



ELSEVIER

MISE AU POINT

**Néphrologie
& Thérapeutique**

www.elsevier.com/locate/nephro

Le rôle des neutrophiles dans le rejet d'allogreffe

The role of neutrophils during allograft rejection

Murielle Surquin ^{a,*}, Sofia Buonocore ^b, Alain Le Moine ^b,
Véronique Flamand ^b, Michel Goldman ^b, Daniel Abramowicz ^a

^a Département de néphrologie, dialyse et transplantation, hôpital Érasme, université Libre de Bruxelles, 808, route de Lennik, 1070 Bruxelles, Belgique

^b Laboratoire d'immunologie expérimentale, hôpital Érasme, université Libre de Bruxelles, 808, route de Lennik, 1070 Bruxelles, Belgique

MOTS CLÉS

Transplantation ;
Rejet ;
Neutrophiles

Résumé Le rejet d'allogreffes est principalement lié à l'activation des lymphocytes T et B suite à la reconnaissance des molécules d'histocompatibilité allogéniques. Le rôle de l'immunité innée dans le rejet des organes transplantés a, quant à lui, longtemps été négligé. Cependant, les premiers dommages infligés aux organes transplantés résultent des lésions d'ischémie-reperfusion. Au cours de cette réaction inflammatoire initiale, les cellules endothéliales vasculaires activées libèrent des substances ayant des propriétés chémoattractives pour les neutrophiles. Dans ce travail, nous passons en revue les observations expérimentales qui suggèrent que l'influx précoce de neutrophiles dans les organes transplantés favorise le rejet médié par les lymphocytes T.

© 2005 Publié par Elsevier SAS.

KEYWORDS

Transplantation;
Rejection;
Neutrophils

Abstract Because rejection of allografts is primarily caused by T and B lymphocyte responses to allogeneic histocompatibility molecules, the role of innate immunity in organ transplant rejection is often overlooked. However, the very first damages to vascularized organ allografts are caused by ischemia-reperfusion, an inflammatory reaction involving activation of vascular endothelial cells and release of neutrophil chemoattractants. Herein, we review experimental observations suggesting that the early neutrophil influx in organ transplants favors T cell-mediated rejection.

© 2005 Publié par Elsevier SAS.

Introduction

Au cours d'une transplantation d'organe, le stress cellulaire oxydatif induit par l'ischémie-reperfu-

sion provoque la libération dans le tissu greffé de cytokines inflammatoires telles que le TNF- α et l'IL-1. Ces cytokines stimulent les cellules endothéliales qui produisent alors des molécules ayant des propriétés chémoattractives pour les neutrophiles, notamment le CXCL8 (IL-8), le CXCL1 (Gro- α) et le CXCL2 (MIP-2) (revue dans la référence [1]). L'influx de neutrophiles qui en résulte est responsable des dommages précoces infligés au greffon. En effet, la lésion expérimentale d'ischémie-reperfusion peut être prévenue soit en déplaçant les neutrophiles, soit en neutralisant les chimiokines CXCL [1].

Abréviations : CD, cellule dendritique ; CD95L, Fas Ligand ; CMH, complexe majeur d'histocompatibilité ; Gro- α , *Growth-regulated oncogene-alpha* ; ICAM, *Intercellular adhesion molecule-1* ; IFN- γ , interféron-gamma ; IFN- $\gamma^{-/-}$, souris génétiquement déficientes en interféron-gamma ; IL-4 $^{-/-}$, souris génétiquement déficientes en interleukine-4 ; I/R, ischémie-reperfusion ; KC, *Keratinocyte-derived chemokine* ; MIP-1, *Macrophage inflammatory protein-1* ; TNF- α , *Tumor necrosis factor-alpha* ; VEGF, *Vascular endothelial growth factor*.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : msurquin@ulb.ac.be (M. Surquin).

