

T淋巴细胞亚群在移植物抗宿主病中的研究进展

黄欣¹, 王小超^{2*}, 王敏¹, 唐彩练¹

¹右江民族医学院研究生学院, 广西 百色

²右江民族医学院附属医院血液科, 广西 百色

收稿日期: 2024年8月29日; 录用日期: 2024年9月23日; 发布日期: 2024年10月8日

摘要

移植物抗宿主病(GVHD)是异基因造血干细胞移植后的主要并发症, 主要源于移植物中的免疫活性细胞(特别是T淋巴细胞)对宿主组织发动免疫攻击所引起, 是导致移植后复发及死亡的主要原因之一。因此, 早期预测及识别GVHD, 可以更好地提供干预措施, 有助于提高患者的生存率并改善预后。本文主要探讨T淋巴细胞亚群中的CD4⁺ T细胞、CD8⁺ T细胞以及NK细胞在GVHD免疫方面中的意义及相关性。

关键词

移植物抗宿主病, 异基因造血干细胞移植, T淋巴细胞亚群, NK细胞

Research Progress of T Lymphocyte Subsets in Graft-Versus-Host Disease

Xin Huang¹, Xiaochao Wang^{2*}, Min Wang¹, Cailian Tang¹

¹Graduate School, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

²Department of Hematology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

Received: Aug. 29th, 2024; accepted: Sep. 23rd, 2024; published: Oct. 8th, 2024

Abstract

Graft-versus-host disease (GVHD) is a major complication after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, which is mainly caused by the immune attack of the grafted cells (especially T lymphocytes) on the host tissue, and is one of the main causes of recurrence and death after

*通讯作者。

文章引用: 黄欣, 王小超, 王敏, 唐彩练. T 淋巴细胞亚群在移植物抗宿主病中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(10): 98-104. DOI: 10.12677/acm.2024.14102625

transplantation. Therefore, early prediction and identification of GVHD can provide better interventions to improve patient survival and prognosis. This paper mainly discusses the significance and correlation of CD4⁺ T cells, CD8⁺ T cells and NK cells in T lymphocyte subsets in GVHD immunity.

Keywords

Graft-Versus-Host Disease, Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, T Lymphocyte Subsets, NK Cells

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

异基因造血干细胞移植(Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, allo-HSCT)在白血病、骨髓增生异常综合征、骨髓纤维化、淋巴瘤、重型地中海贫血等血液系统疾病的治疗中扮演着越来越重要的角色[1]。然而, 移植物抗宿主病仍然是异基因造血干细胞移植后最严重的并发症之一[2]。尽管移植技术和相关管理策略不断进步, GVHD 仍然是移植后发病率和死亡率升高的重要因素之一[3]。据报道, 在 HLA 完全匹配的同种异体造血干细胞移植中, 急性移植物抗宿主病(Acute Graft-versus-Host Disease, aGVHD)的发生率约为 30%~50%, 导致移植后死亡率高达 20% [4] [5]。慢性移植物抗宿主疾病(Chronic-Graft-versus-Host Disease, cGVHD)是同种异体移植后最常见的长期并发症, 发生率为 30%至 70% [6], 严重影响患者的长期生存率和生活质量。

