

El rol del sistema inmune en la patogenia de los síndromes mielodisplásicos y sus implicancias terapéuticas

The role of the immune system in the pathogenesis of myelodysplastic syndromes and their therapeutic implications

Filippini S¹, Flores G², Iastrebner M³

¹Servicio de Endocrinología y ²Servicio de Hematología, Hospital Durand

³Servicio de Hematología del Sanatorio Sagrado Corazón

miastrebner@gmail.com / sandraefilip@yahoo.com.ar

Fecha recepción: 30/03/2017
Fecha aprobación: 01/08/2017



ARTÍCULO
DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA
Volumen 21 n° 2: 188-196
Mayo - Agosto 2017

Palabras claves: Inmunidad adaptativa,
Inmunidad innata,
Autoinmunidad
Médula ósea,
Síndrome mielodisplásico.

Keywords: Adaptive immunity,
Innate immunity,
Autoimmunity,
Bone marrow,
Myelodysplastic syndrome.

Resumen

El síndrome mielodisplásico (SMD) es un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizado por citopenias progresivas y propensión al desarrollo de leucemia mieloide aguda. Se caracteriza por la presencia de hematopoyesis ineficaz con producción de clones aberrantes y niveles elevados de apoptosis celular en la médula ósea (MO). El clon mielodisplásico surgiría como consecuencia de cambios genéticos/epigenéticos que se desarrollan en individuos susceptibles, durante el proceso de enveje-

cimiento, favorecidos por la exposición a diversos tipos de estrés, o a la presencia de moléculas o mediadores generados por una condición inflamatoria existente o pasada. Se ha observado que tanto los cambios en la expresión génica como la pre-exposición a moléculas inflamatorias son capaces de desencadenar la activación de vías de señalización de la inmunidad innata con la posterior secreción de citoquinas, quimioquinas y factores de crecimiento, que crean un microambiente inflamatorio en la MO.

Como consecuencia de ello, las células progenitoras hematopoyéticas incrementan su tasa de proliferación, la expresión de Fas y otros receptores en su superficie, reclutando células inmunes como linfocitos NK y T citotóxicos CD8⁺. La expresión de receptores de muerte, la señalización persistente de vías inflamatorias y la citotoxicidad mediada por células T inducen apoptosis de algunas células progenitoras. Sin embargo, no está claro si las células que mueren pertenecen al clon normal, mielodisplásico o ambos. La apoptosis intramedular disminuye el número de progenitores funcionales en MO, lo que resulta a su vez en una menor cantidad de células completamente diferenciadas. Además, los defectos intrínsecos en el potencial de diferenciación del clon mielodisplásico y la señalización sostenida de las vías inflamatorias producen una diferenciación desregulada y sesgada hacia el linaje mielóide. El aumento de la tasa de proliferación en SMD hace que las células progenitoras mieloides sean más propensas a la acumulación de aberraciones epigenéticas/genéticas adicionales. Además, mecanismos desconocidos producen cambios en la expresión de receptores celulares y, probablemente, también en la expresión de otras moléculas, que conducen a resistencia a la apoptosis de las células malignas. En conjunto, todas estas alteraciones confieren al clon SMD una

ventaja de supervivencia y contribuyen a su proliferación aberrante. La alteración de estos procesos celulares que prevalecen en MO está acompañado por el reclutamiento de células inmunomoduladoras, que probablemente son provocados por los cambios en el entorno de citoquinas/quimioquinas (IL-4, IL-10 y TGF β) y factores de crecimiento (VEGF, TNF α , trombopoyetina, etc.) y por la modulación de la actividad de las células T regulatorias Tregs. El aumento de la actividad de las células Tregs le confiere resistencia inmune al clon mielodisplásico, permitiendo la proliferación anormal de células que escapan a la vigilancia del sistema inmunitario y aumentando el riesgo de progresión a LMA. Hay muchas evidencias de que la inmunidad desempeña un papel complejo y ambiguo en SMD. La inflamación crónica que se genera como consecuencia de la respuesta inmune tiene un efecto sistémico que empeora el síndrome. La actividad inmunitaria es ciertamente variable según las distintas etapas de la enfermedad. La comprensión del papel dual que ejerce el sistema inmune en los SMD constituye un desafío y son necesarios estudios clínicos rigurosos para poder establecer el valor de la manipulación del sistema inmune como una forma posible de tratamiento de esta patología.

