

Immunomodulation and Mechanism of Transplantation Immune Tolerance Induced by Glucocorticoids

Jiongbo Liao^{1,2,3}, Kun Shao^{1,2,3}, Xiao Wang^{2,3}, Xianghui Wang^{1*}, Guangwei Liu^{2,3*}

¹Renal Transplantation Center, Rui Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai

²Department of Immunology, School of Basic Medical Sciences, Fudan University, Shanghai

³Biotherapy Research Center, Fudan University, Shanghai

Email: *wxh4270@sina.com, *liugw@fudan.edu.cn

Received: Dec. 4th, 2013; revised: Dec. 18th, 2013; accepted: Dec. 25th, 2014

Copyright © 2014 Jiongbo Liao et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. In accordance of the Creative Commons Attribution License all Copyrights © 2014 are reserved for Hans and the owner of the intellectual property Jiongbo Liao et al. All Copyright © 2014 are guarded by law and by Hans as a guardian.

Abstract: Glucocorticoids (GCs) are potent steroidal anti-inflammatory drugs and immunosuppressants, which are widely used in severe infection, shock, autoimmune diseases, organ transplantation and other diseases. GCs have played a fundamental role in the field of organ transplantation, including induction of immune tolerance, maintenance of immunosuppression and therapy for graft rejection. They act on various cells, and regulate metabolism, cell growth and differentiation. The modulatory mechanisms of GCs are very complex. Through the classic cytoplasmic glucocorticoid receptor (GCR) signaling pathway, it can regulate the transcription of DNA. And, it also has rapid effects on immunity via non-genomic mechanisms. This review summarized the current progresses of immunomodulation and mechanisms of glucocorticoids on the transplantation immune tolerance.

Keywords: Glucocorticoid; T Cell Development and Differentiation; Immunologic Homeostasis; Immunomodulation

糖皮质激素诱导移植耐受的免疫细胞调控效应及机制

廖炯博^{1,2,3}, 邵琨^{1,2,3}, 王筱^{2,3}, 王祥慧^{1*}, 刘光伟^{2,3*}

¹上海交通大学附属瑞金医院肾脏移植中心, 上海

²复旦大学基础医学院免疫学系, 上海

³复旦大学生物治疗研究中心, 上海

Email: *wxh4270@sina.com, *liugw@fudan.edu.cn

收稿日期: 2013年12月4日; 修回日期: 2013年12月18日; 录用日期: 2013年12月25日

摘要: 糖皮质激素(Glucocorticoid; GC)是强有效的甾体类抗炎药和免疫抑制剂, 在重症感染、休克、自身免疫病和器官移植等疾病中广泛应用。在器官移植领域 GC 一直发挥着基础性作用, 它是器官移植围手术期免疫诱导必不可少的药物, 是经典免疫抑制维持三联方案的重要组成部分, 也是治疗急性排斥的首选用药。其作用广泛, 能调节代谢、细胞发育和分化; 作用机制复杂, 不仅有经典的细胞核糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor; GCR)信号通路调节 DNA 的转录, 还有其他多种快速作用机制调节细胞功能。本文对 GC 诱导移植免疫耐受的免疫细胞学调控效应及其机制做以简要综述。

关键词: 糖皮质激素; T 细胞发育、分化; 免疫稳态; 免疫调节

*王祥慧和刘光伟同为通讯作者。

1. 引言

1935 年第一种糖皮质激素(glucocorticoid; GC)——可的松(当时命名为化合物 E)被发现, 1948 年 Hench 和 Kendall 将足够量的人工合成的可的松应用于治疗类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis; RA), 并取得了巨大的成功, 之后 GC 的抗炎作用在临床上得到了广泛的证实, 更多的 GC 被人工合成^[1]。1954 年, Murry 做了世界第一例同卵双生兄弟间的肾移植手术, 获得成功, 开辟了器官移植的新纪元^[2], 但移植术后的免疫排斥问题一直困扰着移植科医生。1955 年 Hume 在肾移植中使用了 GC, 使同种移植有了新的进展。之后虽然更多强有效的免疫抑制剂被发现, 但依然没有改变 GC 在移植免疫的基础性作用。

