

Inmunopatogénesis de la diabetes 1

Académico **Mario Sánchez Medina**

La diabetes 1 es una enfermedad incurable, devastadora por sus complicaciones locales y sistémicas que no tienen tratamiento efectivo hasta el presente, sino el riguroso control, mediante múltiples dosis diarias de insulina o bombas de infusión, no sin riesgos, que detienen el progreso de las lesiones vasculares y neurológicas

Se considera un proceso órgano específico (1,2,3,4,5) en el cual las células β se destruyen, por mecanismos mediados por autoanticuerpos y por productos de células T auto reactivas que desencadenan inflamación y alteraciones anatómicas y funcionales en el órgano afectado. Así mismo, debe cumplir con los criterios (6) para definir a una enfermedad auto inmune que son:

1. Ser transferible por anticuerpos o células T del paciente.
2. Su curso debe demorarse o prevenirse mediante inmunosupresores.
3. Estar asociada a signos de autoinmunidad humoral o mediada por la célula, dirigidas contra el órgano blanco.
4. La enfermedad debe ser experimentalmente inducida por sensibilización contra un antígeno presente en el órgano blanco.

Inmunológicamente hasta hoy, en la diabetes 1 hay una susceptibilidad hereditaria y se ha encontrado una asociación con los alelos HLA-DR3-DR4 del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) (7). Además cada día aparecen nuevos locis (8), que se asocian con predisposición a la enfermedad. Basados en la tasa de concordancia, 35-50%, en gemelos homocigóticos (9) y por los estudios epidemiológicos, (10) factores ambientales (11), infecciosos (12), químicos (13) y nutricionales, (14) inician o precipitan el progreso de la diabetes (1).

Tiene como base una falla central y periférica en la tolerancia de la β células a moléculas específicas como ocurre en diversos procesos autoinmunes, (4) en que hay sobreproducción de citoquinas, (15) en el caso

de la diabetes el interferon α (IFN- α), (16) el factor de necrosis tumoral (TNF- α) (17), cuya fuente son los macrófagos y las células dendríticas (3,18) localizados en el infiltrado del islote, y la interleuquina-1 α (IL- α) (19) también elaborada por la célula presentadora del antígeno (APC) Además hay un desequilibrio en la respuesta inmune, entre los linfocitos Th-1/Th-2 presentes en el momento de la insulitis (20,21).

Mecanismos del proceso autoinmune.

Coestimulación celular. Inmuno regulación de las citoquinas

Tanto los ratones NOD y BB como el hombre, inmunopatológicamente, desarrollan igual tipo de diabetes 1. La autoinmunidad se inicia (22) con una gran invasión de linfocitos Th, específicamente los que llevan en sus receptores los anticuerpos o CD4 y CD8 (23). Los primeros se ligan a la parte invariable de las moléculas clase II del MHC, y son células que secretan citoquinas, en tanto que las CD8 se unen a las moléculas clase I del MHC (24) y son citotóxicas. Son las moléculas clase II del MHC las que dan la señal a los linfocitos (25) para inducir la expresión de citoquinas proinflamatorias. El primer grupo, Th1CD4, induce la expresión de las moléculas IL1 α e IFN α que tienen acciones pleiotrópicas sobre diversos tipos de células (26) entre ellas la célula β . El segundo grupo Th2, secretan IL-4, 5, 6 y 10. Las citoquinas producidas por el grupo Th1 facilita la inmunidad mediada por la célula que incluye la activación de los macrófagos y la citotoxicidad está mediada por el grupo Th2, moléculas que a su vez pueden insertar perforinas (27) en la membrana de la célula blanco y por los poros que originan entran las caspasas (28) que inducen la apoptosis de la célula β .

Dos formas de óxido nítrico sintetetas participan en la formación del NO dentro de la célula. Una es la forma constitutiva (cNOS), la segunda la forma inducible (iNOS) que libera el NO (29). Las funciones del NO son las de una molécula de señal, de acción

citotóxica según el tipo de células en donde actúe y la cantidad de NO producido. Las Th1 promueven la expresión y refuerzan la actividad de la forma inducible iNOS, con la correspondiente elevación del NO(30).