2. 移植物抗宿主病与免疫紊乱

首次描述 GVHD 的症状是在 1956 年, 当时有报道指出, 经致死性辐射并接受同种异体脾细胞治疗后的小鼠出现了腹泻和皮肤病变, 并最终死亡[7]。Billingham 将 GVHD 的发生归结为三个必要条件: 移植物中必须含有免疫活性细胞; 宿主必须具有供体细胞中未表达的组织抗原; 宿主必须无法产生有效的免疫反应来清除移植物中的细胞[8]。另外, 移植物抗白血病(GVL)是 allo-HSCT 在治疗血液系统恶性肿瘤方面取得成功的关键因素, 这种效应依赖于供体 T 细胞识别并消除受体体内的肿瘤细胞的能力。然而, 这种强大的免疫反应也可能导致 GVHD 的发生, 即移植前准备方案中使用的化疗或放疗方案造成了受体损伤, 随即导致异体供者移植物中的 T 淋巴细胞被激活, 这些 T 细胞可识别 HLA 和宿主细胞上组织相容性抗原的差异[9]。随后, 供体 T 细胞和其他免疫效应细胞会分泌多种炎性细胞因子, 包括 TNF- α 、IFN- γ 、IL-13、IL-5 等, 最后导致临床观察到的广泛的组织损伤[10], 主要影响胃肠道、肝脏和皮肤。在移植后免疫耐受的形成和维持需要供体来源的 CD4⁺调节性 T 细胞(Regulatory T cells, Tregs)以及效应 CD4⁺ T 细胞(Conventional T cells, Tcons)和 CD8⁺ T 细胞之间的平衡重建[11]。因此, 为了更好地早期识别 GVHD, 改善临床结果, 并降低移植患者的患病率及致死率, 我们可以进一步寻找可预测的标记物, 以早期指导治疗方案并为特定治疗的干预措施提供相关检验依据。

3. 移植物抗宿主病与 T 淋巴细胞亚群

3.1. CD4⁺ T 淋巴细胞亚群

CD4⁺ T 淋巴细胞亚群, 通常被称为辅助 T 细胞, 是免疫系统中的核心成员, 在适应性免疫反应的精

密调控中发挥着至关重要的作用。这些细胞不仅能够精准地识别并应答特定的抗原刺激,还在抵御病原体入侵或清除肿瘤细胞的过程中,指挥和协调 B 细胞及细胞毒性 T 细胞等免疫细胞的行动。然而,在严重的 GVHD 中 CD4⁺ T 细胞会异常识别并攻击宿主体内的正常组织,触发强烈的免疫反应,导致组织损伤,成为 GVHD 发病机制的关键因素。

调节性 T 细胞是 CD4⁺ T 细胞中一个特定的亚群,其特征是 CD25 和转录因子 Foxp3 的高表达及组成性表达,在调节适应性免疫和维持耐受性方面发挥着关键作用[12]。研究表明,GVHD 的发生和严重程度与 Foxp3⁺ CD4⁺ CD25⁺ Treg 的绝对数量和频率的减少密切相关[13]。此外,接受供体 Foxp3⁺ Treg 数量较高的移植的患者发生 GVHD 的风险较低[14]。Tregs 具有抑制功能,能够防止异基因和自体抗原反应性 T 细胞的激活与扩增,从而有助于减轻 GVHD 的发生及自身免疫病的发展。2003 年 Edinger 及其团队[15]利用不匹配的小鼠模型揭示, Tregs 能够通过抑制同种异体供体 T 细胞的过度增殖且并不影响供体 T 细胞的激活状态或其细胞溶解功能,有效遏制 GVHD 发生。几乎在同一时期, Jones 等学者[16]进一步确认了 Tregs 的应用时机,他们在半相合的动物模型中早期输注扩增的 Tregs,结果表明有效调节严重的 aGVHD,防止其爆发,但与此同时过早地输注 Tregs 可能会减弱同种异体移植所带来的 GVL 效应,从而影响患者的长期生存率。随后他们使用主要组织相容性复合体(MHC)匹配而次要组织相容性抗原(mHA)不匹配的小鼠模型,在移植/肿瘤攻击后 10 天输注供体来源的 Tregs,结果显示既可以增加 GVL 效应,又能提高存活率。动物模型的初步研究表明, Tregs 可以在保留 GVL 效应的同时减轻 GVHD,但这一结果因肿瘤类型而异[17]。然而,以上研究均基于不同处理方案的动物模型,这可能导致结果的差异,因为不同肿瘤系的清除难易程度也各不相同。Zhang 等人[18]测试了一种更接近人类肿瘤的小鼠模型,即更具侵袭性且代表人类髓系白血病的肿瘤细胞系,结果发现, Tregs 的输注会通过抑制应答 T 细胞增殖和促炎细胞因子的产生来损害 GVL 效应。但在不同的肿瘤系中得到不同的结果,这种差异凸显了所涉及肿瘤性质的重要性,因为它们的生物学特征(如侵袭性和位置)可能会影响 Tregs 介导的 GVL 抑制效果。

