

Extrakorporale Photochemotherapie-Wirkmechanismus und klinische Anwendungen – Schwerpunkt Transplantationsmedizin

ECP-Symposium, Heidelberg 24. 6. 2006

Extracorporeal Photochemotherapy-Mode of Action and Clinical Application – Main Focus Transplantation Medicine

Autoren

J. Hyun, A. Enk

Institut

Hautklinik, Universitätsklinikum Heidelberg

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2006-944759
Akt Dermatol 2006; 32:
436–439 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Alexander Enk
Geschäftsführender Direktor
der Universitätsklinik
Voßstraße 2, 69115 Heidelberg
alexander.enk@med.uni-
heidelberg.de

Einleitung

Am 24. 6. 2006 versammelten sich internationale Experten im Rahmen eines Symposiums zum Thema „Extrakorporale Photochemotherapie – Wirkmechanismus und klinische Anwendungen – Schwerpunkt Transplantationsmedizin“ in Heidelberg. Ziel des Symposiums war es, Neuerungen im Verständnis des Wirkmechanismus der ECP und neue klinische Indikationen der Öffentlichkeit zu präsentieren. Zu diesem Zweck war es gelungen, einen erlesenen Kreis aus Grundlagenforschern und klinischen Anwendern in Heidelberg zu versammeln.

Im Eingangsvortrag referierte Prof. Dr. Peter H. Kramer vom Deutschen Krebsforschungszentrum, Heidelberg, über das Verhalten der T-Zellen und deren Rolle in apoptotischen Prozessen **„Life and Death of a T-cell“**:

CD95 zählt zu den Schlüsselmolekülen in der Induktion der Apoptose peripherer T-Zellen und bei inflammatorischen Prozessen. CD95 L – auch als Fas Ligand bezeichnet – ist ein Typ II transmembranäres Protein, welches zu der TNF (Tumor Nekrose Faktor) Rezeptor Superfamilie gehört. Zwei Signaltransduktionswege sind bisher bekannt. Beiden Schritten geht eine Bindung von einem Fas Liganden an einen Fas Rezeptor (FasR) voraus mit konsekutiver Phosphorylierung von FADD, welches wiederum seinerseits eine Bindung mit Caspase 8 eingeht. Der nachgeschaltete Signaltransduktionsweg funktioniert über eine weitere Aktivierung von Caspasen. FADD und Caspase 8 bilden zusammen mit CD95 den „death inducing signaling complex“ (DISC).

Die Funktion und die Wirkungsweise des „DISC“ bezüglich der Sensitivität und Resistenz gegenüber der Apoptose wird im Nachfolgenden genauer erläutert. Insgesamt können Zellen nach ihrer Apoptoseantwort in zwei Klassen unterteilt werden. Zu Typ I zählen solche Lymphozyten, die über ausreichende Caspaseaktivität verfügen, so

dass sie nach Rekrutierung über „DISC“ die direkte Caspase-Kaskade aktivieren und somit die Apoptose direkt initiieren.

Im Gegensatz dazu gibt es die als Typ II klassifizierbaren Zellen, die nur eine geringe Menge an Caspase 8 und „DISC“ rekrutieren und die Apoptose über den mitochondrialen Weg induzieren. Generell ist die nachfolgende Internalisierung über Caspase 8 und „DISC“ und Translokation von ebenfalls auf der Zellmembran befindlichen Mikrodomänen wichtig, da dadurch ihrerseits über weitere Signalketten die Apoptose induziert wird. Bei Störungen der Membran kommt es zu einer Blockierung der Apoptoseinduktion. Die genauen Signaltransduktionswege sind nicht ganz geklärt (Abb. 1).

