

S.S. Immunoterapia Cellulare Personalizzata

Analisi delle interazioni recettore/ligando che regolano l'attività anti-tumorale dei linfociti NK

Linea di ricerca: 2 – Interazioni Tumore-Ospite

Programma: b - Risposta immunitaria antitumorale: interazioni cellulari, fattori solubili e recettori

Responsabile scientifico: Daniela Pende

Anno di inizio: 2009

Durata: 36 mesi

Parole chiave: linfociti NK; recettori attivatori; ligandi; marcatori tumorali; leucemie

Altre strutture IST partecipanti: S.C. Immunologia (M.C. Mingari, S. Martini); S.C. Oncologia Medica C (M. Ferrarini)

Altri Enti coinvolti: IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia (F. Locatelli); Istituto G. Gaslini, Genova (L. Moretta, C. Cantoni, E. Lanino); Università di Genova (A. Moretta, S. Marcenaro)

Tipologia progetto: preclinica

Area di interesse: descrittiva a fini conoscitivi

Soggetti cofinanziatori: Ministero della Salute

Background

In seguito a trasformazione neoplastica, le cellule sovraesprimono molecole inducibili da stress, che possono rappresentare ligandi per recettori immunitari. Questo è stato dimostrato per le molecole MICA e ULBP, che sono ligandi di NKG2D, un recettore attivatorio espresso da linfociti NK e CTL. Nel nostro gruppo abbiamo dimostrato che CD155 e CD112 sono i ligandi di DNAM-1, un recettore attivatorio espresso da linfociti NK e T. Grazie a una serie di anticorpi monoclonali, prodotti anche dal mio gruppo di ricerca, abbiamo potuto studiare la regolazione della suscettibilità alla lisi NK di diverse cellule tumorali, sia linee tumorali di diverso istotipo sia cellule tumorali fresche, quali leucemie acute, neuroblastomi e mieloma multiplo. Abbiamo analizzato un pannello di leucemie acute mieloidi (AML) e linfoblastiche (ALL) per l'espressione di queste molecole descrivendo pattern diversi a seconda del tipo di leucemia. I blasti leucemici Nectina-2/PVR⁺ erano chiaramente distinguibili fenotipicamente dalle cellule normali, dal momento che i linfociti sono sempre negativi per queste molecole. Rilevante è che abbiamo potuto correlare l'espressione in superficie di PVR e Nectina-2 sulle leucemie con un ruolo di DNAM-1 nell'indurre la loro lisi. Di conseguenza queste molecole rappresentano importanti marcatori funzionali. Recettori NK specifici che giocano un ruolo di primo piano nell'uccisione di cellule tumorali sono gli NCR (NKp46, NKp30 e NKp44). I ligandi tumorali di questi recettori sono ancora elusivi. Molto recentemente è stato descritto che un ligando di NKp30 è B7H6, che è espresso sulla membrana di diverse linee tumorali mentre è assente su cellule normali. L'espressione di B7H6, che correla con il binding di NKp30-Fc, è stata anche riscontrata su alcune neoplasie ematologiche alla diagnosi.