在临床中, Tregs 与 GVHD 存在着重要关联,因此评估 GVHD 发作前后的 Tregs 输注情况对评估 GVL 具有重要意义。Tregs 的输注对预防或治疗 GVHD 至关重要,但维持 GVL 效应的维持需要患者体内循环中存在 Tcon,所以 Tregs/Tcons 比率对于维持 GVHD GVL 反应之间的平衡有着重要作用。此外供体 Tregs 或 Tcons 细胞输注的时间是相关联的。例如,在预防性治疗中,可以在移植或 Tcons 输注前两到四天给予 Treg 输注,这样可以在体内继续扩增 Tregs,从而减少所需的输注量,这既可以预防 GVHD 又能保留 GVL 效应[19]。虽然大多数研究都集中于预防性使用 Tregs 来防止 GVHD,但也有一些试验探讨了晚期 Tregs 输注对 GVHD 治疗的潜力。嵌合抗原受体(CAR)已被用于产生抗原特异性 Tregs,以促进移植耐受性,这种方法可能允许使用较小剂量的细胞,并降低广泛和非特异性免疫抑制的风险。目前,CD19 靶向的 CAR-T 细胞已获批准并成功用于治疗 B 细胞恶性肿瘤。因此,一些研究正在生成并评估了 CD19 靶向 CAR-Treg 抑制 B 细胞的同时延缓 GVHD 的潜力。Bolivar-Wagers 等人[20]使用 MHC 完全不匹配的 allo-HSCT 小鼠模型,测试了含有人类 CD19 CAR 构建体的小鼠中的 Tregs,结果表明这种 Tregs 可导致 B 细胞发育不全,但不会引发全身性毒性,在 aGVHD 小鼠模型中,他们观察到存在人类 CD19 靶点的情况下,这种 CAR-Treg 通过减少 Tcons 产生的促炎细胞因子,并增加 Tregs 的 Tregs/Tcons 比率(尤其是在结肠中,结肠是 aGVHD 的关键靶器官),有效地抑制了 aGVHD。CAR-Treg 细胞表现出抗原特异性的杀伤能力,这种能力依赖于穿孔素而不是颗粒酶 B (GZB)的产生,从而能够直接靶向 CD19 + 肿瘤细胞并减少体内淋巴瘤细胞的生长[20]。然而,需要更多研究来确定此类输注的治疗效果。为了优化移植中 Tregs 给药的治疗效果,未来的研究应该集中在改进输注 Tregs 的来源和评估它们对介导 GVHD 的抗原的特异性,同时保持 GVL 反应。因此,研究 Tregs 与 GVHD 发生发展的关系将会是 GVHD 研究的新方向。