Proapoptotisch wirkt auch das Annexin I, welches zur „Annexin“-Familie der Calcium- und Phosphat-bindenden Proteine gehört. 1996 entdeckte Hirata et al. Annexin I in Neutrophilen [1] und berichtete über den proapoptotischen Effekt. In kultivierten Rattenthymuszellen konnte bei exogener Zufuhr von Annexin I eine reduzierte Zellnekrose und vermehrte Zellapoptose durch Modulation der zytosolischen Phospholipase (PLA) und Inhibition der anti-apoptotischen Prostaglandine (z. B. PGE) [2] festgestellt werden. Untersuchungen der Apoptosevorgänge in Neutrophilen, die mit Annexin I inkubiert wurden, konnten weiterhin deutliche intrazelluläre Calciumeinströme bei gleichbleibendem Inositolphosphat und Sauerstoffmetabolismus zeigen [3]. Auch die Apoptose in Jurkat T Lymphozyten ist assoziiert mit dieser Calcium- und Caspase-abhängigen Externalisierung von Annexin I auf der Plasma-Membranoberfläche, deren weitere Auswirkungen aber nicht ganz geklärt sind [4].

Es gibt Anhalt für die mögliche Inhibierung des Reifungsprozesses der dendritischen Zellen durch Annexin I. Unreife dendritische Zellen führen wiederum zur Prävention der T-Zellaktivierung und fördern die Entwicklung der suppressi-

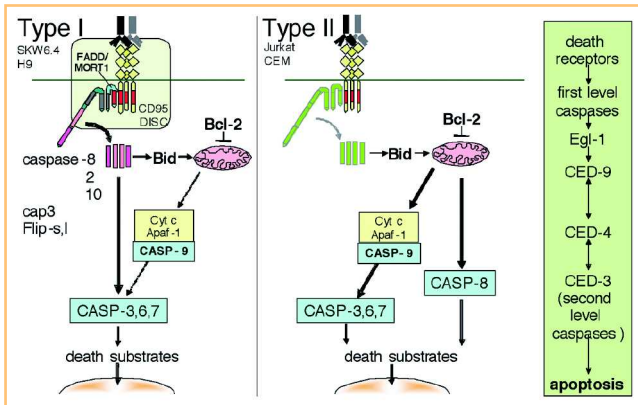


Abb. 1 Darstellung des CD95 vermittelten Signaltransduktionsweg (Quelle: P. H. Krammer et al. DKFZ, Heidelberg).

ven T-regulatorischen (Treg) Zellen. Somit scheint Annexin I auch eine besondere Bedeutung bei der Entstehung von Toleranzmechanismen zuzukommen.

Der zweite Vortrag wurde von Herrn Prof. Dr. Dreger gehalten, dem Leiter der Sektion Allogene Stammzelltransplantation an der Medizinischen Klinik V der Universitätsklinik Heidelberg. Das Thema lautete „Preis der ungerichteten Immuntherapie: Graft-versus-host-disease-Pathophysiologie, Prophylaxe und Therapie“:

Seit 30 Jahren wird die allogene Stammzelltransplantation (SCT) bei verschiedenen hämatologischen Grunderkrankungen angewendet. Dabei handelt es sich um eine Transplantation von Stammzellen, bei der je nach Spender die allogene (= fremd), autologe (= eigen) und auch „Mini“-SCT unterschieden werden. Bei der Mini-SCT handelt es sich um eine allogene SCT, bei der die Konditionierung mit deutlich geringeren immunsupprimierenden Dosen erfolgt.

Das Prinzip der allogenen Stammzelltransplantation ist der Aufbau eines hämatopoetischen Chimerismus mit dem Ziel der kompetenten immunologischen Abwehr. Unmittelbar nach Stammzelltransplantation kann es zu dem gewünschten Graft-versus-Tumor/Leukämie-Effekt (GvL) oder zur unerwünschten Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD) kommen. Bei der GvHD werden zwei Formen unterschieden: Die akute und die chronische GvHD (Tab. 1, 2, 3). Die akute GvHD kann bereits unmittelbar postoperativ auftreten. Definitionsgemäß sind Abstoßungsreaktionen innerhalb von 100 Tagen nach der Knochenmarkstransplantation gemeint. Initial zeigt sich häufig ein Erythem an den Handflächen und Fußsohlen. Das Ausmaß der Hautbeteiligung, der Leberbeteiligung mit cholestatischem Ikte-

