ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ ΝΕΦΡΟΥ
Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ. Ν. ΜΠΟΛΕΤΗΣ

ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΜΕΝΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΤΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΤΩΝ ΑΠΟΔΕΚΤΩΝ ΑΣΥΜΒΑΤΩΝ ΑΝΤΙΓΟΝΩΝ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΜΑΡΙΑ ΔΑΡΕΜΑ

ΙΑΤΡΟΣ ΝΕΦΡΟΛΟΓΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2020

ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Ιωάννης Ν. Μπολέτης, Καθηγητής Νεφρολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
Επιβλέπων Καθηγητής

Ευστάθιος Αντωνίου, Καθηγητής Χειρουργικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
Μέλος

Ευάγγελος Χολόγκιτας, Αν. Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
Μέλος

ΜΕΛΗ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

1. **Ιωάννης Ν. Μπολέτης**
2. **Γεώργιος Παπαθεοδωρίδης**
3. **Γεώργιος Σωτηρόπουλος**
4. **Ευάγγελος Χολόγκιτας**
5. **Ευστάθιος Αντωνίου**
6. **Ειρήνη Γράψα**
7. **Σμαράγδη Μαρινάκη**

«Η έγκριση διδακτορικής διατριβής υπό της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει την αποδοχή των γνωμών του συγγραφέως» (Νόμος 5343/1932, άρθρο 202, παρ. 2).

ΟΡΚΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΟΣ

Επειδή η διάσημος των Ιατρών Σχολή, του Πρυτάνεως επινεύσαντος ες τους εαυτοίς διδάκτορας δοκιμάσαι με καταξίωσιν, αυτή τε και τη Πρυτανηίη δημοσία τηνδε δίδωμι πίστιν. Ηγήσθε με τους διδάξαντας με ταύτην την τέχνην, ίσα γενέτησιν εμοίσι, τη δε τέχνη μηδαμή επ' ευμαρίη χρήσεσθαι τη εμαυτού εν τω βίω, αλλ' εις δόξαν θεού και ανθρώπων σωτηρίην και της πίστεως αυτής τιμήν τε και όνησιν παν με ό,τι ιητρού έργον εστί, πιστώς και ακριβώς κατά δύναμιν και κρίσιν την εμήν επιτελέων, τοίσι δε νοσέουσιν, ήν τε πλούσιοι τυχώσιν όντες ην τε πένητες, ομοίη σπουδή την εκ τέχνης επαγινέων επικουρίην μηδέ, παραβόλως αποπειρώμενος την τεο ζόην αποκυβεύσειν μηδ' τητρεύσειν επί χρηματισμώ ή φάτιος ιμέρω. Ες οικίας δε οκόσας αν εσίω, εσελεήσεσθαι επ' ωφελείη καμνόντων εκτός εών πάσης αδικίης. Α δ' αν εν θεραπηίη ή ίδω ή ακούσω ή και άνευ θεραπηίης κατά βίον ανθρώπων, ά μη μήποτε εκλαλέεσθαι έξω, σιγήσεσθαι άρρητα ηγευμένος τα τοιαύτα, της δε τέχνης επιμελήσεσθαι κατά δύναμιν σπουδήν πλείστην ποιευμένος ακριβώσαι ταύτης τα θέσμια. Τοίσι δε ομοτέχνοισι φιλόφρονα και φιλάνθρωπον εμαυτόν αεί παρέξειν και σφέας αδελφοίσιν ίσον επικρινέοιν άρρεσι πάν σφι προθύμως συμβαλλόμενος εξ ότεο αν ωελίη γένοιτο τοίσι κάμνουσι. Ταύτην μοι την επαγγελίην επιτελέα ποιέοντι είη επαύρασθαι βίου και τέχνης και Θεόν κτήσασθαι αρηγόνα, παραβαίνοντι δε τανάντια τουτέων.

Στην οικογένειά μου

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Τώρα που η προσπάθεια αυτή έφθασε στο τέλος της, αισθάνομαι αδήριτη την ανάγκη να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες σε μια ομάδα ανθρώπων που συνέδραμαν στην υλοποίηση και περάτωση της παρούσας εργασίας.

Το πρώτο ευχαριστώ δικαιωματικά το οφείλω στον Διευθυντή μου, τον κύριο **Ιωάννη Ν. Μπολέτη**, Καθηγητή Νεφρολογίας, που με εμπιστεύθηκε και μου ανέθεσε την εκπόνηση της παρούσας μελέτης. Με τη διακριτική του εποπτεία σε όλα τα στάδια αυτής της εργασίας και τις εύστοχες υποδείξεις του απετέλεσε τον πιο ισχυρό αρωγό σε αυτήν μου την προσπάθεια. «Δάσκαλος» ικανότατος, μου εμφύσησε το πάθος για τη μεταμόσχευση, με στήριξε σε κάθε μου προσπάθεια και με το ήθος του και την επιστημοσύνη του έγινε για εμένα πρότυπο και καθοδηγητής.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Χειρουργικής κύριο **Ευστάθιο Αντωνίου**, μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, για το συνεχές ενδιαφέρον του, τις επιστημονικές συμβουλές και τις χρήσιμες παρατηρήσεις του.

Επίσης ευχαριστώ τον Αν. Καθηγητή Παθολογίας κύριο **Ευάγγελο Χολόγκιτα**, μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής για την πολύτιμη βοήθειά του. Με την ειλικρινή του διάθεση, το ενδιαφέρον του και τις εύστοχες υποδείξεις του συνέβαλε ώστε η παρούσα μελέτη να βελτιωθεί σημαντικά. Αποτελεί πρότυπο συναδελφικότητας.

Θα ήθελα να εκφράσω ένα μεγάλο ευχαριστώ από καρδιάς στην κυρία **Αλίκη Ινιωτάκη**, τ. Διευθύντρια του Εθνικού Κέντρου Ιστοσυμβατότητας για την καταλυτική της συνδρομή σε αυτήν μου την προσπάθεια. Την ευχαριστώ για την

επιστημονική και ηθική στήριξη που μου προσέφερε, για τον χρόνο που διέθεσε, για τις πολύτιμες συμβουλές και τις παρατηρήσεις της σε όλα τα στάδια αυτής της μελέτης, αλλά και για την υπομονή και την κατανόηση με την οποία αντιμετώπισε κάθε απορία και αγωνία μου σε σχέση με το εγχείρημα αυτό. Έχει σταθεί πάντα δίπλα μου με ειλικρινές ενδιαφέρον, πρόθυμη να προσφέρει απλόχερα τη βαθιά γνώση της για το αντικείμενο της Ανοσολογίας.

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στην κυρία **Αγγελική Βιττωράκη**, Διευθύντρια στο Εθνικό Κέντρο Ιστοσυμβατότητας, αγαπημένη μου φίλη και εξαιρετική Ιατρό, για την πολύτιμη βοήθειά της, τη συμπαράστασή της στις «δύσκολες» στιγμές, αλλά και τη σημαντική συμβολή της στο υλικό της μελέτης, που χωρίς αυτήν δεν θα μπορούσε να υλοποιηθεί η διατριβή. Εκτός από τη σημαντική επιστημονική της βοήθεια καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της προσπάθειας, στάθηκε δίπλα μου, εμψυχώνοντας και συνεισφέροντας ουσιαστικά στην εκπόνηση αυτής της μελέτης.

Οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στους **Χειρουργούς της Μονάδας Μεταμόσχευσης**, οι οποίοι πραγματοποίησαν τις μεταμοσχεύσεις, συνοδοιπόροι μου όλα αυτά τα χρόνια στο Γ.Ν.Α «ΛΑΪΚΟ».

Επίσης, ευχαριστώ θερμά τις **Συντονίστριες της Μονάδας** μας που συμβάλλουν καίρια στη διαδικασία κάθε μεταμόσχευσης.

Σας ευχαριστώ πολύ όλους,

Μαρία Δαρεμά

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

σελ.

Ευχαριστίες……..... 5

Πίνακας Περιεχομένων……. 7

Κατάλογος Πινάκων……. 13

Κατάλογος Γραφημάτων……..... 14

Περίληψη…… 15

Abstract…….. 16

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 18

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο: ΕΙΣΑΓΩΓΗ…….. 19

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ……... 22

2.1. Ιστορική αναδρομή……... 22

2.2. Ανοσία…….. 25

2.2.1. Φυσική Ανοσία…….. 25

2.2.2. Επίκτητη ανοσία…… 26

2.2.3. Αντιγόνα-Στόχοι αλλοαπάντησης στην κλινική μεταμόσχευση…… 28

2.2.3.1. ΑΒΟ αντιγόνα των ομάδων αίματος……. 28

2.2.3.2. Αντιγόνα του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας…….. 29

2.2.3.3. Αντιγόνα ελάσσονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (minor histocompatibility antigens-mHAg)……... 33

2.2.3.4. Non HLA αντιγόνα……... 34

2.3. Συνδιέγερση, ενεργοποίηση και διαφοροποίηση των Τ και Β κυττάρων…… 35

2.4. Ανοσοκατασταλτική θεραπεία στη μεταμόσχευση νεφρού……. 38

2.4.1. Ιστορική αναδρομή…… 38

2.4.2. Αντιμεταβολίτες…… 43

2.4.2.1. Αζαθειοπρίνη …… 43

2.4.2.2. Μυκοφαινόλες (Mycophenolate mofetil / MMF, Enteric coated Mycophenolate sodium / EC-MPS)…… 44

2.4.3. Αναστολείς καλσινευρίνης…… 46

2.4.3.1. Κυκλοσπορίνη……... 46

2.4.3.2. Tacrolimus……. 47

2.4.4. Αναστολείς του στόχου της ραπαμυκίνης των θηλαστικών (mTORi) Sirolimus/ Everolimus…….. 52

2.4.5. Κορτικοστεροειδή (Μεθυλπρεδνιζολόνη/ Πρεδνιζολόνη)…… 55

2.4.6. Μονοκλωνικά αντισώματα……..... 59

2.4.6.1. Ανταγωνιστές του υποδοχέα της IL-2 (Basiliximab, Daclizumab)……. 59

2.4.6.2. Rituximab…… 60

2.4.6.3. Alemtuzumab…… 64

2.4.7. Αναστολείς οδού συνδιέγερσης – Belatacept……... 66

2.4.8. Πολυκλωνικά αντισώματα – αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη…….. 67

2.4.9. Θεραπευτικά πρωτόκολλα ανοσοκαταστολής στη μεταμόσχευση νεφρού…….. 69

2.5. Επιπλοκές μετά τη μεταμόσχευση νεφρού……... 72

2.5.1. Επιπλοκές που αφορούν στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο……. 74

2.5.1.1. Καθυστερημένη λειτουργία μοσχεύματος…… 74

2.5.1.2. Μετεγχειρητικές επιπλοκές……... 76

2.5.2. Καρδιαγγειακές επιπλοκές…… 78

2.5.3. Λοιμώξεις…….. 84

2.5.4. Κακοήθειες…… 88

2.6. Απόρριψη του νεφρικού μοσχεύματος……. 89

2.6.1. Τύποι απόρριψης του νεφρικού μοσχεύματος……... 90

2.6.1.1. Οξεία απόρριψη……. 90

2.6.1.2. Υπεροξεία απόρριψη……. 92

2.6.1.3. Υποκλινική απόρριψη……..... 94

2.6.2. Μηχανισμοί απόρριψης – Τ κυτταρική αλλοαναγνώριση: Άμεση–Έμμεση–Ημιάμεση…… 94

2.6.3. Απόρριψη μεσολαβούμενη από Τ κύτταρα (Κυτταρικού τύπου) – Τ cell mediated rejection (TCMR)……. 97

2.6.4. Απόρριψη μέσω αντισωμάτων– Antibody-mediated rejection (AMR) 99

2.7. Ευαισθητοποίηση – Υπερευαισθητοποιημένοι ασθενείς (ΥΕΑ)……. 107

2.7.1. Δοκιμασίες ελέγχου ευαισθητοποίησης…… 112

2.7.2. Κυτταρικές δοκιμασίες…….. 112

2.7.3. Δοκιμασίες στερεάς φάσης…… 114

2.7.4. Απευαισθητοποίηση…….. 120

2.7.5. Μη φαρμακευτική προσέγγιση…….. 125

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3ο: ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ……..... 129

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4ο: ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΙ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ……..... 132

4.1. Πρωτόκολλο μελέτης……... 132

4.2. Μέθοδοι…… 135

4.2.1. HLA-τυποποίηση – Προσδιορισμός HLA τάξης I και τάξης II αντιγόνων…….. 135

4.2.2. CDC-Ορολογική μικρολεμφοκυτταροτοξική μέθοδος εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα για τον προσδιορισμό HLA φαινότυπου…….. 135

4.2.3. Μοριακές μέθοδοι – PCR-SSOP (Polymerase Chain Reaction – Sequence Specific Oligonucleotides Probes) και SSP (Polymerase Chain Reaction – Sequence Specific Primers)…… 136

4.2.3.1. HLA τυποποίηση των υποψήφιων ληπτών με SSOP μέθοδο-HLA γονότυπος……. 136

4.2.3.2. HLA τυποποίηση των υποψήφιων δοτών με SSP μέθοδο-HLA γονότυπος……. 137

4.2.3.3. Ανίχνευση αντι – HLA αντισωμάτων και καθορισμός της ειδικότητας. 137

4.3. Διαδικασία λήψης δεδομένων…….. 139

4.3.1. Κυτταροτοξική δοκιμασία ιστικής διασταύρωσης – εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα (AHG – CDC)……...

139

4.3.2. Δοκιμασία διασταύρωσης με Τ και Β κύτταρα με τη μέθοδο κυτταρομετρίας ροής (T/B Flow cytometric crossmatch – T/B FCXM) …… 140

4.4. Ανοσοκατασταλτική Θεραπεία – Πρωτόκολλο απευαισθητοποίησης…… 142

4.5. Βιοψία νεφρικού μοσχεύματος……. 144

4.6. Θεραπεία οξείας απόρριψης του νεφρικού μοσχεύματος……... 145

4.6.1. Οξεία απόρριψη μέσω αντισωμάτων……. 145

4.6.2. Οξεία κυτταρική απόρριψη…… 145

4.7. Στατιστική ανάλυση……. 146

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5ο: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ…… 147

5.1. Δημογραφικά και επιδημιολογικά στοιχεία……. 147

5.2. Αίτια ευαισθητοποίησης των ΥΕΑ……. 149

5.3. Νεφρική λειτουργία…….. 153

5.4. Επεισόδια απόρριψης……... 154

5.4.1. Ιστορικό ασθενών που εκδήλωσαν AMR……... 154

5.4.2. Ιστορικό ασθενών που εκδήλωσαν TCMR……... 158

5.5. Χειρουργικές επιπλοκές……... 162

5.6. Λοιμώξεις……. 163

5.6.1. Βακτηριδιακές λοιμώξεις…….. 163

5.6.2. Ιογενείς λοιμώξεις……. 164

5.7. Καρδιαγγειακά συμβάματα……... 164

5.8. Νεοπλασίες…….. 165

5.9. Επιβίωση μοσχεύματος…… 165

5.9.1. Αίτια απώλειας μοσχεύματος στους ΥΕΑ……. 167

5.9.2. Αίτια απώλειας μοσχεύματος στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου……. 168

5.10. Επιβίωση ασθενών……... 169

5.10.1. Αίτια θανάτου στους ΥΕΑ……. 171

5.10.2. Αίτια θανάτου στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου…….. 172

5.11. Συγκρίσεις μεταξύ των υπερευαισθητοποιημένων ασθενών……. 172

5.11.1. Επιπλοκές……. 177

5.11.2. Επεισόδια απόρριψης……... 177

5.11.3. Επιβίωση μοσχεύματος…… 178

5.11.4. Επιβίωση ασθενών……... 180

5.12. Ανάπτυξη *de novo* αντισωμάτων……... 182

5.13. Αποτελέσματα κατόπιν πολυμεταβλητής ανάλυσης – Cox…….. 183

5.13.1. Επιβίωση μοσχεύματος…… 183

5.13.2. Επιβίωση ασθενών……... 184

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6ο: ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ……. 185

6.1. Συζήτηση…….. 185

6.2. Συμπεράσματα……. 196

Βιβλιογραφία 198

Συντομογραφίες 265

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας

5.1. Δημογραφικά και επιδημιολογικά στοιχεία των ασθενών των δύο ομάδων

5.2. Μέση τιμή, (SD), διάμεσος και ενδοτεταρτημοριακό εύρος των %PRA –I/II και των ασύμβατων (mismatches-mm) με τον δότη στα HLA τάξης I και II, για την ομάδα ελέγχου και τους ΥΕΑ……....

5.3. Χρόνος ψυχρής ισχαιμίας και εμφάνιση DGF στους ασθενείς και των δύο ομάδων.

5.4. Στοιχεία που αφορούν στη νεφρική λειτουργία των ασθενών…….

5.5. Αίτια απώλειας μοσχεύματος για κάθε ομάδα…….

5.6. Δημογραφικά στοιχεία των δοτών των ασθενών στις υπο-ομάδες ΥΕΑ/DSA+, ΥΕΑ/DSA-

5.7. Χρόνος ψυχρής ισχαιμίας και εμφάνιση DGF στους ΥΕΑ/DSA+, ΥΕΑ/DSA-

5.8. Μέση τιμη (SD), διάμεσος και ενδ. εύρος των % PRA και των ασύμβατων (mismatches-mm) με τον δότη στα HLA τάξης I και II στους ΥΕΑ/DSA+, ΥΕΑ/DSA-……

5.9. Στοιχεία που αφορούν στη νεφρική λειτουργία των ασθενών (ΥΕΑ/DSA+, ΥΕΑ/DSA-)….…….

5.10. Ποσοστά επιβίωσης του μοσχεύματος στους ΥΕΑ/DSA+, ΥΕΑ/DSA-….

5.11. Ποσοστά επιβίωσης των ασθενών στους ΥΕΑ/DSA+, ΥΕΑ/DSA-

5.12. Στοιχεία που αφορούν στα επεισόδια οξείας απόρριψης και ανάπτυξης *de novo* DSAs στους ΥΕΑ, στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου, καθώς και στις υπο-ομάδες (ΥΕΑ/DSA+, ΥΕΑ/DSA-) ……

5.13. Πολυμεταβλητή ανάλυση με μοντέλα Cox για την επιβίωση του μοσχεύματος στους ΥΕΑ……...

5.14. Πολυμεταβλητή ανάλυση με μοντέλα Cox για την επιβίωση των ΥΕΑ…….

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ

Πίνακας

5.1. Γεγονότα ευαισθητοποίησης (προηγούμενη μεταμόσχευση, κύηση, μετάγγιση) και η συχνότητα εμφάνισής τους……

5.2. Εύρος του δείκτη % PRA τάξης I στην ομάδα ελέγχου και τους ΥΕΑ……

5.3. Εύρος του δείκτη % PRA τάξης II στην ομάδα ελέγχου και τους ΥΕΑ……..

5.4. Ποσοστά επιβίωσης του μοσχεύματος για κάθε ομάδα…….....

5.5. Καμπύλες Kaplan-Meier του χρόνου επιβίωσης του μοσχεύματος για κάθε ομάδα…….

5.6. Ποσοστά επιβίωσης των ασθενών για κάθε ομάδα……

5.7. Καμπύλες Kaplan-Meier του χρόνου επιβίωσης των ασθενών για κάθε ομάδα……..

5.8. Γεγονότα ευαισθητοποίησης στους ΥΕΑ/DSA+,ΥΕΑ/DSA-……..

5.9. Τιμές της Cr τον 1^{ο} μήνα στους ΥΕΑ/DSA+,ΥΕΑ/DSA-……...

5.10. Τιμές του eGFR τον 1^{ο} μήνα και στους 6 μήνες στους ΥΕΑ/DSA+,ΥΕΑ/DSA-

5.11. Καμπύλες Kaplan-Meier του χρόνου επιβίωσης του μοσχεύματος για τις δύο ομάδες (ΥΕΑ/DSA+,ΥΕΑ/DSA-) ……

5.12. Καμπύλες Kaplan-Meier του χρόνου επιβίωσης των ασθενών για τις δύο ομάδες (ΥΕΑ/DSA+,ΥΕΑ/DSA-) …….

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα μελέτη, αξιολογήσαμε τα αποτελέσματα της μεταμόσχευσης υπερευαισθητοποιημένων ασθενών (ΥΕΑ) οι οποίοι μεταμοσχεύθηκαν με το πρόγραμμα προτεραιότητας στην επιλογή των υποψήφιων ληπτών προς μεταμόσχευση από αποβιώσαντα δότη σε συνδυασμό με την εφαρμογή του πρωτοκόλλου των μη αποδεκτών ασυμβατοτήτων.

Στη μελέτη, συμπεριλήφθηκαν 97 ΥΕΑ ασθενείς, με Panel Reactive Antibodies -PRA τάξης I ή τάξης II > 70%, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε μεταμόσχευση νεφρού στη Μονάδα Μεταμόσχευσης Νεφρού του ΓΝΑ «ΛΑΪΚΟ» τη χρονική περίοδο 1ος/2004 έως και 12ος/ 2016. Οι ασθενείς αυτοί συγκρίθηκαν με 96 ασθενείς με χαμηλή ή καθόλου ευαισθητοποίηση και PRA 0(0-5)%, διάμεσος (ενδοτ. εύρος) που μεταμοσχεύθηκαν την ίδια χρονική περίοδο και απετέλεσαν την ομάδα ελέγχου (ΟΕ).

Σε δεύτερη ανάλυση της μελέτης, οι 97 ΥΕΑ χωρίστηκαν σε δύο υπο-ομάδες: 35 (36.08%) ασθενείς με παρουσία DSAs (ΥΕΑ/DSA+) με διάμεση MFI=3332 (IQR:1656-4842) την ημέρα της μεταμόσχευσης και σε 62 (63.9%) ασθενείς χωρίς DSA(ΥΕΑ/DSA-) κατά τη μεταμόσχευση. Όλοι μεταμοσχεύθηκαν με αρνητικά CDC/ T/BFCXM. Στους ΥΕΑ DSA+ διενεργήθηκε επιπλέον, virtual crossmatch κατά την επιλογή.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία επαγωγής με Basiliximab. Στην ομάδα των ΥΕΑ/DSA+ χορηγήθηκε Rituximab σε 18 ασθενείς και υπεβλήθησαν σε συνεδρίες πλασμαφαίρεσης 11 ασθενείς. Η επταετής επιβίωση των ασθενών ήταν 95.3% (SE=2,3%) στους ΥΕΑ και 91,7% (SD=3,0) στην ΟΕ, (p=0,274) και των μοσχευμάτων 90,1% (SE=3,2%) στους ΥΕΑ και 95,3% (SE=2,3%) στην ΟΕ (p=0,253). Παρατηρήθηκαν περισσότερα επεισόδια οξείας απόρριψης στους ΥΕΑ, αλλά χωρίς σημαντική διαφορά με τους ασθενείς της ΟΕ (p=0,523). Παρατηρήθηκε ωστόσο διαφορά στα επεισόδια απόρριψης μεταξύ των ΥΕΑ/DSA+ και ΥΕΑ/DSA-, 22,9% έναντι 6,5%, αντίστοιχα (p=0,025). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στα επεισόδια λοιμώξεων, νεοπλασιών και μειζόνων επιπλοκών, σε όλες τις ομάδες.

Συμπερασματικά, η μεταμόσχευση των ΥΕΑ με το πρόγραμμα προτεραιότητας στην επιλογή σε συνδυασμό με την εφαρμογή του πρωτοκόλλου της μη αποδεκτής ασυμβατότητας είναι ασφαλής, με εξαιρετικά μακροπρόθεσμα αποτελέσματα, ισοδύναμα με αυτά των μη ευαισθητοποιημένων ασθενών.

ABSTRACT

Highly sensitized patients (HSP) have a low chance to find a compatible kidney allograft. According to the kidney allocation program in Greece, HSP with panel reactive antibody -%PRA>70 enter a priority list and proceed to crossmatch if the donor does not express unacceptable HLA-A,-B,-C,-DR,-DQ molecules. Patients with negative CDC and T/B Flow cytometric crossmatch (T/B FCXM) with the donor receive the graft. This study discusses the long term outcome of 97 highly sensitized renal transplant recipients.

Our high immunologic risk program included 97 HSP who received a graft between January 2004 and December 2016 in Laikon Hospital, Athens. Their characteristics were compared with a control group (CG) including 96 non sensitized patients, transplanted in the same period. The HSP were divided into 2 groups: group A- 35 patients (36.08%) transplanted with preformed donor specific antibodies (DSAs), (HSP/DSA+), with median MFI=3332 (IQR: 1656-4842) on day 0 and group B- 62 patients (63.9%) without DSAs (MFI<1000), (HSP/DSA-). All patients were transplanted with negative CDC and T/B FCXM and received induction therapy with Basiliximab. Additionally, Rituximab was given in 18 pts of HSP/DSA+ group. Eleven patients of HSP/DSA+ group also received 3 plasma exchanges with low dose IVIG.

The seven–year patient survival was 95.3% (SE=2.3%) in the HSP and 91.7% (SE=3.0) in the CG (p=0.274). The seven-year graft survival was 90.1% (SE=3.2%) in the HSP and 95.3% (SE=2.3%) in the CG (p=0.253). The HSP experienced an increased risk of biopsy proven acute rejection episodes, as compared to CG. However, the difference did not reach statistical significance (p=0.523). There was a

significant difference in the number of patients who experienced acute rejection episodes, especially cellular rejections, in the HSP/DSA+ group compared to those in HSP/DSA- group (p=0.025). Patient survival rates were similar in the two groups (p=0.496). No difference was observed in graft survival rates (p=0.924). No statistical difference was observed regarding infections, surgical complications and malignancies among all study groups.

We conclude that renal transplantation in HSP with unacceptable mismatch antigen program and negative CDC and T/B FCXM is safe, with low immunological risk.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μεταμόσχευση αποτελεί τη βέλτιστη θεραπευτική αντιμετώπιση στους ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Είναι γεγονός ότι οι εξελίξεις στον τομέα της μεταμόσχευσης έχουν βελτιώσει σημαντικά τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών και των νεφρικών μοσχευμάτων, ενώ έχει μειωθεί ο επιπολασμός των σοβαρών επιπλοκών. Αυτό τουλάχιστον παρατηρείται στις μεταμοσχεύσεις χαμηλού ανοσολογικού κινδύνου.

Σήμερα, ένας προοδευτικά αυξανόμενος αριθμός ασθενών που εντάσσονται σε εξωνεφρική κάθαρση είναι υπερευαισθητοποιημένοι. Πρόκειται για ασθενείς οι οποίοι έχουν εκτεθεί σε ξένα ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα (HLA) εξαιτίας προηγούμενης μεταμόσχευσης, κυήσεως, ή μετάγγισης αίματος. Η έκθεση του ατόμου σε ξένα HLA μπορεί να οδηγήσει στον σχηματισμό και την κυκλοφορία στο αίμα αντι-HLA αντισωμάτων, μία κατάσταση που έχει καθιερωθεί με τον όρο « HLA ευαισθητοποίηση» και η οποία καθορίζει τον ανοσολογικό κίνδυνο του ατόμου, αποτελώντας έναν σημαντικό ανοσολογικό φραγμό στη μεταμόσχευση. Οι υπερευαισθητοποιημένοι ασθενείς έχουν υψηλά ποσοστά κυτταροτοξικών αντισωμάτων και αρκετά συχνά παρουσιάζουν αντισώματα με ειδικότητα έναντι του υποψήφιου δότη τους. Συνεπώς, η παρουσία ευαισθητοποίησης σε έναν υποψήφιο λήπτη καθιστά εξαιρετικά μικρή την πιθανότητα ανεύρεσης ενός συμβατού δότη ώστε να πραγματοποιηθεί η μεταμόσχευση. Επιπρόσθετα, όταν οι ασθενείς αυτοί μεταμοσχευθούν βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εκδήλωσης επεισοδίου οξείας απόρριψης και απώλειας του μοσχεύματος. Ως εκ τούτου, αποτελεί αντικείμενο

συζήτησης εάν η έκβαση της μεταμόσχευσης και τα ποσοστά επιβίωσης αυτών των ασθενών είναι συγκρίσιμα με αυτά των μη ευαισθητοποιημένων ληπτών.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να αναδείξει στην ιδιαίτερη ομάδα των υπερευαισθητοποιημένων ασθενών εάν η επιλογή τους προς μεταμόσχευση νεφρού από αποβιώσαντα δότη με βάση το πρωτόκολλο των «μη αποδεκτών ασύμβατων αντιγόνων» έχει ισοδύναμα αποτελέσματα στην έκβαση της μεταμόσχευσης με τη μεταμόσχευση από αποβιώσαντα δότη μη ευαισθητοποιημένων ληπτών.

Συμπεριλήφθηκαν όλοι οι υπερευαισθητοποιημένοι ασθενείς που μεταμοσχεύθηκαν από τον 1ο/2004 έως και τον 12ο/2016 και συγκρίθηκαν με ίδιο αριθμό μη ευαισθητοποιημένων ασθενών, οι οποίοι μεταμοσχεύθηκαν την ίδια χρονική περίοδο.

Η μελέτη χωρίζεται σε δύο μέρη. Το πρώτο μέρος, που είναι το **Γενικό Μέρος**, περιλαμβάνει το 1ο Κεφάλαιο *(«Εισαγωγή»)* και το 2ο Κεφάλαιο *(«Βιβλιογραφική Ανασκόπηση»)*. Συγκεκριμένα, στην Εισαγωγή γίνεται μια συνοπτική παρουσίαση του θέματος και του κύριου σκοπού της μελέτης και ακολουθεί μια σύντομη περιγραφή των κεφαλαίων που ακολουθούν. Στο 2ο Κεφάλαιο γίνεται μια σύντομη ιστορική αναδρομή στη μεταμόσχευση, αναφέρονται οι γενικές αρχές ανοσολογίας, περιγράφονται κατόπιν μίας σύντομης ιστορικής αναδρομής τα κυριότερα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη μεταμόσχευση και οι πιο σημαντικές επιπλοκές που παρατηρούνται μετά τη μεταμόσχευση. Επίσης, περιγράφονται οι κύριοι τύποι απόρριψης και οι μηχανισμοί τους, ενώ γίνεται εκτενής περιγραφή της HLA ευαισθητοποίησης στη μεταμόσχευση νεφρού. Ακολούθως, περιγράφονται τα αίτια, οι συνέπειες, αλλά και η διαγνωστική

και θεραπευτική προσέγγιση των υπερευαισθητοποιημένων ασθενών σύμφωνα με διεθνή πρωτόκολλα.

Το δεύτερο μέρος, το **Ειδικό Μέρος**, απαρτίζεται από τον βασικό σκοπό της μελέτης (Κεφάλαιο 3ο: *«Σκοπός της Έρευνας»*) και το Κεφάλαιο 4ο *(«Υλικό – Μέθοδοι της Έρευνας»*), στο οποίο περιγράφονται λεπτομερώς το πρωτόκολλο που εφαρμόσθηκε στο Κέντρο μας και η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε. Ακολουθεί το Κεφάλαιο 5ο *(«Αποτελέσματα»*), στο οποίο παρουσιάζονται τα ευρήματα της παρούσας μελέτης.

Η παρούσα διατριβή ολοκληρώνεται με το Κεφάλαιο 6^{ο} *(«Συζήτηση – Συμπεράσματα»*), το οποίο περιλαμβάνει τη συζήτηση των αποτελεσμάτων και τη διεξαγωγή ορισμένων βασικών συμπερασμάτων που αναδύονται, τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα που διεξήχθησαν από τη μελέτη.

Η επιλογή του θέματος έγινε από τον Καθηγητή Νεφρολογίας – Παθολογίας Κ^{ο} Ιωάννη Ν. Μπολέτη, ο οποίος ορίσθηκε και ως επιβλέπον μέλος της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής.

Οι μέθοδοι διενεργήθηκαν στο Εθνικό Κέντρο Ιστοσυμβατότητας, διαπιστευμένο από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ανοσογενετικής (European Federation for Immunogenetics) για την εφαρμογή των μεθοδολογιών που απαιτούνται για τη υποστήριξη μεταμοσχεύσεων οργάνων και αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (Διευθύντρια Κ^{α} Αλίκη Ινιωτάκη).

Η αξιολόγηση των βιοψιών νεφρικών μοσχευμάτων πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

2.1. Ιστορική αναδρομή

Η μεταμόσχευση οργάνων αποτελεί έναν ιδιαίτερα σημαντικό τομέα της ιατρικής με τεράστιο κλινικό και ερευνητικό ενδιαφέρον. Ειδικότερα η μεταμόσχευση νεφρού, αποτελεί, κυρίως τις τελευταίες δεκαετίες, ένα ιδιαίτερα πολύπλοκο, διεπιστημονικό, διαρκώς αναπτυσσόμενο πεδίο, στο οποίο συνεισφέρουν σε συνεργασία πολλές ειδικότητες όπως, νεφρολογία, ανοσολογία, χειρουργική, γενετική και φαρμακολογία.

Η προσπάθειες για μεταμόσχευση οργάνων ξεκινούν στις αρχές του 19ου αιώνα. Στηρίχθηκαν στη δυνατότητα αποκατάστασης της ροής του αίματος στο μόσχευμα με τη συρραφή και τελικο-τελική αναστόμωση των αγγείων, τεχνική που ανέπτυξε και τελειοποίησε στις αρχές του 1900 ο Γάλλος χειρουργός Alexis Carell (1873-1944) και η οποία άνοιξε το δρόμο για τη μεταμόσχευση οργάνων [**1,2**]. Για αυτήν του την προσπάθεια που καθόρισε την εξέλιξη των μεταμοσχεύσεων, ο πρωτοπόρος ερευνητής τιμήθηκε το 1912 με το βραβείο Νόμπελ Ιατρικής και Φυσιολογίας. Το 1905 ο Carell σε συνεργασία με τον Αμερικανό Charles Guthrie (1880-1913), μεταμόσχευσαν καρδιά στον λαιμό ενός σκύλου. Η καρδιά λειτούργησε φυσιολογικά για 8 ώρες. Η πρώτη προσπάθεια ξενομεταμόσχευσης νεφρού σε άνθρωπο έγινε από τον Mathieu Jaboulay (1860-1913) το 1906 στη Λυών, ο οποίος μεταμόσχευσε νεφρό χοίρου σε γυναίκα 49 ετών [**3**]. Στη συνέχεια, πραγματοποίησε μια δεύτερη μεταμόσχευση νεφρού κατσίκας σε μία άλλη νέα γυναίκα. Και στις δύο

περιπτώσεις το μόσχευμα χρειάστηκε να αφαιρεθεί τρεις ημέρες αργότερα εξαιτίας θρομβώσεως των αγγείων. Τα επόμενα χρόνια ακολούθησαν και άλλες προσπάθειες ξενομεταμόσχευσης νεφρού σε άνθρωπο, από τον Unger το 1910 και τον Schonstadt το 1913, οι οποίοι χρησιμοποίησαν νεφρούς από πιθήκους και από τον Neuhof το 1923, ο οποίος χρησιμοποίησε νεφρούς από πρόβατα [**4**]. Παρά το γεγονός ότι τα μοσχεύματα αυτά δεν λειτούργησαν και οι ασθενείς κατέληξαν μέσα σε ώρες έως και λίγες ημέρες μετά τη μεταμόσχευση, αναμφίβολα, η χρήση των ξενομοσχευμάτων έθεσε τις βάσεις για την πραγματοποίηση μεταμοσχεύσεων με τη χρήση αλλομοσχευμάτων.

Η πρώτη μεταμόσχευση ζωτικού οργάνου από άνθρωπο σε άνθρωπο αφορούσε νεφρικό μόσχευμα. Το 1933 ο Ουκρανός Yurri Voronoy (1895–1961) πραγματοποίησε την πρώτη αλλομεταμόσχευση νεφρού από άνθρωπο σε άνθρωπο, χρησιμοποιώντας νεφρούς από αποβιώσαντα δότη, τους οποίους εμφύτευσε στον μηρό γυναίκας 26 ετών. Ωστόσο, η ασθενής δύο ημέρες μετά κατέληξε, λόγω ασυμβατότητας ομάδας αίματος με τον δότη [**5**].

Έως τα μέσα του 20^{ου} αιώνα, η μεταμόσχευση δεν ήταν τίποτε περισσότερο από μία ενδιαφέρουσα χειρουργική πειραματική διαδικασία, η οποία αναπόφευκτα κατέληγε σε ανεπάρκεια του μεταμοσχευμένου οργάνου. Η ιδέα ότι, συγκεκριμένη ασθένεια τελικού σταδίου θα μπορούσε να θεραπευθεί με μεταμόσχευση καθόρισε και τη νέα εποχή της μεταμόσχευσης, με δύο σημαντικούς σταθμούς στις αρχές του 1950.

Το 1953, ο Sir Peter Brian Medawar (1915-1987) και οι συνεργάτες του περιέγραψαν την πρόκληση ενεργούς επίκτητης ανοσολογικής ανοχής - actively acquired tolerance – σε ποντικούς οι οποίοι παρουσιάζουν επ’ αόριστον επιβίωση δερματικών μοσχευμάτων κατόπιν έγχυσης λεμφοκυττάρων του δότη κατά την

περιγεννητική περίοδο. Παράλληλα, επικεντρώθηκε στη μελέτη κυτταρικών ανοσολογικών μηχανισμών στην οξεία απόρριψη μοσχευμάτων, θέτοντας τις βάσεις της ανοσολογίας της μεταμόσχευσης. Ο Medawar έδειξε με πειράματα σε ποντικούς και σε εγκαυματίες ασθενείς ότι η απόρριψη μοσχευμάτων δέρματος οφείλεται αδιαμφισβήτητα σε ανοσοβιολογική αντίδραση του ξενιστή. Για την τεράστια συνεισφορά του στην εφαρμογή της κλινικής μεταμόσχευσης ιστών και οργάνων τιμήθηκε με βραβείο Νόμπελ το 1960 [**6**].

Ωστόσο, η εποχή της κλινικής μεταμόσχευσης ξεκινάει στις 23 Δεκεμβρίου 1954 στη Βοστώνη, με την πρώτη επιτυχή μεταμόσχευση νεφρού μεταξύ μονοζυγωτικών διδύμων, χωρίς τη χορήγηση ανοσοκαταστολής, από τον χειρουργό Joseph E. Murrey, τον νεφρολόγο John Merrill και τον ουρολόγο John Hartwell Harrison [**7**]. Το 1959 η ίδια ιατρική ομάδα πραγματοποίησε μεταμόσχευση μεταξύ ετεροζυγωτών διδύμων, κατόπιν ακτινοβολήσεως του λήπτη με 450 rads. Ο Murrey μοιράστηκε με τον E. Donnall Thomas το βραβείο Νόμπελ Ιατρικής Φυσιολογίας το 1990, για την προσφορά του στη μεταμόσχευση οργάνων.

Τα επόμενα χρόνια, οι μεταμοσχεύσεις νεφρού αυξήθηκαν ραγδαία, στις ΗΠΑ, αλλά και στην Αγγλία και τη Γαλλία.

Στην Ελλάδα, η πρώτη μεταμόσχευση νεφρού πραγματοποιήθηκε το 1968 στη Θεσσαλονίκη, από αποβιώσαντα δότη, σε άνδρα 25 ετών. Το 1971 ιδρύθηκε στην Αθήνα η Μονάδα Μεταμοσχεύσεων στη Β’ Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών, στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό». Στο «Λαϊκό» Νοσοκομείο, η πρώτη μεταμόσχευση νεφρού, (η δεύτερη πανελληνίως), πραγματοποιήθηκε στις 8/3/1971, από αποβιώσαντα δότη, ενώ τον Ιανουάριο του 1972 διενεργήθηκε η πρώτη μεταμόσχευση νεφρού από ζώντα δότη. Το 1983, δημιουργήθηκε η ανεξάρτητη Μονάδα Μεταμοσχεύσεων και Χειρουργικής

Νεφροπαθών και ξεκίνησε ένα οργανωμένο πρόγραμμα μεταμοσχεύσεων με σημαντική μεταμοσχευτική δραστηριότητα, προοδευτικά αυξανόμενη τα τελευταία χρόνια.

2.2. Ανοσία

Η μεταμόσχευση οργάνων πραγματοποιείται συνήθως από δότες μη ταυτόσημους γενετικά με τους λήπτες, με επακόλουθο την ανοσολογική απόκριση του λήπτη έναντι του μοσχεύματος, στην οποία συμμετέχουν μηχανισμοί φυσικής - μη ειδικής και επίκτητης - ειδικής - ανοσίας.

2.2.1. Φυσική Ανοσία

Η φυσική ανοσολογική απόκριση, η οποία απαντάται σε όλους τους ζωντανούς οργανισμούς, αποτελεί μία μη ειδική ως προς το αντιγόνο απόκριση η οποία κατευθύνεται έναντι «κοινών», εξωγενών, δυνητικά παθογόνων δομών. Στο σύστημα της φυσικής ανοσολογικής απόκρισης συμμετέχουν αρχικά παράγοντες που αναστέλλουν την είσοδο και τον πολλαπλασιασμό των παθογόνων. Αυτοί είναι φυσικοί και χημικοί φραγμοί (επιθήλιο δέρματος-βλεννογόνων, φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα, καθώς και αντιμικροβιακές ουσίες που εκκρίνουν τα επιθήλια, όπως, οικογένειες των αντιβακτηριδιακών πεπτιδίων, ντιφενσίνες και καθελυσιδίνες). Στη φυσική – μη ειδική ανοσολογική απάντηση συμμετέχουν επίσης, μεσολαβητές φλεγμονής, όπως πρωτεΐνες οξείας φάσης, συμπλήρωμα, αντιμικροβιακά πεπτίδια, πρωτεΐνες θερμικής καταπληξίας (Heat shock proteins- HSPs), χημειοκίνες, κυτταροκίνες και νευροπεπτίδια, φαγοκύτταρα πολυμορφοπύρηνα, μονοπύρηνα-μακροφάγα, δενδριτικά, καθώς και τα φυσικά κυτταροκτόνα κύτταρα [**8**]. Η φυσική

ανοσία δρα άμεσα έναντι του «ξένου» με μηχανισμούς όπως η φαγοκυττάρωση και η ενεργοποίηση του συμπληρώματος. Οι στόχοι της φυσικής ανοσίας επί του παθογόνου είναι κοινές ανάμεσα σε διαφορετικά παθογόνα δομές και αναφέρονται σαν «σχετιζόμενα με το παθογόνο μοριακά πρότυπα» (Pathogen Associated Molecular Patterns – PAMPs). Το ανοσολογικό σύστημα αναγνωρίζει τις δομές αυτές με ειδικούς υποδοχείς, τους «υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων δομών» (Pattern Recognition Receptors-PRR) οι οποίοι εκφράζονται σε κύτταρα όπως τα δενδριτικά και τα μακροφάγα τα οποία προσλαμβάνουν το παθογόνο και το παρουσιάζουν στα Τ λεμφοκύτταρα του συστήματος [**9**]. Η φυσική ανοσία δεν έχει ανοσολογική μνήμη και οι μηχανισμοί της αντιδρούν με τον ίδιο τρόπο σε επαναλαμβανόμενες εκθέσεις στο ίδιο αντιγόνο, ωστόσο, καθοδηγεί το ανοσολογικό σύστημα να απαντήσει με μηχανισμούς επίκτητης ανοσίας στα ξένα αντιγόνα. Αυτό συμβαίνει γιατί μετά την αναγνώριση PAMPs από τους PRRs ακολουθεί επεξεργασία του παθογόνου, πεπτίδια του οποίου παρουσιάζονται και αναγνωρίζονται από ειδικά Τ κύτταρα και μετά την έκφραση των κατάλληλων συνδιεγερτικών σημάτων ακολουθεί διαφοροποίηση και πολλαπλασιασμός των Τ και Β κυττάρων της επίκτητης ανοσίας.

2.2.2. Επίκτητη ανοσία

Η επίκτητη ή ειδική ανοσία είναι μια πολύπλοκη ανοσολογική απόκριση με κύρια χαρακτηριστικά την ειδικότητα, την ετερογένεια, τη μνήμη, τον αυτοπεριορισμό (ομοιόσταση) και τη μη αντιδραστικότητα στο «ίδιο». Ανάλογα με το τελικό προϊόν της ανοσολογικής απάντησης διακρίνεται σε χυμική, η οποία μεσολαβείται από αντισώματα που παράγονται από διαφοροποιημένα Β-λεμφοκύτταρα, τα πλασματοκύτταρα και σε κυτταροεξαρτώμενη ανοσία μεσολαβούμενη από τα Τ λεμφοκύτταρα. Η ειδική ανοσολογική απόκριση

περιλαμβάνει τρεις διαδοχικές φάσεις. Τη φάση της αναγνώρισης του παθογόνου αιτίου από τα ειδικά κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος [**10**], τη φάση ενεργοποίησης, κατά την οποία τα παρθένα «naïve» λεμφοκύτταρα παρουσία αντιγόνου αρχικά πολλαπλασιάζονται και στη συνέχεια διαφοροποιούνται και προσανατολίζονται απέναντι στην αντιγονική πρόκληση και στην εκτελεστική φάση με την εξουδετέρωση του αντιγόνου από δραστικά λεμφοκύτταρα ή αντισώματα [**11**].

Η κυτταρική ανοσία διενεργείται από τα αντιγονοειδικά CD4+ βοηθητικά και CD8+ κυτταροτοξικά Τ λεμφοκύτταρα. Προϋπόθεση για τη διαφοροποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων αποτελεί η πρόσληψη του αντιγόνου από τα αντιγονοπαρουσιαστικά (Antigen Presenting Cell-APC) κύτταρα (δενδριτικά, μακροφάγα, Β κύτταρα), η ενδοκυττάρια κατεργασία του από το APC και η παρουσίασή του μέσω των MHC (Major Histocompatibility Complex) μορίων στον ειδικό Τ- κυτταρικό υποδοχέα (T cell receptor-TCR) των CD4+ ή CD8+ Τ- λεμφοκυττάρων. Τα MHC I εκφράζονται σε όλους τους τύπους των σωματικών κυττάρων και παρουσιάζουν το αντιγονικό πεπτίδιο σε CD8+ κύτταρα, ενώ τα MHC II εκφράζονται μόνο σε μακροφάγα, δενδριτικά και Β λεμφοκύτταρα και παρουσιάζουν το αντιγονικό πεπτίδιο σε CD4+ λεμφοκύτταρα (MHC περιορισμός) [**8**]. Μετά την ενεργοποίηση τα Τ λεμφοκύτταρα πολλαπλασιάζονται, διαφοροποιούνται, παράγουν κυτταροκίνες και διαμορφώνουν το μικροπεριβάλλον, ώστε να επάγονται οι εκτελεστικοί μηχανισμοί που θα καταστρέψουν το παθογόνο. Η κυτταροεξαρτώμενη ανοσία προστατεύει ενάντια σε ενδοκυττάρια παθογόνα αίτια και συμμετέχει σε μηχανισμούς απόρριψης.

Στη χυμική ανοσία, όταν ο Β κυτταρικός υποδοχέας (BCR) δεχθεί την αντιγονική πρόκληση, τα Β- λεμφοκύτταρα με τη βοήθεια των ενεργοποιημένων Τ κυττάρων διαφοροποιούνται προς πλασματοκύτταρα. Στη συνέχεια, πολλαπλασιάζεται ο ειδικός έναντι του αντιγόνου κλώνος πλασματοκυττάρων με

σκοπό την παραγωγή αντισωμάτων για την εξουδετέρωση του αντιγόνου [**8**]. Η χυμική ανοσολογική απόκριση συμμετέχει επίσης, σε μηχανισμούς απόρριψης.

2.2.3. Αντιγόνα – Στόχοι αλλοαπάντησης στην κλινική μεταμόσχευση

Τα αντιγόνα που αποτελούν στόχους της αλλοαπάντησης και μπορούν να ενεργοποιήσουν μηχανισμούς απόρριψης του μοσχεύματος περιλαμβάνουν τα αντιγόνα των ομάδων αίματος του ΑΒΟ συστήματος, τα αντιγόνα του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας – ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα (HLA), τα non-HLA αντιγόνα και τα ιστικά αυτοαντιγόνα.

2.2.3.1. ΑΒΟ αντιγόνα των ομάδων αίματος

Τα ΑΒΟ αντιγόνα βρίσκονται στην επιφάνεια των ερυθροκυττάρων, λεμφοκυττάρων, αιμοπεταλίων, στα κύτταρα διαφόρων ιστών και στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων. Είναι ένα σύμπλεγμα υδρογονανθράκων που συνδέονται σε γλυκοπρωτεΐνες ή σε γλυκολιπίδια στην επιφάνεια των κυττάρων. Τα φυσιολογικά υγιή άτομα έχουν ΑΒΟ αντισώματα ως προς τα ΑΒΟ αντιγόνα που είναι απόντα από τα ερυθροκύτταρά τους. Τα ΑΒΟ αντισώματα είναι φυσικά, δεν προκύπτουν από έκθεση σε ξένο αντιγόνο και είναι αναμενόμενα.

Τα ερυθροκυτταρικά αντιγόνα μπορούν να προκαλέσουν ανοσολογική απάντηση και να οδηγήσουν σε παραγωγή αντισωμάτων όταν μεταγγισθούν σε έναν ασθενή καθώς δεν αναγνωρίζει ως δικά του τα νεοεισερχόμενα αντιγόνα που εδράζονται πάνω στα μεταγγιζόμενα ερυθροκύτταρα. Τα αντιγονικά συστήματα που λαμβάνονται υπόψιν στις μεταγγίσεις είναι το σύστημα ΑΒΟ και Rhesus και τα συστήματα Kell, Duffy, Kidd, Lewis, MNS, Lutheran, ενώ η μεταμόσχευση οργάνων

απαιτεί κατά κανόνα συμβατότητα μόνο στα αντιγόνα του ΑΒΟ συστήματος. Ωστόσο, υπό προϋποθέσεις, μπορούν να πραγματοποιηθούν μεταμοσχεύσεις νεφρού από ζώντα δότη με ασυμβατότητα ομάδας αίματος δότη – λήπτη, κατόπιν εφαρμογής συγκεκριμένων θεραπευτικών πρωτοκόλλων, με ικανοποιητικά αποτελέσματα ως προς την επιβίωση ασθενών και μοσχευμάτων [**12, 13**].

2.2.3.2. Αντιγόνα του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας

Το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex - MHC) είναι ένα πολύπλοκο ανοσογενετικό σύστημα που ρυθμίζει την ανοσολογική απάντηση. Αποτελείται από μία ομάδα στενά συνδεδεμένων πολύμορφων γονιδίων και στον άνθρωπο αναφέρεται ως σύστημα HLA (Human Leucocyte Antigen), διότι τα αντιγόνα αυτά αρχικά αναγνωρίσθηκαν και χαρακτηρίσθηκαν με τη χρήση αλλοαντισωμάτων έναντι λευκοκυττάρων [**14**]. Εντοπίζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 6 σε απόσταση 17 centimograms από το κεντρομερίδιο [**15-17**]. Στην κατανόηση των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας του ανθρώπου ήταν σημαντική η συμβολή των ερευνητών George Snell και Jean Dausset, οι οποίοι ανακάλυψαν την πολυπλοκότητα του συστήματος ιστοσυμβατότητας Η-2 του ποντικού και του ανθρώπου αντίστοιχα και μελέτησαν τη λειτουργία του συστήματος σε πειράματα μεταμόσχευσης όγκων και δέρματος. Ο J. Dausset προσδιόρισε το πρώτο λευκοκυτταρικό ισοαντιγόνο που το ονόμασε MAC, το 1958, χρησιμοποιώντας ορούς πολυμεταγγιζόμενων ατόμων και πολυτόκων γυναικών [**18**]. Λόγω της σημασίας των ανακαλύψεών τους οι Dausset και Snell τιμήθηκαν με το βραβείο Nobel, το 1980 [**19**]. Άλλοι ερευνητές που συνέβαλλαν σημαντικά στη μελέτη του MHC είναι οι Peter Gorer, Jon van Rood, Rose Pane, Baruj Benacerraf. Ο τελευταίος, μοιράστηκε

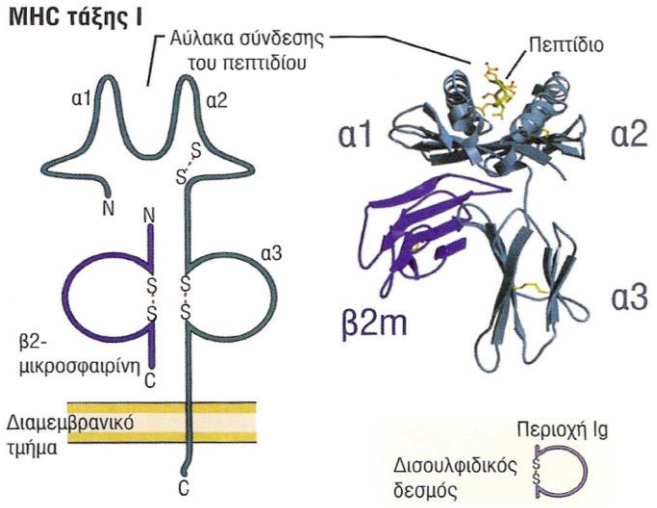
το βραβείο Nobel με τους Dausset και Snell για τη συμβολή του στη μελέτη των αντιγόνων του συστήματος.

Τα HLA κωδικοποιούνται σε τρία μεγάλα συμπλέγματα γονιδίων, τα τάξης I, II και III, τα οποία αντιστοιχούν σε γονιδιακές θέσεις (loci) [**20, 21**].Οι σειρές των αλληλομόρφων των γονιδίων για τα τάξης I κωδικοποιούνται από τις γονιδιακές θέσεις HLA- A, B και C, για τα τάξης II κωδικοποιούνται από τις γονιδιακές θέσεις HLA-DR, DP, DQ και για τα τάξης III από τις γονιδιακές θέσεις C2, BF, C4A, C4B [**21**].