Les neutrophiles induisent des lésions tissulaires par le biais de plusieurs mécanismes, notamment la libération de radicaux libres oxygénés et d'enzymes protéolytiques. Ils ont également des effets cytotoxiques directs par leur expression de FasL (Fas ligand) [2] ainsi que par une activité cytotoxique dépendant des anticorps, impliquant la perforine et le granzyme B [3]. En outre, les neutrophiles amplifient la réaction inflammatoire en sécrétant plusieurs cytokines et chimiokines, dont le TNF- α , l'IL-1, le CXCL8, l'IL-12 et le VEGF [4].

Alors que le rôle majeur des neutrophiles dans l'immunité innée est bien connu, leur influence sur les réponses adaptatives des lymphocytes T n'a été démontrée que récemment [5]. Dans cette revue, nous résumons quelques-unes des études récentes et nous analysons leur intérêt pour l'étude des réponses alloréactives.

Modulation des étapes clés des réponses lymphocytaires T par les neutrophiles

Attraction et activation des cellules présentatrices d'antigènes par les neutrophiles

Les neutrophiles activés libèrent plusieurs facteurs qui attirent et activent les cellules dendritiques, favorisant ainsi la sensibilisation des lymphocytes T naïfs. Ainsi, pendant une infection microbienne, les neutrophiles produisent des molécules telles que le CCL3 (MIP1- α), le CCL4 (MIP1- β), le CCL5 (RANTES) et le CCL20 (MIP-3 α), ayant la propriété d'exercer une attraction sur les cellules dendritiques immatures. De même, les α -défensives, contenues dans les granules azurophiles des neutrophiles, constituent des gradients chimiotactiques pour les cellules dendritiques immatures [6]. La properdine, stockée dans des granules secondaires des neutrophiles, facilite la formation de C5a, qui favorise le recrutement des cellules dendritiques immatures [5].

De plus, les neutrophiles ont également la propriété d'induire la maturation des cellules dendritiques en augmentant l'expression des molécules de costimulation dont le CD40, le CD80 et le CD86. Les neutrophiles peuvent aussi stimuler la production d'IL-12 par les cellules dendritiques. L'augmentation de l'expression des molécules de costimulation induite par les neutrophiles dépend de la production de TNF- α , tandis que l'induction d'IL-12 est TNF-indépendante [7].

Les neutrophiles se comportent comme des cellules présentatrices d'antigènes

Récemment, Ashtekar et al. ont montré que les neutrophiles ont le pouvoir d'internaliser des antigènes, de transcrire et exprimer les gènes codant pour des molécules de classe I et de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), d'exprimer des molécules de costimulation et, finalement, d'induire des réponses lymphocytaires T in vitro [8]. En outre, les neutrophiles peuvent capturer des antigènes exogènes et les présenter via une voie alterne de présentation de l'antigène au sein de leurs molécules de classe I du CMH. Cette propriété leur permet de stimuler les lymphocytes T CD8⁺ [9,10].

Les neutrophiles influencent la différenciation et le chimiotactisme des lymphocytes T

Lors de leur sensibilisation par un antigène, les lymphocytes CD4⁺ peuvent se différencier soit en lymphocytes Th1 (T *helper* 1 ou T auxiliaire 1), produisant de l'IFN- γ , du TNF- α et de l'IL-2, soit en lymphocytes Th2, produisant de l'IL-4, de l'IL-5, de l'IL-9, de l'IL-10 et de l'IL-13. L'IFN- γ et l'IL-12 sont deux cytokines-clés dans l'initiation d'une réponse Th1, tandis que l'IL-4 et l'IL-13 induisent des réponses immunes de type Th2 (Fig. 1). Une fois exposés à des signaux inflammatoires, les neutrophiles activés produisent des cytokines et des chimiokines qui influencent la différenciation des lymphocytes T. Dans plusieurs modèles, les neutrophiles recrutés après une infection produisent de l'IFN- γ et de l'IL-12. Chez les souris infectées, la déplétion des neutrophiles est associée à des réponses immunitaires de type I plus faibles et à une production accrue de cytokines de type Th2 [11-14]. Des réponses de type Th1 associées aux neutrophiles ont également été observées dans plusieurs modèles tumoraux. Graf et al. ont rapporté qu'une surexpression d'IL-6 par des cellules de gliome T9.F induisait le recrutement de neutrophiles et était suivie de la production de réponses antitumorales dépendant des neutrophiles et impliquant des lymphocytes T CD4⁺ Th1 et CD8⁺ [15]. De même, l'introduction d'ADNc de FasL dans des tumeurs murines, provoque un rejet de la tumeur dépendant des neutrophiles ainsi qu'une réponse mémoire des lymphocytes T CD8⁺ [16,17].