Tab. 1 Gradeinteilung der akuten GvHD [8]

Grad-einteilung	Haut-beteiligung	Leber-beteiligung	Magen-Darm-beteiligung
I	Erythem < 50 %	0	0
II	Erythem > 50 %	Bilirubin 2 – 3 mg/dl	Diarrhö < 1000 ml/d
III		Bilirubin > 3 mg/dl	Diarrhö > 1000 ml/d
IV	Epidermolyse		Diarrhö > 1000 ml/d Tenesmen

Tab. 2 Klassifikation der chronischen GvHD: limitierte Form der chronischen GvHD

Gradeinteilung	Hautbeteiligung	Leberbeteiligung
I	Lokalisierte Hautbeteiligung	0
II	s. o.	Hepatische Dysfunktion

rus und erhöhten Leberwerten sowie der Darmbeteiligung durch schleimig-wässrige Durchfälle, krampfartige Schmerzen oder Ileus ist für die Prognose entscheidend. Auch bei der chronischen GvHD sind vor allem Haut und Leber betroffen. Hierbei handelt es sich um einen schleichenden autoimmunen Prozess, der unter Umständen alle Organe betreffen kann. Die Behandlung der GvHD erfolgt mit der Intensivierung der systemischen Immunsuppression. Zur First-line-Therapie zählen Glukokortikoide, Calcineurin Inhibitoren wie Ciclosporin oder Tacrolimus, optional zusammen mit Mycophenolat Mofetil, low-dose Methotrexat oder ATG (Anti-human T-Lymphozyten Immunglobuline).

Die pathophysiologische Grundlage der GvHD ist vor allem durch die immunologische Inkompatibilität der Major und Minor Histokompatibilität zwischen Spender und Empfänger, sowie deren T-Zellinteraktion begründet. Lokale inflammatorische Zytokine, wie sie zum Beispiel bei der CMV-Infektion eine Rolle spielen, können die GvHD triggern.

Zur Minimierung der GvHD dient im Vorfeld eine genaue Spenderselektion, worauf neben der HLA Klasse II auch die HLA Klasse I Testung auf DNA Ebene durchgeführt wird. Weitere Relevanz spielen HLA-A, -B, -C Alleldifferenzen, sog. Minor Histokompatibilitäts-Antigene und deren Polymorphismen. Man unterscheidet HLA identische Geschwister von „matched unrelated donors“ (MUDs), d.h. HLA nicht identische Personen, wonach sich auch die medikamentöse Prophylaxe mit Immunsuppressiva richtet. Zur suffizienten Behandlung bei „MUD's“ ist eine Vorbe-

Tab. 3 Klassifikation der chronischen GvHD: extensive chronische GvHD [9]

Gradeinteilung	Hautbeteiligung	Leberbeteiligung	Organbeteiligung
I	Generalisierte Hautbeteiligung	0	0
II	Lokalisierte Hautbeteiligung	hepatische Dysfunktion	0
IIIa	Grad I oder II	chron. aggressive Hepatitis zirrhotische Veränderungen	0
IIIb	Grad I oder II	chron. aggressive Hepatitis zirrhotische Veränderungen	Augenbeteiligung, mit red. Schirmer Test < 5 mm
IIIc	Grad I oder II	chron. aggressive Hepatitis zirrhotische Veränderungen	Drüsengewebe, wie Speicheldrüsen etc.
IIId	Grad I oder II	chron. aggressive Hepatitis zirrhotische Veränderungen	Beteiligung jedes anderen Organs

handlung mit ATG sinnvoll, auch ein „graft engineering“ mit T-Zell Depletion kann durchgeführt werden. Hierbei richtet sich je nach CD Oberfläche eine ex-vivo (CD6, CD52, CD34+) oder in-vivo (CD52) T-Zelldepletion.