3.2. CD8⁺ T 淋巴细胞亚群

CD8⁺ T 淋巴细胞, 又称为细胞毒性 T 淋巴细胞(Cytotoxic T Lymphocytes, CTLs), 是适应性免疫系统的关键组成部分, 主要负责识别并清除病毒感染的细胞、癌变细胞以及其他受损或异常的细胞。CD8⁺ T 细胞通过其表面的 CD8 分子与主要组织相容性复合体 I 类(MHC-I)分子结合, 从而识别并杀死携带特定抗原的靶细胞。在 aGVHD 中, CD8⁺ T 细胞直接识别并杀伤表达不匹配的 MHC-I 类分子的宿主细胞, 这个过程涉及到 CTL 的活化、增殖及迁移至靶组织, 最终通过释放穿孔素、颗粒酶 B 等细胞毒性介质诱导靶细胞凋亡。此外 CD8⁺ T 细胞在 GVHD 中形成的记忆反应可能加剧后续的免疫攻击, 导致疾病的慢性化。过度活化的 CD8⁺ T 细胞不仅直接损伤宿主组织, 还能通过分泌促炎细胞因子(如 IFN- γ 、TNF- α)来促进炎症反应, 从而加重组织损伤。胃肠道(GI)通常是 GVHD 的目标, Jarosch 及其同事[21]在研究中收集了多方面的数据集, 首先在三个时间点获得 HSCT 患者的活检样本: 筛查时、GVHD 发病时和发病后 1 周以上, 活检样本根据 GVHD 严重程度分为轻度(0~1 期)或重度(2~4 期)GVHD 病例, 并使用 GI 活检的单细胞 RNA 测序(scRNA-seq)评估浸润性免疫细胞群, 观察到与对照病例相比, 患者样本中的单核细胞、CD4 记忆细胞和 CD8 活化 T 细胞增加, 而 B 细胞、浆细胞和肥大细胞则减少。此外与轻度 GVHD 患者相比, 重度 GVHD 患者样本中的 CD8 活化 T 细胞和 Tregs 也有所增加[22], 随后又采用了一种多参数组织切片成像方法芯片细胞术(ChipCytometry), 结果发现与轻度 GVHD 样本相比, 重度 GVHD 样本确实显示出更多的 CD8⁺ T 细胞浸润, 而 Treg 的浸润没有明显增加, 胃肠道中克隆扩增的 CD8 活化 T 细胞似乎是严重 GI-GVHD 的重要介质。然而, 克隆扩增的 CD8⁺ T 细胞如何诱导严重的 GI-GVHD 以及 Treg 如何与 CD8⁺ T 细胞之间的关系仍不清楚。此外, 微生物群或微生物衍生代谢物对 GVHD 严重程度的影响尚未完全探索。为了阐明这些观点, 进一步的研究是有必要的, 包括大型前瞻性队列研究和精心设计的动物模型。综上所述, CD8⁺ T 细胞在 aGVHD 的病理机制中可能发挥着核心作用, 而有关 CD8⁺ T 细胞与 GVHD 的研究较少, 需要更多的关注与研究。

3.3. CD3⁺ T 细胞

CD3⁺ T 细胞是免疫系统的一种关键细胞类型, 归属于 T 淋巴细胞家族。CD3 是 T 细胞表面的一个复合蛋白, 它是 T 细胞受体(TCR)复合物的一部分, 对于 T 细胞功能发挥着重要作用。CD3⁺ T 细胞在移植后 1 至 1.5 年才达到正常水平。欧洲血液和骨髓移植协会(EBMT)的一项研究指出, 在匹配的非亲属供者外周血干细胞移植中, CD3⁺ T 细胞剂量 $> 3.5 \times 10^8/\text{kg}$ 会致使严重 aGVHD 的风险显著增加[23]。另外, Pei Yao Jiang [24]的研究针对供体移植物的淋巴细胞亚群对 314 例接受大剂量 CD34⁺干细胞单倍体外周血干细胞移植的受者预后的作用进行了分析, 发现 CD3⁺ T 细胞剂量 $\geq 2.96 \times 10^8/\text{kg}$ 组患者 aGvHD 发生率明显高于 CD3⁺ T 细胞剂量 $< 2.96 \times 10^8/\text{kg}$ 组。由此可见, 通过提前检测 CD3⁺ T 细胞的水平, 可以起到预警 GVHD 的作用, 有助于及早实施干预和管理。

4. 移植物抗宿主病与 NK 细胞

NK 细胞(Natural Killer Cells, NK cells)是人体免疫系统的一类重要的先天性淋巴细胞, 占外周血淋巴细胞的 5%~15%, 他们能够在无需预刺激或抗原活化的情况下, 直接杀伤某些病毒感染的细胞、肿瘤细胞或其他应激状态下的异常细胞, 因而在免疫监视、抗肿瘤和抗病毒感染等方面发挥着关键作用。移植后 NK 细胞是第一个恢复的淋巴细胞[25], 基于 CD16 和 CD56 的表面表达, 在外周血中鉴定出 5 种 NK 细胞群, 其中两种主要是调节性(CD56bright/CD16-)和典型性(CD56dim/CD16+)。经典 NK 细胞占正常循环细胞群的 90%以上, 含有穿孔素和富含颗粒酶的颗粒, 可以直接裂解病毒感染的细胞和肿瘤细胞。而调节性 NK 细胞(CD56bright/CD16-)不具有细胞毒性, 但会分泌包括 IFN- γ 、TNF、IL-10 和 GM-CSF 在