La IL-1 α fue la primera citoquina(19) que incubada en islotes, produjo inhibición de la secreción de insulina por el estímulo de la glucosa. Las moléculas como el IFN- α elaborado por los mononucleares durante la insulinitis y el TNF- α elaborado por el macrófago y las células dendríticas, son citoquinas proinflamatorias que producen quimiotaxis, activación de los leucocitos, sobre-regulación de las moléculas de adhesión en las células endoteliales y maduración y migración de las células dendríticas (31). Estas citoquinas actúan sobre el macrófago residente en el islote, para producir IL-1 α que luego se liga al tipo de receptor de señal 1 IL-1 que es expresado en las células β (32) y media en la señal de producción de IL-1 α (33).

La inducción en la producción de NO por la IL-1 α , en la superficie de la célula β es simultánea con la expresión de una molécula de transmembrana (34) que pertenece a la familia de los receptores del TNF y del factor de crecimiento del nervio (NGF),(35) el antígeno APO1 denominado Fas, proteína de superficie que tiene actividad de inducir la apoptosis (36) de la célula β y que no la expresa la célula normal. Este hecho se demuestra (37) en células β de ratón NOD, que expresan el Fas y se ligan con anticuerpos humanos que actúan como antagonistas de la proteína Fas. Su estructura sugiere que puede ser un receptor para una citoquina aún no establecida (38).

El proceso de identificar cómo se liga el Fas a su anticuerpo monoclonal,(39) se ha hecho en linfocitos citotóxicos (CTL) en un hibridoma generado por unión de un línea de CTL (d10S) con un linfoma de rata que pudiera matar las células Fas positivas pero no las células Fas negativas. Lo interesante de este modelo es que se emplearon formas solubles de Fas (Fas-Fc) y del receptor TNF (TNF-Fc) creadas por fusión de las regiones extracelulares de estas moléculas con las moléculas de la fracción constante (Fc) de la IgG. Así se llegó a demostrar (36) que lo que se puede llamar Fas-Fc, pero no el TNFR-Fc, inhibió la actividad de la línea original de células d10S, lo cual dejó en claro que estas células expresaban un "ligando" para el Fas, denominado FasL.

Esta molécula humana es 77% similar a la murina en la identidad de los aminoácidos que la componen(40). Tampoco tiene señal de secuencia en el N-terminal, pero tiene un dominio de aminoácidos hidrofóbicos en el centro de la molécula (40), lo cual significa que es una proteína de membrana con el C-

terminal del lado extracelular de la misma. Finalmente el FasL recombinante expresado en la superficie de células COS(41) línea como fibroblastos derivada del riñón, induce la apoptosis en las células que expresen el Fas indicando que el FasL es un factor de muerte y el Fas es su receptor. Estas dos moléculas son indispensables para la homeostasis y autotolerancia de los linfocitos humanos y murinos.

Terapia génica y prevención del daño del islote. Inducción de la tolerancia

Es un primer sistema para preservar el daño del islote en ratones NOD y BB, en los cuales la inmunopatología de la diabetes es similar a la humana. En el NOD la expresión de los transgenes de proinsulina, controlados por el promotor del MHC moléculas clase II, expresaron en el timo la insulina y se previno la diabetes(42). Si la inducción de la tolerancia y la supresión de la inmunidad ocurre en el timo por eliminación de los timocitos(43), que reconocen antígenos, antiislotes o anticélula beta, es posible plantear la transferencia en individuos de alto riesgo, la transferencia en el timo de genes que codifiquen autoantígenos. Así se obtendrían la tolerancia a la inducción y supresión de la autoinmunidad.

Modificación en la presentación del antígeno

Las células APC que están presentes en la mayoría de los tejidos del organismo que están en reposo e inactivas, toman el antígeno y producen moléculas inflamatorias, quimioquinas, etc. que migran y activan los linfocitos. Entonces son candidatos para transferir genes, sea al macrófago o a la célula dendrítica, para prevenir la activación, el procesamiento del antígeno, limitar la producción de moléculas de adhesión y promover la muerte del linfocito.