GC 被广泛地应用于器官移植的免疫诱导、免疫维持及冲击治疗, 但关于其分子细胞学机制并未完全阐明。本文就近几年 GC 在诱导移植免疫耐受中的细胞学调控效应的研究进展进行简要综述。

2. GC 在诱导器官移植免疫耐受中的作用

GC 广泛应用于实体器官移植领域, 目前多数医院在肾移植术中予以甲基泼尼松龙(methylprednisolone; MP)500 mg + 单克隆抗体或多克隆抗体免疫诱导治疗, 术后第 2、3 天给予 MP 6 mg/kg 静脉滴注, 之后快速减量, 一周后改用泼尼松(prednisone; Pred)口服, 到术后 2 周减量到维持剂量, 通常为 Pred 5~10 mg, 1 次/天^[3,4]。目前, 维持期主要的免疫抑制方案为 GC + 霉酚酸酯/钠 + 环孢素/他克莫司, GC 作为其中重要的组成部分, 在出现亚临床排斥表现的时候, 因其不具有肾毒性而常被优先考虑增加剂量^[4]。在临床诊断或经皮移植肾穿刺活检证实为急性排斥的病例中, GC 冲击治疗是首选的治疗方案, 对多数细胞介导的急性排斥有效, 常以 MP 500 mg 持续冲击治疗 2~3 天, 再转换至维持剂量口服^[5]。GC 冲击治疗也常被用来治疗其他实体器官移植术后的急性排斥。然而, 长期使用 GC 可引起诸多不良反应, 如皮质醇增多症、骨质疏松、肌肉萎缩、消化系统溃疡以及各种机会性感染等, 目前国际上多个移植医院正在尝试撤除激素的方案, 对伴有严重 GC 相关并发症的患者, 撤除 GC 可带来明显临床获益, 但普通患者的长期临床获益仍有待评估^[6]。肝移植术后免疫反应强度较肾移植弱, 目前国

内多于肝移植术后早期撤除 GC, 还有不少医院正在尝试完全无 GC 方案^[7]。在肝移植受者中维持期 GC 的使用已明显减少, 但它目前仍是术后急性排斥的首选治疗药物。移植抗宿主病(graft-versus-host disease; GVHD)是异基因造血干细胞移植术后常见的并发症, 亦可见于少数肝移植受者, 发病机制不明确, 目前糖皮质激素仍是该病的一线治疗药物, 推荐 II-IV 度 GVHD 初次给药剂量为 MP 2 mg/kg/day 或等量的其他 GC, 单药治疗完全缓解可达 25%~45%^[8]。此外, GC 因为影响糖代谢而导致糖尿病, 但在小鼠胰岛细胞移植中, 预先予以 GC 处理能明显提高胰岛细胞移植的效果, GC 预处理组其胰岛素分泌明显较对照组增加, 白介素(interleukin; IL)-8、巨噬细胞趋化蛋白(macrophage chemotactic pntein; MCP)-1 及组织因子(tissue factor; TF)分泌较对照组明显减少^[9]。

3. GC 诱导免疫耐受的分子基础

目前已知 GC 主要是通过糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor; GCR)发挥作用(见图 1)。GCR 包括三个重要的结构域, 氨基端的免疫原性结构域、中间的 DNA 结合结构域以及羧基端的配体结合结构域。GCR 基因通过转录后剪接, 至少可产生两种可编码的 mRNA, 最终可表达 GCR α 、GCR β 等多种亚型。GCR α 介导主要的免疫效应, 而 GCR β 可与前者结合, 并抑制其功能。有研究表明, GCR β 水平与 GC 的耐药性成正相关, 因此可能介导了 GC 治疗后的耐药性的产生^[10]。

GCR 还受到伴侣蛋白的调节, 在不存在配体的状态下, GCR α 在胞浆内与热休克蛋白(heat shock proteins; HSPs)结合形成一种大的复合体, 这一结构阻碍了 GCR α 对 DNA 的作用。与 GC 结合后, GCR 的结构发生变化, 使 HSPs 与 GCR α 分离, GC-GCR 复合体易位进入细胞核, 在细胞核内直接或间接地作用于特异性 DNA 位点, 继而启动或抑制基因转录。此外, GC-GCR 复合物还能作用于相关转录因子(transcription factor; TF)和 TF 的辅助因子, 影响基因转录^[11]。

