

ARTICOLI ORIGINALI

Immunità innata ed allotrapianto renale



Claudio Ponticelli

Unità di Nefrologia e Dialisi, Istituto Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano, Milano, Italia

Corrispondenza a: Claudio Ponticelli; Mail: ponticelli.claudio@gmail.com

Abstract

L'innescò dell'immunità innata rappresenta la prima barriera contro l'invasione di patogeni ed è un requisito necessario ed indispensabile per attivare l'immunità adattiva. I recettori dell'immunità innata, toll-like receptors, riconoscono come segnali di pericolo i patterns molecolari di patogeni o di sostanze endogene liberate da cellule in disfacimento e trasmettono il segnale di pericolo a molecole adattatrici che tramite una catena di chinasi traducono il segnale a fattori di trascrizione che regolano la produzione di cellule e mediatori dell'infiammazione. In un microambiente infiammatorio le cellule dendritiche maturano, intercettano l'antigene e migrano agli organi linfatici dove presentano l'antigene ai linfociti T. Un ruolo chiave nel mediare il passaggio da immunità cellulare ad immunità adattiva è giocato anche dal complemento.

Nel trapianto renale da donatore deceduto l'attivazione dell'immunità innata avviene già durante la morte cerebrale, viene aggravata dall'ischemia fredda ed ancor più dal danno da ischemia-riperfusion. Una volta attivata, l'immunità innata produce una risposta infiammatoria con maturazione delle cellule dendritiche ed attivazione del complemento. Le cellule dendritiche mature presentano l'alloantigene alle cellule T favorendone la differenziazione in cellule effettrici Th1- Th17, con inibizione di cellule Th2 o T regolatorie.

La possibilità di interferire con l'immunità innata apre nuovi orizzonti alla speranza di favorire una tolleranza immunologica e minimizzare l'impatto della terapia immunosoppressiva nel trapianto renale. Dati sperimentali indicano la possibilità di ottenere una tolleranza operativa in modelli murini ed anche nei primati attraverso l'infusione di cellule dendritiche regolatorie. Non vi sono dati circa l'applicazione di questa tecnica nel trapianto clinico.

Parole chiave: cellule dendritiche, immunità innata, ischemia-riperfusion, rigetto, tolleranza

Innate immunity and transplantation

Innate immunity is the first barrier against pathogen infection and has also the important function of activating the adaptive immunity. The receptors of innate immunity, such as toll-like receptors and other receptors, recognize as danger signals the molecular patterns of pathogens as well as those of endogenous molecules released by dying cells. The information is transmitted to adapter proteins that, through a chain of kinases that translate the signal to transcription factors regulating inflammatory genes. In the inflammatory milieu dendritic cells become mature, intercept the antigen and migrate to lymphoid organs where they present the antigen to naïve T cells. Complement also exerts an important role of bridge between innate and adaptive immunity.

In donor-deceased kidney transplantation, the innate immunity is triggered in the donor by brain death and is aggravated by the cold ischemia and even more by reperfusion. Once activated, innate immunity produces a local inflammatory environment leading to dendritic cell maturation and complement activation. Dendritic cells present the alloantigen to T cells and induce their differentiation towards effector Th1 and Th17 while inhibiting Th2 and T regulatory cells.

A main goal of the current research in transplantation is to obtain an immunological tolerance. Experimental studies showed the possibility of inducing operative tolerance in murine models and even in primates with the infusion of regulatory dendritic cells. However, there are no data with this technique in clinical transplantation.