Bien que plusieurs rapports aient établi le rôle des neutrophiles dans la polarisation Th1 des réponses immunes, les neutrophiles semblent également pouvoir favoriser des réponses de type Th2 dans

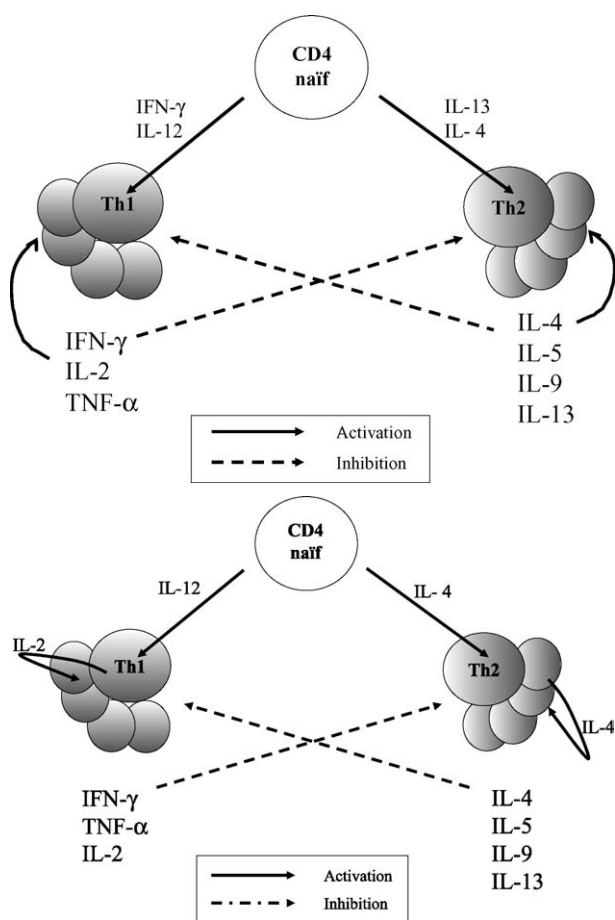


Figure 1 Réponses immunes de type Th1 et Th2.

Lors de leur sensibilisation par un alloantigène, les lymphocytes CD4⁺ peuvent se différencier soit en lymphocytes Th1, produisant de l'IFN- γ , du TNF- α et de l'IL-2, soit en lymphocytes Th2, produisant de l'IL-4, de l'IL-5, de l'IL-9, de l'IL-10 et de l'IL-13.

certaines conditions. En effet, les neutrophiles recrutés dans une infection disséminée à *Candida albicans* inhibent l'activation des lymphocytes T CD4⁺ producteurs d'IFN- γ [18]. Dans un modèle d'irradiation de la peau par ultraviolets B (UVB), les neutrophiles produisent de l'IL-4 et favorisent le développement de réponses lymphocytaires de type Th2. Les peaux irradiées contiennent de l'IL-4 ainsi que de l'IL-6, de l'IL-8 et du TNF- α . La réponse Th2 détectée dans les lymphocytes T présents dans des cultures de cellules dermiques dérivées des peaux exposées aux UVB est abolie lorsqu'on induit une déplétion des neutrophiles [19].