Abstract

Myelodysplastic syndrome (MDS) is a heterogeneous group of diseases, characterized by progressive cytopenias and propensity to develop acute myeloid leukemia. MDS is characterized by the presence of ineffective hematopoiesis with production of aberrant clones and elevated levels of cellular apoptosis in the bone marrow (BM). The myelodysplastic clone would arise as a result of genetic/epigenetic changes in susceptible individuals during the aging process, favored by exposure to various types of stress, or to the presence of molecules or mediators generated by an existing or past inflammatory condition. It has been observed that both changes in gene expression or pre-exposure to inflammatory molecules are capable of triggering the activation of signaling pathways of innate immunity with the subsequent secretion of cytokines, chemokines and growth factors, which create an inflammatory microenvironment in BM. As a consequence,

hematopoietic progenitor cells increase their rate of proliferation, expression of Fas and other receptors on their surface by recruiting immune cells such as CD8⁺ cytotoxic NK and T lymphocytes. Expression of death receptors, persistent signaling of inflammatory pathways, and T cell-mediated cytotoxicity induce apoptosis of some progenitor cells. However, it is not clear whether the cells that die belong to the normal clone, myelodysplastic, or both. Intramedullary apoptosis decreases the number of functional progenitors in BM, resulting in a smaller number of completely differentiated cells. In addition, the intrinsic defects in the differentiation potential of the myelodysplastic clone and sustained signaling of the inflammatory pathways produce a deregulated and biased differentiation towards the myeloid lineage. Increased rate of proliferation in MDS makes myeloid progenitor cells more prone to accumulation of additional epigenetic/genetic aberrations. In

addition, unknown mechanisms produce changes in the expression of cellular receptors, and probably also in the expression of other molecules, leading to resistance to apoptosis of malignant cells. Together, all these alterations confer the SMD clone a survival advantage and contribute to its aberrant proliferation. The alteration of these cellular processes that prevail in BM is accompanied by the recruitment of immunomodulatory cells, which are probably caused by changes in the cytokine/chemokine environment (IL-4, IL-10 and TGF β) and growth factors (VEGF, TNF α , thrombopoietin, etc.) and by modulating Tregs regulatory T cell activity. Tregs cells confer immune resistance to the myelodysplastic

clone, allowing the abnormal proliferation of cells that escape the surveillance of the immune system and increasing the risk of progression to AML. There is much evidence that immunity plays a complex and ambiguous role in MDS. The chronic inflammation that results from the immune response has a systemic effect that worsens the syndrome. The immune activity is certainly variable according to the different stages of the disease. Understanding the dual role of the immune system in MDS is a challenge and rigorous clinical studies are needed to establish the value of manipulation of the immune system as a possible way of treating this pathology.

Introducción

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo de desórdenes clonales caracterizados por hematopoyesis ineficaz, displasia medular y distintos grados de citopenia periférica. En USA, se describen por año alrededor de 4 a 5 casos nuevos por cada 100.000 habitantes, mientras que la incidencia aumenta con la edad y el estándar de vida del país⁽¹⁾. Utilizando el índice pronóstico IPSS (*International Prognostic Scoring System*), los SMD pueden ser clasificados en bajo riesgo (BR), intermedio-1 (INT-1), intermedio-2 (INT-2) y alto riesgo (AR), siendo la supervivencia media global de cada grupo de 5-7, 3-5, 1-2 y 0-1 años, respectivamente⁽²⁾. Los SMD de BR presentan alta tasa de apoptosis en médula ósea y ciertas características de autoinmunidad, mientras que en los SMD de AR prevalece la evasión inmune y el daño del ADN, que le otorgan a las células mayor capacidad de proliferación y posibilidad de transformación a leucemia aguda (LA). La etiología de los SMD y los mecanismos patogénicos que causan la progresión aún permanecen poco claros⁽³⁾. En los SMD de BR, el clon aberrante, que es dominante en la MO por su ventaja proliferativa, se caracteriza por trastornos en la maduración/diferenciación celular que determinan, junto a señales extrínsecas del microambiente, la apoptosis de las células progenitoras hematopoyéticas. Estas alteraciones se traducen en un cuadro de hemopoyesis inefectiva que se manifiesta por una médula ósea híper o normocelular acompañada de citopenias periféricas. En cambio, en los SMD avanzados, se describe un mayor incremento de la tasa proliferativa y de la resistencia