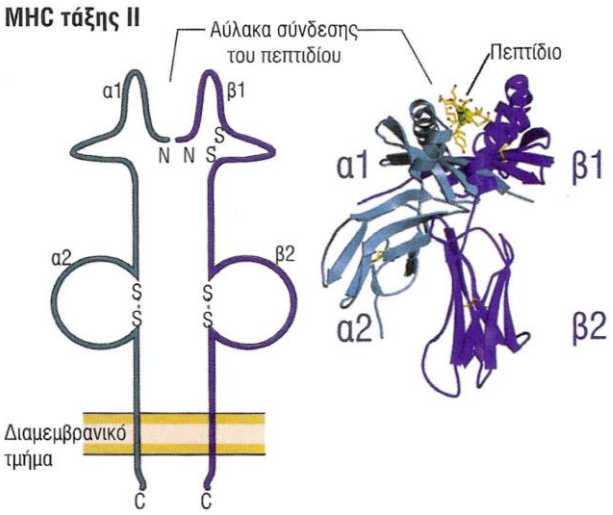
Το μόριο των HLA τάξης I αποτελείται από μία πολυπεπτιδική α αλυσίδα και ένα μόριο β2 – μικροσφαιρίνης, ενώ αντιθέτως, το μόριο των HLA τάξης II, αποτελείται από δύο (α και β) πολυπεπτιδικές αλυσίδες. Η α πολυπεπτιδική αλυσίδα των τάξης I και η β και α (HLA-DQ) πολυπεπτιδική αλυσίδα των τάξης II είναι πολυμορφικές. Οι πολυμορφικές πολυπεπτιδικές αλυσίδες των HLA αποτελούνται από τέσσερα τμήματα: (α) το αμινοτελικό εξωκυττάριο τμήμα, ιδιαίτερα πολυμορφικό τμήμα, που περιλαμβάνει τη μεταβλητή και τις υπερμεταβλητές περιοχές της πολυπεπτιδικής αλυσίδας και το οποίο συνδέει το αντιγονικό πεπτίδιο, (β) το υπόλοιπο εξωκυττάριο τμήμα που αποτελείται από το σταθερό τμήμα της αλυσίδας καθώς και τα επίσης σταθερά τμήματα, το διαμεμβρανικό και το κυτταροπλασματικό.

Τα HLA τάξης I εκφράζονται σε όλα τα εμπύρηνα κύτταρα, αλλά η έκφρασή τους διαφέρει από κύτταρο σε κύτταρο. Παρατηρείται έντονη έκφραση στα T και B λεμφοκύτταρα, στα δενδριτικά κύτταρα, τα κύτταρα των ιστών και τα λεμφικά όργανα [**22**]. Τα HLA τάξης I παρουσιάζουν πεπτίδια στα CD8+ T λεμφοκύτταρα. Κάθε μόριο HLA τάξης I αποτελείται από μία ελαφριά μη πολυμορφική άλυσο, τη β2 μικροσφαιρίνη και μία βαριά α γλυκοζυλιωμένη πολυμορφική αλυσίδα. Η α αλυσίδα

αποτελείται από το εξωκυττάριο, το διαμεμβρανικό και το ενδοκυττάριο τμήμα. Το εξωκυττάριο τμήμα διακρίνεται στις λειτουργικές περιοχές α1, α2, α3. Οι περιοχές α1 και α2 σχηματίζουν τη σχισμοειδική θήκη του HLA μορίου που αποτελεί τη θέση δέσμευσης του ενδογενούς ή εξωγενούς αντιγονικού πεπτιδίου [**21**].



Δομή HLA τάξης I μορίου



Πηγή: [**23**]

Δομή HLA τάξης II μορίου

Τα HLA τάξης II εκφράζονται κυρίως στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (Β-κύτταρα, μακροφάγα, δενδριτικά, κύτταρα Langerhans και ενδοθήλιο τριχοειδών)

και εντοπίζονται στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων Τ λεμφοκυττάρων, των επιδερμικών και των ενδοθηλιακών κυττάρων. Τα HLA τάξης ΙΙ παρουσιάζουν πεπτίδια στα CD4+ Τ-λεμφοκύτταρα. Αποτελούνται από μία ελαφριά γλυκοπρωτεϊνική αλυσίδα α και μία βαριά γλυκοπρωτεϊνική αλυσίδα β. Τα αμινοτελικά τμήματα των δύο αλυσίδων, οι περιοχές α1 και β1, σχηματίζουν τη σχισμοειδική θήκη στην οποία συνδέεται το αντιγονικό πεπτίδιο [**23**].

Η θέση δέσμευσης του αντιγονικού πεπτιδίου καθορίζει τον πολυμορφισμό και την ειδικότητα των HLA αντιγόνων, αλλά και το είδος του πεπτιδίου που θα συνδεθεί, δηλαδή καθορίζει την ανοσολογική απάντηση. Κάθε HLA μόριο τάξης Ι και ΙΙ μπορεί να συνδέεται με ένα μεγάλο φάσμα πεπτιδίων με διαφορετική ακολουθία αμινοξέων.

Η κληρονομική μεταβίβαση των HLA αντιγόνων ακολουθεί τους νόμους του Mendel. Κάθε άτομο φέρει στο χρωμόσωμα 6 ένα μόνο από τα αλληλόμορφα γονίδια που αντιστοιχούν σε ένα συγκεκριμένο αντιγόνο. Τα γονίδια αυτά κληρονομούνται και από τους δύο γονείς σαν δύο σύνολα (απλότυποι), ένα από κάθε γονέα [**21**].

Με την ορολογική τυποποίηση κάθε ατόμου προσδιορίζεται ο HLA φαινότυπος και με τη μοριακή -μέθοδοι DNA- ο HLA γονότυπος.

Τα μόρια του MHC παρουσιάζουν τα ξένα πεπτίδια τα οποία αναγνωρίζονται από τα αντίστοιχα Τ λεμφοκύτταρα μέσω κατάλληλων υποδοχέων TCR (T cell receptor). Επειδή τα Τ λεμφοκύτταρα έχουν επιλεγεί στον θύμο ώστε να μην εκφράζουν υποδοχείς που αναγνωρίζουν «ίδια» αντιγόνα, τα Τ απαντούν μόνο όταν τους παρουσιάζονται από το MHC «ξένα» και όχι «ίδια» πεπτίδια. Στην ομιλία του κατά την απονομή του βραβείου Nobel ο Dausset τόνισε τα τέσσερα βασικά χαρακτηριστικά του MHC: α) τον τεράστιο πολυμορφισμό και την ανισορροπία

σύνδεσης των αλληλίων, β) τον ρόλο των αντιγόνων στη μεταμόσχευση, γ) τον βιολογικό τους ρόλο στην ανοσοαπάντηση, δ) τον ρόλο τους στη διαφορική διάγνωση του «ίδιου» από το «ξένο» [**24**]. Άλλη ιδιότητα του MHC είναι ο «MHC περιορισμός», κατά την οποία τα Τ κύτταρα μέσω του υποδοχέα του Τ κυττάρου (TCR) αναγνωρίζουν τα αντιγονικά πεπτίδια μόνον όταν αυτά παρουσιάζονται μέσα στη θήκη των μορίων του MHC από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα [**25**].

Σημαντική ιδιότητα του συμπλέγματος MHC στην ανοσοαπάντηση είναι ο ρόλος των HLA –C τάξης Ι μορίων ως συνδέτη δύο υποδοχέων που εκφράζονται στα NK (Natural killer) κύτταρα, των Killer cell Immunoglobulin-like receptors KIR2DL1 και KIR2DL2, που ρυθμίζουν τη λυτική λειτουργία των κυττάρων αυτών [**26-28**]. Η λειτουργία αυτή αποτελεί και συνδετικό κρίκο μεταξύ ειδικής και μη ειδικής ανοσίας.

Στη μεταμόσχευση, ο HLA φαινότυπος του ασθενούς και τα ασύμβατα HLA του μοσχεύματος καθορίζουν τα ανοσογονικά πεπτίδια που θα παρουσιαστούν στο ανοσολογικό σύστημα του λήπτη [**11, 29**].

2.2.3.3. Αντιγόνα ελάσσονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (minor histocompatibility antigens-mHAg)

Πρόκειται για ενδογενή πεπτίδια ή υπεραντιγόνα τα οποία σε συνεργασία με τα MHC μόρια παίζουν καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της ανοσολογικής απάντησης. Κάθε πολυμορφική πρωτεΐνη σε ένα είδος μπορεί να γίνει mHAg [**30**]. Σημαντικά για τη μεταμόσχευση ελάσσονα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας είναι τα H-Y αντιγόνα, τα οποία κωδικοποιούνται στο Y χρωμόσωμα, τα HA-1, -2, -3, -8, HB-1, ACC-1 που

κωδικοποιούνται από αυτοσωμικά χρωμοσώματα και άλλα αντιγόνα που κωδικοποιούνται στο μιτοχονδριακό DNA [**31-34**].

2.2.3.4. Non HLA αντιγόνα

Στην επιφάνεια του ενδοθηλίου εκτός από τα ABO και τα HLA αντιγόνα εκφράζονται και non-HLA αντιγόνα τα οποία διαχωρίζονται σε πολυμορφικά, ικανά να εγείρουν αλλοαπάντηση και σε ιστικά -μη πολυμορφικά ή αυτοαντιγόνα. Στα πολυμορφικά περιλαμβάνονται τα MICA (MHC class I –related chain A) και τα MICB ((MHC class I –related chain B) αντιγόνα, τα GSTT1 (Glutathione –S-transferase T1) και τα Keratin 1 αντιγόνα [**15**]. Τα MICA και τα MICB αντιγόνα έχουν εκλεκτική κατανομή στους ιστούς, στα επιθηλιακά κύτταρα, τα δενδριτικά και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, στους ινοβλάστες, στα μονοκύτταρα, κερατινοκύτταρα και τα καρκινικά κύτταρα. Παρατηρείται αύξηση της έκφρασής τους μετά από καταστάσεις stress όπως σε βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης, ιογενείς λοιμώξεις, φλεγμονή, καταστροφή DNA, αυτοάνοσα νοσήματα [**16**]. Επάγουν τη μεσολαβούμενη από αντιγονοειδικά κυτταροτοξικά Τ λεμφοκύτταρα κυτταροτοξικότητα, την NK κυτταρική απάντηση και την παραγωγή κυτταροκινών.

Στα non-HLA αντιγόνα ανήκουν και πρωτεΐνες που εκφράζονται στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων και χαρακτηρίζονται ως ενδοθηλιακά αντιγόνα. Τα πρώτα από αυτά που περιγράφηκαν στη βιβλιογραφία ήταν τα HMA-1 και HMA-2 αντιγόνα, τα οποία εκφράζονται στο ενδοθήλιο και στα μονοκύτταρα. Αντισώματα έναντι αυτών των αντιγόνων έχουν συσχετισθεί με απόρριψη του νεφρικού μοσχεύματος. Στην κατηγορία αυτή περιγράφονται και αντιγόνα τα οποία στη βιβλιογραφία αναφέρονται συνήθως με το μοριακό τους βάρος σε kDa, όπως μία

πρωτεΐνη με ΜΒ 90-100 kDa, ή η πρωτεΐνη που ταυτοποίησαν οι Sumitran-Karuppan με ΜΒ 97-110 kDa [**35**]. Μεταξύ των αντιγόνων που εκφράζονται στο ενδοθήλιο είναι και ο tie-2 υποδοχέας της αγγειοποιητίνης. Αυτά τα non-HLA αντιγόνα είναι ενδοθηλιακά/μονοκυτταρικά αλλοαντιγόνα, τα οποία αναγνωρίσθηκαν στην πλειοψηφία τους από την ικανότητά τους να προκαλούν αλλοαπάντηση στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος και τα αντισώματα έναντι αυτών συσχετίσθηκαν με απόρριψη του αλλομοσχεύματος [**36**].

Στα μη πολυμορφικά αυτοαντιγόνα περιλαμβάνονται η βιμεντίνη, ο υποδοχέας τύπου 1 της αγγειοτενσίνης ΙΙ (AT1R), ο υποδοχέας της ενδοθηλίνης τύπου Α (ETAR), το κολλαγόνο V, η S-τρανσφεράση της γλουταθειόνης T1 [**16, 37-39**].

2.3. Συνδιέγερση, ενεργοποίηση και διαφοροποίηση των Τ και Β κυττάρων

Η μεταμόσχευση επάγει μία μοναδική ανοσολογική διαδικασία κατά την οποία το έναυσμα για την ειδική ανοσολογική απόκριση είναι η αναγνώριση του ξένου αντιγόνου από τους υποδοχείς των λεμφοκυττάρων.

Η αναγνώριση του αντιγονικού πεπτιδίου μέσω του TCR όπως παρουσιάζεται από το APC **(1ο σήμα)**, δεν επαρκεί για την ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων. Απαραίτητη για την πλήρη ενεργοποίησή τους είναι η διασύνδεση των λεγόμενων συνδιεγερτικών μορίων, μόρια τα οποία εκφράζονται στην επιφάνεια του Τ λεμφοκυττάρου που αναγνωρίζει το πεπτίδιο, με αντίστοιχα μόρια που εκφράζονται στην επιφάνεια των κυττάρων που παρουσιάζουν το αντιγονικό πεπτίδιο - APC (**2ο**

σήμα). Τα σημαντικότερα μόρια συνδιέγερσης είναι τα B7 (B7-1 ή CD80 και B7-2 ή CD86), CD40, με συνδέτες υποδοχείς αντίστοιχα, τους CD28, CTLA-4 (CD152) για το B7 και CD40L για το CD40 [**40-41**].

Το δεύτερο συνδιεγερτικό σήμα μέσω του CD28 οδηγεί στην παραγωγή κυτταροκινών από τα ενεργοποιημένα $CD4^{+}$T λεμφοκύτταρα, μέσω των οποίων επάγεται ο πολλαπλασιασμός και η διαφοροποίηση των κυττάρων. Για παράδειγμα, το T λεμφοκύτταρο χρησιμοποιεί την IL-2 που παράγει το ίδιο και την αναγνωρίζει μέσω του υποδοχέα της (IL2R), ο οποίος εκφράζεται στην επιφάνεια του ενεργοποιημένου T λεμφοκυττάρου. Η σύνδεση IL-2 / IL2R οδηγεί στο **3ο σήμα** ενεργοποίησης, το οποίο μέσω της οδού TOR/FKBP καταλήγει στον πολλαπλασιασμό (κλωνική εξάπλωση) και τη διαφοροποίηση των κυττάρων σε ενεργοποιημένα κύτταρα [**43**].

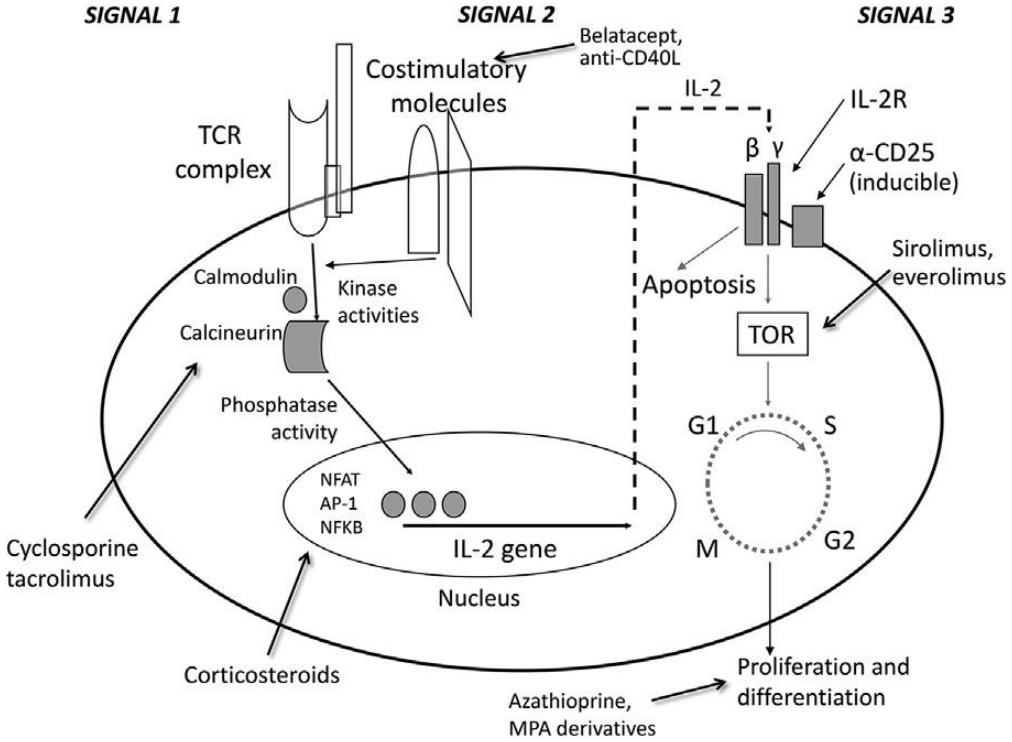
Συνδιεγερτικό 2ο σήμα εκλύεται και μέσω του CD40L το οποίο εκφράζεται στα ενεργοποιημένα, μετά την παρουσίαση του αντιγόνου, T λεμφοκύτταρα και συνδέεται με το CD40 στην επιφάνεια των APC. Το αποτέλεσμα της σύνδεσης αυτής είναι η ενεργοποίησή των T λεμφοκυττάρων και η παραγωγή κυτταροκινών κατάλληλων για τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίησή τους. Η ενεργοποίηση μέσω της οδού CD40/ CD40L είναι βασικός μηχανισμός της βοήθειας των B λεμφοκυττάρων από τα T λεμφοκύτταρα ώστε να ενεργοποιηθούν, να διαφοροποιηθούν σε πλασματοκύτταρα και να παράγουν ανοσοσφαιρίνες, με αποτέλεσμα τη χυμική ανοσολογική απόκριση [**43**].

Αντίθετα με τα προηγούμενα, το μόριο CTLA-4 το οποίο εκφράζεται στα ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα στο τελευταίο στάδιο της ενεργοποίησής τους αντικαθιστώντας το CD28, συνδέεται με τα CD80 (BT-1) και CD86 (B7-2) στο APC

και ενεργοποιεί μηχανισμό καταστολής, που είναι απαραίτητος για την αποφυγή κυτταρικής εξάντλησης και θανάτου [**44-45**].

Τα σήματα 1 και 2 ενεργοποιούν τρεις οδούς ενεργοποίησης, την οδό ασβεστίου –καλσινευρίνης, την RAS-MAP κινάση και την οδό του πυρηνικού παράγοντα NF-κB [**46**], οι οποίες προκαλούν την έκφραση μεταγραφικών παραγόντων, που με τη σειρά τους δίνουν το έναυσμα για την παραγωγή κυτταροκινών, όπως, η ιντερλευκίνη-2, (IL-2), CD154 και CD25 [**43**]. Άλλες κυτταροκίνες που εκκρίνονται σε απάντηση στο αντιγόνο και στους συνδιεγέρτες είναι η IL-4, η IL-6, IL-15.

Η IL-2 και άλλες κυτταροκίνες ενεργοποιούν την οδό «στόχο της ραπαμυκίνης», ώστε να ξεκινήσει το σήμα 3, που είναι το έναυσμα για τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων.



Σχηματική απεικόνιση των τριών σημάτων ενεργοποίησης των Τ-λεμφοκυττάρων Σημεία δράσης ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων

Πηγή: [**42**]

Ο πολλαπλασιασμός και η διαφοροποίηση των αλλοδραστικών Τ κυττάρων έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή ενός σημαντικού αριθμού $CD4^+$ και $CD8^+$ Τ δραστικών κυττάρων. Τα $CD4^+$ βοηθητικά κύτταρα που έχουν διαφοροποιηθεί σε δραστικά κύτταρα απαντούν στα αλλοαντιγόνα, παράγοντας μόρια επιφανείας και κυτταροκίνες, οι οποίες στη συνέχεια ενεργοποιούν τα Β λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα. Τα $CD8^+$ Τ λεμφοκύτταρα που διεγέρθηκαν από το αντιγόνο σε συνδυασμό με συνδιεγέρτες ή βοηθητικά Τ κύτταρα, διαφοροποιούνται σε κυτταροτοξικά κύτταρα, τα οποία μπορούν να φονεύσουν κύτταρα που εκφράζουν το ξένο αντιγόνο [**42**]. Τα Β λεμφοκύτταρα ενεργοποιούνται όταν το αντιγόνο συνδέεται με τους αντιγονικούς υποδοχείς, συνήθως στους λεμφαδένες ή στον λεμφοειδή ιστό γύρω από τα αρτηριόλια του σπληνός [**47**] ή πιθανά στο μόσχευμα [**48**], παράγοντας αλλοαντισώματα έναντι των ξένων αντιγόνων του δότη. Συνολικά, η ειδική ανοσολογική απόκριση έχει σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία παραγόντων που συμβάλλουν στην απόρριψη του μοσχεύματος, όπως δραστικά Τ κύτταρα και αλλοαντισώματα.

2.4. Ανοσοκατασταλτική θεραπεία στη μεταμόσχευση νεφρού

2.4.1. Ιστορική αναδρομή

Το δεύτερο ήμισυ του 20ού αιώνα σημαδεύτηκε από σημαντικές εξελίξεις στην ιστορία της ανοσοκαταστολής.

Το 1955, οι Joan Main και Richmond Prehn έδειξαν ότι, η εξασθένηση του ανοσοποιητικού συστήματος ενήλικων ποντικών με ακτινοβολία επέτρεψε την επαγωγή χιμαιρισμού σε αυτά, κατόπιν ενοφθαλμισμού κυττάρων μυελού των οστών.

Έτσι, δερματικά μοσχεύματα που προέρχονταν από στελέχη δότη μυελού δεν απορρίπτονταν [**49**]. Το 1958, οι J. Merrill, J Murray και συν. εφάρμοσαν την τεχνική των Main και Prehn σε 12 λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων. Οι 11 στους 12 απεβίωσαν εντός ενός μηνός από τη θεραπεία. Ο ένας επιζών λήπτης, ο οποίος υπεβλήθη σε ολόσωμη ακτινοβολία και έλαβε μόσχευμα από τον δίδυμο αδελφό του, διατήρησε ικανοποιητική νεφρική λειτουργία για 20 χρόνια [**50**]. Πέντε μήνες αργότερα, στο Παρίσι, οι Jean Hamburger και συν. εφάρμοσαν την ίδια τεχνική της ολόσωμης ακτινοβολίας σε λήπτη που έλαβε νεφρικό μόσχευμα από τον δίδυμο αδελφό του. Το μόσχευμα λειτούργησε έως το τέλος της ζωής του λήπτη, 26 χρόνια αργότερα [**51**].

Άρχισε πλέον να δίδεται μεγάλη σημασία στον ρόλο της ανοσοκαταστολής και το 1960 οι Rene Kuss (1913-2006) και Marcel Legrain (1923-2003) απέδειξαν ότι η ανοσοκαταστολή μπορεί να επιτρέψει τη μεταμόσχευση ανάμεσα σε μη συγγενείς.

Ορόσημο στη χημική ανοσοκαταστολή απετέλεσε η εφαρμογή του αντινεοπλασματικού φαρμάκου μερκαπτοπουρίνη (6-MP) από τον Kuss και στη συνέχεια από τους Robert Schwartz και William Domeshek στην καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος [**52**]. Οι ερευνητές που την ανακάλυψαν, Gertrude Elion και George Hitchings, παρέμειναν άγνωστοι έως το 1988, οπότε και τιμήθηκαν με το βραβείο Νόμπελ [**53**].

Ο Sir Roy Calne (1930-) δημοσίευσε το 1960 στο Lancet αποτελέσματα πειραμάτων σε σκύλους για τη μελέτη της δράσης της αζαθειοπρίνης, ενός παραγώγου της μερκαπτοπουρίνης με σημαντικά οφέλη στην επιβίωση των νεφρικών μοσχευμάτων [**54**]. Η χρήση της στη μεταμόσχευση στον άνθρωπο ξεκίνησε το 1960, αρχικά ως συμπληρωματική θεραπεία στην ολική ακτινοβόληση. Η πρώτη επιτυχής μεταμόσχευση νεφρού με αποκλειστικά χημική ανοσοκαταστολή διενεργήθηκε τον Απρίλιο του 1962.

Το τοπίο στον χώρο των μεταμοσχεύσεων άλλαξε ολοκληρωτικά με τον Thomas Earl Starzl (1926-2017), καθηγητή χειρουργικής, πρωτοπόρο στην πειραματική και κλινική μεταμόσχευση ήπατος, ο οποίος προσέθεσε στεροειδή στη θεραπεία με αζαθειοπρίνη, ανοσοκατασταλτικό σχήμα που εφαρμόσθηκε για τα επόμενα 20 χρόνια στη μεταμόσχευση νεφρού.

Στα τέλη της δεκαετίας ’70, άρχισαν να χρησιμοποιούνται τα πρώτα σκευάσματα αντιλεμφοκυτταρικών αντισωμάτων, Antithymocyte globulin (ATG) και Antilymphocyte globulin (ALG), τα οποία ήταν πολυκλωνικά αντισώματα και στρέφονταν ταυτόχρονα εναντίον πολλών αντιγόνων των ανθρώπινων λεμφοκυττάρων.

Με τη χρήση αυτών των αντισωμάτων ως θεραπεία επαγωγής ή στη θεραπεία απόρριψης και με τη χορήγηση αζαθειοπρίνης και πρεδνιζολόνης ως βασικό ανοσοκατασταλτικό σχήμα, η επιβίωση των μοσχευμάτων ανήλθε στο 50% στο πρώτο έτος από τη μεταμόσχευση, ενώ η θνητότητα ήταν 10-20% [**55**].

Το 1976, οι Jean Borel και συν. έδειξαν ότι, ένα κυκλικό ενδεκαπεπτίδιο που προέρχεται από τον μύκητα εδάφους *Tolypocladium Inflatum* καταστέλλει δραστικά ανοσολογικές απαντήσεις με επιλεκτική δράση στα Τ λεμφοκύτταρα [**56**]. Επρόκειτο για την κυκλοσπορίνη, η χρήση της οποίας σε πειραματικά μοντέλα μεταμοσχεύσεων καρδιάς σε επίμυες αρχικά και σε μεγαλύτερα πειραματόζωα στη συνέχεια, επέφερε ενθαρρυντικά αποτελέσματα [**57**], ώστε το 1978 χορηγήθηκε για πρώτη φορά στον άνθρωπο, ως μονοθεραπεία σε λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων [**58**]. Τα αποτελέσματα των αρχικών κλινικών μελετών ήταν πενιχρά και αρκετοί ερευνητές θεώρησαν ότι το νέο φάρμακο θα έπρεπε να εγκαταλειφθεί, ωστόσο, οι Starzl και συν. προσθέτοντας σε αυτό πρεδνιζολόνη δημιούργησαν ένα θεραπευτικό πρωτόκολλο το οποίο βελτίωσε εντυπωσιακά την έκβαση των νεφρικών

μεταμοσχεύσεων [**59**], ενώ πολύ γρήγορα εφαρμόσθηκε και στη μεταμόσχευση άλλων συμπαγών οργάνων [**60**]. Έτσι, σύντομα, η κυκλοσπορίνη καθιερώθηκε ως βασικό ανοσοκατασταλτικό φάρμακο στη μεταμόσχευση, δίνοντας νέα ώθηση στην αύξηση των μεταμοσχεύσεων, ελαττώνοντας τα επεισόδια απόρριψης και βελτιώνοντας την επιβίωση των μοσχευμάτων. Το ανοσοκατασταλτικό σχήμα που εφαρμοζόταν σταθερά πλέον στη μεταμόσχευση περιελάμβανε κυκλοσπορίνη, αζαθειοπρίνη, πρεδνιζολόνη και βελτίωσε σημαντικά την επιβίωση των νεφρικών μοσχευμάτων η οποία ξεπερνούσε το 80%, τον πρώτο χρόνο της μεταμόσχευσης [**55**].

Το 1985, άρχισε να εφαρμόζεται σε κλινική χρήση το μονοκλωνικό αντίσωμα OKT3 ως θεραπεία επαγωγής ή στη θεραπεία απόρριψης ανθεκτικής στα κορτικοειδή.

Με αυτόν τον περιορισμένο αριθμό ανοσοκατασταλτικών που είχε στη διάθεσή της η μεταμοσχευτική κοινότητα, τη δεκαετία ΄90 τα ποσοστά επιτυχίας στις μεταμοσχεύσεις έφταναν το 90% με σχετικά χαμηλή θνητότητα των μεταμοσχευμένων ασθενών.

Δύο κύριες εξελίξεις ακολούθησαν: αρχικά, η ανακάλυψη στα μέσα της δεκαετίας ΄80 ενός μορίου από τον μύκητα εδάφους *Streptomyces tsukubaensis*, στο οποίο δόθηκε ο κωδικός FK506 και στη συνέχεια ονομάστηκε Tacrolimus. Αρχικά χρησιμοποιήθηκε στις μεταμοσχεύσεις ήπατος και από το 1994 στη μεταμόσχευση νεφρού, ως εναλλακτική θεραπεία της κυκλοσπορίνης, με ισοδύναμα αποτελέσματα στην επιβίωση ασθενών και μοσχευμάτων [**61, 62**]. Ωστόσο, αρκετές μελέτες, με κυριότερη την πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη ELITE-SYMPHONY, η οποία συμπεριέλαβε 1645 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, έδειξαν υπεροχή του Tacrolimus έναντι της κυκλοσπορίνης, στην επιβίωση των νεφρικών μοσχευμάτων και στη συχνότητα εμφάνισης οξείας απόρριψης [**63, 64**].

Επόμενη σημαντική εξέλιξη ήταν η χρήση του Mycophenolate mofetil (MMF), ενός αντιμεταβολίτη ισχυρότερου από την αζαθειοπρίνη [**65**]. Πρόκειται για ένα ημισυνθετικό προϊόν, ο 2-μορφολινοαιθυλικός εστέρας του μυκοφαινολικού οξέος, που χρησιμοποιείται στη μεταμόσχευση από το 1995. Ωστόσο, η ανακάλυψή του είχε προηγηθεί αρκετά χρόνια νωρίτερα, το 1893, από τον Ιταλό Bartolomeo Cosio, ο οποίος ανακάλυψε σε μύκητα ένα νέο αντιβιοτικό ενάντια στον βάκιλλο του άνθρακα, που το ονόμασε *Penicillium glaucum* και που αργότερα μετονομάστηκε *P. brevicompactum* [**66, 67**]. Η ανακάλυψη αυτή είχε ξεχαστεί έως το 1912, όταν οι Αμερικανοί C.L. Alsberg και O.M. Black έδωσαν σε αυτό το «νέο» και πολλά υποσχόμενο φάρμακο με αντι-ιική, αντιμυκητιασική αντιβακτηριδιακή και αντικαρκινική δράση το όνομα Mycophenolate acid (MPA). Ωστόσο, οι ανεπιθύμητες δράσεις του δεν επέτρεψαν τη χρήση του ως αντιβιοτικό, αλλά το τροποποιημένο του παράγωγο Mycophenolate mofetil χρησιμοποιήθηκε ως ανοσοκατασταλτικό στη μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων. Η χορήγησή του σε συνδυασμό με κυκλοσπορίνη ή Tacrolimus και κορτικοειδή μείωσε την επίπτωση της πρώιμης οξείας απόρριψης στο 50% [**68**] και βελτίωσε την επιβίωση των νεφρικών μοσχευμάτων το πρώτο έτος μετά τη μεταμόσχευση [**69, 70**]. Από το 2002, χρησιμοποιείται στη μεταμόσχευση και το νεότερο παράγωγο του MPA, το εντεροδιαλυτό enteric-coated Mycophenolate sodium (EC-MPS) [**71**].

Το 1997 και το 1998 έλαβαν έγκριση από το FDA δύο χιμαιρικά εξανθρωποποιημένα μονοκλωνικά αντισώματα, το Daclizumab και το Basiliximab αντίστοιχα. Η χορήγησή τους ως θεραπεία επαγωγής για την πρόληψη της οξείας απόρριψης κατέστησε δυνατή την ελάττωση της επίπτωσής της, χωρίς την εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, οι οποίες παρατηρούνταν με τη χρήση των μονοκλωνικών αντισωμάτων των προερχομένων από ποντικούς [**72, 73**], ενώ

επέτρεψε τη χορήγηση μικρότερης δοσολογίας των δυνητικά νεφροτοξικών αναστολέων καλσινευρίνης, κυκλοσπορίνης και Tacrolimus.

Το 1970, η ανίχνευση του βακτηριακού στελέχους *Streptomyces Hygroscopicus* σε εδαφικό δείγμα προερχόμενο από το Νησί του Πάσχα (Ράπα Νούι) οδήγησε στην ανακάλυψη από τον Suren N. Sehgal το 1975, της ραπαμυκίνης, μίας λακτόνης με κυτταροστατικές και ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες που αρχικά χορηγήθηκε ως αντιμυκητιασική αγωγή [**74, 75**]. Από το 1999, άρχισε να χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη στη μεταμόσχευση η πρώτη ραπαμυκίνη, το Sirolimus, [**76**] και από το 2004 το ανάλογό της, Everolimus [**77**].

2.4.2. Αντιμεταβολίτες

2.4.2.1. Αζαθειοπρίνη

Η αζαθειοπρίνη ανήκει στην ομάδα των θειοπουρινών και μετατρέπεται στους ενεργούς μεταβολίτες 6-μερκαπτοπουρίνη (6-MP) και 6-θειογουανίνη (6-TGN), μέσω της υποξανθινο – γουανινο φωσφοριβοσυλ-τρανσφεράσης (HGPRT) και της μεθυλοτρανσφεράσης της θειοπουρίνης (TPMT), με αποτέλεσμα την αναστολή της σύνθεσης και του μεταβολισμού των πουρινών [**78**]. Οι ενεργοί μεταβολίτες της αζαθειοπρίνης ενσωματώνονται στα νουκλεϊκά οξέα RNA και DNA αναστέλλοντας τη σύνθεσή τους. Η αζαθειοπρίνη αναστέλλει την ενεργοποίηση και τον πολλαπλασιασμό των Τ λεμφοκυττάρων, ενώ δρα και στα Β-λεμφοκύτταρα στη φάση του πολλαπλασιασμού τους [**79, 80**].

Ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών παρουσιάζει ανεπιθύμητες ενέργειες με τη λήψη αζαθειοπρίνης, που είναι συνήθως δοσοεξαρτώμενες, οι κυριότερες των οποίων αφορούν στο αιμοποιητικό σύστημα, ως αποτέλεσμα καταστολής του μυελού [**81,**

82]. Συχνά παρατηρούνται γαστρεντερικές διαταραχές, ενώ λιγότερο συνήθη, είναι επεισόδια φαρμακευτικής ηπατίτιδας και χολόστασης. Σπάνια, έχουν περιγραφεί περιπτώσεις παγκρεατίτιδας [**83**].

Από τα μέσα της δεκαετίας ’90, η αζαθειοπρίνη έχει αντικατασταθεί σχεδόν πλήρως από έναν πιο εκλεκτικό αντιμεταβολίτη, το Mycophenolate mofetil, η χρήση του οποίου συσχετίσθηκε με μείωση της συχνότητας εμφάνισης των επεισοδίων οξείας απόρριψης [**84**].

2.4.2.2. Μυκοφαινόλες (Mycophenolate mofetil / MMF, Enteric coated Mycophenolate sodium / EC-MPS)

Το Mycophanolate mofetil (MMF) είναι προφάρμακο, ημισυνθετικό προϊόν, που μεταβολίζεται στο δραστικό συστατικό μυκοφαινολικό οξύ – Mycophenolate acid (MPA) [**85, 86**]. Το MPA αναστέλλει το *de novo* μονοπάτι σύνθεσης των πουρινών και δρα στα τελικά στάδια πολλαπλασιασμού των λεμφοκυττάρων. Εμποδίζει τον σχηματισμό της μονοφωσφορικής γουανοσίνης (GMP), αναστέλλοντας τη δράση του ενζύμου της αφυδρογονάσης της μονοφωσφορικής ινοσίνης (Inosine-monophosphate dehydrogenase-IMPDH) [**87**]. Μελέτες έχουν δείξει ότι το MPA αναστέλλει εκλεκτικά τον τύπο 2 του ενζύμου της IMPDH [**88**]. Η απουσία της GMP από τα κύτταρα έχει ως αποτέλεσμα την αδυναμία σύνθεσης τριφωσφορικής γουανοσίνης (GTP) και τριφωσφορικής δεοξυ-γουανοσίνης (d-GTP) [**86**]. Η κένωση των αποθηκών των νουκλεοτιδίων της γουανοσίνης αναστέλλει τη λειτουργία της συνθετάσης της πυροφωσφορικής φωσφοριβοσίλης και της αναγωγάσης των νουκλεοτιδίων, με αποτέλεσμα την αναστολή της σύνθεσης των DNA και RNA και κατά συνέπεια την αναστολή του πολλαπλασιασμού των Τ και Β λεμφοκυττάρων,

δεδομένου ότι τα λεμφοκύτταρα, σε αντίθεση με τα περισσότερα κύτταρα, εξαρτώνται για τον πολλαπλασιασμό τους κυρίως από το *de novo* μονοπάτι σύνθεσης των πουρινών [**89**]. Επομένως, το MPA καταστέλλει την κυτταροεξαρτώμενη ανοσολογική απόκριση, αλλά και τον σχηματισμό αντισωμάτων, κύριους παράγοντες στην οξεία και χρόνια απόρριψη. Επιπρόσθετα στην αναστολή της σύνθεσης DNA στα λεμφοκύτταρα, η εξάλειψη των νουκλεοτιδίων της γουανοσίνης καταστέλλει την έκφραση υποδοχέων των μορίων προσκόλλησης VCAM-1, E-selectin και P-selectin στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα παρεμβαίνοντας στη συσσώρευση λεμφοκυττάρων και μονοκυττάρων στα σημεία φλεγμονής [**90, 91**].

Μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες και μετα-αναλύσεις έδειξαν την υπεροχή του MMF έναντι της αζαθειοπρίνης στη συχνότητα εμφάνισης της πρώιμης ή καθυστερημένης οξείας απόρριψης και στην επιβίωση των μοσχευμάτων [**70, 92, 93**]. Μία συστηματική μετα-ανάλυση με 23 τυχαιοποιημένες συγκριτικές μελέτες που συμπεριέλαβαν συνολικά 3301 ασθενείς ανέδειξε μείωση του ποσοστού οξείας απόρριψης κατά 30% και ελάττωση του κινδύνου απώλειας μοσχεύματος, σε σχέση με την αζαθειοπρίνη [**94**].

Μελέτες έχουν δείξει ότι δεν παρατηρούνται διαφορές στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα μεταξύ του MMF και του νεότερου παραγώγου του μυκοφαινολικού οξέος, του εντεροδιαλυτού- Enteric coated Mycophenolate sodium (EC-MPS) [**95, 96**]. Και τα δύο παρουσιάζουν τις ίδιες ανεπιθύμητες ενέργειες, που αφορούν κυρίως στο γαστρεντερικό σύστημα, με κυριότερη κλινική εκδήλωση τη διάρροια. Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει λιγότερες επιπλοκές από το γαστρεντερικό σύστημα με τη χρήση του EC-MPS [**97**]. Παρά το γεγονός της εκλεκτικής δράσης του μυκοφαινολικού οξέος στα λεμφοκύτταρα, δεν είναι ασυνήθης η εμφάνιση λευκοπενίας, αναιμίας και/ή θρομβοπενίας.

2.4.3. Αναστολείς καλσινευρίνης

Ο όρος αναστολείς καλσινευρίνης (Calcineurin Inhibitors–CNI) χρησιμοποιείται ευρέως, δίνοντας έμφαση στον κοινό μηχανισμό δράσης των δύο φαρμάκων (κυκλοσπορίνη και Tacrolimus), τα οποία αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο στη μεταμόσχευση τα τελευταία 30 χρόνια. Αν και έχουν διαφορές στη χημική τους σύνθεση, παρουσιάζουν ομοιότητες στην ανοσοκατασταλτική τους δράση.

2.4.3.1. Κυκλοσπορίνη

Η κυκλοσπορίνη είναι μικρό, λιποφιλικό, κυκλικό ενδεκαπεπτίδιο, μοριακού βάρους 1202 kDa [**98**]. Τα αμινοξέα στις θέσεις 11, 1, 2 και 3 σχηματίζουν την ενεργό ανοσοκατασταλτική θέση, ενώ η κυκλική δομή του φαρμάκου είναι απαραίτητη για την ανοσοκατασταλτική του δράση [**99**]. Η κυκλοσπορίνη είναι προφάρμακο και όπως έχει καταδειχθεί, η ανοσοκατασταλτική της ιδιότητα εξαρτάται από τον σχηματισμό ενός συμπλέγματος με τον κυτταροπλασματικό της υποδοχέα, την κυκλοφιλίνη Α [**100**]. Το σύμπλοκο κυκλοσπορίνη/ κυκλοφιλίνη δεσμεύεται από το σύμπλοκο καλσινευρίνη/Ca^{2+}/καλμοδουλίνη [**101**]. Η καλσινευρίνη, υπό φυσιολογικές συνθήκες, δρα σαν φωσφατάση που αποφωσφορυλιώνει ενδοπυρηνικές ρυθμιστικές πρωτεΐνες, όπως τα μέλη της οικογένειας NFAT (Nuclear factor of activated T-cells) του κυτταροπλάσματος, επιτρέποντας τη μετανάστευσή τους από το κυτταρόπλασμα στον πυρήνα του Τ λεμφοκυττάρου, με συνέπεια την ενεργοποίηση της μεταγραφής γονιδίων που κωδικοποιούν κυτταροκίνες, μεταξύ των οποίων η ιντερλευκίνη 2 (IL-2) [**102**]. Η κυκλοσπορίνη μέσω της δέσμευσής της από την κυκλοφιλίνη, ασκεί την

ανοσοκατασταλτική της δράση αναστέλλοντας τη δράση της καλσινευρίνης [**103**] και την επακόλουθη έκφραση σημαντικών γονιδίων κυτταροκινών που προάγουν την ενεργοποίηση των Τ λεμφοκύττάρων όπως, η IL-2, η IL-4, η ιντερφερόνη-γ (INF-γ) και ο TNF-α. Αναστέλλει την έκφραση των γονιδίων του συνδιεγερτικού μορίου CD40 που απαιτείται μαζί με την IL-4 για την ενεργοποίηση των Β-λεμφοκυττάρων και τον πολλαπλασιασμό των Τ-λεμφοκυττάρων [**104**]. Αυξάνει την έκφραση του γονιδίου του αυξητικού παράγοντα μετασχηματισμού β (TGF-β), ο οποίος επίσης αναστέλλει την παραγωγή IL-2 και την ενεργοποίηση των κυτταροτοξικών Τ λεμφοκυττάρων και ενδεχομένως να ευθύνεται για την ανάπτυξη διάμεσης ίνωσης, μιας σημαντικής παραμέτρου στην εκδήλωση νεφροτοξικότητας [**105**]. Η αρχική μορφή της κυκλοσπορίνης, το ελαιώδες Sandimmun, έχει αντικατασταθεί από την καλύτερα απορροφήσιμη, μικρογαλακτώδη μορφή, το Neoral.

2.4.3.2. Tacrolimus

Ο δεύτερος νεότερος αναστολέας της καλσινευρίνης, το Tacrolimus, είναι μακρολιδικό αντιβιοτικό ΜΒ 804 kDa, με ισχυρή ανοσοκατασταλτική δράση [**106**]. Ο κυτταροπλασματικός υποδοχέας του είναι η FK 506-συνδέουσα πρωτεΐνη 12 (FKBP12) και το σύμπλεγμα Tacrolimus/FKBP αναστέλλει τη δράση της καλσινευρίνης [**107**]. Το Tacrolimus, που είναι ισχυρότερο ανοσοκατασταλτικό από την κυκλοσπορίνη, χορηγείται πλέον στην πλειοψηφία των μεταμοσχευμένων ασθενών, στα περισσότερα μεταμοσχευτικά κέντρα [**108**].

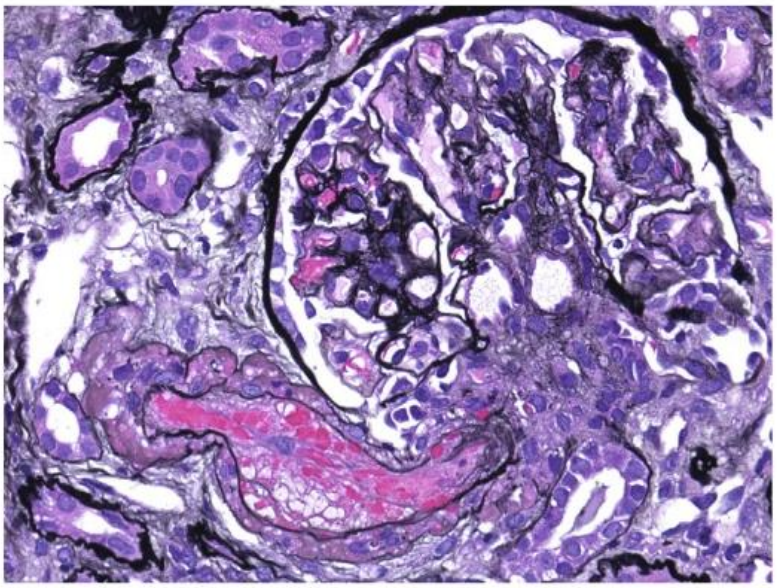
Και οι δύο αναστολείς της καλσινευρίνης παρουσιάζουν τις ίδιες ανεπιθύμητες ενέργειες, αλλά με διαφορές στη συχνότητα και την ένταση εκδήλωσής τους.

Η νεφροτοξικότητα, μία σημαντική ανεπιθύμητη δράση των CNI, αναγνωρίσθηκε ήδη από τα τέλη της δεκαετίας'70 [**109**] και σύμφωνα με μελέτες παρατηρείται στο 76-94% των ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού [**110**]. Οι θεωρίες που έχουν αναπτυχθεί για την εμφάνισή της έχουν ενοχοποιήσει παθολογικούς παράγοντες και μοριακούς μηχανισμούς, σε συνδυασμό με τη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική των CNI, αλλά και την κληρονομήσιμη ποικιλομορφία της ανταπόκρισης του ασθενούς στη θεραπεία [**111, 112**]. Η οξεία νεφροτοξικότητα είναι συνήθως δοσοεξαρτώμενη και μπορεί να παρουσιάζει διαβαθμίσεις στην εκδήλωση της νεφρικής βλάβης [**113, 114**]. Προκύπτει σαν αποτέλεσμα αγγειοσύσπασης κυρίως των προσαγωγών αλλά και των απαγωγών αρτηριδίων [**115**], με συνέπεια την ελάττωση της νεφρικής ροής αίματος, την ενδοσπειραματική ισχαιμία [**110, 116**] και τη μείωση της σπειραματικής διήθησης, με ταυτόχρονη τοξικότητα στα νεφρικά σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα [**117, 118**].

Οι μηχανισμοί που έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση νεφροτοξικότητας είναι η μείωση αγγειοδιασταλτικών παραγόντων, όπως είναι η προσταγλανδίνη E_2, η προστακυκλίνη, το νιτρικό οξείδιο και η αύξηση αγγειοσυσπαστικών παραγόντων, όπως η θρομβοξάνη, ενδοθηλίνη, καθώς και η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης [**114, 117, 119**].

Η άμεση τοξικότητα στα σωληνάρια έχει δειχθεί κλινικά και πειραματικά και ιστοπαθολογικά συνίσταται σε ισομετρική κενοτοπίωση των επιθηλιακών κυττάρων με ταυτόχρονη διάταση του ενδοπλασματικού δικτύου ή παρουσία γιγάντιων μιτοχονδρίων [**119**]. Σαν εκδήλωση της οξείας νεφροτοξικότητας μπορεί να παρατηρηθεί θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, η οποία οφείλεται σε ενδοθηλιακή βλάβη, συνέπεια ισχαιμίας σχετιζόμενης με την αγγειοσύσπαση, ενώ έχουν ενοχοποιηθεί επίσης, η συσσώρευση αιμοπεταλίων και η ενεργοποίηση

προθρομβωτικών παραγόντων, όπως είναι ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου [**120-122**].



Οξεία νεφροτοξικότητα από CNI, με εικόνα θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας σε ένα αγγείο

Πηγή: [**123**]

Η χρόνια νεφροτοξικότητα των CNI αναγνωρίσθηκε αρχικά σε ασθενείς με μεταμόσχευση καρδιάς, στη συνέχεια όμως παρατηρήθηκε και σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, καθώς και σε ασθενείς που ελάμβαναν CNI στα πλαίσια θεραπείας σπειραματοπαθειών ή αυτοάνοσων νοσημάτων [**124, 125**]. Τα ιστολογικά ευρήματα, τα οποία δεν είναι παθογνωμονικά, συνίστανται σε ταινιοειδή διάμεση ίνωση, ατροφία σωληναρίων, αρτηριοϋαλίνωση, με παρουσία όζων υαλίνης στο τοίχωμα των αρτηριολίων, απώλεια κυττάρων του μυϊκού χιτώνα ή παρουσία μικροασβεστώσεων στα σωληνάρια [**119, 120**].

Μία πρόσφατη συστηματική μελέτη ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης 12 μελετών παρατήρησης σε 2849 ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, ανέδειξε τρεις πιο σημαντικούς ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου που συσχετίζονται με την εμφάνιση νεφροτοξικότητας: η προχωρημένη ηλικία του δότη, ο βαθμός σπειραματοσκλήρυνσης σε βιοψίες ληπτών κατά την επαναιμάτωση, καθώς και ο γονότυπος CYP3A5*3/3* στον λήπτη [**111**].

Οι ασθενείς που λαμβάνουν CNI μπορεί να εμφανίσουν ηλεκτρολυτικές διαταραχές, όπως, μειωμένη απέκκριση νατρίου, αποτέλεσμα της νεφρικής αγγειοσυσπαστικής τους δράσης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρονίως CNI παρουσιάζουν σε μεγάλο ποσοστό αρτηριακή υπέρταση. Μελέτες έχουν δείξει ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και καταστολή του κολπικού νατριουρητικού παράγοντα, με αποτέλεσμα την έκπτυξη του εξωκυττάριου όγκου [**126**]. Ασθενείς που λαμβάνουν Tacrolimus παρουσιάζουν σε μικρότερο βαθμό αρτηριακή υπέρταση, πιθανώς επειδή προκαλεί μικρότερη περιφερική αγγειοσύσπαση συγκριτικά με την κυκλοσπορίνη. Συχνό εύρημα είναι η δυσλιπιδαιμία, κυρίως στους ασθενείς που λαμβάνουν κυκλοσπορίνη. Παρατηρείται αύξηση των LDL και VLDL, της απο-λιποπρωτεΐνης β και λιποπρωτεΐνης α [**127**]. Η εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη μετά τη μεταμόσχευση (Post-Transplant Diabetes Mellitus - PTDM) αποτελεί μία ανεπιθύμητη συνέπεια στη μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων. Οι CNI εμφανίζουν διαβητογόνο δράση, ως επακόλουθο αυξημένης αντοχής στην ινσουλίνη, μειωμένης έκκρισης ινσουλίνης, και αναστολής του μεταβολισμού των στεροειδών [**128, 129**]. Παρατηρείται ελάττωση του αριθμού των υποδοχέων του τύπου GLUT4 μεταφορέα της γλυκόζης, ο οποίος εκφράζεται στα μονοκύτταρα και στα κύτταρα των μυών και των λιποκυττάρων, με αποτέλεσμα την εμφάνιση του φαινομένου της αντίστασης της

ινσουλίνης, γενεσιουργό αίτιο του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Επιπρόσθετα, οι CNI μειώνουν την έκκριση ινσουλίνης, ενδεχομένως ως αποτέλεσμα άμεσης τοξικότητας στα β κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος και επαγωγής της απόπτωσής τους ή λόγω αναστολής της σύνθεσης DNA [**130, 131**]. Ένας επιπλέον μηχανισμός που έχει προταθεί στην εμφάνιση PTDM είναι η υπομαγνησιαιμία, η οποία συχνά παρατηρείται στη θεραπεία με CNI [**132**]. Ο κίνδυνος εμφάνισης PTDM είναι μεγαλύτερος με τη χρήση του Tacrolimus [**63, 133**]. Η εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη είναι πιο συχνή με την ταυτόχρονη συγχορήγηση κορτικοειδών [**63, 134**]. Η νευροτοξικότητα αποτελεί μία ανεπιθύμητη δράση των CNI και αφορά σε ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων, οι οποίες περιλαμβάνουν διαταραχές περιφερικού τύπου, όπως νευροπάθεια, ή κεντρικού τύπου επιπλοκές, όπως διαταραχή των γνωστικών λειτουργιών, οπτικές διαταραχές ή σπανιότερα, σπασμοί και σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας - PRES (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome) [**135-137**].

Κοσμητικές επιπλοκές μπορεί να παρατηρηθούν στους ασθενείς που λαμβάνουν CNI, όπως υπερτρίχωση ή υπερπλασία ούλων, κυρίως με τη χρήση κυκλοσπορίνης καθώς και αλωπεκία, συνηθέστερα με τη λήψη Tacrolimus. Διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας, όπως αύξηση τρανσαμινασών, με ήπια υπερχολερυθριναιμία, παρατηρείται σχεδόν στο 50% των ασθενών που λαμβάνουν κυκλοσπορίνη, ενώ ανορεξία, ναυτία, έμετοι και διάρροια στο 75% των ασθενών που λαμβάνουν Tacrolimus [**138, 139**].