上述基因效应阐述了 GC 作用的主要机制, 但是大剂量冲击治疗时的受体无饱和现象以及给药后快速疗效的发生机制仍未被阐明。目前的研究发现可能

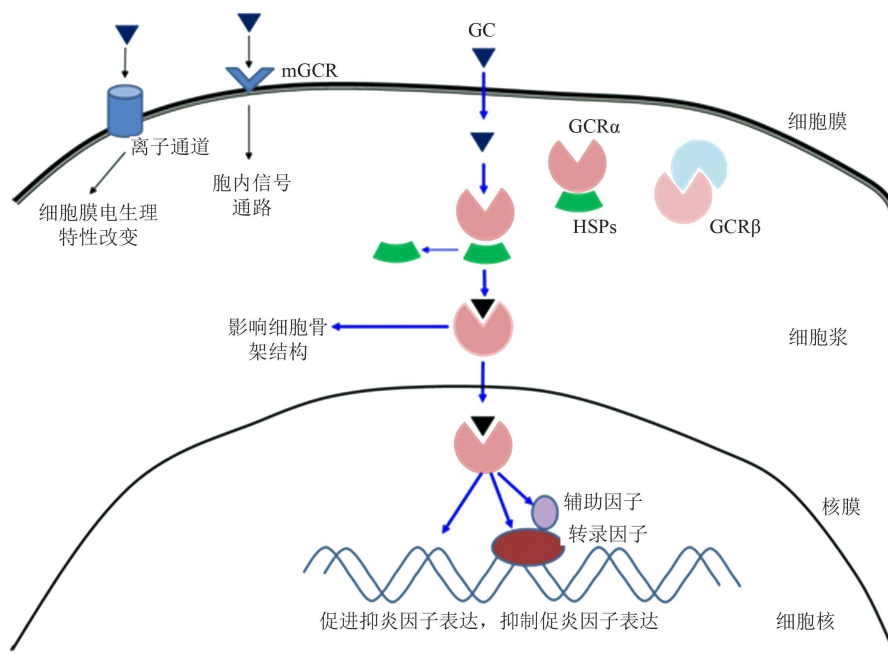


Figure 1. Glucocorticoids (GCs) and its receptor regulatory mechanism
图 1. 糖皮质激素(GC)及其受体调控的分子机理

与以下三种机制有关：1) GC 非特异性直接作用于细胞脂膜改变其理化特性，或作用于膜上的离子通道改变细胞的电生理特性；2) 包膜上可能存在一种特异性膜表面糖皮质激素受体(membrane-bound glucocorticoid receptors; mGCR)，进一步通过信号通路引起非基因效应和基因效应；3) 胞浆内存在与 GCR 相结合的蛋白分子，介导非基因效应的发生^[12]。最近有研究发现 GC 还能通过 GCR 途径使细胞骨架蛋白动态重组，从而改变 T 细胞极化，影响活化 T 细胞的功能和形态^[13]。

4. GC 诱导免疫耐受的适应性免疫调控作用及机制

T 细胞是介导移植排斥的主要效应细胞，多数急性排斥为 T 细胞介导，临床上多以减弱 T 细胞反应作为治疗的重点(表 1)。研究显示，地塞米松(dexamethasone; Dex)通过下调 Scr 家族 Lck 的表达，抑制 Lck 与 IP3 受体的促钙信号作用^[14]。钙离子是 T 细胞活化增殖所必需的第二信使，且 T 细胞受体(T cell receptor; TCR)的激活程度与内质网钙的释放成正比，因而 Dex 通过下调 Lck、抑制钙信号进而抑制 T 细胞的激活。另外有研究发现 GC 能通过抑制 IP3 依赖的钙信号来促进 T 细胞自体吞噬^[15]。GC 还能诱导 T 细胞凋亡，Tosa