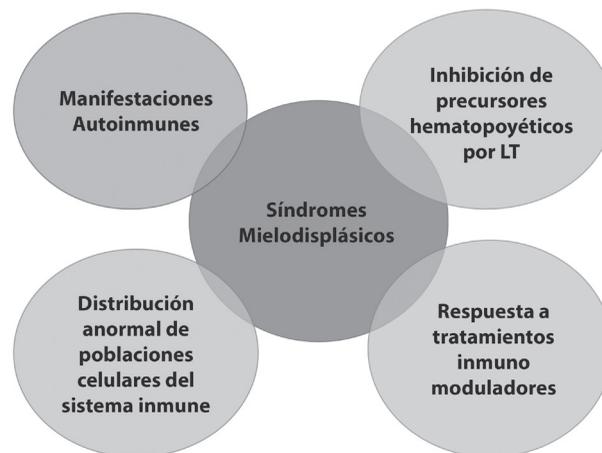
a la apoptosis que lleva a la progresión leucémica⁽⁴⁾. En los SMD de BR, el incremento de la actividad apoptótica libera neo-antígenos provenientes de las células displásicas que son procesados por las células presentadoras de antígenos (CPA), provocando una respuesta inmune adaptativa contra las células displásicas. Por el contrario, en los SMD de AR el aumento de la actividad de células T regulatorias (Tregs) determina la formación de un microambiente inmunosupresor, lo que promueve la progresión de la enfermedad⁽⁴⁾. Durante la última década, los descubrimientos científicos han desentrañado las vías específicas que participan en la compleja fisiopatología de los SMD. Ejemplos destacados incluyen alteraciones en los perfiles de citoquinas y en sus vías de señalización (factor de necrosis tumoral alfa TNF α , interferón gamma IFN γ , proteínas Smad, etc.), mutaciones en los genes que codifican factores de la maquinaria del *splicing* (*SF3B1*, *SRSF2*, *ZRSR2* y *U2AF1*) y mutaciones en genes de factores epigenéticos (*TET2*, *DNMT3A*, *DNMT3B*, *EZH2*, *ASXL1*)⁽⁵⁾. Además, contribuyen a la compleja patogénesis de los SMDs, el mantenimiento anormal de los telómeros y otras alteraciones del microambiente que incluyen interacciones atípicas entre el estroma y las células progenitoras. Todas estas vías representan objetivos potenciales para nuevas terapias específicas, que incluyen drogas dirigidas a diversos procesos alterados en SMD como ser: la metilación aberrante, la remodelación de la cromatina, la modulación y/o activación del sistema inmune, la señalización de citoquinas y bloqueo de la interacción

entre células progenitoras hematopoyéticas y células del estroma. En esta revisión nos centraremos en el rol del sistema inmune en la patogénesis de los SMD y destacaremos sus implicancias terapéuticas.

El microambiente medular

Mientras que la mayoría de los estudios actuales en los SMDs se centran en los eventos genéticos y epigenéticos requeridos para la transformación de las células madre hematopoyéticas normales (SCHs) en células malignas, hay pruebas crecientes de que alteraciones en el microambiente medular podrían predisponer a la adquisición de alteraciones genómicas en las SCHs normales^(6,7). La hematopoyesis normal suele estar regulada por diferentes factores en médula ósea (MO) que tienen como función mantener a la célula madre con capacidad de auto-renovación y diferenciación⁽⁸⁾. Estos factores conforman lo que se denomina *nicho o microambiente medular*, que controla a las células hematopoyéticas a través de una regulación paracrina, contacto célula-célula y deposición de diferentes elementos de la matriz extracelular. Dentro del nicho medular, las células mesenquimales estromales pluripotentes (MSC) juegan un papel muy importante⁽⁹⁻¹¹⁾. Otras células estromales que conforman el nicho medular incluyen a osteoblastos, osteoclastos, células endoteliales, macrófagos, fibroblastos, adipocitos, condrocitos y, además, diferentes elementos de la matriz extracelular como la fibronectina^(12,13). La estrecha cooperación entre el nicho y las SCHs equilibra las necesidades dinámicas de la hematopoyesis y el recambio del tejido medular^(12,14). Las células estromales secretan citoquinas reguladoras de la hematopoyesis. En el nicho medular en SMD se presentan desequilibrios en los niveles de citoquinas mielotóxicas en comparación con la MO normal⁽¹⁵⁾ que no sólo suprimen la hematopoyesis sino que, además, perturban la angiogénesis medular, la deposición de matriz extracelular y facilitan la inestabilidad genómica progresiva, contribuyendo a la evasión inmune de las células mielodisplásicas⁽¹⁶⁾. En los SMD se encuentran niveles muy elevados de citoquinas tales como IL-1 α , *Stem Cell Factor* (SCF) e IL-32. La IL-32 y el TNF- α promueven la apoptosis celular. TNF- α es considerado un marcador característico del SMD de BR⁽¹⁷⁾. Los macrófagos producen citoquinas como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) que

promueven la angiogénesis, la que suele encontrarse muy elevada en SMD de AR⁽¹⁸⁾.