Key words: Dendritic cells, Immunological tolerance, Innate immunity, ischemia-reperfusion, Organ transplantation, Rejection

Introduzione

L'immunità innata è un sistema ancestrale di difesa contro i patogeni. È composta da un pattern di recettori e da numerose cellule e mediatori dell'infiammazione, come granulociti, monociti-macrofagi, natural killer, cellule $\gamma\delta$, complemento, pentraxine, inflammasomi. I tre principali recettori di riconoscimento sono i toll-like receptors (TLRs), i NOD-like receptors ed i RIG-I-like receptors. I TLRs sono piccole glicoproteine presenti sulle membrane cellulari o nel citoplasma di cellule infiammatorie che riconoscono i pattern molecolari associati ai patogeni (PAMPs). Alcuni TLRs (TLR2, TLR4, and TLR 5) sono localizzati all'esterno della membrane cellulari,

mentre TLR3, TLR7, TLR9 sono posti nella membrane endosomiale ed i rimanenti sono localizzati nel citoplasma. Dopo il contatto con i PAMPs, i TLRs reclutano alcune proteine adattatrici (MyD88, IRAK, TRAM, TRAF, TRIF etc) che attivano una cascata di chinasi. Queste amplificano il segnale e lo trasformano in messaggio che trasmettono a fattori di trascrizione, come nuclear factor- κ B, mitogen-activated protein-3, e interferon regulator 3. Questi fattori di trascrizione attraverso la mediazione di microRNA inducono o sopprimono i geni che organizzano la risposta infiammatoria [1] (full text) [2] [3]. I NOD-like receptors (nucleotide-binding oligomerization domain receptors) sono sensori intracellulari

che intercettano PAMPS entrati nella cellula per fagocitosi o attraverso micropori e collaborano con mTORs nel regolare la risposta infiammatoria [4]. I RIG-I-like receptors sono delle elicasi citoplasmatiche che interferiscono con il dsRNA virale [5]. Quindi, il sistema di recettoriale di riconoscimento dell'immunità innata riconosce i componenti molecolari dei patogeni e organizza la risposta infiammatoria cellulare ed umorale che può portare direttamente alla distruzione dei patogeni. Inoltre, alcune componenti dell'immunità innata favoriscono l'attivazione della risposta adattiva che è ancora più efficace e specifica.

Immunità innata ed immunità adattiva.

Per molti anni si è ritenuto che l'immunità innata e l'immunità adattiva fossero due sottosistemi indipendenti l'uno dall'altro. Solo recentemente, una serie di geniali intuizioni, convalidate poi da numerose ricerche sperimentali e cliniche ha dimostrato come questi due sottosistemi immunitari collaborino tra loro nell'organizzare la difesa contro i patogeni. Nel 1989 il dottor Charles Janeway propose per primo la possibilità che l'attivazione dell'immunità adattiva fosse controllata dall'immunità innata, attraverso un pattern di riconoscimento delle cellule infiammatorie [6]. Poco tempo dopo, venne riconosciuta la funzione di recettori delle molecole toll-like, identificate nella *Drosophila melanogaster* nel 1985 [7]. Già nel 1973 Ralph Steinman e Zanvil Cohn avevano descritto negli organi linfoidi del topo la presenza di rare cellule (0,1-1,6% delle cellule nucleate) con funzione fagocitaria. Queste cellule avevano alcune strane caratteristiche morfologiche: un grande nucleo di morfologia contorta, contenente due o più nucleoli, un abbondante citoplasma con grandi mitocondri sferoidali, lunghe ramificazioni e caratteristici movimenti. Gli autori assegnarono a queste cellule il nome di cellule dendritiche (DCs). Gli studi di Steinman e Cohn dimostrarono anche che le DCs possono esistere in uno stato di immaturità o di maturazione, con diverse caratteristiche morfologiche, fenotipiche e funzionali [8] (full text).