Table 1. The regulatory effects of Glucocorticoids (GCs)-GCR pathways on immune cells
表 1. 糖皮质激素-受体途径对免疫细胞的调控效应

T 细胞	抑制 T 细胞活化 ^[14] ，影响 T 细胞形态 ^[13] ，促进自噬 ^[15] 、凋亡 ^[16] ，诱导调节性 T 细胞产生 ^[18]
B 细胞	影响 B 细胞发育分化 ^[22,23] ，促进 B 细胞凋亡 ^[24]
树突状细胞	减少树突细胞数量 ^[25,26] ，抑制树突细胞抗原提呈能力 ^[27] ，诱导免疫耐受型树突细胞产生 ^[28]
巨噬细胞	抑制巨噬细胞趋化 ^[29] ，诱导巨噬细胞凋亡 ^[30] ，增强 2 型巨噬细胞功能 ^[31]
中性粒细胞	抑制中性粒细胞凋亡 ^[32] 、趋化 ^[33] ，诱导骨髓来源抑制细胞产生 ^[34]

等发现小鼠予以 Dex 治疗后其胸腺中 T 细胞死亡相关基因(T-cell death-associated gene; TDAG)8 表达明显增加^[16]。进一步的研究显示 TDAG8 表达的增加比 Dex 诱导的凋亡早发生，而在 γ 射线诱导的 T 细胞凋亡中，TDAG8 的表达并没有增加。用 TDAG8 过表达的转基因小鼠进一步的研究表明，TDAG8 能加速 Dex 诱导的胸腺细胞凋亡，而对 TCR 或 γ 射线诱导的凋亡无影响；并且对 TDAG 转基因小鼠给予 Dex 刺激后，促进 T 细胞半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(Caspase)-3、8、9 激活^[16]。GC 的促凋亡效应被有效地应用于血液系统恶性肿瘤的治疗^[17]，在移植免疫中 GC 的作用更为复杂。德国学者检测了活检证实的移植肾排斥病例中予

以 MP 冲击治疗后调节性 T 细胞(regulatory T cells; Tregs)的变化^[18]。研究显示, MP 冲击治疗不能增加 CD4⁺CD127^{low/+}Foxp3⁺Tregs 在外周血淋巴细胞中的比例,但其亚群比例发生了明显变化,具有最强抑制功能的 HLA-DR^{high}(人类白细胞抗原 II 类基因区 DR 亚区的表达产物)CD45RA⁻Tregs 的比例明显增加,而未致敏 HLA-DR⁻CD45RA⁺ Treg 比例明显较少,从而增加了循环池中 Treg 的抑制功能。这也可能是 GC 冲击治疗的机制之一。GC 还能够通过非基因机制调节细胞骨架结构^[13]。GC 处理后效应 T 细胞会迅速改变自身极化形态,进而表现为迁移能力减弱并阻碍其与抗原提呈细胞(antigen presenting cell; APC)的相互作用。细胞骨架重构是 ERM(ezrin-radixin-moesin)蛋白家族介导的, Dex 处理后 ERP 蛋白磷酸化,使细胞结构强度增加,变形能力减弱。在这一非基因效应中, PLC 活性起着重要作用, GC 通过抑制 PLC 活性,使 T 细胞去极化和 ERM 磷酸化。体内实验也观察到 T 效应细胞有相同的形态学改变。毫无疑问 TCR 信号和 GCR 信号都能独立地诱导 T 细胞凋亡,但在两者同时被激活时则发生了相互拮抗的效应^[19]。研究显示 Dex 处理后淋巴器官的 GC 诱导的亮氨酸拉链蛋白(glucocorticoid-induced leucine zipper; Gilz)表达增加,并且后者能选择性地保护抗 CD3 单克隆抗体刺激后的 T 细胞凋亡^[20]。进一步研究显示,在小鼠胸腺细胞中 GC 诱导的 caspase-8 的激活能是 Gilz 与泛素样小分子修饰因子(small ubiquitin-like modifier, SUMO)-1 结合,保护了 Gilz 免受蛋白酶体降解^[21]。