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

Obiettivo generale del progetto consiste nell'applicare le nostre acquisizioni sulle interazioni recettore-ligando che regolano la citotossicità NK nei confronti di cellule tumorali per compiere una ricerca traslazionale, soprattutto nell'ambito delle neoplasie ematologiche. Le cellule tumorali verranno caratterizzate fenotipicamente valutando l'espressione di molecole che vengono up-regolate in seguito a trasformazione neoplastica e rappresentano ligandi dei recettori attivatori NK: MICA e ULBPs (i ligandi di NKG2D), e PVR e Nectina-2 (i ligandi di DNAM-1). Inoltre, tramite la produzione di anticorpi monoclonali, cercheremo di identificare nuovi marcatori di cellule tumorali, in particolare molecole funzionalmente rilevanti, quali nuovi ligandi di recettori attivatori dei linfociti NK. Di particolare interesse sono i ligandi degli NCR, che rappresentano recettori NK specifici cruciali nell'induzione della lisi della maggioranza delle cellule tumorali, tra cui anche le leucemie. Dal momento che è stato recentemente descritto che B7H6 è un ligando di NKp30 ed è espresso su diverse linee tumorali e anche su alcuni blasti leucemici, cercheremo di produrre anti-B7H6 mAb, immunizzando topi con appropriate linee tumorali descritte B7H6⁺. Come metodo di screening potrà essere utilizzato il trasfettante BW-B7H6, che sta cercando di ottenere la Dott.ssa C. Cantoni, con cui collaboriamo. In attesa di un mAb specifico, potremo valutare l'espressione di ligando di NKp30 tramite la molecola di fusione NKp30-Fc. Abbiamo lo scopo di studiare l'espressione di tutte queste molecole, ligandi di recettori attivatori NK, su un ampio pannello di leucemie, non solo ALL ma anche B-CLL, così come su linfomi a basso grado per meglio definire il loro valore diagnostico e prognostico. Confronteremo blasti leucemici all'esordio e alla ricaduta circa il pattern fenotipico e la suscettibilità alla lisi NK, per capire se avvengono dei processi di immunoselezione e meccanismi di escape immunologico, anche in seguito a trapianto di cellule staminali emopoietiche da donatore allogenico.

Impatto assistenziale certo o potenziale

La ricaduta di queste ricerche in campo clinico-assistenziale è sicuramente di grande impatto, in quanto rientrano in una diagnostica avanzata e la nostra collaborazione con i clinici, specialmente nell'ambito dell'onco-ematologia, è intensa e costante. Abbiamo a disposizione anticorpi monoclonali, da noi prodotti, che possono avere una valenza diagnostica e prognostica nella classificazione di leucemie.

Programmazione 2009-2001

Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi

- Sovranatanti di fusioni ottenute dopo immunizzazioni con cellule tumorali verranno screenati per cercare di selezionare mAb specifici per ligandi di NCR. Quando sarà pronto il trasfettante di B7H6, potremo cercare di selezionare ibridomi che producono mAb anti-B7H6.
- Caratterizzazione fenotipica di ALL, B-CLL e linfomi per l'espressione di ligandi di recettori attivatori NK e studio della suscettibilità alla lisi NK.

Track record

Marcenaro S.-Gallo F.-Martini S.-Santoro A.-Griffiths GM.-Aricò M.-Moretta L.-Pende D.
Analysis of natural killer-cell function in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL): defective CD107a surface expression heralds Munc13-4 defect and discriminates between genetic subtypes of the disease.
Blood 108:2316/2323, 2006

Mavilio D.-Lombardo G.-Kinter A.-Fogli M.-La Sala A.-Ortolano S.-Farschi A.-Follmann D.-Gregg R.-Kovacs C.-
Marcenaro E.-Pende D.-Moretta A.-Fauci AS.
Characterization of the defective interaction between a subset of natural killer cells and dendritic cells in HIV-1 infection.
J. Exp. Med. 203:2339/2350, 2006

Moretta L.-Bottino C.-Pende D.-Castriconi R.-Mingari MC.-Moretta A.
Surface NK receptors and their ligands on tumor cells.
Semin. Immunol. 18:151/158, 2006

Moretta L.-Ferlazzo G.-Bottino C.-Vitale M.-Pende D.-Mingari MC.-Moretta A.
Effector and regulatory events during natural killer-dendritic cell interactions.
Immunol. Rev. 214:219/228, 2006

Pende D.-Castriconi R.-Romagnani P.-Spaggiari GM.-Marcenaro S.-Dondero A.-Lazzeri E.-Lasagni L.-Martini S.-Rivera P.-
Capobianco A.-Moretta L.-Moretta A.-Bottino C.
Expression of the DNAM-1 ligands, Nectin-2 (CD112) and poliovirus receptor (CD155), on dendritic cells: relevance for natural killer-dendritic cell interaction.
Blood 107:2030/2036, 2006