Da allora una mole imponente di studi sperimentali e clinici ha meglio identificato l'origine ed il significato di queste cellule. L'ontogenesi delle DCs è complessa ed ancora poco definita. Si ritiene che le DCs derivino da una linea ematopoietica distinta da quelle originanti altri leucociti. Sono stati riconosciuti tre tipi di DCs, mieloidi CD11c+, mieloidi CD14+, e plasmacitoidi CD303+, l'origine midollare o tissutale di queste ultime è ancora incerta [9] (full text). In base alla localizzazione si riconoscono DCs di Langerhans distribuite nella cute e nelle mucose; DCs interstiziali presenti nel fegato, cuore, polmone, apparato gastrointestinale e rene; DCs interdigeranti che abbracciano i linfociti nel timo e linfonodi; DCs circolanti. Le DCs sono una componente fondamentale dell'immunità innata, ma per la loro particolare funzione rappresentano anche il ponte di passaggio tra immunità innata ed immunità adattiva. Infatti, queste cellule

professionali hanno il compito principale di intercettare l'antigene e presentarlo alle cellule T quiescenti. Tuttavia, l'impatto delle DCs sulla risposta immune può essere ambiguo. Allo stato immaturo, le cellule dendritiche elaborano una serie di citochine che inducono l'espressione di cellule T regolatorie Foxp3+ (Treg), favorendo quindi una condizione di tolleranza immunitaria [10] (full text) [11]. Invece, in presenza di un microambiente infiammatorio, le DCs maturano e dopo avere catturato l'antigene si trasferiscono al sistema linfatico, dove presentano gli antigeni del sistema maggiore di istocompatibilità (MHC) alle cellule T CD4+ [12] [13] (full text). Sono soprattutto le DCs plasmacitoidi che circolando tra sangue periferico, linfonodi e siti dell'infiammazione svolgono un ruolo cruciale nel collegare l'immunità innata e l'immunità acquisita [14]. Questa funzione di cellule presentanti l'antigene (APC) non è però esclusiva delle DCs. Anche cellule B e macrofagi sono in grado di presentare antigeni del MHC di classe II alle cellule T, ma i segnali forniti dalle DCs sono molto più potenti. È stato merito della dottoressa Matzinger intuire e poi dimostrare che non solo i PAMPS ma anche i pattern molecolari di sostanze endogene, rilasciate nell'extra-cellulare dal danno o dalla morte cellulare, vengono riconosciuti come segnali di pericolo [15]. La possibilità che questi *danger associated molecular patterns* (DAMPs) inneschino l'immunità innata ha contribuito a chiarire il ruolo fondamentale dell'immunità aspecifica nella patogenesi delle risposte autoimmuni ed allomuni. Sulla base delle conoscenze attuali, possiamo ritenere che i PAMPs o DAMPs vengono identificati dal sistema recettoriale di riconoscimento che organizza la risposta innata infiammatoria secondo le modalità prima descritte. Nell'ambiente infiammatorio le DCs intercettano l'antigene, maturano e migrano al sistema linfatico, dove presentano l'antigene ai linfociti T, che proliferano, differenziandosi in base a diversi stimoli citochinici e chemochinici in cellule effettrici Th1-Th17 o soppressive Th2-T regolatorie (Treg).

Un'altra componente fondamentale per il passaggio da immunità innata ad immunità adattiva è rappresentata dal complemento. Ciascuna delle tre vie di attivazione può essere interessata e può orientare la risposta alloimmune. I DAMPs possono attivare la via classica legandosi a C1q, la via alterna legandosi a C3, la via lectina-mannosio legandosi alle lectinificoline. Il complemento può essere attivato già durante la morte cerebrale, inoltre il danno da ischemia e riperfusione favorisce una stretta interazione tra complemento e TLRs [16] (full text); infine le stesse DCs possono esprimere componenti della via classica ed alterna [17] (full text). La componente C3 può modulare la risposta cellulo-mediata [18] [19]. C3d legandosi al recettore CR2 posto sulla superficie delle DCs follicolari favorisce l'interazione con CR2-associato all'antigene situato sulle cellule B, regolando così l'innescamento della risposta anticorpo-mediata [20] (full text). La componente C5a che è espressa anche sulle DCs favorisce la loro maturazione e la loro capacità

di attivare le cellule T [21] (full text). Le componenti terminali, C5b-C9, si legano alle APC e favoriscono il riconoscimento diretto dell'antigene [22].

