



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Engineering

journal homepage: www.elsevier.com/locate/eng



Research
Immunology—Review

免疫细胞在器官移植免疫排斥和免疫耐受中的不同作用

干晓杰[#], 古鉴[#], 鞠峥, 吕凌^{*}

Hepatobiliary Center, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University & Research Unit of Liver Transplantation and Transplant Immunology, Chinese Academy of Medical Sciences, Nanjing 210029, China

ARTICLE INFO

Article history:

Received 19 November 2019

Revised 7 March 2021

Accepted 23 March 2021

Available online 7 October 2021

关键词

免疫细胞

固有免疫细胞

适应性免疫细胞

器官移植

免疫耐受

摘要

器官移植免疫排斥反应是由多种细胞参与的复杂的免疫应答过程,是决定移植成败和患者生存的关键因素。目前大多数器官移植患者采用免疫抑制剂和生物制剂的组合疗法来控制移植器官的免疫排斥反应,然而免疫抑制剂的使用会降低移植患者免疫系统功能,导致严重的并发症,如慢性感染、恶性肿瘤等。因此,彻底了解器官移植免疫耐受和免疫排斥的相关机制对于开发更好的治疗方案和改善患者预后至关重要。本文对免疫细胞在器官移植免疫排斥和免疫耐受诱导过程中的作用,以及目前针对移植患者处于临床试验阶段的新型细胞治疗进行概述。

© 2021 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. 引言

器官移植是治疗终末期器官衰竭患者的一种有效手段。自古以来,人类就有这样的想法:如果身体中的某个器官因疾病而受损,是否可以像机器中损坏的部件一样进行更换[1–2]? 1954年, Joseph Murray 在同卵双胞胎之间进行了第一次人类肾脏移植[3]。1958年, Moore 等[4]在狗身上进行第一次原位肝移植,而 Starzl 等[5]则在1963年进行了第一次人体肝移植。同年, D. Hardy 在密西西比州杰克逊进行了第一次肺移植手术[6]。1967年, Christiaan Barnard 在南非开普敦的 Groote Schuur 医院进行了世界上第一例心脏移植手术[7]。尽管在此期间克服了技术上的

壁垒,但由器官移植排斥反应导致的患者死亡率仍然居高不下。直到20世纪70年代后期,环孢素(一种抑制身体对外来移植体攻击的药物)的出现,器官移植才成为终末期器官衰竭患者的常规治疗方法。然而,免疫系统对移植物的耐受性或排斥性决定了移植物的存活率和患者预后。

器官移植排斥反应是对外来组织的免疫反应,涉及多种固有免疫和适应性免疫细胞。随着免疫抑制剂不断发展,移植物的短期存活率明显提高,移植体成活一年的概率已经大于80%。然而,这种免疫抑制策略并不能促进移植物的长期(10年)存活[8–9],移植器官的一般寿命不超过15年。研究表明单侧肺移植的寿命约为6年[10]。因此,更好地理解决定器官移植免疫耐受或排斥的机制对于

* Corresponding author.

E-mail address: lvling@njmu.edu.cn (L. Lu).

[#] These authors contributed equally to this work.

制定更好的免疫抑制策略和改善患者预后至关重要。

本文概述了免疫细胞在诱导器官移植免疫排斥和免疫耐受中的作用，包括目前针对移植患者处于临床试验阶段的新型细胞治疗（表1、表2、图1）。

2. 固有免疫细胞

2.1. 单核/巨噬细胞

巨噬细胞由组织驻留的巨噬细胞和从血管中募集的单核细胞衍生的巨噬细胞组成，在固有免疫应答中发挥重要作用。巨噬细胞可随组织微环境的不同而改变自身的表型和功能，既能攻击同种异体移植物，也能通过各种机制抑制免疫应答，延长移植物存活[11]。研究表明，由干扰素- γ (IFN- γ)、脂多糖 (LPS)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)

和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 激活的巨噬细胞可分化为1型巨噬细胞 (M1)，而由白介素-4 (IL-4) 和 IL-13 刺激的巨噬细胞则可分化为2型巨噬细胞 (M2) [12]。尽管随着研究的深入，体内组织特异性巨噬细胞的多样性和复杂性不断被揭示，但目前仍没有形成可被广泛接受的分类标准。

经典的促炎性 M1 能够分泌高水平的促炎细胞因子，如 IL-1、IL-6、TNF- α 、IL-23、高表达诱导型一氧化氮合酶 (iNOS)，参与对细菌、真菌或病毒感染的免疫应答。尽管 M1 有助于抗感染，但对它们的持续激活，将导致组织损伤。相反，M2 则高表达血小板衍生生长因子 (PDGF)、胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)、血管内皮生长因子- α (VEGF- α)、抗炎细胞因子和趋化因子，具有抗炎功能并且能够促进伤口愈合、血管生成，具有吞噬作用，

表1 免疫细胞在器官移植免疫应答中的作用及机制

Cell	Mechanisms involved in transplant rejection	Mechanisms included in graft tolerance
Monocytes/ macrophages	Produce proinflammatory factors and ROS, RNS; swallow and kill the graft cells; enhance adaptive immune response; MHC receptor-mediated rejection; promote fibrosis	Suppress or swallow the alloreactive T cells; regulate the alloreactive T cells by IDO or iNOS; promote Treg cell differentiation and inhibit DCs maturation; promote angiogenesis and wound healing
NKs	Kill the graft cells directly; attract or regulate other immune cells and promote alloreactive T cell proliferation and function	Inhibit the alloreactive T cells directly; kill or inhibit the function of DCs and indirectly suppress the alloreactive T cells; expand Treg cells
DCs	Present antigen and activate alloreactive T cells	ToIDCs inhibit alloreactive T cells; Induce T cell apoptosis by Fas/FasL and IDO; express immunomodulatory molecules and immunosuppressive factors; promote regulator lymphocyte differentiation
Neutrophils	Produce ROS and inflammatory factors; release tissue digestive enzymes; NETosis; enhance T cell immune response; associated with antibody-mediated rejection	Inhibit T cell proliferation; promote angiogenesis and wound healing
MCs	Degranulation; produce inflammatory factors and recruit other immune cells; promote fibrosis	Adjust the Treg function; inhibit T cell proliferation; present antigen and induce production of Th2
Eosinophils	Release inflammatory factors and cationic proteins	Down-regulate T cell-mediated immune response; inhibit CD8 ⁺ T cell proliferation
MDSCs	None	Directly inhibit immunogenic myeloid cells; secrete cytokines and growth factors that convert immunogenic into tolerogenic myeloid cells
Tregs	None	Interfere with metabolism; release inhibitory cytokine; improve cytolysis; regulate other immune cells through extracellular mechanisms; induce "immunosuppression" neutrophils
NKT cells	Produce inflammatory cytokines	Produce anti-inflammatory cytokines; augment the proliferation of Treg cell; decrease inflammatory factors
$\gamma\delta$ T cells	Produce inflammatory cytokines; ADCC	Secrete inhibitory cytokine; inhibit proinflammatory cytokines; induce production of Th2;
Regulatory B cells	None	Secrete inhibitory cytokine; inhibit T cell proliferation; promote Tregs cell differentiation; induce immunological unresponsiveness to specific alloantigens

MC: mast cell; NK: natural killer cell; NKT: natural killer T; DC: dendritic cell; ROS: reactive oxygen species; RNS: reactive nitrogen species; MHC: major histocompatibility complex; iNOS: inducible nitric oxide synthase; IDO: indoleamine 2,3-dioxygenase; ToIDC: tolerogenic DC; MDSC: myeloid-derived suppressive cell; Treg: regulatory T cell; NETosis: neutrophil extracellular trap formation; Th2: T helper type 2 cell; ADCC: antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; Fas: factor associated suicide; FasL: factor associated suicide ligand; CD: cluster of differentiation.

表2 实体器官移植中调节性细胞治疗的临床试验(来源于ClinicalTrials.gov)

Therapeutic agent	Type of graft	Quantity	Study Phase
Tregs	Liver	10	I-II
	Kidney	17	I-II
	Intestinal	1	Unknown
Bregs	No report	No report	No report
Monocytes	Kidney	2	I
TolDCs	Kidney	1	I-II
MDSCs	No report	No report	No report

Bregs: regulatory B cells.

促进纤维化和炎症的消退。

越来越多的研究表明巨噬细胞在器官移植急性排斥反应中起关键作用。在一项活检样本的研究中,全基因转录组分析结果表明,促炎性巨噬细胞相关3基因在移植物急性排斥期间上调,并且与亚临床移植物损伤的程度呈正相关[13]。在器官移植缺血再灌注的早期阶段,移植受者体内的巨噬细胞迅速浸润移植物,产生大量促炎细胞因子(如IL-1、IL-12、IL-18、IL-6、IL-23、TNF- α 和IFN- γ),损害移植物[14]。另外,巨噬细胞还可以通过产生活性氧(ROS)和活性氮(RNS)[15-16]促进移植物急性排斥反应。RNS和ROS相互作用,可以促进细胞毒性过氧亚硝酸盐的产生,引起细胞膜脂质过氧化。此外,巨噬细胞还能通过激活适应性免疫应答来介导急性移植排斥反应。作为抗原提呈细胞(APC),无论是供者来源还是受者来源的巨噬细胞均能够提呈抗原,并通过细胞表面的共刺激信号活化T细胞,使其释放促炎细胞因子,导致急性排斥反应。

同样,巨噬细胞与器官移植慢性排斥也息息相关。同种异体移植物慢性排斥的特征在于巨噬细胞和T细胞的间质浸润,并且巨噬细胞浸润增加与移植物失功呈正相关[17-18]。M2可通过促进平滑肌细胞增殖和间质纤维化而促进移植物慢性排斥。受者移植物活检表明,发生慢性排斥的移植物中M2占主导,并且其数量与纤维化程度呈正相关[19]。相反,用氧化三磷酸腺苷(ATP,其受体P2x7r优先在M2中表达)抑制移植物中浸润的M2,会减少移植物血管病变,减少纤维化并延长心脏移植物的存活时间[20]。另外,巨噬细胞还能通过向肌成纤维细胞转化来促进同种异体移植物间质纤维化,其特征位于巨噬细胞(CD68)和肌成纤维细胞[α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)]标记物的共表达。

虽然巨噬细胞通过各种机制促进器官移植排斥的发生,但最近的研究表明,过继性调节性巨噬细胞

(Mregs)治疗能够诱导移植器官的免疫耐受。Mregs是一群具有独特表型的巨噬细胞亚群,可由巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)和IFN- γ 诱导,并且能够抑制同种异体T细胞的增殖和功能。Mregs通过岩藻糖基化配体介导的树突状细胞特异性细胞间黏附分子结合非整合素(DC-SIGN)和Toll样受体4(TLR4)来促进IL-10的表达,进而抑制CD8⁺T细胞免疫应答和促进CD4⁺叉头样蛋白P3(Foxp3)⁺调节性T细胞(Tregs)扩增[21]。研究表明,小鼠Mregs能在体外通过iNOS抑制T细胞活性,并通过吞噬作用消除同种异体反应性T细胞[22]。人Mregs特异性表达DHRS9,通过IFN- γ 诱导的吡啶胺2,3-双加氧酶(IDO)的活化和接触依赖性机制抑制T细胞增殖[23-24]。此外,人Mregs可以诱导T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域蛋白(TIGIT)⁺Foxp3⁺iTregs分化,并抑制树突状细胞(DC)成熟,促进同种异体器官移植免疫耐受的形成[25]。

2.2. 自然杀伤细胞

自然杀伤(NK)细胞是固有免疫细胞的重要组成部分,约占外周淋巴细胞的10%-15%,在肿瘤免疫监视、病毒防御以及同种异体移植物免疫应答中起重要作用[26-27]。人NK细胞通常被定义为CD3⁻CD56⁺CD335(NKp46)⁺淋巴细胞,并可根据CD56的表达水平进一步将其分为低表达(CD56^{dim})和高表达(CD56^{bright})两个亚群[28]。

CD56^{dim}NK主要存在于外周血中,表达高水平的CD16(Fc γ RIII)和终末分化标记物CD57,能够释放穿孔素、颗粒酶,直接杀伤靶细胞。而CD56^{bright}NK则主要在次级淋巴器官中富集,表达低水平的CD16,可通过分泌促炎细胞因子(如IFN- γ 和TNF- α)介导免疫应答,亦可通过膜TNF家族分子[如自杀相关因子配体(FasL)、TNF相关凋亡诱导配体(TRAIL)和跨膜TNF(mTNF)]与靶细胞膜配体结合诱导靶细胞凋亡[29-30]。

早期研究表明,NK并未参与实体器官移植排斥反应,因为严重联合免疫缺陷(SCID)或重组激活蛋白(Rag)^{-/-}小鼠(缺乏T细胞和B细胞,NK功能正常)对同种异体移植物具有耐受性[31]。然而,随着研究的不断深入,人们越来越意识到NK也参与了实体器官的移植排斥反应[32]。活化性和抑制性信号的平衡决定了NK的功能。器官移植后的早期阶段,同种异体移植物中便有大量NK浸润[33],并且NK可以被同种异体移植物抗原或被由DC和T细胞分泌的细胞因子(如IL-12、IL-2、IFN- γ)活化[34]。活化的NK可以直接或者通过释放细胞因子杀伤同种异体移植物靶细胞。研究表明,当NK被IL-15激活时,

