CD66b⁺ G-MDSCs, CD14⁺HLA-DR⁺ M-MDSCs was assessed before the start of a course of G-CSF injections (n=33), after a course of G-CSF on the first day of separation of hematopoietic progenitor cells (n=28) and after 3-6 months (n=40) by flow cytometry.

The relative content of G-MDSCs and M-MDSCs was significantly higher in patients with MM after a course of G-CSF. After 3-6 months the content of G-MDSCs and M-MDSCs decreased to the initial values. After the course of G-CSF, an increase in the content of CD4⁺PD-1⁺ T cells was noted compared to the values before the study. After 3-6 months, the content of this population did not differ from the initial values. The relative numbers of CD4⁺TIM-3⁺, CD8⁺PD-1⁺, CD8⁺TIM-3⁺ T cells did not change after a course of G-CSF. There were no significant correlations between the content of the populations of MDSCs and T cells expressing PD-1 and TIM-3 after a course of G-CSF.

Mobilization of hematopoietic stem cells by G-CSF in patients with MM is accompanied by a transient increase in MM populations and an isolated increase in CD4⁺PD-1⁺ T cells.

Keywords: granulocyte colony-stimulating factor; myeloid-derived suppressor cells; T cells; PD-1; TIM-3; multiple myeloma.

1 Введение

В патогенез множественной миеломы (ММ), как и других онкологических состояний, вовлечены все типы иммунокомпетентных клеток, реализующих про- и противоопухолевые эффекты. Выраженное иммуносупрессорное действие оказывают гранулоцитарные (Г-МС) и моноцитарные миелоидные супрессорные клетки (М-МС), подавляющие иммунный ответ путём экспрессии и продукции ингибирующих лигандов, цитокинов и растворимых молекул, а также стимулирующие экспансию регуляторных Т-клеток [8].

В прогрессии опухоли патогенетическое и клиническое значение имеет также развитие Т-клеточного истощения, характеризующееся нарушением функций Т-клеток и экспрессией ингибиторных рецепторов PD-1, TIM-3 и др. в ответ на длительную антигенную стимуляцию в условиях опухолевого микроокружения [12]. Ингибиторные рецепторы являются привлекательной мишенью для таргетной терапии при многих неоплазиях, однако в лечении ММ в настоящее время не используются.

Научный и клинический интерес представляют возможные альтернативные пути индукции дисфункциональных состояний Т-клеток, помимо активации через Т-клеточный рецептор, в частности, недостаточно изучена роль клеток и цитокинов миелоидного ряда. В литературе есть указания на возможное участие популяций МС в поддержании Т-клеточного истощения [4, 10], однако данных в настоящее время недостаточно. В свою очередь, одним из ключевых цитокинов, потенцирующих генерацию и экспансию МС, является гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) [2, 6]. Согласно данным публикаций, помимо стимуляции супрессорных популяций, Г-КСФ обладает способностью «переключать» дифференцировку Т-хелперов в сторону Th2, также снижая противоопухолевый иммунный ответ [13]. При этом отсутствуют данные о возможном участии Г-КСФ в изменениях функционального состояния Т-лимфоцитов и экспрессии ингибиторных рецепторов.

Следует отметить, что препараты Г-КСФ широко используют в лечении нейтропений различного генеза, а также для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток. Целью нашей работы было исследовать возможное влияние стимуляции препаратами Г-КСФ на индукцию экспрессии PD-1 и TIM-3 Т-клетками больных ММ.

2 Материалы и методы

В исследование после подписания информированного согласия были включены 40 больных ММ, находившихся на стационарном лечении в отделении гематологии Клиники иммунопатологии НИИФКИ. Медиана возраста пациентов составила 52 года (37—65 лет). Распределение по полу: 22 женщины, 18 мужчин. У 27 больных диагностирован IgG-вариант ММ, у четырех – IgA, у семи – миелома Бенс-Джонса, у двух – нет данных. Стадия заболевания по Durie-Salmon: II – у 14 больных, III – у 26 больных. У всех пациентов на момент обследования был зарегистрирован полный или частичный ответ. Подкожные инъекции препарата Г-КСФ (5 мкг/кг/день)

проводили в течение 4—5 дней после инфузии циклофосфида (2—4 г/м²) или очередного курса индукционной терапии до достижения в периферической крови (ПК) концентрации 10⁴ CD34⁺CD45⁺ гемопоэтических клеток-предшественников/мл.