Sáez Borderías A.-Gumá M.-Angulo A.-Bellosillo B.-Pende D.-López-Botet M.
Expression and function of NKG2D in CD4+ T cells specific for human cytomegalovirus.
Eur. J. Immunol. 36:3198/3206, 2006

Santoro A.-Cannella S.-Bossi G.-Gallo F.-Trizzino A.-Pende D.-Dieli F.-Bruno G.-Stinchcombe JC.-Micalizzi C.-De Fusco C.-
Danesino C.-Moretta L.-Notarangelo LD.-Griffiths GM.-Aricò M.
Novel Munc13-4 mutations in children and young adult patients with haemophagocytic lymphohistiocytosis.
J. Med. Genet. 43:953/960, 2006

Endt J.-McCann FE.-Almeida CR.-Urlaub D.-Leung R.-Pende D.-Davis DM.-Watzl C.
Inhibitory receptor signals suppress ligation-induced recruitment of NKG2D to GM1-rich membrane domains at the human NK cell immune synapse.
J. Immunol. 178:5606/5611, 2007

Lionello I.-Mangia P.-Gattinoni L.-Pende D.-Cippone A.-Sensi M.-Rigatti P.-Traversari C.
CD8(+) T lymphocytes isolated from renal cancer patients recognize tumour cells through an HLA- and TCR/CD3-independent pathway.
Cancer Immunol. Immunother. 56:1065/1076, 2007

Maccalli C.-Nonaka D.-Piris A.-Pende D.-Rivoltini L.-Castelli C.-Parmiani G.
NKG2D-Mediated Antitumor Activity by Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Antigen-Specific T-Cell Clones Isolated from Melanoma Patients.
Clin. Cancer Res. 13:7459/7468, 2007

Nedvetzki S.-Sowinski S.-Eagle RA.-Harris J.-Vély F.-Pende D.-Trowsdale J.-Vivier E.-Gordon S.-Davis DM.
Reciprocal regulation of human natural killer cells and macrophages associated with distinct immune synapses.
Blood 109:3776/3785, 2007

Ruggeri L.-Mancusi A.-Capanni M.-Urbani E.-Carotti A.-Aloisi T.-Stern M.-Pende D.-Perruccio K.-Burchielli E.-Topini F.-
Bianchi E.-Aversa F.-Martelli MF.-Velardi A.
Donor natural killer cell allorecognition of missing self in haploidentical hematopoietic transplantation for acute myeloid leukemia: challenging its predictive value.
Blood 110:433/4340, 2007

Boysen P.-Gunnes G.-Pende D.-Valheim M.-Storset AK.
Natural killer cells in lymph nodes of healthy calves express CD16 and show both cytotoxic and cytokine-producing properties.
Dev. Comp. Immunol. 32:773/783, 2008

Programmazione 2009-2001

Fogli M.-Mavilio D.-Brunetta E.-Varchetta S.-Ata K.-Roby G.-Kovacs C.-Follmann D.-Pende D.-Ward J.-Barker E.-Marcenaro E.-Moretta A.-Fauci AS.

Lysis of endogenously infected CD4+ T cell blasts by rIL-2 activated autologous natural killer cells from HIV-infected viremic individuals.

PLoS Pathog. 4:e1000101, 2008

Santoro A.-Cannella S.-Trizzino A.-Bruno G.-De Fusco C.-Notarangelo LD.-Pende D.-Griffiths GM.-Aricò M.

Mutations affecting mRNA splicing are the most common molecular defect in patients with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 3.

Haematologica 93:1086/1090, 2008

Schmudde M.-Braun A.-Pende D.-Sonnemann J.-Klier U.-Beck JF.-Moretta L.-Bröker BM.

Histone deacetylase inhibitors sensitize tumour cells for cytotoxic effects of natural killer cells.