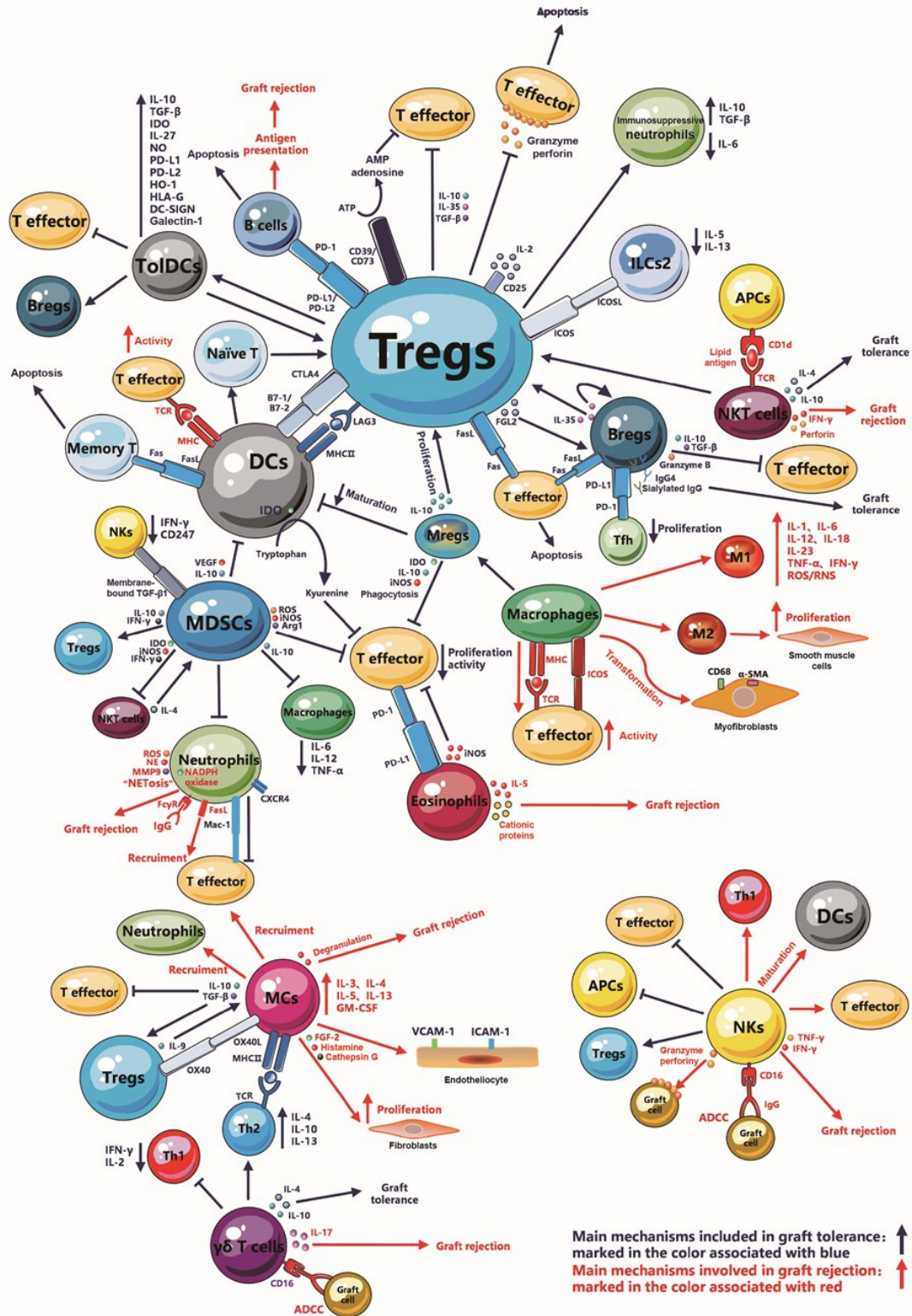


图1. 器官移植免疫应答中免疫细胞间相互作用示意图。与移植免疫耐受有关的主要机制用蓝色标记，而与移植免疫排斥有关的主要机制用红色标记。IFN-γ: 干扰素-γ; IL: 白细胞介素; TGF: 转化生长因子; HLA-G: 人白细胞抗原-G; VCAM: 血管细胞黏附分子; ICAM: 细胞间黏附分子; TCR: T细胞受体; DC-SIGN: 树突状细胞特异性细胞间黏附分子结合非整合素; APC: 抗原提呈细胞; TNF: 肿瘤坏死因子; α-SMA: α-平滑肌肌动蛋白; ATP: 三磷酸腺苷; FGL2: 纤维蛋白原样蛋白2; Arg1: 精氨酸酶1; CTLA4: 细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4; MC: 肥大细胞; GM-CSF: 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子; IgG: 免疫球蛋白G; MMP9: 金属蛋白酶9; Mac-1: 巨噬细胞抗原复合物-1; CXCR4: C-X-C趋化因子受体4; LAG3: 淋巴细胞活化因子3; ICOS: 诱导型共刺激分子; ICOSL: ICOS配体; ILCs2: 2型固有淋巴细胞; Mregs: 调节性巨噬细胞; Fas: 自杀相关因子; FasL: Fas配体; NO: 一氧化氮; PD-L1: 程序性死亡配体-1; PD-L2: 程序性死亡配体-2; HO: 血红素加氧酶; CD: 分化簇; Th1: 1型辅助性T细胞; M1: 1型巨噬细胞; M2: 2型巨噬细胞; OX40: 肿瘤坏死因子受体超家族成员4; OX40L: OX40配体; FGF: 成纤维细胞生长因子; FcγR: 可结晶片段γ受体; NE: 中性粒细胞弹性蛋白酶。

Rag^{-/-}小鼠的皮肤同种异体移植发生排斥反应[35]。在一项人肾脏移植活检组织基因表达谱鉴定的研究中，人们发现了高水平的NK转录物，表明NK在这种肾脏移植排斥反应过程中具有独特作用[36–37]。同种异体肾脏移植排斥反应在病理学上可分为两类：T细胞介导的排斥反应（TCMR）和抗体介导的排斥反应（AMR）[38]。促炎细胞因子（如IFN- γ 、TNF- α ）的分泌是由NK介导的TCMR引起的。这些细胞因子能够：

（1）上调NK分泌的趋化因子[如趋化因子（C-X-C基序）配体9（CXCL9）]来募集同种异体反应性T细胞并促进1型辅助性T细胞（Th1）应答[39–41]；

（2）上调DC的主要组织相容性复合物-II（MHC-II）和共刺激分子表达，促进DC成熟[42]；

（3）促进Th1细胞分化，增强排斥反应[43]；

（4）上调供者组织移植上的同种异体抗原[人类白细胞抗原（HLA）]，使其更易受到NK细胞毒作用[44]。

最近的转录组学证据表明，AMR中的NK的活化是通过免疫球蛋白G可结晶片段（IgG Fc）受体CD16触发的。与同种异体移植内皮细胞结合的供者特异性抗体（DSA）将与NK上的CD16结合，以诱导NK针对同种异体移植物的抗体依赖细胞介导的细胞毒作用（ADCC）[45]。

同样，NK在诱导同种异体移植免疫耐受方面存在积极作用，其主要机制可能是通过抑制同种反应性T细胞和APC功能实现的。在小鼠移植抗宿主病（GVHD）模型中，NK能特异性抑制供者同种异体反应性T细胞，促进免疫耐受[46]。另外，NK也能通过释放穿孔素、颗粒酶或其他机制直接杀死供者来源的DC，从而抑制免疫应答并促进致耐受性环境的形成[47]。在小鼠皮肤移植模型中，受者NK杀死供者APC，从而抑制同种异体反应性T细胞增殖，促进对同种异体皮肤移植物的耐受性[48]。此外，在体外细胞培养实验中已证实存在免疫调节性NK细胞（NK_{reg}），能够抑制抗原特异性T细胞[49]。Trojan等[50]研究表明，生存超过1.5年的肾脏移植受者体内可能存在NK_{reg}，其分泌IFN- γ 和ADCC的作用减弱，类似于子宫中对妊娠起保护作用的NK_{reg}[51]。Yu等[52]研究表明，同种异体反应性NK可以通过扩增受者来源的CD4⁺CD25⁺Tregs来促进半相合的造血干细胞移植。

2.3. 树突状细胞

DC是体内功能最强的专职性APC，可以通过激活T细胞和B细胞来启动免疫应答，充当固有免疫和适应性免疫之间的桥梁。DC起源于骨髓中的多能造血干细胞，具

有复杂的异质性。人DC通常可分为经典DC（conventional DC, cDC），包括髓样DC（myeloid DC, mDC）、淋巴样DC（lymphoid DC）以及能够分泌大量I型干扰素的浆细胞样DC（plasmacytoid DC, pDC）[53]。在功能上通常可分为“成熟”状态DC（mature DC）和“未成熟”状态DC（immature DC, imDC）。

器官移植后，移植中供者DC迁移至受者次级淋巴器官，并诱导同种异体反应性幼稚T细胞分化成效应T细胞，进而迁移到移植中中介导排斥反应。目前认为受者T细胞主要通过直接、间接和半直接识别三种模式识别同种异体反应性抗原。直接识别是指受者T细胞直接识别供者DC表面同种异体MHC分子，通常在移植早期引发急性排斥反应；半直接识别是指受者T细胞既可间接识别受者DC表面MHC分子提呈的供者MHC分子抗原肽复合物，又可以直接识别被转移到受者DC表面的供者抗原肽-供者MHC分子复合物[54–55]；间接识别是指受者T细胞识别经自身DC加工提呈的供者MHC抗原肽，其在晚期和慢性排斥反应中更为重要。

研究表明DC也可以促进对同种异体抗原的耐受，并且免疫耐受通常是由“未成熟”状态的致耐受性DC（tolerogenic DC, TolDC）介导的[56]。TolDC可能通过以下机制促进同种异体移植免疫耐受的形成：

（1）表达低水平的MHC II类分子和共刺激分子，诱导T细胞无反应性和克隆缺失；

（2）通过Fas/FasL途径和表达IDO诱导幼稚和记忆性T细胞凋亡；

（3）通过扩增或诱导调节性淋巴细胞[如CD4⁺CD25^{hi}Foxp3⁺Tregs、LAG-3⁺-CD49b⁺CD25⁺Foxp3^{+/+}Tregs（Tr-1）、CD8⁺Tregs、调节性B细胞（Bregs）和TCR $\alpha\beta$ ⁺CD3⁺CD4⁻CD8⁻NKRP1⁻双阴性T细胞（DNT细胞）]诱导免疫耐受；

（4）通过表达免疫调节分子[如程序性死亡配体-1（PD-L1）、PD-L2、血红素加氧酶-1（HO-1）、人白细胞抗原-G（HLA-G）、TNF相关凋亡诱导配体、半乳凝素-1和DC-SIGN]，产生免疫抑制因子[如IL-10、转化生长因子- β （TGF- β ）、IDO、IL-27和一氧化氮（NO）]促进中枢和外周免疫耐受形成[57]。

小鼠实验表明，在同种异体心脏移植前7天注射供者来源的imDC，可以显著延长移植物的存活时间[58]。此外，注射供者来源的DC可防止同种异体皮肤移植排斥以及GVHD[59–60]。另外，pDC也能够促进移植免疫耐受形成[61]。在小鼠模型中，提呈同种异体抗原的pDC可迁移至引流淋巴结，诱导Tregs产生。研究表明，在未服

用免疫抑制剂的肝移植患者中，pDC表达的PD-L1和CD86与CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺Tregs的数量呈正相关[62]。

2.4. 中性粒细胞

中性粒细胞属于小吞噬细胞，来源于骨髓干细胞，占外周血白细胞的50%~70%；表达IgG Fc受体，可以通过补体介导和抗体依赖性途径发挥吞噬和杀伤效应。器官移植后，中性粒细胞首先浸润移植植物并表达模式识别受体（PRR）。PRR可与细胞外基质（ECM）中的坏死细胞所释放的损伤相关分子模式（DAMP）相结合，进而诱导ROS和水解酶的产生，加剧移植植物缺血再灌注损伤（IRI）[63]。

在移植植物IRI阶段，中性粒细胞主要通过以下机制破坏移植植物，促进排斥反应的发生：

（1）通过烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（NADPH）氧化酶系统产生超氧化物，促进大分子过氧化和移植植物不可逆的细胞损伤[64-65]；

（2）通过释放组织消化酶，如金属蛋白酶-9（MMP-9）和中性粒细胞弹性蛋白酶（NE），打破促进移植植物功能的稳态屏障[66]；

（3）通过中性粒细胞胞外陷阱（“NETosis”）促进移植植物炎症[67]。

据报道，在原发性肺移植功能障碍患者和肺移植诱导的肝脏IRI小鼠模型中，研究者使用脱氧核糖核酸酶（DNase）溶解NET，减少了急性炎症反应，并显著改善了移植植物功能[68-69]。

