

# 调节性T细胞在特应性皮炎中的研究进展

郝志玲, 柏冰雪\*

哈尔滨医科大学附属第二医院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2022年3月14日; 录用日期: 2022年4月8日; 发布日期: 2022年4月18日

## 摘要

调节性T细胞是控制过敏反应不可或缺的一部分, 在免疫抑制中起着关键作用。近年来研究发现, 和许多炎症性疾病一样, 调节性T细胞在特应性皮炎中也起着关键作用。文章综述了调节性T细胞的特性、功能、抑制机制研究进展以及在特应性皮炎中作用的研究进展, 并揭示了目前直接或间接针对调节性T细胞的自身免疫性疾病的治疗策略, 阐述了一种新的靶向调节性T细胞治疗方法, 为今后特应性皮炎的治疗提供指导。

## 关键词

特应性皮炎, 免疫反应, 调节性T细胞

# Research Progress of Regulatory T Cells in Atopic Dermatitis

Zhiling Hao, Bingxue Bai\*

Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin Heilongjiang

Received: Mar. 14<sup>th</sup>, 2022; accepted: Apr. 8<sup>th</sup>, 2022; published: Apr. 18<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Regulatory T cells are an indispensable part of controlling allergic reactions and play a key role in immunosuppression. In recent years, studies have found that, like many inflammatory diseases, regulatory T cells also play a key role in atopic dermatitis. This paper reviews the research progress on the characteristics, function and inhibitory mechanism of regulatory T cells and the role of regulatory T cells in atopic dermatitis, and reveals the current treatment strategies for autoimmune diseases directly or indirectly targeting regulatory T cells. This paper describes a new

\*通讯作者。

targeted regulatory T cell therapy to provide guidance for the treatment of atopic dermatitis in the future.

## Keywords

Atopic Dermatitis, Immune Response, Regulatory T Cells

Copyright © 2022 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

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是一种慢性、复发性、炎症性疾病,过去30年全球范围内AD患病率逐渐增加,发达国家儿童AD患病率达10%~20%,我国AD患病率的增加晚于西方发达国家和日本、韩国,但近10年来增长迅速。然而AD的确切发病机制尚不清楚,但目前研究认为,免疫异常、皮肤屏障功能障碍、皮肤菌群紊乱等因素是本病发病的重要环节[1]。

组成免疫反应调节机制的关键因素之一是一群T辅助细胞,称为调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)。有文献表明,Tregs在免疫疾病中起着重要作用,包括AD[2]。在AD中研究Tregs可以深入了解它们在疾病发病机制中的作用,并揭示将这些细胞用于治疗目的的新策略。本文综述了Tregs相关的特性、抑制作用机制,以及它们与AD的相关性。

## 2. 调节性T细胞的特性

Tregs是CD4<sup>+</sup>T细胞的一个独特的亚群,调节自身免疫反应,并在许多自身免疫、过敏和炎症疾病中发挥重要作用[3]。Tregs可以通过抑制效应T细胞的活性和增殖来防止过度免疫反应,从而增强免疫耐受,维持免疫稳态。因此,Tregs对于维持外周耐受性至关重要,预防自身免疫性疾病,并限制炎症反应[4]。

根据形成的位置、效应机制和产生的细胞因子的类型,这些细胞分为两大类:初级调节性T细胞,在胸腺中产生,用符号tTregs(胸腺Tregs)表示;次级诱导性调节性淋巴细胞,iTregs(诱导/适应性Tregs)。tTregs在胸腺中分泌,它的重要表型特征包括CD25受体(IL-2R, IL-2受体的一部分)的高表达和转录因子叉头盒(FOXP3)蛋白的组成型表达以及大量IL-10和转化生长因子 $\beta$ (TGF- $\beta$ )的产生。

## 3. 调节性T细胞的抑制作用机制

### 3.1. 调节性T细胞发挥抑制活性的作用机制

Tregs可通过影响多种细胞类型,如CD4和CD8<sup>+</sup>T细胞、自然杀伤细胞等,诱导免疫抑制。它们可以通过多种机制发挥抑制活性,包括细胞间直接接触、IL-2剥夺、免疫抑制细胞因子IL-10和TGF- $\beta$ 的产生、细胞溶解和抗原呈递细胞功能的调节[5][6]。

此外,Tregs诱导对自身抗原的免疫耐受。Tregs在过敏反应期间抑制肥大细胞和T细胞的激活,并通过促进B细胞的同型转换来减少IgE的产生[7]。然而,高水平的IgE抑制了过敏性疾病患者的IL-10信号传导和Tregs分化。