El sistema inmune en la fisiopatología

La naturaleza inflamatoria y autoinmune en los SMD

La inflamación participa en muchos procesos patológicos, tales como hipertensión, enfermedad cardiovascular, artritis reumatoidea (AR), y lupus eritematoso sistémico (LES), los que se caracterizan por la liberación excesiva de citoquinas e infiltración de células del sistema inmune en los tejidos afectados. Entre el 10 y el 30% de los pacientes con SMD presentan afecciones autoinmunes e inflamatorias⁽¹⁹⁻²⁴⁾. Tomados en conjunto, estos estudios sugieren que la autoinmunidad podría ser una causa subyacente al desarrollo de las alteraciones hematológicas en SMD. Por otra parte, la citopenia idiopática de significado incierto puede preceder al SMD y puede también estar asociada al estado de desregulación inmune que lo caracteriza o incluso ser una manifestación autoinmune del mismo^(25,26). Se ha reportado asociación de SMD con enfermedades reumáticas, especialmente AR. Aunque se trata de una enfermedad común en los ancianos, las observaciones sugieren que esas asociaciones no son fortuitas⁽²⁷⁾. Existen otros trastornos autoinmunes agudos y crónicos asociados con SMD, como ser vasculitis, enfermedad inflamatoria intestinal, anemias autoinmunes, enfermedades autoinmunes de la piel y de la tiroides⁽²⁸⁻³²⁾. Además de las enfermedades autoinmunes, estudios epidemiológicos más recientes apoyan el aumento de riesgo de SMD en pacientes afectados por infecciones agudas y crónicas^(33,34). Estos estudios mostraron que la historia previa de infección se asoció significativamente con un mayor riesgo de SMD,

en particular infecciones de las vías respiratorias. Curiosamente, el riesgo de SMD fue congruente, y en algunos casos incluso mayor, cuando se consideraron períodos de latencia más largos. Esto puede sugerir que las infecciones crónicas podrían ser factor de susceptibilidad para el desarrollo de SMD. Esta asociación causal entre procesos inflamatorios crónicos y SMD podría ser consecuencia de una predisposición genética común. Las condiciones inflamatorias autoinmunes subyacentes podrían dañar directamente a los precursores en MO e impulsar la transformación maligna^(34,35), aunque las revisiones de la literatura no son concluyentes. Las citoquinas y los mediadores liberados en estos procesos inflamatorios dan como resultado un desequilibrio del sistema inmune, observándose una proliferación de células inmunes con reclutamiento y activación de linfocitos. Estos procesos inflamatorios promueven la proliferación y la apoptosis de las células progenitoras hematopoyéticas mielodisplásicas.

La hematopoyesis ineficaz presente en los SMD surge como resultado del aumento de la susceptibilidad a la apoptosis y la disminución de la sensibilidad a factores de crecimiento de las células madre^(36,37). Se cree que estos efectos son el resultado de la producción excesiva y señalización anormal de citoquinas inflamatorias con desregulación de las células T, alteraciones que son aún más pronunciadas en los SMD de BR^(38,39). En los SMD se ha encontrado expresión de al menos treinta citoquinas diferentes⁽⁴⁰⁻⁴²⁾, y algunos patrones de las mismas se relacionan con el subtipo clínico y la progresión⁽⁴⁰⁾. Estas citoquinas pueden ser expresadas por las células mielodisplásicas, células estromales o células que intervienen en la inflamación sistémica. Muchas de estas citoquinas están implicadas en la patogénesis de los procesos inflamatorios y autoinmunes⁽⁴³⁾. La IL-6 y el TNF- α afectan negativamente a la hematopoyesis y promueven la apoptosis de las células CD34 + de MO mediada por Fas^(44,45). El infliximab, un anticuerpo monoclonal anti-TNF- α , ha demostrado cierta actividad en ensayos clínicos de fase temprana en los pacientes con SMD de BR⁽⁴⁶⁾. El interferón- γ tiene propiedades supresoras de la hematopoyesis y se encuentra elevado en diversos síndromes de insuficiencia medular adquiridos, incluidos el SMD⁽⁴⁷⁾. Otro mediador involucrado es el IRF-1 (*Interferon regulatory factor-1*), que es un co-activador transcripcional implicado en la señalización del