此外，中性粒细胞还可以通过促进适应性免疫应答来诱发器官移植排斥反应。中性粒细胞可通过FasL/穿孔素途径，诱导T细胞趋化因子（C-C基序）配体（CCL）1、CCL2和CCL5表达，募集活化的CD8⁺T细胞[70]。在小鼠皮肤移植模型中，研究者发现通过耗竭中性粒细胞能够减弱同种异体反应性记忆CD8⁺T细胞的募集以减缓急性排斥反应[71]。此外，在小鼠原位肺移植模型中，耗竭中性粒细胞能促进免疫抑制介导的免疫耐受的形成，并且减少了移植植物APC产生的IL-12和由Th1细胞介导的同种异体反应性免疫应答[72]。

与TCMR不同，临床病理结果表明移植植物中性粒细胞增多与AMR有关。在小鼠心脏和肺移植模型中，AMR诱导中性粒细胞浸润，从而破坏移植植物[73]。研究表明，中性粒细胞还与移植植物慢性排斥反应有关[74]。在发生慢性排斥反应的移植植物中，Th17细胞浸润增多，通过分泌IL-17使中性粒细胞在移植植物局部聚集，继而通过上述机制介导移植植物慢性排斥反应。此外，据报道，在肺移植受

者中，IL-17介导的中性粒细胞浸润会增加慢性排斥反应的风险[75]。

主流研究认为中性粒细胞不利于移植植物免疫耐受的形成，但仍有部分研究认为中性粒细胞中存在具有可诱导抗炎特性的调节性亚群，可以保护同种异体移植植物免受损伤并促进免疫耐受形成。Pillay等[76]研究表明，急性损伤的患者中存在CD16b^{bright}CD62^{lo}中性粒细胞亚群，这些细胞亚群可通过巨噬细胞抗原复合物-1（Mac-1）实现与T细胞的结合，并释放过氧化氢，从而抑制T细胞增殖。此外，中性粒细胞还能通过其整合素受体在坏死组织周围形成致密簇，将其与健康组织隔离，促进伤口愈合和组织修复，从而抑制移植植物炎症[77]。

Christoffersson等[78]发现了一群CD11b⁺Gr-1⁺CXCR4^{hi}中性粒细胞亚群，能够以VEGF-A依赖性方式被募集到小鼠无血管胰岛移植植物中，协助重建胰岛再灌注。此外，在人类中也发现了具有类似促血管生成功能的以CD49⁺VEGFR1^{hi}CXCR4^{hi}为特征的中性粒细胞亚群[79]。

2.5. 肥大细胞

肥大细胞（MC）是一类粒状免疫细胞，由骨髓中CD34⁺/CD117⁺多能祖细胞分化而来[80]。研究表明，MC参与了固有免疫和适应性免疫应答的调节，在同种异体器官移植免疫耐受形成和排斥反应中起重要作用[81]。

MC参与器官移植排斥反应的主要机制为：

（1）脱颗粒作用。研究表明，使用MC稳定剂色苷酸抑制MC脱颗粒作用，能够改善同种异体肺移植植物中闭塞性细支气管炎和肺实质纤维化，预防同种异体肺移植排斥反应[82]。

（2）分泌细胞因子。通过分泌GM-CSF、TNF- α 、IL-3、IL-4、IL-5和IL-13，上调内皮细胞中血管细胞黏附分子（VCAM）-1和细胞间黏附分子（ICAM）-1，募集中性粒细胞和T细胞迁移至移植植物[83]。

（3）活化成纤维细胞。在肾脏、肺和心脏移植的慢性排斥反应中，MC通过释放促纤维化介质（如组胺、成纤维细胞生长因子-2、TGF- β 、肝素、组织蛋白酶G和糜蛋白酶）激活成纤维细胞，促进胶原合成，最终诱导移植植物纤维化[83]。

MC在Tregs介导的外周免疫耐受形成中起关键作用。Tregs通过分泌MC生长活化因子IL-9促进MC迁移至移植植物中[84]。Tregs通过肿瘤坏死因子受体超家族成员4（OX40）/OX40配体与MC进行相互作用，从而稳定MC并抑制IgE介导的脱颗粒作用[85]。相反，MC能够释放TGF- β 、IL-10和特异性蛋白酶，抑制T细胞的增殖并

促进 Tregs 的产生[86]。此外, MC 表达 MHC-II 分子, 能够直接提呈抗原给 T 细胞, 诱导产生 Th2 细胞因子 (如 IL-4、IL-10 和 IL-13) 并抑制 IFN- γ 的产生, 同时参与幼稚 T 细胞向 Th2 细胞的转化, 有利于免疫耐受的形成。

2.6. 嗜酸性粒细胞

嗜酸性粒细胞因富含嗜酸性颗粒而得名, 来源于骨髓干细胞, 具有吞噬作用, 主要参与速发型超敏反应以及抗寄生虫和病毒感染。研究表明, 嗜酸性粒细胞参与同种异体移植物的排斥反应。嗜酸性粒细胞通过表达阳离子颗粒蛋白和 IL-5 等细胞因子引起组织损伤和移植排斥, 而通过中和 IL-5 则可抑制排斥反应[87]。外周血和移植活体组织中嗜酸性粒细胞增多与肾脏、心脏和肺移植的急性排斥反应有关[88–91]。据报道, 在诊断为限制性慢性肺移植功能障碍 (rCLAD) 的肺移植受者中, 其支气管肺泡灌洗液和血液中嗜酸性粒细胞增多, 移植存活率下降[92]。此外, 嗜酸性粒细胞参与肝脏再生, 在预测肝脏发生急性排斥反应中具有关键作用[93–94]。英国 Royal Free 医院将移植活体中嗜酸性粒细胞的增多视为诊断急性排斥反应的关键依据[95–96]。

最近的研究表明, 嗜酸性粒细胞也可以促进小鼠肺移植模型中免疫耐受的形成[97]。Onyema 等[97]证明嗜酸性粒细胞能够下调 T 细胞介导的免疫应答, 且这种下调依赖于嗜酸性粒细胞和 T 细胞之间程序性死亡配体-1 (PD-L1) / 程序性死亡受体-1 (PD-1) 介导的突触形成。Th1 极化的嗜酸性粒细胞能够通过 iNOS 依赖性方式干扰 TCR/CD3 亚基结合和信号转导, 从而抑制移植中 CD8⁺T 细胞增殖[98]。

2.7. 髓源性抑制细胞

髓源性抑制细胞 (MDSC) 是一群骨髓来源的未成熟的高度异质性细胞, 随体内微环境改变而分化为巨噬细胞、DC 和粒细胞, 具有免疫抑制功能[99]。大部分人 MDSC 表达 CD11b、CD33、CD34 和 MHC II 类分子, 而小鼠中的 MDSC 则表达 CD11b 和 GR1。根据细胞形态, MDSC 可分为粒细胞样 MDSC (G-MDSC) 和单核细胞样 MDSC (M-MDSC), 并可依据 Ly6C 和 Ly6G 的表达对其进行进一步细分。然而 MDSC 的表型仍然存在争议[100]。MDSC 介导同种异体移植免疫耐受的机制可能为:

(1) 直接抑制免疫原性骨髓细胞 (如巨噬细胞、中性粒细胞和 DC);

(2) 分泌细胞因子和生长因子 [如 iNOS、精氨酸酶 1 (Arg1)、HO-1、ROS、IDO、IL-10、TGF- β 1 等], 将免

疫原性骨髓细胞转化为致耐受性细胞[101]。

2008 年, Dugast 等[102]首次在大鼠同种异体肾脏移植耐受模型的血液和移植物中发现 CD11b⁺CD80/86⁺Sirp α ⁺ 髓样细胞, 并将其定义为 MDSC。MDSC 能够抑制效应 T 细胞的增殖并引起 iNOS 依赖性细胞凋亡, 同时引起 Treg 扩增[103–104]。在角膜、胰岛、皮肤和心脏移植的小鼠模型中也发现了此类 MDSC 诱导耐受的机制[105–107]。Hock 等[108]观察到在接受肾脏移植的患者中, 尤其是在患有肾鳞癌而接受肾脏移植手术的患者中 MDSC 数量的增加, 并且与具有较低数量 MDSC 的受者相比, 具有较高数量 MDSC 受者的移植存活更久[109]。在一项 36 名肠移植受者的前瞻性队列研究中, 研究者确定了三种 MDSC 类型, 并且发现它们都能够抑制 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞增殖以及 IFN- γ 的产生, 从而促进肠移植物的存活[110]。以上研究虽然都表明 MDSC 对移植形成免疫耐受具有重要作用, 但 MDSC 在器官移植中诱导免疫耐受的确切机制仍需要进一步研究。

3. 适应性免疫细胞

3.1. 调节性 T 细胞 (包括 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、CD4⁺CD8⁻T 细胞) 与其他 T 细胞亚群

研究表明, 多个 T 细胞亚群在器官移植免疫耐受中具有重要作用, 包括 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、CD4⁺CD8⁻T 细胞、自然杀伤 T (NKT) 细胞以及 $\gamma\delta$ T 细胞。

3.1.1. CD4⁺调节性 T 细胞

CD4⁺ Tregs 是研究最为深入的调节性 T 细胞亚群。Tregs 能够抑制同种异体移植排斥反应及 GVHD [111]。胸腺来源的 Tregs (tTregs) 也被称为自然调节性 T 细胞 (nTregs), 能够迁移至外周并抑制对自身抗原的反应。Tregs 表型具有很大异质性, 但 Foxp3 通常是 CD4⁺ Tregs 的特征性标志。抗原也可以诱导 Tregs 在外周致耐受性环境中表达 Foxp3, 被称为适应性或诱导性 Tregs (iTregs)。tTregs 和 iTregs 均能识别并响应同种异体抗原。然而, 研究表明, 对同种异体抗原持续应答的 Tregs 在器官移植免疫耐受中具有更重要的作用[112]。

越来越多的证据表明同种异体抗原反应性 T 细胞会攻击移植物, 造成移植物不可逆性损伤; 而 Tregs 则能抑制 T 细胞功能从而保护移植物免受破坏。由此可见, 调节两者间的平衡对于维持移植物功能至关重要。器官移植前后, 过继性 Tregs 治疗可以增加受者体内 Tregs 数量, 并且诱导免疫耐受。Tregs 可通过多种机制抑制免疫细胞活性,

参与诱导器官移植免疫耐受，其机制可能为：

(1) 分泌抗炎细胞因子（如 IL-10、TGF- β 和 IL-35）抑制效应 T 细胞增殖；

(2) 释放颗粒酶和穿孔素，引起靶细胞凋亡；

(3) 表达 CD39/CD73，通过产生腺苷和 AMP（具有免疫抑制作用的分子）消耗细胞外微环境中的 ATP，抑制效应 T 细胞增殖；

(4) 高表达 CD25，摄取微环境中更多的 IL-2，使其余 IL-2 依赖性细胞（如效应 T 细胞，NK）“挨饿”；

(5) 通过 PD-L1/PD-1 与 B 细胞相互作用，以抗原特异性方式抑制自身反应性 B 细胞，或通过释放颗粒酶 B、穿孔素直接杀死 B 细胞；

(6) 通过表达细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4（CTLA4），抑制 DC 抗原提呈能力和效应 T 细胞增殖，同时诱导 DC 产生 IDO，促使幼稚 T 细胞向 Tregs 分化；

(7) 通过表达淋巴细胞活化因子-3（LAG-3）（一种比 CD4 与 MHC-II 的结合具有更高亲和力的分子），减弱 DC 抗原提呈能力，抑制 T 细胞活化；

(8) 诱导单核细胞向 M2 分化；

(9) 诱导产生免疫抑制性表型的中性粒细胞，减少局部炎症反应；

(10) 表达诱导型共刺激分子（ICOS），减少 2 型固有淋巴细胞（ILC2）分泌 IL-5 和 IL-13 [113–115]。

研究表明，在动物移植模型中阻断 CTLA4 或 IL-10 的活性，能够逆转 Tregs 介导的免疫调节功能[116]；而通过过继性 Tregs 治疗却可以缓解许多动物模型中出现的急性同种异体移植排斥反应[117]。

3.1.2. CD8⁺调节性 T 细胞

与 CD4⁺Tregs 类似，CD8⁺Tregs 表型也具有异质性，甚至存在 CD8⁺Foxp3⁻Tregs [118]。研究表明，在服用阿仑单抗作为诱导治疗的肾脏移植患者中，CD8⁺CD28⁻调节性 T 细胞能够抑制机体对移植肾的免疫应答[119]。据报道，在接受同种异体肾脏移植并产生免疫耐受的患者中存在一群能够产生 IL-10 的 CD8⁺Tregs，该亚群来源于幼稚 CD8⁺T 细胞，并且通过 IL-10 依赖性机制发挥作用[120]。而最近的研究表明，IL-2 受体 β 链（CD122）阳性的 CD8⁺Tregs 也能够以 IL-10 依赖性方式抑制胰岛和皮肤同种异体移植排斥反应，并且比 CD4⁺Treg 更有效[121]。