在抗体介导的移植排斥中, GC 的治疗效果较差,但长期慢性治疗中 GC 可能通过影响 B 细胞的发育分化而在诱导免疫耐受中发挥重要的作用(表 1)。研究显示生理剂量 Dex 能下调幼 B 淋巴细胞系 NALM-6 的 CD10/NEP 表达,并呈时间、剂量依赖性,撤除后可有部分可逆性^[22]。由于正常 B 淋巴细胞分化与 CD10/NEP 下调相关,可以推断 GC 可能在 B 淋巴细胞的发育分化中起调节作用。还有研究显示,予以高剂量 Dex(40 mg/day)治疗能引起循环中 B 细胞激活因子(B cells activating factor of the TNF ligand family; BAFF)及其编码 mRNA 的显著减少。BAFF 属于肿瘤坏死因子(umor necrosis factor; TNF)家族,能调节 B 细胞的存活及成熟、抗体生成和免疫球蛋白转换^[23]。另外,

GC 能通过上调 CD40L 的表达,使 B 淋巴细胞免疫球蛋白发生同种异型转换,这一效应可被抗 CD40L 抗体阻断,而 GCR 拮抗剂米非司酮能消除 CD40L 表达的上调和免疫球蛋白的同种异型转换^[35]。较高剂量的 GC 能诱导 B 淋巴细胞凋亡^[24]。其中 CD10⁺CD19⁺B 细胞对 GC 特别敏感,成熟 B 细胞表达 IgD 对 GC 耐受,而 GCR 受体拮抗剂米非司酮能阻断这一效应。

5. GC 诱导免疫耐受的天然免疫调控作用及机制

天然免疫细胞在移植免疫中也占有重要的作用,它不仅提呈抗原、启动免疫应答,还能够负调控免疫应答,维持免疫耐受。GC 有强大的抗炎作用,可诱导产生各种耐受型天然免疫细胞(表 1)。

树突状细胞(Dendritic Cell; DC)是已知功能最为强大的 APC,能摄取、加工处理和提呈抗原,也是唯一能激活初始 T 细胞的 APC。在移植免疫中,供者来源的过路 DC 将其表面的主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex; MHC)或抗原肽-MHC 分子复合物直接提呈给受者,激活受者 T 效应细胞,并产生免疫应答,该机制被认为在移植早期的急性排斥反应中起重要作用。而受者来源的 DC 对供者抗原的间接识别机制在移植物慢性排斥中起重要作用。体外实验证实 Dex 抑制骨髓前体细胞向 pDC 的分化,增加 pDC 的凋亡,从而使小鼠次级淋巴组织和肝脏中浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid dendritic cells; pDC)的细胞数量显著减少^[26]。大剂量 GC 冲击治疗(MP 1 g/d)后外周血白细胞数量增加, pDC 和髓样树突状细胞(myeloid dendritic cells; mDC)几乎消失, mDC 的数量在 8 天后恢复到接近正常水平, pDC 数量亦有所增加但不如 mDC 明显^[25]。DC 作为主要的 APC 是移植免疫中的重要一环, GC 冲击治疗后 DC 数量减少阻碍了抗原提呈,是治疗急性排斥的机制之一,目前在实体器官移植领域围手术期应用大剂量 GC 进行免疫诱导仍是一个共识。GC 能使 DC 细胞表面的 MHC II 分子以及共刺激分子表达较少, IL-6、IL-12、TNF- α 等细胞因子分泌减少,而吞噬能力增强,总体来说 GC 处理后的 DC 是一种未成熟表型,抗原捕获能力强、抗原提呈能力弱、刺激 T 细胞能力减弱。这其中的机制可能是 GC 通过诱导 κ B 抑制剂(I κ B),