Der GvHD liegen verschiedene Mechanismen zu Grunde. Ferrara et al. [5] führte die GvHD ursächlich auf einen „Zytokinsturm“ zurück. Hierbei kommt es zu einer übermäßigen Immunantwort, die über Interaktionen von multiplen Zytokinen und inflammatorischen Mediatoren mit T-Zellen, vor allem T-regulatorischen Zellen und antigenpräsentierenden Zellen, vermittelt wird.

Der genaue Mechanismus ist bisher noch nicht geklärt. Potenziell führt aber der „Zytokinsturm“ zur Zerstörung von Geweben. Weiterhin spielt wahrscheinlich die Ausbildung von FoxP3, einem Transkriptionsfaktor, eine Rolle. FoxP3 wird vor allem in sog. regulatorischen T-Zellen exprimiert. Es zeigte sich, dass Patienten mit allogener oder autologer GvHD im Gegensatz zu Patienten ohne GvHD eine deutlich erniedrigte FoxP3 mRNA Expression im peripheren Blut und in mononukleären Zellen aufweisen. Es konnte sogar eine negative Korrelation der FoxP3 Expression zur Schwere der GvHD gesehen werden [6]. Wo und welche Rolle FoxP3 im Detail spielt, ist noch nicht geklärt.

Ferner scheinen vom Spender stammende unreife dendritische Zellen (antigenpräsentierende Zellen = APC), die sich nach der allogenen Transplantation entwickeln [7], das GvHD-Risiko zu senken.

Frau Prof. Rita Carsetti aus dem Research Center Ospedale Bambino Gesù, Rome, Italy, berichtete über neue Erkenntnisse der **„Analysen von peripherem Blut und mononukleären Zellen nach chronischer Herz- und Lungenabstoßungsreaktion“**:

Extrakorporale Photopherese scheint eine gute Alternative zur immunsuppressiven Therapie nach Herz- oder Lungentransplantation zu sein. Der genaue protektive Wirkmechanismus der ECP ist bis dato ungeklärt. Obwohl pro ECP-Zyklus jeweils nur 5% der peripheren Zellen behandelt werden, zeigten sich nachweislich positive Effekte auf die herz- und lungentransplantierten Patienten.

Anhand von vier lungen- und herztransplantierten Kindern, die vor und nach ECP serologisch untersucht wurden, konnten Erkenntnisse zum Wirkmechanismus der ECP gewonnen werden. Über Annexin V, einen proapoptotischen Marker, konnte die Apoptose der durch ECP behandelten Zellen nachgewiesen werden. Dabei zeigte sich eine post-ECP Überlebenszeit der T-Zellen von 48 Stunden. Im Gegensatz dazu wiesen Monozyten eine post-ECP Überlebenszeit von 24 Stunden auf. Welche Folgen diese unterschiedlichen Überlebenszeiten für den Pathomechanismus haben, wird derzeit untersucht.

Frau Carsetti konnte zeigen, dass apoptotische T-Zellen nach der Reinfusion durch dendritische Zellen aufgenommen und prozessiert werden. Diese Aufnahme von apoptotischen Zellen induziert sog. tolerisierende APC. Die „tolerisierenden“ dendritischen Zellen induzieren ihrerseits die Differenzierung der T-regulatorischen Zellen (Treg), welche im Blut der mit ECP behandelten Patienten gegenüber den herkömmlich immunsupprimierten Patienten messbar erhöht waren. Auch ein Jahr nach dem letzten ECP Zyklus ließen sich erhöhte T-reg-Werte messen, die noch über unbekannte Mechanismen eine Abstoßung des Transplantats zu verhindern scheinen.

„Experimentelle Studien, die den Wirkungsmechanismus der Photopherese aufschlüsseln“ wurden von Prof. Dr. Thomas Schwarz, Direktor der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Universitäts-Klinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, vorgestellt:

Die Grundvoraussetzung für die ECP ist die Reinfusion von Leukozyten nach Vorbehandlung mit 8-MOP und UVA Licht. Dieses vor mehr als 15 Jahren entwickelte Verfahren war ursprünglich nur für das kutane T-Zell-Lymphom bzw. Sézary Syndrom zugelassen und erfährt immer mehr eine Erweiterung seines Indikationsspektrums. Die genaue Wirkungsweise ist bis heute nicht bekannt.