Come ricordato in precedenza, l'immunità innata rappresenta la prima difesa contro i patogeni. Alcuni virus possono però alterare la secrezione citochinica da parte delle DCs e sottoregolare la risposta immune. Un ruolo ambiguo è giocato dal TGF- β , che può stimolare sia la produzione di citochine infiammatorie, come IL-17, che la produzione di citochine anti-infiammatorie come IL-10 [23] (full text). Perciò, la risposta immune può ottenere la risoluzione della malattia virale in molti casi, ma quando le funzioni delle DCs sono manipolate dai virus in modo da renderle inefficaci o favorire la replicazione virale, la malattia virale prende il sopravvento con conseguenze spesso letali [24] (full text). L'immunità innata rappresenta anche un'importante barriera allo sviluppo di cellule neoplastiche. Un ruolo molto importante è svolto dalle DCs che favorendo la differenziazione verso linfociti Th1 e Th17 tendono a distruggere le cellule neoplastiche. Invece, una mancata maturazione delle DCs o lo sviluppo di un sottogruppo di DCs CD103+ può indurre la produzione di cellule T reg ed il loro accumulo in prossimità di tumori solidi e nel sangue periferico di neoplasie ematologiche. Per cui le cellule Treg sono oggi considerate un bersaglio preferenziale nella terapia oncologica [25].

Immunità innata ed allotrapianto.

Nel trapianto renale il rene subisce una serie di insulti che attivano l'immunità innata. Nel caso di donatore deceduto, la morte cerebrale si associa ad una profonda ischemia, causata dall'iperattività del sistema simpatico ed aggravata dalla necessità di utilizzare vasocostrittori per sostenere il circolo. Inoltre, la morte cerebrale scatena una vera tempesta di citochine e fattori di accrescimento che possono attivare direttamente l'immunità innata. Dopo il clampaggio vascolare e la rimozione del rene, la breve ischemia calda e l'ischemia fredda riducono ulteriormente l'apporto di ossigeno e sostanze energetiche, favorendo la generazione di radicali liberi dell'ossigeno, la glicolisi anaerobia con accumulo intracellulare di acido lattico ed un alterato scambio Na⁺/K⁺ causato dall'insufficiente funzione delle pompe cellulari ATP-dipendenti. L'entità del danno cellulare provocato dall'ischemia fredda è proporzionale alla sua durata e può essere aggravata dalla presenza di lesioni legate all'età o a nefropatie del donatore. La riperfusione del rene ischemico aggrava il danno infiammatorio ed ossidativo, un fenomeno apparentemente paradossale chiamato danno da ischemia-riperfusione [26]. Le cellule endoteliali e le cellule dell'epitelio tubulare sono particolarmente vulnerabili. Il danno cellulare generato dall'ischemia-riperfusione produce il rilascio all'esterno di sostanze endocellulari i cui patterns molecolari vengono riconosciuti come segnali di pericolo dal sistema recettoriale di riconoscimento dell'immunità innata. I diversi tipi di recettori al-

lertati dal contatto con i DAMPs, in collaborazione con le molecole adattatrici, innescano una complessa rete di chinasi che attivano i fattori di trascrizione necessari per organizzare la risposta infiammatoria. Vengono quindi reclutati granulociti neutrofili, monociti/macrofagi, cellule T $\gamma\Delta$, cellule natural killer e mediatori dell'infiammazione come inflammasomi, pentraxine e complemento.