Cancer Lett. 272:110/121, 2008

Trizzino A.-zur Stadt U.-Ueda I.-Risma K.-Janka G.-Ishii E.-Beutel K.-Sumegi J.-Cannella S.-Pende D.-Mian A.-Henter JI.-Griffiths G.-Santoro A.-Filipovich A.-Aricò M.-Histiocyte Society HLH Study group.

Genotype-phenotype study of familial haemophagocytic lymphohistiocytosis due to perforin mutations.

J. Med. Genet. 45:15/21, 2008

Modelli diagnostici e terapeutici basati sulle cellule NK per il trattamento di neoplasie ematologiche

Linea di ricerca: 2 - Interazioni Tumore-Ospite

Programma: c - Studi preclinici per lo sviluppo di test diagnostici e terapie biologiche antitumorali

Responsabile scientifico: Daniela Pende

Anno di inizio: 2009

Durata: 36 mesi

Parole chiave: linfociti NK; KIR; recettori attivatori; ligandi; leucemie; linfomi

Altre strutture IST partecipanti: S.C. Immunologia (M.C. Mingari, S. Martini)

Altri Enti coinvolti: IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia (F. Locatelli); Istituto G. Gaslini, Genova (L. Moretta, M. Falco, E. Lanino); Università degli Studi di Genova (A. Moretta, S. Marcenaro); Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, Firenze (M. Aricò); Cambridge Institute for Medical Research, Cambridge, UK (G.M. Griffiths)

Tipologia progetto: preclinica

Area di interesse: descrittiva a fini conoscitivi

Soggetti cofinanziatori: Ministero della Salute

Background

I linfociti NK sono importanti effettori dell'immunità innata e funzionalmente sono caratterizzati dalla produzione di citochine infiammatorie (IFN-gamma e TNF-alfa) e da una citotossicità soprattutto di tipo perforino-dipendente. Queste cellule sono regolate nella loro funzione effettrice da recettori inibitori, quali i KIR, specifici per gruppi di alleli HLA classe I (ligandi KIR), e da CD94/NKG2A che riconosce HLA-E. La funzione delle cellule NK è poi regolata positivamente da diversi recettori attivatori (NCR, NKG2D, 2B4, DNAM-1) che, stimolati da opportuni ligandi, promuovono la citolisi delle cellule che li esprimono. Grazie a una serie di anticorpi monoclonali, prodotti anche dal mio gruppo di ricerca, abbiamo potuto studiare la regolazione della suscettibilità alla lisi NK di cellule tumorali di diverso isotipo e, più recentemente, di leucemie. Dall'analisi di numerose leucemie si è dimostrata la rilevanza dell'espressione di PVR e Nectina-2 (ligandi di DNAM-1) per la suscettibilità alla lisi NK. Numerose evidenze cliniche e sperimentali hanno dimostrato che il trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (allo-TCSE) deve larga parte della sua efficacia ad un'azione immunologica svolta dai linfociti NK del donatore verso la leucemia (attività GvL). Questo si spiega con il fatto che, se i linfociti NK interagiscono con cellule allogeniche, è possibile che uno o più KIR non riconoscano il loro ligando (incompatibilità KIR/HLA) e quindi risultino alloreattivi. La sottopopolazione alloreattiva di cellule NK del donatore, capace di uccidere la leucemia, può essere predetta analizzando gli aplotipi HLA classe I sia nel donatore che nel ricevente ed è possibile identificarla sulle NK tramite analisi citofluorimetrica combinando opportunamente diversi anticorpi monoclonali.

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

Obiettivo generale del progetto consiste nell'applicare le nostre acquisizioni sulle interazioni recettore-ligando che regolano la citotossicità NK nei confronti di cellule tumorali per compiere una ricerca traslazionale di diagnostica e immunoterapia basata su cellule NK, soprattutto nell'ambito delle neoplasie ematologiche. Queste ricerche verranno applicate in due diversi contesti clinici.