2.4.4. Αναστολείς του στόχου της ραπαμυκίνης των θηλαστικών (mTORi) Sirolimus / Everolimus

Ο στόχος της ραπαμυκίνης (Target Of Rapamycin-TOR) ανακαλύφθηκε αρχικά στον ζυμομύκητα *Saccharomyces cerevisiae,* ως στόχος στο μακρολιδικό αντιβιοτικό ραπαμυκίνη και επρόκειτο για το αποτέλεσμα μετάλλαξης των γονιδίων TOR1 και TOR2, τα οποία προκάλεσαν αντίσταση στην ανασταλτική της δράση, στην αύξηση και στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό του ζυμομύκητα [**140**]. Μεταγενέστερα, σε βιοχημικές μελέτες, ταυτοποιήθηκε το αντίστοιχο μόριο σε κύτταρα θηλαστικών, το οποίο κωδικοποιείται από το γονίδιο TOR και ονομάστηκε στόχος της ραπαμυκίνης των θηλαστικών (Mammalian Target Of Rapamycin–mTOR) [**141**].

Η mTOR είναι μία πρωτεϊνική κινάση σερίνης/θρεονίνης ΜΒ 289 kDa και αποτελεί την καταλυτική υπο-ομάδα δύο διακριτών πρωτεϊνικά συμπλόκων, mTORC1 και mTORC2 [**142**], διαφορετικών ως προς τους υποκείμενους στόχους [**143**] και την ευαισθησία τους στη ραπαμυκίνη [**144**]. Το σηματοδοτικό μονοπάτι mTOR ενεργοποιείται σε ποικίλα ερεθίσματα, που περιλαμβάνουν αυξητικούς παράγοντες και ορμόνες, όπως η ινσουλίνη, διάφορα αμινοξέα, καθώς και επίπεδα ATP και O2 και διαδραματίζει κυρίαρχο ρόλο στη ρύθμιση του κυτταρικού μεταβολισμού, της ανάπτυξης, του πολλαπλασιασμού και της επιβίωσης [**145, 146**]. Αποτελεί αρνητικό ρυθμιστή της ομοιοστατικής διαδικασίας αυτοφαγίας, μιας διαδικασίας προγραμματισμένης καταβολικής δραστηριότητας και κυτταρικής επιβίωσης [**147**]. Η ενεργοποίηση του mTOR οδηγεί στη φωσφορυλίωση ρυθμιστικών πρωτεϊνών της μετάφρασης του mRNA, κυρίως της 4E-BP1 (eukaryotic initiation factor 4E-binding protein 1) και της κινάσης p70S6, η οποία δρα στη ριβοσωμιακή πρωτεΐνη S6 [**148**]. Η φωσφορυλίωση της 4E-BP1 έχει ως αποτέλεσμα

την άρση αναστολής του παράγοντα έναρξης της μετάφρασης eIF4E (eukaryotic initiation factor 4E) [**149**]. Η αναστολή των μονοπατιών δράσης αυτών των πρωτεϊνών έχει ως συνέπεια την αναστολή της εξέλιξης του κυτταρικού κύκλου από τη φάση G1 στη φάση S [**150**]. Ο πρώτος αναστολέας της mTOR κινάσης, η ραπαμυκίνη, (Rapamune–Sirolimus), ένα μακρολιδικό αντιβιοτικό με αντιμυκητιασική δράση, καθώς και κυτταροστατικές και ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες, αποτελεί μόριο το οποίο προσομοιάζει δομικά με το FK506, αλλά έχουν διαφορετικούς στόχους δράσης. Δεσμεύεται όπως και το Tacrolimus με τον κυτταροπλασματικό υποδοχέα FKBP12 και το σύμπλοκο Sirolimus-FKBP12 αναστέλλει τη δράση του mTORC1, επάγοντας την αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού [**151, 152**]. Μελέτες έχουν δείξει ότι, η ανοσοκατασταλτική δράση της ραπαμυκίνης μεσολαβείται επιπρόσθετα, μέσω των Τ-ρυθμιστικών (Treg) κυττάρων [**153**]. Η ραπαμυκίνη ενισχύει την επιβίωση και ανάπτυξη των Treg, αλλά και επάγει τη ρυθμιστική τους λειτουργία, αυξάνοντας την έκφραση του μεταγραφικού παράγοντα Foxp3 στα Τ κύτταρα [**154, 155**].

Από το 2010 χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη στη μεταμόσχευση το Everolimus, ανάλογο της ραπαμυκίνης, το οποίο παράγεται από την προσθήκη μιας ομάδας 2-hydroxyethyl στη θέση 40 του Sirolimus και έχει μικρότερο χρόνο ημίσειας ζωής [**156**].

Οι mTOR αναστολείς μπορούν να χορηγηθούν ως θεραπεία επαγωγής, σε αντικατάσταση του μεταβολίτη, σε συνδυασμό με έναν αναστολέα καλσινευρίνης. Στη θεραπεία συντήρησης χορηγούνται σε συνδυασμό με CNI σε μειωμένη δοσολογία σε πρωτόκολλα ελαχιστοποίησής τους, ή σε συνδυασμό με έναν αντιμεταβολίτη, συνήθως MPA και κορτικοειδή σε πρωτόκολλα απόσυρσης των CNI σε σταθεροποιημένους λήπτες, χαμηλού ανοσολογικού κινδύνου [**157**].

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες δράσεις από τη χρήση των mTORi είναι μυελοτοξικότητα, κυρίως λευκοπενία και θρομβοπενία [**158, 159**], δυσλιπιδαιμία, συνήθως όταν συνδυάζονται με κυκλοσπορίνη [**160**], περιφερικό οίδημα**,** κυρίως λεμφοίδημα, λόγω αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας, αποδιδόμενης σε αύξηση της προστακυκλίνης και ελάττωσης της έκφρασης του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (Vascular endothelial growth factor- VEGF) [**159**]. Μπορεί να παρατηρηθούν διαταραχές επούλωσης των χειρουργικών τραυμάτων και λεμφοκήλες, κυρίως σε λήπτες με παχυσαρκία [**161**], ως αποτέλεσμα αναστολής της mTOR οδού, η οποία συνεπάγεται ελάττωση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της αγγειογένεσης των ενδοθηλιακών κυττάρων και ινοβλαστών [**159**]. Μελέτες έχουν δείξει αυξημένη επίπτωση λευκωματουρίας στους μεταμοσχευμένους ασθενείς που βρίσκονται υπό αγωγή με mTOR αναστολείς, χωρίς να έχει αποσαφηνιστεί μέχρι σήμερα η παθογένειά της [**159, 162**]. Μολονότι η εμφάνιση λευκωματουρίας συμβαίνει συνηθέστερα κατόπιν διακοπής των CNI και αντικατάστασής τους με mTOR αναστολέα [**163**], έχει παρατηρηθεί και σε *de novo* χορήγησή τους, κυρίως με Sirolimus[**164**], ενώ σε μελέτες με *de novo* χορήγηση Everolimus η επίπτωση της λευκωματουρίας ήταν εξαιρετικά χαμηλή [**165, 166**]. Σε μελέτες in vitro έχει προταθεί ότι, η λευκωματουρία αποδίδεται σε άμεση τοξικότητα στο σπείραμα, ως αποτέλεσμα αναστολής του VEGF, ο οποίος επιδρά στη λειτουργία του ενδοθηλίου και των ποδοκυττάρων [**167**]. Μελέτες in vitro και in vivo έχουν δείξει ότι το Sirolimus έχει αντι-υπερπλαστική και προαποπτωτική δράση στα σωληναριακά κύτταρα [**168, 169**]. Κλινικές μελέτες στη μεταμόσχευση έδειξαν ότι, η χορήγηση *de novo* Sirolimus έχει συσχετισθεί με αυξημένη επίπτωση καθυστερημένης λειτουργίας μοσχεύματος, πιθανώς σχετιζόμενη με ενδοσωληναριακή εναπόθεση κυλίνδρων,

οφειλόμενη σε μείωση της επιβίωσης των επιθηλιακών σωληναριακών κυττάρων, που οδηγεί σε ενδονεφρική απόφραξη και οξεία νεφρική βλάβη [**170**].

Στις ανεπιθύμητες ενέργειες των mTOR αναστολέων έχουν περιγραφεί περιπτώσεις διάμεσης πνευμονίτιδας. Πρόκειται για μία ανοσολογική αντίδραση μεσολαβούμενη από τα Τ κύτταρα [**171**]. Προδιαθεσικοί παράγοντες στην εμφάνισή της είναι η καθυστερημένη μετατροπή από CNI σε mTOR αναστολέα, το κάπνισμα, προϋπάρχουσα πνευμονική νόσος και η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία [**172**]. Η κλινική εικόνα των ασθενών ποικίλει, από ήπια συμπτωματολογία έως σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια. Η πνευμονίτιδα υποχωρεί πλήρως με τη διακοπή του φαρμάκου [**173**]. Αν και παλαιότερες μελέτες παρουσίαζαν το ποσοστό επίπτωσης να κυμαίνεται μεταξύ 4-7% [**174, 175**], σε μία ανασκόπηση δύο μεγάλων, τυχαιοποιημένων, πολυκεντρικών μελετών σε λήπτες καρδιακών και νεφρικών μοσχευμάτων, μόνο ένας από τους 556 ασθενείς που ελάμβαναν Everolimus παρουσίασε επεισόδιο διάμεσης πνευμονίτιδας [**176**].

2.4.5. Κορτικοστεροειδή (Μεθυλπρεδνιζολόνη/ Πρεδνιζολόνη)

Παρά τις σημαντικές αλλαγές των τελευταίων χρόνων στη χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, τα κορτικοστεροειδή εξακολουθούν να αποτελούν φάρμακα καθημερινής χρήσης στη μεταμόσχευση νεφρού. Τα σκευάσματα που χρησιμοποιούνται στη μεταμόσχευση είναι η μεθυλπρεδνιζολόνη και η πρεδνιζολόνη, ο 11-κετομεταβολίτης της πρεδνιζόνης. Το θεραπευτικό τους όφελος προκύπτει από την καταστολή της ανοσολογικής και φλεγμονώδους απόκρισης [**177**]. Οι μηχανισμοί δράσης των κορτικοειδών θα μπορούσαν να διαχωριστούν σε μη ειδικές

αντιφλεγμονώδεις δράσεις και στις ειδικές δράσεις τους στα μακροφάγα και τα Τ λεμφοκύτταρα.

Τα κορτικοειδή στο αίμα είναι συνδεδεμένα με πρωτεΐνη (σφαιρίνη δεσμεύουσα την κορτιζόλη) ή βρίσκονται σε ελεύθερη μορφή που είναι η δραστική [**178**]. Η θεραπευτική τους δράση ασκείται μέσω της σύνδεσής τους κατά κανόνα με κυτταροπλασματικούς υποδοχείς που βρίσκονται σε όλους σχεδόν τους κυτταρικούς πληθυσμούς και δρουν ως μεταγραφικοί παράγοντες ή ως ρυθμιστές άλλων παραγόντων μεταγραφής [**179**]. Στους υποδοχείς έχουν εντοπισθεί τρεις κύριες λειτουργικές περιοχές απαραίτητες για τη λειτουργία τους. Η περιοχή στο αμινοτελικό άκρο του υποδοχέα, (N-terminal domain – NTD), η κεντρική περιοχή πρόσδεσης με το DNA, (DNA binding domain – DBD) και η περιοχή σύνδεσης με τα στεροειδή στο C-τελικό άκρο (Ligand- binding domain – LBD) [**180**]. Η DBD επιτυγχάνει τη σύνδεση του υποδοχέα με ειδικές αλληλουχίες του DNA που ονομάζονται στοιχεία που αντιδρούν στα κορτικοστεροειδή (glycocorticoid – response elements –GREs) [**181, 182**]. Η LBD περιοχή προσδένει τα γλυκοκορτικοειδή και αλληλεπιδρά με τις πρωτεΐνες θερμικής καταπληξίας MB 90 kD (HSP- 90), που αυξάνουν τη συγγένειά της με την ελεύθερη ορμόνη [**183**]. Μετά τη σύνδεση, τα συμπλέγματα κορτικοειδών – υποδοχέων αποσπώνται από τις πρωτεΐνες θερμικής καταπληξίας και μετακινούνται στον πυρήνα, όπου συνδέονται με τα GREs του DNA, τα οποία βρίσκονται σε σημαντικά σημεία γονιδίων των κυτταροκινών, με αποτέλεσμα την αναστολή της μεταγραφής και έκφρασής τους [**184**]. Τα γλυκοκορτικοειδή ασκούν τις δράσεις τους μέσω της σύνδεσης του συμπλέγματος ορμόνης – υποδοχέα με τα GREs είτε διεγείροντας ή καταστέλλοντας τη μεταγραφή γονιδίων στόχων. Οι υποδοχείς μετά την ενεργοποίησή τους αλληλεπιδρούν με μεταγραφικούς παράγοντες, όπως ο c-Jun και επηρεάζουν τη

γονιδιακή μεταγραφή μέσω αλληλεπίδρασης με τον πυρηνικό παράγοντα μεταγραφής AP-1(activator protein -1), ο οποίος ρυθμίζει την έκφραση γονιδίων που συμμετέχουν στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση [**185**]. Το σύμπλεγμα GRE-κορτικοστεροειδή ανταγωνίζεται το σύμπλεγμα AP-1 στις θέσεις σύνδεσης του πυρήνα, με αποτέλεσμα την αναστολή έκφρασης της IL-2 [**186**]. Επιπρόσθετος μηχανισμός της δράσης των γλυκοκορτικοειδών είναι η καταστολή της δραστηριότητας του πυρηνικού παράγοντα –kB (NF-kB), σημαντικός μεταγραφικός παράγοντας ρύθμισης της φλεγμονής και λειτουργιών του ανοσοποιητικού συστήματος, μέσω της επαγωγής της μεταγραφής του αναστολέα του NFkB του γονιδίου του IκBα [**187**]. Η παραγόμενη πρωτεΐνη IκBα συνδέεται με τον παράγοντα μεταγραφής του NF-kB και εμποδίζει τη μετακίνησή του μέσα στον πυρήνα.

Ως εκ τούτου, τα γλυκοκορτικοειδή αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των Τ λεμφοκυττάρων και την εξαρτώμενη από τα Τ λεμφοκύτταρα ανοσία, αναστέλλοντας τη μεταγραφή γονιδίων των κυτταροκινών, χημειοκινών και αυξητικών παραγόντων των Τ λεμφοκυττάρων και των μονοκυττάρων / μακροφάγων, όπως, της IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, του TNF-α, της INF-γ και του GM-CSF. Παράλληλα, μειώνουν την έκφραση μορίων προσκόλλησης ELAM-1, ICAM-1, Ε-σελεκτίνης και ελαττώνουν την παραγωγή χημειοτακτικών ουσιών, με αποτέλεσμα την αναστολή όλων των σταδίων της διαδικασίας ενεργοποίησης των Τ λεμφοκυττάρων, ενώ ασκούν έμμεση δράση στα Β λεμφοκύτταρα [**151, 188, 189**].

Τα κορτικοειδή έχουν επιπλέον μη ειδικές ανοσοκατασταλτικές δράσεις [**190**]. Προκαλούν ανακατανομή των λεμφοκυττάρων από το αγγειακό διαμέρισμα στον λεμφικό ιστό προκαλώντας παροδική αλλά σημαντική λεμφοπενία γεγονός που οδηγεί στην περαιτέρω μείωση των συγκεντρώσεων των κυτταροκινών στο αίμα και αναστέλλουν την μετανάστευση μονοκυττάρων στα σημεία φλεγμονής.

Επιπρόσθετα, τα κορτικοστεροειδή ασκούν την αντιφλεγμονώδη δράση τους αυξάνοντας την έκφραση της νευρικής ενδοπεπτιδάσης που αποικοδομεί νευροπεπτίδια, όπως η βραδυκινίνη, που μεσολαβούν στη αγγειοδιαστολή. Στην κλινική πράξη, τα κορτικοστεροειδή χορηγούνται στη θεραπεία επαγωγής, με σταδιακή ελάττωση της δοσολογίας έως μία σταθερή, χαμηλή ημερήσια δόση στη θεραπεία συντήρησης, ενώ μπορεί να διακοπούν πλήρως σε σταθεροποιημένους ασθενείς χαμηλού ανοσολογικού κινδύνου [**191**]. Χορηγούνται σε υψηλή δοσολογία από του στόματος, ή ενδοφλεβίως υπό μορφή ώσεων σε περιπτώσεις οξείας απόρριψης του μοσχεύματος. Η μακροχρόνια χορήγηση των κορτικοστεροειδών έχει συσχετισθεί με ανεπιθύμητες ενέργειες, ως αποτέλεσμα της ανοσοκατασταλτικής, αντιφλεγμονώδους δράσης και της ορμονικής δράσης μέσω των υποδοχέων τους σε ποικίλα όργανα στόχους. Παρατηρείται σημαντική διαφορά μεταξύ των ατόμων στη συμπεριφορά απέναντι στα κορτικοειδή, ενδεχομένως εξαιτίας της διαφοράς της ιστικής συγκέντρωσης των υποδοχέων τους, καθώς και της διαφοράς μεταξύ των ατόμων στον μεταβολισμό της πρεδνιζολόνης. Στη χαμηλή δοσολογία που χορηγούνται σήμερα τα κορτικοειδή οι ανεπιθύμητες δράσεις έχουν ελαχιστοποιηθεί, ωστόσο δεν έχουν εξαλειφθεί και οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν καταρράκτη, δυσλιπιδαιμία, διαταραχή ανοχής της γλυκόζης, διαβήτη, κυρίως όταν χορηγούνται σε συνδυασμό με Tacrolimus, αρτηριακή υπέρταση, μυοπάθεια, οστεοπόρωση, οστεονέκρωση [**192-196**].

2.4.6. Μονοκλωνικά αντισώματα

2.4.6.1. Ανταγωνιστές του υποδοχέα της IL-2 (Basiliximab, Daclizumab)

Από τα τέλη της δεκαετίας ’90, χρησιμοποιούνται στη μεταμόσχευση ως θεραπεία επαγωγής δύο υψηλής συγγένειας μονοκλωνικά αντισώματα έναντι της α-αλυσίδας του υποδοχέα της ιντερλευκίνης 2 (Interleukin-2 receptor alpha chain - IL-2RA), το Daclizumab και το Basiliximab [**197**]. Η προσθήκη τους σε ανοσοκατασταλτικό σχήμα που περιελάμβανε αναστολέα καλσινευρίνης και κορτικοειδή ελάττωσε σημαντικά τη συχνότητα των επεισοδίων οξείας απόρριψης σε ποσοστό 30-50%, όπως έδειξαν μεγάλες, τυχαιοποιημένες συγκριτικές μελέτες [**197, 198**]. Αναδρομική πολυπαραγοντική ανάλυση στοιχείων από τη βάση δεδομένων OPTN/UNOS (Organ Procurement and Transplantation Network / United Network for Organ Sharing) σε 38.519 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ανέδειξε βελτίωση της επιβίωσης των μοσχευμάτων με τη χορήγηση αναστολέων του IL-2RA κατά 17%, σε σύγκριση με ανοσοκατασταλτικό σχήμα που δεν περιελάμβανε θεραπεία επαγωγής [**199**]. Επιπρόσθετα, η χρήση τους επιτρέπει τη χορήγηση μειωμένης δοσολογίας CNI και ως εκ τούτου, μείωση της νεφροτοξικότητας, καθώς και ελαχιστοποίηση των κορτικοειδών, διατηρώντας ωστόσο την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους [**64, 200**].

Το Daclizumab, εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα, ήταν ο πρώτος αναστολέας του υποδοχέα της IL-2 που χρησιμοποιήθηκε στη μεταμόσχευση, ωστόσο το 2009 η παραγωγός εταιρεία έπαψε πλέον να το διαθέτει.

Το Basiliximab είναι ένα χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα (IgG1k) που παρασκευάζεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA, στο οποίο σταθερές περιοχές ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης συνδέονται με μεταβλητές περιοχές

ανοσοσφαιρίνης ποντικού [**201**]. Πρόκειται για αντίσωμα με ειδικότητα και υψηλή ευαισθησία στην α αλυσίδα του υποδοχέα της IL-2 (IL-2RA - αντιγόνο CD25), στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων Τ λεμφοκυττάρων (IL-2Rα) [**202**]. Το αντίσωμα αυτό αναστέλλει τη μεσολαβούμενη από την IL-2 ενεργοποίηση και τον πολλαπλασιασμό των Τ λεμφοκυττάρων. Δρώντας με αυτόν τον ανοσολογικό μηχανισμό συμπληρώνει την ανοσοκατασταλτική δράση των αναστολέων καλσινευρίνης, οι οποίοι ελαττώνουν την παραγωγή της IL-2. Η σύνδεση του Basiliximab στην α αλυσίδα του υποδοχέα της IL-2 επηρεάζει επίσης τον πολλαπλασιασμό των μονοπύρηνων κυττάρων στην περιφέρεια, που διαμεσολαβείται μέσω της ιντερλευκίνης 15. Αν και η θεραπεία με Basiliximab ελαττώνει σημαντικά τον αριθμό των κυκλοφορούντων ενεργοποιημένων Τ λεμφοκυττάρων που εκφράζουν IL-2RA, επηρεάζει και τον συνολικό αριθμό ή τους υποπληθυσμούς τους, ενώ δεν επηρεάζει τα ενεργοποιημένα Τ λεμφοκύτταρα που εκφράζουν διαφορετικούς δείκτες ενεργοποίησης, όπως για παράδειγμα, το αντιγόνο HLA-DR.

Η χρήση του Basiliximab δεν έχει συσχετισθεί με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Έχουν περιγραφεί σπάνιες περιπτώσεις αντιδράσεων υπερευαισθησίας κατά τη χορήγηση [**203**].

2.4.6.2. Rituximab

Το Rituximab είναι ένα μονοκλωνικό, χιμαιρικό αντίσωμα έναντι του CD20 υποδοχέα του Β λεμφοκυττάρου, υποδοχέα που χαρακτηρίζει τη Β κυτταρική σειρά. Το CD20 αντιγόνο είναι μία διαμεμβρανική, μη γλυκοζυλιωμένη φωσφοπρωτεΐνη που εκφράζεται στις πρόδρομες μορφές των Β κυττάρων (precursor B-cells) και στα ώριμα Β λεμφοκύτταρα, ωστόσο δεν εκφράζεται στα προγονικά Β κύτταρα

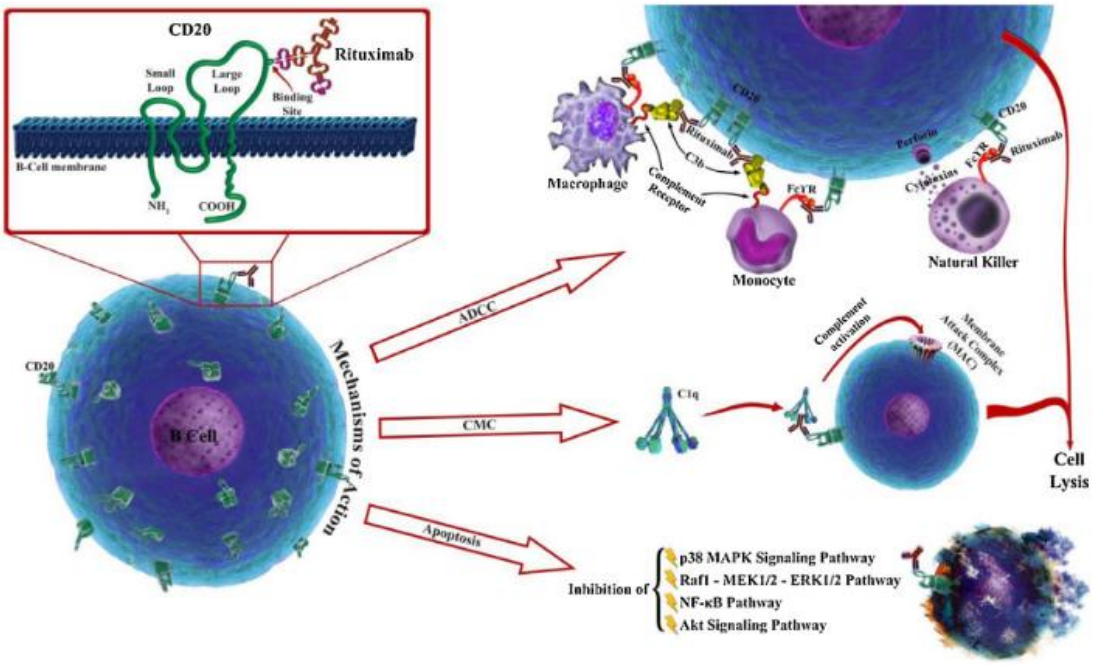
(progenitor B- cells) και στα πλασματοκύτταρα [**204-207**]. Επιπρόσθετα, εκφράζεται στην επιφάνεια νεοπλασματικών Β λεμφοκυττάρων.

Το Rituximab είναι μία ανοσοσφαιρίνη και αποτελείται από δύο βαριές αλυσίδες που συντίθενται από 451 αμινοξέα και δύο ελαφριές αλυσίδες 213 αμινοξέων που σχηματίζουν τις δύο περιοχές σύνδεσης με το αντιγόνο (Fab περιοχές) και τη σταθερή περιοχή του μορίου (Fc περιοχή), η οποία προσδίδει τις ιδιότητες στην ανοσοσφαιρίνη [**208**]. Ο χιμαιρικός χαρακτήρας του αντισώματος συνίσταται στο ότι οι Fab περιοχές διατηρούν τη ζωική προέλευση του αντισώματος, συγκεκριμένα, ποντικού, ενώ η Fc σταθερή περιοχή του μορίου έχει ανθρώπινη δομή. Η σύνθεση αυτή καθιστά το αντίσωμα λιγότερο ανοσογονικό, εφόσον έχουν περιοριστεί τα τμήματα ζωικής προέλευσης τα οποία και πυροδοτούν ανοσολογική απάντηση [**209**].

Είναι το πρώτο μονοκλωνικό αντίσωμα που έλαβε έγκριση από το FDA, το 1997, για τη θεραπεία του Non-Hodgkin λεμφώματος και έκτοτε η χρήση του έχει επεκταθεί σε μία πληθώρα νοσημάτων, νεοπλασιών, αυτοάνοσων νοσημάτων, σπειραματοπαθειών, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους φαρμακευτικούς παράγοντες. Στη μεταμόσχευση νεφρού χορηγείται σε ασθενείς με λεμφοϋπερπλαστική νόσο και εφαρμόζεται, χωρίς να έχει εγκεκριμένη ένδειξη (off label), σε πρωτόκολλα απευαισθητοποίησης σε υπερευαισθητοποιημένους ασθενείς πριν ή μετά τη μεταμόσχευση, σε μεταμοσχεύσεις με ασυμβατότητα ομάδας αίματος δότη-λήπτη, στη θεραπεία ενεργού και χρονίας ενεργού απόρριψης μέσω αντισωμάτων, καθώς και σε περιπτώσεις υποτροπής ή *de novo* ορισμένων σπειραματικών νόσων στο μόσχευμα [**207**].

Το Rituximab, ως ανοσοτροποποιητικός και ανοσοκατασταλτικός παράγοντας, τροποποιεί την Β κυτταρική και αντισωματική απάντηση. Η χορήγησή

του έχει ως αποτέλεσμα την ταχεία εξάλειψη των Β λεμφοκυττάρων, τα οποία είναι δραστικά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, επομένως αναστέλλει την Τ κυτταρική ενεργοποίηση, που είναι απαραίτητη για την εξέλιξη των Β κυττάρων σε πλασματοκύτταρα και την παραγωγή αντισωμάτων [**210**]. Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να επισημανθεί ότι, τα Β κύτταρα εκτός της αντιγονοπαρουσίασης είναι υπεύθυνα για μία πληθώρα λειτουργιών, όπως η έκκριση αντισωμάτων, παραγωγή κυτταροκινών, καθώς και η οργάνωση της δομής του λεμφικού ιστού [**211**]. Συνεπώς, το Rituximab, παρέχει τη δυνατότητα διακοπής της αλλοδραστικής ανοσοαπάντησης δρώντας σε πολλαπλά επίπεδα. Οι μηχανισμοί της διαμεσολαβούμενης από το Rituximab κυτταρικής λύσης που έχουν περιγραφεί, περιλαμβάνουν (α) την εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα κυτταροτοξικότητα (Complement-dependent cytotoxicity-CDCC), στην οποία το συμπλήρωμα ενεργοποιείται από το Fc κλάσμα του αντισώματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, με συνέπεια τον κυτταρικό θάνατο και (β) την εξαρτώμενη από το αντίσωμα κυτταροτοξικότητα (Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity- ADCC) που μεσολαβείται με τη σύνδεση του αντισώματος με τους Fcγ υποδοχείς Fcγ στην επιφάνεια των μακροφάγων, κοκκιοκυττάρων και NK κυττάρων [**212, 213**]. Επιπρόσθετα, με απευθείας δράση, μέσω διασταυρούμενης σύνδεσης στα CD20 μόρια και ταυτόχρονα απουσίας ανοσοδραστικών μηχανισμών, το Rituximab επιφέρει κυτταρική λύση κατόπιν ενεργοποίησης της κασπάσης-3 και επαγωγής φαινομένου απόπτωσης [**209, 214**].



Οι τρεις μηχανισμοί δράσης του Rituximab

Εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα κυτταροτοξικότητα(CDCC), εξαρτώμενη από το αντίσωμα κυτταροτοξικότητα(ADCC), απόπτωση

Πηγή: [**215**]

Το Rituximab χορηγείται δια της ενδοφλέβιας οδού, λόγω της εξαιρετικά χαμηλής βιοδιαθεσιμότητας της από του στόματος χορήγησης και η δοσολογία του ποικίλει και εξαρτάται από την ένδειξη χορήγησής του. Μία μεμονωμένη δόση προκαλεί πλήρη και παρατεταμένη ελάττωση των Β κυττάρων στο περιφερικό αίμα και στον νεφρικό ιστό με μικρότερη ελάττωση στον λεμφικό ιστό. Γενικά, το Rituximab αποτελεί ένα ασφαλές φάρμακο, ωστόσο, ορισμένες ανεπιθύμητες δράσεις έχουν συσχετισθεί με τη χρήση του. Έχουν αναφερθεί κυρίως αντιδράσεις υπερευαισθησίας κατά την έγχυση, θρομβοπενία και ουδετεροπενία. Επίσης έχει περιγραφεί εμφάνιση συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών, κυρίως κατά την

πρώτη έγχυση, σε ασθενείς με αυξημένο αριθμό Β κυττάρων [**216**], θα πρέπει όμως να σημειωθεί ότι η εμφάνιση αυτού του φαινομένου στους μεταμοσχευμένους ασθενείς είναι εξαιρετικά σπάνια. Βιβλιογραφικές αναφορές περιγράφουν επανενεργοποίηση από κυτταρομεγαλοϊό και ηπατίτιδας Β και ενεργοποίηση φυματίωσης μετά τη χορήγησή του. Είναι γεγονός ότι, στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με την εμφάνιση ιογενών, βακτηριακών, μυκητιασικών και ευκαιριακών λοιμώξεων σχετιζόμενων με τη χρήση του Rituximab [**217-219**]. Ωστόσο, θα πρέπει να επισημανθεί ότι, ο κίνδυνος εμφάνισης λοιμωδών επιπλοκών είναι εξαιρετικά δύσκολο να εκτιμηθεί, δεδομένης της συγχορήγησης στους ασθενείς και άλλων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων.

2.4.6.3. Alemtuzumab

Το Alemtuzumab είναι ένα εξανθρωποποιημένο, προερχόμενο από ποντικούς μονοκλωνικό αντίσωμα, με IgG1 σταθερό τμήμα, το οποίο στρέφεται εναντίον του CD52 υποδοχέα των Τ και Β λεμφοκυττάρων, μονοκυττάρων, NK κυττάρων και δενδριτικών κυττάρων [**220-222**]. Το CD52 αντιγόνο είναι μία γλυκοπρωτεΐνη (21-28 kDa), η οποία εκφράζεται σε αφθονία στις ώριμες μορφές των λεμφοκυττάρων, ενώ απουσιάζει από τα προδρομικά λεμφοκύτταρα [**223**].

Το Alemtuzumab μετά την πρόσδεσή του στο κύτταρο στόχο προκαλεί κυτταρική λύση και θάνατο με μηχανισμούς που ενεργοποιούν την εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα κυτταροτοξικότητα (CDCC) και την εξαρτώμενη από το αντίσωμα κυτταροτοξικότητα (ADCC) [**224**]. Το Alemtuzumab, το οποίο διατίθεται με την εμπορική ονομασία Campath® στην Αμερική και MabCampath® στην Ευρώπη, έλαβε αρχική έγκριση από τον FDA για τη θεραπεία της χρόνιας λεμφοκυτταρικής

λευχαιμίας [**225**]. Στη συνέχεια, χρησιμοποιήθηκε στη θεραπεία αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, το σκληρόδερμα και την πολλαπλή σκλήρυνση [**226**]. Η χορήγησή του προκαλεί μακρά, παρατεταμένη εξάλειψη των Β αλλά κυρίως των Τ λεμφοκυττάρων η οποία μπορεί να παραταθεί πέραν του έτους [**227**].

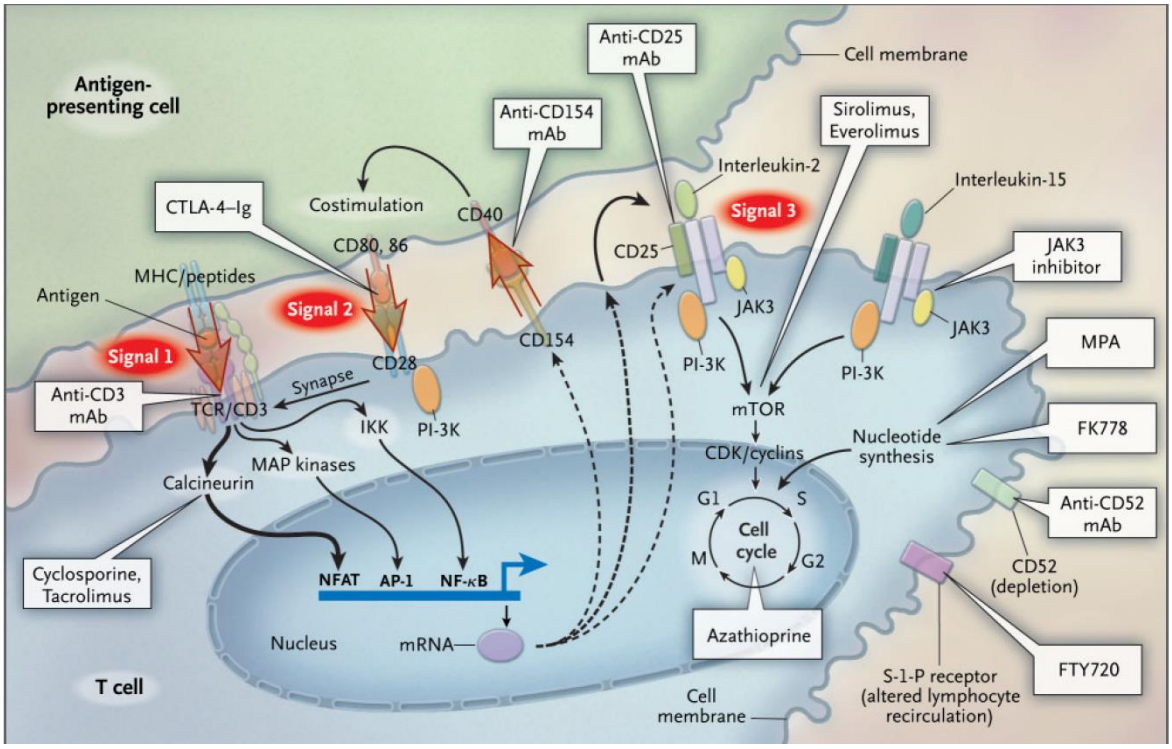
Στη μεταμόσχευση νεφρού το Alemtuzumab χρησιμοποιήθηκε αρχικά στη θεραπεία της οξείας απόρριψης [**228**] και από το 1998 ως θεραπεία επαγωγής σε πρωτόκολλα ελεύθερα κορτικοειδών και ελαχιστοποίησης των CNI [**228**]. Μία συστηματική μελέτη ανασκόπησης έδειξε ικανοποιητικά αποτελέσματα με τη χρήση του στη θεραπεία επαγωγής, ως προς την εμφάνιση επεισοδίου οξείας απόρριψης, ωστόσο δε φάνηκε να υπερτερεί έναντι άλλων παραγόντων, όπως η αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη, χωρίς παράλληλα, να παρουσιάζει υπεροχή στην πρόληψη εμφάνισης καθυστερημένης λειτουργίας του μοσχεύματος αλλά και στην επιβίωση ασθενών και μοσχευμάτων [**229**]. Η χορήγηση του Alemtuzumab σε υπερευαισθητοποιημένους ασθενείς, όπως έχουν δείξει τα αποτελέσματα μικρών, τυχαιοποιημένων και μη, κλινικών μελετών και μελετών παρατήρησης είναι ασφαλής και αποτελεσματική με αποδεκτά ποσοστά επεισοδίων απόρριψης, χωρίς όμως να τεκμηριώνεται και σε αυτήν την ιδιαίτερη ομάδα ασθενών η υπεροχή του έναντι άλλων θεραπευτικών παραγόντων [**230-232**].

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν συσχετισθεί με τη χρήση του Alemtuzumab είναι συνήθως αντιδράσεις υπερευαισθησίας, οι οποίες παρατηρούνται στο 70-80% των ασθενών, κυρίως κατά την ενδοφλέβια χορήγηση [**227**]. Αυξημένη επίπτωση λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό, αλλά και ευκαιριακών λοιμώξεων έχει παρατηρηθεί με τη χρήση του Alemtuzumab στη θεραπεία της οξείας απόρριψης [**233**].

2.4.7. Αναστολείς οδού συνδιέγερσης – Belatacept

Πρόκειται για μία πρωτεΐνη σύντηξης η οποία παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA και συνδέεται με τα CD80/86 επιφανειακά μόρια των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων [**234**]. Η πρόσδεση με τους συνδιεγερτικούς προσδέτες διαταράσσει την αλληλεπίδραση με τον υποδοχέα CD28 του Τ λεμφοκυττάρου, αναστέλλοντας επομένως το δεύτερο σήμα ενεργοποίησης του Τ λεμφοκυττάρου.

Το Belatacept είναι μία τροποποιημένη μορφή της πρωτεΐνης σύντηξης CTLA4-Ig/Abatacept, η οποία προέρχεται από τον συνδυασμό του CTLA4-αντιγόνου με το θραύσμα Fc ανθρώπινου IgG1 μορίου [**235**]. Στη μεταμόσχευση το Belatacept έχει χρησιμοποιηθεί σε πρωτόκολλα αποφυγής των CNI, ωστόσο, αν και η χρήση του θεωρείται ασφαλής, έχει συσχετισθεί με σχετικά υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων οξείας απόρριψης συγκριτικά με ανοσοκατασταλτικό σχήμα που περιλαμβάνει CNI [**237**]. Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να σημειωθεί ότι, τα βιβλιογραφικά δεδομένα που αφορούν στη χρήση του Belatacept σε ασθενείς υψηλού ανοσολογικού κινδύνου, όπως οι προευαισθητοποιημένοι ασθενείς, είναι περιορισμένα [**237**]. Η χρήση του Belatacept έχει συσχετισθεί με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης λεμφοϋπερπλαστικής νόσου μετά τη μεταμόσχευση, κυρίως σε ασθενείς οροαρνητικούς στον ιό Epstein-Barr οι οποίοι έλαβαν μόσχευμα από δότες οροθετικούς στον ιό [**238**].



Πηγή: nejm, Halloran PF,2004

Τα 3 σήματα ενεργοποίησης του Τ-λεμφοκυττάρου και τα σημεία δράσης των ανοσοκατασταλτικών

2.4.8. Πολυκλωνικά αντισώματα – αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη

Τα πολυκλωνικά αντισώματα είναι προϊόντα ανοσοποίησης αλόγων ή κουνελιών με ανθρώπινο λεμφικό ιστό. Τα αντισώματα από ορό αλόγου είχαν συσχετισθεί με σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις και η χρήση τους έχει πλέον εγκαταλειφθεί. Το πολυκλωνικό αντίσωμα που χρησιμοποιείται ευρέως σήμερα, είναι η αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη rATG, χορηγείται ενδοφλεβίως και κυκλοφορεί σε δύο μορφές: την Thymoglobulin, που προέρχεται από ανοσοποίηση κουνελιού με παιδιατρικό ιστό θύμου αδένα και την ATG, η οποία προέρχεται από ανοσοποίηση κουνελιού με καλλιέργειες ανθρώπινων Τ κυττάρων [**239**].

Τα πολυκλωνικά αντισώματα προκαλούν πλήρη εξάλειψη των λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα είτε με άμεση λύση τους εξαρτώμενη από την ενεργοποίηση του συμπληρώματος ή μέσω απόσυρσής τους στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα όπου και καταστρέφονται [**240**]. Στρέφονται έναντι ποικίλων επιφανειακών αντιγόνων των Τ και Β λεμφοκυττάρων, με αποτέλεσμα την αδρανοποίησή τους [**240**]. Η rATG προκαλεί δοσοεξαρτώμενη εξάλειψη των $CD2^+$, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, και $CD56^+$ υποπληθυσμών των Τ λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα, καθώς και στον σπλήνα και στους λεμφαδένες, χωρίς να επηρεάζεται ο θύμος αδένας [**241**]. Επιπρόσθετα, η rATG επάγει την απόπτωση in vitro παρθένων Β κυττάρων, ενεργοποιημένων Β κυττάρων και πλασματοκυττάρων μέσω του CD20 επιφανειακού αντιγόνου [**242**]. Παράλληλα, τα αντισώματα που περιέχονται στην rATG ασκούν ρύθμιση προς τα κάτω της έκφρασης ιντεγκρινών και διακυττάριων μορίων προσκόλλησης ICAM-1, VCAM, PECAM, CD11b και CD62e [**243,244**].

Η αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη χορηγείται ως αντιαπορριπτική θεραπεία στις περιπτώσεις ασθενών που παρουσιάζουν επεισόδιο οξείας κυτταρικής απόρριψης με αγγειακή συμμετοχή και σε οξεία απόρριψη μέσω αντισωμάτων [**245-247**]. Μπορεί να χορηγηθεί ως θεραπεία επαγωγής σε ασθενείς υψηλού ανοσολογικού κινδύνου, αλλά και στις περιπτώσεις που κρίνεται σκόπιμη η αποφυγή του δυνητικά νεφροτοξικού αναστολέα καλσινευρίνης, όπως σε ασθενείς με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καθυστερημένης λειτουργίας μοσχεύματος, καθώς και σε πρωτόκολλα απόσυρσης / αποφυγής κορτικοειδών [**239, 248**].

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες δράσεις που παρατηρούνται με τη χρήση της αντιθυμοκυτταρικής σφαιρίνης σχετίζονται με το γεγονός ότι, «ξένες» πρωτεΐνες εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος. Οι πιο συχνές είναι οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας, πυρετός, ρίγη και αρθραλγίες, συνήθως κατά τη διάρκεια της

πρώτης χορήγησης [**249**]. Μπορεί να παρατηρηθεί ορονοσία, με καθυστερημένη έναρξη, συνήθως μία έως τρεις εβδομάδες μετά τη χορήγηση [**250**]. Σπανιότερα, οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών, ως αποτέλεσμα ταχείας παραγωγής φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως IL-8 και TNF-α, συνέπεια της έκθεσης στα πολυκλωνικά αντισώματα της rATG [**251**]. Είναι συχνή η εμφάνιση λευκοπενίας, παρατεταμένης λεμφοπενίας και θρομβοπενίας [**252**]. Έχει παρατηρηθεί ότι κατά την περίοδο της παρατεταμένης λεμφοπενίας ο υποπληθυσμός $CD4^+$ μπορεί να παραμείνει κατασταλμένος ακόμη και πέραν του έτους από τη χορήγηση [**253**]. Επιπλέον, ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι η λεμφοπενία έχει συσχετισθεί με αυξημένη επίπτωση εμφάνισης λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό [**252, 254**].

Είναι ενδιαφέρον ότι, η rATG προκαλεί παρατεταμένη και ταχεία εξάπλωση των $CD4^+$, $CD25^+$ και $FOXP3^+$ ρυθμιστικών Τ-κυττάρων, ενισχύοντας μηχανισμούς αποδοχής του μοσχεύματος [**255**].

2.4.9. Θεραπευτικά πρωτόκολλα ανοσοκαταστολής στη μεταμόσχευση νεφρού

Οι κύριοι στόχοι χορήγησης της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας στη μεταμόσχευση νεφρού είναι η αποφυγή επεισοδίου απόρριψης και η διατήρηση μακροχρονίως ικανοποιητικής λειτουργίας του νεφρικού μοσχεύματος επιτυγχάνοντας παράλληλα, ελαχιστοποίηση της εμφάνισης ανεπιθύμητων δράσεων και επιπλοκών. Τα διαθέσιμα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, διαφορετικά ως προς τον μηχανισμό δράσης τους, χορηγούνται σε συνδυασμούς που στοχεύουν αφενός να καταστείλουν ανοσολογικούς μηχανισμούς που επάγουν απόρριψη και αφετέρου να

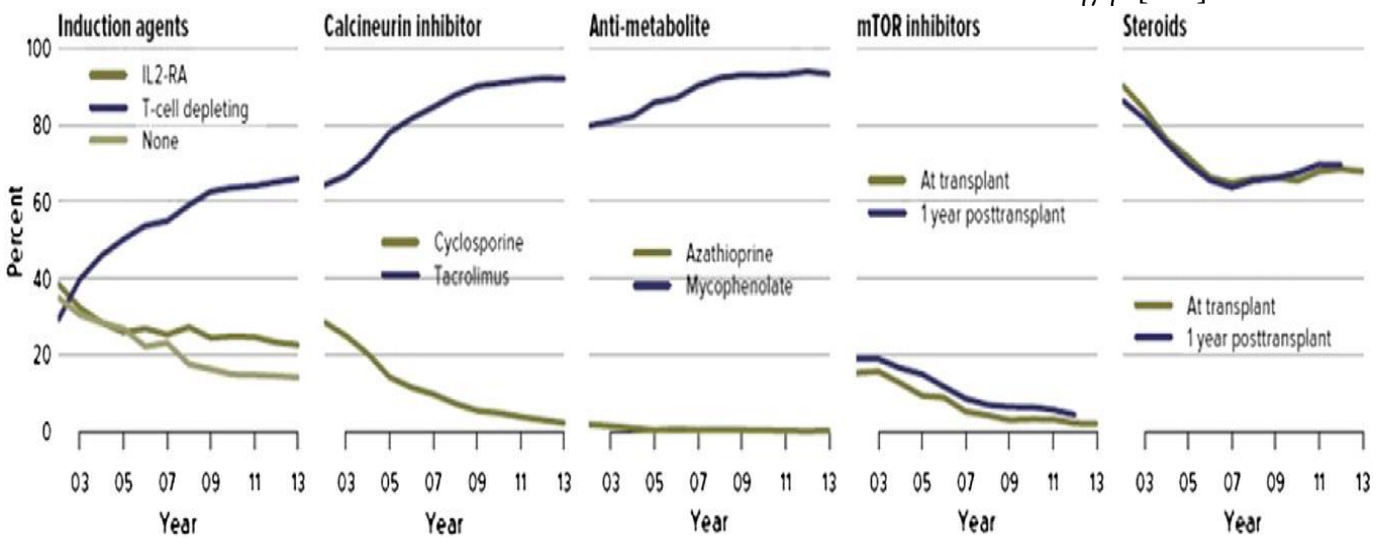
ενισχύσουν ανοσορρυθμιστικούς μηχανισμούς τροποποιώντας την ανοσολογική απάντηση στο «ξένο» μόσχευμα και στοχεύοντας στην επίτευξη ενός σταδίου ανοχής.

Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία διαχωρίζεται στη θεραπεία επαγωγής, συντήρησης και «διάσωσης» κατά την αντιμετώπιση επεισοδίων οξείας απόρριψης. Τα περισσότερα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα μπορούν να χορηγηθούν και στις τρεις περιπτώσεις, αλλά διαφοροποιούνται ως προς τη δοσολογία, την οδό και τη διάρκεια χορήγησης. Κατά κανόνα, στη θεραπεία επαγωγής χορηγείται πιο ισχυρή ανοσοκαταστολή με περισσότερα ανοσοκατασταλτικά και σε υψηλότερη δοσολογία. Τα χορηγούμενα φάρμακα στοχεύουν σε συγκεκριμένα μονοπάτια της φλεγμονώδους αντίδρασης που παρατηρείται τόσο κατά τη διαδικασία της μεταμόσχευσης όσο και κατά την πρώιμη περίοδο μετά τη μεταμόσχευση, όπου και υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος ενεργοποίησης μηχανισμών απόρριψης. Η πλέον καθιερωμένη στρατηγική πρόκλησης ανοσοκαταστολής περιλαμβάνει τη χορήγηση μονοκλωνικών ή πολυκλωνικών αντισωμάτων σε συνδυασμό με έναν αναστολέα καλσινευρίνης και αντιμεταβολίτη ή mTOR αναστολέα (mTOR inhibitor- mTORi), ενώ παράλληλα, χορηγούνται και κορτικοειδή σε υψηλές δόσεις.

Στη θεραπεία συντήρησης, απώτερος στόχος είναι η κατά το δυνατό προσέγγιση και επίτευξη ενός επιπέδου ανοσολογικής ανοχής (tolerance) και η αποφυγή επιπλοκών, ως εκ τούτου, γίνεται σταδιακά ελαχιστοποίηση της ανοσοκαταστολής με λιγότερα και σε μικρότερη δοσολογία ανοσοκατασταλτικά. Χορηγούνται συνήθως CNI σε συνδυασμό με έναν αντιμεταβολίτη, συνήθως MMF ή EC-MPS, ή mTORi σε συνδυασμό με αντιμεταβολίτη ή με χαμηλή δοσολογία CNI. Τα κορτικοειδή μπορεί να συνεχίζονται σε χαμηλή δοσολογία ή να διακοπούν πλήρως. Τα τελευταία χρόνια η αζαθειοπρίνη έχει σχεδόν εγκαταλειφθεί, ο πιο συχνά

χρησιμοποιούμενος CNI είναι το Tacrolimus, ενώ ο αρχικός ενθουσιασμός με τη χρήση των mTORi έχει σχετικά εξασθενήσει.

Πηγή: [**256**]



Ανοσοκατασταλτική θεραπεία επαγωγής και συντήρησης σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, από το 2003-2013 / US Renal Data System

Σε αυτό το σημείο, θα πρέπει να τονισθεί ότι, η επιλογή της θεραπευτικής προσέγγισης του υποψήφιου λήπτη νεφρικού μοσχεύματος γίνεται εξατομικευμένα και είναι αποτέλεσμα συγκερασμού πολλών παραμέτρων, συμπεριλαμβανομένων ανοσολογικών, αλλά και μη ανοσολογικών παραγόντων, οι οποίοι θα καθορίσουν την επιλογή του συνδυασμού του θεραπευτικού σχήματος και στη συνέχεια, τη συνολική διαχείριση της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας στον ασθενή.

Ως εκ τούτου, αναγκαία προϋπόθεση στη σωστή επιλογή του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος είναι η αναγνώριση των ασθενών σε υψηλό ανοσολογικό κίνδυνο, όπως αυτός καθορίζεται από την παρουσία ευαισθητοποίησης σε ξένα αντιγόνα του μοσχεύματος. Υποψήφιοι λήπτες υψηλού ανοσολογικού κινδύνου είναι

οι υπερευαισθητοποιημένοι ασθενείς, οι οποίοι μετά τη μεταμόσχευση βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επεισοδίου απόρριψης και απώλειας του μοσχεύματος. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να λάβουν πιο ισχυρή ανοσοκατασταλτική θεραπεία συγκριτικά με τους μη ευαισθητοποιημένους λήπτες, η οποία περιλαμβάνει πάντα θεραπεία επαγωγής με μονοκλωνικό ή πολυκλωνικά αντισώματα, αναστολέα καλσινευρίνης, συγκεκριμένα Tacrolimus, ενώ θα πρέπει να δίδεται μεγάλη προσοχή στη χορήγηση της ανοσοκαταστολής στη θεραπεία συντήρησης κατά τη μακροχρόνια παρακολούθησή τους.

2.5. Επιπλοκές μετά τη μεταμόσχευση νεφρού

Η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί την πλέον ενδεδειγμένη θεραπεία στους ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου συμβάλλοντας στη μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας των ασθενών αυτών. Μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες έχουν δείξει σαφή υπεροχή της μεταμόσχευσης στην επιβίωση των ασθενών, συγκριτικά με την παραμονή τους σε εξωνεφρική κάθαρση [**257-259**]. Οι Wolf και συν. σε αναδρομική ανάλυση στοιχείων από τη βάση δεδομένων USRDS (United States Renal Data System) από το 1991 έως το 1997, σε σύνολο περίπου 230.000 ασθενών, μελέτησαν τη θνητότητα σε 23.275 ασθενείς που μεταμοσχεύθηκαν από αποβιώσαντα δότη, σε σύγκριση με 46.164 ασθενείς που παρέμεναν σε εξωνεφρική κάθαρση στο μητρώο αναμονής για μεταμόσχευση. Οι ασθενείς σε εξωνεφρική κάθαρση παρουσίαζαν μειωμένη μακροχρόνια επιβίωση συγκριτικά με τους μεταμοσχευμένους. Ο ρυθμός θνητότητας κατά τη μακροχρόνια παρακολούθηση ήταν κατά 48-82% μειωμένος στους μεταμοσχευμένους, με ετήσιο ρυθμό θνητότητας

συγκριτικά με τους ασθενείς σε εξωνεφρική κάθαρση 3.8 έναντι 6.3/100 ανθρωποέτη αντίστοιχα [**260**].