La inhibición tanto de la ligadura de la IL-1 β al receptor en la célula β (44), como también de la producción de NO en los islotes, pueden prevenir la destrucción celular y la insulinitis, por transferencia del gen del receptor antagonista de la IL-1 β , una molécula soluble de transmembrana(45), la proteína antagonista del receptor de IL-1 (IRAP), que va expresar la β célula y actúa como señuelo para bloquear un grupo importante de citoquinas proinflamatorias, entre ellas, el TNF- α potente regulador de la actividad de la APC. Esto se ha comprobado(33) en islotes humanos cultivados en los cuales no se presentaron. El bloqueo de la producción de insulina por el estímulo con la glucosa, la apoptosis inducida por el Fas y la inducción en la producción del NO(29).

Interferencia en la coestimulación

La coestimulación entre los linfocitos Th y las moléculas clase II del MHC requiere una segunda señal(46), resultante de la unión de la molécula CD28 presente en la superficie de las células T con las moléculas CD80 y CD86, denominadas B7-1 y B7-2 respectivamente, que expresan en su superficie las células dendríticas (APC). La unión CD28-B7, es apoptótica. Para impedir esta coestimulación se logró fusionar una proteína de dominio extracelular derivada de los linfocitos citotóxicos(47) (CTL) con otra proteína asociada al mismo CTL que se denominó A4. Para estabilizarla se la unió a una porción (Fc) de IgG1 y se la llamó IgG1-Fc. Así se logró la molécula asociada al linfocito citotóxico, denominada CTLA4-Ig, que actúa como señuelo para las moléculas B7 y previene la interacción apoptótica de la molécula CD28-B7. La administración de esta molécula recombinante CTLA4-Ig previene el rechazo de los islotes humanos en el roedor y prolonga en el timo la supervivencia de xenoinjertos microencapsulados porcinos y de conejo(48).

Citoquinas inmunorreguladoras

Las interleuquinas son potentes mediadores del sistema inmune al nivel de la presentación del antígeno por la APC. La IL-4 y la IL-10 son citoquinas inmunosupresoras así como también las que se clonan a través del virus Epstein-Barr, lo que ha llevado a usar formas recombinantes de estas citoquinas para prevenir la diabetes 1 en el ratón NOD, así como también para prolongar la supervivencia y prevenir la insulinitis de los injertos(49). La IL-10 previene la producción de IFN α por las células Th1 y previene la producción de IL-12 por la APC.(50) Estas y nuevas investigaciones sugieren que la aplicación de la ingeniería genética con células T islotes reactivas, que expresen citoquinas inmunosupresoras, puede ser un método de prevención para el desarrollo de la insulinitis. Sin embargo para su factibilidad en el hombre, todo depende de la identificación del auto-antígeno específico y de los receptores que expresen específicamente las células T comprometidas en la insulinitis.

Células dendríticas

Las células dendríticas(31) son las mayores captadoras de antígenos una vez que se produce el daño en cualquier tejido orgánico, en este caso el islote, y migran posteriormente a los órganos linfoides periféricos para iniciar la respuesta inmune. Por su lado el macrófago modula su función. La IL1- α y el TNF- α

activan(51) la función de la célula dendrítica que expresa antagonistas de estas citoquinas, como son las moléculas de adhesión intercelulares (ICAM-1) contra los receptores y sobre la acción funcional del linfocito (LFA). Estas citoquinas se comportan como moléculas solubles inmunosupresoras(52) y la estrategia para impedir la migración de la célula dendrítica, es promover la expresión de ICAM-1 e ICAM-3(53,54), para lograr el bloqueo de la interacción entre célula y célula y así, prevenir la insulinitis y el desarrollo de la diabetes en el ratón NOD.

Las células dendríticas tienen tolerogenicidad (55) demostrada por la supresión de la activación de la célula T(56), que en laboratorio se logra por irradiación o por modificación genética con vectores adenovirales que codifiquen el TGF- α , la IL-10 y la molécula asociada al linfocito citotóxico CTLA4-Ig. Tales acciones permiten la supervivencia de los aloinjertos de islotes en huéspedes no inmunosuprimidos(57). La célula dendrítica por esta modificación genética puede manejarse para prevenir el rechazo del aloinjerto al suprimir la inmunorreactividad, tanto del dador como de los autoantígenos(56,58,59).