- Valutazione di casi di pazienti leucemici dell'età pediatrica che ricevono allo-TCSE in particolare da donatore aploidentico (aplo-TCSE). Nei casi con incompatibilità KIR/HLA verrà identificata la sottopopolazione NK alloreattiva

Programmazione 2009-2001

presente nel donatore e, qualora possibile, un confronto di più donatori verrà effettuato al fine di scegliere quello con maggiore potenzialità di attuare una GvL in seguito al trapianto. Verranno analizzati i pazienti dopo ricostituzione immunologica dal trapianto valutando il repertorio NK e in particolare se la sottopopolazione alloreattiva viene mantenuta nel tempo. Parallelamente sarà possibile analizzare la capacità litica delle cellule NK nei confronti sia dei blasti leucemici che di linee cellulari B-EBV esprimenti lo stesso aplotipo HLA del paziente. I blasti leucemici saranno anche studiati fenotipicamente per l'espressione dei ligandi noti dei recettori attivatori, che correla con la suscettibilità alla lisi NK-mediata. Queste analisi saranno correlate con il decorso clinico dei pazienti per valutare l'impatto della presenza di cellule NK alloreattive originate dalle cellule staminali del donatore nel prevenire la ricaduta leucemica. Inoltre, qualora i linfociti NK del donatore risultino favorevoli come alloreattività e attività anti-leucemica, sarà possibile utilizzare queste cellule attivate in vitro con IL-2 per approcci immunoterapici finalizzati a contrastare eventuali recidive leucemiche. Verranno anche valutati casi di aplo-TCSE senza incompatibilità KIR/HLA per capire se un particolare repertorio KIR, in particolare considerando la presenza di KIR attivatori, correla con il decorso clinico in quanto a ricaduta leucemica e presenza di infezioni. E' stato descritto che i trapianti in cui la madre è il donatore hanno un decorso più favorevole rispetto agli altri aplo-TCSE con diversi donatori. Verrà valutata la presenza di cellule NK con attività anti-leucemica possibilmente per identificare marcatori rilevanti e capire se i linfociti NK oppure i T materni sono coinvolti nell'attività GvL.

- Un altro obiettivo di questo progetto è lo studio di pazienti affetti da linfocitocitosi emofagocitica familiare (FHL) in cui è costantemente riportato un difetto dell'attività citotossica. Per una parte dei casi questo difetto è stato dimostrato dipendere da deficit di perforina (mutazioni del gene PRF1), definendo il sottogruppo FHL2, oppure da anomala esocitosi dei granuli citotossici (mutazioni del gene Munc13-4), definendo il sottogruppo FHL3. Il contributo del nostro gruppo consiste nella messa a punto di test diagnostici che possano prontamente indirizzare verso l'identificazione del tipo di anomalia e quindi del gene da studiare per le mutazioni. Inoltre studieremo linfociti NK derivati dai casi con difetti ancora non noti, nel tentativo di rivelare anomalie nelle loro funzioni alla scoperta di nuovi geni-malattia. Alcuni pazienti che hanno sviluppato linfomi e leucemie sono stati descritti avere mutazioni mono- e bi-alleliche del gene della perforina suggerendo che la perforina gioca un ruolo fondamentale nei meccanismi di immuno-sorveglianza che previene la crescita e/o lo sviluppo tumorale. La terapia dei pazienti con FHL è rappresentata da allo-TCSE per poter ripristinare una corretta risposta citotossica. In attesa del trapianto è possibile prospettare una immunoterapia basata su cellule NK di supporto a questa immunodeficienza.