Outre leur capacité à influencer la différenciation des lymphocytes T, les neutrophiles peuvent également promouvoir des réponses lymphocytaires T en recrutant des lymphocytes T effecteurs au sein des tissus inflammatoires. Ainsi, dans un modèle de myocardite létale induite par le transfert de lymphocytes T CD8⁺ spécifiques de l'ovalbumine dans des souris exprimant l'ovalbumine dans leurs

myocytes cardiaques, on observe une infiltration du tissu myocardique par des lymphocytes T et des neutrophiles. Grabie et al. ont montré qu'une déplétion en neutrophiles induisait une réduction de l'infiltration lymphocytaire T et de la production d'IFN- γ , et prévenait le décès chez la plupart des souris [20]. Dans un modèle murin expérimental d'hépatite induite par la concanavaline A, on constate que les neutrophiles contrôlent le recrutement des lymphocytes T CD4⁺. En effet, une déplétion des neutrophiles, obtenue grâce à un anticorps monoclonal anti-Gr1, réduit le nombre de lymphocytes T CD4⁺ activés infiltrant le foie et limite les lésions hépatiques [21]. Plusieurs composants dérivés des granules, tels que la cathepsine G, l'azurocidine et les α -défensines, exercent un chimiotactisme à l'égard des lymphocytes T et pourraient être responsables du recrutement de lymphocytes T activés dans les tissus inflammatoires [5].

Les neutrophiles et le rejet d'allogreffes

Des infiltrats contenant des neutrophiles s'observent fréquemment dans les biopsies de transplants rejetés, ce qui suggère qu'ils pourraient jouer un rôle actif dans le processus de rejet. Cela a clairement été démontré par Fairchild et al. dans un modèle murin d'allogreffe cardiaque où un traitement par anticorps antichimiokine dérivée des kératinocytes (KC), un ligand de CXCR2 agissant sur les neutrophiles, atténue l'infiltrat à neutrophiles et retarde le rejet de greffe [22]. Plus récemment, le même groupe a montré que les neutrophiles sont responsables de la nécrose du tissu parenchymateux et accélèrent le rejet d'allogreffes cardiaques présentant une incompatibilité pour les antigènes majeurs de classe I et de classe II du CMH, chez des souris déficientes en IFN- γ [23]. Dans notre laboratoire, nous avons observé que le rejet d'allogreffes de peau bm12, présentant une incompatibilité pour les antigènes de classe II du CMH, par des souris receveuses C57BL/6 déficientes en IL-4, était dominé par des infiltrats à neutrophiles. De même, le rejet a pu être significativement retardé après déplétion des neutrophiles (Surquin et al., *Transplantation, in press*). Ces observations sont résumées au Tableau 1.

Comme nous le verrons plus loin, les neutrophiles peuvent faciliter le rejet d'allogreffe par plusieurs mécanismes qui opèrent vraisemblablement de manière synergique.

Les neutrophiles favorisent l'activation des lymphocytes T Th1 et des lymphocytes cytotoxiques

Après une greffe, les lymphocytes T rencontrent les alloantigènes dans les ganglions lymphatiques et la

Tableau 1 Rôle des neutrophiles dans le rejet d'allogreffes chez la souris.

Receveur	Donneur	Incompatibilité	Allogreffe	Déplétion en neutrophiles	Réf.
C57BL/6	A/J	Incompatibilité complète pour les antigènes de classe I et de classe II du CMH	Cœur	Anticorps anti-KC	[22]
C57BL/6 IFN- $\gamma^{-/-}$	A/J	Incompatibilité complète pour les antigènes de classe I et de classe II du CMH	Cœur	Anticorps monoclonal anti-Gr-1	[23]
C57BL/6 IL-4 $^{-/-}$	bm12	Incompatibilité pour les antigènes de classe II du CMH	Peau	Anticorps monoclonal anti-Gr-1	Surquin M. et al., Transplantation, in press