CD8⁺Tregs 参与诱导器官移植免疫耐受的机制可能为：

(1) CD8⁺Foxp3⁺Tregs 表达 CTLA4，通过与上述 CD4⁺Tregs 相同的机制促进移植耐受形成[122]；

(2) CD8⁺CD28⁻Tregs 上调 DC 免疫球蛋白样转录物 3/4（ILT3 和 ILT4）的表达，下调共刺激分子（CD80/CD86）和黏附分子（CD54/CD58），从而使 DC 具有致耐受性[123]；

(3) CD8⁺CD45RC^{low}Tregs 高表达糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体相关蛋白（GITR），与同种异体反应性 APC 相互作用，抑制 T 细胞增殖[124]；

(4) CD8⁺CD122⁺Tregs 通过 MHC-I 分子直接识别已经活化的 T 细胞，继而产生 IL-10，抑制免疫应答[125]；

(5) CD8⁺CD122⁺PD-1⁺Tregs 通过 PD-1/PD-L1 途径与 APC 相互作用，促进 IL-10 产生，抑制 T 细胞活化 [126–127]；

(6) CD8⁺Tregs 通过分泌 IL-34、IFN- γ 、TGF- β 等细胞因子促进移植物免疫耐受形成[128–131]；

(7) CD8⁺Tregs 通过分泌纤维蛋白原样蛋白 2（FGL2），与 Fc γ RIIB 受体相互作用，抑制 DC 成熟，诱导 B 细胞凋亡，促进 Breg 产生[132–133]；

(8) CD8⁺Tregs 通过释放穿孔素介导靶细胞凋亡，另外也可通过表达 FasL（与 T 细胞表面 Fas 作用）诱导 T 细胞凋亡[134]；

(9) CD8⁺Tregs 高表达 CD122、CD25，摄取微环境中更多的 IL-2，使其余 IL-2 依赖性细胞（如效应 T 细胞、NK）“挨饿” [135]。

鉴于有核细胞均表达 MHC-I，因此 CD8⁺Tregs 与 CD4⁺Tregs 细胞相比，其优势在于供者 MHC-I 提呈的持久性。将 MHC-I⁺ 移植物细胞直接提呈给同种异体反应性 CD8⁺Tregs，继而产生长期有效的免疫耐受，而 CD4⁺Tregs 对于供者 APC 的直接或间接提呈则是短期的。已有研究表明，在大鼠心脏同种异体移植模型中，间接提呈给 CD8⁺Tregs 甚至比直接识别供者细胞（抑制效应 T 细胞的同种异体免疫应答）更有效[136]。

CD4⁺Tregs 和 CD8⁺Tregs 对靶细胞介导的免疫调节机制是互补的。CD4⁺Tregs 主要抑制幼稚效应 T 细胞应答，对记忆 T 细胞应答无效，而 CD8⁺Tregs 则能恰好抑制记忆效应 T 细胞应答[137]。另外，这两种 Tregs 产生的细胞因子能够促进体内免疫耐受环境的形成。CD8⁺Tregs 分泌的 TGF- β 、IL-10 能促进 CD4⁺Tregs 扩增，而 CD8⁺CD45RC^{low}Tregs 分泌的 IL-34 能诱导产生 Mregs、CD4⁺Tregs 和 CD8⁺Tregs。研究表明，在大鼠心脏同种异体移植模型中，IL-34 能够同时诱导 CD4⁺CD25⁺Tregs 和 CD8⁺CD45RC^{low}Tregs，并且将这两种 Tregs 过继转移到新的移植受者中，能够继续产生促进免疫耐受的效果[129]。

3.1.3. CD4⁻CD8⁻调节性T细胞

CD4⁻CD8⁻ Tregs (DN Tregs) 表达 CD3 和 $\alpha\beta$ TCR, 但不表达 CD4、CD8 或 NK1.1。动物模型研究表明, DN Tregs 能够阻止 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞介导的免疫应答和同种异体移植物排斥[138]。DN Tregs 可通过多种方式抑制免疫应答:

(1) 利用 CD95-CD95L 途径诱导 T 细胞凋亡;

(2) 表达高水平 CTLA4, 下调 DC 共刺激分子 CD80 和 CD86 表达, 诱导 DC 凋亡;

(3) 通过穿孔素依赖途径诱导 B 细胞凋亡[139];

(4) 通过胞啃作用获得来自 APC 提呈的整个 MHC-抗原复合物, 并在自身细胞表面表达, 随后与 CD8⁺T 细胞结合, 通过 FasL/Fas 途径介导其凋亡[140]。研究表明, 在小鼠心脏同种异体移植模型中, 过继性 DN Tregs 治疗能够延长移植物存活并增加 Foxp3⁺ Tregs 数量[141]。另外, DN Tregs 在抑制胰岛、皮肤、造血干细胞移植排斥反应方面也具有重要作用[142]。

3.1.4. 自然杀伤T细胞

NKT 细胞是一群同时表达 T 细胞表面标志 (TCR、CD3) 和 NK 细胞表面标志 (CD56 或 NK1.1) 的特殊的调节性 T 淋巴细胞亚群[143]。NKT 细胞可通过 TCR 识别 CD1d/脂抗原后迅速分泌细胞因子 (如 IL-4、IL-10 和 IFN- γ), 亦可分泌穿孔素或通过 Fas/FasL 途径杀伤靶细胞, 导致器官移植免疫排斥发生。此外, NKT 细胞也能够促进移植物免疫耐受的形成[144]。Ikehara 等[145]的研究表明, 在小鼠胰岛移植模型中, Valpha14⁺ NKT 细胞促进了同种异体移植物免疫耐受的形成。在小鼠造血干细胞移植模型中, 过继性 NKT 细胞治疗抑制了急性 GVHD 的发展以及 IFN- γ 和 TNF 的产生[146]。最近的研究则表明, 在小鼠慢性 GVHD 模型中, 过继性恒定 NKT 细胞治疗能够通过扩增供者 Tregs, 显著改善慢性 GVHD [147]。

3.1.5. $\gamma\delta$ T 细胞

$\gamma\delta$ T 细胞是高度保守的淋巴细胞亚群, 占总循环淋巴细胞的 0.5%~6%、循环 CD3⁺T 细胞的 4%~10% 和组织驻留 T 细胞的 10%~50% [148-149]。 $\gamma\delta$ T 细胞具有异质性, 根据 TCR δ 链可将其分为 V δ 2⁺ $\gamma\delta$ T 和 V δ 2⁻ $\gamma\delta$ T [150-151]。作为固有免疫和适应性免疫之间的桥梁, $\gamma\delta$ T 细胞在同种异体移植物免疫排斥及免疫耐受中具有重要作用[152]。在小鼠肾脏的 IRI 模型中, 缺血性损伤后的 $\gamma\delta$ T 细胞的早期浸润导致了 $\alpha\beta$ T 细胞浸润和随后的肾小管损伤, 而 $\gamma\delta$ T 细胞敲除后的小鼠肾脏的 IRI 得到改善[153]。研究

表明, 移植受者若有巨细胞病毒 (CMV) 感染, 会导致 CMV 特异性 V δ 2⁻ $\gamma\delta$ T 细胞增殖, 最终通过 DSA 介导的 ADCC 作用导致肾同种异体移植物损伤, 发生急性排斥反应[154-155]。

在小鼠肺移植模型中, IL-17⁺ $\gamma\delta$ T 细胞通过 TCR 依赖性或非依赖性途径被激活, 分泌 IL-17, 发生急性排斥反应[156-157]。同样, 在小鼠心脏移植模型中, 产生 IL-17 的 $\gamma\delta$ T 细胞会导致移植物急慢性排斥反应的发生, 耗竭 $\gamma\delta$ T 细胞则能降低血清 IL-17, 减少炎性细胞浸润, 延长移植物存活时间[158-159]。

虽然 $\gamma\delta$ T 细胞在器官移植免疫排斥和免疫耐受中的作用仍需进一步研究, 但越来越多的证据表明 $\gamma\delta$ T 细胞在形成免疫耐受中具有重要作用。研究表明, 与同龄健康对照组相比, 自发产生耐受性的肝移植受者中 $\gamma\delta$ T 细胞数量显著增加, 并且表达 V δ 1 和 V δ 2 的 $\gamma\delta$ T 细胞比例发生改变 (V δ 1 : V δ 2 > 1) [160]。V δ 1 $\gamma\delta$ T 细胞能够产生 IL-10 并促进 Th2 产生, 缓解与 V δ 2 $\gamma\delta$ T 细胞升高有关的肝移植急性排斥反应[161-162]。在皮肤移植前, 受者通过门静脉免疫接种杂交瘤细胞, 能够诱导寡克隆 $\gamma\delta$ TCR⁺ 细胞的扩增, 促使 IL-4 和 IL-10 的产生, 抑制 IL-2 和 IFN- γ 的产生, 提高移植物存活率[163]。另外, 在小肠移植和胰岛移植的动物模型中, $\gamma\delta$ T 细胞浸润的增加均缓解了移植物免疫排斥反应[164-165]。

3.2. 调节性B细胞

B 细胞在免疫系统中具有多种功能, 能够通过提呈抗原和产生细胞因子及抗体介导同种异体移植物排斥。然而, B 细胞还可以利用调节作用抑制同种异体移植物排斥反应[166]。已在人和小鼠中鉴定出 Bregs, 并且两者均能够分泌 IL-10 和 IL-35 等抗炎细胞因子。Bregs 具有复杂的异质性, 在人和小鼠中具有不同的表型和调节功能。小鼠 Bregs 亚群通常表达高水平的 CD1d、CD5、CD21、CD24 和 IgM, 而人 Bregs 则表达 CD19、CD24 和 CD38 [167]。研究表明, Bregs 可以抑制小鼠实验性自身免疫性脑脊髓炎中的炎症反应, 过继转移 LPS 活化的 Bregs 能够保护非肥胖糖尿病小鼠免于糖尿病的侵害[168-169]。人体中 Bregs 的消耗也可以促进多发性硬化症 (MS) 患者的牛皮癣, 加剧炎症或加重溃疡性结肠炎[170]。另外, 在器官移植中, TIM-1⁺ Bregs 能够延长小鼠同种异体移植物存活时间, 而 TIM-1^{-/-} 小鼠则表现出 IL-10⁺ Bregs 缺陷并加速移植物排斥, 过继性 TIM-1⁺ Bregs 治疗能显著延长移植物的存活时间[171-172]。Bregs 参与诱导器官移植免疫耐受的机制可能为:

(1) 通过分泌 IL-10 抑制 Th1、CTL、Th17 细胞释放促炎细胞因子 (如 IFN- γ 和 IL-17), 从而抑制单核细胞活化以及 DC 成熟, 并通过 CD80/CD86 诱导 Tregs 生成;

(2) 通过分泌 IL-35 抑制 Th1、Th17 和 APC 活化, 同时引起 Tregs 扩增并促进产生能够分泌 IL-35 和 IL-10 的 Bregs [173–174];

(3) 通过分泌 TGF- β 诱导无反应性 CD8⁺ T 细胞和 Tregs 发育 [175];

(4) 通过表达 FasL 和颗粒酶 B 抑制效应 T 细胞扩增或诱导效应 T 细胞凋亡 [176–177];

(5) 通过表达 PD-L1 抑制 Tfh 分化和增殖;

(6) 产生能够限制炎症的抑制性 IgG4 和唾液酸化 IgG [178]。

临床研究表明, 对于可操作性耐受的患者 (如肾脏移植受者), 在不服用免疫抑制剂后, 多年来一直保持稳定的移植物功能; 与发生免疫排斥的受者相比, 其外周 B 细胞的绝对数量和比例均升高。这表明 B 细胞可能在器官移植免疫耐受形成中发挥调节作用 [179–180]。另一项研究表明, 与服用免疫抑制剂的患者相比, 在不服用免疫抑制剂的耐受性肾脏移植患者中, 其外周血中幼稚型和过渡型 B 细胞数量增多, 尿沉渣细胞中上调表达 CD20 的 B 细胞增多 [181]。

4. 器官移植细胞治疗的临床转化

过继性细胞治疗是最近开发并用于促进同种异体移植物形成免疫耐受的方法。移植前或移植后将调节性免疫细胞回输至受者体内, 能够抑制效应细胞的活化并促进移植物形成免疫耐受 [182]。目前在全球范围内, 关于在实体器官移植中通过过继性细胞治疗诱导移植物免疫耐受的临床试验大部分仍在进行中, 很少有相关研究被报道。

研究表明, 过继性 Treg 治疗能够控制许多动物移植模型急慢性排斥反应的发生并且有可能被应用于临床。2018 年, 西北大学 (美国芝加哥) 进行的一项名为 TRACT 的临床试验结果已经被报道 [183]。这是一项 I 期剂量递增安全性研究 (NCT02145325), 该研究将体外扩增的自体多克隆 Tregs 回输至肾脏移植受者体内以评价其安全性。9 名肾脏移植受者被分为三组, 分别在移植后 60 d 对他们回输 0.5×10^9 个、 1×10^9 个、 5×10^9 个 Tregs。从移植前 1 个月收集的白细胞中分离 Tregs 并离体扩增 21 d。在随访期间, 未发现由于 Tregs 回输而造成的严重不良事件, 并且受试者均未出现与非特异性免疫抑制相关的机会性感染。与相同免疫抑制方案下的对照组相比, 回