### 3.2. 自身免疫性皮肤病中Treg细胞功能障碍的作用机制

功能失调的Tregs会导致自身免疫性疾病,包括特应性皮炎、系统性红斑狼疮和哮喘[7][8]。自身免

疫性皮肤病中的 Treg 细胞功能障碍可根据三种主要机制进行分类: Tregs 数量不足、Tregs 功能缺陷和 T 效应细胞对 Tregs 介导的抑制的抵抗。

在 FOXP3 突变患者中出现了 Tregs 的数量不足, 表现为 IPEX 综合征(免疫调节障碍、多内分泌疾病、肠病、X 连锁)。Tregs 的功能缺陷可能通过已知参与接触依赖性抑制的细胞表面分子的不充分表达而发生, 例如: 细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 (CTLA4)、CD39 (外核苷酶)、淋巴细胞活化基因 3 (LAG3)、颗粒酶 A 和 CD95 (FAS), 或者由于未能产生可溶性抑制因子, 如: TGF- $\beta$ 、IL-10 和 IL-35。

## 4. 调节性 T 细胞在特应性皮炎中的作用

### 4.1. 特应性皮炎中 Tregs 的作用机制

特应性皮炎是一种流行的炎症性皮肤病, 可影响儿童和成人。它源于表皮屏障的异常和相关的慢性异常皮肤炎症。

有研究表明, 在 AD 中观察到的免疫功能障碍是由 Treg 细胞的数量和/或功能受损引起的。然而, 由于这些细胞的异质性和所研究的不同细胞标志物, 不同研究的结果很难比较。Tregs 的可塑性也可能在 AD 发病中起作用。还有研究表明, Tregs 的耗竭导致自身免疫表型, 增加 Th2 相关细胞因子的产生, 并升高小鼠的血清 IgE 水平[9]。而 Th1 和 Th2 细胞的失衡和 Tregs 引起的异常免疫调节是 AD 发病的重要机制[3]。

Tregs 已被证明可以减轻几个 AD 小鼠模型的皮肤炎症[10] [11]; 在小鼠模型中, 一个共识正在形成, 即 Tregs 抑制皮肤中的 2 型炎症, 以预防或减轻过敏反应和 AD 样的疾病。在人类中, IPEX 综合征患者强有力地表明了 Tregs 功能障碍易导致 AD 的发展。这些患者由于 FOXP3 基因突变而出现功能障碍性 Tregs, 并患有自身免疫性疾病肠病、贫血和多内分泌疾病以及自发性严重过敏性疾病, 如食物过敏和过敏性气道疾病。重要的是, IPEX 患者的主要皮肤表现是湿疹样皮炎, 非常类似于严重的 AD [12]。

### 4.2. Treg 细胞数量的增加与 AD 严重程度显著相关

此外, Treg 细胞数量的增加与 AD 严重程度显著相关[3] [13] [14]。例如, Samochocki 等人发现在 AD 患者的血液中 Tregs 的数量增加。Tregs 上调了 L-选择素(CD62L)和 CD134 (OX-40)抗原, 减少了凋亡 CD95 受体的表达。与对照组相比, AD 患者 CD4(+)淋巴细胞培养上清液和血清中白细胞介素-10 和 TGF- $\beta$  的浓度降低, 并与 AD 的严重程度呈负相关。也有实验表明, 重度 AD 患者的 Tregs 数量增加。Tregs 上调 CD152、CD39、CD73、CCR4 和 CCR5, 但降低对 T 效应细胞增殖的抑制作用。Tregs 抑制功能减弱可能是严重 AD 患者自我耐受丧失的机制。

### 4.3. AD 中 Tregs 的影响因素

出生时较低的循环 Tregs 和脐血中较低的 Tregs 数量预示着在出生后第一年患 AD 的风险较高[15]。Hinz 等人的一项研究表明, 遗传(父亲或母亲的特应性)和环境因素(怀孕期间吸烟、白细胞介素-13、白细胞介素-17、干扰素- $\gamma$  水平升高)可能都会影响胎儿 Tregs 的发育。在特应性皮炎母亲中也发现了调节性 T 细胞的损伤[16]。