En transplantes de islotes embolizados en vena porta hechos en primates pancreatoprivos,(60,61) se ha logrado la insulino independencia por más de 200 días mediante el bloqueo selectivo de la unión CD40 (40=kD) que expresan las células T, con el ligando del mismo, el CD40L. La interrupción de la coestimulación, se obtiene infectando la célula dendrítica por medio de un vector que transporte el gen de la proteína CD40-Ig que es la forma secretable de molécula CD40, sin comprometer todo el sistema inmune del receptor del injerto.

Intervención en la apoptosis

La apoptosis, como se dijo, ocurre después de la activación del linfocito, mediada por la interacción entre el antígeno Fas y el Fas ligando en los sitios de privilegio inmune(62) en donde se expresa el FasL y la razón de tal privilegio sería la eliminación de las T positiva al Fas, después de la interacción con el tejido que expresa el FasL(63). En transplantes de órganos, variantes solubles del FasL protegen al tejido de la apoptosis y prolongan la supervivencia del transplante.(63) Muchas otras moléculas interfieren en la apoptosis y son candidatos para la transferencia de genes en islotes, tales como(64) la familia de receptores relacionados con la inducción de la apoptosis inducida por el TNF y el ligando, denominada TRAIL, en la cual están identificados los TRAIL, R1 a R4 o los heterodímeros R1 y R2 inducen la apoptosis, en tanto que los R3 y R4 actúan como señuelos y serían candidatos para bloquear las señales de muerte.

Después de la activación del Fas y del TNF mediada por sus receptores, las enzimas caspasas(65) que están como precursores inactivos se parten y se activan, rompiendo en cascada otras caspasas, siendo la primera activada la caspasa 8. Se ha clonado un inhibidor de la misma, denominado I-FLICE, de estructura muy similar pero carece del sitio catalítico y así inhibe la apoptosis.

Consideraciones finales

Así planteadas tanto la transferencia de genes como la inmunopatología de la diabetes 1, pueden vislumbrarse una serie de métodos para inducir la tolerancia al aloinjerto y quizás también en un futuro al xenoinjerto, tema de palpitante actualidad después de la publicación en Julio de este año del trabajo del grupo canadiense, en el New England Journal of Medicine en donde se presentan 7 pacientes de extrema labilidad terapéutica, a quienes por vena porta embolizaron con islotes alogénicos logrando la insulinoindpendencia sin usar fármacos convencionales inmunosupresores tales como la ciclosporina y los glucocorticoides. Los diversos grupos dedicados a la aplicación de la transferencia de genes no solo tendrán la oportunidad de demostrar la factibilidad, primer paso en esta investigación, sino también la aplicación en la inmodulación terapéutica en el hombre, interviniendo en la inducción de la tolerancia, actuando sobre el macrófago o la célula dendrítica para modular la presentación del antígeno, para bloquear la coestimulación entre la APC y los linfocitos citotóxicos, aprovechando las citoquinas inmunosupresoras y previniendo la apoptosis de la célula β .

La innervación y vascularización del islote es un aspecto atractivo para el alojamiento de vehículos de transferencia génica, tal como el virus herpes simplex, a fin de producir moléculas supresivas, aprovechando del tropismo nervioso de este vehículo, como reservorio en ganglios y fibras nerviosas, sin efectos deletéreos sobre el receptor.

En materia de trasplante de islotes embolizados en vena porta todo depende de la disponibilidad de páncreas, por el requerimiento de cantidades grandes así sea que se logre almacenamiento adecuado y accesible. De todas maneras las vías que buscan una solución a la luz del modelo actual biomolecular de la patogénesis de la diabetes 1 son múltiples y las investigaciones están llegando a un punto luminoso y positivo con resultados factibles y no lejanos.