后者与核转录因子(nuclear transcription factor; NF)- κ B结合,阻止了NF- κ B相关的基因转录。此外,钙信号在DC功能调节中也发挥了重要作用,GC能通过上调 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换体的表达并增加其活性来发挥快速免疫调节功能^[36]。GC还能诱导产生免疫耐受型DC,参与移植免疫耐受。GCR通过诱导Gilz的产生,使DC向耐受型转化,而树突细胞特异性转录因子(DC-specific transcript; DC-SCRIPT)则通过抑制GCR活性维持免疫平衡,DC-SCRIPT基因敲除小鼠中GCR依赖的Gilz表达明显增加^[28]。综上,GC能抑制DC的抗原提呈能力,减少共刺激分子的表达,减弱其促炎因子分泌能力,增加抑炎因子的分泌,从而诱导产生耐受型DC进一步作用于T细胞,减少Th1细胞反应,促进Treg的产生;大剂量的GC还能使DC的产生减少,凋亡增加。

巨噬细胞(macrophage; Mph)在移植免疫中也发挥重要作用,它不仅介导了移植器官缺血再灌注和急性排斥中的二次组织损伤,而且是慢性排斥中介导促纤维化的主要因素(表1)。单核细胞及Mph在不同激活状态下可发挥促炎效应和抑炎效应。体外实验显示,Dex能增加小鼠Mph2细胞内活性氧簇(reactive oxygen species; ROS)的产生,使Mph2的功能增强,进而抑制T细胞分泌干扰素(interferon; IFN)- γ 和IL-1;小鼠体内实验也显示,Dex能上调Mph ROS的产生,并以ROS依赖的方式诱导Treg产生^[31]。因此,Dex能通过增强Mph ROS的产生,进一步介导免疫负调节作用。另一方面,人外周血单核细胞给予Dex处理后可见明显的Annexin V染色和电镜观察下的凋亡,并伴随着死亡受体CD95及其配体CD95L的表达上调,该现象呈剂量依赖性;给予抗CD95L单克隆抗体干预能消除Dex诱导的单核细胞的凋亡;而给予GCR受体拮抗剂米非司酮不仅能减少单核细胞凋亡,还能下调CD95/CD95L的表达和caspase-8、caspase-3的激活^[30]。这说明CD95/CD95L自分泌或旁分泌机制可能介导了Dex诱导的单核细胞凋亡。此外,体外实验显示10 nM的氟替卡松能使人单核细胞的粘附能力下降,甲酰化肽受体(formyl-peptide receptor; FPR)表达上调,吞噬能力明显增加,而ROS减少,且不诱导自发凋亡;FPR的表达上调使其自发迁移以及向fMLP(N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine)的迁移能力

明显增强,而ROS的减少使其对星状孢子素诱导的凋亡具有保护效应,从而通过其抗氧化和吞噬效应减少炎症反应造成的组织损伤^[29]。

中性粒细胞的死亡会诱导释放多种促炎因子和趋化因子,从而进一步加重组织损伤(表1)。Dex能通过增加髓内髓细胞白血病1分子(myeloid cell leukemia-1; Mcl-1)、X连锁凋亡抑制蛋白(X-linked inhibitor of apoptosis protein; XIAP)的水平抑制多种凋亡下游途径,进而抑制中性粒细胞的凋亡,降低细胞死亡引起的二次炎症反应的发生^[32]。另外,GC还能诱导产生骨髓来源抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells; MDSC)。MDSC是一群异质性细胞,在肿瘤个体中广泛存在,能抑制肿瘤免疫,而最新研究提示在创伤情况下内源性GC能诱导产生MDSC,降低了小鼠死亡率^[34]。在肾缺血再灌注损伤中,Dex能通过抑制硝酰基负离子来减少中性粒细胞细胞间粘附分子(intercellular adhesion molecule; ICAM)-1的表达和肾脏局部的浸润^[33]。除此以外,目前关于粒细胞在移植免疫中的作用仍不明确。

6. 结语

总之,从目前的研究结果显示,GC作为强效的免疫抑制剂,能抑制APC的功能、减少APC的数量,减少移植后抗原的直接识别途径和间接识别途径,从而抑制免疫激活;还能通过抑制T效应细胞功能、促进T细胞凋亡、调节B细胞的成熟与抗体分泌,从而抑制免疫反应;此外,GC能作用于天然免疫细胞,诱导产生耐受型DC和耐受型Mph,间接地诱导Treg产生,从而维持免疫耐受状态(表1)。