interferón y actúa como supresor tumoral. Se ha reportado en un estudio que los pacientes con SMD y proceso autoinmune asociado presentaron expresión elevada de IRF-1 en comparación con los pacientes con SMD sin autoinmunidad⁽⁴⁸⁾. Otra citoquina importante es TGF- β que posee propiedades mielosupresoras y estimula la producción autocrina de otras citoquinas tales como IL-6 y TNF- α . La transducción de señales de TGF- β se lleva a cabo por la fosforilación de las proteínas Smad (principalmente Smad2 y Smad3). Esta clase de proteínas intracelulares regulan señales de transducción, la expresión génica y diversos eventos moleculares. Por ejemplo Smad2 se sobreexpresa en las células progenitoras de SMD. Recientemente ha sido demostrado que TGF- β y sus efectores, como las proteínas Smad, son actores importantes en la anemia resistente a eritropoyetina en los SMD de BR. Actualmente, varios inhibidores de la vía TGF- β como sotatercept y luspatercept revelan resultados prometedores⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾. A medida que los SMD progresan a formas avanzadas, las células progenitoras se hacen menos susceptibles a la apoptosis y se convierten fenotípicamente en células más inmaduras. Se ha implicado en esto a la molécula inmune inhibitoria B7-H1, expresada en células progenitoras e inducida por la presencia prolongada de citoquinas tales como TNF- α e IFN- γ ⁽⁵²⁾. Se ha demostrado que los progenitores SMD B7-H1+ tienen mayor capacidad de proliferación. Además, B7-H1 suprime la expansión de células T y bloquea la apoptosis de los blastos mielodisplásicos mediada por los LT citotóxicos, proceso que favorece la proliferación del clon displásico. También se ha observado que los blastos de pacientes con SMD de AR presentan aumento de la expresión de B7-H1. El factor nuclear kappa B (NF- κ B) es el que traduce la señal del TNF- α e IFN- γ , conduciendo a la producción y a la expresión de B7-H1 en SMD. El ditiocarbamato de pirrolidina, inhibidor de NF- κ B, ha demostrado bloquear esta transducción de señales *in vitro*. Estudios *in vitro* e *in vivo* podrían conducir al desarrollo del ditiocarbamato de pirrolidina como una terapia dirigida para pacientes que expresan altos niveles de B7-H1, particularmente en SMD de AR con progresión inminente a LMA⁽⁵²⁾. La alteración del entorno inmunológico y de citoquinas en SMD puede explicarse en parte por la capacidad del clon neoplásico para transformar el microambiente de la médula ósea en un ni-

cho inflamatorio/leucémico^(53,54). Células mieloides supresoras (MDSC) pueden desempeñar un papel importante en esta transformación, ya que secretan citoquinas supresoras tales como IL-10 y TGF- β ⁽⁵⁵⁾. Los primeros datos clínicos sugieren que la inhibición de la señalización de TGF- β por sotatercept y luspatercept es segura y potencialmente eficaz en la restauración de la eritropoyesis^(56,57). Como consecuencia de este proceso inflamatorio aberrante y de la activación de la respuesta inmune, los monocitos, células dendríticas, macrófagos y neutrófilos se expanden rápidamente en la MO⁽⁵⁸⁾. Los receptores *Toll-like* (TLRs), que se encuentran expresados en las células inmunes innatas (por ejemplo macrófagos y células dendríticas), son mediadores esenciales de una respuesta inflamatoria rápida y de la activación apropiada de las células T en respuesta a infección y daño tisular. La señalización de TLRs está involucrada en la hematopoyesis normal y en patologías hematológicas específicas. Ciertos TLRs y sus mediadores de señalización se expresan no sólo en células inmunes innatas diferenciadas, sino también en progenitores hematopoyéticos tempranos. Se requiere la señalización de TLRs para generar células