Bibliografía

1. Bach J.F.: Insulin-dependent diabetes mellitus as an autoimmune disease. *Endocr Rev* 15:516-542, 1994.
2. Eisenbarth G.S.: Molecular aspects of the etiology of type I diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its implications* 7:142-150, 1993.
3. Arnush M. et al: Potential role of resident islet macrophage activation in the initiation of autoimmune diabetes. *J. Clin. Invest.* 102:2684-2691, 1998.
4. Mandrup-Poulsen et al: Cytokines and the endocrine system. II. Roles in substrate metabolism, modulation of thyroidal and pancreatic endocrine cell functions and autoimmune endocrine diseases. *Eur. Journal of Endocrinology* 134:21-30, 1996.
5. Yamada K. et al: Mouse islet cell lysis mediated by interleukin-1-induced Fas. *Diabetologia* 39:1306-1312, 1996.
6. Rose N.R., Bona C.: Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). *Immunol. Today* 14: 426-430, 1993.
7. Rotter J.J., Valdeh C.M., Rimoin D.L.: Genetics of diabetes mellitus. In Rifkin H., Porte D (eds) *Diabetes Mellitus. Theory and practice* 4. Elsevier, Amsterdam, pp. 378-413, 1990.
8. Thomson Gabriel: Mapping disease genes: Family-based association studies. *Am. J. Hum. Genet.* 57:487-498, 1995.
9. Lo S.S., Tun R.Y., Hawa M., Leslie R.D: Studies of diabetic twins. *Diabetes Metab. Rev* 7:223-238, 1999.
10. Laakso M., Reunanen A., Klaukka T., et al: Changes in the prevalence and incidence of diabetes mellitus in Finnish adults, 1970-1987. *Am. J. Epidemiol.* 133:850-857, 1991.
11. Songini M., Muntoni S.: High incidence of type I diabetes in Sardinia. *Lancet* 337:1047, 1991.
12. King M.L., Shaiakh A., Bidwell D. et al: Coxsackie-B-virus-specific IgM responses in children with insulin dependent (juvenile-onset; type I) diabetes mellitus. *Lancet* 1: 1397-1399, 1983.
13. Kaufman D.L., Eriander M.G., Clare-Salzler M., et al: Autoimmunity to two forms of glutamate decarboxylase in insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 89:283-292, 1985.
14. Elliot R.B., Martin J.M: Dietary proteins: a trigger of insulin-dependent diabetes in the BB rat? *Diabetologia* 26:297-299, 1984.
15. Corbett J.A., Wang J.L, et al: Interleukin 1b induces the formation of nitric oxide by B-cells purified from rodent islets of Langerhans. *J. Clin. Invest.* 90:2384-2391, 1992.
16. Rose N.R: Autoimmune Diseases: Tracing the shared threads. *Hospital Practice*. 1997.
17. Lacy P.E: The intraislet macrophage and type I diabetes. *The Mount Sinai Journal of Medicine* 61(2):170-174, 1994.
18. Lee W.C., Zhong C., Quian S. et al: Phenotype function and in vivo migration and survival of allogenic dendritic cell progenitors genetically engineered to express TGF- β . *Transplantation* 66:1810-1817, 1998.
19. Bendtzen K., Mandrup-Poulsen T., et al: Cytotoxicity of human interleukin-1 or pancreatic islets of Langerhans. *Science* 232:1545-1547, 1986.
20. Hanenberg H., Kolb-Bachofen, Kantwerk-Funke G., Kolb H.: Macrophage infiltration precedes and is prerequisite for lymphocytic insulitis in pancreatic islets of prediabetic BB rats. *Diabetologia* 32:126-134, 1989.
21. Yagi N., Yokono K., Amano K. et al: Expression of intercellular adhesion molecule 1 on pancreatic b-cells destruction by cytotoxic T-cells in murine autoimmune diabetes. *Diabetes* 44:744-751, 1995.
22. Harrison L.C., Chu S.X., de Aispurua H.J., et al: Islet reactive T cells are a marker of preclinical insulin-dependent diabetes. *J. Clin. Invest.* 89: 1161-1165, 1992.
23. Haskins K., McDuffie M.: Acceleration of diabetes in young NOD mice with a CD4+ islet-specific T-cell clone. *Science* 249:1433-1436, 1990.
24. Garcia K.C., Teyton L., Wilson I.A.: Structural basis of T-cell recognition. *Annu. Rev. Immunol.* 17:369-397, 1999.
25. Moretta A., Biassoni R., Bottino C. et al: Major histocompatibility complex class I-specific receptors on human natural killer and T lymphocytes. *Immunol. Rev.* 155:105-117, 1997.