ECP induziert Annexin V+/7VAAD-Apoptosen nahezu aller behandelter Leukozyten, die bei Reinfusion eine Transimmunisierung auslösen, d.h. Immunantwort gegen die malignen Zellen. Mithilfe eines Mausmodells wurde hinsichtlich der Kontaktsensibilisierung die Möglichkeit der Toleranzentwicklung dargestellt. Zunächst wurden die Mäuse mit Dinitrofluorobenzol (DNFB) kontaktsensibilisiert. Anschließend wurden Zellen aus der Milz und den Lymphknoten dieser Tiere in naive Mäuse injiziert. Nach experimenteller in vitro ECP-Behandlung der isolierten Lymphozyten und Injektion in naive Mäuse, zeigte sich eine Suppression der Kontaktsensibilisierung. Hingegen kam es zur unveränderten Ausprägung der Kontaktsensibilisierung, wenn die Injektion der Mäuse nur mit UVA oder 8-MOP behandelten Zellen erfolgte. Die Hemmung der Kontaktsensibilisierung ging verloren, wenn Lymphozyten vor ECP eine Depletion des CD11c+ aufwiesen, was hinweislich für eine Interaktionsstörung der antigenpräsentierenden Zellen ist. Dies impliziert, dass die antigenpräsentierenden Zellen das erste Ziel für die Photopherese sind. Diese zellvermittelte und antigenspezifische Suppression zeigt die Möglichkeit des „Toleranztransfers“ in naiven Tieren, die daraufhin dann adäquat auf das Hapten Oxazalon reagieren. Ein Verlust der Weitergabe der Toleranz konnte verzeichnet werden, sobald Lymphozytensubpopulationen eine Depletion von CD4+ oder CD25+ erfuhren, was hinweisend auf eine mögliche Induktion von CD4/CD25-positiven T-regulatorischen Zellen ist. Weniger als 100 000 unfractionierte Splenozyten können bereits ein naives Tier suffizient vor einer Kontaktsensibilisierung schützen. Zusammenfassend kann man sagen, dass reinfundierte ECP-behandelte Zellen Apoptose einleiten und damit hochspezifische T-regulatorische Zellen aktivieren. Weitere Untersuchungen zum Wirkmechanismus der T-regulatorischen Zellen sind weiterhin notwendig.

Prof. Mark L. Barr, Associate Professor of Surgery der University of Southern California, Keck School of Medicine, Los Angeles, CA berichtete über die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse der **„Photopherese als Prävention und Behandlung bei Herztransplantatabstoßungsreaktionen“**:

Basierend auf eingehenden Untersuchungen bei Affen wurde in einer Studie ECP bei high-risk Patienten, d.h. mit erhöhtem Level an spenderspezifischen HLA Antikörpern (PRA) angewandt. Es konnte eine deutliche Reduzierung der Antikörper und Verminderung der Abstoßungsrate erzielt werden.

In Folgestudien zeigten sich auch bei Reduktion der Steroiddosen und bei ECP-Monotherapie bei akuten Abstoßungsreaktionen bei Herztransplantierten Erfolge.

Die durchgeführten Untersuchungen sollten klären, inwieweit sich monatliche Photopheresen im Vergleich zu einer konventionellen Immunsuppressionstherapie bewähren. Der Erfolg wurde mit Reduktion der PRA und der mittels Sonographie ermittelten atherosklerotischen Veränderungen der Koronararterien gemessen. Bereits in frühen Stadien konnten Reduktionen der PRA sowie eine verminderte Zunahme der Intima der Koronararterien (als Ausdruck einer geringen Abstoßungsreaktion) bei ECP im Vergleich zur konventionellen Immunsuppressions-

therapie festgestellt werden. Diese Ergebnisse ließen sich sogar zwei Jahre nach Beendigung der Studie nachweisen.