Τα τελευταία χρόνια οι εξελίξεις στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία και στην ανοσολογία, καθώς και η πρόοδος στις χειρουργικές τεχνικές έχουν συντελέσει στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των μεταμοσχευμένων ασθενών καθώς και σε περαιτέρω αύξηση της επιβίωσής τους. Η επιβίωση στο πρώτο έτος και στα πέντε έτη από τη μεταμόσχευση, σύμφωνα με την ανάλυση στοιχείων της βάσης δεδομένων των ΗΠΑ SRTR/OPTN (Scientific Registry of Transplant Recipients/Organ Procurement Transplant Network), ανέρχεται στο 98.7% και 93.1% στις μεταμοσχεύσεις από ζώντα δότη και στο 97% και 86.1% στις μεταμοσχεύσεις από αποβιώσαντα δότη [**261**]. Ωστόσο, παρά το γεγονός ότι η μεταμόσχευση αδιαμφισβήτητα προσφέρει σημαντικό πλεονέκτημα στην επιβίωση συγκριτικά με τις άλλες μεθόδους υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά θνητότητας συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό [**262**]. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι, μετά τη μεταμόσχευση δεν είναι εφικτή η πλήρης υποστροφή των χρονίων βλαβών οι οποίες έχουν ήδη εγκατασταθεί κατά τη μακρά περίοδο της χρονίας νεφρικής νόσου και της εξωνεφρικής κάθαρσης. Επιπρόσθετα, μετά τη μεταμόσχευση, νέοι επιβαρυντικοί παράγοντες προστίθενται στις προϋπάρχουσες βλάβες, όπως η ανοσοκατασταλτική θεραπεία, αυξάνοντας τον κίνδυνο των επιπλοκών. Η παρουσία συννοσηροτήτων, κυρίως η καρδιαγγειακή νόσος και ο σακχαρώδης διαβήτης, αποτελούν παράγοντες που επηρεάζουν αρνητικά την επιβίωση των μεταμοσχευμένων ασθενών [**263-266**]. Ιδιαίτερα τους πρώτους μήνες της μεταμόσχευσης, οι ασθενείς εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο θνητότητας εξαιτίας της χειρουργικής επέμβασης, της παραμονής στο νοσοκομείο και της ισχυρής ανοσοκαταστολής που λαμβάνουν [**267**].

2.5.1. Επιπλοκές που αφορούν στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο

2.5.1.1. Καθυστερημένη λειτουργία μοσχεύματος

Η πιο συχνή επιπλοκή άμεσα μετά τη μεταμόσχευση είναι η «καθυστερημένη λειτουργία μοσχεύματος» (Delayed Graft Function – DGF), η οποία παρατηρείται κυρίως σε μεταμοσχεύσεις από αποβιώσαντα δότη [**268**]. Αποτελεί εκδήλωση οξείας νεφρικής βλάβης του μοσχεύματος, ιδιαίτερης κλινικής σημασίας και πολύπλοκης αιτιοπαθογένειας, με επιπολασμό που κυμαίνεται από 2-50%, στα διάφορα μεταμοσχευτικά κέντρα [**269-273**]. Η αξιοσημείωτη αυτή διακύμανση των ποσοστών στη διεθνή βιβλιογραφία αποδίδεται στην απουσία πλήρους ομοφωνίας στον ορισμό της, καθώς και στην αξιοποίηση μοσχευμάτων από δότες με διευρυμένα κριτήρια επιλογής (Expanded criteria donors -ECD) και δότες με κυκλοφορικό θάνατο (Donation after circulatory determination of death - DCDD). Σε μία συστηματική μελέτη ανασκόπησης περιγράφηκαν δέκα διαφορετικές διαγνωστικές προσεγγίσεις στην αναγνώριση της DGF και αναγνωρίσθηκαν 18 διαφορετικοί ορισμοί της [**274**]. Ωστόσο, ο ορισμός που επικρατεί στην πλειοψηφία των μελετών είναι «η ανάγκη υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας με εξωνεφρική κάθαρση την πρώτη εβδομάδα της μεταμόσχευσης». Η βλάβη ισχαιμίας – επαναιμάτωσης αποτελεί το κύριο αίτιο εμφάνισης καθυστερημένης λειτουργίας του μοσχεύματος, ενώ παρατηρούνται διαταραχές της φυσικής αλλά και της επίκτητης ανοσολογικής απόκρισης. Η DGF έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επεισοδίου οξείας απόρριψης, χρόνιας δυσλειτουργίας του νεφρικού μοσχεύματος, αλλά και με αυξημένο κίνδυνο απώλειας του μοσχεύματος [**270, 275, 276**]. Όπως συμβαίνει και στην οξεία νεφρική βλάβη στους φυσικούς νεφρούς, στην DGF παρατηρείται ενεργοποίηση του συστήματος φυσικής ανοσίας, με ενεργοποίηση του συμπληρώματος και απελευθέρωση μοριακών μοτίβων σχετιζόμενων με τη βλάβη

(damage-associated molecular patterns -DAMPs), όπως το υπομεθυλιωμένο DNA, HMG-1, ινωδογόνο και πρωτεΐνες θερμικού shock. Τα μόρια αυτά αναγνωρίζονται από τις διαμεμβρανικές πρωτεΐνες – Toll like receptors (TLRs), ιδιαίτερα στο επιθήλιο των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων [**277**]. Η διαμεσολαβούμενη από τους TLRs σηματοδότηση ενεργοποιεί την οδό του πυρηνικού παράγοντα NFkB διαμέσου του σηματοδοτικού μονοπατιού του μορίου/ προσαγωγέα - πρωτεΐνης μυελοειδούς διαφοροποίησης πρωτογενούς απόκρισης 88 (myeloid differentiation primary response 88- MYD88), με επακόλουθο την επαγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως η IL-1, IL-6, TNFα και IFNβ. Επιπρόσθετα, η TLR ενεργοποίηση διεγείρει στα μακροφάγα τη μεταβολική οδό της επαγώγιμης συνθετάσης του NO (iNOS), καθώς και την ενεργοποίηση της μεταβολικής οδού της NADPH οξειδάσης, κύριες οδούς παραγωγής οξειδωτικών προϊόντων. Τελικά, οι αλληλεπιδράσεις αυτές οδηγούν σε ενεργοποίηση των δενδριτικών κυττάρων, η οποία επάγει την έκφραση χημειοκινών, όπως η CCR7, που με τη σειρά τους διευκολύνουν τη μετανάστευση των δενδριτικών κυττάρων προς τους επιχώριους λεμφαδένες. Επιπρόσθετα, προκαλούν αύξηση της έκφρασης μορίων συνδιέγερσης CD80/B7-1, CD86/B7-2 και παραγωγή IL-12, που οδηγεί σε ενεργοποίηση της διαφοροποίησης των T helper 1 κυττάρων. Τα Th 1 διαδραματίζουν ουσιαστικό ρόλο στην έναρξη της T κυτταρικής ανοσολογικής απόκρισης, η οποία μπορεί να κινητοποιήσει στην πλήρη τους έκφραση τους μηχανισμούς της ειδικής ανοσολογικής απάντησης στον λήπτη, με επακόλουθο την οξεία απόρριψη του νεφρικού μοσχεύματος [**278**].

Η DGF είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης πολλαπλών προδιαθεσικών παραγόντων που αφορούν στον δότη, τον λήπτη, καθώς και στη διαδικασία λήψης και μεθόδου συντήρησης των μοσχευμάτων [**278**]. Η αξιοποίηση μοσχευμάτων από αποβιώσαντες δότες, κυρίως ECD και DCDD, το θήλυ φύλο, δότες με παχυσαρκία ή

προχωρημένης ηλικίας αποτελούν παράγοντες κινδύνου εμφάνισης DGF [**278**]. Μελέτες έχουν δείξει ότι ο αυξημένος χρόνος ψυχρής ισχαιμίας αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης DGF [**279**]. Προδιαθεσικοί παράγοντες που αφορούν στον λήπτη είναι το άρρεν φύλο, η προχωρημένη ηλικία, η παχυσαρκία, ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, καθώς και ο αυξημένος χρόνος παραμονής σε εξωνεφρική κάθαρση [**278**]. Αξίζει να σημειωθεί ότι, η ευαισθητοποίηση στον λήπτη αποτελεί έναν επιπλέον παράγοντα κινδύνου εμφάνισης DGF, ιδίως όταν η ευαισθητοποίηση είναι αποτέλεσμα προηγηθείσας μεταμόσχευσης [**280**]. Επιπρόσθετα, η DGF στους υπερευαισθητοποιημένους ασθενείς έχει συσχετισθεί με χαμηλή επιβίωση του νεφρικού μοσχεύματος [**281**].

2.5.1.2. Μετεγχειρητικές επιπλοκές

Σε ένα ποσοστό 12-20% των ασθενών παρατηρούνται μετεγχειρητικές επιπλοκές, οι οποίες αποτελούν σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας και διαχωρίζονται σε αγγειακές και μη αγγειακές, όπως είναι οι ουρολογικές, οι διαταραχές επούλωσης του τραύματος, αλλά και οι συλλογές υγρών, συνήθως λεμφοκήλες [**282-284**]. Οι ουρολογικές επιπλοκές είναι οι πιο συχνές μετεγχειρητικές επιπλοκές, με αναφερόμενο επιπολασμό 1.5-6% και αφορούν συνήθως στην κυστεοουρητηρική αναστόμωση [**284**]. Μπορεί να παρατηρηθεί διαφυγή ούρων ή στένωση του ουρητήρα, συνήθως ως επακόλουθο περιφερικής ισχαιμίας ή νέκρωσης του ουρητήρα [**285**].

Οι αγγειακές επιπλοκές αποτελούν ένα από τα κύρια αίτια δυσλειτουργίας του νεφρικού μοσχεύματος. Παρατηρούνται σε λιγότερο από το 10% των μεταμοσχευμένων ασθενών, ωστόσο έχουν συσχετισθεί με αυξημένη νοσηρότητα και

θνητότητα στους ασθενείς αυτούς [**283**]. Η πιο συχνή αγγειακή επιπλοκή είναι η στένωση της νεφρικής αρτηρίας του μοσχεύματος, με επιπολασμό 1%-23% [**283**], η οποία αποτελεί συχνό αίτιο αρτηριακής υπέρτασης και/ή δυσλειτουργίας του μοσχεύματος [**286**]. Εξαιρετικά σπάνια επιπλοκή είναι η στένωση της νεφρικής φλέβας. Μία σπάνια επιπλοκή στην πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο είναι η θρόμβωση του νεφρικού μοσχεύματος, συνήθως ως αποτέλεσμα θρόμβωσης της νεφρικής φλέβας, η οποία τις περισσότερες φορές οδηγεί σε απώλεια του μοσχεύματος [**287**]. Αποτελεί ένα από τα κύρια αίτια πρώιμης δυσλειτουργίας του μοσχεύματος, με αναφερόμενο επιπολασμό 0.1%-4.2% των μοσχευμάτων, επί του συνόλου των μεταμοσχεύσεων [**288-290**]. Η αιτιοπαθογένεια αυτής της καταστροφικής επιπλοκής είναι συχνά πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει παράγοντες που σχετίζονται με τον δότη, τον λήπτη καθώς και τη χειρουργική τεχνική [**288-290**]. Η προχωρημένη ηλικία του δότη [**291, 292**], η αξιοποίηση του δεξιού νεφρού στον δότη [**289, 293**], μεγάλη διαφορά στο μέγεθος των αγγείων δότη – λήπτη, όπως συμβαίνει συχνά σε παιδιατρικές μεταμοσχεύσεις, πολύ μικρή ή προχωρημένη ηλικία του λήπτη [**291, 294**], αθηροσκλήρωση των αγγείων του λήπτη, στένωση στην αγγειακή αναστόμωση, η «γωνίωση» (kinking) του αγγείου, συμπίεση της νεφρικής φλέβας από αιμάτωμα ή λεμφοκήλη, καθώς και επέκταση υποκείμενης εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης είναι ορισμένοι από τους παράγοντες που έχουν συσχετισθεί με θρόμβωση της νεφρικής φλέβας [**295, 296**]. Παράγοντες που έχουν συσχετισθεί με θρόμβωση της νεφρικής αρτηρίας είναι η υπεροξεία ή οξεία απόρριψη, η μεγάλη διαφορά στο μέγεθος των αγγείων δότη – λήπτη, υπόταση στον λήπτη, ο διεγχειρητικός τραυματισμός του αγγειακού τοιχώματος, η μέθοδος της χειρουργικής επέμβασης, όπως για παράδειγμα η τελικο-τελική αναστόμωση, kinking του αγγείου, ενώ έχουν ενοχοποιηθεί επίσης στην αιτιοπαθογένειά της

αθηροσκληρωτικά έμβολα ή καταστάσεις υπερπηκτικότητας, όπως στις περιπτώσεις ανεπάρκειας αντιθρομβίνης ΙΙΙ, πρωτεΐνης C ή πρωτεΐνης S [**283, 285**].

2.5.2. Καρδιαγγειακές επιπλοκές

Το όφελος της επιβίωσης μετά τη μεταμόσχευση νεφρού αποδίδεται σε σημαντικό βαθμό στην ελάττωση της νοσηρότητας, της οφειλόμενης σε καρδιαγγειακή νόσο. Οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο νοσηρότητας και θνητότητας λόγω καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, αλλά παρουσιάζουν μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας συγκριτικά με τους ασθενείς που παραμένουν σε εξωνεφρική κάθαρση, σε αναμονή για νεφρικό μόσχευμα [**297-299**]. Ωστόσο, η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί το κύριο αίτιο θνητότητας στους μεταμοσχευμένους ασθενείς, όπως συμβαίνει και στους ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Θα πρέπει βέβαια να σημειωθεί ότι, η θνητότητα σχετιζόμενη με καρδιαγγειακά συμβάματα βαίνει μειούμενη κατά τα τελευταία έτη. Το γεγονός αυτό δεν αντανακλά τη συχνότητα της καρδιαγγειακής νόσου, αλλά τη βελτίωση στην πρόγνωσή της, εξαιτίας των αποτελεσματικότερων διαγνωστικών και θεραπευτικών παρεμβάσεων.

Οι μεταμοσχευμένοι εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο θνητότητας οφειλόμενης στην καρδιαγγειακή νόσο, κυρίως το πρώτο χρονικό διάστημα μετά τη μεταμόσχευση. Οι Meier-Kriesche και συν. αξιολογώντας δεδομένα από την USRDS σε 60.141 μεταμοσχευμένους ασθενείς από το 1995 έως το 2000, οι οποίοι συγκρίθηκαν με 66.813 ασθενείς που παρέμεναν σε μητρώο αναμονής για μεταμόσχευση, έδειξαν ότι, η θνητότητα λόγω καρδιαγγειακών συμβαμάτων είναι αυξημένη στους μεταμοσχευμένους κατά τη χρονική περίοδο των πρώτων τριών

μηνών της μεταμόσχευσης [**300**]. Στη συνέχεια, ο κίνδυνος μειώνεται προοδευτικά, ενώ παρατηρείται αύξηση της θνητότητας στην περίπτωση χρόνιας δυσλειτουργίας του νεφρικού μοσχεύματος.

Οι κύριοι κλινικοί φαινότυποι της καρδιαγγειακής νόσου στη μεταμόσχευση νεφρού, οι οποίοι θα πρέπει να σημειωθεί ότι, παρουσιάζουν σημαντική αλληλεπίδραση και αλληλοεπικάλυψη, διαχωρίζονται σε διαταραχές της καρδιαγγειακής παροχής που παρατηρούνται στην αθηροσκληρυντική καρδιαγγειακή νόσο και περιλαμβάνουν την ισχαιμική καρδιακή νόσο, την ισχαιμική νόσο του εγκεφάλου και την περιφερική αγγειακή νόσο και σε διαταραχές της καρδιακής λειτουργίας, οι οποίες περιλαμβάνουν τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και την υπερτροφία αριστεράς κοιλίας (ΥΑΚ) [**301**].

Ο υψηλός επιπολασμός της καρδιαγγειακής νόσου στους μεταμοσχευμένους ασθενείς υπόκειται σε έναν ευρύ συγκερασμό «παραδοσιακών» και «μη παραδοσιακών» παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου [**302**]. Οι μεταμοσχευμένοι παρουσιάζουν υψηλό επιπολασμό προϋπαρχόντων, αλλά και *de novo*, παραδοσιακών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου όπως, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, δυσλιπιδαιμία και κάπνισμα. Η αρτηριακή υπέρταση είναι ήδη παρούσα σε περισσότερο από το 60% των ασθενών, πριν τη μεταμόσχευση [**303**]. Συνήθως παραμένει και μετά τη μεταμόσχευση και επιπλέον, αυξάνεται ο επιπολασμός της, ο οποίος ανέρχεται, σύμφωνα με μελέτες, σε περισσότερο από 70% στους μεταμοσχευμένους νεφρού [**304**]. Παράγοντες που αυξάνουν τον επιπολασμό της είναι η ανοσοκατασταλτική θεραπεία, κυρίως οι CNI και τα κορτικοειδή, η στένωση της νεφρικής αρτηρίας, καθώς και *de novo* ή υποτροπή της σπειραματικής πάθησης στο νεφρικό μόσχευμα. Οι Campistol και συν. έδειξαν ότι, ο επιπολασμός της παρουσιάζει σημαντική και προοδευτική αύξηση μετά τη μεταμόσχευση και ότι η

αρτηριακή υπέρταση στο πρώτο έτος μετά τη μεταμόσχευση παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με το φύλο του λήπτη, την κρεατινίνη ορού και την ηλικία του δότη [**305**]. Σε ανάλυση δεδομένων από την USRDS αναγνωρίσθηκε η αρτηριακή υπέρταση ως το δεύτερο κύριο αίτιο νοσηλείας σχετιζόμενης με καρδιαγγειακά συμβάματα στο πρώτο έτος από τη μεταμόσχευση [**306**], ενώ αποτελεί τον κύριο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, στεφανιαίας νόσου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου μετά τη μεταμόσχευση [**307**]. Έχει δειχθεί σε κλινικές μελέτες ότι, η συστολική και διαστολική αρτηριακή υπέρταση συσχετίσθηκε με επιδείνωση προϋπάρχουσας ΥΑΚ στα πέντε έτη μετά τη μεταμόσχευση με αποτέλεσμα την αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα [**308-309**]. Η παρουσία αρτηριακής υπέρτασης εξαρτάται άμεσα από το επίπεδο της νεφρικής λειτουργίας και αποτελεί ταυτόχρονα αποτέλεσμα, αλλά και αίτιο δυσλειτουργίας του νεφρικού μοσχεύματος [**310-314**]. Οι Kasiske και συν. σε μία αναδρομική μελέτη σε 1666 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, ανέδειξαν ότι, αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 10 mmHg συσχετίσθηκε με αυξημένο κατά 5% σχετικό κίνδυνο απώλειας μοσχεύματος και θανάτου [**315**]. Πιο πρόσφατα, τα αποτελέσματα της μελέτης FAVORIT έδειξαν ότι, αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 20 mmHg συσχετίσθηκε με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου κατά 32% και αύξηση της θνητότητας κατά 13% [**316**]. Η ΥΑΚ είναι συχνή στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού και παρουσιάζει αυξημένο επιπολασμό με την ταυτόχρονη συνύπαρξη υπέρτασης και αναιμίας [**309**]. Η ΥΑΚ αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και θνητότητας στους μεταμοσχευμένους ασθενείς [**309**]. Οι Paoletti και συν. έδειξαν ότι, η υποστροφή της ΥΑΚ μετά τη μεταμόσχευση νεφρού ελάττωσε τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 59% [**317**]. Μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη από τους

Midtvedt και συν. έδειξε ότι η καλή λειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος και η απουσία αρτηριακής υπέρτασης επιτυγχάνουν υποστροφή της ΥΑΚ [**318**].

Ο σακχαρώδης διαβήτης παρουσιάζει υψηλό επιπολασμό στους μεταμοσχευμένους ασθενείς. Στην Ευρώπη, το 26% των ασθενών με νεφρική νόσο τελικού σταδίου έχει διαβητική νεφροπάθεια ως πρωτοπαθή νόσο **[319**] και ένα ποσοστό αυτών των ασθενών μεταμοσχεύεται. Επιπρόσθετα, οι μεταμοσχευμένοι χωρίς προϋπάρχοντα σακχαρώδη διαβήτη παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης *de novo* σακχαρώδη διαβήτη μετά τη μεταμόσχευση (Post-Transplant Diabetes Mellitus - PTDM) [**320**]. Οι Αφροαμερικανοί και Ισπανόφωνοι λήπτες παρουσιάζουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης PTDM συγκριτικά με τους Καυκάσιους [**130**]. Προδιαθεσικοί παράγοντες αποτελούν η προχωρημένη ηλικία του λήπτη, η μεταμόσχευση από αποβιώσαντα δότη, η παχυσαρκία, παθολογική δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη πριν τη μεταμόσχευση, οικογενειακό ιστορικό διαβήτη, η πολυκυστική νόσος, λοίμωξη από HCV και CMV, ενώ επιπροσθέτως, συγκεκριμένοι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες αυξάνουν τον επιπολασμό του [**321, 322**]. Πιο συγκεκριμένα, τα γλυκοκορτικοειδή εμφανίζουν ισχυρή διαβητογόνο δράση, συνήθως δοσοεξαρτώμενη, αυξάνοντας την αντοχή στην ινσουλίνη και την απόπτωση των β κυττάρων του παγκρέατος [**130**]. Ελαττώνουν την έκφραση των μεταφορέων γλυκόζης τύπου 2 και της γλυκοκινάσης, με συνέπεια τη μείωση της εξαρτώμενης από τη διεγερτική δράση της γλυκόζης έκκρισης ινσουλίνης [**323, 324**]. Οι αναστολείς καλσινευρίνης μειώνουν την έκκριση ινσουλίνης, ενώ εμφανίζουν άμεση τοξική δράση στα β κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος [**325, 326**]. Σύμφωνα με μελέτες, το Tacrolimus παρουσιάζει ισχυρότερη διαβητογόνο δράση συγκριτικά με την κυκλοσπορίνη και αυξάνει σε μεγαλύτερο βαθμό την αντίσταση στην ινσουλίνη μετά τη μεταμόσχευση [**327-328**]. Σε μικρότερη συχνότητα, οι mTOR

αναστολείς μειώνοντας τον πολλαπλασιασμό των β κυττάρων, καθώς και την ευαισθησία στην ινσουλίνη, μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης PTDM, κυρίως όταν χορηγούνται σε συνδυασμό με Tacrolimus [**131**].

Τα αποτελέσματα από τις δύο μεγάλες κλινικές μελέτες Framingham και MRFIT – Multiple Risk Factor Intervention δεικνύουν ότι, ο σακχαρώδης διαβήτης διπλασιάζει την πιθανότητα στεφανιαίας νόσου στους άνδρες και τριπλασιάζει τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου στις γυναίκες [**329-330**]. Οι Kasiske και συν. έδειξαν ότι, στους μεταμοσχευμένους ασθενείς με προϋπάρχοντα σακχαρώδη διαβήτη ο κίνδυνος καρδιαγγειακού συμβάματος και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου είναι τριπλάσιος συγκριτικά με μη διαβητικούς λήπτες [**331**]. Επιπλέον, ο προσαρμοσμένος κίνδυνος περιφερικής αγγειακής νόσου είναι κατά 28 φορές υψηλότερος στους ασθενείς αυτούς [**331**]. Η εμφάνιση PTDM έχει επίσης συσχετισθεί με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και μειωμένη επιβίωση των μεταμοσχευμένων ασθενών [**194, 332**]. Σε μελέτη στην οποία συμπεριλήφθηκαν 1410 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 6.7 έτη, οι ασθενείς με PTDM είχαν κατά 1.54 αυξημένη θνητότητα και κατά 1.80 αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα [**333**].

Συχνό εύρημα στους μεταμοσχευμένους αποτελεί η δυσλιπιδαιμία, η οποία παρατηρείται σε περισσότερο από το 60% των ασθενών [**334**]. Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία, κυρίως οι mTOR αναστολείς, αλλά και συνυπάρχουσες νοσηρότητες, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η παχυσαρκία, αυξάνουν τον επιπολασμό της [**335**]. Η δυσλιπιδαιμία μπορεί να εμφανισθεί πρώιμα και να παραμείνει μετά τη μεταμόσχευση. Επιδημιολογικές μελέτες σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού έχουν δείξει ισχυρή συσχέτιση αυξημένης ολικής χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων και LDL και επίπτωσης καρδιαγγειακού κινδύνου στους ασθενείς αυτούς [**336**].

Οι νεφροπαθείς ασθενείς εμφανίζουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά και υπόκεινται σε συσσωρευμένη επίδραση ενός συνδυασμού «μη παραδοσιακών» παραγόντων κινδύνου οι οποίοι σχετίζονται με τη χρόνια νεφρική νόσο και τη νεφρική ανεπάρκεια, όπως διαταραχές μετάλλων και οστικού μεταβολισμού, αγγειακές επασβεστώσεις, αρτηριακή ακαμψία, υπερομοκυστεϊναιμία, αναιμία, φλεγμονή και οξειδωτικό stress [**302, 337**]. Η επιτυχής μεταμόσχευση και η ανάκαμψη της νεφρικής λειτουργίας ελαττώνουν σημαντικά την επίδραση αυτών των παραγόντων, χωρίς όμως να την εξαλείφουν πλήρως. Οι μεταμοσχευμένοι θα πρέπει να θεωρούνται ως μία ξεχωριστή ομάδα ασθενών με μακροχρόνια, ωστόσο λιγότερο προχωρημένη, χρόνια νεφρική νόσο. Οι Foster και συν. έδειξαν στη μελέτη FAVORIT ότι, ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (estimated Glomerular Filtration Rate- eGFR), υπολογιζόμενος με την κρεατινίνη, συστατίνη– C ή β2- μικροσφαιρίνη, αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θνητότητας στους μεταμοσχευμένους [**338**]. Ο χαμηλότερος eGFR συσχετίσθηκε με υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο, ενώ σε μία *post hoc* ανάλυση της μελέτης, η συσχέτιση αυτή ήταν ισχυρότερη όταν ο δείκτης eGFR ήταν μικρότερος από 45 ml/min/1.73m² [**339**].

Οι μεταμοσχευμένοι νεφρού εμφανίζουν συχνά πρωτεΐνουρία, σε ποσοστό που ανέρχεται στο 20%, με πρωτεΐνη ούρων πάνω από 1g/24ωρο. Μελέτες έχουν συσχετίσει την πρωτεϊνουρία με αυξημένο κίνδυνο απώλειας μοσχεύματος και μειωμένη επιβίωση των ασθενών μετά τη μεταμόσχευση [**340, 341**]. Οι Fernandez και συν. έδειξαν αύξηση κατά 2.45 του καρδιαγγειακού κινδύνου στους μεταμοσχευμένους ασθενείς με πρωτεϊνουρία, συγκριτικά με ασθενείς που δεν παρουσίαζαν πρωτεϊνουρία [**342**].

Στους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης, η οποία αποτελεί έναν «μη παραδοσιακό» αθηρογενετικό παράγοντα κινδύνου [**343**]. Μελέτες έχουν δείξει ότι, η υπερομοκυστεϊναιμία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου στους ασθενείς με μεταμόσχευση **[344**]. Αρκετές έρευνες έχουν διαπιστώσει τη συμμετοχή της αρτηριακής σκληρότητας στην ανάπτυξη της καρδιαγγειακής νόσου. Η αορτική σκληρία είναι αυξημένη στους ασθενείς σε οποιοδήποτε στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου, καθώς και στους μεταμοσχευμένους ασθενείς και συνεισφέρει περαιτέρω στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου [**345**]. Επιπρόσθετα, η ταχύτητα μετάδοσης του σφυγμικού κύματος στο αορτικό τοίχωμα (pulse wave velocity-PWV) αποτελεί έναν ισχυρό, ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη θνητότητας και καρδιαγγειακών συμβαμάτων [**346, 347**]. Οι Delahousse και συν. υπολογίζοντας την καρωτιδο-μηριαία PWV σε μία κοόρτη 74 ληπτών νεφρικών μοσχευμάτων από αποβιώσαντα δότη στους 3 και 12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση, έδειξαν ισχυρή συσχέτισή της με την ηλικία του δότη [**348**].

Θα πρέπει να τονισθεί ότι, η έγκαιρη αναγνώριση των παραγόντων που ενέχονται στην ανάπτυξη του καρδιαγγειακού κινδύνου και η βελτιστοποίηση των τροποποιήσιμων εξ αυτών, είναι μείζονος σημασίας στην πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων μετά τη μεταμόσχευση.

2.5.3. Λοιμώξεις

Οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος εμφανίζουν τη μικρότερη συχνότητα λοιμώξεων συγκριτικά με τους λήπτες μοσχευμάτων άλλων συμπαγών οργάνων. Ωστόσο, οι λοιμώξεις και οι επιπλοκές τους έχουν συσχετισθεί με σημαντική

νοσηρότητα και θνητότητα στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, ενώ επιπρόσθετα, έχουν συσχετισθεί με μειωμένη επιβίωση των μοσχευμάτων [**349-352**]. Αναλύσεις δεδομένων από την USRDS σε 46.471 μεταμοσχευμένους ασθενείς από το 1995 έως το 2003 έδειξαν ότι, η συχνότητα πρωτοεμφανισθείσας λοίμωξης τα πρώτα τρία έτη από τη μεταμόσχευση ανέρχεται σε 45 ανά 100 ανθρωπο-έτη [**353**]. Παγκοσμίως, η επίπτωση των λοιμωδών νοσημάτων και των επιπλοκών τους, σύμφωνα με δεδομένα, κυμαίνεται από 49%-80% [**354**]. Η επίπτωση και ο επιπολασμός των διαφόρων λοιμωδών νοσημάτων που παρατηρούνται στους μεταμοσχευμένους παρουσιάζουν μεταβολές με τον χρόνο, καθώς μεταβάλλονται ταυτόχρονα οι θεραπευτικές παρεμβάσεις και οι φαρμακευτικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται, τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των πληθυσμών, η γεωγραφική κατανομή των διαφόρων νοσημάτων, αλλά και τα διαφορετικά θεραπευτικά πρωτόκολλα ανοσοκαταστολής και χημειοπροφύλαξης που χορηγούνται στους ασθενείς αυτούς [**355-357**].

Ο κίνδυνος εμφάνισης λοίμωξης στον μεταμοσχευμένο ασθενή αντικατοπτρίζει την ταυτόχρονη συνύπαρξη ενός συνδυασμού παραγόντων: την επιδημιολογική έκθεση – πρόσφατη, παλαιότερη, ενδονοσοκομειακή- του λήπτη και του δότη σε παθογόνα, καθώς και τη συνδυασμένη επίδραση όλων των παραμέτρων που συνιστούν το συνολικό «φορτίο» ανοσοκαταστολής του λήπτη [**358**]. Το επίπεδο της ανοσοκαταστολής εξαρτάται από το είδος και τη δοσολογία της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, τη λήψη αντιαπορριπτικής αγωγής στην περίπτωση επεισοδίου απόρριψης, προηγηθείσα θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά ή χημειοθεραπευτικά σχήματα, υποκείμενη ανοσοανεπάρκεια σε ταυτόχρονη συνύπαρξη αυτοάνοσων παθήσεων ή γενετικών πολυμορφισμών, αλλά και τη λύση της ακεραιότητας του βλεννογονοδερματικού φραγμού όταν ο λήπτης φέρει

καθετήρες ή παροχετεύσεις υγρών και συλλογών. Επιπρόσθετα, μεταβολικές διαταραχές, η παρουσία συννοσηροτήτων, η προχωρημένη ηλικία του λήπτη, καθώς και συνυπάρχουσα ιογενής λοίμωξη από ανοσοτροποποιητικούς ιούς, όπως ερπητοϊούς, ιούς ηπατιτίδων, HIV και influenza έχουν αναγνωρισθεί ως παράγοντες που αυξάνουν το φορτίο της ανοσοκαταστολής στους μεταμοσχευμένους ασθενείς [**359**].

Ένα ευρύ φάσμα δυνητικών παθογόνων μικροοργανισμών, αρκετοί από τους οποίους αποτελούν ασυνήθη παθογόνα αίτια στον γενικό πληθυσμό, μπορεί να προκαλέσουν λοίμωξη στον μεταμοσχευμένο ασθενή. Η συχνότητα εμφάνισης διαφορετικών τύπων λοιμώξεων μετά τη μεταμόσχευση φαίνεται να ακολουθεί ένα προβλέψιμο πρότυπο εμφάνισης και ως εκ τούτου, διαφοροποιείται σε τρεις περιόδους οι οποίες παρουσιάζουν χρονική αλληλουχία αλλά και αλληλοεπικάλυψη. Η πρώτη χρονική περίοδος περιλαμβάνει την περιεγχειρητική περίοδο έως και τον πρώτο μήνα μετά τη μεταμόσχευση και συνήθως παρατηρούνται λοιμώξεις σχετιζόμενες με τη χειρουργική επέμβαση και την ενδονοσοκομειακή νοσηλεία, λανθάνουσες λοιμώξεις στον λήπτη ή λοιμώξεις που προέρχονται από τον δότη [**359**]. Οι συνηθέστεροι παθογόνοι μικροοργανισμοί είναι βακτήρια ή μύκητες σε λοιμώξεις που σχετίζονται με το χειρουργικό τραύμα, βακτηριακές πνευμονίες, βακτηριακές και μυκητιασικές λοιμώξεις που σχετίζονται με ενδαγγειακούς καθετήρες ή ουροκαθετήρες [**360**].

Το χρονικό διάστημα από τον δεύτερο έως και τους 6-12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση παρατηρούνται υπολειμματικές ή υποτροπιάζουσες λοιμώξεις της πρώτης περιόδου, αλλά και ιογενείς λοιμώξεις, κυρίως από κυτταρομεγαλοϊό (CMV), ερπητοϊούς, και ηπατοτρόπους ιούς [**359**]. Την ίδια χρονική περίοδο είναι συχνές οι ευκαιριακές λοιμώξεις από μύκητες, όπως *Aspergillus spp., P. jirovecii,* βακτήρια,

κυρίως *Listeria monocytogenes*, *Nocardia spp*. και από πρωτόζωα. Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι, η διαθεσιμότητα των φαρμακευτικών παραγόντων οι οποίοι χορηγούνται ως χημειοπροφύλαξη σε αυτήν τη χρονική περίοδο έχει τροποποιήσει τη χρονική περίοδο εμφάνισης λοιμώξεων οφειλόμενων στα ανωτέρω παθογόνα [**359**]. Τα είδη των λοιμώξεων που παρατηρούνται μετά τους 6-12 μήνες από τη μεταμόσχευση εξαρτώνται κυρίως από την κατάσταση ανοσοκαταστολής του ασθενή. Συνήθως οι ασθενείς με ικανοποιητική λειτουργία του μοσχεύματος λαμβάνουν την ελάχιστη δυνατή ανοσοκαταστολή και ως εκ τούτου, εμφανίζουν λοιμώξεις οι οποίες στην πλειονότητά τους είναι ίδιες με αυτές που παρατηρούνται σε ανοσοεπαρκή άτομα [**359-360**]. Σε υψηλή συχνότητα παρατηρούνται ουρολοιμώξεις, οι οποίες μάλιστα υποτροπιάζουν, ενώ συχνή είναι η λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό, κυρίως σε οροαρνητικούς λήπτες, οι οποίοι έλαβαν μόσχευμα από οροθετικούς για CMV δότες [**361, 362**].

Αξίζει να σημειωθεί ότι, οι ιογενείς λοιμώξεις αποτελούν συχνό αίτιο νοσηρότητας στους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς και διαδραματίζουν ιδιαίτερο ρόλο στη μεταμόσχευση. Οι συνέπειες των ιογενών λοιμώξεων μπορεί να είναι άμεσες, με την έκφραση των τυπικών κλινικών συνδρόμων, αλλά και έμμεσες, είτε επιφέροντας περαιτέρω ανοσοκαταστολή, με ακόλουθη συνέπεια την εκδήλωση ευκαιριακών λοιμώξεων, όπως παρατηρείται σε λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό, είτε προκαλώντας ενεργοποίηση της φυσικής ανοσολογικής απόκρισης και πρόκληση αλλοδραστικότητας, αλλά και κυτταρική υπερπλασία και ογκογένεση, όπως παρατηρείται σε λοιμώξεις από ερπητοϊούς, HCV και EBV [**359**].

2.5.4. Κακοήθειες

Η αυξημένη επίπτωση νεοπλασιών στους μεταμοσχευμένους ασθενείς αναγνωρίσθηκε αρκετά πρώιμα, ήδη από τη δεκαετία ΄70 και συσχετίσθηκε με τη λήψη της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας [**363**]. Το κλινικό και επιδημιολογικό πρότυπο των νεοπλασιών στους μεταμοσχευμένους διαφέρει σημαντικά από αυτό των ατόμων του γενικού πληθυσμού. Ο κίνδυνος ανάπτυξης κακοήθειας είναι δύο με τρεις φορές μεγαλύτερος σε σύγκριση με άτομα ίδιου φύλου και ηλικίας του γενικού πληθυσμού [**364, 365**] και εξαρτάται από τον τύπο του καρκίνου. Μελέτες έχουν δείξει ότι, ο καρκίνος δέρματος πλην του μελανώματος είναι αυξημένος κατά 65-250 φορές στους μεταμοσχευμένους συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό [**366**]. Η επίπτωση των νεοπλασιών στη μεταμόσχευση παρουσιάζει αυξητική τάση. Σύμφωνα με στοιχεία από τη βάση δεδομένων ANZDATA, το 2018 ο καρκίνος αποτελούσε το κύριο αίτιο θνητότητας στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος στην Αυστραλία και τη Νέα Ζηλανδία [**367**].

Εκτός των προδιαθεσικών παραγόντων κινδύνου εμφάνισης νεοπλασιών που παρατηρούνται και στον γενικό πληθυσμό, όπως είναι το κάπνισμα και η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία, η μακροχρόνια χορήγηση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας αλλά και η λοίμωξη από ιούς, όπως ο EBV, HPV, HHV8, BKV, HCV, HBV, έχουν ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη καρκίνου στους μεταμοσχευμένους ασθενείς**[368-370**]. Επιπρόσθετα, η προχωρημένη ηλικία του λήπτη, καθώς και ο αυξημένος χρόνος παραμονής στην εξωνεφρική κάθαρση έχουν αναγνωρισθεί ως παράγοντες κινδύνου εμφάνισης καρκίνου στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού [**371**].

Η άμεση συσχέτιση συγκεκριμένων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων με την ανάπτυξη νεοπλασίας μετά τη μεταμόσχευση αποτελεί αντικείμενο συζήτησης σε πολλές μελέτες, ενώ αυτό που έχει δειχθεί είναι ότι, ο συνολικός κίνδυνος ανάπτυξης

καρκίνου εξαρτάται από τη διάρκεια και την ένταση της ανοσοκαταστολής [**372**]. Για ορισμένα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, κλινικές μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση με ορισμένους τύπους καρκίνου. Η χορήγηση αντιλεμφοκυτταρικής σφαιρίνης OKT3, η οποία πλέον σήμερα έχει εγκαταλειφθεί, συσχετίσθηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λεμφώματος [**373**], ενώ η χρήση του νεότερου ανοσοκατασταλτικού Belatacept έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λεμφοϋπερπλαστικής νόσου, κυρίως του κεντρικού νευρικού συστήματος [**374**].

2.6. Απόρριψη του νεφρικού μοσχεύματος

Η απόρριψη του νεφρικού μοσχεύματος ως αποτέλεσμα ανοσολογικής απάντησης του λήπτη έναντι των ξένων αλλοαντιγόνων του δότη είναι ένα πολυσύνθετο φλεγμονώδες φαινόμενο και αποτελεί ένα κύριο αίτιο δυσλειτουργίας του μοσχεύματος, που σε αρκετές περιπτώσεις έχει αρνητική επίδραση στη μακροχρόνια επιβίωσή του [**375**]. Η διάγνωση τεκμηριώνεται ιστολογικά, κατόπιν διενέργειας βιοψίας του νεφρικού μοσχεύματος, όπου καθορίζεται ο τύπος της απόρριψης και ο βαθμός της νεφρικής βλάβης.

Έως και τις αρχές της δεκαετίας ΄90 δεν υπήρχε προτυποποιημένη διεθνής κατάταξη των ιστοπαθολογικών ευρημάτων της απόρριψης, γεγονός που είχε ως αποτέλεσμα την αξιοσημείωτη ετερογένεια στην αξιολόγηση και ερμηνεία των βιοψιών μεταξύ των παθολογοανατόμων, δεδομένου ότι στην παθοφυσιολογία της απόρριψης του νεφρικού μοσχεύματος συμμετέχουν ποικίλοι ανοσολογικοί μηχανισμοί και παθολογικές παράμετροι. Η μεταμοσχευτική κοινότητα αντιλαμβανόμενη την απόλυτη ανάγκη λεπτομερούς αξιολόγησης όλων των

παραγόντων που συμμετέχουν στην απόρριψη, αλλά και την ανάγκη προτυποποίησης των ιστοπαθολογικών ευρημάτων προκειμένου να καθιερωθεί μία αντικειμενική αξιολόγηση και να επιτευχθεί ομοφωνία στην ερμηνεία τους, οδήγησε στη συγκρότηση της πρώτης ομάδας εργασίας στο Banff του Καναδά τον Αύγουστο του 1991. Αρχικά, σε πρώτο επίπεδο διατυπώθηκε και καθιερώθηκε η ορολογία και η κατάταξη της ιστοπαθολογίας του νεφρικού μοσχεύματος, στη συνέχεια ακολούθησαν συνεχείς τροποποιήσεις μέχρι την τελική έκδοση τον Μάρτιο του 1993 [**376**]. Έκτοτε, η κατάταξη Banff υπόκειται σε διαρκείς αναθεωρήσεις, ακολουθώντας τις εξελίξεις στις διαγνωστικές μεθόδους και την κατανόηση των μηχανισμών απόρριψης.

2.6.1. Τύποι απόρριψης του νεφρικού μοσχεύματος

2.6.1.1. Οξεία απόρριψη

Ως οξεία απόρριψη του νεφρικού μοσχεύματος ορίζεται η οξεία έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, η οποία σχετίζεται με συγκεκριμένες παθολογικές μεταβολές στο μόσχευμα και μπορεί να παρατηρηθεί οποιαδήποτε χρονική στιγμή μετά τη μεταμόσχευση. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι, στη δεκαετία ΄60 κύριο αίτιο απώλειας του νεφρικού μοσχεύματος ήταν η οξεία απόρριψη, με συνέπεια, μόνο το 50% των μεταμοσχευμένων ληπτών από ζώντα δότη και το 30% των ληπτών από αποβιώσαντα δότη είχαν λειτουργούν μόσχευμα στο ένα έτος μετά τη μεταμόσχευση [**377**].

Οι περισσότεροι ασθενείς που παρουσιάζουν επεισόδιο οξείας απόρριψης είναι ασυμπτωματικοί, ωστόσο, περιστασιακά, μπορεί να παρατηρηθεί πυρετός, αίσθημα κακουχίας, άλγος ή τάση στην περιοχή του μοσχεύματος και ολιγουρία

[378]. Η διάγνωση τεκμηριώνεται ιστολογικά, κατόπιν διενέργειας βιοψίας του νεφρικού μοσχεύματος, όπου καθορίζεται ο τύπος της απόρριψης και ο βαθμός της νεφρικής βλάβης σύμφωνα με το καθιερωμένο πλέον διεθνές σύστημα ταξινόμησης Banff. Παράγοντες που έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση οξείας απόρριψης είναι η ευαισθητοποίηση του λήπτη πριν τη μεταμόσχευση σε αλλοαντιγόνα **[379**], η HLA ασυμβατότητα δότη-λήπτη, η μεταμόσχευση με ασυμβατότητα ομάδας αίματος δότη-λήπτη, ο παρατεταμένος χρόνος ψυχρής ισχαιμίας, η καθυστερημένη λειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος [**275, 380-382**]. Οι υπερευαισθητοποιημένοι ασθενείς, οι οποίοι παρουσιάζουν αυξημένο ποσοστό αντι-HLA IgG αντισωμάτων, έχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης επεισοδίου οξείας απόρριψης [**383**] συγκριτικά με μη ευαισθητοποιημένους λήπτες. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό επεισοδίου απόρριψης, αλλά και ασθενείς με πτωχή συμμόρφωση στη λήψη της ανοσοκατασταλτικής αγωγής βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οξείας ή χρόνιας απόρριψης [**384**].

Αξίζει να σημειωθεί ότι, τις τελευταίες τρεις δεκαετίες έχει παρατηρηθεί σημαντική μείωση στην επίπτωση της οξείας απόρριψης, ως αποτέλεσμα της χρήσης νεότερων, περισσότερο ισχυρών ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, αλλά και της προόδου που έχει σημειωθεί στον τομέα της εκτίμησης του ανοσολογικού ρίσκου πριν τη μεταμόσχευση [**69, 70**]. Στη δεκαετία ’80, το 50-60% των μεταμοσχευμένων ασθενών παρουσίαζε τουλάχιστον ένα επεισόδιο οξείας απόρριψης τον πρώτο χρόνο της μεταμόσχευσης, ενώ από τα τέλη της δεκαετίας ‘90 το ποσοστό αυτό μειώθηκε στο 30% στους μεταμοσχευμένους ασθενείς από αποβιώσαντα δότη και στο 27% στους ασθενείς που έλαβαν μόσχευμα από ζώντα δότη [**377, 385**]. Αναδρομική ανάλυση σε στοιχεία της βάσης δεδομένων OPTN των ΗΠΑ έδειξε ότι, η επίπτωση της οξείας απόρριψης στο ένα έτος μετά τη μεταμόσχευση ελαττώθηκε από το 10%

το 2009-2010, στο 8% το 2013-2014 [**386**]. Μελέτες έδειξαν ότι, οξεία απόρριψη τεκμηριωμένη ιστολογικά, η οποία συμβαίνει εντός του πρώτου έτους από τη μεταμόσχευση έχει συσχετισθεί με μειωμένη μακροχρόνια επιβίωση του μοσχεύματος [**387, 388**]. Σε αυτό το σημείο είναι χρήσιμο να τονιστεί ότι, δεν έχουν όλα τα επεισόδια απόρριψης την ίδια αρνητική επίδραση στη μακροχρόνια επιβίωση του μοσχεύματος. Παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν τη μακροπρόθεσμη έκβαση είναι η χρονική στιγμή εμφάνισης του επεισοδίου απόρριψης, η βαρύτητα καθώς και ο αριθμός των επεισοδίων, και ο βαθμός επανάκαμψης της νεφρικής λειτουργίας μετά το πέρας της θεραπείας [**389**]. Κρίνεται ακόμη αναγκαίο να επισημανθεί ότι η πραγματική επίπτωση της απώλειας μοσχεύματος εξαιτίας επεισοδίου απόρριψης δεν έχει έως και σήμερα αποσαφηνισθεί [**390**]. Μελέτη από τη Mayo Clinic από τους El Zoghby και συν. έδειξε ότι, η επίπτωση της απώλειας του μοσχεύματος οφειλόμενης σε οξεία απόρριψη ήταν 1.3%. Ωστόσο, η επίπτωση της απώλειας μοσχεύματος εξαιτίας οξείας απόρριψης, μεταξύ όλων των αιτίων απώλειας μοσχεύματος κατόπιν διόρθωσης ως προς τον θάνατο - death-censored graft survival, ήταν 11.8% [**391,390**]. Επιπρόσθετα, αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι, απώλεια μοσχεύματος εξαιτίας σπειραματοπάθειας του μοσχεύματος ή σωληναριακής ατροφίας/διάμεσης ίνωσης, μπορεί να είναι αποτέλεσμα ενός προηγηθέντος επεισοδίου απόρριψης [**390**].

2.6.1.2. Υπεροξεία απόρριψη

Η υπεροξεία απόρριψη, μία σπάνια σήμερα επιπλοκή στη μεταμόσχευση, της οποίας κύριος παθογενετικός μηχανισμός είναι η ενεργοποίηση του συμπληρώματος και των μηχανισμών πήξεως, εκδηλώνεται άμεσα, εντός ολίγων λεπτών έως και ωρών μετά την επαναιμάτωση και οδηγεί σε άμεση απώλεια του νεφρικού μοσχεύματος. Ως αίτιο αυτού του φαινομένου με τη δραματική εξέλιξη, το οποίο περιέγραψαν πρώτοι

οι Kissmeyer-Nielsen και συν. στο περιοδικό Lancet το 1966 [**392**], αποτελεί η παρουσία στον λήπτη προσχηματισμένων, κυρίως αντι -HLA ειδικών σε αντιγόνα του μοσχεύματος αντισωμάτων ή η παρουσία αιμοσυγκολλητινών αντι-Α ή αντι-Β έναντι των ΑΒΟ αντιγόνων της ομάδας αίματος, όπως παρατηρείται σε μεταμόσχευση με ασυμβατότητα ομάδας αίματος δότη-λήπτη. Σε κάθε περίπτωση, τα αντισώματα αυτά που έχουν την ιδιότητα να ενεργοποιούν το συμπλήρωμα μετά την αναγνώριση των ξένων αντιγόνων στην επιφάνεια του ενδοθηλίου του μοσχεύματος, οδηγούν σε μηχανισμούς άμεσης καταστροφής του μεταμοσχευθέντος οργάνου.

Με την εισαγωγή στην κλινική πράξη της εξαρτώμενης από το συμπλήρωμα δοκιμασίας ιστικής διασταύρωσης (Complement-Dependent Cytotoxicity–CDC crossmatch) το 1964 από τους P. Terasaki και Patel, με την οποία αποκλείονταν από τη μεταμόσχευση οι υποψήφιοι λήπτες με θετικό CDC crossmatch, τα επεισόδια υπεροξείας απόρριψης μειώθηκαν θεαματικά και σήμερα παρατηρούνται εξαιρετικά σπάνια, οφειλόμενα κυρίως σε προσχηματισμένα non-HLA αντισώματα τα οποία δεν ανιχνεύονται με το κλασικό crossmatch [**393, 394**].

Νεφρικό μόσχευμα με υπεροξεία απόρριψη

2.6.1.3. Υποκλινική απόρριψη

Υποκλινική απόρριψη ορίζεται η παρουσία στη βιοψία νεφρικού μοσχεύματος ιστολογικών ευρημάτων συμβατών με απόρριψη, Τ-κυτταρική απόρριψη ή απόρριψη μέσω αντισωμάτων, χωρίς ταυτόχρονη αύξηση της κρεατινίνης [**376, 395, 396**]. Οι υποκλινικές απορρίψεις είναι συχνές και διαγιγνώσκονται κατόπιν διενέργειας βιοψιών πρωτοκόλλου. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί που οδηγούν στην ανάπτυξή της είναι όμοιοι με αυτούς που παρατηρούνται στην οξεία απόρριψη. Η εξέλιξη της ανοσοκαταστολής έχει συμβάλλει στη μείωση της επίπτωσης της υποκλινικής απόρριψης τα τελευταία χρόνια, σε ποσοστό που κυμαίνεται από 2.6% έως 25%, σε ανοσοκατασταλτικό σχήμα που περιλαμβάνει Tacrolimus και Mycophenolate με ή χωρίς κορτικοειδή [**376**].

2.6.2. Μηχανισμοί απόρριψης - Τ κυτταρική αλλοαναγνώριση: Άμεση – Έμμεση – Ημιάμεση

Η ανάπτυξη μηχανισμών ειδικής ανοσολογικής απόκρισης που οδηγούν στην καταστροφή του μοσχεύματος προϋποθέτει την αναγνώριση των ξένων αντιγόνων του μοσχεύματος από τα πρόδρομα Τ αλλοδραστικά κύτταρα του λήπτη. Λειτουργούν τουλάχιστον δύο οδοί αλλοαναγνώρισης, η άμεση και η έμμεση. Με την άμεση αλλοαναγνώριση τα ξένα MHC τάξης I και τάξης II του μοσχεύματος αναγνωρίζονται αντίστοιχα από τα CD8+ T και τα CD4+ T λεμφοκύτταρα του λήπτη. Στην περίπτωση αυτή τα CD8+ T διαφοροποιούνται με τη βοήθεια των CD4+ T σε T κυτταροτοξικά κύτταρα (Cytotoxic T Lymphocytes-CTLs). Τα CD8+ T

κυτταροτοξικά κύτταρα ταξινομούνται στα Tc1, Tc2 και στα Tc17 [**397, 398**]. Η άμεση οδός λειτουργεί κυρίως κατά την οξεία απόρριψη.