26. Mag W.J., Bersani L. and Mantovani A.: Tumor necrosis factor is chemotactic for monocytes and polymorpholeucocytes. *J. Immunol.* 138:1069, 1997.
27. Weber M., Deng S. et al: Adenoviral transfection of isolated pancreatic islets: A study of programmed cell death (Apoptosis) and islet function. *Journal of Surgical Research* 69:23-32, 1997.
28. Kanets H., Fuji J., Seo H., et al: Apoptotic cell death triggered by nitric oxide in pancreatic β cells. *Diabetes* 44:733, 1995.
29. McDaniel M.L., Kwon G., et al: Cytokines and nitric oxide in islet inflammation and diabetes. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 211:24-32, 1996.
30. Corbett J.A., et al: Nitric oxide mediates IL-1 β induced islet dysfunction and destruction: Prevention by dexamethasone. *Autoimmunity* 15:145-153, 1993.
31. Dahlen E., Dawe K. et al: Dendritic cells and macrophages are the first and major producers of TNF- α in pancreatic islets in the nonobese diabetic mouse. *Journal of Immunology* 160:3585-3593, 1998.
32. Baldwin A.S. Jr.: The NF-kappa B and I kappa B proteins: New discoveries and insights. *Annu. Rev. Immunol.* 14:649-683, 1996.
33. Giannoukakis N., Rudert W.A., Robbins P. and Trucco M.: Targeting autoimmune diabetes with gene therapy. *Diabetes* 48:2107-2121, 1999.
34. Suda T., Takahashi T. et al: Molecular cloning and expression of the fas ligand, a novel member of the tumor necrosis factor family. *Cell* 75:1169-1178, 1993.
35. Suda T., Hashimoto H. et al: Membrane fas ligand kills human peripheral blood T lymphocytes, and soluble fas ligand blocks the killing. *J. Exp. Med.* 186(12):2045-2050, 1997.
36. Hale A.J., Smith C.A. et al: Apoptosis: molecular regulation of cell death. *Eur. J. Biochem.* 236:1-26, 1996.
37. Scarim A.L., Arnush M. et al: Evidence for the presence of type I IL-1 receptors on b-cells of islets of Langerhans. *Biochimica et Biophysica Acta* 1361:313-320, 1997.
38. Kagi D., Vignaux F. et al: Fas and perforing pathways as major mechanisms of T Cell-mediated cytotoxicity. *Science* 265:528-530, 1994.
39. Trauth B.C., Klas C. et al: Monoclonal antibody-mediated tumor regression by induction of apoptosis. *Science* 245:301-305, 1989.
40. Shigekazu N. and Suda T.: Fas and fas ligand: lpr and gld mutations. *Immunol. Today* 16(1):39-43, 1995.
41. Stassi G. et al: Nitric oxide primes pancreatic b cells for fas-mediated destruction in insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Exp. Med.* 186:1193-1200, 1997.
42. Posselt A.M., Naji A., Roark J.H., et al: Intrathymic islet transplantation in the spontaneously diabetic BB rat. *Ann. Surg.* 214:363-373, 1991.
43. Charlton B., Taylor-Edwards C., Tisch R., Fathman C.G: Prevention of diabetes and insulinitis by neonatal intrathymic islet administration in NOD mice. *J. Autoimmun.* 7:549-560, 1994.
44. Arnush M., Scarim A.L. et al: Potential role of resident islet macrophage activation in the initiation of autoimmune diabetes. *J. Immunol.* 160:2684-2691, 1998.
45. Hunger R.E., Carnaud C., Garcia I., Vasalli P., Mueller C: Prevention of autoimmune diabetes mellitus in NOD mice by transgenic expression of soluble tumor necrosis factor receptor p55. *Eur. J. Immunol.* 27:255-261, 1997.
46. Thomson A.W., Lu L., et al: Microchimerism, dendritic cell progenitors and transplantation tolerance. *Stern. Cell* 13:622-639, 1995.
47. Lenschow D.J., Zeng L. et al: Long-term survival of xenogeneic pancreatic islet grafts induced by CTLA4lg. *Science* 257:789-792, 1992.