内的细胞因子[26]。NK 细胞已被证明是在 T 细胞耗尽的 allo-HSCT 中消除白血病细胞的主要效应细胞。

NK 细胞与 aGVHD 之间的关系是多方面的,既包括在某些条件下促进 aGVHD 的形成,也存在抑制 aGVHD 的潜力,具体取决于多种因素,包括供者与受者的 HLA 配型、NK 细胞的活性状态以及 NK 细胞受体的表达模式等。供体 NK 细胞可能通过抑制或靶向同种异体反应性 T 细胞来帮助预防 GVHD。然而也有其他研究表明调节性 NK 细胞分泌炎症性细胞因子可以激活 T 细胞并促进 GVHD [27]。2014 年,Choi 等[28]人通过在 41 例诊断为活动性/难治性血液系统恶性肿瘤(主要为 AML)的患者中输注来自动员白细胞的供体来源的 NK 细胞,中位剂量为 $2.0 \times 10^8/\text{kg}$,在移植后的中位 8 个月时,发现有 22% 的病例中出现 aGVHD;在移植后的中 3.3 个月时,有 24% 的病例发生 cGVHD。Ziwei Zhou 等人[29]通过分析了接受首次充足 T 细胞的同种异体造血干细胞移植的 128 例血液恶性肿瘤患者,并应用预防、调理等处理措施后,分别于移植后 30、60、90、135 和 180 天采集外周血 NK 细胞,结果发现 NK 细胞恢复较快的患者(移植后 30 天 NK 细胞计数[NK30] $> 165/\mu\text{L}$,移植后 60 天 NK 细胞计数[NK60] $> 265/\mu\text{L}$),aGVHD 发生率均较低,但早期 NK 细胞恢复与 cGVHD 之间无相关性。但由于移植的结果涉及多个因素,如年龄、移植来源、供体类型等,因此早期 NK 细胞重建对非 T 细胞耗尽的 allo-HSCT 预后的影响仍然存在争议,仍需进一步研究去明确。

5. 小结

在众多淋巴细胞亚群中,T 细胞作为介导细胞免疫与体液免疫的关键调节效应细胞,其活化过程是 GVHD 发生和发展的重要环节,T 细胞的恢复与 GVHD 的出现密切相关。Tregs 在 allo-HSCT 后建立耐受性,以及通过抑制同种异体反应性 T 细胞反应来防范 GVHD 具有关键意义,因此,输注 Tregs 作为潜在的 GVHD 预防与治疗手段,已经逐步成为相关研究的热点。NK 细胞在移植后能发挥关键的抗肿瘤和抗感染作用,是 GVL 作用的重要效应细胞,其数量与比例对于判断患者的预后具有积极的引导价值。在半相合外周血干细胞移植中,较高的 $\text{CD}3^+$ T 细胞剂量会带来 aGVHD 的高风险和 NK 细胞重构水平的降低。未来,精心把控移植物中淋巴细胞亚群的组成可能会降低 aGVHD 的风险,并且有助于优化移植结果。另外,免疫重建与 GVHD 以及预后转归紧密相关,实时动态对淋巴细胞亚群进行免疫监测以及开展免疫调控治疗十分必要,对血液病患者骨髓移植后的免疫功能恢复和重建具有一定的指导作用。

基金项目

2024 年右江民族医学院研究生创新计划项目(YZCXJH2023014)。

参考文献

- [1] Norkin, M. and Wingard, J.R. (2017) Recent Advances in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *F1000Research*, **6**, 870. <https://doi.org/10.12688/f1000research.11233.1>
- [2] Jagasia, M., Arora, M., Flowers, M.E.D., Chao, N.J., McCarthy, P.L., Cutler, C.S., *et al.* (2012) Risk Factors for Acute GVHD and Survival after Hematopoietic Cell Transplantation. *Blood*, **119**, 296-307. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-364265>
- [3] Apostolova, P. (2024) GVHD: Bile Duct Stem Cells under Attack. *Blood*, **144**, 805-807. <https://doi.org/10.1182/blood.2024025790>
- [4] Zeiser, R. and Blazar, B.R. (2017) Acute Graft-Versus-Host Disease—Biologic Process, Prevention, and Therapy. *New England Journal of Medicine*, **377**, 2167-2179. <https://doi.org/10.1056/nejmra1609337>
- [5] Chow, E.J., Cushing-Haugen, K.L., Cheng, G., Boeckh, M., Khera, N., Lee, S.J., *et al.* (2017) Morbidity and Mortality Differences between Hematopoietic Cell Transplantation Survivors and Other Cancer Survivors. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 306-313. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.68.8457>
- [6] Bos, S., Breeckmans, H., Vanstapel, A., Sacreas, A., Geudens, V., Willems, L., *et al.* (2022) Pulmonary Graft-Versus-Host Disease and Chronic Lung Allograft Dysfunction: Two Sides of the Same Coin? *The Lancet Respiratory Medicine*,