Basierend auf diesen Ergebnissen wurde eine Multizenter-Studie durchgeführt, die den Einfluss der prophylaktischen Therapie mit ECP und die Inzidenz der akuten Abstoßungsreaktion unter ECP klären sollte. 60 erstmals Herztransplantierte wurden mittels Randomisierung mit einer konventionellen Immunsuppressionstherapie oder einer erst forcierten, dann reduzierten Photopherese behandelt. In der mittels ECP behandelten Gruppe wurde eine 2,13-fach erhöhte Abstoßungsfreiheit gegenüber der Standardgruppe erzielt.

Auch bei chronischen Herzabstoßungen wurde die Effektivität der ECP überprüft. Hierbei wurden in einer offenen Multizenter-Studie Patienten mit Grad IIIa der chronischen Herzabstoßung, hämodynamischen signifikanten Problematiken oder fehlgeschlagener vorangegangener Steroid- oder Antikörpertherapie eingeschlossen. Die Responderate war 53%. Ähnliche Arbeiten zeigten auch in der Therapie akuter Abstoßungsreaktionen bei Lungentransplantation bzw. früher Stadien der Bronchiolitis obliterans sowie bei Patienten mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn gute Erfolge.

In der Zukunft wird womöglich die ECP eine immer größere Rolle in der Transplantationsmedizin sowie bei Autoimmunerkrankungen spielen, zumal die Nebenwirkungen zu den herkömmlichen Therapieoptionen deutlich geringer ausfallen.

Einen weiteren wissenschaftlichen Beitrag leistete Frau Prof. Dr. Hildegard T. Greinix über „**Intensivierte Extrakorporale Photo-pherese in schweren Fällen der akuten Graft-versus-host-disease**“:

Die akute GvHD ist ein Hauptgrund für massive Verschlechterung des Krankheitsbildes und letztendlich auch für den Tod nach Stammzelltransplantation verantwortlich. Eine große Problematik stellt die therapieresistente bzw. steroidresistente akute GvHD dar, deren Therapie meist nur limitierten Erfolg zeigt. Nachdem sich die ECP in Studien für die Therapie der steroidresistenten, akuten GvHD als durchaus effektive Therapie erwiesen hat, wurde eine Phase II Studie initiiert. Patienten nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation wurden mit ECP bei gleichzeitiger Therapie mit den Standardimmunsuppressiva Cyclosporin A (CSA) und Prednison 2 mg/kg KG behandelt.

Die Durchführung der ECP erfolgte jede Woche an zwei aufeinander folgenden Tagen. Bei Erreichen eines möglichen, maximalen, klinischen Resultats wurde die ECP pausiert. Insgesamt wurden 59 Patienten im Zeitraum von 1996–2003 mit Steroidrefraktärer GvHD rekrutiert. Bereits bei einem Median von 4 Zyklen (Range = 1–13) wurde eine deutliche Besserung bis hin zur kompletten Resolution (CR) verzeichnet werden. Bei 82% der Patienten mit kutanem Befall sowie je 61% der Patienten mit Leber- und Darmbefall zeigte sich eine CR. Bei 86% der Patienten mit Grad II, 55% mit Grad III und 30% mit Grad IV der akuten GvHD hatten angesprochen. Nach 4 Jahren wurde die Mortalitätsinzidenz bei Patienten mit CR und der nicht auf die Therapie ansprechenden Patienten untersucht. Die Ratio betrug 14% zu 73%, wogegen die 4-Jahresüberlebensrate 59% zu 11% betrug.

ECP sollte ihren Einsatz als zusätzliche Therapie bei schweren Formen der Steroid-refraktären akuten GvHD bekommen. Weitere Untersuchungen über Langzeit-Resultate, Dauer der Graft-versus-Leukämie-Effekte nach Pausierung der Therapie müssen noch erhoben werden.