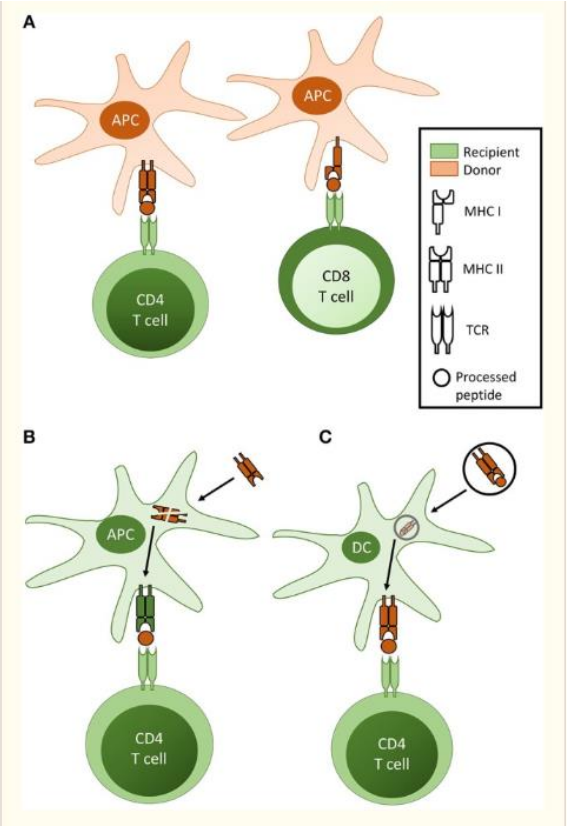
Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων τα ενεργοποιημένα CTLs κύτταρα φονεύουν τα κύτταρα στόχους περιλαμβάνουν την απελευθέρωση κυτταρολυτικών κοκκίων που περιέχουν περφορίνη, η οποία σχηματίζει πόρους στη μεμβράνη των κυττάρων στόχων καθώς και την αποκοκκίωση των granzymes (Gzm), οι οποίες είναι πρωτεάσες σερίνης που επάγουν την ενεργοποίηση των μιτοχονδρίων και την αποδόμηση και καταστροφή του DNA [**375, 399**]. Επιπρόσθετα, έναν σημαντικό παράγοντα στους μηχανισμούς απόπτωσης αποτελεί η οδός Fas/FasL.

Παράλληλα, είναι σκόπιμο να σημειωθεί, ότι τα CTLs μπορούν επίσης να εκκρίνουν διαλυτούς μεσολαβητές, όπως την προφλεγμονώδη κυτταροκίνη του παράγοντα νέκρωσης όγκου - TNF-α [**400**].

Με την έμμεση οδό αλλοαναγνώρισης τα ξένα αντιγόνα του μοσχεύματος προσλαμβάνονται από τα κύτταρα του λήπτη που παρουσιάζουν αντιγόνο, τα διασπούν σε πεπτίδια, τα οποία παρουσιάζονται στα CD4+ T κύτταρα του λήπτη με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση και διαφοροποίησή τους σε υποπληθυσμούς με συγκεκριμένη λειτουργία. Κατά την ενεργοποίησή τους από τα δενδριτικά κύτταρα (dendritic cells- DCs) τα παρθένα/naïve αλλοδραστικά CD4+ T κύτταρα διαφοροποιούνται σε T βοηθητικά κύτταρα Th1, Th2, Th17 ή σε ρυθμιστικά T κύτταρα (Tregs). Σε ένα προφλεγμονώδες περιβάλλον τα naïve CD4+ T κύτταρα διαφοροποιούνται κυρίως σε Th1 και Th17 κύτταρα. Τα Th1, μέσω παραγωγής IFN-γ και IL-2, συμμετέχουν στην έναρξη της κυτταροτοξικής δράσης των T κυττάρων, στο έναυσμα της χυμικής απόκρισης και στην ενεργοποίηση και άλλων κυτταρικών πληθυσμών, όπως τα NK κύτταρα [**401**]. Η επαγωγή IL-17 από τα Th17 κύτταρα ενεργοποιεί την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών με συνέπεια

τη συσσώρευση ουδετεροφίλων και μακροφάγων στο νεφρικό μόσχευμα [**400, 401**]. Επί απουσίας των Th1, τα Th17 ή τα Th2 κύτταρα μπορούν επίσης να προάγουν την αλληλουχία μίας απορριπτικής διαδικασίας στο μόσχευμα [**402, 403**]. Η έμμεση οδός αλλοαναγνώρισης λειτουργεί καθ' όλη τη διάρκεια της μεταμόσχευσης και οδηγεί στη δημιουργία ειδικών για το μόσχευμα αντισωμάτων.

Μία τρίτη οδός αλλοαναγνώρισης έχει προταθεί, κατά την οποία, δενδριτικά κύτταρα του λήπτη αποκτούν MHC μόρια που προέρχονται από τα κύτταρα του δότη, μέσω κυτταρο- κυτταρικής επαφής ή με εξωσώματα [**403-405**]. Αυτά τα δενδριτικά κύτταρα του λήπτη αναλαμβάνουν την άμεση παρουσίαση των νεοαποκτηθέντων MHC μορίων στα Τ κύτταρα του λήπτη.



Οδοί αλλοαναγνώρισης (Α) άμεση (Β) έμμεση (C) ημιάμεση

Πηγή:[**405**]

2.6.3. Απόρριψη μεσολαβούμενη από Τ κύτταρα (Κυτταρικού τύπου) – T cell - mediated rejection (TCMR)

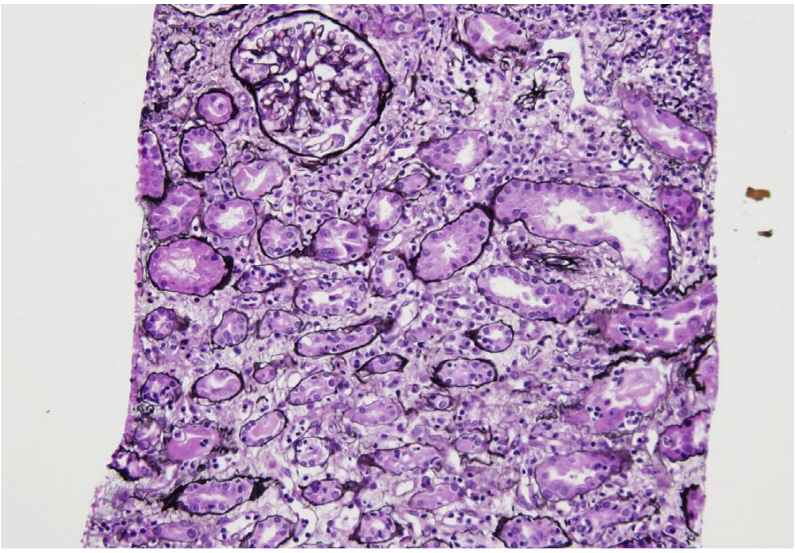
Στην οξεία απόρριψη μεσολαβούμενη από Τ κύτταρα η ιστική βλάβη στο νεφρικό μόσχευμα προκαλείται από τα κυτταροτοξικά CD8+ Τ κύτταρα του λήπτη τα οποία δημιουργούνται μετά την άμεση ή ημι-άμεση αναγνώριση των ξένων αντιγόνων του μοσχεύματος που παρουσιάζονται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APC) του δότη, με τη βοήθεια ενεργοποιημένων CD4+ Τ κυττάρων του λήπτη [**375, 405, 406**].

Τα δραστικά (effector) Τ κύτταρα διαδραματίζουν κυρίαρχο ρόλο στην TCMR προκαλώντας κυτταρική λύση είτε μέσω κυτταροκινών που επάγουν ιστική νέκρωση ή με απευθείας δράση στα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων μέσω μηχανισμών κυτταροτοξικότητας, όπως η ωσμωτική λύση των κυττάρων ή η απόπτωση.

Οι ιστοπαθολογικές μεταβολές που παρατηρούνται στην οξεία TCMR περιλαμβάνουν τη διήθηση του διάμεσου ιστού από φλεγμονώδη κύτταρα, τα οποία στην πλειοψηφία τους είναι μονοκύτταρα/μακροφάγα και Τ λεμφοκύτταρα, ενώ περιστασιακά μπορεί να συνοδεύονται από διήθηση με πλασματοκύτταρα, ηωσινόφιλα και ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα [**407**], κύριο ιστολογικό εύρημα τόσο στην οξεία όσο και στην TCMR με οριακές βλάβες [**408**]. Επιπρόσθετα, παρατηρείται διήθηση ή διάσπαση της βασικής μεμβράνης των σωληναρίων από μονοκύτταρα/ μακροφάγα και Τ λεμφοκύτταρα [**409, 410**]. Μπορεί να συνυπάρχει ενδαρτηρίτιδα, δηλαδή διήθηση από μονοπύρηνα κύτταρα υπενδοθηλιακά, με ή χωρίς ταυτόχρονη απόφραξη του αυλού, ενώ σε βαριές βλάβες μπορεί να παρατηρηθεί

διατοιχωματική αρτηρίτιδα. Στην εξέταση με ανοσοφθορισμό μπορεί να ανιχνευθούν HLADR αντιγόνα στο κυτταρόπλασμα των σωληναρίων [**410**].

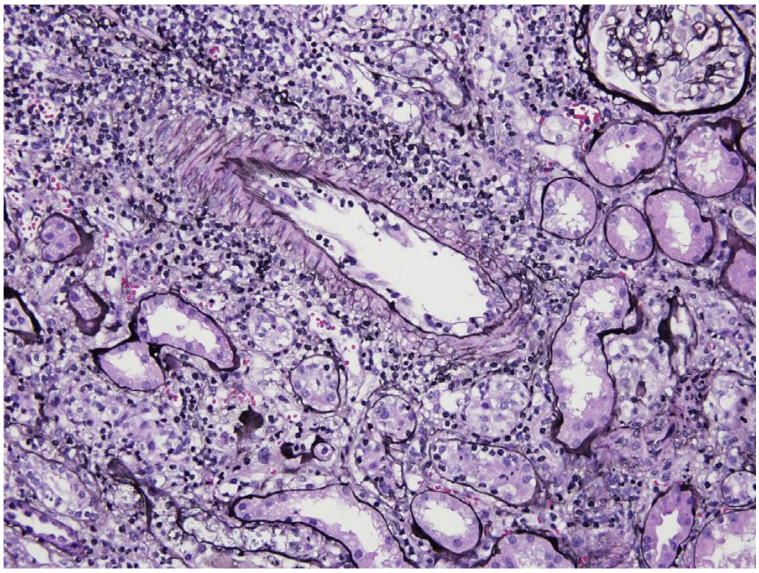
Η θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με τεκμηριωμένη ιστολογικά TCMR περιλαμβάνει τη χορήγηση υψηλών δόσεων κορτικοειδών, ενδοφλεβίως, τα οποία αποτελούν την πλέον καθιερωμένη, κύρια θεραπεία, με στόχο όχι μόνο την ανάσχεση αλλά και την πλήρη εξάλειψη της φλεγμονής [**411**]. Σε περιπτώσεις μη ανταπόκρισης στη θεραπεία, αλλά και σε απορρίψεις που συνοδεύονται από σοβαρές βλάβες σωληνίτιδας και/ή ενδαρτηρίτιδας χορηγούνται επιπρόσθετα, πολυκλωνικά αντισώματα, κυρίως αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη [**410, 411**].



Ιστολογική εικόνα οξείας TCMR με λεμφοκυτταρική διήθηση του διάμεσου ιστού, ήπια σωληνίτιδα και διάμεσο οίδημα (χρώση Jones silver),

ATLAS Renal Pathology

Πηγή: [**123**]



Ιστολογική εικόνα οξείας TCMR με λεμφοκυτταρική διήθηση του διάμεσου ιστού, μέτρια σωληνίτιδα και εικόνα ενδοθηλίτιδας σε μία μεσολόβιο αρτηρία (χρώση Jones silver), ATLAS Renal Pathology

Πηγή: [**123**]

2.6.4. Απόρριψη μέσω αντισωμάτων – Antibody-mediated rejection (AMR)

Στις αρχές της δεκαετίας ’90, οι Halloran και συν. στο Έντμοντον του Καναδά περιέγραψαν για πρώτη φορά τρεις παραμέτρους οι οποίες καθόριζαν μία καινούρια οντότητα διαφορετική από την οξεία κυτταρική και την υπεροξεία απόρριψη, η οποία περιελάμβανε δυσλειτουργία του μοσχεύματος, παρουσία αντι-HLA τάξης I αντισωμάτων στον λήπτη με ειδικότητα σε αντιγόνα του δότη (Donor Specific Antibodies-DSAs) και ιστολογικά ευρήματα συσσώρευσης ουδετεροφίλων στα περισωληναριακά και σπειραματικά τριχοειδή στις βιοψίες των μοσχευμάτων [**412, 413**]. Αργότερα, οι Tripkov και συν. περιέγραψαν ιστολογικούς δείκτες, οι πιο

σημαντικοί εκ των οποίων είναι σοβαρή αγγειίτιδα με ινιδοειδή νέκρωση των αρτηριολίων, σπειραματίτιδα με παρουσία ουδετεροφίλων στις σπειραματικές αγκύλες και στα περισωληναριακά τριχοειδή, ευρήματα τα οποία καθορίσθηκαν ως ειδικά για την απόρριψη μέσω αντισωμάτων, με ταυτόχρονη παρουσία DSAs [**414**].

Η απόρριψη μέσω αντισωμάτων είναι μία κλινική και ιστοπαθολογική διάγνωση, η οποία τυπικά περιγράφηκε το 2003, επιπρόσθετα στην κατάταξη Banff του 1997, ωστόσο αυξάνεται συνεχώς η κατανόηση της αιτιοπαθογένειας και η δυνατότητα της διαγνωστικής της προσέγγισης, καθώς και οι δυνητικές θεραπευτικές παρεμβάσεις [**408**]. Ένας σημαντικός παράγοντας που περιπλέκει τόσο τη διάγνωση της AMR όσο και τη διαχείριση των ασθενών που την εμφανίζουν είναι οι διαφορετικοί κλινικοί της φαινότυποι. Μπορεί να εκδηλωθεί με απότομη και ταχεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας πρώιμα μετά τη μεταμόσχευση, ή μπορεί να παρατηρηθεί αρκετά καθυστερημένα, ακολουθώντας μία σιωπηλή υποκλινική πορεία. Η AMR αποτελεί ένα κύριο αίτιο απώλειας του νεφρικού μοσχεύματος [**391, 415, 416**]. Από τη βάση δεδομένων ANZDATA έχει δειχθεί ότι, η AMR συμμετέχει στο 76% του συνόλου των αιτίων απώλειας μοσχεύματος διορθωμένης ως προς τον θάνατο, μετά το πρώτο έτος από τη μεταμόσχευση [**417**]. Η AMR προκαλείται μέσω IgG αντισωμάτων τα οποία δεσμεύονται σε αντιγόνα του αγγειακού ενδοθηλίου**,** όπως τα HLA, τα αντιγόνα ABO, καθώς και τα non-HLA των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων [**418**]. Η αναθεωρημένη κατάταξη Banff το 2017 καθορίζει ως ενεργό - παλαιότερα αναφερόμενη ως οξεία - και χρονία ενεργό AMR τις καταστάσεις στις οποίες τα ιστολογικά ευρήματα οξείας και χρόνιας βλάβης σχετίζονται με πρόσφατη αλληλεπίδραση αντισώματος με το αγγειακό ενδοθήλιο, καθώς και με την παρουσία στον ορό αντισωμάτων ειδικών έναντι αντιγόνων HLA ή non HLA αντιγόνων του δότη [**419**].

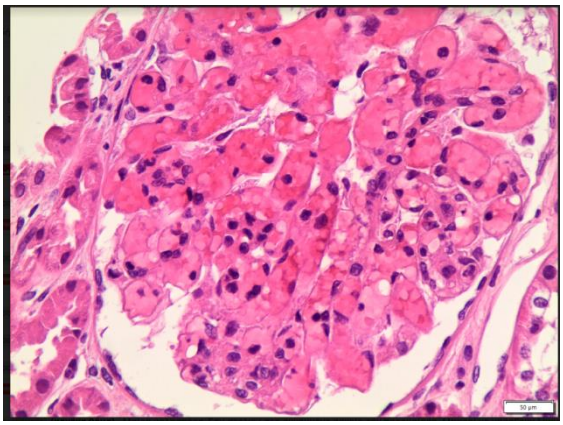
Οι κυτταρικές και μοριακές οδοί που συμμετέχουν στην παθογένεια της AMR βρίσκονται ακόμη και σήμερα υπό διερεύνηση. Ωστόσο, σύμφωνα με μελέτες, η ενεργοποίηση των Β κυττάρων και των πλασματοκυττάρων έχει ως συνέπεια τη δημιουργία αντισωμάτων με ειδικότητα σε αντιγόνα του δότη, τα οποία δεσμεύονται σε HLA ή non HLA μόρια που εκφράζονται στα ενδοθηλιακά κύτταρα του μοσχεύματος [**420, 421**]. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκφράζουν έναν τεράστιο αριθμό αντιγόνων τα οποία μπορούν να αποτελέσουν στόχους ενός ποικίλου αριθμού αλλοαντισωμάτων και αυτοαντισωμάτων και ως εκ τούτου, διαδραματίζουν έναν εξαιρετικά σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της AMR [**422, 423**].

Η AMR μπορεί να παρουσιαστεί με διαφορετικούς κλινικούς φαινότυπους ανάλογα με το χρονικό διάστημα εμφάνισής της και τον τύπο των DSAs (προϋπάρχοντα ή *de novo*) [**424**]. Ενεργός AMR μπορεί να παρατηρηθεί πρώιμα, τον πρώτο μήνα της μεταμόσχευσης, σε ευαισθητοποιημένους ασθενείς ως συνέπεια παραμονής και/ή επανεμφάνισης προϋπαρχόντων DSAs. Μπορεί να εμφανισθεί καθυστερημένα, μετά τον πρώτο μήνα από τη μεταμόσχευση, ως ενεργός ή χρόνια AMR σε ασθενείς με προϋπάρχοντα DSAs, οι οποίοι εμφανίζουν ήπια δυσλειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος ή να διαγνωσθεί ως υποκλινική απόρριψη σε βιοψίες πρωτοκόλλου σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία [**425**]. Η AMR, ενεργός ή χρόνια, μπορεί να παρατηρηθεί καθυστερημένα, μετά τον πρώτο μήνα και ακόμη συχνότερα μετά το πρώτο έτος από τη μεταμόσχευση σε λήπτες οι οποίοι αναπτύσσουν *de novo* DSAs [**424**]. Αυτός ο τύπος απόρριψης συνήθως παρουσιάζεται με δυσλειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος, ενώ αρκετές φορές συνυπάρχει ή μπορεί να προϋπάρχει επεισόδιο απόρριψης μεσολαβούμενης από Τ κύτταρα [**415, 426**].

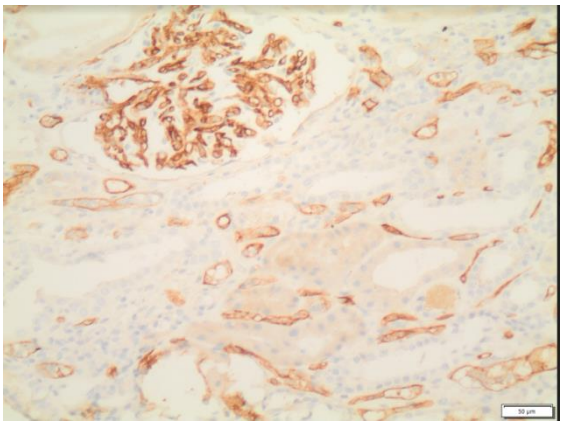
Σε μία ενδιαφέρουσα προοπτική μελέτη του φαινοτύπου της καθυστερημένης απώλειας του νεφρικού μοσχεύματος στην οποία συμπεριλήφθηκαν 173 μη ευαισθητοποιημένοι ασθενείς, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε 234 βιοψίες νεφρικού μοσχεύματος κατόπιν κλινικών ενδείξεων, οι Einecke και συν. έδειξαν ότι, στις περιπτώσεις που διεγνώσθη AMR κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της μεταμόσχευσης επρόκειτο για «αμιγή» ενεργό AMR, δίχως ταυτόχρονη συνύπαρξη TCMR, η οποία συσχετίσθηκε με DSAs έναντι HLA τάξης I ή τάξης II. Αντίθετα, οι περιπτώσεις που διεγνώσθησαν μετά τους 12 μήνες από τη μεταμόσχευση ήταν μικτές απορρίψεις AMR/TCMR, χρόνιες ενεργείς, συσχετιζόμενες κυρίως με DSAs τάξης II [**427**]. Επιπρόσθετα, σε μία πολυκεντρική μελέτη, βλάβη μεσολαβούμενη από αντισώματα απετέλεσε αίτιο εμφάνισης δυσλειτουργίας του νεφρικού αλλομοσχεύματος καθυστερημένα, σε μέσο χρόνο 7.5 έτη μετά τη μεταμόσχευση, σχεδόν στο 60% των ασθενών [**428**].

Τα διαγνωστικά κριτήρια της ενεργού AMR σύμφωνα με την πρόσφατη κατάταξη Banff 2017 [**419**] περιλαμβάνουν:

1. Ιστολογικά ευρήματα φλεγμονής των μικρών αγγείων (microvascular inflammation -MVI), ενδαρτηρίτιδα ή διατοιχωματική αρτηρίτιδα και οξεία θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια ή οξεία σωληναριακή βλάβη επί απουσίας άλλης αιτίας (Εικόνα Α)
2. Ιστολογικά ευρήματα αλληλεπίδρασης αντισώματος – ενδοθηλίου είτε με εναπόθεση C4d στα περισωληναριακά τριχοειδή ή τουλάχιστον μέτρια MVI (Εικόνα Β)
3. Παρουσία κυκλοφορούντων DSAs στον ορό του λήπτη



(A)

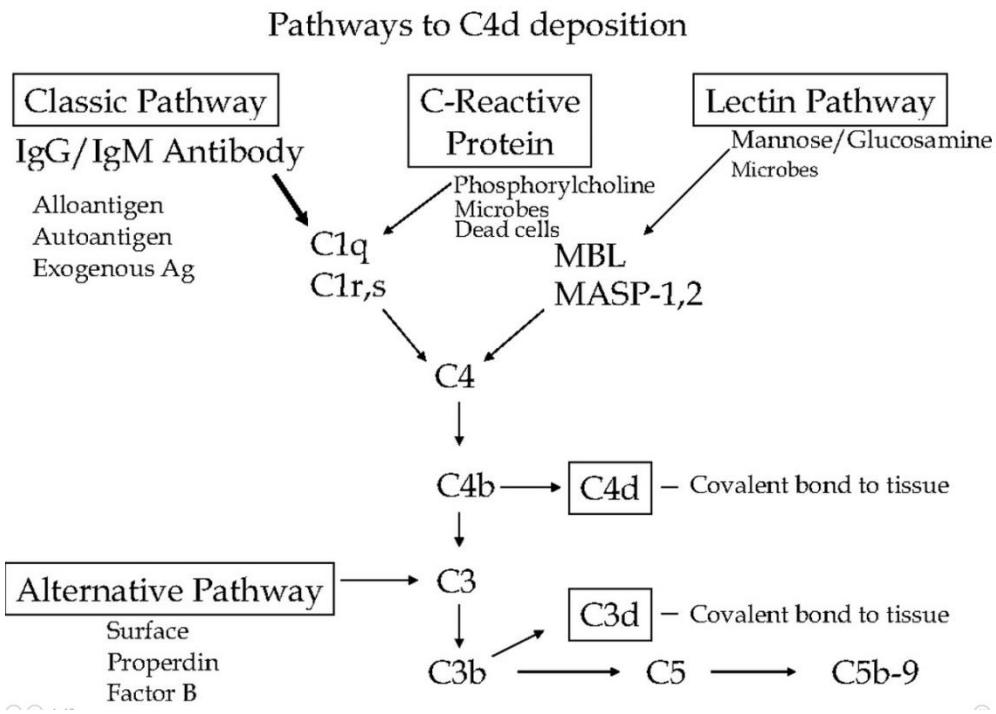


(B)

Ιστολογικά ευρήματα ενεργού AMR (A) Οξεία θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, (B) Εναπόθεση C4d στα περισωληναριακά τριχοειδή

Πηγή: Γ.Λιάπης, προσωπικό αρχείο

Δεδομένου ότι στην AMR μεσολαβούν αντισώματα τα οποία μπορούν να ενεργοποιήσουν την κλασική οδό του συμπληρώματος, η παρουσία ή όχι κλασμάτων του συμπληρώματος στο ενδοθήλιο μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση αλλά και στη διαφορική διάγνωση του τύπου της απόρριψης [**419**]. Η ανίχνευση του παραγώγου της κλασικής οδού του συμπληρώματος C4d στις βιοψίες νεφρικών μοσχευμάτων αποτελεί έναν σημαντικό διαγνωστικό δείκτη ο οποίος βοηθά στην κατανόηση του μηχανισμού της καταστροφής του ενδοθηλίου και στη διάγνωση της AMR. Η ενεργοποίηση του πρώτου παράγοντα του συμπληρώματος C1q από το ανοσοσύμπλεγμα αντιγόνου – αντισώματος πυροδοτεί έναν καταρράκτη αντιδράσεων, που χαρακτηρίζεται από την ενεργοποίηση πρωτεϊνών του συμπληρώματος, με αποτέλεσμα τη νέκρωση του κυττάρου – στόχου [**429**]. Η υπομονάδα C1 ενεργοποιείται και δρα στο C4, το οποίο διασπάται σε C4a και C4b. Το κλάσμα C4d αποτελεί αδρανές προϊόν διάσπασης του C4b και ένα μοναδικό χαρακτηριστικό του είναι ότι δεσμεύεται σταθερά στο ενδοθήλιο και στο κολλαγόνο των βασικών μεμβρανών.



Οδοί ενεργοποίησης του συμπληρώματος. Η κλασική οδός συμμετέχει στην εκδήλωση της απόρριψης μέσω αντισωμάτων

Πηγή: [**430**]

Στους νεφρούς, φυσιολογικά, το C4d μπορεί να ανιχνευθεί στο μεσάγγειο και τον αγγειακό πόλο. Σε νοσήματα με εναποθέσεις ανοσοσυμπλεγμάτων παρατηρείται εναπόθεση C4d και στα σπειραματικά τριχοειδή. Η εναπόθεση C4d στα περισωληναριακά τριχοειδή έχει περιγραφεί μόνο σε βιοψίες νεφρικών μοσχευμάτων και καταδεικνύει τη δραστηριότητα του συμπληρώματος έναντι αντιγόνων του μοσχεύματος [**431**]. Σε αυτό το σημείο, θα ήταν σκόπιμο να τονισθεί ότι, σε ορισμένους ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν στη βιοψία νεφρικού μοσχεύματος ιστολογικά ευρήματα συμβατά με AMR και ταυτόχρονη παρουσία DSAs στον ορό,

παρατηρείται μικρή ή απουσία εναπόθεσης C4d στα περισωληναριακά τριχοειδή, οντότητα η οποία έχει πλέον αναγνωρισθεί ως C4d αρνητική AMR [**432**].

Ο πρωταρχικός στόχος στη θεραπεία της AMR είναι η απομάκρυνση των DSAs και η εξάλειψη του πληθυσμού των Β κυττάρων ή των πλασματοκυττάρων που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή τους. Εντούτοις, είναι χρήσιμο να αναφερθεί ότι, οι βιβλιογραφικές αναφορές στην πλειοψηφία τους αφορούν σε αναδρομικές μελέτες, με μικρό πληθυσμό υψηλής ετερογένειας. Επιπρόσθετα, αρκετές μελέτες περιλαμβάνουν ασθενείς με μικτές απορρίψεις AMR και TCMR, δεν διαφοροποιούν την απόκριση στη θεραπεία ανάλογα με τη χρονική στιγμή της διάγνωσης της AMR και δεν διακρίνουν τα DSAs ως προς την παρουσία προσχηματισμένων ή τη δημιουργία *de novo*, παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν την έκβαση της λειτουργίας του μοσχεύματος [**433**].

Οι κύριοι θεραπευτικοί στόχοι σε όλες σχεδόν τις θεραπευτικές προσεγγίσεις της AMR είναι η απομάκρυνση των κυκλοφορούντων DSAs και/ή η ελάττωση της παραγωγής τους. Ως εκ τούτου, διενεργούνται συνεδρίες πλασμαφαιρέσεων, συνήθως σε συνδυασμό με τη χορήγηση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης (IVIG), με στόχο την απομάκρυνση των DSAs και την ταυτόχρονη τροποποίηση της ανοσολογικής - και κυρίως της Β κυτταρικής- απόκρισης, θεραπευτικό σχήμα που εφαρμόζεται στα περισσότερα μεταμοσχευτικά κέντρα, κυρίως στη θεραπεία της ενεργού AMR [**434, 435**]. Το Rituximab ως παράγοντας εξάλειψης των Β κυττάρων προτείνεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες KDIGO και χρησιμοποιείται αρκετά συχνά, ωστόσο, τρεις μικρές τυχαιοποιημένες μελέτες που διερεύνησαν και αξιολόγησαν τη χρήση του δεν κατάφεραν να δείξουν ξεκάθαρο όφελος [**436-438**]. Ορισμένες αναδρομικές μελέτες έχουν δείξει θετικά αποτελέσματα με την προσθήκη του Rituximab σε θεραπευτικά πρωτόκολλα που περιελάμβαναν στεροειδή, πλασμαφαιρέσεις και χορήγηση IVIG,

κυρίως σε ασθενείς που παρουσίαζαν AMR με αγγειακή συμμετοχή [**436, 439**]. Πιο πρόσφατα, μία ισπανική προοπτική, τυχαιοποιημένη διπλή –τυφλή μελέτη εκτίμησε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν IVIG σε συνδυασμό με Rituximab ή IVIG με placebo. Αν και επιτεύχθηκε μόνο το 50% της συμμετοχής στη μελέτη, δηλαδή 25 ασθενείς, δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στους 12 μήνες όσον αφορά τον δείκτη eGFR, το επίπεδο της πρωτεϊνουρίας, το Banff score στη βιοψία και την MFI (Mean Fluorecense Intensity) των DSAs [**440**].

Τα τελευταία χρόνια, έχει προσελκύσει μεγάλο ενδιαφέρον το σύστημα του συμπληρώματος, ως ένας σημαντικός παράγοντας που συμμετέχει στην παθογένεια της AMR. Ως εκ τούτου, ορισμένες μελέτες έχουν αξιολογήσει την ικανότητα ποικίλων ανασταλτών του τόσο στην πρόληψη όσο και στη θεραπεία της AMR, όπως το μονοκλωνικό αντίσωμα Eculizumab, εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα, IgG, το οποίο στρέφεται κατά του τμήματος C_5 του συμπληρώματος και αναστέλλει τη μετάπτωση στα ενεργοποιημένα κλάσματα C_{5a} και C_{5b}. Μία αναδρομική μελέτη παρατήρησης ενός κέντρου σε μία μικρή σειρά 15 ασθενών έδειξε ότι το Eculizumab, μόνο του ή σε συνδυασμό με τη διενέργεια πλασμαφαιρέσεων, είναι αποτελεσματικό στη θεραπεία της AMR που παρατηρείται πρώιμα, εντός του πρώτου μήνα από τη μεταμόσχευση [**441**]. Οι αναστολείς της C1 εστεράσης Berinert και Cinryze έχουν διερευνηθεί σε δύο πιλοτικές μελέτες ως συμπληρωματική θεραπεία στην AMR σε θεραπευτικό σχήμα που περιελάμβανε IVIG [**442**] και πλασμαφαιρέσεις, IVIG και/ή anti-CD20 [**443**], όπου φάνηκε να επιφέρουν κάποια βελτίωση στη νεφρική λειτουργία των ασθενών με ενεργό AMR.

Η χορήγηση του αναστολέα του υποδοχέα της IL-6 Tocilizumab έχει συσχετισθεί με βελτίωση της επιβίωσης ασθενών και μοσχευμάτων σε ευαισθητοποιημένους ασθενείς με χρονία ενεργό AMR [**444**].

2.7. Ευαισθητοποίηση – Υπερευαισθητοποιημένοι ασθενείς (ΥΕΑ)

Η μεταμόσχευση αποτελεί αδιαμφισβήτητα τη θεραπεία εκλογής για τους ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου, όπως έχει δειχθεί από μία πληθώρα μελετών στη διεθνή βιβλιογραφία, οι οποίες καταδεικνύουν ξεκάθαρα, μακροπρόθεσμα οφέλη επιβίωσης [**260, 445, 446**]. Δυστυχώς, ο αριθμός των ασθενών που εντάσσονται σε εξωνεφρική κάθαρση και σε μητρώο αναμονής για μεταμόσχευση αυξάνεται παγκοσμίως με γεωμετρική πρόοδο, καθιστώντας τη ζήτηση νεφρικών μοσχευμάτων να υπερβαίνει κατά πολύ τη δυνατότητα παροχής, με βάση τα διαθέσιμα προς μεταμόσχευση όργανα. Οι ευαισθητοποιημένοι υποψήφιοι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ανήκουν στις περισσότερο ευπαθείς μεταξύ των πληθυσμιακών ομάδων που βρίσκονται στο μητρώο αναμονής για μεταμόσχευση. Πρόκειται για ασθενείς οι οποίοι έχουν εκτεθεί σε ξένα ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα (HLA), όπως συμβαίνει σε προηγηθείσα μεταμόσχευση, στην κύηση, και στη μετάγγιση αίματος από το οποίο δεν έχουν απομακρυνθει τα λευκά αιμοσφαίρια [**447, 448**]. Η έκθεση του ατόμου σε ξένα HLA μπορεί να οδηγήσει στον σχηματισμό και την κυκλοφορία στο αίμα αντι- HLA αντισωμάτων, μία κατάσταση που έχει καθιερωθεί με τον όρο «HLA ευαισθητοποίηση» και η οποία καθορίζει τον ανοσολογικό κίνδυνο του ατόμου [**449**], αποτελώντας έναν σημαντικό ανοσολογικό φραγμό στη μεταμόσχευση.

Τα αλλοαντισώματα αναγνωρίζουν ανοσολογικά δραστικές περιοχές των ξένων HLA του μοσχεύματος, τους αντιγονικούς καθοριστές ή επιτόπους και η σύνδεση αντισώματος-επιτόπου πυροδοτεί μηχανισμούς απόρριψης που μπορεί να οδηγήσουν σε ιστική καταστροφή και διαταραχή της λειτουργίας του μοσχεύματος [**450**]. Ως εκ τούτου, οι ευαισθητοποιημένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν

συχνότερα AMR και TCMR και βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο απώλειας του νεφρικού μοσχεύματος συγκριτικά με μη ευαισθητοποιημένους λήπτες [**451**].

Η ευαισθητοποίηση σε αλλοαντιγόνα προϋποθέτει μία αντισωματική απάντηση, η οποία, όπως έχει ήδη αναφερθεί, ακολουθεί την παρουσίαση του αντιγόνου στα Τ και τα Β λεμφοκύτταρα, την αναγνώρισή του και την ενεργοποίηση των Τ και Β λεμφοκυττάρων. Αυτή η απλή στην περιγραφή της διατύπωση ουσιαστικά καταδεικνύει τις δύο εξαιρετικά σημαντικές παραμέτρους της ευαισθητοποίησης, την έκθεση στο αντιγόνο και την ύπαρξη ενός «λειτουργικού» ανοσολογικού συστήματος ικανού να ανταποκριθεί σε αυτήν την αντιγονοπαρουσίαση με «ειδική» ανοσολογική απάντηση [**452**].

Η ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος να ανταποκρίνεται ταχέως και με μεγαλύτερη ένταση σε μία νέα επαφή με το ίδιο αντιγόνο συνιστά την ανοσολογική μνήμη. Τα Τ και Β κύτταρα μνήμης, τα οποία έχουν δημιουργηθεί κατόπιν μίας πρώτης απάντησης σε HLA, ενεργοποιούνται και μετατρέπονται σε δραστικά κύτταρα σε μία δεύτερη έκθεση στο ίδιο αντιγόνο, μετά τη μεταμόσχευση [**453**].

Μείζονος σημασίας στην επιτυχή έκβαση μίας μεταμόσχευσης αποτελεί η αναγνώριση και η καλύτερη δυνατή εκτίμηση, τουλάχιστον με τις τρέχουσες διαθέσιμες μεθόδους, της ανοσολογικής μνήμης του λήπτη σε αλλοαντιγόνα.

Σύμφωνα με τις έως σήμερα κατευθυντήριες οδηγίες, η αναγνώριση των ασθενών ως ευαισθητοποιημένων καθορίζεται από την πιο πρόσφατη δοκιμασία ανίχνευσης του ποσοστού των κυκλοφορούντων HLA αντισωμάτων στον πληθυσμό των πιθανών δοτών, καθώς και από τον προσδιορισμό της ειδικότητάς τους [**454**]. Η ευαισθητοποίηση ενός ασθενούς καθορίζεται από το ποσοστό των τάξης Ι ή τάξης ΙΙ

αντι-HLA αντισωμάτων και εκφράζεται ως το ποσοστό των PRA (panel reactive antibodies), που είναι τα αντισώματα στο ορό του υποψήφιου λήπτη που αντιδρούν έναντι κυτταρικών σειρών που εκφράζουν τα HLA του γενικού πληθυσμού. Ως εκ τούτου, τα αντισώματα που χαρακτηρίζουν έναν ασθενή ως ευαισθητοποιημένο είναι όλα τα IgG αλλοαντισώματα τάξης I και τάξης II, συνδέοντα και μη συνδέοντα in vitro το συμπλήρωμα, τα οποία ανιχνεύθηκαν οποιαδήποτε χρονική στιγμή πριν τη μεταμόσχευση**.** Ωστόσο, κρίνεται σκόπιμο να σημειωθεί ότι, μολονότι η γνώση της ειδικότητας των κυκλοφορούντων στον ορό του λήπτη αντισωμάτων επαρκεί ώστε να προβλέψει μία αρνητική τελική δοκιμασία ιστικής διασταύρωσης με συγκεκριμένο δότη, δεν παρέχει πληροφορίες σχετικά με το ιστορικό ευαισθητοποίησης του ασθενούς ώστε να τεκμηριώσει το πλήρες ανοσολογικό του προφίλ και να αποκλείσει μία αντισωματική απάντηση μετά τη μεταμόσχευση, αποτέλεσμα ενεργοποίησης κυττάρων μνήμης.

Σε αυτό το σημείο, θα πρέπει να επισημανθεί ότι η ειδική Β κυτταρική μνήμη σε HLA είναι παρούσα και επί απουσίας ανιχνεύσιμων HLA αντισωμάτων, κάτι που δεν μπορεί να εκτιμηθεί με τις τρέχουσες δοκιμασίες ελέγχου της ευαισθητοποίησης [**455**].

Ως ευαισθητοποιημένοι, χαρακτηρίζονται οι ασθενείς με προσχηματισμένα αντι-HLA αντισώματα με %PRA> 0 %. Περίπου το 30% των ασθενών στο μητρώο αναμονής για μεταμόσχευση παρουσιάζει αντισώματα έναντι ενός ή περισσοτέρων HLA. [1]

Η έκθεση των ασθενών σε γεγονότα ευαισθητοποίησης, η επίδραση, αλλά και οι επιπτώσεις τους έχουν μελετηθεί εκτενώς στη διεθνή βιβλιογραφία. Ο βαθμός αλλά και το χρονικό διάστημα της ευαισθητοποίησης λόγω κύησης ή μεταγγίσεων

[1] https://optn.transplant.hrsa.gov/data/request-data/

σχετίζεται τόσο με τον αριθμό, όσο και με τη χρονική στιγμή εμφάνισης αυτών των γεγονότων. Περίπου το 5-20% των γυναικών θα εμφανίσει αντι-HLA αντισώματα μετά την εγκυμοσύνη, τα οποία ενδεχομένως να μην είναι ανιχνεύσιμα στον ορό τη χρονική στιγμή της μεταμόσχευσης [**456**]. Η ευρεία χρήση της ανασυνδυασμένης ανθρώπινης ερυθροποιητίνης (rHuEPO) την τελευταία τριακονταετία στην αντιμετώπιση της αναιμίας της χρόνιας νεφρικής νόσου οδήγησε σε σημαντική ελάττωση της συχνότητας των μεταγγίσεων στους νεφροπαθείς ασθενείς, με αποτέλεσμα τη μείωση της επίπτωσης της ευαισθητοποίησης οφειλόμενης σε μεταγγίσεις. Μία αναδρομική μελέτη σε ασθενείς σε αναμονή για μεταμόσχευση, πριν και μετά την εισαγωγή της rHuEPO, έδειξε μείωση της επίπτωσης της ευαισθητοποίησης κατά τη χρονική περίοδο της μελέτης, από το 50% στο 36.5%, ως αποτέλεσμα της ελάττωσης των μεταγγίσεων, με ταυτόχρονη μείωση στον χρόνο αναμονής για μεταμόσχευση [**457**].

Ωστόσο, οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο εξακολουθούν να εμφανίζουν σε μεγαλύτερη συχνότητα ευαισθητοποίηση σε σύγκριση με υποψήφιους λήπτες για μεταμόσχευση άλλων συμπαγών οργάνων [**458**].

Στους Αφροαμερικανούς παρατηρείται αυξημένος επιπολασμός ευαισθητοποίησης σε σύγκριση με άτομα άλλων φυλών, γεγονός που έχει δειχθεί ότι οφείλεται σε γενετική προδιάθεση μίας ισχυρότερης ανοσοαπάντησης, παράλληλα με την αυξημένη πιθανότητα έκθεσης σε HLA αντιγόνα εξαιτίας μεταγγίσεων αίματος ή προηγηθείσας μεταμόσχευσης από άτομα της Καυκάσιας φυλής [**459**]. Οι γυναίκες, λόγω της έκθεσής τους σε πατρικά HLA κατά τη διάρκεια της κύησης, εμφανίζουν μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης αντι-HLA αντισωμάτων συγκριτικά με άνδρες υποψήφιους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος [**460, 461**].

Επιπρόσθετα, θα πρέπει να επισημανθεί η πιθανότητα ευαισθητοποίησης των ασθενών από περιβαλλοντικούς παράγοντες, η οποία ενισχύεται από το γεγονός της ίδιας αλληλουχίας HLA και μικροβίων, μολονότι η πιθανότητα αυτών των παραγόντων να προκαλούν μία πρωταρχική HLA απάντηση δεν έχει αποδειχθεί [**462**]. Ωστόσο, η φλεγμονώδης διεργασία που προκαλείται από κάποια λοίμωξη ή τραύμα μπορεί να οδηγήσει σε επανενεργοποίηση μίας καθυστερημένης αλλοαπάντησης ή να συμβάλλει στη διατήρηση μίας συνεχιζόμενης παραγωγής αντισωμάτων [**463**].

Ένας σημαντικός αριθμός κλινικών μελετών έχει διεξαχθεί στο παρελθόν, στις οποίες έχει διερευνηθεί η επίδραση των διαφόρων αιτιολογικών παραγόντων στην πρόκληση και ανάπτυξη ευαισθητοποίησης, αλλά και η επίπτωση αυτών στην έκβαση της μεταμόσχευσης. Όπως έχει δειχθεί, προηγούμενη μεταμόσχευση αποτελεί τον πιο ισχυρό ανοσογονικό παράγοντα συγκριτικά με άλλα αίτια ευαισθητοποίησης, με ανάπτυξη αντι–HLA τάξης I και τάξης II στους νεφροπαθείς ασθενείς [**464**]. Σύμφωνα με ανάλυση δεδομένων από τη UNOS σε ασθενείς που μεταμοσχεύθηκαν μεταξύ 1997-2014, οι ΥΕΑ εξαιτίας προηγηθείσας μεταμόσχευσης παρουσίαζαν μειωμένη επιβίωση μοσχεύματος συγκριτικά με ασθενείς ευαισθητοποιημένους από διαφορετικά αίτια [**280**].

Από τα παραπάνω, συνάγεται εύλογα το συμπέρασμα ότι, η ευαισθητοποίηση είναι πιο ισχυρή και εμμένουσα στις περιπτώσεις που συνυπάρχουν περισσότεροι του ενός από τους προαναφερθέντες παράγοντες [**465**]. Άτομα τα οποία επανεντάσσονται σε εξωνεφρική κάθαρση ύστερα από απώλεια του νεφρικού τους μοσχεύματος αναπτύσσουν αντι-HLA αντισώματα σε ένα ποσοστό μικρότερο του 10%, ωστόσο, εάν υποβληθούν σε νεφρεκτομή και επιπρόσθετα σε μετάγγιση αίματος το ποσοστό αυτό μπορεί να υπερβεί το 80% [**466**]. Ομοίως, μόλις ένα 5% των γυναικών σε κύηση

θα ευαισθητοποιηθεί, όμως, το ποσοστό των ευαισθητοποιημένων γυναικών θα ανέλθει στο 50% αν πραγματοποιηθούν επιπλέον, μεταγγίσεις [**466**].

2.7.1. Δοκιμασίες ελέγχου ευαισθητοποίησης

Οι δοκιμασίες ελέγχου που αναγνωρίζουν την ευαισθητοποίηση ανιχνεύοντας τα προσχηματισμένα HLA αντισώματα και κατά συνέπεια προσδιορίζουν τον ανοσολογικό κίνδυνο στον υποψήφιο λήπτη, έχουν σημειώσει σημαντική βελτίωση κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών. Ο κύριος στόχος για τη διενέργεια αυτών των διαγνωστικών δοκιμασιών είναι ο καθορισμός του ανοσολογικού κινδύνου του ασθενούς ως υποψήφιου λήπτη μοσχεύματος από έναν δυνητικό δότη. Οι πρώτοι που αναγνώρισαν τη σημασία της παρουσίας στον ορό του λήπτη προσχηματισμένων αντι-HLA αντισωμάτων ήταν οι Patel και Terasaki, το 1969, οι οποίοι εισήγαγαν στην κλινική πράξη τη δοκιμασία ιστικής διασταύρωσης, δηλαδή το crossmatch, με την οποία μπορούσαν να αναγνωρισθούν οι ευαισθητοποιημένοι ασθενείς έναντι συγκεκριμένου δότη και να εκτιμηθεί η πιθανότητα ανεύρεσης ενός συμβατού δότη από μία δεξαμενή δυνητικών δοτών [**393**]. Ανάλογα με τη μέθοδο ανίχνευσης των αντισωμάτων οι δοκιμασίες ελέγχου διακρίνονται στις κυτταρικές (cell-based assays) και στις δοκιμασίες στερεής φάσης (solid–phase immunoassays).

2.7.2. Κυτταρικές δοκιμασίες

Στην κυτταροτοξική δοκιμασία εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα CDC – crossmatch, η οποία απετέλεσε την κύρια διαγνωστική μέθοδο ανίχνευσης αντι-HLA αντισωμάτων επί δεκαετίες, ο ορός του υποψήφιου λήπτη που ελέγχεται για την παρουσία αντισωμάτων προστίθεται σε ένα panel λεμφοκυττάρων με γνωστά HLA.

Το ανοσοσύμπλεγμα που δημιουργείται στην επιφάνεια των κυττάρων μετά την αναγνώριση του αντιγόνου από το αντίσωμα, αποκαλύπτεται με την προσθήκη συμπληρώματος, το οποίο, παρουσία του ανοσοσυμπλέγματος ενεργοποιείται, με αποτέλεσμα τη νέκρωση του κυττάρου – στόχου. Τα PRA καθορίζονται από το ποσοστό % των κυτταροτοξικών αντιδράσεων που παρατηρούνται [**393**]. Με τη μέθοδο αυτή ανιχνεύονται αντισώματα που συνδέουν το συμπλήρωμα in vitro (IgG1, IgG3, IgM) και είναι καταστροφικά για το μόσχευμα [**393**]. Η μέθοδος δεν είναι αρκετά ευαίσθητη, απαιτεί έναν σχετικά υψηλό αριθμό ζώντων λεμφοκυττάρων, ενώ μπορεί να δώσει θετικό αποτέλεσμα και σε παρουσία non-HLA λεμφοκυττάρων [**467**]. Μία τροποποίηση αυτής της μεθόδου, η οποία αναπτύχθηκε μεταγενέστερα, είναι η AHG-CDC–anti-human globulin complement-dependent cytotoxicity, κατά την οποία χρησιμοποιείται αντι-ανθρώπινη IgG ανοσοσφαιρίνη, που αυξάνει την ικανότητα του παράγοντα C1q του συμπληρώματος να συνδεθεί στο ανοσοσύμπλεγμα αντιγόνου – αντισώματος. Με την AHG-CDC μπορούν να ανιχνευθούν επιπλέον, αντισώματα μη συνδέοντα το συμπλήρωμα, καθώς και αντισώματα χαμηλού τίτλου [**468**]. Σε αυτό το σημείο κρίνεται σκόπιμο να τονιστεί ότι, η CDC δοκιμασία δεν μπορεί να διακρίνει όλες τις ειδικότητες των αντισωμάτων, ιδίως σε ασθενείς με εξαιρετικά σύνθετο ανοσολογικό προφίλ, όπως είναι οι υπερευαισθητοποιημένοι ασθενείς [**467**].

Από τον Δεκέμβριο του 2007, από την UNOS Histocompatibility Committee, η οποία αξιολόγησε και έλαβε υπόψιν τις νέες, εξελισσόμενες τεχνολογίες, όπως αναφέρεται πιο κάτω, προτάθηκε η εφαρμογή των calculated PRA (cPRA) με μεθοδολογία που βασίζεται στην τεχνολογία single antigen bead - SAB, σε συνδυασμό με τις γνωστές αλληλουχίες των HLA αντιγόνων εντός του πληθυσμού των δοτών. Ο δείκτης cPRA υπολογίζει την πιθανότητα μεταμόσχευσης παρέχοντας

μία πιο ακριβή εκτίμηση της ευαισθητοποίησης, συγκριτικά με το ποσοστό %PRA, αλλά και την προβλεπτική πιθανότητα ενός θετικού crossmatch, αναγνωρίζοντας την ειδικότητα των αντι- HLA αντισωμάτων έναντι HLA τάξης I ή τάξης II [**469**].

Στην κυτταρομετρία ροής (Flow cytometry), διαγνωστική μέθοδος που εφαρμόζεται από το 1983, χρησιμοποιούνται καθορισμένα HLA σφαιρίδια (flow beads) και εκτιμάται ο φθορισμός μετά την προσθήκη σε αυτά, ανθρώπινου ορού. Είναι πιο ευαίσθητη από τη CDC μέθοδο και εξαιρετικά χρήσιμη στην αναγνώριση ασθενών με χαμηλό τίτλο αντισωμάτων ειδικών σε αντιγόνα του δότη, οι οποίοι παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο απόρριψης [**467, 470**]. Έχει πλέον σήμερα αντικατασταθεί από τις δοκιμασίες στερεάς φάσης

2.7.3. Δοκιμασίες στερεάς φάσης

Σε αυτές περιλαμβάνονται δύο μέθοδοι που είναι ταχύτερες και περισσότερο ευαίσθητες σε σύγκριση με τη CDC μέθοδο: (α) η ανοσοενζυμική μέθοδος Elisa (enzyme-linked immunosorbent assay) και (β) η νεότερη, Luminex, η οποία βασίζεται στην κυτταρομετρία ροής, ωστόσο είναι περισσότερο ευαίσθητη από αυτήν. Στην τεχνολογία Luminex χρησιμοποιούνται μικροσφαιρίδια καλυπτόμενα με κεκαθαρμένα HLA τάξης I και τάξης II [**471**]. Αντι-HLA αντισώματα παρόντα στον υπό εξέταση ορό συνδέονται με τα αντίστοιχα αντιγόνα, ενώ το ανοσοσύμπλεγμα στην επιφάνεια των σφαιριδίων επισημαίνεται με αντι-ανθρώπινη IgG ανοσοσφαιρίνη αίγας, συζευγμένη με φθοριόχρωμα. Το αποτέλεσμα εκφράζεται ως % PRA και καθορίζεται από το ποσοστό της αντιδραστικότητας του ορού σε συγκεκριμένο panel σφαιριδίων.

Εύλογα συμπεραίνεται ότι ένας αυξημένος αριθμός PRA δεν αντικατοπτρίζει πάντα και τον βαθμό της ευαισθητοποίησης, εφόσον αποτελεί ουσιαστικά την αντανάκλαση της κατανομής των HLA φαινοτύπων στον γενικό πληθυσμό. Επιπρόσθετα, κρίνεται σκόπιμο να τονιστεί ότι, στον έλεγχο ευαισθητοποίησης ανιχνεύονται διαφορετικοί τύποι αντισωμάτων, των οποίων η κλινική σημασία μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να μην είναι απόλυτα σαφής.

Σήμερα, με τη χρήση των νεότερων μεθόδων ταυτοποίησης των αντισωμάτων, είναι εφικτή η ανίχνευση και ταυτοποίηση στον υποψήφιο λήπτη, των «ειδικών» έναντι των αντιγόνων του δότη προσχηματισμένων αντισωμάτων (DSAs). Για τον καθορισμό της ειδικότητας των αντισωμάτων χρησιμοποιείται η πιο εξειδικευμένη μέθοδος single antigen bead - SAB, βασιζόμενη στην τεχνολογία Luminex. Σύμφωνα με αυτήν, κάθε μικροσφαιρίδιο καλύπτεται με μόρια ενός μόνο αλληλόμορφου HLA, επιτρέποντας τον ακριβή καθορισμό των ειδικοτήτων των αλλοαντισωμάτων, έναντι όλων των κοινών (191) αλληλομόρφων (HLA-A, B, Cw, DRB1, DRB3/4/5, DQA1, DQB1, DPA1, DPB1). Η Luminex HLASAB μεθοδολογία έχει υψηλή ευαισθησία ανιχνεύοντας ακόμη και πολύ χαμηλά επίπεδα αντισωμάτων, ενώ ταυτόχρονα, ως ημιποσοτική μέθοδος, μπορεί να καθορίσει το εύρος του επιπέδου της αντισωματικής απάντησης, η οποία ορίζεται από τη μέση ένταση φθορισμού (MFI) [**467**]. Η παρουσία των DSAs, προσχηματισμένων ή *de novo* μετά τη μεταμόσχευση, αποτελεί έναν βιοδείκτη πτωχής έκβασης μετά τη μεταμόσχευση, εφόσον έχει συσχετισθεί με αυξημένη επίπτωση AMR, δυσλειτουργία και μειωμένη επιβίωση του νεφρικού μοσχεύματος [**472**]. Η εμφάνιση AMR, όπως έχει ήδη αναφερθεί, έχει συσχετισθεί με ποικίλα χαρακτηριστικά των DSAs όπως, οι τάξεις των αντιγόνων, η ειδικότητα, ο δείκτης MFI, οι τάξεις και οι υποτάξεις των αντισωμάτων, καθώς και η ικανότητα σύνδεσης του συμπληρώματος [**472**].