- 10, 796-810. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(22\)00001-7](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(22)00001-7)
- [7] Barnes, D.W.H., Corp, M.J., Loutit, J.F. and Neal, F.E. (1956) Treatment of Murine Leukaemia with X Rays and Homologous Bone Marrow: Preliminary Communication. *BMJ*, **2**, 626-627. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.4993.626>
 - [8] Billingham, R.E. (1966) The Biology of Graft-versus-Host Reactions. *The Harvey Lectures*, **62**, 21-78.
 - [9] Couriel, D., Caldera, H., Champlin, R. and Komanduri, K. (2004) Acute Graft-versus-Host Disease: Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. *Cancer*, **101**, 1936-1946. <https://doi.org/10.1002/cncr.20613>
 - [10] Brinkman, R.R., Gasparetto, M., Lee, S.J., Ribickas, A.J., Perkins, J., Janssen, W., *et al.* (2007) High-Content Flow Cytometry and Temporal Data Analysis for Defining a Cellular Signature of Graft-versus-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **13**, 691-700. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2007.02.002>
 - [11] Alho, A.C., Kim, H.T., Chammas, M.J., Reynolds, C.G., Matos, T.R., Forcade, E., *et al.* (2016) Unbalanced Recovery of Regulatory and Effector T Cells after Allogeneic Stem Cell Transplantation Contributes to Chronic GVHD. *Blood*, **127**, 646-657. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-10-672345>
 - [12] Sakaguchi, S. (2004) Naturally Arising CD4⁺ Regulatory t Cells for Immunologic Self-Tolerance and Negative Control of Immune Responses. *Annual Review of Immunology*, **22**, 531-562.
 - [13] Matsuoka, K., Kim, H.T., McDonough, S., Bascug, G., Warshauer, B., Koreth, J., *et al.* (2010) Altered Regulatory T Cell Homeostasis in Patients with CD4⁺ Lymphopenia Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Journal of Clinical Investigation*, **120**, 1479-1493. <https://doi.org/10.1172/jci41072>
 - [14] Miura, Y., Thoburn, C.J., Bright, E.C., Phelps, M.L., Shin, T., Matsui, E.C., *et al.* (2004) Association of Foxp3 Regulatory Gene Expression with Graft-Versus-Host Disease. *Blood*, **104**, 2187-2193. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-03-1040>
 - [15] Edinger, M., Hoffmann, P., Ermann, J., Drago, K., Fathman, C.G., Strober, S., *et al.* (2003) CD4⁺CD25⁺ Regulatory T Cells Preserve Graft-versus-Tumor Activity While Inhibiting Graft-Versus-Host Disease after Bone Marrow Transplantation. *Nature Medicine*, **9**, 1144-1150. <https://doi.org/10.1038/nm915>
 - [16] Jones, S.C., Murphy, G.F. and Korngold, R. (2003) Post-Hematopoietic Cell Transplantation Control of Graft-Versus-Host Disease by Donor CD4⁺25⁺ T Cells to Allow an Effective Graft-versus-Leukemia Response. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **9**, 243-256. <https://doi.org/10.1053/bbmt.2003.50027>
 - [17] Pacini, C.P., Soares, M.V.D. and Lacerda, J.F. (2024) The Impact of Regulatory T Cells on the Graft-versus-Leukemia Effect. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1339318. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1339318>
 - [18] Zhang, P., Tey, S., Koyama, M., Kuns, R.D., Olver, S.D., Lineburg, K.E., *et al.* (2013) Induced Regulatory T Cells Promote Tolerance When Stabilized by Rapamycin and IL-2 *In Vivo*. *The Journal of Immunology*, **191**, 5291-5303. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1301181>