In questo ambiente infiammatorio, l'incontro con l'antigene dà inizio alla maturazione delle DCs. Nel caso dell'allotrapianto l'antigene è rappresentato da molecole del sistema maggiore di istocompatibilità (MHC) di classe II. L'antigene viene catturato dalle DCs mature, internalizzato per fagocitosi e processato da parte della cellula; quest'ultima migra dal tessuto non linfoide verso i linfonodi. Qui, l'antigene in forma di peptide viene esternalizzato sulla membrana della cellula e presentato ai pochi linfociti T quiescenti muniti di recettore specifico per l'antigene che vengono attirati da chemochine rilasciate dalle DCs. La presentazione dell'antigene alle cellule TCD4+ può avvenire attraverso tre diverse modalità: *Presentazione diretta*. Le DCs del donatore presentano l'antigene alle cellule T. *Presentazione indiretta*. A causa della terapia immunosoppressiva, le DCs del donatore vengono progressivamente distrutte. In assenza di DCs del donatore, sono le DCs del ricevente che intercettano l'antigene e fungono da APC. *Presentazione semidiretta*. L'antigene viene passato da APC del donatore ad APC del ricevente e presentato alle cellule T [27]. Perché la cellula T venga attivata dal contatto con l'antigene è necessario un doppio segnale. Il primo segnale è dato dal contatto tra antigene e recettore specifico della cellula T. Questo segnale, di per sé, è apoptotico. Per l'attivazione è necessario un secondo segnale, di co-stimolazione, generato dal contatto tra molecole di adesione poste sulla superficie di APC (CD80,CD86) e molecole di adesione (CD28) poste sulla superficie della cellula T [28]. È una prerogativa delle DCs quella di avere molecole di co-stimolazione necessarie per la presentazione dell'antigene [29]. Tuttavia DCs mature possono trasferire queste molecole anche ad altre cellule immuni che possono fungere da APC [30] (full text).

Nella cellula T, attivata dal contatto con l'antigene e dal segnale di co-stimolazione, si ha un largo influxo di Ca⁺⁺ ioni che attiva un sistema di fosfatasi chiamato calcineurina. Questa defosforila una famiglia di fattori nucleari (nuclear factors of activated T cell o NFAT) consentendone l'ingresso nel nucleo dove NFAT partecipano alla codificazione di IL-2 ed altre citochine. IL-2 si lega al proprio recettore ed attiva i segnali intracellulari necessari per promuovere la proliferazione delle cellule T. Una volta ottenuti i nucleotidi necessari attraverso la sintesi purinica, le cellule proliferanti si differenziano prevalentemente in cellule effettrici Th1 e Th17, attraverso la secrezione di IL-12, IL-18, TNF- α , ed interferon- α prodotte in parte dalle DCs [31]. Tuttavia, IL-2 può svolgere un doppio ruolo nella risposta alloimmune. Infatti, questa interleuchina può anche

sottoregolare la risposta immune e favorire la produzione di cellule T-regolatorie [32] (full text) [33] [34]. Questa possibilità di rendere le cellule T tolleranti ad auto-antigeni difende l'organismo da possibili reazioni autoimmuni. Un ruolo importante è probabilmente esercitato non solo dalle DCs ma anche dal segnale dato dal recettore della cellula T (TCR). In topi transgenici è stato dimostrato che la diversa forza del segnale dato dal TCR poteva promuovere la delezione timica di timociti CD4+ autoreattivi o l'evasione dalla delezione con formazione di cellule T regolatorie [35].

In sintesi, la morte cerebrale e l'ischemia fredda possono iniziare serie di reazioni che vengono amplificate dall'ischemia-riperfusion. Queste lesioni possono causare un grave danno tubulo-endoteliale, con ritardata ripresa funzionale ed innesco dell'immunità innata che a sua volta attiva l'immunità adattiva, sia nel suo braccio cellulo-mediato che nel braccio umorale, grazie alla collaborazione tra cellule T CD4+ e cellule B.

È possibile migliorare i risultati del trapianto, interferendo sull'immunità innata?

Da quanto esposto, risulta evidente che il decorso del rene trapiantato sia nel breve che nel lungo termine è largamente influenzato dall'innesco dell'immunità innata. Una preparazione ottimale del donatore deceduto, la riduzione dei tempi di ischemia, l'uso di fluidi intracellulari per la perfusione renale e l'impiego di macchine per perfusione continua possono attenuare, ma non eliminare, l'impatto sfavorevole del danno da ischemia-riperfusion.