项目基金

国家自然科学基金面上项目(No. 31171407; 81273201)和上海市科委基础研究重点项目(No. 12JC1400900)。

参考文献 (References)

- [1] Hillier, S.G. (2007) Diamonds are forever: The cortisone legacy. *The Journal of endocrinology*, **195**, 1-6.
- [2] Tullius, S.G. and Murray, J.E. (2013) A life of curiosity, humanism, and persistence. *American Journal of Transplantation*, **13**, 5-6.
- [3] Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work

- Group (2009) KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*, **9**, 1-155.
- [4] Halloran, P.F. (2004) Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *The New England Journal of Medicine*, **351**, 2715-2729.
- [5] Filler, G., Huang, S.H. and Sharma, A.P. (2011) Steroid-resistant acute allograft rejection in renal transplantation. *Pediatric Nephrology*, **26**, 651-653.
- [6] Knight, S.R. and Morris, P.J. (2010) Steroid avoidance or withdrawal after renal transplantation increases the risk of acute rejection but decreases cardiovascular risk. A meta-analysis. *Transplantation*, **89**, 1-14.
- [7] Pirenne, J., Aerts, R., Koshiba, T., et al. (2003) Steroid-free immunosuppression during and after liver transplantation—A 3-yr follow-up report. *Clinical Transplantation*, **17**, 177-182.
- [8] Deeg, H.J. (2007) How I treat refractory acute GVHD. *Blood*, **109**, 4119-4126.
- [9] Lund, T., Fosby, B., Korsgren, O., et al. (2008) Glucocorticoids reduce pro-inflammatory cytokines and tissue factor in vitro and improve function of transplanted human islets *in vivo*. *Transplant International*, **21**, 669-678.
- [10] Gross, K.L., Lu, N.Z. and Cidowski, J.A. (2009) Molecular mechanisms regulating glucocorticoid sensitivity and resistance. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **300**, 7-16.
- [11] Zen, M., Canova, M., Campana, C., et al. (2011) The kaleidoscope of glucocorticoid effects on immune system. *Autoimmunity Reviews*, **10**, 305-310.
- [12] Buttgereit, F. and Scheffold, A. (2002) Rapid glucocorticoid effects on immune cells. *Steroids*, **67**, 529-534.
- [13] Muller, N., Fischer, H.J., Tischner, D., et al. (2013) Glucocorticoids induce effector T cell depolarization via ERM proteins, thereby impeding migration and APC conjugation. *Journal of Immunology*, **190**, 4360-4370.
- [14] Harr, M.W., Rong, Y., Bootman, M.D., et al. (2009) Glucocorticoid-mediated inhibition of Lck modulates the pattern of T cell receptor-induced calcium signals by down-regulating inositol 1,4,5-trisphosphate receptors. *The Journal of Biological Chemistry*, **284**, 31860-31871.
- [15] Harr, M.W., McColl, K.S., Zhong, F., et al. (2010) Glucocorticoids downregulate Fyn and inhibit IP(3)-mediated calcium signaling to promote autophagy in T lymphocytes. *Autophagy*, **6**, 912-921.
- [16] Tosa, N., Murakami, M., Jia, W.Y., et al. (2003) Critical function of T cell death-associated gene 8 in glucocorticoid-induced thymocyte apoptosis. *International Immunology*, **15**, 741-749.
- [17] Thompson, E.B. (2008) Stepping stones in the path of glucocorticoid-driven apoptosis of lymphoid cells. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, **40**, 595-600.
- [18] Seissler, N., Schmitt, E., Hug, F., et al. (2012) Methylprednisolone treatment increases the proportion of the highly suppressive HLA-DR(+)-Treg-cells in transplanted patients. *Transplant immunology*, **27**, 157-161.
- [19] Erlacher, M., Knoflach, M., Stec, I.E., et al. (2005) TCR signaling inhibits glucocorticoid-induced apoptosis in murine thymocytes depending on the stage of development. *European Journal of Immunology*, **35**, 3287-3296.