rate. En présence d'une incompatibilité isolée des antigènes du CMH de classe I, la réponse immune est dominée par les lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques qui produisent des quantités importantes d'IFN- γ . Les lymphocytes T CD4⁺ peuvent également reconnaître les peptides antigéniques de classe I préalablement phagocytés par les cellules dendritiques de l'hôte (voie indirecte de présentation de l'antigène). En présence d'une incompatibilité des antigènes du CMH de classe II, la réponse immune est dominée par l'expansion des lymphocytes T CD4⁺ de type Th2. Récemment, nous avons utilisé des cellules dendritiques surexprimant le FasL pour induire des réponses allo-immunes *in vivo* accompagnées d'infiltrats à neutrophiles. Dans ce travail, nous avons montré que les neutrophiles favorisent les réponses des lymphocytes T cytotoxiques ainsi que la polarisation Th1 des lymphocytes T CD4⁺ alloréactifs à l'égard des alloantigènes de classe I du CMH et de classe II du CMH, respectivement [24].

Les neutrophiles facilitent le recrutement de lymphocytes T activés dans les allogreffes

L'infiltration du greffon par les lymphocytes alloréactifs est contrôlée par l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales et par la libération de chimiokines au sein du transplant. Le rôle des chimiokines CXCL dans le rejet des allogreffes a été mis en évidence dans des modèles murins d'allogreffes cardiaques et pulmonaires [1,25,26]. Des souris déficientes en CXCR3, le récepteur commun pour le CXCL9, le CXCL10 et le CXCL11, ont une altération importante de leur capacité à rejeter les allogreffes [25]. Ces trois chimiokines sont responsables de la chémoattraction des lymphocytes T Th1. La chimiokine CXCL9 semble particulièrement importante car, *in vivo*, sa neutralisation est suffisante pour réduire les infiltrats lymphocytaires T et pour retarder le rejet de greffes cardiaques chez des souris présentant une incompatibilité pour les antigènes de classe I et de

classe II du CMH [27]. Les neutrophiles jouent un rôle clé dans la production des chimiokines CXCL. En effet, la déplétion en neutrophiles réduit de façon significative la production de CXCL9 et de CXCL10, et entraîne un retard de rejet de greffe [22].

Néanmoins, le mécanisme aboutissant à la production de chimiokines CXCL dans le greffon n'est pas encore clairement établi. On sait que la synthèse de CXCL9 est contrôlée par l'IFN- γ , mais l'expression de cette chimiokine dans les allogreffes de cœur se produit avant que les lymphocytes T spécifiques des antigènes ne soient détectés dans le tissu lymphoïde drainant l'allogreffe. Les lymphocytes T CD8⁺ à mémoire sont des candidats potentiels pour la production précoce d'IFN- γ . En effet, les greffons transplantés chez des souris déplétées en CD8 présentent un retard de production de CXCL9 [28]. El Sawy et al. suggèrent que les lymphocytes T CD8⁺ à mémoire présentant une réactivité croisée avec les antigènes de classe I du CMH du donneur, pourraient être activés lors de la reconnaissance de ces molécules présentes sur l'endothélium vasculaire du greffon. Ces lymphocytes T CD8⁺ à mémoire sécrèteraient ensuite de l'IFN- γ qui se lierait aux récepteurs de l'IFN- γ présents sur les neutrophiles, ce qui stimulerait leur production de CXCL9 [1].

Conclusions

Outre leur fonction clé de phagocytes professionnels, les neutrophiles ont également le pouvoir d'influencer à la fois la phase d'induction et la phase effectrice des réponses spécifiques des lymphocytes T (Fig. 2). L'influence des neutrophiles sur l'immunité adaptative semble particulièrement importante en transplantation d'organes. En effet, l'influx précoce de neutrophiles induit par la lésion d'ischémie-reperfusion et par l'activation des lymphocytes T CD8⁺ à mémoire, favorise le processus de rejet en stimulant la maturation des cellules dendritiques et leur migration, ainsi qu'en stimulant le développement des réponses des lymphocytes