La speranza di molti ricercatori è di potere ottenere una tolleranza immunologica periferica, inibendo la risposta cellulare attraverso la produzione di cellule T regolatorie Foxp3+. Una via promettente consiste nella manipolazione delle DCs. Le diverse funzioni delle DCs dipendono oltre che dallo stato di maturazione, dalle diverse sottopopolazioni di DCs e

dall'ambiente che circonda le DCs. La manipolazione di DCs potrebbe quindi attenuare la risposta allo immune e favorire una tolleranza appropriata. Un approccio può consistere nell'inibire la maturazione di DCs, favorendo quindi la loro attività regolatoria. Questa inibizione può essere ottenuta con l'infusione di Treg [36], di immunoglobuline [37] (full text), di inibitori della fosfodiesterasi-4 [38] (full text). Molte speranze puntano sulla possibilità di favorire la produzione di DCs plasmacitoidi regolatorie. La funzione di queste cellule è condizionata dall' indoleamina 2,3 dioxigenasi (IDO). Le DCs plasmacitoidi con forte espressione di IDO inducono una differenziazione delle cellule T verso Th1 e Th17, mentre le DCs con mancata espressione di IDO inibiscono l'espressione delle molecole di adesione necessarie per il segnale di co-stimolazione [39] e stimolano la differenziazione verso Treg [40] (full text) [41]. L'infusione di cellule dendritiche regolatorie in diversi modelli murini di trapianto ha ottenuto una tolleranza immunologica. Nel macaco rhesus sottoposto a trapianto renale l'infusione di DCs regolatorie ha prolungato in modo significativo la sopravvivenza rispetto a controlli non trattati [42] (full text). La possibilità di indurre una tolleranza operativa nei primati ha suscitato grandi speranze. Va però segnalata l'assenza di dati a lungo termine nei modelli sperimentali, la difficoltà ad ottenere un sufficiente numero di DCs circolanti e la possibilità che la terapia con DCs possa sensibilizzare il ricevente traferendo gli allo antigeni del donatore alle APCs dell'ospite con attivazione delle cellule T e produzione di alloanticorpi [43]. Al presente non vi sono disponibili dati clinici con l'uso nel trapianto renale di DCs manipolate. Altri tentativi di interferire con la risposta innata sono basati su regolatori dell'attivazione del complemento [43] [44], modulazione delle cellule NK che possono svolgere attività citolitica contro le cellule del donatore [45] e sono oggi considerati dei *sensori* dell'immunosoppressione [46], regolazione di proteine adattrici come Myd88 [47] (full text) [48] (full text)

Bibliografia

- [1] Takeda K, Akira S Toll-like receptors in innate immunity. *International immunology* 2005 Jan;17(1):1-14 (full text)
- [2] Gay NJ, Keith FJ Drosophila Toll and IL-1 receptor. *Nature* 1991 May 30;351(6325):355-6
- [3] Lemaitre B, Meister M, Govind S et al. Functional analysis and regulation of nuclear import of dorsal during the immune response in Drosophila. *The EMBO journal* 1995 Feb 1;14(3):536-45
- [4] Shaw MH, Reimer T, Kim YG et al. NOD-like receptors (NLRs): bona fide intracellular microbial sensors. *Current opinion in immunology* 2008 Aug;20(4):377-82
- [5] Kawai T, Akira S Antiviral signaling through pattern recognition receptors. *Journal of biochemistry* 2007 Feb;141(2):137-45
- [6] Janeway CA Jr Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology* 1989;54 Pt 1:1-13
- [7] Anderson KV, Bokla L, Nüsslein-Volhard C et al. Establishment of dorsal-ventral polarity in the Drosophila embryo: the induction of polarity by the Toll gene product. *Cell* 1985 Oct;42(3):791-8
- [8] Steinman RM, Cohn ZA Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution. *The Journal of experimental medicine* 1973 May 1;137(5):1142-62 (full text)
- [9] Ziegler-Heitbrock L, Ancuta P, Crowe S et al. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood* 2010 Oct 21;116(16):e74-80 (full text)
- [10] Yamazaki S, Morita A Dendritic cells in the periphery control antigen-specific natural and induced regulatory T cells. *Frontiers in immunology* 2013;4:151 (full text)
- [11] Steinbrink K, Wölfl M, Jonuleit H et al. Induction of tolerance by IL-10-treated dendritic cells. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 1997 Nov 15;159(10):4772-80