Содержание CD4⁺PD-1⁺, CD4⁺TIM-3⁺, CD8⁺PD-1⁺, CD8⁺TIM-3⁺ Т-клеток, Lin⁻HLA-DR⁻CD33⁺CD66b⁺ Г-МС, CD14⁺HLA-DR⁻ М-МС оценивали в ПК пациентов перед началом курса инъекций Г-КСФ (n=33), после курса Г-КСФ в первый день сепарации гемопоэтических клеток-предшественников (n=28) и через 3-6 мес. перед началом кондиционирования высокодозным мелфаланом (n=40). Образцы ПК получали при проведении стандартных диагностических процедур.

Лизис эритроцитов проводили раствором Lysing Buffer («BD Biosciences», США). Методом проточной цитометрии оценивали относительное содержание Т-клеток, экспрессирующих PD-1 или TIM-3, и МС, используя анти-CD4 (Per-CP), анти-CD8 (FITC), анти-PD-1 (APC), анти-TIM-3 (PE), anti-Human Lineage Cocktail 1 (FITC), анти-CD33 (PerCP-Cy 5.5), анти-HLA-DR (FITC, PerCP), анти-CD66b (APC), анти-CD14 (FITC) моноклональные антитела («BD Biosciences» или «Biolegend», США).

Исследование проводили на проточном цитометре FACS Canto II (BD Biosciences). Анализ проводили после накопления не менее 30000 событий в регионе CD8⁺ Т-клеток.

Статистическую обработку данных проводили в GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, Inc.). Для оценки значимости различий использовали U-критерий Манна-Уитни. Для оценки корреляционных взаимосвязей использовали коэффициент корреляции Спирмана. Данные в тексте представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $P < 0,05$ (двустороннем).

3 Результаты и обсуждение

Относительное содержание Г-МС и М-МС было значимо выше у больных ММ после курса Г-КСФ по сравнению с начальной точкой: 3,40 % (0,48—6,0 %) против 0,03 % (0,02—0,09 %); $p_U < 0,0001$, и 6,21 % (3,61—15,70 %) против 2,58 % (1,45—6,94 %); $p_U = 0,0016$, соответственно; данные приведены в виде доли от мононуклеарных клеток. Через 3-6 мес. содержание Г-МС и М-МС составило 0,03 % (0,01—0,05 %) и 2,35 % (1,20—5,27 %), соответственно, не отличаясь от значений перед курсом инъекций Г-КСФ и снижаясь относительно показателей после Г-КСФ ($p_U < 0,0001$ и $p_U = 0,0001$, соответственно).

После курса Г-КСФ было отмечено увеличение содержания CD4⁺PD-1⁺ Т-клеток по сравнению со значениями перед исследованием: 7,06 % (4,03—10,58 %) против 4,89 % (3,02—6,69 %); $p_U = 0,011$ (рисунок 1А). Через 3—6 мес. после курса Г-КСФ содержание этой популяции не отличалось от исходных значений: 5,34 % (3,57—9,09 %). Относительное количество CD4⁺TIM-3⁺, CD8⁺PD-1⁺, CD8⁺TIM-3⁺ Т-клеток не изменялось после курса Г-КСФ, при этом

88 выявлено значимое постепенное увеличение CD8⁺PD-1⁺, CD8⁺TIM-3⁺ Т-клеток
89 ко времени проведения кондиционирования (рисунок 1B-D).

90 Не было выявлено значимых корреляционных связей между содержанием
91 популяций МС и Т-клеток, экспрессирующих PD-1 и TIM-3, после курса Г-
92 КСФ (таблица 1).