输 Tregs 的受者体内的 Tregs 数量增加。由于药物不耐受或服药依从性不高, 在两名受者中观察到 DSA 的存在。总体而言, 将体外扩增的 Tregs 回输至肾脏移植受者是安全的, 并且 TRACT 试验的研究人员正在计划进行 II 期试验。

此外, 日本北海道大学医院 (Hokkaido University Hospital) 和加利福尼亚大学旧金山分校已经成功完成了利用扩增受者 Tregs 进行回输的临床试验。Todo 等 [184] 报道了 10 名肝移植受者接受体外扩增的 Tregs 富集的细胞产物的回输, 并且已有 7 名受试者成功停用免疫抑制剂。Chandran 等 [185] 报道了加利福尼亚大学旧金山分校对肾脏移植受者进行自体多克隆 Tregs 回输的临床试验。他们的研究 (NCT02088931) 表明, 在已经接受移植并且正在服用免疫抑制剂的移植受者中, Tregs 的分离、扩增、回输是安全可行的。

目前, 欧盟 ONE Study 项目组正在进行一项在活体肾脏移植受者中使用自体致耐受性 DC 进行细胞治疗, 以评估其安全性和可行性的 I/II 期临床试验 (NCT02252055) [186]。Thomson 等 [187] 还提出进行一项 I/II 期临床安全性试验, 研究使用供者来源的 DCregs 联合常规免疫抑制剂治疗对临床和亚临床肾脏移植排斥反应的影响。过继性 MSC 治疗以诱导肝脏、肺、肾脏移植患者免疫耐受的临床试验也已经开展 [188–190]。Perico 等 [191] 的一项研究表明肾脏移植前回输自体 MSC 可以保护移植肾免于移植物功能障碍 (NCT00752479)。虽然开展过继性 Mregs 治疗的临床试验数量不多, 但结果却很有希望。两名受者在过继性 Mregs 治疗 6 年后仅需极低剂量的他克莫司单药治疗即可维持肾功能的稳定 (NCT00223067) [192]。虽然上述所有过继性细胞治疗在安全性、可行性和耐受性方面显示出前景, 但是给药途径、给药时间、给药剂量以及与其他治疗方法的最佳组合仍然有待进一步探索。

5. 嵌合抗原受体技术在过继性细胞治疗中的应用

目前, 嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞疗法在临床抗肿瘤领域已显示出巨大的潜力, 但其在免疫细胞 (如 Tregs) 诱导移植物免疫耐受中的应用迄今为止却仅限于实验室。然而, 该技术有望进一步提高某些免疫细胞抗原特异性, 从而更好地诱导移植物免疫耐受。最近, 已有报道显示, 新型 CAR-Treg 疗法在动物移植模型中具有重要作用。用编码 CAR 基因修饰的 CAR-Tregs 是非 MHC 依赖性的, 并且比传统的 Tregs 具有更好的抗原特异性。Hombach 等

[193]之前使用CAR技术对Tregs进行了基因改造，并设计了具有明确特异性的Tregs。CAR-Tregs诱导移植物免疫耐受的机制与多克隆Tregs类似。Pierini等[194]通过构建mAb-CAR-Tregs并使其靶向特定组织部位，成功地缓解了小鼠模型GVHD症状。mAb-CAR-Tregs靶向同种异体移植物上的MHC I类蛋白，并延长了胰岛同种异体移植物和二次皮肤移植物的存活时间。

同样，在动物皮肤移植模型中，Boardman等[195]和Noyan等[196]针对HLA-A2设计了CAR-Tregs用于诱导免疫耐受，结果表明CAR-Tregs比多克隆Tregs能够更有效地抑制移植物排斥。同样，针对FVIII抗体设计的ANS8-CAR-Tregs可以显著抑制血友病A患者中FVIII特异性效应T细胞的增殖，在进一步用于血友病A患者的致耐受性治疗方面具有很大的潜力[197]。目前，未见将CAR技术应用与其他免疫细胞以诱导移植物免疫耐受的报道。

6. 结论

虽然T细胞被认为是参与器官移植免疫排斥和免疫耐受过程的主要效应细胞，但近年来固有免疫细胞在移植免疫应答中发挥的作用也逐渐受到重视。

尽管参与器官移植排斥反应的类型多样，但大致可分为两类：急性排斥和慢性排斥。无论针对何种排斥反应，术前精确的组织配型和适当的脱敏治疗（如血浆置换、免疫吸附和大剂量静脉注射免疫球蛋白）仍然是预防排斥反应发生的基本方法。对于移植术后的急性排斥反应，激素冲击疗法、强效免疫抑制剂、抗胸腺免疫球蛋白（ATG）或抗T淋巴细胞免疫球蛋白（ALG）、血浆置换、免疫吸附和静脉注射免疫球蛋白治疗仍是常规的临床治疗策略。

针对慢性移植排斥虽然当前没有有效的治疗方法，但我们认为利用过继性免疫细胞预防和治疗慢性移植排斥的疗法将在未来几年得到广泛应用并显著改善患者预后。对于过继性细胞治疗，未来应努力降低其免疫原性，提高通用性和特异性[如开发通用嵌合抗原受体Tregs（U-CAR-Tregs）]，术前鼓励使用通用型过继性细胞治疗产品，从而通过诱导免疫耐受提高移植成功率。

虽然可考虑将动物器官用于人体器官移植，但动物器官引起的免疫原性是限制将其应用于人体器官移植的主要障碍。因此，未来应侧重于在临床需求的背景下开展研究，应针对器官移植患者的需求，进一步优化细胞产品制造方法（如U-CAR-Tregs），优化相关细胞产品设备（如细胞分选仪），开发特定的细胞产品以及完善细胞产品的质控程序。

致谢

本研究由国家自然科学基金(81971495、91442117)、中国医学科学院医学科学创新基金(2019-I2M-5-035)、江苏省自然科学基金(BRA2017533、BK20191490)、生殖医学国家重点实验室(SKLRM-K202001)和江苏省生物医学材料协同创新中心资助。

Compliance with ethics guidelines

Xiaojie Gan, Jian Gu, Zheng Ju, and Ling Lu declare that they have no conflict of interest or financial conflicts to disclose.

References

- [1] Shayan H. Organ transplantation: from myth to reality. *J Invest Surg* 2001;14:135–8.
- [2] Deschamps JY, Roux FA, Sai P, Gouin E. History of xenotransplantation. *Xenotransplantation* 2005;12(2):91–109.
- [3] Hatzinger M, Stastny M, Grützmacher P, Sohn M. Die Geschichte der Nierentransplantation. *Urologe A* 2016;55(10):1353–9. German.
- [4] Moore FD, Smith LL, Burnap TK, Dallenbach FD, Dammin GJ, Gruber UF, et al. One-stage homotransplantation of the liver following total hepatectomy in dogs. *Transplant Bull* 1959;6(1):103–7.
- [5] Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Rezende MB, Evangelista AS, Guardia BD, Matielo CEL, et al. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein* 2015;13(1):149–52.
- [6] Margreiter R. History of lung and heart-lung transplantation, with special emphasis on German-speaking countries. *Transplant Proc* 2016;48(8):2779–81.
- [7] Markus JW, Frank R, Andreas JF, Dominique B, Marko IT, Francesco M. Fiftieth anniversary of the first heart transplantation in Switzerland in the context of the worldwide history of heart transplantation. *Swiss Med Wkly* 2020;150:w20192.
- [8] Stehlik J, Mehra MR, Sweet SC, Kirklin JK, Cypel M, Kirk R, et al. The international society for heart and lung transplantation registries in the era of big data with global reach. *J Heart Lung Transplant* 2015;34(10):1225–32.
- [9] Martin-Gandul C, Mueller NJ, Pascual M, Manuel O. The impact of infection on chronic allograft dysfunction and allograft survival after solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2015;15(12):3024–40.
- [10] Cozzi E, Colpo A, de Silvestro G. The mechanisms of rejection in solid organ transplantation. *Transfus Apheresis Sci* 2017;56(4):498–505.
- [11] Dai H, Friday AJ, Abou-Daya KI, Williams AL, Mortin-Toth S, Nicotra ML, et al. Donor SIRPα polymorphism modulates the innate immune response to allogeneic grafts. *Sci Immunol* 2017;12(2):eaam6202.
- [12] Mills CD, Kincaid K, Alt JM, Heilman MJ, Hill AM. M-1/M-2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm. *J Immunol* 2000;164(12):6166–73.
- [13] Azad TD, Donato M, Heylen L, Liu AB, Shen-Orr SS, Sweeney TE, et al. Inflammatory macrophage-associated 3-gene signature predicts subclinical allograft injury and graft survival. *JCI Insight* 2018;3(2):e95659.
- [14] Liu X, Cao H, Li J, Wang B, Zhang P, Zhang XD, et al. Autophagy induced by DAMPs facilitates the inflammation response in lungs undergoing ischemia-reperfusion injury through promoting TRAF6 ubiquitination. *Cell Death Differ* 2017;24(4):683–93.
- [15] Malek M, Nematbakhsh M. Renal ischemia/reperfusion injury: from pathophysiology to treatment. *J Renal Inj Prev* 2015;4(2):20–7.
- [16] Jang HR, Rabb H. The innate immune response in ischemic acute kidney injury. *Clin Immunol* 2009;130(1):41–50.
- [17] Koenig A, Thauan O. Lymphoid neogenesis and tertiary lymphoid organs in transplanted organs. *Front Immunol* 2016;7:646.