Impatto assistenziale certo o potenziale

La ricaduta di queste ricerche in campo clinico-assistenziale è sicuramente di grande impatto, in quanto rientrano in una diagnostica avanzata e la nostra collaborazione con i clinici, specialmente nell'ambito dell'onco-ematologia, è intensa e costante. Nello specifico:

- E' già in atto una collaborazione con l'Oncoematologia Pediatrica dell'IRCCS S. Matteo di Pavia, per cui forniamo una consulenza sul repertorio NK di donatori di cellule staminali emopoietiche per selezionare quello con maggiore potenzialità di attuare una GvL in seguito al trapianto.
- Tramite opportuni test immunologici, siamo coinvolti nella diagnostica della FHL orientando verso specifici test genetici, che sono svolti e coordinati dall'Oncoematologia Pediatrica del Meyer di Firenze.
- Si sta cercando di mettere a punto le procedure per una immunoterapia basata sulle cellule NK di supporto al trapianto per i pazienti leucemici e per i pazienti FHL.

Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi

- Nel corso del 2009 seguiremo tutti i casi di aplo-TCSE da donatore NK alloreattivo nei vari tempi post-trapianto, per valutare nel paziente la cinetica di espressione dei vari recettori NK e della grandezza del subset alloreattivo al fine di capire per quanto tempo viene mantenuto. Queste analisi che proseguiranno negli anni successivi permetteranno di aumentare la casistica e di allungare il follow-up in modo da raggiungere evidenze statisticamente più significative sull'impatto dei linfociti NK alloreattivi nella clinica.
- Verranno raccolti i casi di aplo-TCSE da donatore senza incompatibilità KIR/HLA e saranno studiati per aplotipo HLA e genotipo KIR. Casi selezionati saranno studiati nel dettaglio per valutare se si evidenzia una suscettibilità alla lisi dei blasti leucemici da parte dei linfociti NK del donatore e del ricevente post-trapianto.
- Nuovi pazienti con evidenze cliniche di linfocitocitosi verranno analizzati seguendo un algoritmo diagnostico.
- Nel 2009 verranno effettuati studi pre-clinici per purificare e attivare linfociti NK in condizioni GMP. In seguito, procedure per una immunoterapia basata sulle cellule NK saranno preparate insieme ai clinici di riferimento.

Track record

Marcenaro S.-Gallo F.-Martini S.-Santoro A.-Griffiths GM.-Aricò M.-Moretta L.-Pende D.
Analysis of natural killer-cell function in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL): defective CD107a surface expression heralds Munc13-4 defect and discriminates between genetic subtypes of the disease.
Blood 108:2316/2323, 2006

Mavilio D.-Lombardo G.-Kinter A.-Fogli M.-La Sala A.-Ortolano S.-Farschi A.-Follmann D.-Gregg R.-Kovacs C.-
Marcenaro E.-Pende D.-Moretta A.-Fauci AS.
Characterization of the defective interaction between a subset of natural killer cells and dendritic cells in HIV-1 infection.
J. Exp. Med. 203:2339/2350, 2006

Moretta L.-Bottino C.-Pende D.-Castriconi R.-Mingari MC.-Moretta A.
Surface NK receptors and their ligands on tumor cells.
Semin. Immunol. 18:151/158, 2006

Moretta L.-Ferlazzo G.-Bottino C.-Vitale M.-Pende D.-Mingari MC.-Moretta A.
Effector and regulatory events during natural killer-dendritic cell interactions.

Programmazione 2009-2001

Immunol. Rev. 214:219/228, 2006

Pende D.-Castriconi R.-Romagnani P.-Spaggiari GM.-Marcenaro S.-Dondero A.-Lazzeri E.-Lasagni L.-Martini S.-Rivera P.-Capobianco A.-Moretta L.-Moretta A.-Bottino C.
Expression of the DNAM-1 ligands, Nectin-2 (CD112) and poliovirus receptor (CD155), on dendritic cells: relevance for natural killer-dendritic cell interaction.
Blood 107:2030/2036, 2006

Sáez Borderías A.-Gumá M.-Angulo A.- Bellosillo B.-Pende D.-López-Botet M.
Expression and function of NKG2D in CD4+ T cells specific for human cytomegalovirus.
Eur. J. Immunol. 36:3198/3206, 2006