93 Несмотря на известные иммуномодулирующие эффекты, клиническое
94 применение Г-КСФ считается безопасным и существенно не влияет на
95 прогрессирование опухолевых заболеваний. Увеличение содержания Г-МС и
96 М-МС в ответ на стимуляцию Г-КСФ *in vivo* ожидаемо и было описано ранее
97 [7, 11]. Обращает на себя внимание «транзиторность» эффекта этого цитокина
98 на экспансию популяций МС.

99 Интерес представляет изолированное увеличение содержания CD4⁺PD-1⁺ Т-
100 клеток после курса Г-КСФ. В отдельных публикациях было описано прямое и
101 опосредованное стимулирующее действие Г-КСФ на различные популяции
102 CD4⁺ Т-клеток (Th2, Th17, Treg) [13]. В нашем исследовании *in vivo* нельзя
103 исключить влияния Г-КСФ-стимулированных МС на экспансию CD4⁺PD-1⁺ Т-
104 клеток, тем не менее, не удалось выявить прямых корреляционных
105 взаимосвязей между содержанием популяций МС и Т-клеток. С другой
106 стороны, Zhao и соавт. была описана блокада протеинкиназы,
107 ассоциированной с зета-цепью-70 (Zeta-chain-associated protein kinase 70, ZAP-
108 70), участвующей в проведении сигнала от Т-клеточного рецептора, в CD4⁺ Т-
109 клетках после мобилизации препаратами Г-КСФ [14]. На этом же механизме
110 основаны ингибиторные эффекты при стимуляции рецептора PD-1 на Т-
111 лимфоцитах [9]. Патогенетическое и клиническое значение клеток
112 миелоидного ряда и ассоциированных с ними растворимых факторов
113 нуждается в дальнейшем изучении.

114 Не относящееся к задачам данного исследования и описанное в ходе работы
115 увеличение содержания CD8⁺ Т-клеток, экспрессирующих ингибиторные
116 рецепторы, к моменту кондиционирования и трансплантации
117 гемопоэтических стволовых клеток, по-видимому, связано с проводимой
118 после мобилизации поддерживающей терапией и согласуется с данными
119 литературы [1, 3, 5].

120 Таким образом, мобилизация гемопоэтических стволовых клеток препаратами
121 Г-КСФ у больных ММ сопровождается транзиторным увеличением
122 популяций МС и CD4⁺PD-1⁺ Т-клеток. При этом содержание CD4⁺TIM-3⁺,
123 CD8⁺PD-1⁺, CD8⁺TIM-3⁺ Т-клеток на фоне курса Г-КСФ не изменялось.

124 Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 20-
125 75-10132.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Корреляционный анализ между содержанием циркулирующих популяций миелоидных супрессорных клеток и Т-лимфоцитов, экспрессирующих PD-1 и TIM-3 у больных множественной миеломой.

Table 1. Correlation analysis between circulating myeloid-derived suppressor cells and PD-1⁺ and TIM-3⁺ T cells in multiple myeloma patients