Μία από τις μεγαλύτερες προκλήσεις που αντιμετωπίζει η ιατρική κοινότητα στον χώρο της μεταμόσχευσης είναι οι ΥΕΑ υποψήφιοι για μεταμόσχευση. Ορισμένα κέντρα αναγνωρίζουν ως υπερευαισθητοποιημένους τους ασθενείς με cPRA>50%, ενώ άλλα, εφαρμόζουν υψηλότερους τίτλους. Η UNOS έχει καθορίσει το όριο των cPRA>80%, ενώ η Eurotransplant εφαρμόζει ως όριο >85%. Σύμφωνα με το πρόγραμμα κατανομής μοσχευμάτων στη χώρα μας, υπερευαισθητοποιημένοι θεωρούνται οι ασθενείς με cPRA>70%. Επιδημιολογικά δεδομένα από την OPTN έδειξαν ότι, το 2017 στις ΗΠΑ περίπου το 13% του συνόλου των ασθενών σε μητρώο αναμονής για μεταμόσχευση από αποβιώσαντα δότη ήταν υπερευαισθητοποιημένοι, με cPRA> 80%. [2]

Ένα απλό γεγονός ευαισθητοποίησης μπορεί να επιφέρει ως επακόλουθο τη δημιουργία αντισωμάτων πολλαπλών ειδικοτήτων. Υπολογίζεται ότι το ανοσοποιητικό σύστημα ενός ατόμου μπορεί να διακρίνει 10^7-10^9 διαφορετικούς αντιγονικούς καθοριστές/ επιτόπους. Κάθε HLA μόριο παρουσιάζει πολλαπλές θέσεις δέσμευσης διαφορετικών αντισωμάτων και οι διαφορετικοί πολυμορφικοί επίτοποι ενός HLA μορίου μπορεί να εκφράζονται σε πολλά διαφορετικά HLA. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα, διαφορετικά HLA να μοιράζονται κοινούς επιτόπους. Το φαινόμενο αυτό επιτρέπει διασταυρούμενες αντιδράσεις μεταξύ διαφορετικών HLA μορίων, με συνέπεια, η ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι ενός HLA μορίου να οδηγεί σε αντιδραστικότητα έναντι πολλαπλών τύπων HLA.

Το εύρος της ευαισθητοποίησης των ΥΕΑ οφείλεται ακριβώς στον μεγάλο αριθμό κοινών επιτόπων που εκφράζονται σε διαφορετικά HLA. Αυτός ο επιπρόσθετος παράγοντας δυσχεραίνει ακόμη περισσότερο την ανεύρεση ενός συμβατού μοσχεύματος στους ασθενείς αυτούς [**449**]. Όπως γίνεται εύκολα

[2] https://optn.transplant.hrsa.gov/data/request-data/

αντιληπτό, οι ΥΕΑ εμφανίζουν αντισώματα έναντι ενός ευρέως φάσματος HLA αντιγόνων, γεγονός που τους καθιστά μη κατάλληλους υποψήφιους λήπτες για έναν μεγάλο αριθμό μοσχευμάτων, αν ληφθεί υπόψη ότι cPRA>70% σε έναν υποψήφιο λήπτη αποκλείει πάνω από το 70% των διαθέσιμων μοσχευμάτων. Από τα παραπάνω γίνεται κατανοητό το γεγονός ότι οι υπερευαισθητοποιημένοι υποψήφιοι προς μεταμόσχευση ασθενείς συσσωρεύονται και παραμένουν επί μακρόν στο μητρώο αναμονής προκειμένου να ανευρεθεί κατάλληλος δότης, ενώ αρκετοί μπορεί να μη μεταμοσχευθούν ποτέ. Η κατάσταση αυτή οδηγεί σε αυξημένο φορτίο νοσηρότητας και αυξημένη επίπτωση θνητότητας [**473**].

Στην περίπτωση που ένας υπερευαισθητοποιημένος ασθενής επιλεγεί ως υποψήφιος λήπτης νεφρικού μοσχεύματος από έναν κατάλληλο για αυτόν, υποψήφιο δότη, θα υποβληθεί στην τελική δοκιμασία ιστικής διασταύρωσης, ώστε να εκτιμηθεί εάν η παρουσία προσχηματισμένων αντισωμάτων με ή χωρίς ειδικότητα στα αντιγόνα του δότη επιτρέπει την ασφαλή πραγματοποίηση της μεταμόσχευσης. Για τη διενέργεια του crossmatch μπορεί να χρησιμοποιηθούν τρεις διαφορετικοί οροί του ίδιου υποψήφιου λήπτη έναντι λεμφοκυττάρων του δότη.

Ορός του υποψήφιου λήπτη κατά τη χρονική στιγμή που παρουσίασε τον υψηλότερο τίτλο cPRA

- Πρόσφατα φυλαγμένος ορός του λήπτη
- Ορός που λαμβάνεται τη χρονική στιγμή που ο λήπτης καλείται για τον τελικό έλεγχο για μεταμόσχευση με έναν υποψήφιο δότη

Ένα τελικό crossmatch από πολύ πρόσφατο ορό που λαμβάνεται κατά την έναρξη της προμεταμοσχευτικής διαδικασίας πραγματοποιείται πάντα σε κάθε μεταμόσχευση, από αποβιώσαντα και από ζώντα δότη.

Υπάρχουν διάφορες διαγνωστικές δοκιμασίες που εφαρμόζονται προκειμένου να διαπιστωθεί εάν μπορεί να επιτραπεί η διενέργεια μεταμόσχευσης. Αρχικά, διενεργείται απαραίτητα, μία κυτταροτοξική δοκιμασία ιστικής διασταύρωσης, δηλαδή, ένα CDC–AHG crossmatch. Ένα θετικό CDC–AHG crossmatch σημαίνει παρουσία IgM ή IgG συνδεόντων το συμπλήρωμα αντισωμάτων με ειδικότητα έναντι HLA αντιγόνων του δότη και συσχετίζεται με ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο σοβαρής απόρριψης. Ως εκ τούτου, αποτελεί αντένδειξη για μεταμόσχευση, εκτός εάν, προηγηθεί επιτυχής θεραπεία απευαισθητοποίησης. Άλλη μέθοδος ιστικής διασταύρωσης είναι το crossmatch με κυτταρομετρία ροής (Flow cytometry crossmatch), η οποία μπορεί να καθορίσει μία θετική αντίδραση στα Τ ή τα Β λεμφοκύτταρα του δότη, οφειλόμενη σε συνδέοντα και μη συνδέοντα το συμπλήρωμα IgG αντισώματα. Ένα θετικό flow crossmatch με τρέχοντα ορό του ασθενούς έχει συσχετισθεί με μέτριο κίνδυνο εμφάνισης επεισοδίου απόρριψης μέσω αντισωμάτων, και δεν αποτελεί πάντα απόλυτη αντένδειξη για μεταμόσχευση.

Ορισμένα μεταμοσχευτικά κέντρα αξιολογούν τα MFI (Mean fluorecense intensity) cut-offs των ανιχνευθέντων αντισωμάτων ώστε να προβλέψουν το αποτέλεσμα του crossmatch, μία παράμετρος που ονομάζεται virtual (εικονικό) crossmatch.

Αυτό που θα πρέπει να ληφθεί υπόψη είναι ότι όλες οι προαναφερθείσες διαγνωστικές δοκιμασίες αποβλέπουν στην επίτευξη μίας ασφαλούς μεταμόσχευσης με τον λιγότερο δυνατό ανοσολογικό κίνδυνο, ωστόσο, όπως και σε άλλους τομείς

της ιατρικής έτσι και στη μεταμόσχευση, δεν μπορούν να προβλέψουν απόλυτα την κλινική έκβαση.

Όπως εύλογα μπορεί να εξαχθεί, υπάρχουν δύο κύριες προκλήσεις στη μεταμόσχευση της ιδιαίτερης αυτής ομάδας των ΥΕΑ. Πρωτίστως, ασθενείς με υψηλό τίτλο HLA αντισωμάτων και ταυτόχρονη παρουσία DSAs έχουν σχετική αντένδειξη για μεταμόσχευση, κυρίως στην περίπτωση ενός θετικού CDC crossmatch, λόγω της αυξημένης πιθανότητας οξείας απόρριψης και απώλειας του νεφρικού μοσχεύματος και ως εκ τούτου, δύσκολα μεταμοσχεύονται. Ακολούθως, στην περίπτωση που μεταμοσχευθούν, η παρουσία, αλλά και η *de novo* ανάπτυξη αλλοαντισωμάτων μπορεί να οδηγήσει σε βαριά AMR και σε απώλεια του μοσχεύματος [**474**].

Αρκετά νωρίς έγινε η διαπίστωση αυτών των προβλημάτων και, όπως ήταν αναμενόμενο, η δυνατότητα μεταμόσχευσης των ΥΕΑ απετέλεσε διαχρονικά αντικείμενο έρευνας από τη διεθνή μεταμοσχευτική κοινότητα.

Οι πρώτες προσπάθειες για την υπερπήδηση του ανοσολογικού φραγμού της υπερευαισθητοποίησης με θεραπείες απευαισθητοποίησης ξεκίνησαν να εφαρμόζονται τη δεκαετία ΄80 με τη χορήγηση μεταγγίσεων στον υποψήφιο λήπτη της ομάδας αίματος του δότη, με πολύ μικρή ωστόσο επιτυχία [**475**].

Οι προσπάθειες αυτές, οι οποίες συνέχισαν να εξελίσσονται παρουσιάζοντας αξιοσημείωτη πρόοδο, αποτελώντας ήδη σήμερα καθιερωμένη πρακτική σε ορισμένα μεταμοσχευτικά κέντρα, κατευθύνονται σε δύο στόχους: στην αύξηση της δυνατότητας μεταμόσχευσης των ΥΕΑ και στην πρόληψη και αποφυγή ενός επεισοδίου οξείας απόρριψης, κυρίως της απόρριψης μέσω αντισωμάτων. Ο τρόπος προσέγγισης του προβλήματος της ευαισθητοποίησης διαφοροποιείται μεταξύ των

μεταμοσχευτικών κέντρων εξαιτίας του μη προβλέψιμου χρόνου μεταμόσχευσης από αποβιώσαντα δότη, σε συνδυασμό με τη διαφορετική θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών, ως προς την εφαρμογή των θεραπειών απευαισθητοποίησης.

2.7.4. Απευαισθητοποίηση

Ένας τρόπος προσέγγισης του προβλήματος της υπερευαισθητοποίησης των υποψήφιων ληπτών είναι η προσπάθεια απομάκρυνσης των προσχηματισμένων HLA αντισωμάτων κατόπιν εφαρμογής συγκεκριμένων πρωτοκόλλων απευ-αισθητοποίησης. Τα πρωτόκολλα αυτά άρχισαν πλέον να θεωρούνται αναγκαία από τη δεκαετία ’90, όταν η μεταμοσχευτική κοινότητα ήρθε αντιμέτωπη με τον διαρκώς αυξανόμενο αριθμό των ΥΕΑ, οι οποίοι συσσωρεύονταν στο μητρώο αναμονής.

Η απευαισθητοποίηση μπορεί να διενεργηθεί σε έναν υποψήφιο λήπτη νεφρικού μοσχεύματος από ζώντα δότη, ο οποίος παρουσιάζει κυτταροτοξικά αντισώματα με ειδικότητα σε αντιγόνα του δότη. Επιπρόσθετα, μπορεί να εφαρμοσθεί και σε υποψήφιο λήπτη που βρίσκεται στο μητρώο αναμονής για μόσχευμα από αποβιώσαντα δότη, ο οποίος παρουσιάζει υψηλό ποσοστό cPRA, πολλαπλές HLA ειδικότητες και επανειλημμένα θετικά crossmatches, με την προϋπόθεση της ύπαρξης μεγάλου αριθμού διαθέσιμων νεφρικών μοσχευμάτων, η οποία μπορεί να επιτρέψει μικρό χρόνο αναμονής για την ανεύρεση του κατάλληλου δότη.

Τα περισσότερα πρωτόκολλα περιλαμβάνουν μία ή συνδυασμό των ακόλουθων θεραπευτικών παρεμβάσεων, οι οποίες αφορούν στην ανοσοτροποποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος του λήπτη με τη χορήγηση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης, στην εξάλειψη των Β λεμφοκυττάρων με τη χορήγηση του αντι-CD20 μονοκλωνικού αντισώματος Rituximab και/ή στην απομάκρυνση των

κυκλοφορούντων αντι-HLA αντισωμάτων κατόπιν εφαρμογής συνεδριών αιμαφαίρεσης [**476**].

α) Χορήγηση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης (IVIG)

Τα σκευάσματα ανοσοσφαιρίνης παράγονται από πλάσμα προερχόμενο από μια ευρεία δεξαμενή χιλιάδων δοτών. Έχουν περιγραφεί ποικίλοι μηχανισμοί επαγωγής της ανοσοτροποποιητικής δράσης και του πολυδύναμου χαρακτήρα της ανοσοσφαιρίνης [**477, 478**]. Ένα σημαντικό πλεονέκτημα της χορήγησης IVIG αποτελεί το γεγονός ότι περιέχει αντι-ιδιοτυπικά αντισώματα, τα οποία δεσμεύουν in vitro και in vivo τα κυκλοφορούντα αντι-HLA ειδικά στον δότη αντισώματα [**477**]. Η κύρια δράση της ασκείται στα Β λεμφοκύτταρα, όπου, αναστέλλοντας την έκφραση των CD40 και CD19 υποδοχέων στα ενεργοποιημένα Β λεμφοκύτταρα, επάγει την απόπτωσή τους, συνεπώς και τη μη παραγωγή αντισωμάτων. Οι Samuelsson και συν. περιέγραψαν πρώτοι, άλλη μία μοναδική ανοσορρυθμιστική δράση της IVIG δεικνύοντας ότι επάγει την έκφραση του FcγIIB υποδοχέα, ενός αρνητικά ρυθμιστικού και μοναδικού Fc υποδοχέα των Β λεμφοκυττάρων και πλασματοκυττάρων [**479**]. Η χορήγηση IVIG επιφέρει μακρά και παρατεταμένη μείωση των αντι-HLA αντισωμάτων, επιτυγχάνοντας την αρνητικοποίηση ενός προηγουμένως θετικού crossmatch και ως εκ τούτου, την επίτευξη επιτυχούς μεταμόσχευσης [**480**]. Προκαλεί αναστολή της ενεργοποίησης του συμπληρώματος μέσω της σύνδεσης του Fc τμήματος της ανοσοσφαιρίνης με τα C3b, C4b ενεργοποιημένα κλάσματα του συμπληρώματος και εξουδετέρωση των C3a και C5a παραγώγων του συμπληρώματος, γεγονός που καθιστά χρήσιμη τη χορήγησή της για την πρόληψη ή τη θεραπεία απόρριψης μέσω αντισωμάτων [**481, 482**]. Μελέτες in vitro σε μοντέλα φλεγμονής έδειξαν ότι, η IVIG μπορεί να αναστείλει την

ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων. Επιπρόσθετα, πρόσφατα δεδομένα, δεικνύουν την αλληλεπίδραση της IVIG με τα δενδριτικά κύτταρα, με επακόλουθη καταστολή της διαφοροποίησης και της ωρίμανσής τους.

Πληθώρα μελετών έχει αναδείξει τις ανασταλτικές δράσεις της IVIG στην Τ κυτταρική ανοσολογική απόκριση, αλλά και τις μη ειδικές ανασταλτικές δράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα μέσω δέσμευσης των Fcγ υποδοχέων στα μακροφάγα, ουδετερόφιλα, αιμοπετάλια, μαστοκύτταρα και φυσικά κυτταροκτόνα (Natural Killer-NK), με επακόλουθο την αναστολή της έκλυσης κυτταροκινών, χημειοκινών, μορίων προσκόλλησης και ενδοθηλιακών κυττάρων. Σύμφωνα με νεότερα δεδομένα, η IVIG επάγει την αυξορρύθμιση της IL-33 από τα δενδριτικά κύτταρα, ενισχύοντας την εξάπλωση των FoxP3+ ρυθμιστικών Τ κυττάρων [**483**].

Οι Glotz και συν. ήταν οι πρώτοι που ανέδειξαν τη δυνατότητα ρύθμισης των αλλοαντισωμάτων κατόπιν χορήγησης IVIG σε ΥΕΑ [**484**]. Το ίδιο πρωτόκολλο, σύμφωνα με το οποίο χορηγούνταν υψηλές δόσεις IVIG (1-2 g/kg), εφαρμόσθηκε στη συνέχεια από τους Tyan και συν. στο Cedars – Sinai Ιατρικό Κέντρο των ΗΠΑ και αποτελεί ένα από τα δύο πλέον καθιερωμένα ευρείας αποδοχής πρωτόκολλα απευαισθητοποίησης [**480**]. Η IVIG χορηγείτο σε μηνιαία σχήματα σε υποψήφιους λήπτες οι οποίοι επρόκειτο να μεταμοσχευθούν από ζώντα δότη ή σε ασθενείς που βρίσκονταν στο μητρώο αναμονής για μεταμόσχευση από αποβιώσαντα δότη. Τα αποτελέσματα των μελετών έδειξαν μείωση των PRA και αύξηση της μεταμοσχευσιμότητας, ως εκ τούτου έτυχαν ενθουσιώδους αποδοχής και οδήγησαν στη διεξαγωγή της πρώτης τυχαιοποιημένης πολυκεντρικής μελέτης που αφορά στην απευαισθητοποίηση υποψηφίων προς μεταμόσχευση ληπτών. Επρόκειτο για την IG02 κλινική μελέτη, χρηματοδοτηθείσα από το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας των ΗΠΑ, στην οποία συμπεριλήφθηκαν 101 ΥΕΑ με PRA>50%, που συγκρίθηκαν με ομάδα

placebo. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν μηνιαία σχήματα με υψηλή δόση IVIG, 2g/kgΒΣ, για 4 μήνες ή placebo [**485**]. Παρατηρήθηκε μέτρια, αλλά στατιστικά σημαντική ελάττωση των PRA και αύξηση της συχνότητας μεταμοσχεύσεων με μείωση του χρόνου αναμονής από 10,3 σε 4,8 έτη. Αν και παρατηρήθηκαν υψηλότερα ποσοστά οξείας απόρριψης στους ασθενείς που έλαβαν IVIG (53%), συγκριτικά με την ομάδα placebo (10%), δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στην επιβίωση των μοσχευμάτων στα δύο έτη.

Το δεύτερο θεραπευτικό πρωτόκολλο απευαισθητοποίησης περιλαμβάνει χαμηλή δόση IVIG (100mg/kgΒΣ) σε συνδυασμό με πλασμαφαίρεση. Οι Montgomery και συν. από τη μεταμοσχευτική ομάδα του Johns Hopkins παρουσίασαν την αποτελεσματικότητα αυτής της συνδυασμένης θεραπείας σε 7 υποψήφιους λήπτες με DSA έναντι ενός ή περισσοτέρων HLA αντιγόνων των ζώντων δοτών τους. Οι 3 ασθενείς έλαβαν τη θεραπεία μετά την εμφάνιση επεισοδίου οξείας AMR, με επιτυχή έκβαση, ενώ σε 4 ασθενείς η θεραπεία χορηγήθηκε preemptive, επιτυγχάνοντας ασφαλή μεταμόσχευση [**486**]. Πιο πρόσφατα, οι Montgomery και συν. έδειξαν σημαντικό όφελος επιβίωσης κατόπιν απευαισθητοποίησης, χορηγώντας την ίδια συνδυαστική θεραπεία με χαμηλή δόση IVIG (100 mg/kg) και πλασμαφαίρεση σε 211 HLA ευαισθητοποιημένους ασθενείς, συγκριτικά με ασθενείς που παρέμεναν στο μητρώο αναμονής επί 8 έτη [**487**].

β) Χορήγηση αντι - CD20 αντισώματος Rituximab

Το Rituximab είναι χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του CD20 αντιγόνου επιφανείας των Β λεμφοκυττάρων. Το CD20 αντιγόνο εκφράζεται ισχυρά στα Β λεμφοκύτταρα, αλλά η έκφρασή του χάνεται κατά τη μετάπτωσή τους σε

πλασματοκύτταρα. Η εξάλειψη των Β λεμφοκυττάρων που παρατηρείται με τη χρήση του Rituximab με μηχανισμούς που νωρίτερα αναφέρθηκαν, αποτελεί ένα είδος «φαρμακευτικής σπληνεκτομής». Το Rituximab συμπεριλήφθηκε στα πρωτόκολλα απευαισθητοποίησης, τα οποία βασίστηκαν σε ερευνητικά πρωτόκολλα αυτοάνοσων νοσημάτων που περιελάμβαναν Rituximab σε συνδυασμό με τη χορήγηση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης [**488, 489**]. Το Rituximab αξιολογήθηκε ως προς την ασφάλεια, τη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική του σε κλινική μελέτη φάσης Ι σε 9 ΥΕΑ υπό εξωνεφρική κάθαρση, όπου ανεδείχθη μία παρατεταμένη εξάλειψη των Β λεμφοκυττάρων. Σε δύο ασθενείς παρατηρήθηκε ελάττωση των PRA και σε πέντε ασθενείς παρατηρήθηκε κατά την ανίχνευση των αντισωμάτων μείωση της έντασης φθορισμού και κατά συνέπεια, μείωση των ειδικοτήτων τους (**52**). Ακολούθησαν αρκετές αναδρομικές και τρεις τυχαιοποιημένες – συγκριτικές μελέτες, οι οποίες έδειξαν αντικρουόμενα αποτελέσματα ως προς τη χρησιμότητα του Rituximab σε τρέχοντα πρωτόκολλα απευαισθητοποίησης, όσον αφορά την επίπτωση της AMR και την επιβίωση του νεφρικού μοσχεύματος [**490-496**]. Η πλειοψηφία των μελετών έδειξε βραχυπρόθεσμο όφελος, με μειωμένα ποσοστά απόρριψης, αλλά τα αποτελέσματα στη μακροχρόνια έκβαση της νεφρικής λειτουργίας και επιβίωσης των μοσχευμάτων είναι αμφιλεγόμενα. Αξίζει βέβαια να σημειωθεί ότι δεν υπήρχε ομοφωνία μεταξύ των μελετών στον καθορισμό της υπερευαισθητοποίησης των ασθενών, ενώ παραμένει άγνωστη ακόμη και σήμερα η βέλτιστη δοσολογία, η ιδανική χρονική στιγμή χορήγησης και ο απαραίτητος αριθμός εγχύσεων.

Ένας νέος φαρμακευτικός παράγοντας ο οποίος αρχίζει να κερδίζει έδαφος στην απευαισθητοποίηση των ΥΕΑ αποτελεί η Imlifidase (IgG- degrading enzyme of Streptococcus pyogenes - IdeS). Πρόκειται για μία IgG ενδοπεπτιδάση, προερχόμενη από τον *Streptococcus pyogenes*, η οποία στοχεύει ειδικά στην ανθρώπινη IgG

ανοσοσφαιρίνη. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η ενδοφλέβια χορήγηση IdeS προκαλεί άμεσα διαχωρισμό της ανθρώπινης G ανοσοσφαιρίνης διαχωρίζοντας το Fc κλάσμα και το F(ab')2 κλάσμα πρόσδεσης αντιγόνου, με αποτέλεσμα την ταχεία εξάλειψη των αντι-HLA αντισωμάτων [**497, 498**].

2.7.5. Μη φαρμακευτική προσέγγιση

Με δεδομένο ότι, ακόμη και χαμηλά επίπεδα ευαισθητοποίησης με παρουσία προσχηματισμένων αντι-HLA ειδικών έναντι στον δότη αντισωμάτων έχει συσχετισθεί με κακή έκβαση της μεταμόσχευσης, ως αποτέλεσμα πρώιμης εμφάνισης επεισοδίου οξείας απόρριψης [**499**], καθώς και το γεγονός ότι, οι περισσότεροι ΥΕΑ δεν έχουν αναπτύξει αντισώματα σε κάθε πιθανό HLA ξένο αντιγόνο, η Eurotransplant εφαρμόζει από το 1989 ένα πολυκεντρικό πρόγραμμα, το «acceptable mismatching program», με στόχο την αύξηση της μεταμοσχευσιμότητας και την ασφαλή μεταμόσχευση αυτών των ασθενών. Το πρόγραμμα αυτό δίνει προτεραιότητα στη μεταμόσχευση σε ασθενείς υπερευαισθητοποιημένους που δεν έχουν δημιουργήσει ποτέ αλλοαντισώματα έναντι των ξένων HLA του υποψήφιου δότη [**500, 501**]. Όλα τα HLA αντιγόνα τα οποία αποκλειστικά φέρουν επιτόπους οι οποίοι είναι παρόντες σε ένα ή περισσότερα HLA αντιγόνα ενός ευαισθητοποιημένου ασθενούς μπορούν να θεωρηθούν ως αποδεκτά, εφόσον το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς θεωρεί αυτούς τους επιτόπους ως «ίδιο» και ως εκ τούτου, δεν ξεκινά μία αντισωματική απάντηση [**502**]. Οι αποδεκτές ασυμβατότητες - τα «acceptable mismatches» καθορίζονται από την ανάλυση των αρνητικών κυτταροτοξικών αντιδράσεων του ορού του ασθενούς σε μια ευρεία δεξαμενή κυττάρων με γνωστούς HLA-φαινότυπους. Οι προϋποθέσεις για μεταμόσχευση ενός υπερευαισθητοποιημένου υποψήφιου λήπτη είναι (α) η απόλυτη συμβατότητα

ομάδων αίματος δότη-λήπτη, (β) τουλάχιστον ένα κοινό HLA τάξης I (A ή B) και ένα κοινό HLA τάξης II (DR), (γ) αποδεκτή ασυμβατότητα με HLA ασύμβατα αντιγόνα στον δότη στα οποία ο λήπτης δεν είχε εμφανίσει αντισώματα και τέλος (δ) αρνητικά CDC, καθώς και T- και B-flow crossmatches. Το πρόγραμμα βελτιώθηκε στη συνέχεια με μία διαφορετική μέθοδο ανίχνευσης των ασύμβατων αντιγόνων, τον αλγόριθμο HLA-Match-maker. Πρόκειται για ένα λογισμικό πρόγραμμα, το οποίο με μοριακή προσέγγιση καθορίζει τον βαθμό της HLA συμβατότητας στο δομικό επίπεδο των HLA μορίων. Ο αλγόριθμος αυτός στηρίζεται στην υπόθεση ότι, οι ανοσολογικοί επίτοποι καθορίζονται από τριπλέτες αμινοξέων (eplets) υπεύθυνες για τον σχηματισμό HLA αντισωμάτων και προβλέπει τον σχηματισμό τους. Αποτελεί μία ξεχωριστή προσέγγιση στην εξέταση της HLA συμβατότητας κατά την οποία καθορίζεται ο βαθμός συμβατότητας – ασυμβατότητας, προσδιορίζοντας τον αριθμό κοινών ή μη κοινών eplets μεταξύ HLA αντιγόνων δότη – λήπτη. Έτσι, διενεργώντας μία λεπτομερή ανάλυση σε επίπεδο αλληλουχιών, πολυμορφικών αμινοξέων, αυξάνεται η πιθανότητα ανεύρεσης αποδεκτών ασυμβατοτήτων και, με το δεδομένο ότι, ασυμβατότητα σε μία eplet μπορεί να δημιουργήσει ειδικά αντισώματα με διαφορετικό τύπο δραστικότητας, επιτρέπει μία αποτελεσματική ανάλυση της αντιδραστικότητας των HLA αντισωμάτων. Με το πρόγραμμα αυτό, αλλά και την προτεραιότητα επιλογής στη λίστα, το 60% των υπερευαισθητοποιημένων υποψηφίων ληπτών μεταμοσχεύεται εντός δύο ετών.

Στη χώρα μας, εφαρμόζεται από το 2004 μία παραλλαγή του προγράμματος της Eurotransplant. Σύμφωνα με αυτό, οι ΥΕΑ προηγούνται στην επιλογή. Η επιλογή του υποψήφιου λήπτη να προχωρήσει σε crossmatch με συγκεκριμένο δότη γίνεται με βάση τις «μη αποδεκτές ασυμβατότητες», δηλαδή όταν ο δότης δεν εκφράζει HLA στα οποία ο λήπτης έχει αναπτύξει αντισώματα ή δεν εκφράζει HLA τα οποία

εξέφραζε προηγούμενο απορριφθέν μόσχευμα. Ως εκ τούτου, προβλέπεται ένα αρνητικό CDC, T/B Flow crossmatch.

Για την αύξηση της μεταμοσχευσιμότητας των ΥΕΑ και την αύξηση της δεξαμενής των δυνητικών δοτών στις ΗΠΑ, η OPTN από το 2014 πραγματοποίησε τροποποιήσεις που αφορούσαν στο πρόγραμμα κατανομής μοσχευμάτων. Σύμφωνα με το νέο πρόγραμμα, (Kidney Allocation System –KAS), έχουν προτεραιότητα στο μητρώο και μοριοδοτούνται ανάλογα οι ασθενείς με το μεγαλύτερο ποσοστό των cPRA, ξεκινώντας από το ποσοστό των 20% cPRA, με τη μεγαλύτερη μοριοδότηση να δίνεται στους ασθενείς με 100% cPRA [**503**], οι οποίοι αποκτούν πρόσβαση σε μεταμόσχευση από αποβιώσαντες δότες σε εθνικό επίπεδο. Με το νέο πρόγραμμα κατανομής αυξήθηκαν τα ποσοστά μεταμοσχευσιμότητας σε αυτήν την «παραδοσιακά» δύσκολα μεταμοσχεύσιμη ομάδα ασθενών, από το 2.5% στο 13% [**504**].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3ο

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Η επίδραση της προ-ευαισθητοποίησης του λήπτη νεφρικού μοσχεύματος στην έκβαση της μεταμόσχευσης έχει αποτελέσει αντικείμενο μελέτης στη διεθνή βιβλιογραφία. Οι ασθενείς αυτοί έχουν μεγαλύτερη δυσκολία εύρεσης συμβατού δότη σε σχέση με τους μη ευαισθητοποιημένους υποψήφιους λήπτες, με αποτέλεσμα την παραμονή τους επί μακρόν στο μητρώο αναμονής. **Σκοπός** της παρούσας διατριβής ήταν *να μελετήσει στην ιδιαίτερη ομάδα των υπερευαισθητοποιημένων ασθενών τη σημασία του πρωτοκόλλου των «μη αποδεκτών ασύμβατων αντιγόνων» στην επιλογή του κατάλληλου δότη και στην έκβαση της μεταμόσχευσης νεφρού*.

Πιο συγκεκριμένα, σε πρώτο επίπεδο, στόχος της μελέτης ήταν η εκτίμηση και η αποτελεσματικότητα του προγράμματος των μη αποδεκτών ασύμβατων αντιγόνων στη μεταμόσχευση νεφρού υπερευαισθητοποιημένων ασθενών από αποβιώσαντα δότη, ενώ πρωτεύον σημείο έκβασης απετέλεσε η επίπτωση του ανοσολογικού κινδύνου της υπερευαισθητοποίησης στην επιβίωση ασθενών και μοσχευμάτων. Δευτερεύοντα σημεία έκβασης απετέλεσαν η εμφάνιση επεισοδίων απόρριψης και μειζόνων επιπλοκών.

Οι υπερευαισθητοποιημένοι ασθενείς συγκρίθηκαν με ίδιο αριθμό ασθενών με χαμηλή ή χωρίς ευαισθητοποίηση, που μεταμοσχεύθηκαν από αποβιώσαντα δότη την ίδια χρονική περίοδο και δεν παρουσίαζαν διαφορές ως προς το φύλο, την ηλικία, και τον τύπο του δότη.

Αναλυτικότερα, οι δύο ομάδες συγκρίθηκαν ως προς:

1. Τη νεφρική λειτουργία, με μέτρηση επιπέδων κρεατινίνης και eGFR στα εξής χρονικά διαστήματα μετά τη μεταμόσχευση: 1^{ο} και 6^{ο} μήνα, 1^{ο} έτος και στο τέλος της παρακολούθησης
2. Την εμφάνιση πρωτεϊνουρίας στα αντίστοιχα χρονικά διαστήματα
3. Τον τύπο και τη συχνότητα εμφάνισης των επεισοδίων οξείας απόρριψης και την έκβαση αυτών
4. Την εμφάνιση επιπλοκών μετά τη μεταμόσχευση, συμπεριλαμβανομένων, χειρουργικών επιπλοκών, μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων και λοιμώξεων
5. Την επιβίωση ασθενών και μοσχευμάτων
6. Την ανάπτυξη *de novo* ειδικών έναντι των HLA του δότη αντισωμάτων μετά τη μεταμόσχευση

Επιπλέον, οι υπερευαισθητοποιημένοι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο υπο-ομάδες, ανάλογα με την παρουσία ή όχι στον ορό κατά τη μεταμόσχευση, προσχηματισμένων αντι-HLA αντισωμάτων με ειδικότητα έναντι HLA αντιγόνων του δότη τους (DSAs), με στόχο να μελετηθεί η επίδραση της προευαισθητοποίησης με την ταυτόχρονη παρουσία DSAs στην έκβαση της μεταμόσχευσης.

Οι δύο αυτές υπο-ομάδες συγκρίθηκαν μεταξύ τους στις αντίστοιχες παραμέτρους:

1. Τη νεφρική λειτουργία, με μέτρηση επιπέδων κρεατινίνης και eGFR στα εξής χρονικά διαστήματα μετά τη μεταμόσχευση: 1^{ο} και 6^{ο} μήνα, 1^{ο} έτος και στο τέλος της παρακολούθησης

2. Την εμφάνιση πρωτεϊνουρίας στα αντίστοιχα χρονικά διαστήματα
3. Την εμφάνιση και τον τύπο των επεισοδίων οξείας απόρριψης
4. Την εμφάνιση μειζόνων επιπλοκών και λοιμώξεων
5. Την επιβίωση ασθενών και μοσχευμάτων
6. Την ανάπτυξη *de novo* ειδικών έναντι των HLA του δότη αντισωμάτων μετά τη μεταμόσχευση

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4ο

ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΙ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

4.1. Πρωτόκολλο μελέτης

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 193 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου σε θεραπεία υποκατάστασης με εξωνεφρική κάθαρση, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε μεταμόσχευση νεφρού στη Μονάδα Μεταμόσχευσης Νεφρού του ΓΝΑ «ΛΑΪΚΟ» τη χρονική περίοδο 1ος/2004 έως και 12ος/ 2016.

Το 50.3%, δηλαδή 97 ασθενείς, ήταν υπερευαισθητοποιημένοι (ΥΕΑ), με Panel Reactive Antibodies -PRA τάξης I ή τάξης II > 70%. Οι υπόλοιποι 96 (49,7%) με χαμηλή ή καθόλου ευαισθητοποίηση ασθενείς και PRA 0(0-5)%, διάμεσος, (ενδοτεταρτ. εύρος) απετέλεσαν την ομάδα ελέγχου.

Σε δεύτερη ανάλυση της μελέτης οι 97 ΥΕΑ χωρίστηκαν σε δύο υπο-ομάδες: 35 ασθενείς με παρουσία DSAs (ΥΕΑ/DSA+) και 62 ασθενείς χωρίς DSAs (ΥΕΑ/DSA-) κατά τη μεταμόσχευση.

Όλοι οι ασθενείς, ΥΕΑ και της ομάδας ελέγχου, έλαβαν μόσχευμα από αποβιώσαντα δότη. Όλοι οι λήπτες και οι δότες ανήκαν στην καυκάσια φυλή.

Η καταγραφή των δεδομένων έγινε από το ιατρικό αρχείο ασθενών της Μονάδας Μεταμόσχευσης Νεφρού του Γ.Ν.Α «ΛΑΪΚΟ» και από το αρχείο καταγραφής του Ανοσολογικού Τμήματος του Εθνικού Κέντρου Ιστοσυμβατότητας.

Και οι δύο ομάδες ασθενών, οι ΥΕΑ και οι ασθενείς της ομάδας ελέγχου, βρίσκονταν υπό συστηματική παρακολούθηση έως τον 12ο/2019, μέσος χρόνος παρακολούθησης 7,5 έτη (SD 3,4).

Το πρωτόκολλο που ακολουθήθηκε για τη μεταμόσχευση των ΥΕΑ είναι το πρωτόκολλο των μη αποδεκτών ασύμβατων αντιγόνων, το οποίο εφαρμόζεται στη χώρα μας από το 2004, διαδικασία που ακολουθείται αντίστοιχα από εργαστήρια σε διεθνές επίπεδο.

Με το δεδομένο ότι, η παρουσία αλλοαντισωμάτων έναντι πολλαπλών HLA αντιγόνων, όπως συμβαίνει στους ΥΕΑ, μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια αναμονή προκειμένου να ανευρεθεί κατάλληλος δότης, το πρόγραμμα κατανομής μοσχευμάτων στη χώρα μας περιλαμβάνει την προτεραιότητα στο Μητρώο Αναμονής των υπερευαισθητοποιημένων προς μεταμόσχευση ασθενών. Ως εκ τούτου, οι ΥΕΑ προηγούνται στην επιλογή των υποψηφίων ληπτών προς μεταμόσχευση από αποβιώσαντα δότη. Σύμφωνα με το Εθνικό πρόγραμμα μεταμοσχεύσεων, από το 2004 έως το 2008, ο καθορισμός της ευαισθητοποίησης προϋπέθετε την παρουσία στον υποψήφιο λήπτη αντι-HLA αντισωμάτων τάξης I >70%. Από το 2008 το πρόγραμμα περιελάμβανε και τα αντι-HLA τάξης II >70%.

Η επιλογή των ΥΕΑ για να υποβληθούν σε δοκιμασία διασταύρωσης με έναν υποψήφιο δότη συντονίσθηκε, όπως γίνεται σε κάθε μεταμόσχευση, από τον Εθνικό Οργανισμό Μεταμοσχεύσεων (ΕΟΜ).

- ✓ *Προϋποθέσεις για την επιλογή των υποψήφιων προς μεταμόσχευση ΥΕΑ ήταν*:

Προϋπόθεση της αρχικής επιλογής του υποψήφιου λήπτη αποτελούσε η παρουσία ταυτόσημης ομάδας αίματος δότη και λήπτη και, όπως θεσμοθετήθηκε από το 2014, σύμφωνα με τον νόμο 1451/2014, η συμβατότητα μεταξύ δότη και λήπτη τουλάχιστον σε δύο κοινά HLA A, B, DR, εκ των οποίων το ένα να είναι απαραίτητα

DR, σε επίπεδο χαμηλής διακριτικής ικανότητας, διαπιστωμένη με ορολογικές ή/και μοριακές τεχνικές.

Η τελική επιλογή του κατάλληλου υποψήφιου υπερευαισθητοποιημένου ως λήπτη του συγκεκριμένου νεφρικού μοσχεύματος, βασιζόταν στην απουσία στον δότη, ασύμβατων, μη αποδεκτών HLA αντιγόνων, ώστε ο δότης να μην εκφράζει HLA στα οποία ο λήπτης έχει αναπτύξει αντισώματα. Τα μη αποδεκτά ασύμβατα HLA αντιγόνα για τον συγκεκριμένο υποψήφιο δότη είναι τα HLA αντιγόνα έναντι των οποίων ανιχνεύονται ειδικά αντι – HLA αντισώματα στον λήπτη με υψηλή μέση ένταση φθορισμού (MFI), προβλέποντας και ως εκ τούτου αποφεύγοντας κατ΄ αυτόν τον τρόπο μία θετική δοκιμασία διασταύρωσης, δηλαδή θετικό CDC, αλλά και T και B Flow crossmatch.

<u>Στους ασθενείς πληρούνταν οι εξής προϋποθέσεις:</u>

- Ύπαρξη διαθέσιμου δείγματος ορού των ληπτών έως και ένα έτος πριν τη μεταμόσχευση, ώστε να είναι γνωστή η παρουσία ή όχι προσχηματισμένων αντι – HLA αντισωμάτων σε ιστορικό ορό
- Πραγματοποίηση ελέγχου για παρουσία PRA και DSAs αμέσως πριν τη μεταμόσχευση, προκειμένου να είναι γνωστό εάν οι λήπτες μεταμοσχεύθηκαν με DSAs τη στιγμή της μεταμόσχευσης
- Έλεγχος παρουσίας PRA και DSAs στους 3 με 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση στους λήπτες που είχαν DSAs κατά τη μεταμόσχευση
- Τακτικός έλεγχος για την παρουσία PRA και DSAs ανά έτος, σε όλους τους λήπτες

4.2. Μέθοδοι

Οι ακόλουθες μέθοδοι διενεργήθηκαν στο Εθνικό Κέντρο Ιστοσυμβατότητας, διαπιστευμένο από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ανοσογενετικής (European Federation for Immunogenetics) για την εφαρμογή των μεθοδολογιών που απαιτούνται για τη υποστήριξη μεταμοσχεύσεων οργάνων και αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

4.2.1. HLA-τυποποίηση – Προσδιορισμός HLA τάξης I και τάξης II αντιγόνων

Λήπτες και δότες τυποποιήθηκαν σε πέντε γονιδιακούς τόπους για τα HLA – A, B, Cw, DR, DQ αντιγόνα με δύο μεθόδους (α) ορολογική μέθοδο και (β) μοριακές τεχνικές. Η HLA τυποποίηση πραγματοποιήθηκε στο Εθνικό Κέντρο Ιστοσυμβατότητας, με ορολογική CDC μέθοδο και μοριακή PCR – SSP μέθοδο για τους δότες και ορολογική μέθοδο και PCR – SSOP για τους λήπτες, σύμφωνα με τα Standards της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ανοσογενετικής.

4.2.2. CDC-Ορολογική μικρολεμφοκυτταροτοξική μέθοδος εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα για τον προσδιορισμό HLA φαινότυπου

Η μέθοδος βασίζεται στην αντίδραση αντιγόνου – αντισώματος, η οποία παρατηρείται κατά την επώαση των υπό εξέταση λεμφοκυττάρων δότη-λήπτη με ειδικό αντίσωμα (αντι-ορό HLA) σε πλάκες Terasaki, παρουσία συμπληρώματος κονίκλου. Οι πλάκες Terasaki είναι επιστρωμένες με ειδικά αντι-HLA τάξης I ή τάξης II αντισώματα σε κάθε οπή τους. Το συμπλήρωμα κονίκλου οδηγεί στην ενεργοποίηση της κλασικής οδού του συμπληρώματος, με τελικό προϊόν το σύμπλοκο

προσβολής της μεμβράνης, το οποίο θα προκαλέσει λύση των κυττάρων στόχων. Εάν τα υπό εξέταση λεμφοκύτταρα φέρουν το αντίστοιχο αντιγόνο, αυτό αναγνωρίζεται από τον αντίστοιχο αντι-ορό, με επακόλουθη αντίδραση αντιγόνου – αντισώματος και σχηματισμό ανοσοσυμπλεγμάτων στην επιφάνεια των κυττάρων. Τα ανοσοσυμπλέγματα ενεργοποιούν το συμπλήρωμα, ακολουθεί λύση της κυτταρικής μεμβράνης και θάνατος του κυττάρου. Τα νεκρά κύτταρα εκφράζουν τα αντιγόνα που αναγνώρισαν οι αντίστοιχοι αντι-οροί. Στη συνέχεια, προστίθεται φθορίζουσα χρωστική σε κάθε οπή της πλάκας και το αποτέλεσμα «διαβάζεται» σε μικροσκόπιο φθορισμού. Τα αποτελέσματα αξιολογούνται ανάλογα με το ποσοστό % των νεκρών κυττάρων.

4.2.3. Μοριακές μέθοδοι – PCR-SSOP (Polymerase Chain Reaction – Sequence Specific Oligonucleotides Probes) και SSP (Polymerase Chain Reaction – Sequence Specific Primers)

4.2.3.1. HLA τυποποίηση των υποψήφιων ληπτών με SSOP μέθοδο-HLA γονότυπος

Πρόκειται για μεθοδολογία η οποία εφαρμόζει τεχνολογία beads array. Αποτελεί μία αυτοματοποιημένη τεχνική ανάστροφου υβριδισμού και χρησιμοποιεί αναλυτή ροής Luminex. Χρησιμοποιεί ολιγονουκλεοτιδικούς ανιχνευτές (probes), ειδικούς για ακολουθίες (SSO), οι οποίοι προσδένονται σε φθορίζοντα μικροσφαιρίδια (beads) για την αναγνώριση αλληλομόρφων στο υπό εξέταση δείγμα DNA.

Η διαδικασία περιλαμβάνει τέσσερα στάδια, ξεκινώντας από την απομόνωση του DNA (extraction) από τα εμπύρηνα κύτταρα του ολικού αίματος. Στη συνέχεια το

DNA στόχος ενισχύεται με μέθοδο αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR), με τεχνική εκλεκτικού πολλαπλασιασμού συγκεκριμένων αλληλουχιών DNA χρησιμοποιώντας εκκινητή (primer). Εφαρμόζονται ειδικοί εκκινητές για συγκεκριμένο HLA γονιδιακό τόπο, σημασμένοι με βιοτίνη (5′-biotin-labeled primers). Ακολουθεί υβριδισμός με ειδικούς ολιγονουκλεοτιδικούς ανιχνευτές που προσδένονται σε φθορίζοντα μικροσφαιρίδια για την αναγνώριση αλληλομόρφων από το δείγμα DNA. Στο τέλος, γίνεται ανάλυση των δεδομένων στο Luminex, με τη χρήση ειδικού λογισμικού.

4.2.3.2. HLA τυποποίηση των υποψήφιων δοτών με SSP μέθοδο-HLA γονότυπος

Η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει τρία στάδια και, όπως και στην SSOP μέθοδο, ξεκινάει με την απομόνωση του DNA από τα εμπύρηνα κύτταρα του ολικού αίματος. Κατόπιν, το DNA ενισχύεται με τη μέθοδο PCR. Στο επόμενο στάδιο, τα πολλαπλασιασμένα τμήματα του DNA που προκύπτουν μετά την αντίδραση PCR διαχωρίζονται με διαδικασία ηλεκτροφόρησης σε γέλη αγαρόζης. Προστίθεται χρωστική Ethydium Bromide και η γέλη αγαρόζης μεταφέρεται σε συσκευή υπεριώδους ακτινοβολίας για την εκτίμηση του αποτελέσματος. Με φωτογράφηση απεικονίζεται η απουσία ή η παρουσία της αντίστοιχης δέσμης προς το υπό εξέταση HLA αλληλόμορφο.

4.2.3.3. Ανίχνευση αντι – HLA αντισωμάτων και καθορισμός της ειδικότητας

Σε όλους τους λήπτες και των δύο ομάδων πραγματοποιήθηκε έλεγχος για την παρουσία αντι- HLA αντισωμάτων κατά τη μεταμόσχευση και σε συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα μετά τη μεταμόσχευση, με μεθοδολογία Luminex.

Σε όλους τους ασθενείς, σε κάθε περίπτωση ανεύρεσης θετικού αποτελέσματος ως προς την παρουσία αντισωμάτων με το screening test (LSM12, One Lambda-Inc), ακολούθησε έλεγχος για IgG αντι- HLA -A, -B, -C και αντι- HLA-DR, -DQ, -DP αντισώματα με την τεχνική LABScreen Single Antigen bead (SAB) τάξης I και II (SAB-One Lambda-Inc). Στη μέθοδο αυτή χρησιμοποιούνται χρωματικά κωδικοποιημένα μικροσφαιρίδια, κεκαλυμμένα με κεκαθαρμένα HLA τάξης I και τάξης II αντιγόνα, με τα οποία επωάζεται ο ορός των ασθενών. Τα αντι-HLA αντισώματα συνδέονται με τα αντίστοιχα αντιγόνα και το ανοσοσύμπλεγμα στην επιφάνεια των σφαιριδίων επισημαίνεται με αντι-ανθρώπινη IgG ανοσοσφαιρίνη αίγας, συζευγμένη με φθοριόχρωμα –RPE (R- φυκοερυθρίνη). Ακολουθεί ανάλυση στο Luminex. Το Luminex με την εφαρμογή ενός software (Fusion) υπολογίζει την ένταση φθορισμού σε κάθε σφαιριδίο, σύμφωνα με τη σύνδεση του ειδικού HLA αντιγόνου που φέρει το σφαιρίδιο στην επιφάνειά του με το αντίστοιχο αντι- HLA αντίσωμα του ορού του ασθενή.

Ως θετικό αποτέλεσμα ορίστηκε εκείνο όπου η μέση ένταση φθορισμού – MFI ήταν > 1000.

Ως μη αποδεκτά θεωρήθηκαν τα αντι - HLA αντισώματα με MFI > 3000 σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις του ασθενή. Αυτά τα αντισώματα αποτελούν παράγοντα αποκλεισμού των ΥΕΑ ασθενών από τη διενέργεια τελικού crossmatch, καθώς αυτό αναμένεται να είναι θετικό (εικονικό ή virtual crossmatch). Με αυτήν την επιλογή εξασφαλίσθηκε η αποφυγή κλήσης ασθενών για crossmatch που αναμένετο να δώσουν θετική απάντηση.

Στους ασθενείς με παρουσία ειδικών έναντι στον δότη αντισωμάτων με 1000 < MFI < 3000, διενεργήθηκε η τελική δοκιμασία ιστικής διασταύρωσης και

υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση, με την προϋπόθεση ενός αρνητικού αποτελέσματος CDC / T και B Flow crossmatch.

Ειδικά στον δότη αντισώματα με MFI < 1000 θεωρήθηκαν αρνητικά και αποδεκτά για μεταμόσχευση.

4.3. Διαδικασία λήψης δεδομένων

Σε όλους τους ασθενείς που εκλήθησαν προς μεταμόσχευση διενεργήθηκε ετερόλογη τελική δοκιμασία ιστικής διασταύρωσης (crossmatch). Επιπρόσθετα, διενεργήθηκε και αυτόλογη δοκιμασία στην οποία χρησιμοποιήθηκε ορός του λήπτη έναντι κυττάρων του, ώστε να αποκλεισθεί η πιθανότητα παρουσίας αυτοαντισωμάτων στον λήπτη.

4.3.1. Κυτταροτοξική δοκιμασία ιστικής διασταύρωσης – εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα (AHG – CDC)

Στη δοκιμασία ιστικής διασταύρωσης χρησιμοποιήθηκε ο πρόσφατος ορός του υποψήφιου λήπτη, που είχε ληφθεί την ίδια ημέρα κλήσης του για τη μεταμόσχευση, καθώς και λεμφοκύτταρα του δότη.

Πάντα γινόταν χρήση ενός θετικού και ενός αρνητικού μάρτυρα.

Η μεθοδολογία βασίζεται όπως και στην τυποποίηση, στη λύση των κυττάρων στόχων μετά από την αντίδραση αντιγόνου-αντισώματος, παρουσία συμπληρώματος. Η μέθοδος ανιχνεύει IgG και IgM αντισώματα. Για τον διαχωρισμό των IgG και IgM αντισωμάτων γίνεται επώαση του ορού με DTT (Dithiothreitol), το οποίο σπάει τους δισουλφιδικούς δεσμούς της IgM και δίνει αρνητικό αποτέλεσμα στην πλάκα με το

DTT. Αντίθετα, τα IgG αντισώματα δίνουν θετική αντίδραση στις πλάκες με /ή δίχως επώαση με DTT.

Διαδικασία:

- Ο ορός του λήπτη με/ή δίχως επώαση με DTT επιστρώνεται σε πλάκες Terasaki.
- Χρησιμοποιείται ο ορός – μάρτυρας (θετικός και αρνητικός), που προετοιμάζεται όπως και ο υπό εξέταση ορός.
- Προστίθενται τα λεμφοκύτταρα του δότη στις πλάκες και γίνεται ανάμιξή τους με τους ορούς.
- Ακολουθεί επώαση 30 λεπτών και πλύση των πλακών.
- Προστίθεται 1μl αντι-ανθρώπινη κ-σφαιρίνη και 5μl συμπληρώματος.
- Οι πλάκες επωάζονται και ακολουθεί χρώση με ηωσίνη.
- Στο τέλος γίνεται η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων από τις αντιδράσεις που παρατηρούνται σύμφωνα με το ποσοστό των νεκρών κυττάρων σε σχέση με τον αρνητικό μάρτυρα.

Στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, θεωρήθηκε θετική κάθε αντίδραση που υπερέβαινε το 11% του αρνητικού μάρτυρα.

4.3.2. Δοκιμασία διασταύρωσης με Τ και Β κύτταρα με τη μέθοδο κυτταρομετρίας ροής (T/B Flow cytometric crossmatch-T/B FCXM)

Τα απομονωμένα λεμφοκύτταρα του αίματος του δότη επωάζονται με τον ορό του λήπτη. Σε ύπαρξη προσχηματισμένων αντισωμάτων, αυτά συνδέονται στην

επιφάνεια των κυττάρων. Προστίθενται αντι-ανθρώπινα IgG αντισώματα και μονοκλωνικά αντι-CD3 και αντι-CD19 αντισώματα σημασμένα με διαφορετικά φθοριοχρώματα καθώς και αντι-ανθρώπινη IgG ανοσοσφαιρίνη. Απαραίτητη είναι η χρήση τουλάχιστον δύο ορών αρνητικού μάρτυρα, οι οποίοι προέρχονται από άρρενες, ομάδας αίματος AB, αρνητικούς για την παρουσία κυτταροτοξικών αντισωμάτων, καθώς και η χρήση ορού θετικού μάρτυρα, που προέρχεται από υπερευαισθητοποιημένους ασθενείς με ποσοστό αντι-HLA αντισωμάτων >80%.