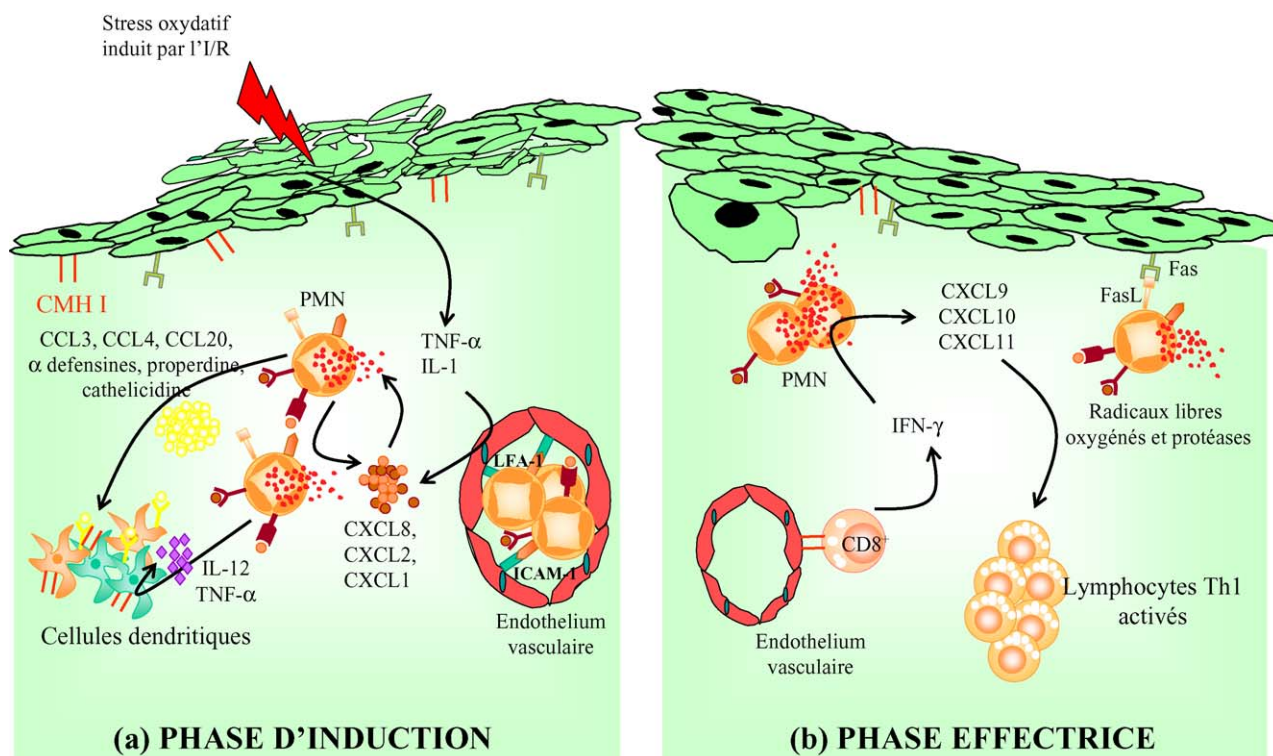


Figure 2 Rôle des neutrophiles dans la phase d'induction et la phase effectrice du rejet des allogreffes.

(a) Les phénomènes de stress oxydatif, de nécrose et d'apoptose secondaires à la réaction d'ischémie-reperfusion entraînent la sécrétion de $\text{TNF-}\alpha$ et d' IL-1 par les cellules endothéliales parenchymateuses. Ces cytokines pro-inflammatoires favorisent la production de chimiokines CXCL8, CXCL2 et CXCL1 qui attirent les neutrophiles. Le $\text{TNF-}\alpha$ et l' IL-1 induisent également une augmentation de l'expression de molécules d'adhésion (ICAM, intégrines) par les cellules endothéliales. Les neutrophiles activés libèrent des chimiokines ligands (CCL3 et CCL4, CCL20 et CCL5) qui exercent une attraction chimique sur les cellules dendritiques immatures. En outre, les neutrophiles sécrètent des facteurs qui induisent une augmentation de l'expression de CD40 et de CD86 sur les cellules dendritiques. Ils produisent également de l' IL-12 et du $\text{TNF-}\alpha$ et induisent la synthèse d' IL-12 par les cellules dendritiques.