细菌毒素也能影响 AD 中 Tregs 的功能[17] [18]。已经证明, 金黄色葡萄球菌肠毒素 B 作为超抗原, 抑制 nTreg 的抑制功能。相反, 来自共生细菌鼠李糖乳杆菌的抗原可能激活 Tregs 并抑制过敏患者的 Th1、Th17 和 TSLP 反应[17]。也有人认为 nTreg 的抑制功能主要限于阻断 Th1 细胞的功能, 这有利于在 AD 急性期观察到的 Th2 反应的优势[18]。一些作者的报告表明, 在用过敏原刺激后, Tregs 抑制效应 T 淋巴细胞增殖的能力减弱。特别是, 在花粉过敏患者(包括桦树花粉过敏患者)中观察到花粉季节 Tregs 功能受

损[19] [20]。也有研究表明,体内给予高剂量的过敏原会导致分泌白介素-10的调节性T细胞数量增加[21]。

## 5. 特应性皮炎的治疗研究进展

AD的治疗已经从20世纪30年代初的局部润肤剂慢慢演变为局部类固醇(20世纪60年代)和钙调神经磷酸酶抑制剂(21世纪头10年)。虽然类固醇药物是有效的,但它们有严重的副作用,包括皮肤萎缩、痤疮、白内障、生长迟缓和皮肤刺激。因此,一般应避免长期类固醇治疗。其他替代治疗剂正在研究中,包括草药、植物化学物质、维生素和益生菌。如上所述,Tregs在免疫稳态和耐受中起着关键作用。因此,开发出直接或间接针对Tregs的自身免疫性疾病的治疗策略,可以为AD的治疗提供指导。

### 5.1. 使用间接影响 Tregs 数量和功能的化合物

目前已经出现了已被描述为间接影响 Tregs 数量和功能的化合物,如抗 CD3、组蛋白去乙酰化酶(HDACs)、CTLA-4Ig、抗 CD25 和雷帕霉素[22] [23] [24]。例如,抗 CD3 抗体的治疗增加了 T1D 模型中的 Tregs 数量,稳定了 Tregs 功能,并保留了 I 型糖尿病患者的残余  $\beta$  细胞功能。HDAC 抑制剂可以影响自身免疫和肿瘤形成环境中 Tregs 的数量和功能。雷帕霉素可以影响 Tregs 的存活和增殖[24],最近的数据显示,雷帕霉素还可以通过 Tregs 的代谢重新编程来恢复免疫耐受[25]。也有文献表明,游离脂肪酸受体 4 的激活通过增加 CD4+ foxp 3+调节性 T 细胞改善特应性皮炎,提示游离脂肪酸受体 4 是特应性皮炎的治疗靶点[26]。

然而,由于雷帕霉素等的一些副作用包括乳酸酸中毒、加速白内障形成、胃肠道不耐受和红斑,因此需要新的物质[27] [28]。通过诱导 Tregs 分化,基于益生菌和益生元的自身免疫性疾病(包括 AD)的治疗越来越受到关注。研究表明,益生元可以通过肠道微生物群的扩张增加免疫耐受性,肠道微生物群诱导 Tregs 的分化,并通过细胞表面受体如 GPCR (GPR45 和 GPR109A)促进抑制活性,从而减轻 AD 的症状。

### 5.2. 转移体外扩增的 Tregs

另一种方法是转移体外扩增的 Tregs,这首先在实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)或胶原诱导性关节炎(CIA)等小鼠模型中进行了测试[29]。在人类中,已经开发了许多方案用于患者来源的多克隆 Tregs 的体外扩增,以进行过继细胞转移。可行性和安全性已经在 I 型糖尿病(T1D)、移植物抗宿主病(GvHD)、移植患者和克罗恩病的临床试验中被证明[30] [31] [32]。另一方面,必须考虑 Tregs 可以获得效应细胞的特性,例如产生促炎细胞因子的能力。或者,它们甚至可能失去 Foxp3 的表达,成为可能增强炎症过程的效应 T 细胞。为了克服这些问题,已经公布了用于稳定扩展 Tregs 的各种协议。研究表明,加入雷帕霉素、DNA 甲基转移酶抑制剂、维生素 C 或全反式维甲酸可以产生更稳定和更强的 Tregs [33]。正在进行的 I/II 期临床试验旨在测试体外扩增的多克隆 Treg 细胞在 I 型糖尿病、皮肤狼疮、天疱疮、自身免疫性肝炎和克罗恩病中的安全性。