Διαδικασία:

- Απομόνωση των λεμφοκυττάρων του δότη και επώασή τους με τον ορό του υποψήφιου λήπτη.
- Διενέργεια πλύσεων και προσθήκη 10μL αντι- ανθρώπινου Fab 2 -IgG αντισώματος συνδεδεμένου με ισοθειοκυανική φλουορεσκεΐνη (FITC) και 10μL μονοκλωνικών αντισωμάτων CD3-PE, CD20 – PerCy5.
- Προσθήκη 100 μLPBS, επώαση και πλύσεις στις 1500 στροφές.
- Επαναιώρηση σε 400 μLPBS και τοποθέτηση των δειγμάτων στο κυτταρόμετρο για μέτρηση. Γίνεται αξιολόγηση του λόγου της μέσης τιμής του εξεταζόμενου προς τη μέση τιμή του αρνητικού μάρτυρα.

Στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, το αποτέλεσμα του T-FCXM θεωρήθηκε θετικό στην περίπτωση που ο λόγος ήταν >1,5 και οριακά θετικό σε λόγο 1,4-1,5. Το B-FCXM θεωρήθηκε θετικό σε λόγο >1,5.

Θα πρέπει να αναφερθεί ότι, η μεταμόσχευση στους ΥΕΑ πραγματοποιήθηκε μόνο στην περίπτωση αρνητικής δοκιμασίας ιστικής διασταύρωσης, καθώς και αρνητικής κυτταρομετρικής δοκιμασίας διασταύρωσης.

4.4. Ανοσοκατασταλτική θεραπεία – Πρωτόκολλο απευαισθητοποίησης

Το πρωτόκολλο ανοσοκαταστολής που εφαρμόσθηκε αρχικά στους υπερευαισθητοποιημένους ασθενείς περιελάμβανε Tacrolimus σε συνδυασμό με mTORi, αρχικά Sirolimus, το οποίο από το 2009 αντικαταστάθηκε από το Everolimus. Το Tacrolimus χορηγείτο σε αρχική ημερήσια δοσολογία 0,1 mg/kgr σωματικού βάρους με επιθυμητά επίπεδα στόχο 6-8 ng/ml. Οι mTORi χορηγούντο σε αρχική ημερήσια δοσολογία 1,5 mg/12ωρο, με επίπεδα στόχο 4-5 ng/mL.

Συνολικά 27 ασθενείς έλαβαν mTORi/ Tacrolimus.

Από το 2009, το πρωτόκολλο τροποποιήθηκε και οι ΥΕΑ ελάμβαναν Tacrolimus σε συνδυασμό με MPA (Cellcept ή Myfortic), με επιθυμητά επίπεδα στόχο του Tacrolimus 8-10 ng/ml.

Όλοι έλαβαν θεραπεία επαγωγής με το μονοκλωνικό αντι-25 αντίσωμα Basiliximab (Simulect®), 20 mg άπαξ, ενδοφλεβίως, την ημέρα της μεταμόσχευσης και την τέταρτη ημέρα μετά τη μεταμόσχευση.

Σε όλους τους ασθενείς χορηγούνταν κορτικοειδή, 500 mg μεθυλπρεδνιζολόνης την ημέρα της μεταμόσχευσης, διεγχειρητικά. Την επόμενη ημέρα της μεταμόσχευσης και μέχρι την επίτευξη ικανοποιητικών επιπέδων Tacrolimus, ελάμβαναν 40 mg μεθυλπρεδνιζολόνης ημερησίως. Εν συνεχεία, ακολουθούσε άμεση μείωση των κορτικοειδών στα 20 mg, με προοδευτική ελάττωσή τους στα 4 mg στο τέλος του τρίτου μήνα, τα οποία εξακολουθούσαν να λαμβάνουν για όσο διάστημα λειτουργούσε το μόσχευμά τους.

Οι ασθενείς της ομάδας ελέγχου έλαβαν MPA (Cellcept ή Myfortic), σε συνδυασμό με Tacrolimus ή Cyclosporine. Τα κορτικοειδή χορηγούνταν σε δοσολογία 500 mg μεθυλπρεδνιζολόνης ενδοφλεβίως, διεγχειρητικά, την ημέρα της

μεταμόσχευσης και 20 mg την επόμενη ημέρα της μεταμόσχευσης, με προοδευτική ελάττωση στα 4 mg ημερησίως στο τέλος του τρίτου μήνα. Σε ορισμένους ασθενείς έγινε πλήρης διακοπή των κορτικοειδών, μετά τους 6 μήνες από τη μεταμόσχευση. Η πλειοψηφία των ασθενών έλαβε θεραπεία επαγωγής με το μονοκλωνικό αντίσωμα Basiliximab. Στις περιπτώσεις κατά τις οποίες αναμενόταν καθυστερημένη λειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος, χορηγήθηκε ως θεραπεία επαγωγής αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη (ATG), την οποία έλαβαν 7 ασθενείς.

Από το σύνολο των YEA, 35 ασθενείς παρουσίαζαν προσχηματισμένα αντι-HLA αντισώματα με ειδικότητα σε αντιγόνα του δότη (YEA/DSA+).

Σε 18 από τους 35 ασθενείς ήταν ήδη γνωστή η παρουσία των DSAs την ημέρα της μεταμόσχευσης. Σε αυτούς τους ασθενείς χορηγήθηκε το αντι-CD20 αντίσωμα Rituximab (Mabthera® Roche Pharmaceuticals, Basel, Switzerland), σε δοσολογία 375 mg/m², άπαξ, την επόμενη ημέρα της μεταμόσχευσης.

Στους ασθενείς με προσχηματισμένα αντισώματα, όταν η μετεγχειρητική τους πορεία το επέτρεπε, δεν παρουσίαζαν αιμορραγική διάθεση και δεν είχαν εμφανίσει χειρουργικές επιπλοκές, πραγματοποιούνταν συνεδρίες αιμαφαίρεσης. Ως εκ τούτου, οι 11 από τους 18 ασθενείς υποβλήθηκαν μετά τη μεταμόσχευση σε τρεις συνεδρίες ανοσοποροσρόφησης ή πλασμαφαίρεσης διπλής διήθησης, οι οποίες πραγματοποιούνταν κάθε δεύτερη ημέρα. Η επιλογή της μεθόδου γινόταν με βάση τη διαθεσιμότητα των φίλτρων αιμαφαίρεσης την εκάστοτε χρονική στιγμή.

Ανοσοπροσρόφηση διενεργήθηκε σε 7 ασθενείς και πραγματοποιήθηκε με το φίλτρο Immunosorba TMTR (Asahi Kasei Medical Co., Ltd, Tokyo, Japan).

Πλασμαφαίρεση διενεργήθηκε σε 4 ασθενείς και πραγματοποιήθηκε με το φίλτρο διαχωρισμού πλάσματος Plasmaflo^{TM}OP και με το φίλτρο διήθησης πλάσματος Cascadeflo^{TM} 20W, (Asahi Kasei Medical Co., Ltd, Tokyo, Japan).

Σε κάθε συνεδρία αιμαφαίρεσης πραγματοποιήθηκε επεξεργασία 1-1,5 όγκου πλάσματος.

Ο όγκος πλάσματος υπολογίσθηκε με βάση την εξίσωση:

όγκος πλάσματος (ml): [0.065 x ΒΣ (kg)] x (1-Hct)]

Μετά το πέρας των συνεδριών, στους ασθενείς χορηγήθηκε άπαξ, ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη, σε δοσολογία 0,5g/kg ΒΣ.

Όλοι οι ασθενείς, ΥΕΑ και της ομάδας ελέγχου, έλαβαν χημειοπροφύλαξη για *Pneumocystis jirovecii* με τριμεθοπρίμη-κοτριμοξαζόλη, καθώς και για κυτταρομεγαλοϊό, με valganciclovir.

4.5. Βιοψία νεφρικού μοσχεύματος

Διενεργήθηκαν διαδερμικές βιοψίες, υπό υπερηχογραφικό έλεγχο, κατόπιν ενδείξεων, σε κάθε περίπτωση δυσλειτουργίας του νεφρικού μοσχεύματος.

Τα ιστολογικά ευρήματα αξιολογήθηκαν και ταξινομήθηκαν με βάση τα τρέχοντα διαγνωστικά κριτήρια της διεθνούς κατάταξης Banff.

4.6. Θεραπεία οξείας απόρριψης του νεφρικού μοσχεύματος

4.6.1. Οξεία απόρριψη μέσω αντισωμάτων

Στους ασθενείς που παρουσίασαν οξεία απόρριψη μέσω αντισωμάτων διενεργήθηκαν συνεδρίες ανοσοπροσρόφησης ή πλασμαφαίρεσης. Μετά το πέρας των συνεδριών χορηγήθηκε ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη, 500 mg/kg σωματικού βάρους.

4.6.2. Οξεία κυτταρική απόρριψη

Οι ασθενείς που παρουσίασαν επεισόδιο οξείας κυτταρικής απόρριψης έλαβαν θεραπεία με μεθυλπρεδνιζολόνη, σε δοσολογία αρχικά 500 mg ενδοφλεβίως, επί τρεις ημέρες, με σταδιακή μείωση και αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη (rabbit ATG, Thymoglobulin®, Genzyme Boston, Massachussetts) στην περίπτωση συνύπαρξης αγγειακής συμμετοχής. Η ATG χορηγείτο σε αρχική δοσολογία 1,5 mg/kg σωματικού βάρους και στη συνέχεια η δοσολογία ρυθμιζόταν κατόπιν μέτρησης του απόλυτου αριθμού των CD3 T λεμφοκυττάρων.

4.7. Στατιστική ανάλυση

Οι μέσες τιμές (mean), οι τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviation=SD) και οι διάμεσοι (median) και τα ενδοτεταρτημοριακά εύρη (interquartile range) χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών. Οι απόλυτες (N) και οι σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών. Για τη σύγκριση αναλογιών χρησιμοποιήθηκε το Pearson's χ^2 test ή το Fisher's exact test, όπου ήταν απαραίτητο. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το μη παραμετρικό κριτήριο Mann-Whitney. Για την απεικόνιση της αθροιστικής πιθανότητας επιβίωσης του μοσχεύματος και των ασθενών χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Kaplan-Meier. Για τη σύγκριση των καμπύλων επιβίωσης χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος log-rank test. Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 22.0 και Cox.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5ο

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

5.1. Δημογραφικά και επιδημιολογικά στοιχεία

Το χρονικό διάστημα μεταξύ 1ος /2004 και 12ος /2016 πραγματοποιήθηκαν 97 μεταμοσχεύσεις νεφρού ΥΕΑ από αποβιώσαντα δότη, οι οποίοι βρίσκονταν στο Μητρώο Αναμονής προς μεταμόσχευση. Οι ασθενείς αυτοί συγκρίθηκαν με 96 ασθενείς με χαμηλή ή χωρίς ευαισθητοποίηση, με PRA τάξης I και τάξης II 0(0-5)%, διάμεσος, ενδοτεταρτ. εύρος, που μεταμοσχεύθηκαν την ίδια χρονική περίοδο και απετέλεσαν την ομάδα ελέγχου.

Η πλειοψηφία και των δύο ομάδων ήταν γυναίκες σε ποσοστό 70,1% για την ομάδα των ΥΕΑ και 68,8% για την ομάδα ελέγχου. Η μέση ηλικία των ΥΕΑ ήταν 46,7 έτη (SD=9,7 έτη) και των ασθενών της ομάδας ελέγχου ήταν 47,9 έτη (SD=9,3 έτη), κατά τη μεταμόσχευση. Οι δύο ομάδες δεν παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς το φύλο και την ηλικία τους.

Το πρωτοπαθές αίτιο της νεφρικής ανεπάρκειας, στους ασθενείς που ήταν γνωστό, διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων, δηλαδή, οι ασθενείς της ομάδας ελέγχου παρουσίαζαν υψηλότερα ποσοστά αρτηριακής υπέρτασης και πολυκυστικής νόσου συγκριτικά με τους ΥΕΑ.

Η πλειοψηφία των ασθενών και των δύο ομάδων βρισκόταν σε πρόγραμμα αιμοκάθαρσης. Τέσσερις ασθενείς από την ομάδα ελέγχου και 8 ΥΕΑ είχαν υποβληθεί και στις δύο μεθόδους υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας,

αιμοκάθαρση και περιτοναϊκή κάθαρση. Σε 2 ασθενείς της ομάδας ελέγχου και σε 2 ΥΕΑ δεν ήταν γνωστή η μέθοδος υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας.

Το χρονικό διάστημα παραμονής σε εξωνεφρική κάθαρση (αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση) ήταν σημαντικά μικρότερο στους ΥΕΑ: 6 έτη (4-10) έναντι 7 έτη (6-8,5), στην ομάδα ελέγχου (διάμεσος /ενδ. εύρος), (p=0,042).

Στον Πίνακα 5.1 παρατίθενται τα δημογραφικά και επιδημιολογικά στοιχεία των ασθενών και των δύο ομάδων.

Πίνακας 5.1. *Δημογραφικά και επιδημιολογικά στοιχεία των ασθενών των δύο ομάδων*

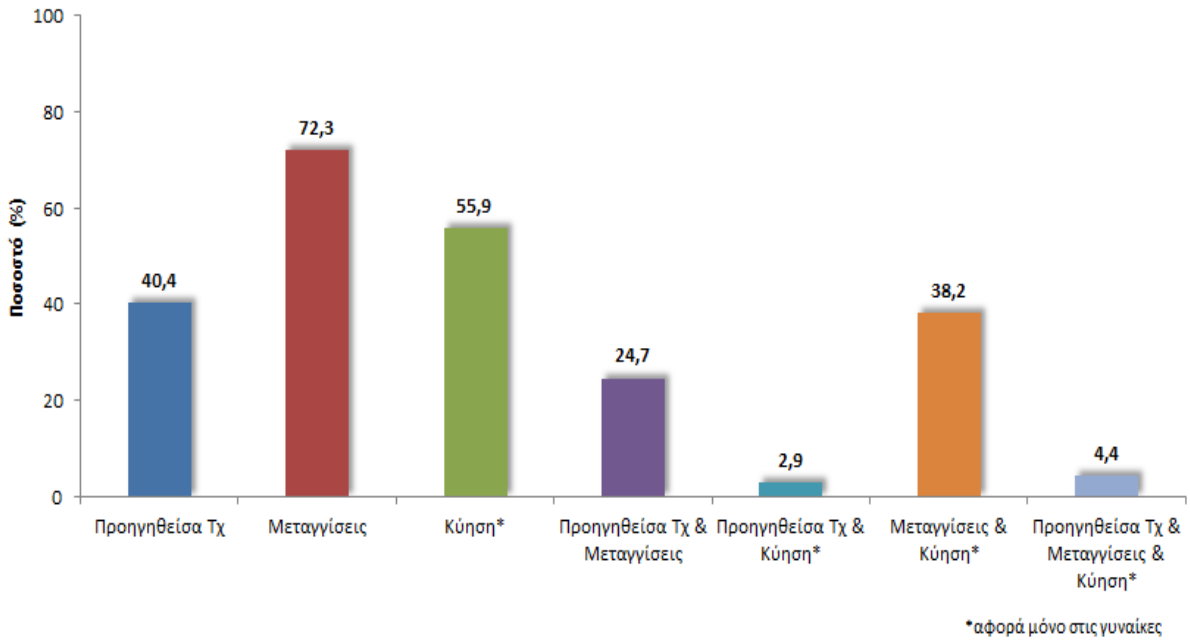
		Ομάδα				P
		Ελέγχου		ΥΕΑ		
		N	%	N	%	
Φύλο Λήπτη	Άρρεν	30	31,3	29	29,9	0,838+
	Θήλυ	66	68,8	68	70,1	
Ηλικία Λήπτη κατά την Τχ, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		47,9 (9,3)	48 (41,5 – 55)	46,7 (9,7)	48,0 (40 – 54)	0,432‡
Πρωτοπαθής νόσος	Σπειραματονεφρίτιδα	27	29,0	24	25,8	**0,032++**
	Σακχαρώδης διαβήτης	3	3,2	2	2,2	
	Αρτηριακή υπέρταση	5	5,4	0	0,0	
	Πολυκυστική νόσος	18	19,4	11	11,8	
	Κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση	6	6,5	9	9,7	
Σ.Δ. πριν τη Τx		6	6,5	2	2,2	0,278++
Μέθοδος υποκαταστασης	Αιμοκάθαρση	88	93,6	83	87,4	0,370++
	Περιτοναϊκή κάθαρση	2	2,1	4	4,2	
	Αιμοκάθαρση / Περιτοναϊκή κάθαρση	4	4,3	8	8,4	
Διάρκεια σε κάθαρση, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		7,4 (2,8)	7 (6 – 8,5)	7,2 (4,9)	6 (4 – 10)	**0,042‡**

+Pearson's x^2 test ++Fisher's exact test ‡Mann-Whitney test [1]αφοράμόνοστις γυναίκες

5.2. Αίτια ευαισθητοποίησης των ΥΕΑ

Το πιο συχνό αίτιο ευαισθητοποίησης ήταν οι μεταγγίσεις (72,3 %). Το κύριο αίτιο ευαισθητοποίησης στις γυναίκες ήταν η κύηση (55,9%). Στο 40,4% των ασθενών το αίτιο της ευαισθητοποίησης ήταν προηγούμενη μεταμόσχευση. Το 54,5% των ασθενών είχε περισσότερα του ενός γεγονότα ευαισθητοποίησης στο ιστορικό του.

Στο Γράφημα 5.1 που ακολουθεί, δίνονται τα γεγονότα ευαισθητοποίησης (προηγούμενη μεταμόσχευση, κύηση, μετάγγιση) και η συχνότητα εμφάνισής τους.



Γράφημα 5.1

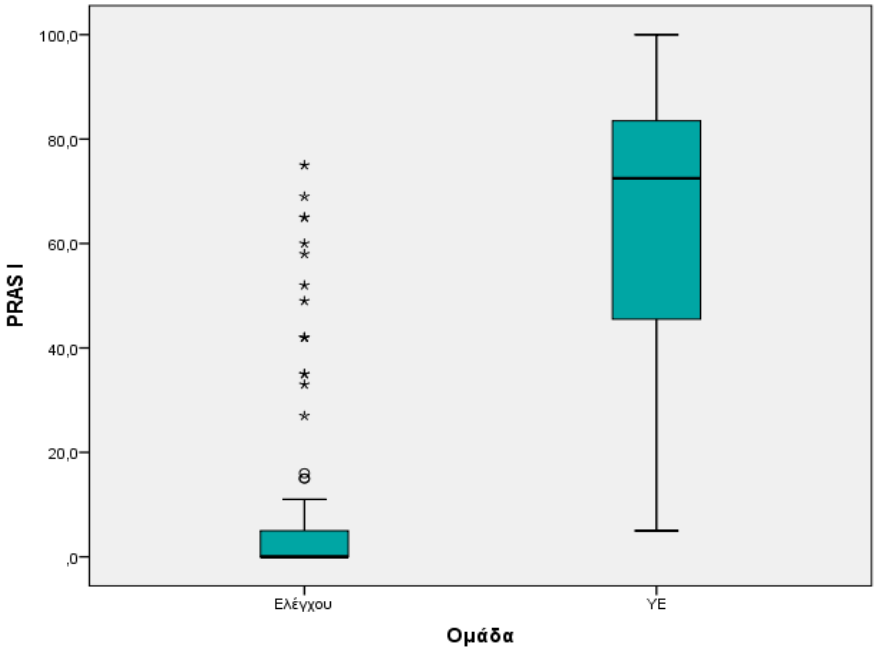
Γεγονότα ευαισθητοποίησης (προηγούμενη μεταμόσχευση, κύηση, μετάγγιση) και η συχνότητα εμφάνισής τους

Στον Πίνακα 5.2 που ακολουθεί, δίνονται η μέση τιμή (SD), η διάμεσος και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος των %PRA–I/II, καθώς και των ασύμβατων (mismatches-mm) με το δότη HLA τάξης I και II, για την ομάδα ελέγχου και τους ΥΕΑ.

Πίνακας 5.2. *Μέση τιμή (SD), διάμεσος και ενδοτεταρτημοριακό εύρος των %PRA –I/II και των ασύμβατων (mismatches-mm) με τον δότη στα HLA τάξης I και II, για την ομάδα ελέγχου και τους ΥΕΑ*

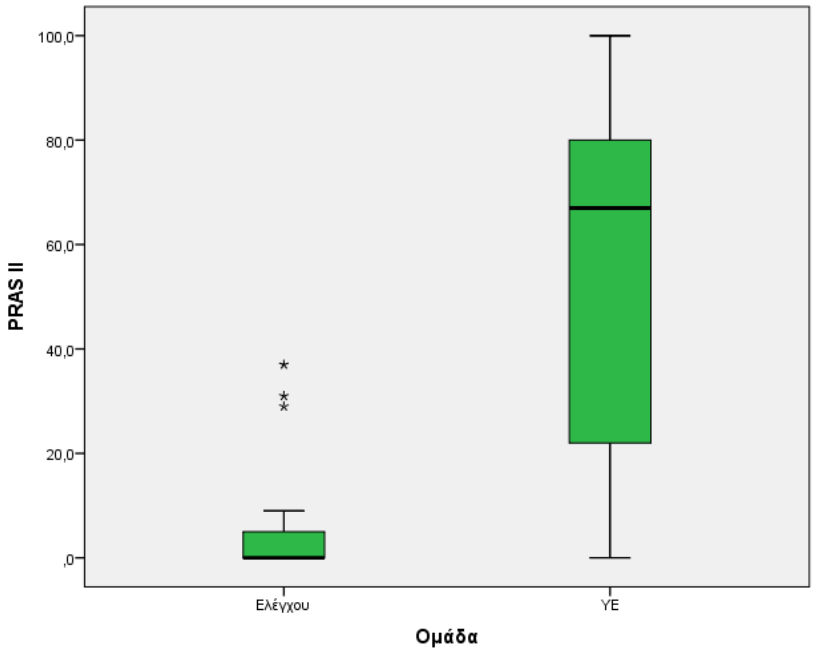
	Ομάδα				**P**
	Ελέγχου		**ΥΕΑ**		
		%		**%**	
PRA I, μέση τιμή (SD)/ διάμεσος (ενδ. εύρος)	9,8 (18,9)	0 (0 – 5)	62,0 (29,6)	72,5 (45,5 – 83,5)	**<0,001‡**
PRA II, μέση τιμή (SD)/διάμεσος (ενδ. εύρος)	2,4 (6,0)	0 (0 – 5)	56,0 (33,4)	67 (22 – 80)	**<0,001‡**
HLA-A,B mm, μέση τιμή (SD)/ διάμεσος (ενδ. εύρος)	1,9 (1)	2 (1 – 3)	2,3 (0,9)	2 (2 – 3)	**0,021‡**
HLA-DR mm, μέση τιμή (SD) /διάμεσος (ενδ. εύρος)	0,94 (0,57)	1 (1 – 1)	0,65 (0,54)	1 (0 – 1)	**0,001‡**

Στα γραφήματα που ακολουθούν, δίνεται το εύρος του δείκτη % PRA τάξης I (βλ. Γράφημα 5.2) και τάξης II (βλ. Γράφημα 5.3) στην ομάδα ελέγχου και τους ΥΕΑ, σε όλες τις μετρήσεις, πριν τη μεταμόσχευση και κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.



Γράφημα 5.2

Εύρος του δείκτη % PRA τάξης I στην ομάδα ελέγχου και τους ΥΕΑ



Γράφημα 5.3

Εύρος του δείκτη % PRA τάξης II στην ομάδα ελέγχου και τους ΥΕΑ

Τα δημογραφικά στοιχεία των δοτών ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες ασθενών. Οι δότες των υπερευαισθητοποιημένων ληπτών ήταν άρρενες στο 55,4% και οι δότες των ληπτών της ομάδας ελέγχου ήταν άρρενες στο 57%, χωρίς να παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων (p= 0.831).

Η ηλικία των δοτών των υπερευαισθητοποιημένων ληπτών ήταν 52 (38-60), και των δοτών των ασθενών της ομάδας ελέγχου 54 (42-62), διάμεσος (ενδ. εύρος) αντίστοιχα, (p=0.355).

Ο χρόνος ψυχρής ισχαιμίας δεν διέφερε μεταξύ των ασθενών και των δύο ομάδων, όπως φαίνεται στον Πίνακα 5.3 που ακολουθεί.

Πίνακας 5.3. *Χρόνος ψυχρής ισχαιμίας και DGF στους ασθενείς και των δύο ομάδων*

	Ομάδα				P
	Ελέγχου		**ΥΕΑ**		
	N	%	N	%	
Χρόνος ψυχρής ισχαιμίας, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)	18,7 (6,4)	17,5 (15 - 20)	17,0 (3,6)	17 (15 - 20)	0,451‡
DGF	43	45,7	45	47,9	0,770+

Καθυστερημένη λειτουργία μοσχεύματος (DGF)**,** δηλαδή ανάγκη για αιμοκάθαρση την πρώτη εβδομάδα μετά τη μεταμόσχευση, παρουσίασε το 47,9 % των ΥΕΑ και το 45,7 % των ασθενών της ομάδας ελέγχου (p=0.770) (βλ. Πίνακας 5.3).

5.3. Νεφρική λειτουργία

Στον Πίνακα 5.4 που ακολουθεί, παρατίθενται στοιχεία που αφορούν στη νεφρική λειτουργία των ασθενών και συγκεκριμένα, κρεατινίνη ορού (mg/dl), eGFR (MDRD formula) και λεύκωμα ούρων (mg/24ωρο) στον 1ο, 6ο και στους 12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση, καθώς και στο τέλος του χρόνου παρακολούθησης. Όπως διαφαίνεται από τη σύγκριση των μεταβλητών μεταξύ των δύο ομάδων με το μη παραμετρικό κριτήριο Mann-Whitney, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων.

Πίνακας 5.4. *Στοιχεία που αφορούν στη νεφρική λειτουργία των ασθενών*

	Ομάδα				P Mann-Whitney test
	Ελέγχου		ΥΕ		
	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (ενδ. εύρος)	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (ενδ. εύρος)	
1ος μήνας					
Κρεατινίνη ορού	2,02 (1,57)	1,51 (1,2 – 2)	1,83 (1,19)	1,49 (1,1 – 1,9)	0,392
eGFR	41,6 (20,9)	40 (28 – 53)	44,5 (20,6)	43 (33 – 58)	0,230
Λεύκωμα ούρων 24ώρου	266,8 (158,9)	228 (138 – 360)	252,5 (157,8)	239,5 (117,5 – 373)	0,772
6ος μήνας					
Κρεατινίνη ορού	1,49 (1,16)	1,2 (1 – 1,57)	1,34 (0,73)	1,2 (1 – 1,5)	0,844
eGFR	53,7 (22,3)	52 (38 – 66)	54,1 (18,3)	53 (42,5 – 60,5)	0,847
Λεύκωμα ούρων 24ώρου	280,2 (372,3)	180 (112 – 284)	219,9 (243)	150 (90 – 240)	0,526
1ο έτος					
Κρεατινίνη ορού	1,35 (0,86)	1,1 (1 – 1,57)	1,33 (0,74)	1,2 (1 – 1,46)	0,746
eGFR	55,7 (20,6)	54 (42,5 – 66)	54,3 (17,5)	55 (43 – 64)	0,813
Λεύκωμα ούρων 24ώρου	225 (234,2)	162,5 (84 – 276)	180,1 (195)	125 (70 – 181)	0,207
Τέλος χρόνου παρακολ.					
Κρεατινίνη ορού	1,8 (1,65)	1,24 (1,07 – 1,58)	1,6 (1,34)	1,22 (1,02 – 1,46)	0,457
eGFR	49,3 (23,4)	47 (35 – 66)	51,6 (21,6)	53 (39 – 60)	0,440
Λέυκωμα ούρων 24ώρου	159,7 (120,2)	117 (85 – 212)	265,8 (406,2)	135 (107 – 292)	0,267

Κρεατινίνη ορού (mg/dl), Λεύκωμα ούρων (mg/24 ωρο), eGFR (ml/min/1,73m^2 MDRD formula)

5.4. Επεισόδια απόρριψης

Επεισόδια οξείας απόρριψης εκδήλωσαν 12 ΥΕΑ (12.4%) και 6 ασθενείς της ομάδας ελέγχου (6.3%), ωστόσο η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (p= 0,523), ++*Fisher's* exact test.

Συγκεκριμένα, οξεία απόρριψη μέσω αντισωμάτων (AMR) παρουσίασαν 5 ΥΕΑ (5,1%) και ένας ασθενής (1,04 %) από την ομάδα ελέγχου, οξεία κυτταρική απόρριψη (TCMR) παρουσίασαν 7 ΥΕΑ (7,2 %) και 4 ασθενείς (4,1 %) από την ομάδα ελέγχου και τέλος, μία ασθενής από την ομάδα ελέγχου παρουσίασε επεισόδιο οξείας απόρριψης μικτού τύπου.

5.4.1. Ιστορικό ασθενών που εκδήλωσαν AMR

Από τους 5 ΥΕΑ που εκδήλωσαν AMR, δύο ασθενείς είχαν μεταμοσχευθεί χωρίς προσχηματισμένα DSAs. Μεταμοσχεύθηκαν με αρνητικό κυτταροτοξικό και κυτταρομετρικό crossmatch (CDC/FCXM).

Η πρώτη ασθενής, A.F 37 ετών κατά τη μεταμόσχευση, ελάμβανε ανοσοκατασταλτική αγωγή με Tacrolimus, Everolimus και κορτικοειδή. Είχε ομαλή μετεγχειρητική πορεία, με άμεση διούρηση και προοδευτική πτώση των τιμών της κρεατινίνης. Την 8η ημέρα παρουσίασε μείωση του ποσού των ούρων και άνοδο της κρεατινίνης. Διενεργήθηκε άμεσα βιοψία και η ιστολογική εξέταση ανέδειξε οξεία σωληναριακή βλάβη σε συνδυασμό με σημαντική περισωληναριακή τριχοειδίτιδα (ptc3) και στον ανοσοϊστοχημικό έλεγχο, διάχυτη θετικότητα του δείκτη C4d στα περισωληναριακά τριχοειδή και στις αγκύλες των σπειραμάτων, ευρήματα συμβατά με οξεία απόρριψη μέσω αντισωμάτων. Η ασθενής υπεβλήθη σε 8 συνεδρίες ανοσοπροσρόφησης, μετά το πέρας των οποίων έλαβε ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη σε

δοσολογία 0,5gr/kgΒΣ. Έλαβε υψηλή δόση κορτικοειδών, 1mg/kgΒΣ μεθυλπρεδνιζολόνης, με προοδευτική μείωση στα 18 mg στο τέλος του πρώτου μήνα. Ταυτόχρονα έγινε τροποποίηση του ανοσοκατασταλτικού σχήματος με μετατροπή του Everolimus σε Mycophenolate sodium. Η ασθενής ανταποκρίθηκε στη θεραπεία. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι, ανέπτυξε *de novo* DSAs, τάξης I (A1, B35). Η ασθενής, 9 έτη μετά τη μεταμόσχευση έχει κρεατινίνη 1,3 mg/dl και απουσία λευκωματουρίας.

Ο Ι.Χ. χωρίς προσχηματισμένα DSAs, 43 ετών κατά τη μεταμόσχευση, εμφάνισε επεισόδιο οξείας AMR 2,5 έτη μετά τη μεταμόσχευση. Είχε ήδη επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, με κρεατινίνη στα 3 mg/dl στο τέλος του πρώτου έτους από τη μεταμόσχευση. Η βιοψία διενεργήθηκε λόγω περαιτέρω επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και εμφάνισης λευκωματουρίας. Η ιστολογική εξέταση ανέδειξε εκτεταμένες αλλοιώσεις με αιμορραγικές διαποτίσεις του διάμεσου ιστού, παρουσία θρόμβων στις σπειραματικές αγκύλες, παρουσία ενδαρτηρίτιδας και περισωληναριακής τριχοειδίτιδας, καθώς και διάχυτη θετικότητα του δείκτη C4d στα περισωληναριακά τριχοειδή. Ο ασθενής δεν ανταποκρίθηκε στη θεραπεία με συνεδρίες ανοσοπροσρόφησης και ανοσοσφαιρίνης και 2,5 έτη μετά, οδηγήθηκε σε νεφρεκτομή του μοσχεύματος.

Τρεις ΥΕΑ οι οποίοι μεταμοσχεύθηκαν με προσχηματισμένα DSAs και αρνητικά CDC/FCXM εκδήλωσαν AMR.

Η Τ.L. 49 ετών, με αντι-HLA A-29 DSAs, με MFI 4305, η οποία είχε λάβει στη θεραπεία επαγωγής Rituximab και ανοσοκατασταλτικό σχήμα με Tacrolimus/Mycophenolate sodium/μεθυλπρεδνιζολόνη, εμφάνισε καθυστερημένη λειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος. Την 11^{η} ημέρα και ενώ παρουσίαζε προοδευτική αύξηση της διούρησης, εμφάνισε οξεία μείωση του ποσού των ούρων. Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά από τη διενέργεια βιοψίας περιελάμβαναν οξεία

σωληναριακή βλάβη, μέτρια περισωληναριακή τριχοειδίτιδα (ptc2) και θετικότητα του δείκτη C4d με γραμμοειδή, μέτριας έως ικανής έντασης χρώση στις σπειραματικές αγκύλες και στα περισωληναριακά τριχοειδή. Πραγματοποιήθηκαν 6 συνεδρίες ανοσοπροσρόφησης και χορηγήθηκε ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη μετά το πέρας των συνεδριών, σε δοσολογία 0,5 gr/kgΒΣ. Η ασθενής ανταποκρίθηκε πλήρως στη θεραπεία με άμεση πτώση της κρεατινίνης και μέχρι σήμερα, παρουσιάζει φυσιολογική νεφρική λειτουργία με κρεατινίνη 0,7mg/dl, 9 έτη μετά τη μεταμόσχευση.

Ο Δ.Α. 52 ετών, με προσχηματισμένα DSAs, αντι- HLAB8 με MFI 4500, είχε λάβει επίσης το ίδιο ανοσοκατασταλτικό σχήμα με την προηγούμενη ασθενή και θεραπεία επαγωγής με Rituximab την επόμενη ημέρα της μεταμόσχευσης. Παρουσίασε άμεση λειτουργία του μοσχεύματος, ωστόσο, τη 12^{η} ημέρα σημείωσε αύξηση στην τιμή της κρεατινίνης από 1,79 σε 2,13 mg/dl. Τα ιστολογικά ευρήματα της βιοψίας ανέδειξαν εστίες οξείας σωληναριακής βλάβης με διάταση των σωληναριακών αυλών και μέτριο αριθμό φλεγμονωδών κυττάρων σε αρκετά περισωληναριακά τριχοειδή (ptc2). Ο δείκτης C4d ήταν διάχυτα θετικός, στα περισωληναριακά τριχοειδή και στις σπειραματικές μεμβράνες. Πραγματοποιήθηκαν 6 συνεδρίες ανοσοπροσρόφησης και χορηγήθηκε ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη 0.5 gr/kgΒΣ. Τα κορτικοειδή μειώνονταν σταδιακά, από 30 mg μεθυλπρεδνιζολόνης ημερησίως, στα 18 mg στο τέλος του πρώτου μήνα. Ο ασθενής σημείωσε άμεση ανταπόκριση, έχοντας άριστη νεφρική λειτουργία με κρεατινίνη 1,2-1,3 mg/dl έως σήμερα, 5 έτη μετά τη μεταμόσχευση. Τα DSAs εξακολουθούν να ανιχνεύονται, ωστόσο, σε χαμηλούς τίτλους μέχρι και σήμερα.

Η Δ.Τ. 54 ετών κατά τη μεταμόσχευση, με προσχηματισμένα DSAs A3:3484, B62:1358, παρουσίασε επεισόδιο AMR 5 έτη μετά τη μεταμόσχευση. Η

ιστολογική εξέταση ανέδειξε αλλοιώσεις οξείας σωληναριακής βλάβης, έντονες αλλοιώσεις περισωληναριακής τριχοειδίτιδας (ptc3) και εστακή ανοσοιστοχημική αντίδραση για το C4d. Διενεργήθηκαν 6 συνεδρίες ανοσοποροσρόφησης και χορηγήθηκε ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη 0,5 gr/kgΒΣ. Ανταποκρίθηκα στη θεραπεία, ωστόσο 4 έτη μετά οδηγήθηκε σε απώλεια του νεφρικού μοσχεύματος. Τα DSAs (A3) ανιχνεύονταν πάντα, ωστόσο, σε χαμηλότερους τίτλους.

Από την ομάδα ελέγχου εκδήλωσε επεισόδιο οξείας AMR μία ασθενής, Μ.Χ. 55 ετών, τρεις μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Το ανοσοκατασταλτικό σχήμα που ελάμβανε ήταν Tacrolimus, Cellcept, μεθυλπρεδνιζολόνη. Τα ιστολογικά ευρήματα της βιοψίας περιελάμβαναν εκτεταμένες αλλοιώσεις οξείας σωληναριακής βλάβης, σημαντική περισωληναριακή τριχοειδίτιδα (ptc3) και έντονη, διάχυτη γραμμική χρωστική αντίδραση του δείκτη C4d στο 100% των περισωληναριακών τριχοειδών και έντονη, διάχυτη χρωστική αντίδραση κατά μήκος των τριχοειδών των σπειραμάτων. Η ασθενής είχε αρνητικά PRA ενώ δεν εμφάνισε *de novo* DSAs. Χορηγήθηκε Rituximab, αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη, IVIG και διενεργήθηκαν 5 συνεδρίες ανοσοπροσρόφησης. Η κρεατινίνη μειώθηκε από 3 mg/dl, στο 2,3 mg/dl. Δύο μήνες μετά, η ασθενής παρουσίασε επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας με κρεατινίνη 7,5 mg/dl. Διενεργήθηκε εκ νέου βιοψία και τα ιστολογικά ευρήματα ανέδειξαν σημαντική σφαιρική σπειραματοσκλήρυνση, καθώς και σημαντική ίνωση και ατροφία των ουροφόρων σωληναρίων. Η ασθενής οδηγήθηκε σε απώλεια του νεφρικού μοσχεύματος έναν μήνα μετά.

5.4.2. Ιστορικό ασθενών που εκδήλωσαν TCMR

Επεισόδια οξείας κυτταρικής απόρριψης παρουσίασαν 7 ΥΕΑ, εκ των οποίων οι 5 εμφάνιζαν προσχηματισμένα DSAs.

Τέσσερις από τους 5 ασθενείς με προσχηματισμένα DSAs παρουσίασαν κυτταρική απόρριψη με ενδαρτηρίτιδα.

Συγκεκριμένα, η πρώτη ασθενής, Ε.Κ. 48 ετών, η οποία δεν εμφάνιζε DSAs, μεταμοσχεύθηκε με αρνητικό κυτταρομετρικό crossmatch, αρνητικό IgG – CDC, ωστόσο, θετικό IgM crossmatch, παρουσίασε επεισόδιο οξείας επιταχυνόμενης Τ – κυτταρικής απόρριψης με αγγειακή συμμετοχή, την πρώτη εβδομάδα μετά τη μεταμόσχευση. Η ασθενής έλαβε θεραπεία με αντιθυμοκυταρική σφαιρίνη, ωστόσο, δεν ανταποκρίθηκε σε αυτή, με συνέπεια την απώλεια του μοσχεύματος την 14^{η} ημέρα μετά τη μεταμόσχευση.

Η Λ.Κ. 34 ετών κατά τη μεταμόσχευση, με προσχηματισμένα αντι-HLA DRB1 με MFI 9358, και με αρνητικά CDC/FCXM, παρουσίασε καθυστερημένη λειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος και διενεργήθηκε βιοψία τη 13^{η} μετεγχειρητική ημέρα. Τα ιστολογικά ευρήματα ανέδειξαν οξεία κυτταρική απόρριψη διαμεσοσωληναριακού και αγγειακού τύπου, κατηγορίας κατά Banff ’97, 4,IIA. Η ασθενής ετέθη σε θεραπεία με αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη, την οποία έλαβε για 14 ημέρες. Επειδή δεν σημειώθηκε ανταπόκριση στη θεραπεία διενεργήθηκε δεύτερη βιοψία. Τα ιστολογικά ευρήματα ανέδειξαν υπολειμματικές λεμφοκυτταρικές διηθήσεις στο διάμεσο υπόστρωμα και μεμονωμένα λεμφοκύτταρα σε ένα αγγείο, πιθανώς στο πλαίσιο της προηγηθείσας κυτταρικής απόρριψης, καθώς και οξεία σωληναριακή βλάβη. Η ασθενής παρουσίασε μικρή πτώση της κρεατινίνης, που όμως παρέμενε σε υψηλά επίπεδα, κυμαινόμενα από 2,5-3,5 mg/dl, ως εκ τούτου,

πραγματοποιήθηκε τρίτη βιοψία, έναν μήνα αργότερα. Η ιστολογική εξέταση ανέδειξε λίγες εστίες οξείας σωληναριακής βλάβης, ήπια ίνωση του διάμεσου υποστρώματος και ήπια ατροφία των σωληναρίων. Η κρεατινίνη παρουσίασε σταδιακά μικρή πτώση και σήμερα, τέσσερα χρόνια μετά, έχει σταθεροποιηθεί στην τιμή των 2 mg/dl.

Η Μ.Α. 57 ετών, με παρουσία προσχηματισμένων αντι-HLA DP3 με MFI 23156 και αρνητικά CDC/FCXM, είχε λάβει Rituximab στη θεραπεία επαγωγής. Την 25η μετεγχειρητική ημέρα πραγματοποιήθηκε βιοψία λόγω επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας. Τα ιστολογικά ευρήματα ήταν συμβατά με οξεία κυτταρική διαμεσοσωληναριακή και αρχόμενη αγγειακή απόρριψη, τάξης κατά Banff ’97, 4-2A. Έλαβε θεραπεία με αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη, ανταποκρίθηκε σε αυτήν και σήμερα, 4 έτη μετά, έχει κρεατινίνη 1,3 mg/dl.

Η Σ.Π. ηλικίας 38 ετών, μεταμοσχεύθηκε με προσχηματισμένα αντι-HLA – A1, A31, DRB1* 13:03 αντισώματα με MFI 1183, 3768 και 1286 αντίστοιχα και αρνητικά CDC/FCXM. Είχε λάβει στη θεραπεία επαγωγής Rituximab και είχε υποβληθεί σε δύο συνεδρίες ολικής πλασμαφαίρεσης μετά τη μεταμόσχευση. Η ασθενής παρουσίασε καθυστερημένη λειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος, ως εκ τούτου και λόγω των πολλαπλών ειδικοτήτων, την 7η ημέρα υπεβλήθη σε βιοψία νεφρικού μοσχεύματος. Τα ιστολογικά ευρήματα ήταν συμβατά με οξεία απόρριψη με ενδαρτηρίτιδα, τάξης κατά Banff 1997, 4IIA. Υπεβλήθη σε τρίτη συνεδρία πλασμαφαίρεσης και έλαβε αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη. Ανταποκρίθηκε άμεσα στη θεραπεία, αποκατέστησε φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ωστόσο, δύο χρόνια αργότερα κατέληξε, με λειτουργούν μόσχευμα, κατόπιν χειρουργικής επέμβασης αντικατάστασης αορτικής βαλβίδας.

Η Β.Φ. ηλικίας 57 ετών κατά τη μεταμόσχευση, η οποία μεταμοσχεύθηκε με προσχηματισμένα αντι – HLADR10 και DP2 με MFI 1817 και 5215 αντίστοιχα και αρνητικά CDC/FCXM, έλαβε ως αρχική ανοσοκαταστολή Everolimus, Tacrolimus, μεθυλπρεδνιζολόνη. Λόγω καθυστερημένης λειτουργίας του νεφρικού μοσχεύματος διενεργήθηκε βιοψία την 13η μετεγχειρητική ημέρα και η ιστολογική εξέταση ανέδειξε οριακές αλλοιώσεις οξείας κυτταρικής απόρριψης (i2, t1,vo). Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκαν αλλοιώσεις οξείας σωληναριακής νέκρωσης με παρουσία άφθονων κυλίνδρων στον αυλό των ουροφόρων σωληναρίων μιμούμενων «cast nephropathy», ως επί νεφροτοξικότητας οφειλόμενης στο Everolimus. Στην ασθενή χορηγήθηκαν ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης ενδοφλεβίως και τροποποιήθηκε το ανοσοκατασταλτικό σχήμα με διακοπή του Everolimus και μετατροπή σε Mycophenolate sodium. Η νεφρική της λειτουργία βελτιώθηκε και η κρεατινίνη της παραμένει σταθερά στο 1,0 mg/dl, 10 έτη μετά τη μεταμόσχευση.

Η Σ.Α. ηλικίας 37 ετών, που μεταμοσχεύθηκε με προσχηματισμένα DP4, MFI:9015 και αρνητικά CDC/FCXM, παρουσίασε επεισόδιο κυτταρικής απόρριψης 11 μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Η βιοψία διενεργήθηκε λόγω επιδείνωσης της νεφρικής της λειτουργίας, με κρεατινίνη 1,5 από 1,1 mg/dl. Η ασθενής έλαβε ώσεις κορτικοειδών και ανταποκρίθηκε στη θεραπεία, με σταθεροποίηση της κρεατινίνης στο 1,2-1,4 mg/dl. Τέσσερα έτη αργότερα, παρουσίασε εκ νέου επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας και εμφάνιση λευκωματουρίας στο 1g/24ωρο και πραγματοποιήθηκε δεύτερη βιοψία. Η ιστολογική εξέταση ανέδειξε μέτριες αλλοιώσεις διάμεσης ίνωσης και σωληναριακής ατροφίας στο έδαφος των οποίων παρατηρούνταν φλεγμονώδεις διηθήσεις. Επιπλέον, συνυπήρχαν αλλοιώσεις υπερπλασίας των σπειραμάτων με πάχυνση των μεμβρανών, ευρήματα συμβατά με σπειραματοπάθεια του

μοσχεύματος. Ένα έτος αργότερα, η ασθενής οδηγήθηκε σε απώλεια του μοσχεύματος και εντάχθηκε σε εξωνεφρική κάθαρση.

Μία ΥΕΑ ασθενής, Μ.Μ. ηλικίας 43 ετών κατά τη μεταμόσχευση, η οποία μεταμοσχεύθηκε χωρίς προσχηματισμένα αντισώματα, υπεβλήθη σε βιοψία νεφρικού μοσχεύματος τη 14η μετεγχειρητική ημέρα λόγω καθυστερημένης λειτουργίας του νεφρικού μοσχεύματος. Η ιστολογική εξέταση ανέδειξε ευρήματα συμβατά με οξεία κυτταρική απόρριψη, με συνοδό ενδαρτηρίτιδα. Στην ασθενή χορηγήθηκε αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη και διατηρήθηκαν αυξημένες δόσεις κορτικοειδών, στα 40 mg μεθυλπρεδνιζολόνης, έως το τέλος του πρώτου μήνα, με προοδευτική μείωση στη συνέχεια. Η ασθενής ανταποκρίθηκε στη θεραπεία, με κρεατινίνη σήμερα, 7 έτη μετά τη μεταμόσχευση, στο 1,6 mg/dl.

Από τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου παρουσίασαν επεισόδιο οξείας κυτταρικής απόρριψης 4 ασθενείς. Ένας εξ' αυτών, ο Μ.Σ. παρουσίασε επεισόδιο οξείας κυτταρικής απόρριψης με παρουσία ενδαρτηρίτιδας, κατηγορίας κατά Banff 1997, 4-2A. Έλαβε θεραπεία με αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη και αποκατέστησε άριστη νεφρική λειτουργία με κρεατινίνη 1,4 mg/dl, έως και σήμερα, 9 έτη μετά τη μεταμόσχευση. Τρεις ακόμη ασθενείς παρουσίασαν επεισόδιο οξείας κυτταρικής απόρριψης χωρίς αγγειακή συμμετοχή. Ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με κορτικοειδή οι δύο ασθενείς, οι οποίοι έχουν άριστη νεφρική λειτουργία μέχρι σήμερα. Ο τρίτος ασθενής οδηγήθηκε σε απώλεια του μοσχεύματος και εντάχθηκε σε εξωνεφρική κάθαρση 4 έτη μετά τη μεταμόσχευση.

Μία ασθενής από την ομάδα ελέγχου παρουσίασε επεισόδιο απόρριψης μικτού τύπου. Η Ε.Τ. 39 ετών κατά τη μεταμόσχευση, παρουσίασε επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας 4 έτη μετά τη μεταμόσχευση. Ελάμβανε ανοσοκατασταλτικό σχήμα που περιελάμβανε MPA/mTORi και παρουσίασε *de novo* DSAs, HLAA2. Η

ιστολογική εξέταση ανέδειξε αλλοιώσεις οξείας σωληναριακής βλάβης, διάχυτη φλεγμονώδη δραστηριότητα στο διάμεσο υπόστρωμα με μέτριες αλλοιώσεις σωληνίτιδας και παρουσία ενδαρτηρίτιδας, ικανές αλλοιώσεις περισωληναριακής τριχοειδίτιδας και σπειραματίτιδας. Ο έλεγχος για την ανίχνευση C4d ανέδειξε ελάχιστη χρωστική αντίδραση σε μεμονωμένα περισωληναριακά τριχοειδή. Στην ασθενή τροποποιήθηκε η ανοσοκατασταλτική αγωγή με διακοπή του mTORi και έναρξη Tacrolimus, χορηγήθηκε αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη και διενεργήθηκαν συνεδρίες πλασμαφαίρεσης. Η ασθενής οδηγήθηκε σε απώλεια του νεφρικού μοσχεύματος μετά από ένα έτος.

5.5. Χειρουργικές επιπλοκές

Ένας ασθενής από την ομάδα των ΥΕΑ παρουσίασε εκτεταμένο περινεφρικό αιμάτωμα το οποίο αντιμετωπίσθηκε συντηρητικά, με χορήγηση μεταγγίσεων, συνολικά τριών μονάδων λευκαφαιρεμένων ερυθρών. Ένας ασθενής από την ομάδα των ΥΕΑ παρουσίασε αιμορραγία μετεγχειρητικά, ως αποτέλεσμα ρήξης της αγγειακής αναστόμωσης και οδηγήθηκε σε νεφρεκτομή. Ένας ασθενής από την ομάδα των ΥΕΑ και ένας ασθενής από την ομάδα ελέγχου υποβλήθηκαν σε νεφρεκτομή εξαιτίας δημιουργίας ψευδοανευρύσματος, ως αποτέλεσμα επιμόλυνσης της αγγειακής αναστόμωσης. Ένας ασθενής από την ομάδα των ΥΕΑ και 4 από την ομάδα ελέγχου παρουσίασαν στένωση της νεφρικής αρτηρίας του μοσχεύματος. Σε 3 ασθενείς της ομάδας ελέγχου πραγματοποιήθηκε τοποθέτηση ενδοαυλικού νάρθηκα (stent). Τα συμβάματα ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες (p=0,286), $^{+}$*Pearson's* x^2*test.*

5.6. Λοιμώξεις

5.6.1. Βακτηριδιακές λοιμώξεις

Τα επεισόδια των λοιμώξεων δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων, με εξαίρεση το ποσοστό των λοιμώξεων ουροποιητικού που ήταν υψηλότερο στην ομάδα των υπερευαισθητοποιημένων ασθενών και το ποσοστό των λοιμώξεων αναπνευστικού που ήταν υψηλότερο στην ομάδα ελέγχου.

Το 51,1% των ΥΕΑ και το 60,6% των ασθενών της ομάδας ελέγχου παρουσίασαν λοίμωξη για την οποία απαιτήθηκε νοσηλεία (p=0,190).

Κατά τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης, το 88,6% των ΥΕΑ παρουσίασε επεισόδιο λοίμωξης ουροποιητικού, όπως και το 72,7% των ασθενών της ομάδας ελέγχου (p=0,034). Το κυριότερο παθογόνο αίτιο ήταν το *Escherichia Coli*. Το 21,8 των ασθενών της ομάδας ελέγχου και το 4,5% των ΥΕΑ παρουσίασαν λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού (p=0,034).

Στους ασθενείς της ομάδας των υπερευαισθητοποιημένων παρατηρήθηκαν 11 επεισόδια βακτηριαιμίας σε 11 ασθενείς, από τα οποία, τα 9 οφείλονταν σε λοίμωξη ουροποιητικού, ενώ σε 2 ασθενείς δεν διεπιστώθη σαφές αίτιο. Στην ομάδα ελέγχου σημειώθηκαν 8 επεισόδια βακτηριαιμίας σε 8 ασθενείς, τα 5 επεισόδια οφείλονταν σε λοίμωξη ουροποιητικού, 1 επεισόδιο βακτηριαιμίας λόγω λοίμωξης κατώτερου αναπνευστικού και 2 επεισόδια στα οποία δεν ανευρέθη η πρωτοπαθής λοίμωξη. Τρεις ασθενείς από την ομάδα ελέγχου κατέληξαν με σηπτική καταπληξία.

5.6.2. Ιογενείς λοιμώξεις

Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων στα επεισόδια ιογενών λοιμώξεων. Ένας ασθενής από τους ΥΕΑ νόσησε με ερπητική κερατίτιδα από τον ιό του απλού έρπητα. Μία ασθενής από την ομάδα των ΥΕΑ παρουσίασε ερπητική εγκεφαλίτιδα. Ένας ασθενής από την ομάδα των ΥΕΑ και 2 ασθενείς από την ομάδα ελέγχου παρουσίασαν νόσο από κυτταρομεγαλοϊό (CMV). Μία ασθενής από την ομάδα ελέγχου παρουσίασε λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό και πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*. Σε δύο ασθενείς από την ομάδα ελέγχου και σε έναν ασθενή της ομάδας των ΥΕΑ διεπιστώθη CMV ιαιμία στον τακτικό έλεγχο ρουτίνας, κατόπιν μέτρησης ιικού φορτίου με μέθοδο PCR. Επρόκειτο για ασθενείς οι οποίοι κατά τη μεταμόσχευση ήταν αρνητικοί για την παρουσία αντισωμάτων έναντι του ιού και έλαβαν μόσχευμα από δότη με θετικά CMV IgG αντισώματα.