(b) Les neutrophiles présents dans le greffon sont stimulés par l' $\text{IFN-}\gamma$. Les lymphocytes T CD8^+ à mémoire, qui reconnaissent les alloantigènes de classe I exprimés par les cellules endothéliales, représentent une source potentielle d' $\text{IFN-}\gamma$. Les neutrophiles activés produisent du CXCL9, du CXCL10 et du CXCL11, des molécules chémoattractives responsables de l'infiltration du greffon par les lymphocytes Th1 allospécifiques. Les neutrophiles activés peuvent aussi participer aux lésions tissulaires via la libération de radicaux libres oxygénés, d'enzymes protéolytiques, et via la cytotoxicité médiée par le CD95L (FasL).

tes T alloréactifs de type Th1 et des lymphocytes cytotoxiques.

Références

- [1] El Sawy T, Fahmy NM, Fairchild RL. Chemokines: directing leukocyte infiltration into allografts. *Curr Opin Immunol* 2002;14:562-8.
- [2] Liles WC, Kiener PA, Ledbetter JA, Aruffo A, Klebanoff SJ. Differential expression of Fas (CD95) and Fas ligand on normal human phagocytes: implications for the regulation of apoptosis in neutrophils. *J Exp Med* 1996;184:429-40.
- [3] Wagner C, Iking-Konert C, Denefleh B, Stegmaier S, Hug F, Hansch GM. Granzyme B and perforin: constitutive expression in human polymorphonuclear neutrophils. *Blood* 2004;103:1099-104.
- [4] Scapini P, Lapinet-Vera JA, Gasperini S, Calzetti F, Bazzoni F, Cassatella MA. The neutrophil as a cellular source of chemokines. *Immunol Rev* 2000;177:195-203.
- [5] Chertov O, Yang D, Howard OM, Oppenheim JJ. Leukocyte granule proteins mobilize innate host defenses and adaptive immune responses. *Immunol Rev* 2000;177:68-78.
- [6] Yang D, Chen Q, Chertov O, Oppenheim JJ. Human neutrophil defensins selectively chemoattract naive T and immature dendritic cells. *J Leukoc Biol* 2000;68:9-14.
- [7] Bennouna S, Bliss SK, Curiel TJ, Denkers EY. Cross-talk in the innate immune system: neutrophils instruct recruitment and activation of dendritic cells during microbial infection. *J Immunol* 2003;171:6052-8.
- [8] Ashtekar AR, Saha B. Poly's plea: membership to the club of APCs. *Trends Immunol* 2003;24:485-90.
- [9] Realì E, Guerrini R, Moretti S, Spisani S, Lanza F, Tomatis R, et al. Polymorphonuclear neutrophils pulsed with synthetic peptides efficiently activate memory cytotoxic T lymphocytes. *J Leukoc Biol* 1996;60:207-13.
- [10] Potter NS, Harding CV. Neutrophils process exogenous bacteria via an alternate class I MHC processing pathway for presentation of peptides to T lymphocytes. *J Immunol* 2001;167:2538-46.
- [11] Bliss SK, Butcher BA, Denkers EY. Rapid recruitment of neutrophils containing prestored IL-12 during microbial infection. *J Immunol* 2000;165:4515-21.
- [12] Chen L, Watanabe T, Watanabe H, Sando F. Neutrophil depletion exacerbates experimental Chagas' disease in BALB/c, but protects C57BL/6 mice through modulating