- [18] Bergler T, Jung B, Bourrier F, Kühne L, Banas MC, Rümmele P, et al. Infiltration of macrophages correlates with severity of allograft rejection and outcome in human kidney transplantation. *PLoS ONE* 2016;11(6):e0156900.
- [19] Toki D, Zhang W, Hor KLM, Liuwantara D, Alexander SI, Yi Z, et al. The role of macrophages in the development of human renal allograft fibrosis in the first year after transplantation. *Am J Transplant* 2014;14(9):2126–36.
- [20] Wu C, Zhao Y, Xiao X, Fan Y, Kloc M, Liu W, et al. Graft-infiltrating macrophages adopt an M2 phenotype and are inhibited by purinergic receptor P2X7 antagonist in chronic rejection. *Am J Transplant* 2016;16(9):2563–73.
- [21] Conde P, Rodriguez M, van der Touw W, Jimenez A, Burns M, Miller J, et al. DC-SIGN⁺ macrophages control the induction of transplantation tolerance. *Immunity* 2015;42(6):1143–58.
- [22] Riquelme P, Tomiuk S, Kammeler A, Fändrich F, Schlitt HJ, Geissler EK, et al. IFN- γ -induced iNOS expression in mouse regulatory macrophages prolongs allograft survival in fully immunocompetent recipients. *Mol Ther* 2013;21(2):409–22.
- [23] Munn DH, Zhou M, Attwood JT, Bondarev I, Conway SJ, Marshall B, et al. Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism. *Science* 1998;281(5380):1191–3.
- [24] Riquelme P, Amodio G, Macedo C, Moreau A, Obermajer N, Brochhausen C, et al. DHRS9 is a stable marker of human regulatory macrophages. *Transplantation* 2017;101(11):2731–8.
- [25] Riquelme P, Haarer J, Kammeler A, Walter L, Tomiuk S, Ahrens N, et al. TIGIT⁺ iTregs elicited by human regulatory macrophages control T cell immunity. *Nat Commun* 2018;9(1):2858.
- [26] Seillet C, Belz GT, Huntington ND. Development, homeostasis, and heterogeneity of NK cells and ILC1. *Curr Top Microbiol Immunol* 2015;395:37–61.
- [27] Mace EM, Orange JS. Emerging insights into human health and NK cell biology from the study of NK cell deficiencies. *Immunol Rev* 2019;287(1):202–25.
- [28] Caligiuri MA. Human natural killer cells. *Blood* 2008;112(3):461–9.
- [29] Björkström NK, Ljunggren HG, Michaëlsson J. Emerging insights into natural killer cells in human peripheral tissues. *Nat Rev Immunol* 2016;16(5):310–20.
- [30] Cooper MA, Fehniger TA, Caligiuri MA. The biology of human natural killer-cell subsets. *Trends Immunol* 2001;22(11):633–40.
- [31] Heidecke CD, Araujo JL, Kupiec-Weglinski JW, Abbud-Filho M, Araneda D, Stadler J, et al. Lack of evidence for an active role for natural killer cells in acute rejection of organ allografts. *Transplantation* 1985;40(4):441–4.
- [32] Kitchens WH, Uehara S, Chase CM, Colvin RB, Russell PS, Madsen JC. The changing role of natural killer cells in solid organ rejection and tolerance. *Transplantation* 2006;81(6):811–7.
- [33] Mbiribindi B, Harden JT, Pena JK, Krams SM. Natural killer cells as modulators of alloimmune responses. *Curr Opin Organ Transplant* 2019;24(1):37–41.
- [34] Wu Y, Tian Z, Wei H. Developmental and functional control of natural killer cells by cytokines. *Front Immunol* 2017;8:930.
- [35] Kroemer A, Xiao X, Degauque N, Edtinger K, Wei H, Demirci G, et al. The innate NK cells, allograft rejection, and a key role for IL-15. *J Immunol* 2008;180(12):7818–26.
- [36] Hidalgo LG, Sellares J, Sis B, Mengel M, Chang J, Halloran PF. Interpreting NK cell transcripts versus T cell transcripts in renal transplant biopsies. *Am J Transplant* 2012;12(5):1180–91.
- [37] Dos Santos DC, Campos EF, Saraiva Camara NO, David DS, Malheiros DM. Compartment-specific expression of natural killer cell markers in renal transplantation: immune profile in acute rejection. *Transpl Int* 2016;29(4):443–52.
- [38] Solez K, Racusen LC. The Banff classification revisited. *Kidney Int* 2013;83(2):201–6.
- [39] Martín-Fontecha A, Thomsen LL, Brett S, Gerard C, Lipp M, Lanzavecchia A, et al. Induced recruitment of NK cells to lymph nodes provides IFN- γ for T_H1 priming. *Nat Immunol* 2004;5:1260–5.
- [40] Hancock WW, Gao W, Faia KL, Csizmadia V. Chemokines and their receptors in allograft rejection. *Curr Opin Immunol* 2000;12:511–6.
- [41] Kilday K, Francis RS, Hultin S, Harfield M, Giuliani K, Law BMP, et al. Specialized roles of human natural killer cell subsets in kidney transplant rejection. *Front Immunol* 2019;10:1877.
- [42] Degli-Esposti MA, Smyth MJ. Close encounters of different kinds: dendritic cells and NK cells take centre stage. *Nat Rev Immunol* 2005;5(2):112–24.
- [43] Martín-Fontecha A, Thomsen LL, Brett S, Gerard C, Lipp M, Lanzavecchia A, et al. Induced recruitment of NK cells to lymph nodes provides IFN- γ for T_H1 priming. *Nat Immunol* 2004;5(12):1260–5.
- [44] Hadad U, Martinez O, Krams SM. NK cells after transplantation: friend or foe. *Immunol Res* 2014;58(2–3):259–67.
- [45] Parkes MD, Halloran PF, Hidalgo LG. Evidence for CD16a-mediated NK cell stimulation in antibody-mediated kidney transplant rejection. *Transplantation* 2017;101(4):e102–11.
- [46] Olson JA, Leveson-Gower DB, Gill S, Baker J, Beilhack A, Negrin RS. NK cells mediate reduction of GVHD by inhibiting activated, alloreactive T cells while retaining GVT effects. *Blood* 2010;115(21):4293–301.
- [47] Harmon C, Sanchez-Fueyo A, O'Farrelly C, Houlihan DD. Natural killer cells and liver transplantation: orchestrators of rejection or tolerance? *Am J Transplant* 2016;16(3):751–7.
- [48] Yu G, Xu X, Vu MD, Kilpatrick ED, Li XC. NK cells promote transplant tolerance by killing donor antigen-presenting cells. *J Exp Med* 2006;203(8):1851–8.
- [49] Deniz G, Erten G, Kucuksezer UC, Kocacik D, Karagiannidis C, Aktas E, et al. Regulatory NK cells suppress antigen-specific T cell responses. *J Immunol* 2008;180(2):850–7.
- [50] Trojan K, Zhu L, Aly M, Weimer R, Bulut N, Morath C, et al. Association of peripheral NK cell counts with Helios⁺IFN- γ ⁺ Tregs in patients with good long-term renal allograft function. *Clin Exp Immunol* 2017;188(3):467–79.
- [51] Zhang J, Dunk C, Croy AB, Lye SJ. To serve and to protect: the role of decidual innate immune cells on human pregnancy. *Cell Tissue Res* 2016;363(1):249–65.
- [52] Yu J, Ren X, Yan F, Li H, Cao S, Chen Y, et al. Alloreactive natural killer cells promote haploidentical hematopoietic stem cell transplantation by expansion of recipient-derived CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. *Transpl Int* 2011;24(2):201–12.
- [53] Breton G, Zheng S, Valieris R, Tojal da Silva I, Satija R, Nussenzweig MC. Human dendritic cells (DCs) are derived from distinct circulating precursors that are precommitted to become CD11c⁺ or CD141⁺ DCs. *J Exp Med* 2016;213(13):2861–70.
- [54] Liu Q, Rojas-Canales DM, Divito SJ, Shufesky WJ, Stolz DB, Erdos G, et al. Donor dendritic cell-derived exosomes promote allograft-targeting immune response. *J Clin Invest* 2016;126(8):2805–20.
- [55] Herrera OB, Golshayan D, Tibbott R, Ochoa FS, James MJ, Marelli-Berg FM, et al. A novel pathway of alloantigen presentation by dendritic cells. *J Immunol* 2004;173(8):4828–37.
- [56] Rosen SJ, Harris PE, Hardy MA. State of the art: role of the dendritic cell in induction of allograft tolerance. *Transplantation* 2018;102(10):1603–13.
- [57] Moreau A, Alliot-Licht B, Cuturi MC, Blanco G. Tolerogenic dendritic cell therapy in organ transplantation. *Transpl Int* 2017;30(8):754–64.
- [58] Fu F, Li Y, Qian S, Lu L, Chambers F, Starzl TE, et al. Costimulatory molecule-deficient dendritic cell progenitors (MHC class II⁻, CD80^{dim}, CD86⁻) prolong cardiac allograft survival in nonimmunosuppressed recipients. *Transplantation* 1996;62(5):659–65.
- [59] Roelen DL, Schuurhuis DH, van den Boogaardt DEM, Koekkoek K, van Miert PPMC, vanS'chip JJ, et al. Prolongation of skin graft survival by modulation of the alloimmune response with alternatively activated dendritic cells. *Transplantation* 2003;76(11):1608–15.
- [60] Sato K, Yamashita N, Yamashita N, Baba M, Matsuyama T. Regulatory dendritic cells protect mice from murine acute graft-versus-host disease and leukemia relapse. *Immunity* 2003;18(3):367–79.
- [61] Swiecki M, Colonna M. Unraveling the functions of plasmacytoid dendritic cells during viral infections, autoimmunity, and tolerance. *Immunol Rev* 2010;234(1):142–62.
- [62] Tokita D, Mazariegos GV, Zahorchak AF, Chien N, Abe M, Raimondi G, et al. High PD-L1/CD86 ratio on plasmacytoid dendritic cells correlates with elevated T-regulatory cells in liver transplant tolerance. *Transplantation* 2008;85(3):369–77.
- [63] Ferrari RS, Andrade CF. Oxidative stress and lung ischemia-reperfusion injury. *Oxid Med Cell Longev* 2015;2015:590987.
- [64] Duilio C, Ambrosio G, Kuppusamy P, DiPaula A, Becker LC, Zweier JL. Neutrophils are primary source of O₂ radicals during reperfusion after prolonged myocardial ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280(6):H2649–57.
- [65] Kimura K, Shirabe K, Yoshizumi T, Takeishi K, Itoh S, Harimoto N, et al. Ischemia-reperfusion injury in fatty liver is mediated by activated NADPH oxidase 2 in rats. *Transplantation* 2016;100(4):791–800.
- [66] Hardison MT, Galin FS, Calderon CE, Djekic UV, Parker SB, Wille KM, et al. The presence of a matrix-derived neutrophil chemoattractant in bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J Immunol* 2009;182(7):4423–31.
- [67] Liu FC, Chuang YH, Tsai YF, Yu HP. Role of neutrophil extracellular traps following injury. *Shock* 2014;41(6):491–8.