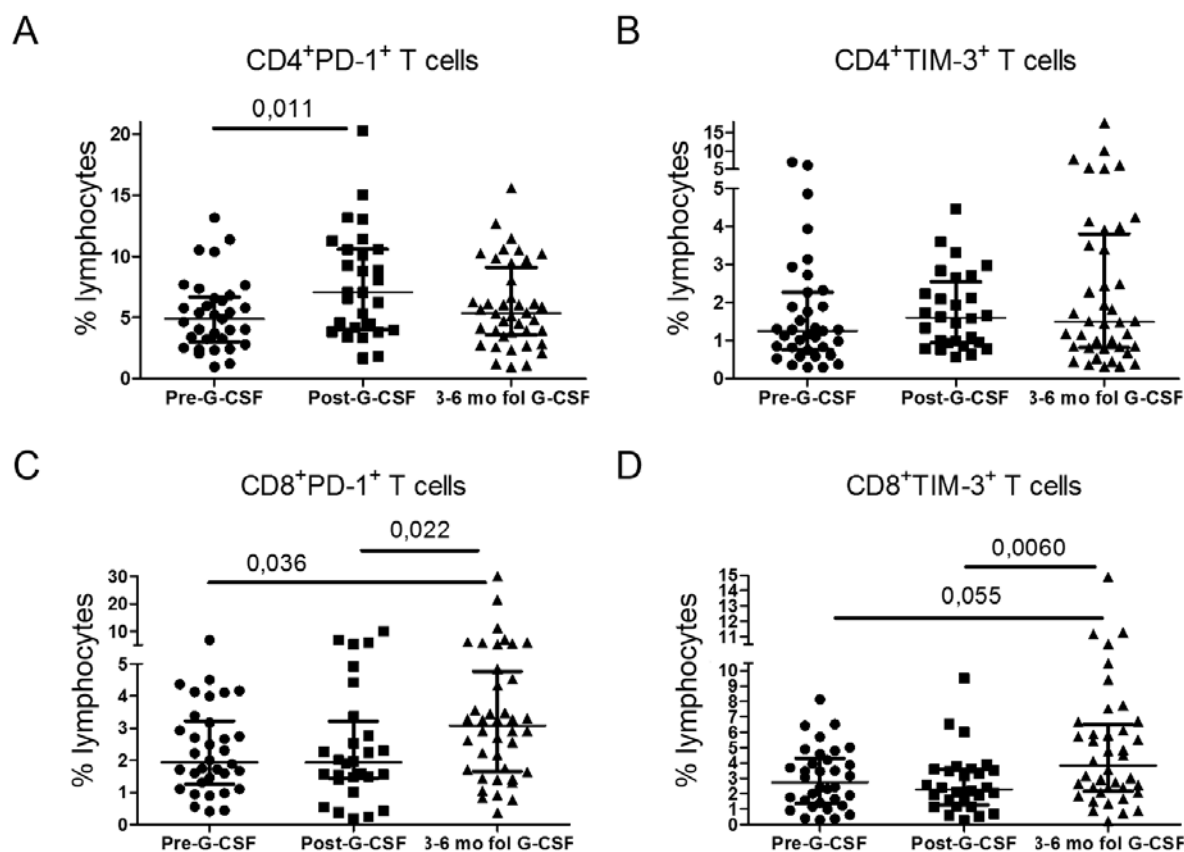
Популяции Т-клеток T cell subsets	Г-МС*, % G-MDSCs, %	М-МС**, % M-MDSCs, %
CD4 ⁺ PD-1 ⁺ , %	$r_s=0,067, p=0,75, n=26$	$r_s=0,070, p=0,74, n=26$
CD4 ⁺ TIM-3 ⁺ , %	$r_s=0,28, p=0,17, n=26$	$r_s=0,064, p=0,76, n=26$
CD8 ⁺ PD-1 ⁺ , %	$r_s=0,38, p=0,056, n=26$	$r_s=0,15, p=0,45, n=26$
CD8 ⁺ TIM-3 ⁺ , %	$r_s=0,14, p=0,50, n=26$	$r_s=-0,032, p=0,88, n=26$

*Г-МС, гранулоцитарные миелоидные супрессорные клетки (G-MDSCs, granulocyte myeloid-derived suppressor cells); ** М-МС, моноцитарные миелоидные супрессорные клетки (M-MDSCs, monocyte myeloid-derived suppressor cells).

РИСУНКИ

Рисунок 1. Относительное содержание Т-клеток, экспрессирующих PD-1 и TIM-3, до и после мобилизации препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора больных множественной миеломой.

Figure 1. Relative counts of T cells expressing PD-1 and TIM-3 in patients with multiple myeloma receiving granulocyte colony-stimulating factor drugs.



Примечания: Представлены индивидуальные значения, медиана, интерквартильный диапазон. Значимость различий между группами оценена по *U*-критерию Манна-Уитни.