- the Th1/Th2 dichotomy in different directions. *Eur J Immunol* 2001;31:265-75.
- [13] Chen L, Zhang Z, Sendo F. Neutrophils play a critical role in the pathogenesis of experimental cerebral malaria. *Clin Exp Immunol* 2000;120:125-33.
- [14] Tateda K, Moore TA, Deng JC, Newstead MW, Zeng X, Matsukawa A, et al. Early recruitment of neutrophils determines subsequent T1/T2 host responses in a murine model of *Legionella pneumophila* pneumonia. *J Immunol* 2001;166:3355-61.
- [15] Graf MR, Prins RM, Merchant RE. IL-6 secretion by a rat T9 glioma clone induces a neutrophil-dependent antitumor response with resultant cellular, antiglioma immunity. *J Immunol* 2001;166:121-9.
- [16] Seino K, Kayagaki N, Okumura K, Yagita H. Antitumor effect of locally produced CD95 ligand. *Nat Med* 1997;3:165-70.
- [17] Shimizu M, Fontana A, Takeda Y, Yagita H, Yoshimoto T, Matsuzawa A. Induction of antitumor immunity with Fas/APO-1 ligand (CD95L)-transfected neuroblastoma neuro-2a cells. *J Immunol* 1999;162:7350-7.
- [18] Mencacci A, Montagnoli C, Bacci A, Cenci E, Pitzurra L, Spreca A, et al. CD80+Gr-1+ myeloid cells inhibit development of antifungal Th1 immunity in mice with candidiasis. *J Immunol* 2002;169:3180-90.
- [19] Teunissen MB, Piskin G, di Nuzzo S, Sylva-Steenland RM, de Rie MA, Bos JD. Ultraviolet B radiation induces a transient appearance of IL-4+ neutrophils, which support the development of Th2 responses. *J Immunol* 2002;168:3732-9.
- [20] Grabie N, Hsieh DT, Buono C, Westrich JR, Allen JA, Pang H, et al. Neutrophils sustain pathogenic CD8+ T cell responses in the heart. *Am J Pathol* 2003;163:2413-20.
- [21] Bonder CS, Ajuebor MN, Zbytnuik LD, Kubes P, Swain MG. Essential role for neutrophil recruitment to the liver in concanavalin A-induced hepatitis. *J Immunol* 2004;172:45-53.
- [22] Morita K, Miura M, Paolone DR, Engeman TM, Kapoor A, Remick DG, et al. Early chemokine cascades in murine cardiac grafts regulate T cell recruitment and progression of acute allograft rejection. *J Immunol* 2001;167:2979-84.
- [23] Miura M, El-Sawy T, Fairchild RL. Neutrophils mediate parenchymal tissue necrosis and accelerate the rejection of complete major histocompatibility complex-disparate cardiac allografts in the absence of interferon-gamma. *Am J Pathol* 2003;162:509-19.
- [24] Buonocore S, Paulart F, Le Moine A, Braun M, Salmon I, Van Meirvenne S, et al. Dendritic cells overexpressing CD95 (Fas) ligand elicit vigorous allospecific T-cell responses in vivo. *Blood* 2003;101:1469-76.
- [25] Hancock WW, Lu B, Gao W, Csizmadia V, Faia K, King JA, et al. Requirement of the chemokine receptor CXCR3 for acute allograft rejection. *J Exp Med* 2000;192:1515-20.
- [26] Hancock WW, Gao W, Csizmadia V, Faia KL, Shemmeri N, Luster AD. Donor-derived IP-10 initiates development of acute allograft rejection. *J Exp Med* 2001;193:975-80.
- [27] Miura M, Morita K, Kobayashi H, Hamilton TA, Burdick MD, Strieter RM, et al. Monokine induced by IFN-gamma is a dominant factor directing T cells into murine cardiac allografts during acute rejection. *J Immunol* 2001;167:3494-504.
- [28] Kapoor A, Morita K, Engeman TM, Koga S, Vapnek EM, Hobart MG, et al. Early expression of interferon-gamma inducible protein 10 and monokine induced by interferon-gamma in cardiac allografts is mediated by CD8+ T cells. *Transplantation* 2000;69:1147-55.

Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®