Santoro A.-Cannella S.-Bossi G.-Gallo F.-Trizzino A.-Pende D.-Dieli F.-Bruno G.-Stinchcombe JC.-Micalizzi C.-De Fusco C.-Danesino C.-Moretta L.-Notarangelo LD.-Griffiths GM.-Aricò M.
Novel Munc13-4 mutations in children and young adult patients with haemophagocytic lymphohistiocytosis.
J. Med. Genet. 43:953/960, 2006

Endt J.-McCann FE.-Almeida CR.-Urlaub D.-Leung R.-Pende D.-Davis DM.-Watzl C.
Inhibitory receptor signals suppress ligation-induced recruitment of NKG2D to GM1-rich membrane domains at the human NK cell immune synapse.
J. Immunol. 178:5606/5611, 2007

Lionello I.-Mangia P.-Gattinoni L.-Pende D.-Cippone A.-Sensi M.-Rigatti P.-Traversari C.
CD8(+) T lymphocytes isolated from renal cancer patients recognize tumour cells through an HLA- and TCR/CD3-independent pathway.
Cancer Immunol. Immunother. 56:1065/1076, 2007

Maccalli C.-Nonaka D.-Piris A.-Pende D.-Rivoltini L.-Castelli C.-Parmiani G.
NKG2D-Mediated Antitumor Activity by Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Antigen-Specific T-Cell Clones Isolated from Melanoma Patients.
Clin. Cancer Res. 13:7459/7468, 2007

Nedvetzki S.-Sowinski S.-Eagle RA.-Harris J.-Vély F.-Pende D.-Trowsdale J.-Vivier E.-Gordon S.-Davis DM.
Reciprocal regulation of human natural killer cells and macrophages associated with distinct immune synapses.
Blood 109:3776/3785, 2007

Ruggeri L.-Mancusi A.-Capanni M.-Urbani E.-Carotti A.-Aloisi T.-Stern M.-Pende D.-Perruccio K.-Burchielli E.-Topini F.-Bianchi E.-Aversa F.-Martelli MF.-Velardi A.
Donor natural killer cell allorecognition of missing self in haploidentical hematopoietic transplantation for acute myeloid leukemia: challenging its predictive value.
Blood 110:433/4340, 2007

Boysen P.-Gunnes G.-Pende D.-Valheim M.-Storset AK.
Natural killer cells in lymph nodes of healthy calves express CD16 and show both cytotoxic and cytokine-producing properties.
Dev. Comp. Immunol. 32:773/783, 2008

Fogli M.-Mavilio D.-Brunetta E.-Varchetta S.-Ata K.-Roby G.-Kovacs C.-Follmann D.-Pende D.-Ward J.-Barker E.-Marcenaro E.-Moretta A.-Fauci AS.
Lysis of endogenously infected CD4+ T cell blasts by rIL-2 activated autologous natural killer cells from HIV-infected viremic individuals.
PLoS Pathog. 4:e1000101, 2008

Santoro A.-Cannella S.-Trizzino A.-Bruno G.-De Fusco C.-Notarangelo LD.-Pende D.-Griffiths GM.-Aricò M.
Mutations affecting mRNA splicing are the most common molecular defect in patients with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 3.
Haematologica 93:1086/1090, 2008

Schmudde M.-Braun A.-Pende D.-Sonnemann J.-Klier U.-Beck JF.-Moretta L.-Bröker BM.
Histone deacetylase inhibitors sensitize tumour cells for cytotoxic effects of natural killer cells.
Cancer Lett. 272:110/121, 2008

Trizzino A.-zur Stadt U.-Ueda I.-Risma K.-Janka G.-Ishii E.-Beutel K.-Sumegi J.-Cannella S.-Pende D.-Mian A.-Henter JI.-Griffiths G.-Santoro A.-Filipovich A.-Aricò M.-Histiocyte Society HLH Study group.
Genotype-phenotype study of familial haemophagocytic lymphohistiocytosis due to perforin mutations.
J. Med. Genet. 45:15/21, 2008