- [12] Joffre O, Nolte MA, Spörri R et al. Inflammatory signals in dendritic cell activation and the induction of adaptive immunity. *Immunological reviews* 2009 Jan;227(1):234-47
- [13] Probst HC, Lagnel J, Kollias G et al. Inducible transgenic mice reveal resting dendritic cells as potent inducers of CD8+ T cell tolerance. *Immunity* 2003 May;18(5):713-20 (full text)
- [14] Cella M, Jarrossay D, Facchetti F et al. Plasmacytoid monocytes migrate to inflamed lymph nodes and produce large amounts of type I interferon. *Nature medicine* 1999 Aug;5(8):919-23
- [15] Matzinger P The danger model: a renewed sense of self. *Science (New York, N.Y.)* 2002 Apr 12;296(5566):301-5
- [16] Damman J, Daha MR, van Son WJ et al. Crosstalk between complement and Toll-like receptor activation in relation to donor brain death and renal ischemia-reperfusion injury. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2011 Apr;11(4):660-9 (full text)
- [17] van Werkhoven MB, Damman J, van Dijk MC et al. Complement mediated renal inflammation induced by donor brain death: role of renal C5a-C5aR interaction. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2013 Apr;13(4):875-82 (full text)
- [18] Pratt JR, Basheer SA, Sacks SH et al. Local synthesis of complement component C3 regulates acute renal transplant rejection. *Nature medicine* 2002 Jun;8(6):582-7
- [19] Dunkelberger JR, Song WC Role and mechanism of action of complement in regulating T cell immunity. *Molecular immunology* 2010 Aug;47(13):2176-86
- [20] Carroll MC, Isenman DE Regulation of humoral immunity by complement. *Immunity* 2012 Aug 24;37(2):199-207 (full text)
- [21] Peng Q, Li K, Wang N et al. Dendritic cell function in allostimulation is modulated by C5aR signaling. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 2009 Nov 15;183(10):6058-68 (full text)
- [22] Zhou W, Farrar CA, Abe K et al. Predominant role for C5b-9 in renal ischemia/reperfusion injury. *The Journal of clinical investigation* 2000 May;105(10):1363-71
- [23] Awasthi A, Kuchroo VK Th17 cells: from precursors to players in inflammation and infection. *International immunology* 2009 May;21(5):489-98 (full text)
- [24] Freer G, Matteucci D Influence of dendritic cells on viral pathogenicity. *PLoS pathogens* 2009 Jul;5(7):e1000384 (full text)
- [25] Beyer M, Schultze JL Regulatory T cells: major players in the tumor microenvironment. *Current pharmaceutical design* 2009;15(16):1879-92
- [26] Ponticelli C Ischaemia-reperfusion injury: a major protagonist in kidney transplantation. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2014 Jun;29(6):1134-40
- [27] Wood KJ, Zaitis M, Goto R et al. Cell mediated rejection. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)* 2013;1034:71-83
- [28] Schwartz RH Costimulation of T lymphocytes: the role of CD28, CTLA-4, and B7/BB1 in interleukin-2 production and immunotherapy. *Cell* 1992 Dec 24;71(7):1065-8
- [29] McLellan AD, Sorg RV, Williams LA et al. Human dendritic cells activate T lymphocytes via a CD40: CD40 ligand-dependent pathway. *European journal of immunology* 1996 Jun;26(6):1204-10
- [30] Game DS, Rogers NJ, Lechler RI et al. Acquisition of HLA-DR and costimulatory molecules by T cells from allogeneic antigen presenting cells. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2005 Jul;5(7):1614-25 (full text)
- [31] Ponticelli C The mechanisms of acute transplant rejection revisited. *Journal of nephrology* 2012 Mar-Apr;25(2):150-8