- [68] Sayah DM, Mallavia B, Liu F, Ortiz-Muñoz G, Cadrillier A, DerHovanesian A, et al. Neutrophil extracellular traps are pathogenic in primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(4):455–63.
- [69] Huang H, Tohme S, Al-Khafaji AB, Tai S, Loughran P, Chen L, et al. Damage-associated molecular pattern-activated neutrophil extracellular trap exacerbates sterile inflammatory liver injury. *Hepatology* 2015;62(2):600–14.
- [70] Kish DD, Gorbachev AV, Parameswaran N, Gupta N, Fairchild RL. Neutrophil expression of Fas ligand and perforin directs effector CD8 T cell infiltration into antigen-challenged skin. *J Immunol* 2012;189(5):2191–202.
- [71] Jones ND, Brook MO, Carvalho-Gaspar M, Luo S, Wood KJ. Regulatory T cells can prevent memory CD8⁺ T-cell-mediated rejection following polymorphonuclear cell depletion. *Eur J Immunol* 2010;40(11):3107–16.
- [72] Kreisel D, Sugimoto S, Zhu J, Nava R, Li W, Okazaki M, et al. Emergency granulopoiesis promotes neutrophil-dendritic cell encounters that prevent mouse lung allograft acceptance. *Blood* 2011;118(23):6172–82.
- [73] Saini D, Angaswamy N, Tiriveedhi V, Fukami N, Ramachandran S, Hachem R, et al. Synergistic effect of antibodies to human leukocyte antigens and defensins in pathogenesis of bronchiolitis obliterans syndrome after human lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2010;29(12):1330–6.
- [74] Abadja F, Sarraj B, Ansari MJ. Significance of T helper 17 immunity in transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2012;17(1):8–14.
- [75] Ruttens D, Wauters E, Kicinski M, Verleden SE, Vandermeulen E, Vos R, et al. Genetic variation in interleukin-17 receptor A is functionally associated with chronic rejection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2013;32(12):1233–40.
- [76] Pillay J, Kamp VM, van Hoffen E, Visser T, Tak T, Lammers JW, et al. A subset of neutrophils in human systemic inflammation inhibits T cell responses through Mac-1. *J Clin Invest* 2012;122(1):327–36.
- [77] Lämmermann T, Afonso PV, Angermann BR, Wang JM, Kastenmüller W, Parent CA, et al. Neutrophil swarms require LTB4 and integrins at sites of cell death *in vivo*. *Nature* 2013;498(7454):371–5.
- [78] Christoffersson G, Vagesjo E, Vandooren J, Lidén M, Massena S, Reinert RB, et al. VEGF-A recruits a proangiogenic MMP-9-delivering neutrophil subset that induces angiogenesis in transplanted hypoxic tissue. *Blood* 2012;120(23):4653–62.
- [79] Massena S, Christoffersson G, Vagesjo E, Seigné C, Gustafsson K, Binet F, et al. Identification and characterization of VEGF-A-responsive neutrophils expressing CD49d, VEGFR1, and CXCR4 in mice and humans. *Blood* 2015;126(17):2016–26.
- [80] Elieh Ali Komi D, Bjermer L. Mast cell-mediated orchestration of the immune responses in human allergic asthma: current insights. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019;56(2):234–47.
- [81] Elieh Ali Komi D, Ribatti D. Mast cell-mediated mechanistic pathways in organ transplantation. *Eur J Pharmacol* 2019;857:172458.
- [82] Chang JC, Leung J, Tang T, Holzknecht ZE, Hartwig MG, Duane Davis R, et al. Cromolyn ameliorates acute and chronic injury in a rat lung transplant model. *J Heart Lung Transplant* 2014;33(7):749–57.
- [83] Jungraithmayr W. The putative role of mast cells in lung transplantation. *Am J Transplant* 2015;15(3):594–600.
- [84] Elieh Ali Komi D, Grauwet K. Role of mast cells in regulation of T cell responses in experimental and clinical settings. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018;54(3):432–45.
- [85] de Vries VC, Wasiuk A, Bennett KA, Benson MJ, Elgueta R, Waldschmidt TJ, et al. Mast cell degranulation breaks peripheral tolerance. *Am J Transplant* 2009;9(10):2270–80.
- [86] de Vries VC, Pino-Lagos K, Elgueta R, Noelle RJ. The enigmatic role of mast cells in dominant tolerance. *Curr Opin Organ Transplant* 2009;14(4):332–7.
- [87] Goldman M, Moine AL, Braun M, Flamand V, Abramowicz D. A role for eosinophils in transplant rejection. *Trends Immunol* 2001;22(5):247–51.
- [88] Rodríguez Castellanos FE, Quintana FD, Abraham VS, Urrea EM, Domínguez Quintana F, Soto Abraham V, et al. Classification of acute rejection episodes in kidney transplantation: a proposal based on factor analysis. *Iran J Kidney Dis* 2018;12(2):123–31.
- [89] McEachern W, Godown J, Dodd DA, Dipchand AI, Conway JL, Wilson GJ, et al. Sudden death in a pediatric heart transplant recipient with peripheral eosinophilia and eosinophilic myocardial infiltrates. *Pediatr Transplant* 2017;21(5):e12937.
- [90] Arbon KS, Albers E, Kemna M, Law S, Law Y. Eosinophil count, allergies, and rejection in pediatric heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2015;34(8):1103–11.
- [91] Weissler JC. Eosinophilic lung disease. *Am J Med Sci* 2017;354(4):339–49.
- [92] Verleden SE, Ruttens D, Vandermeulen E, Bellon H, Dubbeldam A, De Wever W, et al. Predictors of survival in restrictive chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2016;35(9):1078–84.
- [93] Goh YP, Henderson NC, Heredia JE, Red Eagle A, Odegaard JI, Lehwald N, et al. Eosinophils secrete IL-4 to facilitate liver regeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110(24):9914–9.
- [94] Rodríguez-Perálvarez M, De Luca L, Crespo G, Rubin Á, Marín S, Benlloch S, et al. An objective definition for clinical suspicion of T-cell-mediated rejection after liver transplantation. *Clin Transplant* 2017;31(7):e13005.
- [95] Kumar S, Mohapatra N, Borle DP, Choudhury A, Sarin S, Gupta E. Non invasive diagnosis of acute cellular rejection after liver transplantation—current opinion. *Transpl Immunol* 2018;47:1–9.
- [96] Datta Gupta S, Hudson M, Burroughs AK, Morris R, Rolles K, Amlot P, et al. Grading of cellular rejection after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1995;21(1):46–57.
- [97] Onyema OO, Guo Y, Mahgoub B, Wang Q, Manafi A, Mei Z, et al. Eosinophils downregulate lung alloimmunity by decreasing TCR signal transduction. *JCI Insight* 2019;4(11):e128241.
- [98] Onyema OO, Guo Y, Wang Q, Stoler MH, Lau C, Li K, et al. Eosinophils promote inducible NOS-mediated lung allograft acceptance. *JCI Insight* 2017;2(24):e96455.
- [99] Ochando J, Conde P, Utrero-Rico A, Paz-Artal E. Tolerogenic role of myeloid suppressor cells in organ transplantation. *Front Immunol* 2019;10:374.
- [100] Bronte V, Brandau S, Chen SH, Colombo MP, Frey AB, Greten TF, et al. Recommendations for myeloid-derived suppressor cell nomenclature and characterization standards. *Nat Commun* 2016;7(1):12150.
- [101] Zhang W, Li J, Qi G, Tu G, Yang C, Xu M. Myeloid-derived suppressor cells in transplantation: the dawn of cell therapy. *J Transl Med* 2018;16(1):19.
- [102] Dugast AS, Haudebourg T, Coulon F, Heslan M, Haspot F, Poirier N, et al. Myeloid-derived suppressor cells accumulate in kidney allograft tolerance and specifically suppress effector T cell expansion. *J Immunol* 2008;180(12):7898–906.
- [103] Luan Y, Mosheir E, Menon MC, Wilson D, Woytovich C, Ochando J, et al. Monocytic myeloid-derived suppressor cells accumulate in renal transplant patients and mediate CD4⁺Foxp3⁺ Treg expansion. *Am J Transplant* 2013;13(12):3123–31.
- [104] Wei C, Wang Y, Ma L, Wang X, Chi H, Zhang S, et al. Rapamycin nanomicelle ophthalmic solution reduces corneal allograft rejection by potentiating myeloid-derived suppressor cells' function. *Front Immunol* 2018;9:2283.
- [105] Gong W, Ge F, Liu D, Wu Y, Liu F, Kim BS, et al. Role of myeloid-derived suppressor cells in mouse pre-sensitized cardiac transplant model. *Clin Immunol* 2014;153(1):8–16.
- [106] Lee HJ, Park SY, Jeong HJ, Kim HJ, Kim MK, Oh JY. Glucocorticoids induce corneal allograft tolerance through expansion of monocytic myeloid-derived suppressor cells. *Am J Transplant* 2018;18(12):3029–37.
- [107] Qin J, Arakawa Y, Morita M, Fung JJ, Qian S, Lu L. C-C chemokine receptor type 2-dependent migration of myeloid-derived suppressor cells in protection of islet transplants. *Transplantation* 2017;101(8):1793–800.
- [108] Hock BD, Mackenzie KA, Cross NB, Taylor KG, Currie MJ, Robinson BA, et al. Renal transplant recipients have elevated frequencies of circulating myeloid-derived suppressor cells. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(1):402–10.
- [109] Meng F, Chen S, Guo X, Chen Z, Huang X, Lai Y, et al. Clinical significance of myeloid-derived suppressor cells in human renal transplantation with acute T cell-mediated rejection. *Inflammation* 2014;37(5):1799–805.
- [110] Okano S, Abu-Elmagd K, Kish DD, Keslar K, Baldwin III WM, Fairchild RL, et al. Myeloid-derived suppressor cells increase and inhibit donor-reactive T cell responses to graft intestinal epithelium in intestinal transplant patients. *Am J Transplant* 2018;18(10):2544–58.
- [111] Anusara D, Supinya I, Paramita C, Hung DN, David B, Chen L, et al. Targeting Sirt-1 controls GVHD by inhibiting T-cell allo-response and promoting Treg stability in mice. *Blood* 2019;133(3):266–79.
- [112] Geoff YZ, Min H, Debbie W, Yuan MW, John FK, Stephen IA. Indirectly activated treg allow dominant tolerance to murine skin-grafts across an MHC Class I mismatch after a single donor-specific transfusion. *Transplantation* 2020;104(7):1385–95.
- [113] Romano M, Fanelli G, Albany CJ, Giganti G, PastLombardi G., present, and future of regulatory T cell therapy in transplantation and autoimmunity. *Front Immunol* 2019;10:43.
- [114] Whitehouse GP, Hope A, Sanchez-Fueyo A. Regulatory T-cell therapy in liver transplantation. *Transpl Int* 2017;30(8):776–84.
- [115] Romano M, Tung SL, Smyth LA, Lombardi G. Treg therapy in transplantation: a general overview. *Transpl Int* 2017;30(8):745–53.
- [116] Tomasz M, Wei W, Joel C, Hongjuan Z, Weimin W, Shuang W, et al. Oxidative

- stress controls regulatory T cell apoptosis and suppressor activity and PD-L1-blockade resistance in tumor. *Nat Immunol* 2017;18(12):1332–41.
- [117] Khashayar E, Tho-Alfakar A, Pamela T, Réjean L, Marie H, Nathalie AJ, et al. Targeting the mTOR pathway uncouples the efficacy and toxicity of PD-1 blockade in renal transplantation. *Nat Commun* 2019;10(1):4712.
- [118] Bézie S, Anegón I, Guillonneau C. Advances on CD8⁺ Treg cells and their potential in transplantation. *Transplantation* 2018;102(9):1467–1478.
- [119] Trzaskowski P, Zilvetti M, Chapman S, Więckiewicz J, Sutherland A, Friend P, et al. Homeostatic repopulation by CD28CD8⁺ T cells in alemtuzumab-depleted kidney transplant recipients treated with reduced immunosuppression. *Am J Transplant* 2008;8(2):338–47.
- [120] Cai J, Lee J, Jankowska-Gan E, Derks R, Pool J, Mutis T, et al. Minor H antigen HA-1-specific regulator and effector CD8⁺ T cells, and HA-1 microchimerism, in allograft tolerance. *J Exp Med* 2004;199(7):1017–23.
- [121] Cong L, Wang SF, Zhao ZL, Yang RY. Donor-antigen inoculation in the testis promotes skin allograft acceptance induced by conventional costimulatory blockade via induction of CD8⁺CD122⁺ and CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. *Transplantation* 2016;100(4):763–71.
- [122] Jarvis LB, Goodall JC, Gaston JS. Human leukocyte antigen class I-restricted immunosuppression by human CD8⁺ regulatory T cells requires CTLA-4-mediated interaction with dendritic cells. *Hum Immunol* 2008;69(11):687–95.
- [123] Xu Z, Ho S, Chang CC, Zhang QY, Vasilescu ER, Vlad G, et al. Molecular and cellular characterization of human CD8⁺ T suppressor cells. *Front Immunol* 2016;7:549.
- [124] Bézie S, Meistermann D, Boucault L, Kilens S, Zoppi J, Autrusseau E, et al. *Ex vivo* expanded human non-cytotoxic CD8⁺CD45RC^{low} Tregs efficiently delay skin graft rejection and GVHD in humanized mice. *Front Immunol* 2018;8:2014.
- [125] Rifa'i M, Shi Z, Zhang SY, Lee YH, Shiku H, Isobe K, et al. CD8⁺CD122⁺ regulatory T cells recognize activated T cells via conventional MHC class I- α TCR interaction and become IL-10-producing active regulatory cells. *Int Immunol* 2008;20(7):937–47.
- [126] Dai H, Wan N, Zhang S, Moore Y, Wan F, Dai Z. Cutting edge: programmed death-1 defines CD8⁺CD122⁺ T cells as regulatory versus memory T cells. *J Immunol* 2010;185(2):803–7.
- [127] Sharpe AH, Pauken KE. The diverse functions of the PD1 inhibitory pathway. *Nat Rev Immunol* 2018;18(3):153–67.
- [128] Guillonneau C, Bézie S, Anegón I. Immunoregulatory properties of the cytokine IL-34. *Cell Mol Life Sci* 2017;74(14):2569–86.
- [129] Bézie S, Picarda E, Ossart J, Tesson L, Usal C, Renaudin K, et al. IL-34 is a Treg-specific cytokine and mediates transplant tolerance. *J Clin Invest* 2015;125(10):3952–64.
- [130] Daniel V, Wang H, Sadeghi M, Opelz G. Interferon- γ producing regulatory T cells as a diagnostic and therapeutic tool in organ transplantation. *Int Rev Immunol* 2014;33(3):195–211.
- [131] Myers L, Croft M, Kwon BS, Mittler RS, Vella AT. Peptide-specific CD8⁺ T regulatory cells use IFN- γ to elaborate TGF- β -based suppression. *J Immunol* 2005;174(12):7625–32.
- [132] Bézie S, Picarda E, Tesson L, Renaudin K, Durand J, Ménoret S, et al. Fibrinogen-like protein 2/fibroleukin induces long-term allograft survival in a rat model through regulatory B cells. *PLoS ONE* 2015;10(3):e0119686.
- [133] Liu H, Shalev I, Manuel J, He W, Leung E, Crookshank J, et al. The FGL2–Fc γ RIIB pathway: a novel mechanism leading to immunosuppression. *Eur J Immunol* 2008;38(11):3114–26.
- [134] Liu H, Wang Y, Zeng Q, Zeng YQ, Liang CL, Qiu F, et al. Suppression of allograft rejection by CD8⁺CD122⁺PD-1⁺ Tregs is dictated by their Fas ligand-initiated killing of effector T cells versus Fas-mediated own apoptosis. *Oncotarget* 2017;8(15):24187–95.
- [135] Churlaud G, Pitoiset F, Jebbawi F, Lorenzon R, Bellier B, Rosenzweig M, et al. Human and mouse CD8⁺CD25⁺FOXP3⁺ regulatory T cells at steady state and during interleukin-2 therapy. *Front Immunol* 2015;6:171.
- [136] Picarda E, Bézie S, Venturi V, Echasserieu K, Mérieau E, Delhumeau A, et al. MHC-derived allopeptide activates TCR-biased CD8⁺ Tregs and suppresses organ rejection. *J Clin Invest* 2014;124(6):2497–512.
- [137] Long X, Cheng Q, Liang H, Zhao J, Wang J, Wang W, et al. Memory CD4⁺ T cells are suppressed by CD8⁺ regulatory T cells *in vitro* and *in vivo*. *Am J Transl Res* 2017;9(1):63–78.
- [138] Hill M, Thebault P, Segovia M, Louvet C, Bériou G, Tilly G, et al. Cell therapy with autologous tolerogenic dendritic cells induces allograft tolerance through interferon-gamma and Epstein-Barr virus induced gene 3. *Am J Transplant* 2011;11(10):2036–45.
- [139] Ma Y, He KM, Garcia B, Min W, Jevnikar A, Zhang ZX. Adoptive transfer of double negative T regulatory cells induces B-cell death *in vivo* and alters rejection pattern of rat-to-mouse heart transplantation. *Xenotransplantation* 2008;15(1):56–63.
- [140] Ford McIntyre MS, Young KJ, Gao J, Joe B, Zhang L. Cutting edge: *in vivo* trogocytosis as a mechanism of double negative regulatory T cell-mediated antigen-specific suppression. *J Immunol* 2008;181(4):2271–5.
- [141] Zhang ZX, Lian D, Huang X, Wang S, Sun H, Liu W, et al. Adoptive transfer of DNT cells induces long-term cardiac allograft survival and augments recipient CD4⁺FOXP3⁺ Treg cell accumulation. *Transpl Immunol* 2011;24(2):119–26.
- [142] Ligocki AJ, Niederkorn JY. Advances on non-CD4⁺FOXP3⁺ T regulatory cells: CD8⁺, type 1, and double negative T regulatory cells in organ transplantation. *Transplantation* 2015;99(8):1553–9.
- [143] Fahrner R, Dondorf F, Ardel M, Settmacher U, Rauchfuss F. Role of NK, NKT cells and macrophages in liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2016;22(27):6135–44.
- [144] Jukes JP, Wood KJ, Jones ND. Natural killer T cells: a bridge to tolerance or a pathway to rejection? *Transplantation* 2007;84(6):679–81.
- [145] Ikehara Y, Yasunami Y, Kodama S, Maki T, Nakano M, Nakayama T, et al. CD4⁺Valpha14 natural killer T cells are essential for acceptance of rat islet xenografts in mice. *J Clin Invest* 2000;105(12):1761–7.
- [146] Leveson-Gower DB, Olson JA, Segal EI, Luong RH, Baker J, Zeiser R, et al. Low doses of natural killer T cells provide protection from acute graft-versus-host disease via an IL-4-dependent mechanism. *Blood* 2011;117(11):3220–9.
- [147] Du J, Paz K, Thangavelu G, Schneidawind D, Baker J, Flynn R, et al. Invariant natural killer T cells ameliorate murine chronic GVHD by expanding donor regulatory T cells. *Blood* 2017;129(23):3121–5.
- [148] Khairallah C, Déchanet-Merville J, Capone M. $\gamma\delta$ T cell-mediated immunity to cytomegalovirus infection. *Front Immunol* 2017;8:105.
- [149] Ravens S, Schultze-Florey C, Raha S, Sandrock I, Drenker M, Oberdörfer L, et al. Human $\gamma\delta$ T cells are quickly reconstituted after stem-cell transplantation and show adaptive clonal expansion in response to viral infection. *Nat Immunol* 2017;18(4):393–401.
- [150] Lo Presti E, Dieli F, Meraviglia S. Tumor-infiltrating $\gamma\delta$ T lymphocytes: pathogenic role, clinical significance and differential programming in the tumor microenvironment. *Front Immunol* 2014;5:607.
- [151] Pang D, Neves J, Sumaria N, Pennington D. Understanding the complexity of $\gamma\delta$ T-cell subsets in mouse and human. *Immunology* 2012;136(3):283–90.
- [152] McCallion O, Hester J, Issa F. Deciphering the contribution of $\gamma\delta$ T cells to outcomes in transplantation. *Transplantation* 2018;102(12):1983–93.
- [153] Hohegger K, Schätz T, Eller P, Tagwerker A, Heining D, Mayer G, et al. Role of $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T cells in renal ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293(3):F741–7.
- [154] Puig-Pey I, Bohne F, Benítez C, López M, Martínez-Llordella M, Oppenheimer F, et al. Characterization of $\gamma\delta$ cell subsets in organ transplantation. *Transpl Int* 2010;23(10):1045–55.
- [155] Bachelet T, Couzi L, Pitard V, Sicard X, Rigotherier C, Lepreux S, et al. Cytomegalovirus-responsive $\gamma\delta$ T cells: novel effector cells in antibody-mediated kidney allograft microcirculation lesions. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(11):2471–82.
- [156] Wu Q, Gupta PK, Suzuki H, Wagner SR, Zhang C, Cummings OW, et al. CD4 T cells but not Th17 cells are required for mouse lung transplant obliterative bronchiolitis. *Am J Transplant* 2015;15(7):1793–804.
- [157] Gupta PK, Wagner SR, Wu Q, Shilling RA. Th17 cells are not required for maintenance of IL-17A producing $\gamma\delta$ T cells *in vivo*. *Immunol Cell Biol* 2017;95(3):280–6.
- [158] Zhu H, Li J, Wang S, Liu K, Wang L, Huang L. $\gamma\delta$ T cell receptor deficiency attenuated cardiac allograft vasculopathy and promoted regulatory T cell expansion. *Scand J Immunol* 2013;78(1):44–9.
- [159] Xia Q, Duan L, Shi L, Zheng F, Gong F, Fang M. High-mobility group box 1 accelerates early acute allograft rejection via enhancing IL-17⁺ $\gamma\delta$ T-cell response. *Transpl Int* 2014;27(4):399–407.
- [160] Martínez-Llordella M, Puig-Pey I, Orlando G, Ramoni M, Tisone G, Rimola A, et al. Multiparameter immune profiling of operational tolerance in liver transplantation. *Am J Transplant* 2007;7(2):309–19.
- [161] Koshiba T, Li Y, Takemura M, Wu Y, Sakaguchi S, Minato N, et al. Clinical, immunological, and pathological aspects of operational tolerance after pediatric living-donor liver transplantation. *Transpl Immunol* 2007;17(2):94–7.
- [162] Yu X, Liu Z, Wang Y, Wang H, Zhang M, Sun Y, et al. Characteristics of V δ 1⁺ and V δ 2⁺ $\gamma\delta$ T cell subsets in acute liver allograft rejection. *Transpl Immunol* 2013;29(1–4):118–22.
- [163] Gorczynski RM, Chen Z, Zeng H, Fu XM. Specificity for *in vivo* graft prolongation in $\gamma\delta$ T cell receptor⁺ hybridomas derived from mice given portal vein donor-specific preimmunization and skin allografts. *J Immunol* 1997;159