- [20] D'Adamio, F., Zollo, O., Moraca, R., et al. (1997) A new dexamethasone-induced gene of the leucine zipper family protects T lymphocytes from TCR/CD3-activated cell death. *Immunity*, **7**, 803-812.
- [21] Delfino, D.V., Spinicelli, S., Pozzesi, N., et al. (2011) Glucocorticoid-induced activation of caspase-8 protects the glucocorticoid-induced protein Gilz from proteasomal degradation and induces its binding to SUMO-1 in murine thymocytes. *Cell Death and Differentiation*, **18**, 183-190.
- [22] Cupic, B., Breljak, D. and Gabrilovac, J. (2005) Receptor-mediated down-regulation of neutral endopeptidase (NEP; EC 3.4.24.11; CD10) on immature B lymphocytes by dexamethasone. *International Journal of Molecular Medicine*, **15**, 1023-1031.
- [23] Youinou, P. and Pers, J.O. (2010) The late news on baff in autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*, **9**, 804-806.
- [24] Lill-Elghanian, D., Schwartz, K., King, L., et al. (2002) Glucocorticoid-induced apoptosis in early B cells from human bone marrow. *Experimental Biology and Medicine*, **227**, 763-770.
- [25] Suda, T., Chida, K., Matsuda, H., et al. (2003) High-dose intravenous glucocorticoid therapy abrogates circulating dendritic cells. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **112**, 1237-1239.
- [26] Abe, M. and Thomson, A.W. (2006) Dexamethasone preferentially suppresses plasmacytoid dendritic cell differentiation and enhances their apoptotic death. *Clinical Immunology*, **118**, 300-306.
- [27] Truckenmiller, M.E., Princiotta, M.F., Norbury, C.C., et al. (2005) Corticosterone impairs MHC class I antigen presentation by dendritic cells via reduction of peptide generation. *Journal of Neuroimmunology*, **160**, 48-60.
- [28] Hontelez, S., Karthaus, N., Looman, M.W., et al. (2013) DC-SCRIPT regulates glucocorticoid receptor function and expression of its target GILZ in dendritic cells. *Journal of Immunology*, **190**, 3172-3179.
- [29] Ehrchen, J., Steinmuller, L., Barczyk, K., et al. (2007) Glucocorticoids induce differentiation of a specifically activated, anti-inflammatory subtype of human monocytes. *Blood*, **109**, 1265-1274.
- [30] Schmidt, M., Luger, N., Luger, A., et al. (2001) Role of the CD95/CD95 ligand system in glucocorticoid-induced monocyte apoptosis. *Journal of Immunology*, **166**, 1344-1351.
- [31] Kraaij, M.D., van der Kooij, S.W., Reinders, M.E., et al. (2011) Dexamethasone increases ROS production and T cell suppressive capacity by anti-inflammatory macrophages. *Molecular Immunology*, **49**, 549-557.
- [32] Saffar, A.S., Dragon, S., Ezzati, P., et al. (2008) Phosphatidylinositol 3-kinase and p38 mitogen-activated protein kinase regulate induction of Mcl-1 and survival in glucocorticoid-treated human neutrophils. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **121**, 492-498.
- [33] Takahira, R., Yonemura, K., Fujise, Y., et al. (2001) Dexamethasone attenuates neutrophil infiltration in the rat kidney in ischemia/reperfusion injury: The possible role of nitroxyl. *Free Radical Biology & Medicine*, **31**, 809-815.
- [34] Zhang, K., Bai, X., Li, R., et al. (2012) Endogenous glucocorticoids promote the expansion of myeloid-derived suppressor cells in a murine model of trauma. *International Journal of Molecular Medicine*, **30**, 277-282.
- [35] Jabara, H.H., Brodeur, S.R. and Geha, R.S. (2001) Glucocorticoids upregulate CD40 ligand expression and induce CD40L-dependent immunoglobulin isotype switching. *The Journal of Clinical Investigation*, **107**, 371-378.
- [36] Heise, N., Shumilina, E., Nurbaeva, M.K., et al. (2011) Effect of dexamethasone on Na⁺/Ca²⁺ exchanger in dendritic cells. *American Journal of Physiology, Cell Physiology*, **300**, C1306-1313.