48. Weber C.J., Hagler M.K., Chrysoschoos J.T., et al: CTLA4-Ig prolongs survival of microencapsulated neonatal porcine islets xenografts in diabetic NOD mice. *Cell transplant* 6:505-508, 1997.
49. Smith D.K., Korb G.S., Suarez-Pinzon W.L., et al: Interleukin-4 or interleukin-10 expressed from adenovirus-transduced syngeneic islet grafts fails to prevent beta cell destruction in diabetic NOD mice. *Transplantation* 64:1030-1049, 1997.
50. Tripp C.S., Wolf S.F., Unanue E.R: Interleukin 12 and tumor necrosis factor are costimulators of interferon gamma production by natural killer cells in severe combined immunodeficiency mice with listeriosis, and interleukin 10 is a physiologic antagonist. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 90:3725-3729, 1993.
51. Yang X., Michie S., et al: The role of cell adhesion molecules in the development of IDDM. *Diabetes* 45:705-710, 1996.
52. Tafuri A., Bowers W.E., et al: High stimulatory activity of dendritic cells from diabetes-prone BioBreeding/Worcester rats exposed to macrophage-derived factors. *J. Clin. Invest.* 91:2040-2048, 1993.
53. Vives M., Soldevila G., et al: Adhesion molecules in human islet β cells: de novo induction of ICAM-1 but not LFA-3. *Diabetes* 40:1382-1390, 1991.
54. Martin S., Heidenthal E. et al: Soluble forms of intercellular adhesion molecule-1 inhibit insulinitis and onset of autoimmune diabetes. *Diabetologia* 41:1298-1303, 1998.
55. Steptoe R.J., Thomson A.W.: Dendritic cells and tolerance induction. *Clin. Exp. Immunol.* 105:397-402, 1996.
56. Lu L., Lee A. et al: Transduction of dendritic cells with adenoviral vectors encoding CTLA4-Ig markedly reduces their allostimulatory activity. *Transplantation Proceedings* 31:797, 1999.
57. Linsley P.S., et al: Immunosuppression in vivo by a soluble form of the CTLA-4 cell activation molecule. *Science* 257:793-795, 1992.
58. Starzl T.E., Murase N., et al: Regulation of immune reactivity and tolerance migration and localization: With particular reference to allo- and xenotransplantation. *Transplantation Proceedings* 31:763-768, 1999.
59. Pratt J.C., Sadwasdikosol S. et al: Positive and negative signaling pathways. *Transplantation Proceedings* 31:772-774, 1999.
60. Kenyon N.S., et al: Long-term survival and function of intrahepatic islet allografts in rhesus monkeys treated with humanized anti-CD154. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 96:8132-8137, 1999.
61. Kenyon N.S., Fernandez L.A., et al: Long-term survival and function of intrahepatic islet allograft in baboons treated with humanized anti-CD154. *Diabetes* 48:1473-1481, 1999.
62. Stuart P.M., Griffith T.S., Usui N., Pepose J., Yu X., Ferguson T.A.: CD95 ligand (FasL)-induced apoptosis is necessary for corneal allograft survival. *J. Clin. Invest.* 99:396-402, 1997.
63. Fandrick F., Lin X., Zhu X., Kloppel G., Parwaresch R., Kremer B: CD95L confers immune privilege to liver which are spontaneously accepted. *Transplant Proc.* 30:1057-1058, 1998.
64. Schneider P., Thome M., Burns K., Bodmer I.L., Hofmann K., Kataoka T., Holler N. Tschoep J.: Trail receptors 1 (DR4) and 2 (DR5) signal FADD-dependent apoptosis and activate NF-kappa β . *Immunity* 7:831-836, 1997.
65. Wajant H., Johannes F.J., Haas E., Siemienski K, et al: Dominant-negative FADD inhibits TNFR60, Fas/Apo1 and TRAIL-RA/Apo2-mediated cell death but not gene induction. *Curr. Biol* 8:113-116, 1998.