 - [19] Martelli, M.F., Di Ianni, M., Ruggeri, L., Falzetti, F., Carotti, A., Terenzi, A., *et al.* (2014) HLA-Haploidentical Transplantation with Regulatory and Conventional T-Cell Adoptive Immunotherapy Prevents Acute Leukemia Relapse. *Blood*, **124**, 638-644. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-564401>
 - [20] Bolivar-Wagers, S., Loschi, M.L., Jin, S., Thangavelu, G., Larson, J.H., McDonald-Hyman, C.S., *et al.* (2022) Murine CAR19 Tregs Suppress Acute Graft-versus-Host Disease and Maintain Graft-versus-Tumor Responses. *JCI Insight*, **7**, e160674. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.160674>
 - [21] Jarosch, S., Köhlen, J., Ghimire, S., Orberg, E.T., Hammel, M., Gaag, D., *et al.* (2023) Multimodal Immune Cell Phenotyping in GI Biopsies Reveals Microbiome-Related T Cell Modulations in Human GvHD. *Cell Reports Medicine*, **4**, Article ID: 101125. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101125>
 - [22] Hayase, E. and Jenq, R.R. (2023) New Insights about Immune Populations in Gastrointestinal GvHD. *Cell Reports Medicine*, **4**, Article ID: 101126. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101126>
 - [23] Czerw, T., Labopin, M., Schmid, C., Cornelissen, J.J., Chevallier, P., Blaise, D., *et al.* (2016) High CD3⁺ and CD34⁺ Peripheral Blood Stem Cell Grafts Content Is Associated with Increased Risk of Graft-versus-Host Disease without Beneficial Effect on Disease Control after Reduced-Intensity Conditioning Allogeneic Transplantation from Matched Unrelated Donors for Acute Myeloid Leukemia—An Analysis from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Oncotarget*, **7**, 27255-27266. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8463>
 - [24] Jiang, P., Yu, F., Xu, X., Cai, Y., Yang, J., Tong, Y., *et al.* (2023) Impact of Lymphocyte Subsets of Grafts on the Outcome of Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Cell Transplantation*, **32**, 63752396. <https://doi.org/10.1177/09636897231157054>
 - [25] Davison, G.M., Opie, J.J., Davids, S.F.G., Mohammed, R. and Novitzky, N. (2024) Early Recovery of Natural Killer Cells Post T-Cell Depleted Allogeneic Stem Cell Transplantation Using Alemtuzumab “in the Bag”. *Transplant Immunology*, **84**, Article ID: 102045. <https://doi.org/10.1016/j.trim.2024.102045>
 - [26] Roex, M.C.J., Wijnands, C., Veld, S.A.J., van Egmond, E., Bogers, L., Zwaginga, J.J., *et al.* (2021) Effect of

-
- Alemtuzumab-Based T-Cell Depletion on Graft Compositional Change in Vitro and Immune Reconstitution Early after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Cytotherapy*, **23**, 46-56. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2020.08.003>
- [27] Russo, A., Oliveira, G., Berglund, S., Greco, R., Gambacorta, V., Cieri, N., *et al.* (2018) NK Cell Recovery after Haploidentical HSCT with Posttransplant Cyclophosphamide: Dynamics and Clinical Implications. *Blood*, **131**, 247-262. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-05-780668>
- [28] Choi, I., Yoon, S.R., Park, S., Kim, H., Jung, S., Jang, Y.J., *et al.* (2014) Donor-derived Natural Killer Cells Infused after Human Leukocyte Antigen-Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation: A Dose-Escalation Study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **20**, 696-704. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.01.031>
- [29] Zhou, Z., Liu, X., Zhang, X., Wen, S., Hua, H., Wang, Z., *et al.* (2023) Impact of Early Natural Killer Cell Reconstitution on the Outcomes of T Cell-Replete Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Journal of Inflammation Research*, **16**, 2993-3008. <https://doi.org/10.2147/jir.s416708>