progenitoras hematopoyéticas embrionarias tempranas. En animales adultos se ha observado que la señalización de los TLRs promueve directa o indirectamente la diferenciación de las células mieloides a expensas de las células linfoides, y promueve además la autorrenovación de células madre hematopoyéticas durante la infección y el daño tisular. Mutaciones en genes que codifican factores claves implicados en la señalización de los TLRs han sido descritas en linfomas de células B. La señalización desregulada de TLRs contribuye a la patogénesis de muchos trastornos hematopoyéticos, incluyendo a la falla medular, SMD y leucemia mieloide aguda. Los estudios también sugieren que los TLRs, median la señalización que conduce a la activación de la ruta de NF- κ B en los procesos de inflamación, proliferación y la apoptosis de los SMD⁽⁵⁹⁾. La elucidación completa de los mecanismos moleculares de la señalización de TLRs, que median la regulación de la hematopoyesis tanto en la normalidad como en situaciones patológicas, será valiosa para el desarrollo de terapias dirigidas y otras estrategias para mejorar el tratamiento en SMD^(60,61).

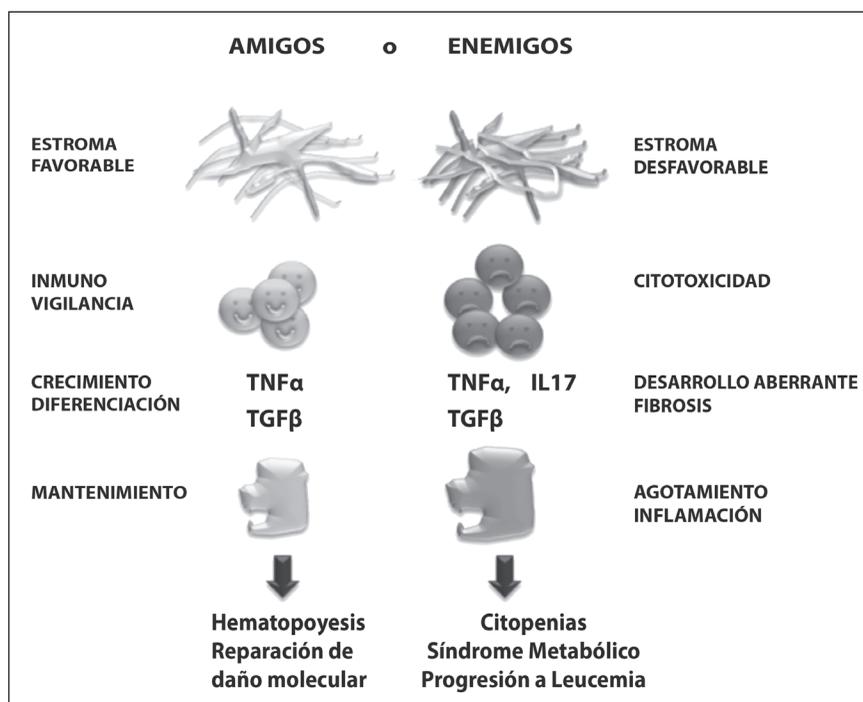


Figura. Amigos o enemigos en el SMD. Cada componente en médula ósea puede favorecer la hematopoyesis y la homeostasis o ser dañino, generando citopenia, mielofibrosis, inflamación y progresión de la enfermedad. *Modificado de Lambert et al. *Front Oncol.* 2016⁽¹⁾

Declaración de conflictos de interés:

Dra Gabriela Flores: ha recibido honorarios de parte de Raffo y Roche por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El resto de los autores declara que no poseen conflictos de interés.