### 5.3. 使用 IL-2 和 TGF- $\beta$ 在体外分化和扩增幼稚 T 细胞的 Tregs

另一种策略可能是使用 IL-2 和 TGF- $\beta$  在体外分化和扩增幼稚 T 细胞的 Tregs。然而,这些细胞的稳定性已经被讨论过了,到目前为止,还没有进行过支持使用目前方案的 iTregs 的临床试验。

另一个现有的发展是使用低剂量的 IL-2 在体内扩增 Tregs,由于 Tregs 的组成性表达 IL-2R,它优先激活和扩张 Tregs。小剂量的 IL-2 治疗已经对移植物抗宿主病和丙型肝炎病毒引起的血管炎有效[34] [35] [36]。在 T1D、斑秃和系统性红斑狼疮患者中也观察到了有希望的结果[37] [38] [39] [40] [41]。在斑秃患者中,rhIL-2 治疗可导致皮损部位 CD4+ CD25+ FoxP3+细胞的募集,并在治疗结束后持续两个月[38]。



## 6. 结论

免疫系统失调是 AD 的病理生物学机制的基础, 这种失调已成为旨在缓解 AD 症状和体征的治疗的主要靶点。技术进步使人们对淋巴组织和非淋巴组织中各种 T 细胞亚群的异质性、可塑性和稳定性有了新的认识。然而, 由于 Tregs 的异质性, 缺乏可靠的表面标记, 以及缺乏关于特异性 T 细胞早期出现的意识, 因此在人类中这样的研究是具有挑战性的。此外, 激活的效应器 T 细胞和 Tregs 之间模糊的区别进一步使 AD 等炎症性疾病的研究复杂化。

为了了解 Tregs 对特应性皮炎的确切作用, 在小鼠系统中已经取得的进展需要转化到人类系统中。虽然在动物模型中的研究表明, 将 Th2 转化为 Tregs 是可行的, 但目前还不清楚这种方法是否能成功地移植到人类身上。进一步研究 Tregs 在致病条件下的表型和功能特征将最终有助于改进目前直接或间接针对 Tregs 的治疗方法, 识别 Tregs 缺陷患者将是成功治疗和监测患者所必需的, 并将有助于开发个性化的治疗方法。

## 参考文献

- [1] 中国特应性皮炎诊疗指南(2020 版) [J]. 中华皮肤科杂志, 2020, 53(2): 81-88.
- [2] Grinberg-Bleyer, Y., Caron, R., Seeley, J.J., *et al.* (2018) The Alternative NF-kappaB Pathway in Regulatory T Cell Homeostasis and Suppressive Function. *The Journal of Immunology*, **200**, 2362-2371. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800042>
- [3] Roesner, L.M., Floess, S., Witte, T., *et al.* (2015) Foxp3(+) Regulatory T Cells Are Expanded in Severe Atopic Dermatitis Patients. *Allergy*, **70**, 1656-1660. <https://doi.org/10.1111/all.12712>
- [4] Moosbrugger-Martinz, V., Tripp, C.H., Clausen, B.E., *et al.* (2016) Atopic Dermatitis Induces the Expansion of Thymus-Derived Regulatory T Cells Exhibiting a Th2-Like Phenotype in Mice. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **20**, 930-938. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12806>
- [5] Agrawal, R., Wisniewski, J.A. and Woodfolk, J.A. (2011) The Role of Regulatory T Cells in Atopic Dermatitis. *Current Problems in Dermatology*, **41**, 112-124. <https://doi.org/10.1159/000323305>
- [6] Keubler, L.M., Buettner, M., Hager, C., *et al.* (2015) A Multihit Model: Colitis Lessons from the Interleukin-10-Deficient Mouse. *Inflammatory Bowel Diseases*, **21**, 1967-1975. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000468>
- [7] Fyhrquist, N., Lehtimäki, S., Lahl, K., *et al.* (2012) Foxp3+ Cells Control Th2 Responses in a Murine Model of Atopic Dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology*, **132**, 1672-1680. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.40>
- [8] Nie, J., Li, Y.Y., Zheng, S.G., *et al.* (2015) FOXP3(+) Treg Cells and Gender Bias in Autoimmune Diseases. *Frontiers in Immunology*, **6**, Article No. 493. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00493>
- [9] Noval Rivas, M. and Chatila, T.A. (2016) Regulatory T Cells in Allergic Diseases. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **138**, 639-652. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.003>
- [10] Shin, J.U., Kim, S.H., Noh, J.Y., *et al.* (2018) Allergen-Specific Immunotherapy Induces Regulatory T Cells in an Atopic Dermatitis Mouse Model. *Allergy*, **73**, 1801-1811. <https://doi.org/10.1111/all.13465>
- [11] Malhotra, N., Leyva-Castillo, J.M., Jadhav, U., *et al.* (2018) RORalpha-Expressing T Regulatory Cells Restrain Allergic Skin Inflammation. *Science Immunology*, **3**, eaao6923. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aao6923>
- [12] Halabi-Tawil, M., Ruemmele, F.M., Fraitag, S., *et al.* (2009) Cutaneous Manifestations of Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked (IPEX) Syndrome. *British Journal of Dermatology*, **160**, 645-651. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08835.x>
- [13] Gaspar, K., Barath, S., Nagy, G., *et al.* (2015) Regulatory T-Cell Subsets with Acquired Functional Impairment: Important Indicators of Disease Severity in Atopic Dermatitis. *Acta Dermato-Venereologica*, **95**, 151-155. <https://doi.org/10.2340/00015555-1882>
- [14] Zhang, Y.Y., Wang, A.X., Xu, L., *et al.* (2016) Characteristics of Peripheral Blood CD4+CD25+ Regulatory T Cells and Related Cytokines in Severe Atopic Dermatitis. *European Journal of Dermatology*, **26**, 240-246. <https://doi.org/10.1684/ejd.2015.2709>
- [15] Hinz, D., Bauer, M., Roder, S., *et al.* (2012) Cord Blood Tregs with Stable FOXP3 Expression Are Influenced by Prenatal Environment and Associated with Atopic Dermatitis at the Age of One Year. *Allergy*, **67**, 380-389.