- (8):3698–706.
- [164] Hu M, Wu J, Zhang GY, Wang YM, Watson D, Yi S, et al. Selective depletion of alloreactive T cells leads to long-term islet allograft survival across a major histocompatibility complex mismatch in diabetic mice. *Cell Transplant* 2013;22(10):1929–41.
- [165] Gorczynski RM, Fu XM, Issekutz T, Cohen Z. Differential regulation of rejection of small intestinal and skin allografts in rats by injection of antibodies to ICAM-1 or the integrins $\alpha 4$, αL , or $\beta 2$. *Cell Immunol* 1998;184(1):74–82.
- [166] Dijke EI, Platt JL, Blair P, Clatworthy MR, Patel JK, Kfoury AG, et al. B cells in transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2016;35(6):704–10.
- [167] Chu Z, Zou W, Xu Y, Sun Q, Zhao Y. The regulatory roles of B cell subsets in transplantation. *Expert Rev Clin Immunol* 2018;14(2):115–25.
- [168] Barr TA, Shen P, Brown S, Lampropoulou V, Roch T, Lawrie S, et al. B cell depletion therapy ameliorates autoimmune disease through ablation of IL-6-producing B cells. *J Exp Med* 2012;209(5):1001–10.
- [169] Melo ME, Qian J, El-Amine M, Agarwal RK, Soukhareva N, Kang Y, et al. Gene transfer of Ig-fusion proteins into B cells prevents and treats autoimmune diseases. *J Immunol* 2002;168(9):4788–95.
- [170] Hartung HP, Kieseier BC. Atacicept: targeting B cells in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2010;3(4):205–16.
- [171] Ding Q, Yeung M, Camirand G, Zeng Q, Akiba H, Yagita H, et al. Regulatory B cells are identified by expression of TIM-1 and can be induced through TIM-1 ligation to promote tolerance in mice. *J Clin Invest* 2011;121(9):3645–56.
- [172] Yeung MY, Ding Q, Brooks CR, Xiao S, Workman CJ, Vignali DAA, et al. TIM-1 signaling is required for maintenance and induction of regulatory B cells. *Am J Transplant* 2015;15(4):942–53.
- [173] Shen P, Roch T, Lampropoulou V, O' Connor RA, Stervbo U, Hilgenberg E, et al. IL-35-producing B cells are critical regulators of immunity during autoimmune and infectious diseases. *Nature* 2014;507(7492):366–70.
- [174] Bobryshev YV, Sobenin IA, Orekhov AN, Chistiakov D. Novel anti-inflammatory interleukin-35 as an emerging target for antiatherosclerotic therapy. *Curr Pharm Des* 2015;21(9):1147–51.
- [175] Lee KM, Stott RT, Zhao G, SooHoo J, Xiong W, Lian MM, et al. TGF- β -producing regulatory B cells induce regulatory T cells and promote transplantation tolerance. *Eur J Immunol* 2014;44(6):1728–36.
- [176] Lundy SK, Boros DL. Fas ligand-expressing B-1a lymphocytes mediate CD4⁺ T-cell apoptosis during schistosomal infection: induction by interleukin 4 (IL-4) and IL-10. *Infect Immun* 2002;70(2):812–9.
- [177] Kaltenmeier C, Gawanbacht A, Beyer T, Lindner S, Trzaska T, van der Merwe JA, et al. CD4⁺ T cell-derived IL-21 and deprivation of CD40 signaling favor the *in vivo* development of granzyme B-expressing regulatory B cells in HIV patients. *J Immunol* 2015;194(8):3768–77.
- [178] Braza F, Chesne J, Castagnet S, Magnan A, Brouard S. Regulatory functions of B cells in allergic diseases. *Allergy* 2014;69(11):1454–63.
- [179] Massart A, Pallier A, Pascual J, Viklicky O, Budde K, Spasovski G, et al. The DESCARTES-Nantes survey of kidney transplant recipients displaying clinical operational tolerance identifies 35 new tolerant patients and 34 almost tolerant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(6):1002–13.
- [180] Chesneau M, Michel L, Degauque N, Brouard S. Regulatory B cells and tolerance in transplantation: from animal models to human. *Front Immunol* 2013;4:497.
- [181] Thunat O. Pathophysiologic significance of B-cell clusters in chronically rejected grafts. *Transplantation* 2011;92(2):121–6.
- [182] McMurphy AN, Bushell A, Levings MK, Wood KJ. Moving to tolerance: clinical application of T regulatory cells. *Semin Immunol* 2011;23(4):304–13.
- [183] Mathew JM, Voss JH, LeFever A, Konieczna I, Stratton C, He J, et al. A phase I clinical trial with *ex vivo* expanded recipient regulatory T cells in living donor kidney transplants. *Sci Rep* 2018;8(1):7428.
- [184] Todo S, Yamashita K, Goto R, Zaitsu M, Nagatsu A, Oura T, et al. A pilot study of operational tolerance with a regulatory T-cell-based cell therapy in living donor liver transplantation. *Hepatology* 2016;64(2):632–43.
- [185] Chandran S, Tang Q, Sarwal M, Laszik ZG, Putnam AL, Lee K, et al. Polyclonal regulatory T cell therapy for control of inflammation in kidney transplants. *Am J Transplant* 2017;17(11):2945–54.
- [186] Geissler EK. The ONE Study compares cell therapy products in organ transplantation: introduction to a review series on suppressive monocytic-derived cells. *Transplant Res* 2012;1(1):11.
- [187] Thomson AW, Zahorchak AF, Ezzelarab MB, Butterfield LH, Lakkis FG, Metes DM. Prospective clinical testing of regulatory dendritic cells in organ transplantation. *Front Immunol* 2016;7:15.
- [188] Keller CA, Gonwa TA, Hodge DO, Hei DJ, Centanni JM, Zubair AC. Feasibility, safety, and tolerance of mesenchymal stem cell therapy for obstructive chronic lung allograft dysfunction. *Stem Cells Transl Med* 2018;7(2):161–7.
- [189] Detry O, Vandermeulen M, Delbouille MH, Somja J, Bletard N, Briquet A, et al. Infusion of mesenchymal stromal cells after deceased liver transplantation: a phase I–II, open-label, clinical study. *J Hepatol* 2017;67(1):47–55.
- [190] Perico N, Casiraghi F, Todeschini M, Cortinovis M, Gotti E, Portalupi V, et al. Long-term clinical and immunological profile of kidney transplant patients given mesenchymal stromal cell immunotherapy. *Front Immunol* 2018;9:1359.
- [191] Perico N, Casiraghi F, Gotti E, Inrona M, Todeschini M, Cavinato RA, et al. Mesenchymal stromal cells and kidney transplantation: pretransplant infusion protects from graft dysfunction while fostering immunoregulation. *Transpl Int* 2013;26(9):867–78.
- [192] Hutchinson JA, Riquelme P, Sawitzki B, Tomiuk S, Miqueu P, Zuhayra M, et al. Cutting edge: immunological consequences and trafficking of human regulatory macrophages administered to renal transplant recipients. *J Immunol* 2011;187(5):2072–8.
- [193] Hombach AA, Kofler D, Rappl G, Abken H. Redirecting human CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells from the peripheral blood with pre-defined target specificity. *Gene Ther* 2009;16(9):1088–96.
- [194] Pierini A, Iliopoulou BP, Peiris H, Pérez-Cruz M, Baker J, Hsu K, et al. T cells expressing chimeric antigen receptor promote immune tolerance. *JCI Insight* 2017;2(20):e92865.
- [195] Boardman DA, Philippeos C, Fruhwirth GO, Ibrahim MAA, Hannen RF, Cooper D, et al. Expression of a chimeric antigen receptor specific for donor HLA class I enhances the potency of human regulatory T cells in preventing human skin transplant rejection. *Am J Transplant* 2017;17(4):931–43.
- [196] Noyan F, Zimmermann K, Hardtke-Wolenski M, Knoefel A, Schulde E, Geffers R, et al. Prevention of allograft rejection by use of regulatory T cells with an MHC-specific chimeric antigen receptor. *Am J Transplant* 2017;17(4):917–30.
- [197] Yoon J, Schmidt A, Zhang AH, Königs C, Kim YC, Scott DW. DW FVIII-specific human chimeric antigen receptor T-regulatory cells suppress T- and B-cell responses to FVIII. *Blood* 2017;129(2):238–45.