Notes: Data are presented as individual values, median, interquartile range. *P* values are assessed with the Mann–Whitney *U*-test.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Баторов Егор Васильевич – к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», 630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, д.14;

телефон: 8(383)228-21-01;

e-mail: ebatorov@mail.ru

Batorov Egor Vasilievich – Cand Sci (Med), seniour researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, 630099, 14 Yadrintsevskaya St., Novosibirsk;

telephone: 8(383)228-21-01;

e-mail: ebatorov@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Аристова Татьяна Андреевна – врач-гематолог, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии;

Aristova Tatyana Andreevna – hematologist, Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology;

Денисова Вера Васильевна – к.м.н., заведующий отделением гематологии с БТКМ, врач-гематолог, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии;

Denisova Vera Vasilievna – PhD, head of Department of hematology and BMT, hematologist, Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology;

Ушакова Галина Юрьевна – к.м.н., врач-гематолог, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии;

Ushakova Galina Yurievna – PhD, hematologist, Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology.

Блок 3. Метаданные статьи

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ГРАНУЛОЦИТАРНОГО
КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА НА ЭКСПРЕССИЮ
ИНГИБИТОРНЫХ РЕЦЕПТОРОВ Т-ЛИМФОЦИТАМИ ПРИ
МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ
EVALUATION OF GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTOR
EFFECT ON THE EXPRESSION OF INHIBITORY RECEPTORS BY T CELLS
IN MULTIPLE MYELOMA

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

Г-КСФ И PD-1+/TIM-3+ Т-КЛЕТКИ
G-CSF & PD-1+/TIM-3+ T CELLS

Ключевые слова: гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; миелоидные супрессорные клетки; Т-клетки; PD-1; TIM-3; множественная миелома.

Keywords: granulocyte colony-stimulating factor; myeloid-derived suppressor cells; T cells; PD-1; TIM-3; multiple myeloma.

Объединенный иммунологический форум 2024.

Количество страниц текста – 3,

Количество таблиц – 1,

Количество рисунков – 1.

28.03.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядко вый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi
1.	Busch A., Zeh D., Janzen V., Mügge L.O., Wolf D., Fingerhut L., Hahn-Ast C., Maurer O., Brossart P., von Lilienfeld-Toal M. Treatment with lenalidomide induces immunoactivating and counter-regulatory immunosuppressive changes in myeloma patients. <i>Clin Exp Immunol</i> , 2014, Vol. 177, no 2, pp. 439-453. doi: 10.1111/cei.12343	-	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cei.12343
2.	Condamine T., Mastio J., Gabrilovich D.I. Transcriptional regulation of myeloid-derived suppressor cells. <i>J Leukoc Biol</i> , 2015, Vol. 98, no 6, pp. 913-922. doi: 10.1189/jlb.4RI0515-204R	-	https://jlb.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1189/jlb.4RI0515-204R
3.	Fostier K., Caers J., Meuleman N., Broos K., Corthals J., Thielemans K., Schots R., De Keersmaecker B. Impact of lenalidomide maintenance on the immune environment of multiple myeloma patients with low tumor burden after	-	https://www.oncotarget.com/article/24944/text/

	autologous stem cell transplantation. <i>Oncotarget</i> . 2018 Apr 17;9(29), pp. 20476-20489. doi: 10.18632/oncotarget.24944		
4.	He Z.N., Zhang C.Y., Zhao Y.W., He S.L., Li Y., Shi B.L., Hu J.Q., Qi R.Z., Hua B.J. Regulation of T cells by myeloid-derived suppressor cells: emerging immunosuppressor in lung cancer. <i>Discov Oncol</i> , 2023, Vol. 14, no 1, 185. doi: 10.1007/s12672-023-00793-1	-	https://link.springer.com/article/10.1007/s12672-023-00793-1
5.	Krämer I., Engelhardt M., Fichtner S., Neuber B., Medenhoff S., Bertsch U., Hillengass J., Raab M.S., Hose D., Ho A.D., Goldschmidt H., Hundemer M. Lenalidomide enhances myeloma-specific T-cell responses in vivo and in vitro. <i>Oncoimmunology</i> , 2016, Vol. 5, no 5, e1139662. doi: 10.1080/2162402X.2016.1139662	-	https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/2162402X.2016.1139662
6.	Li W., Zhang X., Chen Y., Xie Y., Liu J., Feng Q., Wang Y., Yuan W., Ma J. G-CSF is a key modulator of MDSC and could be a potential therapeutic target in colitis-associated colorectal cancers. <i>Protein Cell</i> , 2016, Vol. 7, no 2, pp. 130-140. doi: 10.1007/s13238-015-0237-2	-	https://academic.oup.com/proteincell/article/7/2/130/6794502?login=false