- <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02767.x>
- [16] Schaub, B., Liu, J., Hoppler, S., *et al.* (2008) Impairment of T-Regulatory Cells in Cord Blood of Atopic Mothers. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **121**, 1491-1499, 1499.e1-13. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.04.010>
- [17] Kim, H.J., Kim, Y.J., Lee, S.H., *et al.* (2014) Effects of *Lactobacillus rhamnosus* on Allergic March Model by Suppressing Th2, Th17, and TSLP Responses via CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) Tregs. *Clinical Immunology*, **153**, 178-186. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2014.04.008>
- [18] Lin, Y.T., Wang, C.T., Chao, P.S., *et al.* (2011) Skin-Homing CD4+ Foxp3+ T Cells Exert Th2-Like Function after Staphylococcal Superantigen Stimulation in Atopic Dermatitis Patients. *Clinical & Experimental Allergy*, **41**, 516-525. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2010.03681.x>
- [19] Mittag, D., Scholzen, A., Varese, N., *et al.* (2010) The Effector T Cell Response to Ryegrass Pollen Is Counter Regulated by Simultaneous Induction of Regulatory T Cells. *The Journal of Immunology*, **184**, 4708-4716. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0901036>
- [20] Mobs, C., Slotosch, C., Loffler, H., *et al.* (2010) Birch Pollen Immunotherapy Leads to Differential Induction of Regulatory T Cells and Delayed Helper T Cell Immune Deviation. *The Journal of Immunology*, **184**, 2194-2203. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0901379>
- [21] Thunberg, S., Akdis, M., Akdis, C.A., *et al.* (2007) Immune Regulation by CD4+CD25+ T Cells and Interleukin-10 in Birch Pollen-Allergic Patients and Non-Allergic Controls. *Clinical & Experimental Allergy*, **37**, 1127-1136. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02739.x>
- [22] Kuhn, C. and Weiner, H.L. (2016) Therapeutic Anti-CD3 Monoclonal Antibodies from Bench to Bedside. *Immunotherapy*, **8**, 889-906. <https://doi.org/10.2217/imt-2016-0049>
- [23] Spence, A., Klementowicz, J.E., Bluestone, J.A., *et al.* (2015) Targeting Treg Signaling for the Treatment of Autoimmune Diseases. *Current Opinion in Immunology*, **37**, 11-20. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2015.09.002>
- [24] Powell, J.D. and Delgoffe, G.M. (2010) The Mammalian Target of Rapamycin: Linking T Cell Differentiation, Function, and Metabolism. *Immunity*, **33**, 301-311. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.09.002>
- [25] Charbonnier, L.M., Cui, Y., Stephen-Victor, E., *et al.* (2019) Functional Reprogramming of Regulatory T Cells in the Absence of Foxp3. *Nature Immunology*, **20**, 1208-1219. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0442-x>
- [26] Son, S.E., Park, S.J., Koh, J.M., *et al.* (2020) Free Fatty Acid Receptor 4 (FFA4) Activation Ameliorates 2,4-Dinitrochlorobenzene-Induced Atopic Dermatitis by Increasing Regulatory T Cells in Mice. *Acta Pharmacologica Sinica*, **41**, 1337-1347. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0435-1>
- [27] Nasri, H. and Rafieian-Kopaei, M. (2014) Metformin: Current Knowledge. *Journal of Research in Medical Sciences*, **19**, 658-664.
- [28] Fischer, K.E., Gelfond, J.A., Soto, V.Y., *et al.* (2015) Health Effects of Long-Term Rapamycin Treatment: The Impact on Mouse Health of Enteric Rapamycin Treatment from Four Months of Age throughout Life. *PLoS ONE*, **10**, e0126644. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126644>
- [29] Danikowski, K.M., Jayaraman, S. and Prabhakar, B.S. (2017) Regulatory T Cells in Multiple Sclerosis and Myasthenia Gravis. *Journal of Neuroinflammation*, **14**, Article No. 117. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-0892-8>
- [30] Marek-Trzonkowska, N., Mysliwiec, M., Dobyszyk, A., *et al.* (2014) Therapy of Type 1 Diabetes with CD4(+)CD25(High)CD127-Regulatory T Cells Prolongs Survival of Pancreatic Islets-Results of One Year Follow-Up. *Clinical Immunology*, **153**, 23-30. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2014.03.016>
- [31] Bluestone, J.A., Buckner, J.H., Fitch, M., *et al.* (2015) Type 1 Diabetes Immunotherapy Using Polyclonal Regulatory T Cells. *Science Translational Medicine*, **7**, 315ra189. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad4134>
- [32] Mathew, J.M., Lefever, A., *et al.* (2018) A Phase I Clinical Trial with *ex Vivo* Expanded Recipient Regulatory T Cells in Living Donor Kidney Transplants. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 7428. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25574-7>
- [33] Nikolouli, E., Hardtke-Wolenski, M., Hapke, M., *et al.* (2017) Alloantigen-Induced Regulatory T Cells Generated in Presence of Vitamin C Display Enhanced Stability of Foxp3 Expression and Promote Skin Allograft Acceptance. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article No. 748. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00748>
- [34] Saadoun, D., *et al.* (2011) Regulatory T-Cell Responses to Low-Dose Interleukin-2 in HCV-Induced Vasculitis. *The New England Journal of Medicine*, **365**, 2067-2077. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105143>
- [35] Koreth, J., Matsuoka, K., Kim, H.T., *et al.* (2011) Interleukin-2 and Regulatory T Cells in Graft-Versus-Host Disease. *New England Journal of Medicine*, **365**, 2055-2066. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1108188>
- [36] Brunstein, C.G., Miller, J.S., Mckenna, D.H., *et al.* (2016) Umbilical Cord Blood-Derived T Regulatory Cells to Prevent GVHD: Kinetics, Toxicity Profile, and Clinical Effect. *Blood*, **127**, 1044-1051. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-06-653667>