Abschließend referierte Dr. U. Hillen, Oberarzt der Universitäts-hautklinik Essen über „**Extrakorporale Photochemotherapie bei Graft-versus-host-disease**“:

Ca. 30–50% der Patienten mit allogener Stammzelltransplantation münden in eine chronische GvHD, wobei die Letalität 20–40% beträgt. Dieses Problem kann mit einer ECP signifikant verbessert werden. Interessanterweise werden bei der ECP nur ungefähr 5×10^9 Leukozyten mit einer photoaktiven Substanz behandelt und mit UVA bestrahlt, um dann konsekutiv dem Patienten zurückgeführt zu werden. Diese vergleichsweise kleine Zahl von behandelten Zellen induziert aber beachtliche klinische Resultate.

Der immunmodulatorische Effekt der ECP basiert demnach auf der Erhöhung der T-regs, die über noch unbekannte Mechanismen eine Abstoßung des Transplantats zu verhindern scheinen. Ferner werden antigenpräsentierende Zellen zu einer verminderten Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen und zur erhöhten Produktion von anti-inflammatorischen Zytokinen (z. B. IL-10) induziert. Dies führt zur verminderten Stimulation der T-Zell Antwort. Eine Deletion der CD8 T Effektor Zellen sowie die Induktion der T-regulatorischen Zellen ist außerdem beschrieben worden.

Zusammenfassung



Die oben geschilderten Erkenntnisse dokumentierten eindrücklich den hohen Stellenwert der ECP in der Therapie der akuten und chronischen GVHD. V.a. die neuen Erkenntnisse zum Wirkmechanismus über tolerisierende DC oder regulatorische T-Zellen sorgen dabei noch zusätzlich für neue Therapieansätze bei Erkrankungen wie Herz- und Lungentransplantationen. Weitere Studien und Analysen des Wirkmechanismus der ECP sind jedoch erforderlich, um den Stellenwert der ECP als Standardtherapie bei den o.g. Krankheitsbildern zu festigen.

Literatur

- Hirata F, Schiffman E, Venkatasubramanian K, Salomon D, Axelrod J. A phospholipase A2 inhibitory protein in rabbit neutrophils induced by glucocorticoids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 2533–2536
- Sakamoto T, Repasky WT, Uchida K, Hirata A, Hirata F. Modulation of cell death pathways to apoptosis and necrosis of H2O2-treated rat thymocytes by lipocortin I. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 220: 643–647
- Solito E, Kamal AM, Russo-Marie F, Buckingham JC, Marullo S, Perretti M. A novel calcium-dependent proapoptotic effect of annexin 1 on human neutrophils. *FASEB J* 2003; 17: 1544–1546
- Arur S, Uche UE, Rezaul K, Fong M, Scranton V, Cowan AE, Mohler W, Han DK. Annexin I is an endogenous ligand that mediates apoptotic cell engulfment. *Dev Cell* 2003; 4: 587–598
- Ferrara JL, Abhyankar S, Gilliland DG. Transplant Proc. Cytokine storm of graft-versus-host disease: a critical effector role for interleukin-1. 1993; Feb 25: 1216–1217
- Miura Y, Thoburn CJ, Bright EC, Phelps ML, Shin T, Matsui EC, Matsui WH, Arai S, Fuchs EJ, Vogelsang GB, Jones RJ, Hess AD. Association of Foxp3 regulatory gene expression with graft-versus-host disease. *Blood* 2004; 104: 2187–2193 (Prepublished online as a Blood First Edition Paper on June 1, 2004; DOI 10.1182/blood-2004-03-1040)
- Auffermann-Gretzinger S, Lossos IS, Vayntrub TA, Leong W, Grumet FC, Blume KG, Stockerl-Goldstein KE, Levy R, Shizuru JA. Rapid establishment of dendritic cell chimerism in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Blood* 2002; 99: 1442–1448
- Glucksberg H, Storb R, Fefer A et al. Clinical manifestation of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors. *Transplantation* 1974; 18: 295–304
- Shulman HM, Sale GE, Lerner KG et al. Chronic cutaneous-graft-versus-host disease in man: a long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients *Am J MED* 1980; 69: 204