Bibliografía

1. Valent P et al. Definitions and Standards in the diagnosis and treatment of Myelodysplastic Syndromes: consensus statements and report from a working conference. *Leukemia Research*. 2007;31, 727-736.
2. Acquaviva C et al. MDS, lost between two states. *Leukemia*. 2010;24, 1-5.
3. Smyth MJ et al. Cancer Immunosurveillance and immunoediting. *Advances in Immunology*. 2006;90, 1-50.
4. Kordasti SI et al. IL-17-producing CD4 (+) T cells, pro-inflammatory cytokines and apoptosis are increased in low risk MDS. *British Journal of Haematology*. 2009;145, 64-72.
5. Haferlach T et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2014;Feb; 28(2):241-7.
6. Raaijmakers M et al. Bone progenitor dysfunction induces myelodysplasia and secondary leukemia. *Nature*. 2010;464(7290): 852-57.
7. Hanahan D et al. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000; 100(1):57-65.
8. Morrison S et al. Stem Cells and niche. *Cell*. 2008;132, 598-611.
9. Blau O et al. Mesenchymal stromal cells of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia patients have distinct genetic abnormalities compared with leukemic blasts. *Blood*. 2011;118:5583-92.
10. Konopleva M et al. Therapeutic targeting of microenvironmental interactions in leukemia: mechanisms and approaches. *Drug Resist Updat*. 2009;12 (4):103-13.
11. Zhao Z et al. Functional characteristics of mesenchymal stem cells derived from bone marrow of patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer Letters*. 2012;317: 136-43.
12. Shiozawa Y et al. The bone marrow niche: habitat to hematopoietic and mesenchymal stem cells, and unwitting host to molecular parasites. *Leukemia*. 2008;22: 941-50.
13. Miura Y et al. Mesenchymal stem cell-organized bone marrow elements: an alternative hematopoietic progenitor resource. *Stem Cells*. 2006;24: 2428-36.
14. Taichman R. Human osteoblasts support hematopoiesis through the production of granulocyte colony-stimulating factor. *J Exp Med*. 1994;179: 1677-82.
15. Li J. Myelodysplastic syndrome hematopoietic stem cell. *Int. J. Cancer*. 2013;133: 525-33.
16. Raaijmakers M. Disease Progression in Myelodysplastic Syndromes: Do Mesenchymal Cells Pave the Way? *Cell Stem Cell*. 2014;14:695-97.
17. Flores et al. Functional analysis of MDS-derived mesenchymal stem cells. *Leukemia Research*. 2008;2, 1407-1416.
18. Estey E et al. Modulation of angiogenesis in patients with MDS. *Best practice & Research Clinical Hematology*. 2004;17, 623-639
19. de Hollanda A et al. Systemic and immune manifestations in myelodysplasia: a multicenter retrospective study. *Arthritis Care Res*. 2011;63:1188-1194.
20. Anderson L. et al. Risks of myeloid malignancies in patients with autoimmune conditions. *Br J Cancer*. 2009;100, 822-828.
21. Mekinian A et al. Systemic inflammatory and autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia: A French multicentre retrospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55, 291-300.
22. Kristinsson S et al. Chronic immune stimulation might act as a trigger for the development of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2011;29, 2897-903.
23. Komrokji R et al. Autoimmune diseases and myelodysplastic syndromes. *Am. J. Hematol*. 2016;91, E280-E283.

24. Wilson A et al. Relative risk of myelodysplastic syndromes in patients with autoimmune disorders in the general practice research database. *Cancer Epidemiol.* 2014;38, 544-549.
25. Jaiswal S et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med.* 2014;371, 2488-2498.
26. Kwok B et al. MDS-associated somatic mutations and clonal hematopoiesis are common in idiopathic cytopenias of undetermined significance. *Blood.* 2015;126, 2355-2362.
27. Mekinian A et al. Inflammatory arthritis in patients with myelodysplastic syndromes: a multi-center retrospective study and literature review of 68 cases. *Medicine.* 2014;93:1-10.
28. Hebbar M et al. Association between myelodysplastic syndromes and inflammatory bowel diseases. Report of seven new cases and review of the literature. *Leukemia.* 1997;11:2188-2191.
29. Wang Z et al. Concurrent inflammatory bowel disease and myelodysplastic syndrome: report of nine new cases and a review of the literature. *Digest Dis Sci.* 2008;53:1929-1932.
30. Nakamura F et al. Simultaneous occurrence of inflammatory bowel disease and myelodysplastic syndrome due to chromosomal abnormalities in bone marrow cells. *Digestion.* 2009;79:215-219.
31. Al Ustwani O et al. Myelodysplastic syndromes and autoimmune diseases--case series and review of literature. *Leuk Res.* 2013;37:894-899.
32. Fain O et al. Vasculitides associated with malignancies: analysis of sixty patients. *Arthritis Rheum.* 2007;57:1473-1480.
33. Kristinsson S et al. Chronic immune stimulation might act as a trigger for the development of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2011;29:2897-2903.
34. Titmarsh G et al. Community-acquired infections and their association with myeloid malignancies. *Cancer Epidemiol.* 2014;38:56-61.
35. Anderson L et al. Risks of myeloid malignancies in patients with autoimmune conditions. *Br J Cancer.* 2009;100:822-828.
36. Tefferi A et al. Myelodysplastic syndromes. *New England Journal of Medicine.* 2009;361(19):1872-85.
37. Verma A et al. Cytokine targets in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Current Hematology Reports.* 2005;4(6):429-35.
38. Kordasti S et al. IL-17-producing CD4+ T cells, pro-inflammatory cytokines and apoptosis are increased in low risk myelodysplastic syndrome. *British Journal of Haematology.* 2009;145(1):64-72.
39. Marcondes A et al. Dysregulation of IL-32 in myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia modulates apoptosis and impairs NK function. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2008;105(8):2865-70.
40. Gañán-Gómez I et al. Dereglulation of innate immune and inflammatory signaling in myelodysplastic syndromes. *Leukemia.* 2015;29, 1458-1469.
41. Kitagawa M et al. Overexpression of tumor necrosis factor (TNF) and interferon (IFN)-gamma by bone marrow cells from patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia.* 1997;11, 2049-2054.
42. Verhoef G et al. Measurement of serum cytokine levels in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia.* 1992;6, 1268-1272.
43. Schwartz D et al. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12: 25-36.
44. Claessens Y et al. In vitro proliferation and differentiation of erythroid progenitors from patients with myelodysplastic syndromes: evidence for Fas-dependent apoptosis. *Blood.* 2002;99: 1594-1601.
45. Maciejewski J et al. Fas antigen expression on CD34+ human marrow cells is induced by interferon gamma and tumor necrosis factor alpha and potentiates cytokine-mediated hematopoietic suppression in vitro. *Blood.* 1995;85: 3183-3190.