7.	Lv M., Zhao X.S., Hu Y., Chang Y.J., Zhao X.Y., Kong Y., Zhang X.H., Xu L.P., Liu K.Y., Huang X.J. Monocytic and promyelocytic myeloid-derived suppressor cells may contribute to G-CSF-induced immune tolerance in haplo-identical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. <i>Am J Hematol</i> , 2015, Vol. 90, no 1, E9-E16. doi: 10.1002/ajh.23865	-	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.23865
8.	Ostrand-Rosenberg S., Fenselau C. Myeloid-Derived Suppressor Cells: Immune-Suppressive Cells That Impair Antitumor Immunity and Are Sculpted by Their Environment. <i>J Immunol</i> , 2018, Vol. 200, no 2, pp. 422-431. doi: 10.4049/jimmunol.1701019	-	https://journals.aai.org/jimmunol/article/200/2/422/106680/Myeloid-Derived-Suppressor-Cells-Immune
9.	Sheppard K.A., Fitz L.J., Lee J.M., Benander C., George J.A., Wooters J., Qiu Y., Jussif J.M., Carter L.L., Wood C.R., Chaudhary D. PD-1 inhibits T-cell receptor induced phosphorylation of the ZAP70/CD3zeta signalosome and downstream signaling to PKCtheta. <i>FEBS Lett</i> , 2004, Vol. 574, no 1-3, pp. 37-41. doi: 10.1016/j.febslet.2004.07.083	-	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014579304009779
10.	Tao J., Han D., Gao S., Zhang W., Yu H., Liu P., Fu R., Li L., Shao Z. CD8+ T cells exhaustion induced by myeloid-derived suppressor cells in myelodysplastic syndromes patients might be through TIM3/Gal-9 pathway. <i>J Cell Mol Med</i> , 2020, Vol. 24, no 1, pp. 1046-1058. doi: 10.1111/jcmm.14825	-	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcmm.14825
11.	Tyrinova T., Batorov E., Aristova T., Ushakova G., Sizikova S., Denisova V., Chernykh E. Decreased circulating myeloid-derived suppressor cell count at the engraftment is one of the risk factors for multiple myeloma relapse after autologous hematopoietic	-	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405844024023934

	stem cell transplantation. <i>Heliyon</i> , 2024, Vol. 10, no 5, e26362. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e26362		
12.	Wherry E.J., Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. <i>Nat Rev Immunol</i> , 2015, Vol. 15, no 8, pp. 486-499. doi: 10.1038/nri3862	-	https://www.nature.com/articles/nri3862
13.	Yang J.Z., Zhang J.Q., Sun L.X. Mechanisms for T cell tolerance induced with granulocyte colony-stimulating factor. <i>Mol Immunol</i> , 2016, Vol. 70, pp. 56-62. doi: 10.1016/j.molimm.2015.12.006	-	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0161589015301280
14.	Zhao S., Gu Z., Wang L., Guan L., Wang F., Yang N., Luo L., Gao Z., Song Y., Wang L., Liu D., Gao C. G-CSF inhibits LFA-1-mediated CD4+ T cell functions by inhibiting Lck and ZAP-70. <i>Oncotarget</i> , 2017, Vol. 8, no 31, pp. 51578-51590. doi: 10.18632/oncotarget.18194	-	https://www.oncotarget.com/article/18194/text/