- [37] Rosenzweig, M., Lorenzon, R., Cacoub, P., *et al.* (2019) Immunological and Clinical Effects of Low-Dose Interleukin-2 across 11 Autoimmune Diseases in a Single, Open Clinical Trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **78**, 209-217. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214229>
- [38] Castela, E., Le Duff, F., Butori, C., *et al.* (2014) Effects of Low-Dose Recombinant Interleukin 2 to Promote T-Regulatory Cells in Alopecia Areata. *JAMA Dermatology*, **150**, 748-751. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.504>
- [39] Humrich, J.Y. and Riemekasten, G. (2016) Clinical Trials: The Rise of IL-2 Therapy—A Novel Biologic Treatment for SLE. *Nature Reviews Rheumatology*, **12**, 695-696. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.173>
- [40] Rosenzweig, M., Churlaud, G., Mallone, R., *et al.* (2015) Low-Dose Interleukin-2 Fosters a Dose-Dependent Regulatory T Cell Tuned Milieu in T1D Patients. *Journal of Autoimmunity*, **58**, 48-58. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.01.001>
- [41] Hartemann, A., Bensimon, G., Payan, C.A., *et al.* (2013) Low-Dose Interleukin 2 in Patients with Type 1 Diabetes: A Phase 1/2 Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **1**, 295-305. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70113-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70113-X)