46. Stasi R et al. Infliximab chimaeric antitumour necrosis factor alpha monoclonal antibody treatment for patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 2002; 116:334-337.
47. Zeng W et al. Interferon-gamma-induced gene expression in CD34 cells: identification of pathologic cytokine-specific signature profiles. *Blood.* 2006;107: 167-175.
48. Giannouli S et al. Autoimmune manifestations in human myelodysplasia: a positive correlation with interferón regulatory factor-1 (IRF-1) expression. *Ann Rheum Dis.* 2004;63: 578-582.
49. Suragani R et al. Transforming growth factor- β superfamily ligand trap ACE-536 corrects anemia by promoting late-stage erythropoiesis. *Nat Med.* 2014;20: 408-414.
50. Zhou L et al. Reduced SMAD7 leads to overactivation of TGF-beta signaling in MDS that can be reversed by a specific inhibitor of TGF-beta receptor I kinase. *Cancer Res.* (2011);71: 955-963.
51. Zhou L et al. Inhibition of the TGF-beta receptor I kinase promotes hematopoiesis in MDS. *Blood.* 2008;112: 3434-3443.
52. Kondo A et al. Interferon- γ and tumor necrosis factor- α induce an immunoinhibitory molecule, B7-H1, via nuclear factor- κ B activation in blasts in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2010;116 (7):1124-31.
53. Medyouf H et al. Myelodysplastic cells in patients reprogram mesenchymal stromal cells to establish a transplantable stem cell niche disease unit. *Cell Stem Cell.* 2014;14(6):824-837.
54. Schepers K et al. Myeloproliferative neoplasia remodels the endosteal bone marrow niche into a self-reinforcing leukemic niche. *Cell Stem Cell.* 2013;13 (3):285-299.
55. Chen X et al. Induction of myelodysplasia by myeloid-derived suppressor cells. *J Clin Invest.* 2013;123 (11):4595-4611.
56. Platzbecker U et al. Luspatercept increases hemoglobin and reduces transfusion burden in patients with low or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes (MDS): Preliminary results from a phase 2 study. *Leuk Res.* 2015;39(S1):S1-S166.
57. Komrokji R et al. A phase 2, dose-finding study of sotatercept (ACE- 011) in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (MDS) or non-proliferative chronic myelomonocytic leukemia (CMML) and anemia requiring transfusion. *Leuk Res.* 2015;39:S5-S6.
58. Gañan-Gomez I et al. Overexpression of miR-125a in myelodysplastic syndrome CD34+ cells modulates NF-kappaB activation and enhances erythroid differentiation arrest. *PLoS One.* 2014;9(4):e93404.
59. Balin SJ et al. Myelodysplastic syndrome presenting as generalized granulomatous dermatitis. *Arch Dermatol.* 2011;147(3):331-335.
60. Cannova J et al. Toll-like receptor signaling in hematopoietic homeostasis and the pathogenesis of hematologic diseases. *Front Med.* 2015;9 (3):288-303.
61. Lambert C et al. Bone Marrow Immunity and Myelodysplasia. *Front Oncol.* 2016;6: 172.