- [32] Furtado GC, Curotto de Lafaille MA, Kutchukhidze N et al. Interleukin 2 signaling is required for CD4(+) regulatory T cell function. *The Journal of experimental medicine* 2002 Sep 16;196(6):851-7 (full text)
- [33] Fontenot JD, Rasmussen JP, Gavin MA et al. A function for interleukin 2 in Foxp3-expressing regulatory T cells. *Nature immunology* 2005 Nov;6(11):1142-51
- [34] Ponticelli C Basiliximab: efficacy and safety evaluation in kidney transplantation. *Expert opinion on drug safety* 2014 Mar;13(3):373-81
- [35] Caton AJ, Kropf E, Simons DM et al. Strength of TCR signal from self-peptide modulates autoreactive thymocyte deletion and Foxp3(+) Treg-cell formation. *European journal of immunology* 2014 Mar;44(3):785-93
- [36] Hannon M, Lechanteur C, Lucas S et al. Infusion of clinical-grade enriched regulatory T cells delays experimental xenogeneic graft-versus-host disease. *Transfusion* 2014 Feb;54(2):353-63
- [37] Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Carbonneil C et al. Inhibition of maturation and function of dendritic cells by intravenous immunoglobulin. *Blood* 2003 Jan 15;101(2):758-65 (full text)
- [38] Heystek HC, Thierry AC, Soulard P et al. Phosphodiesterase 4 inhibitors reduce human dendritic cell inflammatory cytokine production and Th1-polarizing capacity. *International immunology* 2003 Jul;15(7):827-35 (full text)
- [39] Reizis B, Bunin A, Ghosh HS et al. Plasmacytoid dendritic cells: recent progress and open questions. *Annual review of immunology* 2011;29:163-83
- [40] Rogers NM, Isenberg JS, Thomson AW et al. Plasmacytoid dendritic cells: no longer an enigma and now key to transplant tolerance? *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2013 May;13(5):1125-33 (full text)
- [41] Kahler DJ, Mellor AL T cell regulatory plasmacytoid dendritic cells expressing indoleamine 2,3 dioxygenase. *Handbook of experimental pharmacology* 2009;(188):165-96
- [42] Ezzelarab MB, Zahorchak AF, Lu L et al. Regulatory dendritic cell infusion prolongs kidney allograft survival in nonhuman primates. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2013 Aug;13(8):1989-2005 (full text)
- [43] Morelli AE, Thomson AW Orchestration of transplantation tolerance by regulatory dendritic cell therapy or in-situ targeting of dendritic cells. *Current opinion in organ transplantation* 2014 Aug;19(4):348-56
- [44] Saidi RF, Rajeshkumar B, Sharifabrizi A et al. Human C1 inhibitor attenuates liver ischemia-reperfusion injury and promotes liver regeneration. *The Journal of surgical research* 2014 Apr;187(2):660-6
- [45] Sommer W, Tudorache I, Kühn C et al. C1-esterase-inhibitor for primary graft dysfunction in lung transplantation. *Transplantation* 2014 Jun 15;97(11):1185-91
- [46] Vampa ML, Norman PJ, Burnapp L et al. Natural killer-cell activity after human renal transplantation in relation to killer immunoglobulin-like receptors and human leukocyte antigen mismatch. *Transplantation* 2003 Oct 27;76(8):1220-8
- [47] Neudoerfl C, Mueller BJ, Blume C et al. The Peripheral NK Cell Repertoire after Kidney Transplantation is Modulated by Different Immunosuppressive Drugs. *Frontiers in immunology* 2013;4:46 (full text)
- [48] Wu H, Noordmans GA, O'Brien MR et al. Absence of MyD88 signaling induces donor-specific kidney allograft tolerance. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2012 Oct;23(10):1701-16 (full text)