5.7. Καρδιαγγειακά συμβάματα

Όλοι οι ασθενείς μελετήθηκαν ως προς την εμφάνιση οξέων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, όπως, οξέως εμφράγματος μυοκαρδίου, ασταθούς στηθάγχης, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, πνευμονικής εμβολής, αλλά και άλλων παθήσεων, όπως αρρυθμιών και περικαρδίτιδας. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Το πιο συχνό σύμβαμα ήταν οι αρρυθμίες. Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και επεισόδιο αρρυθμίας παρουσίασαν το 12% των ΥΕΑ και το 17,9% των ασθενών της ομάδας ελέγχου (p=0,255).

Ένας ασθενής από την ομάδα των ΥΕΑ, παρουσίασε επεισόδιο μαζικής πνευμονικής εμβολής, όπως και μία ασθενής από την ομάδα ελέγχου. Και οι δύο ασθενείς κατέληξαν με λειτουργούν μόσχευμα. Ένας ασθενής της ομάδας ελέγχου

παρουσίασε εκτεταμένο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και κατέληξε, δύο έτη μετά τη μεταμόσχευση, με λειτουργούν μόσχευμα.

5.8. Νεοπλασίες

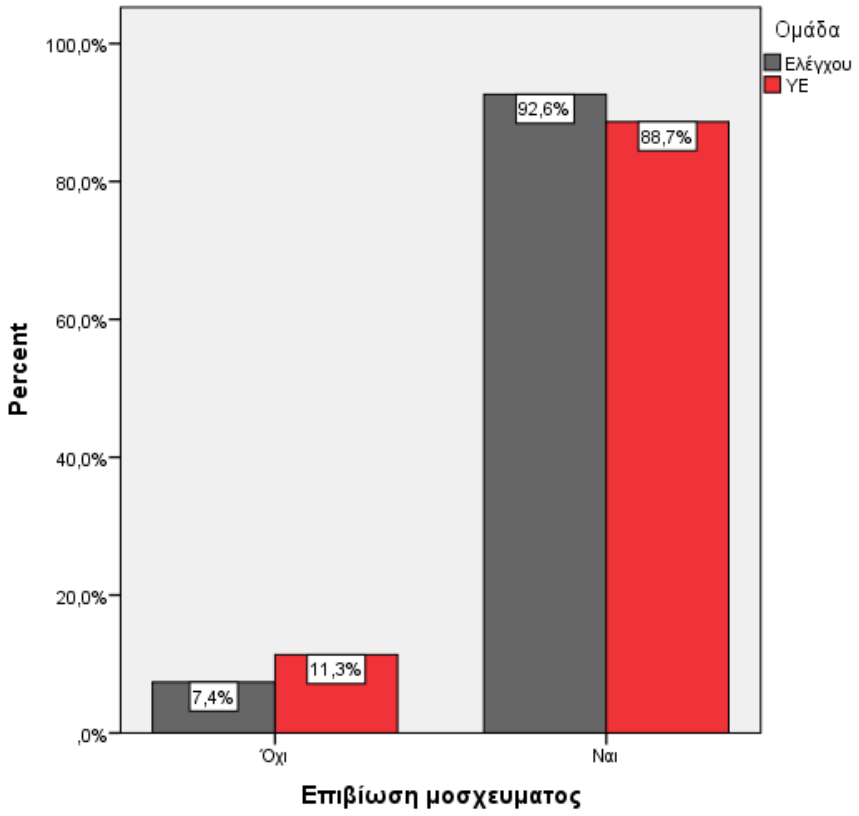
Νεοπλασία παρουσίασαν 8 ΥΕΑ (8,2 %) και 6 ασθενείς (6,2 %) της ομάδας ελέγχου (p=0,550). Από την ομάδα των ΥΕΑ, μία ασθενής εμφάνισε καρκίνο ουροδόχου κύστεως. Μία ασθενής παρουσίασε μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο. Παρουσίασαν βασικοκυτταρικό νεόπλασμα δέρματος τρεις ασθενείς και μία ασθενής παρουσίασε ακανθοκυτταρικό νεόπλασμα δέρματος. Δύο ασθενείς απεβίωσαν εξαιτίας ανάπτυξης καρκίνου πνεύμονος και μεταστατικού καρκίνου ήπατος, αντίστοιχα. Από την ομάδα ελέγχου παρατηρήθηκε καρκίνος στομάχου σε έναν ασθενή, καρκίνος τραχήλου μήτρας σε μία ασθενή και ακανθοκυτταρικό νεόπλασμα δέρματος σε έναν ασθενή. Απεβίωσαν τρεις ασθενείς, ένας άνδρας, λόγω ανάπτυξης καρκίνου ουροδόχου κύστεως και δύο γυναίκες, λόγω ανάπτυξης καρκίνου εντέρου και πνεύμονος, αντίστοιχα.

5.9. Επιβίωση μοσχεύματος

Ο μέσος χρόνος επιβίωσης του μοσχεύματος ήταν 12,5 έτη (SE=0,4 έτη) για την ομάδα των υπερευαισθητοποιημένων ασθενών και 13,9 έτη (SE=0,4 έτη) για την ομάδα ελέγχου.

Τα ποσοστά επιβίωσης των μοσχευμάτων ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες.

Στο Γράφημα 5.4 που ακολουθεί, δίνονται τα ποσοστά επιβίωσης του μοσχεύματος, ξεχωριστά για κάθε ομάδα.



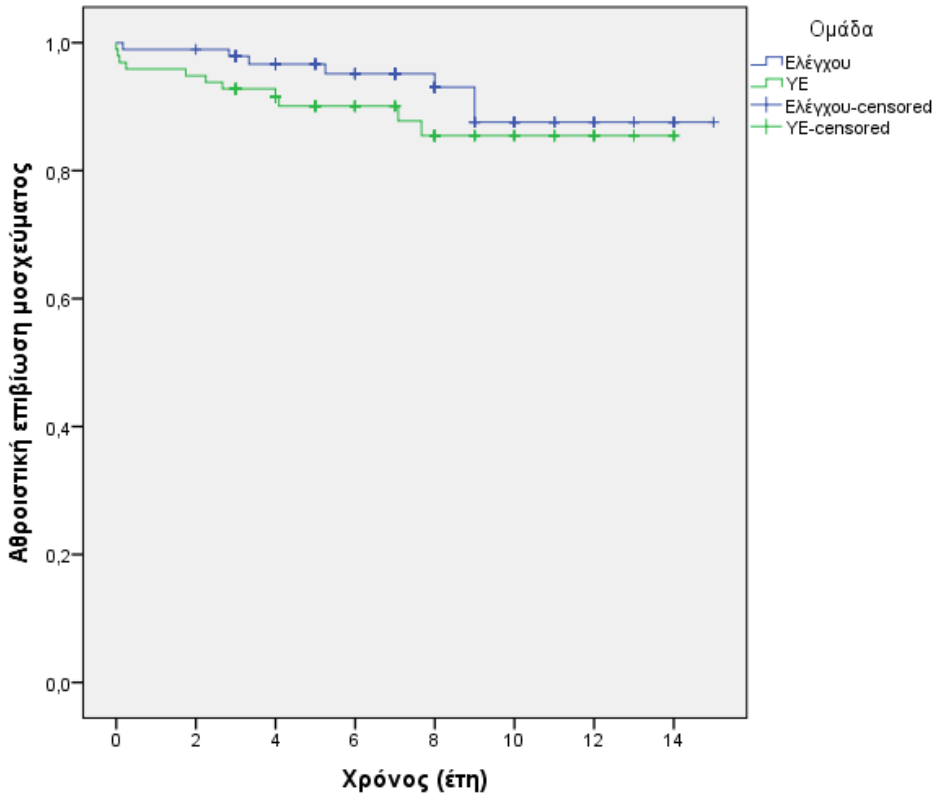
Γράφημα 5.4

Ποσοστά επιβίωσης του μοσχεύματος για κάθε ομάδα

Οι καμπύλες Kaplan-Meier του χρόνου επιβίωσης του μοσχεύματος για κάθε ομάδα δίνονται στο Γράφημα 5.5.

Παρόμοια ήταν η επιβίωση του μοσχεύματος στις δύο ομάδες (p=0,253).

Στην ομάδα ελέγχου η πιθανότητα επιβίωσης του μοσχεύματος στα 3 έτη ήταν 97,9% (SE=1,5%), στα 5 έτη ήταν 96,8% (SE=1,8%) και στα 7 έτη ήταν 95,3% (SE=2,3%). Στην ομάδα των υπερευαισθητοποιημένων ασθενών η πιθανότητα επιβίωσης του μοσχεύματος στα 3 έτη ήταν 92,8% (SE=2,6%), στα 5 έτη ήταν 90,1% (SE=3,2%) και στα 7 έτη ήταν 90,1% (SE=3,2%).



Γράφημα 5.5

Καμπύλες Kaplan-Meier του χρόνου επιβίωσης του μοσχεύματος για κάθε ομάδα

5.9.1 Αίτια απώλειας μοσχεύματος στους ΥΕΑ

Μία ασθενής έχασε το νεφρικό μόσχευμα στις δύο εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση, λόγω επιταχυνόμενης απόρριψης. Ένας ασθενής έχασε το μόσχευμα εξαιτίας εμφάνισης επεισοδίου απόρριψης μέσω αντισωμάτων 2,5 έτη μετά τη μεταμόσχευση. Μία ασθενής, η οποία παρουσίασε επεισόδιο απόρριψης μέσω αντισωμάτων, οδηγήθηκε σε απώλεια του νεφρικού μοσχεύματος 6 έτη μετά τη μεταμόσχευση. Μία ασθενής παρουσίασε επεισόδιο ερπητικής εγκεφαλίτιδας 3 έτη μετά τη μεταμόσχευση και οδηγήθηκε σε απώλεια του νεφρικού μοσχεύματος. Τρεις ασθενείς υποβλήθηκαν σε νεφρεκτομή του μοσχεύματος λόγω χειρουργικών επιπλοκών (αιμορραγία, ρήξη της αγγειακής αναστόμωσης, ψευδοανεύρυσμα). Τρεις ασθενείς οδηγήθηκαν σε απώλεια του μοσχεύματος λόγω χρόνιας δυσλειτουργίας του νεφρικού μοσχεύματος στα 3, στα 4 και στα 5 έτη μετά τη μεταμόσχευση, αντίστοιχα. Μία ασθενής οδηγήθηκε σε απώλεια του νεφρικού μοσχεύματος λόγω πτωχής συμμόρφωσης με τη λήψη της ανοσοκαταστολής.

5.9.2. Αίτια απώλειας μοσχεύματος στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου

Μία ασθενής οδηγήθηκε σε απώλεια του νεφρικού μοσχεύματος λόγω εμφάνισης επεισοδίου AMR 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Ένας ασθενής οδηγήθηκε σε απώλεια του νεφρικού μοσχεύματος 4 έτη μετά τη μεταμόσχευση, κατόπιν επεισοδίου οξείας κυτταρικής απόρριψης. Ο ασθενής παρουσίαζε αυξημένο ιικό φορτίο στον ιό BK στο αίμα και στα ούρα. Ένας ασθενής υπεβλήθη σε νεφρεκτομή τον πρώτο μήνα μετά τη μεταμόσχευση λόγω αιμορραγικού συμβάματος. Μία ασθενής οδηγήθηκε σε απώλεια του νεφρικού μοσχεύματος τον πρώτο μήνα μετά τη μεταμόσχευση κατόπιν μικροβιαιμίας και σηπτικού επεισοδίου στα πλαίσια λοίμωξης αναπνευστικού και έναν μήνα μετά κατέληξε. Μία ασθενής οδηγήθηκε σε απώλεια του νεφρικού μοσχεύματος στους 7 μήνες μετά τη μεταμόσχευση κατόπιν

πνευμονίας από *Pneumocystis jirovecii* και λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό. Δύο ασθενείς οδηγήθηκαν σε απώλεια του μοσχεύματος στα 3 και στα 5 έτη αντίστοιχα, λόγω χρόνιας δυσλειτουργίας του νεφρικού μοσχεύματος.

Πίνακας 5.5. *Αίτια απώλειας μοσχεύματος για κάθε ομάδα*

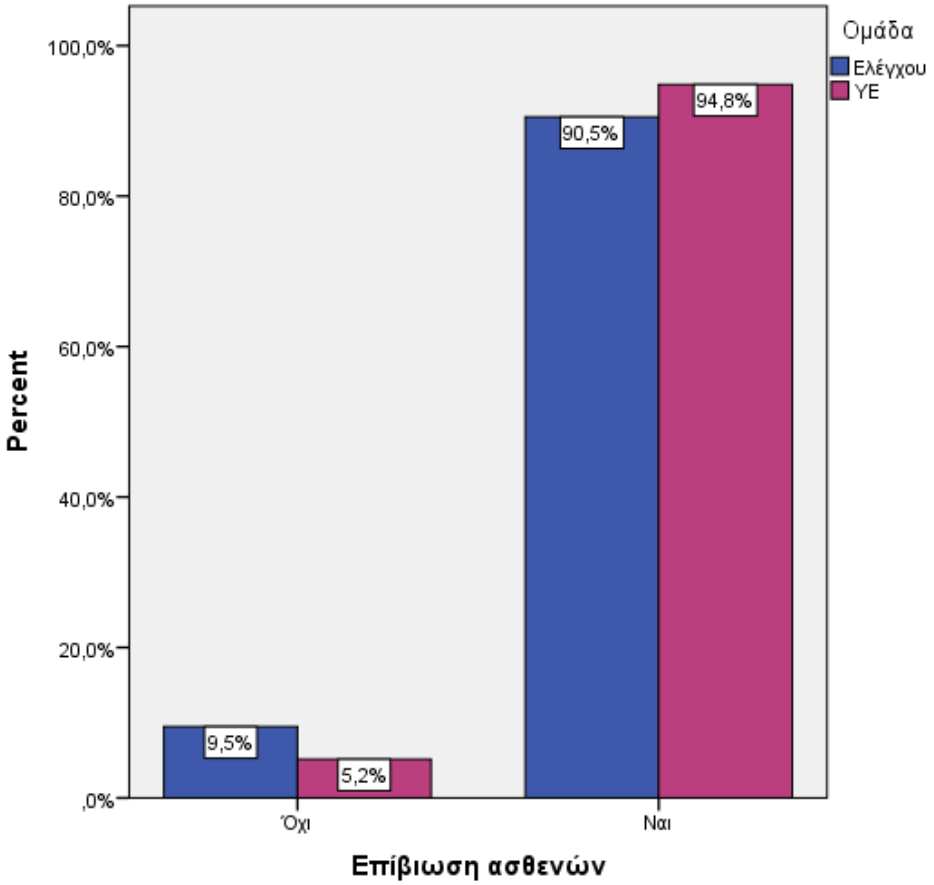
Αίτια απώλειας μοσχεύματος	**ΥΕΑ** (N=97)	**Ομάδα Ελέγχου** (N=96)
Επιταχυνόμενη απόρριψη	1	0
AMR	2	1
TCMR	0	1
Χρόνια δυσλειτουργία	3	2
Σοβαρή λοίμωξη	1	2
Χειρουργικές επιπλοκές	3	1
Μη συμμόρφωση με την αγωγή	1	0
ΣΥΝΟΛΟ	11 (11.3%)	7 (7.3%)

5.10. Επιβίωση ασθενών

Τα ποσοστά επιβίωσης ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες.

Ο μέσος χρόνος επιβίωσης ήταν 13,6 έτη (SE=0,5 έτη) για την ομάδα ελέγχου και για την ομάδα των υπερευαισθητοποιημένων ασθενών ο μέσος χρόνος επιβίωσης ήταν 14,3 έτη (SE=0,3 έτη).

Στο Γράφημα 5.6 που ακολουθεί, δίνονται τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών, ξεχωριστά για κάθε ομάδα



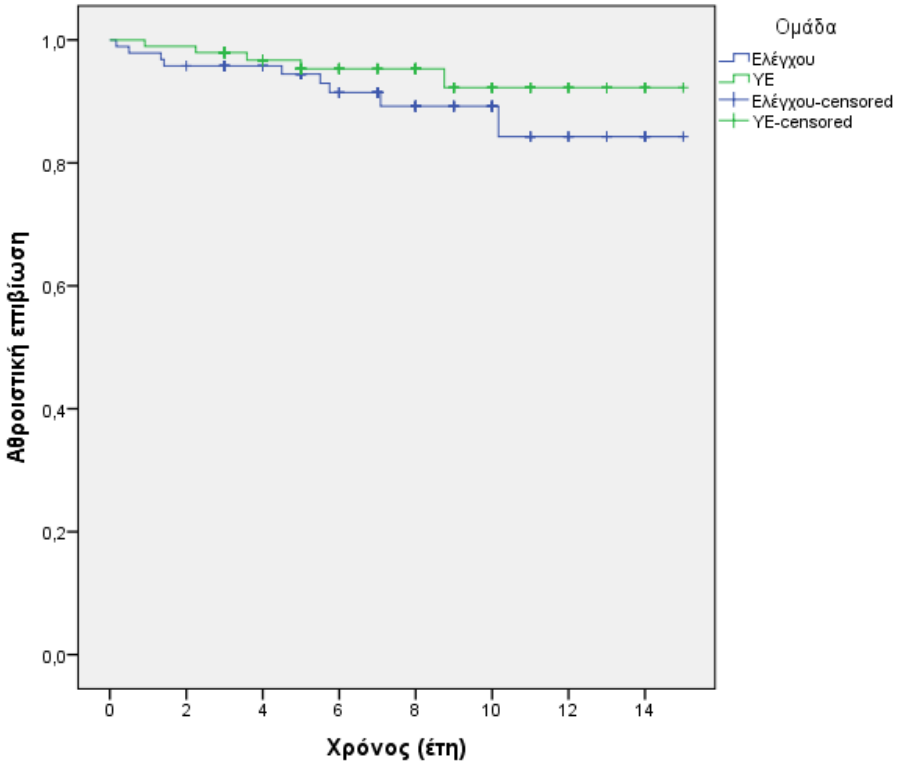
Γράφημα 5.6

Ποσοστά επιβίωσης των ασθενών για κάθε ομάδα

Η επιβίωση των υπερευαισθητοποιημένων ασθενών ήταν παρόμοια με αυτή των ασθενών της ομάδας ελέγχου (p=0,274).

Στην ομάδα ελέγχου η πιθανότητα επιβίωσης στα 3 έτη ήταν 95,8% (SE=2,1%), στα 5 έτη ήταν 94,5% (SE=2,4%) και στα 7 έτη ήταν 91,7% (SE=3,0%). Στην ομάδα των υπερευαισθητοποιημένων ασθενών η πιθανότητα επιβίωσης στα 3 έτη ήταν 97,9% (SE=1,4%), στα 5 έτη ήταν 96,8% (SE=1,8%) και στα 7 έτη ήταν 95,3% (SE=2,3%).

Οι καμπύλες Kaplan-Meier του χρόνου επιβίωσης για κάθε ομάδα δίνονται στο παρακάτω Γράφημα 5.7.



Γράφημα 5.7

Καμπύλες Kaplan-Meier του χρόνου επιβίωσης των ασθενών για κάθε ομάδα

5.10.1. Αίτια θανάτου στους ΥΕΑ

Συνολικά 5 ασθενείς έχασαν τη ζωή τους κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, όλοι με λειτουργούν μόσχευμα.

Συγκεκριμένα, ένας ασθενής απεβίωσε κατόπιν επεισοδίου μαζικής πνευμονικής εμβολής. Μία ασθενής κατέληξε κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης αντικατάστασης αορτικής βαλβίδας. Ένας ασθενής κατέληξε λόγω ρήξεως παχέος εντέρου. Δύο ασθενείς κατέληξαν λόγω ανάπτυξης κακοήθειας.

5.10.2. Αίτια θανάτου στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου

Συνολικά 8 ασθενείς έχασαν τη ζωή τους κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, εκ των οποίων οι 7 με λειτουργούν μόσχευμα.

Συγκεκριμένα, ένας ασθενής ένας ασθενής απεβίωσε λόγω πνευμονικής εμβολής. Ένας ασθενής κατέληξε κατόπιν ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Μία ασθενής κατέληξε κατά τη διάρκεια επέμβασης αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Τρεις ασθενείς κατέληξαν λόγω ανάπτυξης κακοήθειας. Τρεις ασθενείς κατέληξαν στα πλαίσια σηψαιμίας, εκ των οποίων, η μία ασθενής κατέληξε με μη λειτουργούν μόσχευμα.

5.11. Συγκρίσεις μεταξύ των υπερευαισθητοποιημένων ασθενών

Οι 35 από τους 97 ΥΕΑ (36,08 %) παρουσίαζαν προσχηματισμένα αντι- HLA αντισώματα με ειδικότητα έναντι αντιγόνων του δότη (ΥΕΑ/DSA+).

HLA-DSAs: διάμεση MFI=3332 (IQR:1656-4842)

Οι ασθενείς αυτοί συγκρίθηκαν με τους 62 ΥΕΑ (63,9%) οι οποίοι δεν παρουσίαζαν προσχηματισμένα DSAs (ΥΕΑ/DSA-).

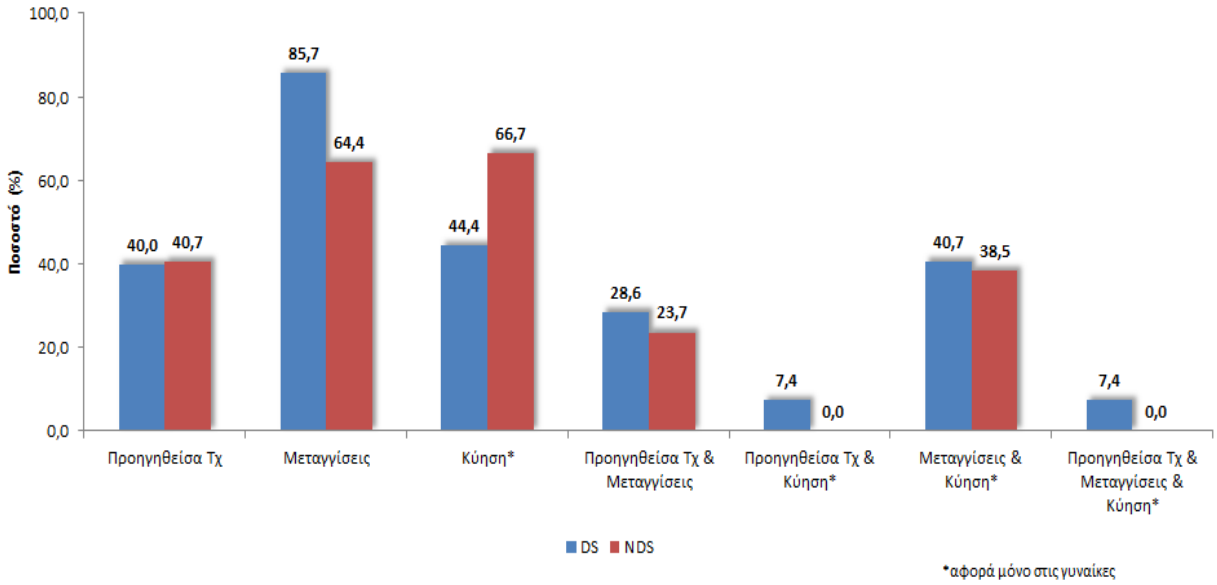
Η πλειοψηφία και των δύο ομάδων ήταν γυναίκες με τα ποσοστά να είναι 78,8% για την ομάδα των YEA/DSA+ και 66,1% για την ομάδα των YEA/DSA-, (P=0,198).

Η ηλικία των ασθενών κατά τη μεταμόσχευση: μέση τιμή (SD), διάμεσος (ενδ. εύρος), YEA/DSA+: 46,3 (10,7), 49(40-55)%, και YEA/DSA-: 47,1(9,2), 48(40-54)%, (p=0,921).

Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά ως προς το φύλο και την ηλικία τους.

Οι δύο ομάδες διέφεραν μεταξύ τους ως προς το αίτιο της ευαισθητοποίησης. Οι YEA/DSA+ παρουσίαζαν στο ιστορικό τους σε υψηλότερο ποσοστό μεταγγίσεις συγκριτικά με τους YEA/DSA-.

Στο Γράφημα 5.8 που ακολουθεί δίνονται τα γεγονότα ευαισθητοποίησης των ασθενών, ξεχωριστά για κάθε ομάδα



Γράφημα 5.8

Γεγονότα ευαισθητοποίησης στους YEA/DSA+, YEA/DSA-

Στον Πίνακα 5.6 που ακολουθεί, παρατίθενται τα δημογραφικά στοιχεία των δοτών, ξεχωριστά για την κάθε ομάδα.

Τα δημογραφικά στοιχεία των δοτών ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες.

Πίνακας 5.6. *Δημογραφικά στοιχεία των δοτών στους YEA/DSA+, YEA/DSA-*

		Ομάδα				P
		YEA/DSA+		YEA/DSA-		
		N	%	N	%	
Φύλο δότη	Άρρεν	19	54,3	35	56,4	0,862+
	Θήλυ	16	45,7	27	43,5	
Ηλικία δότη κατά την Τχ, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		49,9 (13,8)	52 (39 – 61)	47,9 (15,6)	51,5 (36 – 59)	0,710‡

+Pearson's x^2 test ‡Mann-Whitney test

Ο χρόνος ψυχρής ισχαιμίας, η εμφάνιση DGF, τα %PRA–I/II και τα ασύμβατα (mismatches-mm) με τον δότη HLA τάξης I και II δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων, όπως φαίνεται και στους πίνακες 5.7 και 5.8, που ακολουθούν.

Πίνακας 5.7. *Χρόνος ψυχρής ισχαιμίας και εμφάνιση DGF στους YEA/DSA+, YEA/DSA-*

	Ομάδα				P
	YEA/DSA+		YEA/DSA-		
	N	%	N	%	
Χρόνος ψυχρής ισχαιμίας, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)	17,6 (3,8)	18 (15 - 20,8)	16,5 (3,5)	16 (15 - 18)	0,266‡
DGF	18	51,4	27	45,8	0,595+

+Pearson's x^2 test ‡Mann-Whitney test

Πίνακας 5.8. *Μέση τιμή(SD), διάμεσος και ενδ.εύρος των %PRA-I/II και των ασύμβατων (mismatches-mm) με τον δότη στα HLA τάξης I και II στους YEA/DSA+, YEA/DSA-*

	Ομάδα				P
	YEA/DSA+		YEA/DSA-		
	N	%	N	%	
PRAI, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)	66,1 (28,3)	75 (47 – 85)	59,6 (30,3)	71 (42 – 83)	0,355‡
PRAII, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)	60,7 (30,5)	72 (43 – 80)	53,2 (34,9)	66 (11 – 80)	0,375‡
HLA-A,Bmm, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)	2,2 (0,9)	2 (1 – 3)	2.3 (0,9)	2,5 (2 – 3)	0,549‡
HLA-DRmm, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)	0,66 (0,54)	1 (0 – 1)	0,65 (0,55)	1 (0 – 1)	0,903‡

+Pearson's x^2 test ++Fisher's exact test ‡Mann-Whitney test

Στον Πίνακα 5.9 που ακολουθεί, παρατίθενται στοιχεία που αφορούν στη νεφρική λειτουργία των ασθενών και συγκεκριμένα, κρεατινίνη ορού (mg/dl), eGFR (MDRD formula) και λεύκωμα ούρων (mg/24ωρο) τον 1ο, 6ο, και στους 12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση και στο τέλος του χρόνου παρακολούθησης.

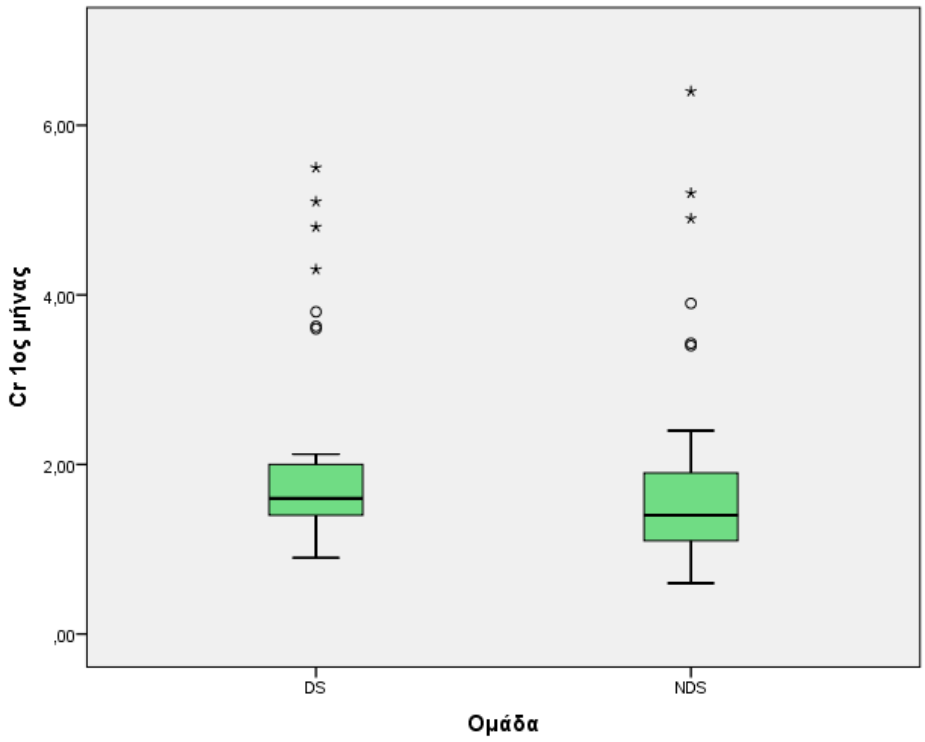
Πίνακας 5.9. *Στοιχεία που αφορούν στη νεφρική λειτουργία των ασθενών (YEA/DSA+, YEA/DSA-)*

	Ομάδα				P Mann-Whitney test
	YEA/DSA+		YEA/DSA-		
	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (ενδ. εύρος)	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (ενδ. εύρος)	
1ος μήνας					
Κρεατινίνη ορού	2,09 (1,29)	1,6 (1,4 – 2)	1,69 (1,11)	1,4 (1,1 – 1,9)	**0,050**
eGFR	37,7 (17,5)	40 (24 – 50)	48,5 (21,3)	47 (34 – 60)	**0,024**
Λευκωμα ούρων 24ώρου	241 (112,6)	219 (141 – 363)	254,5 (167,2)	248 (108 – 383)	0,958
6ος μήνας					
Κρεατινίνη ορού	1,45 (1,05)	1,3 (1,05 – 1,55)	1,28 (0,46)	1,15 (1 – 1,5)	0,401
eGFR	49,7 (18,5)	47,5 (41,5 – 56,5)	56,6 (17,9)	56 (43 – 66,5)	**0,042**
Λεύκωμα ούρων 24ώρου	234,6 (196,1)	146 (112 – 336)	215,4 (258,5)	150 (88 – 233)	0,668
1ο έτος					
Κρεατινίνη ορού	1,45 (1,05)	1,24 (1,1 – 1,49)	1,26 (0,49)	1,1 (0,9 – 1,41)	0,215
eGFR	51 (19,3)	51 (38 – 60,5)	56,3 (16,3)	56 (46 – 65)	0,111
Λεύκωμα ούρων 24ώρου	223,3 (257,8)	156,5 (92 – 205)	160,6 (160,4)	115 (61 – 167)	0,211
Τέλος χρόνου παρακολ.					
Κρεατινίνη ορού	1,69 (1,38)	1,25 (1,07 – 1,6)	1,55 (1,32)	1,14 (1 – 1,45)	0,245
eGFR	47,6 (21)	47,5 (37 – 56,5)	53,8 (21,8)	57 (42 – 62)	0,080
Λέυκωμα ούρων 24ώρου	192,1 (216)	116,5 (90 – 189)	301,6 (470,7)	160 (111 – 350)	0,156

Κρεατινίνη ορού (mg/dl), Λεύκωμα ούρων (mg/24 ωρο), eGFR (ml/min/1,73^{m2} MDRD formula)

Σημαντικά χαμηλότερη ήταν η τιμή της κρεατινίνης τον 1ο μήνα στους YEA/DSA- και υψηλότερες οι τιμές της eGFR, τον 1ο μήνα και στους 6 μήνες.

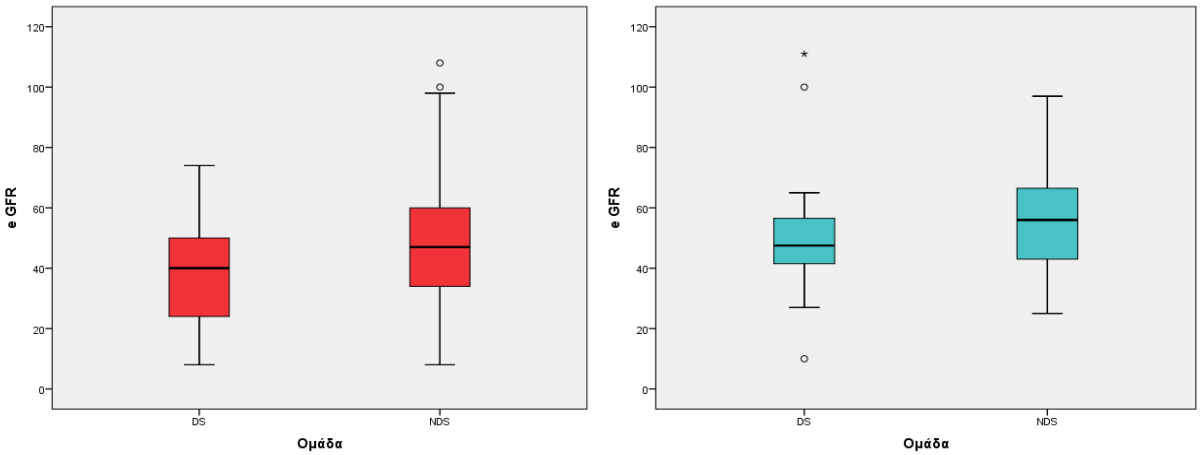
Στο Γράφημα 5.9 που ακολουθεί, δίνονται οι τιμές της Cr τον 1^{ο} μήνα και στις δύο ομάδες.



Γράφημα 5.9

Τιμές της Cr τον 1ο μήνα στους YEA/DSA+, YEA/DSA-

Στο Γράφημα 5.10 που ακολουθεί, δίνονται οι τιμές της eGFR τον 1ο μήνα και στους 6 μήνες, ξεχωριστά για τους YEA/DSA+ και YEA/DSA- ασθενείς



Γράφημα 5.10

Τιμές του eGFR τον 1ο μήνα και στους 6 μήνες στους YEA/DSA+, YEA/DSA-

5.11.1. Επιπλοκές

Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στα επεισόδια λοιμώξεων και μειζόνων επιπλοκών μεταξύ των δύο ομάδων.

5.11.2. Επεισόδια απόρριψης

Παρατηρήθηκε, ωστόσο, στατιστικά σημαντική διαφορά στα επεισόδια οξείας απόρριψης. Οι YEA/DSA+ παρουσίασαν περισσότερα επεισόδια (22,9%) συγκριτικά με τους YEA/DSA- (6,5%), p=0,025 (Πίνακας 5.12).

5.11.3. Επιβίωση μοσχεύματος

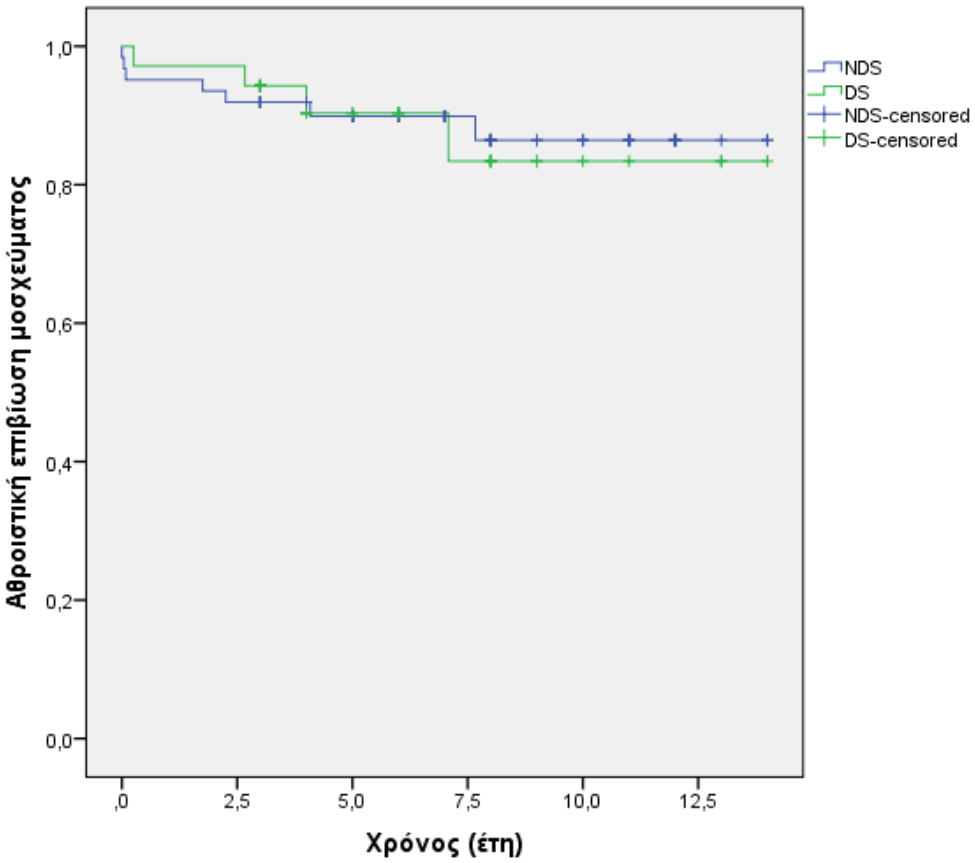
Στον Πίνακα 5.10 που ακολουθεί, δίνονται τα ποσοστά επιβίωσης του μοσχεύματος, ξεχωριστά για τις δύο υπο-ομάδες.

Πίνακας 5.10. *Ποσοστά επιβίωσης του μοσχεύματος στους YEA/DSA+, YEA/DSA-*

		Ομάδα				P Fisher's exact test
		YEA/DSA+		YEA/DSA-		
		N	%	N	%	
Επιβίωση μοσχευματος	Όχι	4	11,4	7	11,3	1,000
	Ναι	31	88,6	55	88,7	

Τα ποσοστά επιβίωσης των μοσχευμάτων ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες. Ο μέσος χρόνος επιβίωσης του μοσχεύματος ήταν 12,4 έτη (SE=0,4 έτη) για την ομάδα YEA/DSA+. Αντίστοιχα, για την ομάδα YEA/DSA- ο μέσος χρόνος επιβίωσης του μοσχεύματος ήταν 12,5 έτη (SE=0,5 έτη).

Οι καμπύλες Kaplan-Meier του χρόνου επιβίωσης του μοσχεύματος για κάθε ομάδα δίνονται στο Γράφημα 5.11, που ακολουθεί.



Γράφημα 5.11

Καμπύλες Kaplan-Meier του χρόνου επιβίωσης του μοσχεύματος για τις δύο ομάδες (YEA/DSA+, YEA/DSA-)

Παρόμοια ήταν η επιβίωση του μοσχεύματος στις δύο ομάδες (p=0,924).

Στην ομάδα YEA/DSA+ η πιθανότητα επιβίωσης του μοσχεύματος στα 3 έτη ήταν 94,3% (SE=3,9%), στα 5 έτη ήταν 90,0% (SE=5,6%) και στα 7 έτη ήταν 90,0% (SE=5,6%). Στην ομάδα YEA/DSA- η πιθανότητα επιβίωσης του μοσχεύματος στα 3 έτη ήταν 91,9% (SE=3,5%), στα 5 έτη ήταν 90,0% (SE=3,9%) και στα 7 έτη ήταν 90,0% (SE=3,9%).

5.11.4. Επιβίωση ασθενών

Στον Πίνακα 5.11 που ακολουθεί, δίνονται τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών, ξεχωριστά για τις δύο υπο-ομάδες

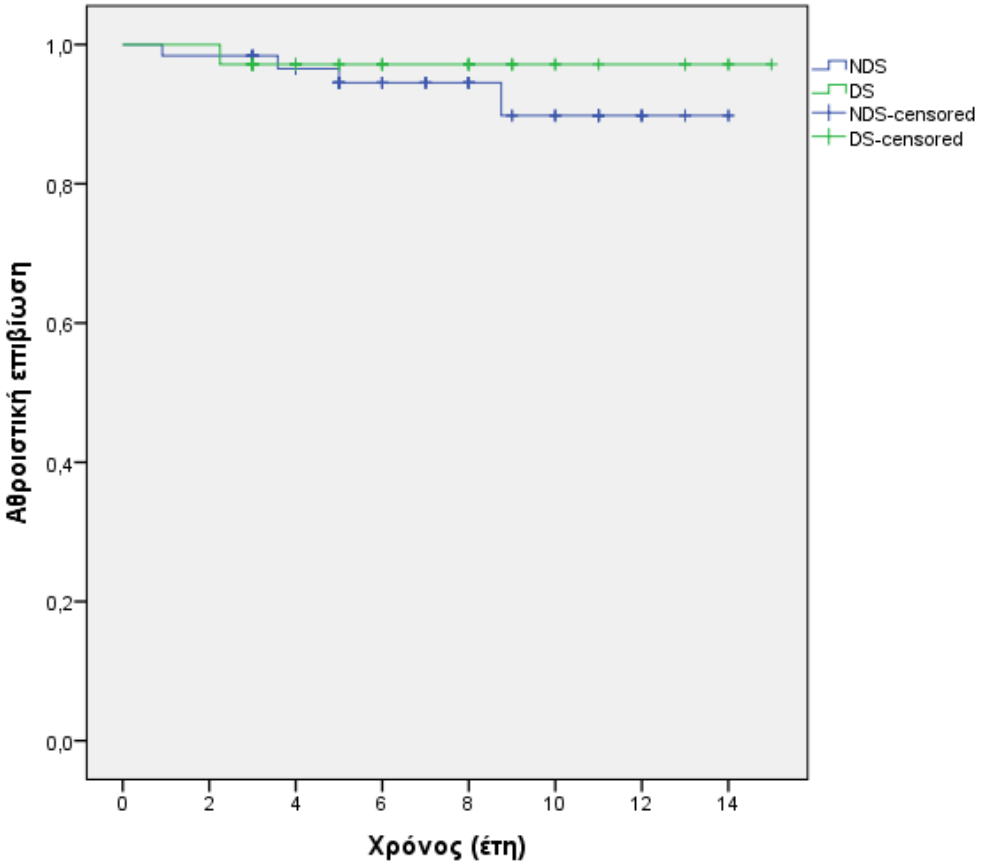
Πίνακας 5.11. *Ποσοστά επιβίωσης των ασθενών στους YEA/DSA+, YEA/DSA-*

		Ομάδα				P Fisher's exact test
		YEA/DSA+		YEA/DSA-		
		N	%	N	%	
Επιβίωση ασθενών	Όχι	1	2,9	4	6,5	0,651
	Ναι	34	97,1	58	93,5	

Τα ποσοστά επιβίωσης ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες.

Ο μέσος χρόνος επιβίωσης ήταν 14,6 έτη (SE=0,4 έτη) για την ομάδα YEA/DSA+. Αντίστοιχα, για την ομάδα των YEA/DSA- ασθενών ο μέσος χρόνος επιβίωσης ήταν 13,2 έτη (SE=0,4 έτη).

Οι καμπύλες Kaplan-Meier του χρόνου επιβίωσης για κάθε ομάδα δίνονται στο Γράφημα 5.12.



Γράφημα 5.12

Καμπύλες Kaplan-Meier του χρόνου επιβίωσης των ασθενών για τις δύο ομάδες (YEA/DSA+, YEA/DSA-)

Παρόμοια ήταν η επιβίωση των YEA/DSA+ και YEA/DSA- ασθενών (p=0,496).

Στην ομάδα YEA/DSA+ η πιθανότητα επιβίωσης στα 3 έτη ήταν 97,1% (SE=2,8%), στα 5 έτη ήταν 97,1% (SE=2,8%) και στα 7 έτη ήταν 91,7% (SE=2,8%). Στην ομάδα YEA/DSA- η πιθανότητα επιβίωσης στα 3 έτη ήταν 98,4% (SE=1,6%), στα 5 έτη ήταν 96,7% (SE=2,3%) και στα 7 έτη ήταν 94,4% (SE=3,2%).

5.12. Ανάπτυξη *de novo* αντισωμάτων

Από τους ΥΕΑ ανέπτυξαν *de novo* DSAs 13 ασθενείς (13,4%). Από την ομάδα ελέγχου ανέπτυξαν *de novo* DSAs 6 ασθενείς (6,3%).

Τα *de novo* DSAs δε συσχετίσθηκαν με τα επεισόδια οξείας απόρριψης.

Στον Πίνακα 5.12 που ακολουθεί, παρατίθενται συνολικά τα στοιχεία που αφορούν στα επεισόδια οξείας απόρριψης και ανάπτυξης *de novo* DSAs στους ΥΕΑ, στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου, καθώς και στις υπο-ομάδες ΥΕΑ/DSA+ και ΥΕΑ/DSA-.

Πίνακας 5.12. *Στοιχεία που αφορούν στα επεισόδια οξείας απόρριψης και ανάπτυξης de novo DSAs στους ΥΕΑ, στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου, καθώς και στις υπο-ομάδες ΥΕΑ/DSA+ και ΥΕΑ/DSA-*

Ασθενείς	de novo HLA-DSA	Επεισόδια ΟΑ	Τύπος ΟΑ		
	N (%)	N (%)	ABMR	ACMR	Μικτού τύπου
ΟΕ N=96	●6 (6.3)	6 (6.3)	1 (1.0)	4 (4.2)	1 (1.04)
***ΥΕΑ DSA – N=62**	7 (11.3%)	**‡4 (6.5)**	2 (3.2)	**ᵛ2 (3.2)**	0
***ΥΕΑ DSA + N=35**	●6 (17.1%)	**‡8 (22.9)**	3 (8.6)	**ᵛ5 (14.3)**	0
Σύνολο ΥΕΑ N=97	13 (13.4%)	12 (12.4)	5 (5.2)	7 (7.2)	0

ΟΕ : Ομάδα Ελέγχου ΟΑ: Οξεία Απόρριψη
*DSA την ημέρα της μεταμόσχευσης
‡ p=0.025 (Fisher exact p two- tailed)
ᵛ p=0.056 (Fisher exact p one- tailed)
●p=0.02 (Fisher exact p two- tailed)

Οι YEA/DSA+ ανέπτυξαν σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό *de novo* DSAs σε σχέση με την ΟΕ.

Αυτή η διαφορά δεν είναι στατιστικά σημαντική στις δύο υπο-ομάδες YEA(YEA/DSA+, YEA/DSA-).

5.13. Αποτελέσματα κατόπιν πολυμεταβλητής ανάλυσης – Cox

5.13.1. Επιβίωση μοσχεύματος

Έγινε πολυμεταβλητή ανάλυση με μοντέλα Cox για την επιβίωση του μοσχεύματος στους YEA.

Σαν ανεξάρτητες μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν : το φύλο του λήπτη, η ηλικία του, ο χρόνος ψυχρής ισχαιμίας, η DGF, η κρεατινίνη ορού, η eGFR και το λεύκωμα ούρων του 24ωρου το 1^{ο} έτος, τα επεισόδια οξείας απόρριψης, τα pre-DSAs και η ανάπτυξη *denovo* αντισωμάτων.

Με τη μέθοδο διαδοχικής ένταξης-αφαίρεσης βρέθηκαν τα αποτελέσματα του παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 5.13. *Πολυμεταβλητή ανάλυση με μοντέλα Cox για την επιβίωση του μοσχεύματος στους YEA*

	HR (95% ΔΕ)$^{+}$	P
eGFR το 1ο έτος	0,94 (0,90 - 0,98)	**0,002**

$^{+}$σχετικός κίνδυνος (95% διάστημα εμπιστοσύνης)

Μόνο οι τιμές eGFR στο 1ο έτος βρέθηκαν να σχετίζονται σημαντικά με την επιβίωση του μοσχεύματος. Συγκεκριμένα, υψηλότερες τιμές eGFR στο 1ο έτος σχετίζονταν με σημαντικά μικρότερο κίνδυνο απώλειας του μοσχεύματος.

5.13.2. Επιβίωση ασθενών

Έγινε πολυμεταβλητή ανάλυση με μοντέλα Cox για την επιβίωση των ΥΕΑ.

Σαν ανεξάρτητες μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν το φύλο του λήπτη, η ηλικία του, η διάρκεια σε κάθαρση, η ύπαρξη λοιμώξεων που χρήσουν νοσηλεία, τα επεισόδια απόρριψης, η ύπαρξη μικροβιαιμίας, καρδιαγγειακών συμβάντων, νεοπλάσματος και σακχαρώδη διαβήτη.

Με τη μέθοδο διαδοχικής ένταξης-αφαίρεσης βρέθηκαν τα αποτελέσματα του Πίνακα 5.14 που ακολουθεί.

Πίνακας 5.14. *Πολυμεταβλητή ανάλυση με μοντέλα Cox για την επιβίωση των ΥΕΑ*

	HR (95% ΔΕ)[+]	P
Διάρκεια σε κάθαρση	1,20 (1,01 - 1,43)	**0,046**

[+]σχετικός κίνδυνος (95% διάστημα εμπιστοσύνης)

Μόνο ο χρόνος παραμονής σε εξωνεφρική κάθαρση βρέθηκε να σχετίζεται σημαντικά με την επιβίωση των ασθενών. Ο αυξημένος χρόνος παραμονής σε εξωνεφρική κάθαρση συσχετίσθηκε με μειωμένη επιβίωση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6ο

ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

6.1. Συζήτηση

Η μεταμόσχευση αποτελεί τη βέλτιστη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Ωστόσο, ένας σημαντικός ανοσολογικός φραγμός στην επιτυχή έκβαση της μεταμόσχευσης είναι η παρουσία ευαισθητοποίησης στους υποψήφιους προς μεταμόσχευση λήπτες.

Αν και έχουν περάσει περισσότερα από 50 χρόνια από τότε που αναγνωρίσθηκε η σημασία των προσχηματισμένων αντι –HLA αντισωμάτων σε έναν υποψήφιο λήπτη νεφρικού μοσχεύματος, καθώς και η σημασία των ειδικών έναντι στον δότη αντισωμάτων, η ευαισθητοποίηση παραμένει μέχρι σήμερα ένα σημαντικό πρόβλημα στη μεταμόσχευση.

Δύο μείζονα προβλήματα που ανακύπτουν από την ευαισθητοποίηση και αφορούν στη μεταμόσχευση των υπερευαισθητοποιημένων ασθενών (ΥΕΑ) είναι η εξαιρετικά μικρή πιθανότητα ανεύρεσης ενός συμβατού δότη ώστε να πραγματοποιηθεί η μεταμόσχευση, αλλά ακόμη και όταν επιτευχθεί, η αρνητική επίδραση του υψηλού ανοσολογικού κινδύνου στην έκβαση αυτής. Ως εκ τούτου, οι μεγαλύτερες προκλήσεις στη μεταμόσχευση των ΥΕΑ είναι η έγκαιρη μεταμόσχευσή τους, ώστε να αποφευχθεί η παραμονή τους επί μακρόν στο μητρώο αναμονής, αλλά και η διενέργεια μίας ασφαλούς για τους ασθενείς αυτούς μεταμόσχευση, ώστε να αποφευχθούν επεισόδια οξείας απόρριψης.

Στον διεθνή χώρο, αρκετά μεταμοσχευτικά κέντρα έχουν προτείνει προγράμματα κατανομής των νεφρικών μοσχευμάτων, καθώς και προγράμματα απευαισθητοποίησης των ΥΕΑ, ώστε να καταστεί δυνατό να μεταμοσχευθεί η ιδιαίτερη αυτή ομάδα ασθενών, η οποία σημειωτέον, στο παρελθόν, είχε ελάχιστη πιθανότητα να βρει συμβατό μόσχευμα. Πολλά μεταμοσχευτικά κέντρα εφαρμόζουν στους ΥΕΑ που βρίσκονται στο μητρώο αναμονής προς μεταμόσχευση πρωτόκολλα απευαισθητοποίησης τα οποία περιλαμβάνουν συνεδρίες πλασμαφαίρεσης, ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης, μονοκλωνικών αντισωμάτων και της ενδοπεπτιδάσης imlifidase [**490-492, 494-497**]. Ωστόσο, θα πρέπει να ληφθεί υπόψηότι αυτή η θεραπευτική προσέγγιση προϋποθέτει ισχυρή ανοσοκαταστολή, επομένως συσχετίζεται με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων και επιπλοκών [**218, 505**], ενώ επιπρόσθετα, αποτελεί μία χρονοβόρα διαδικασία με υψηλό κόστος. Αξιοσημείωτο δε, είναι το γεγονός ότι, μετά τη διακοπή της θεραπείας η συνήθης εξέλιξη είναι η αύξηση των αντι-HLA αντισωμάτων ξανά σε υψηλούς τίτλους. Επομένως, η θεραπευτική αυτή προσέγγιση για τον συγκεκριμένο ασθενή στον οποίο χορηγείται, προϋποθέτει τη διαθεσιμότητα ενός κατάλληλου για αυτόν τον ασθενή υποψήφιου ζώντα δότη. Στην αντίθετη περίπτωση, αποτελεί προϋπόθεση, η ύπαρξη ενός σταθερά υψηλού αριθμού αποβιωσάντων δοτών προκειμένου να ανευρεθεί έγκαιρα κατάλληλος δότης, ώστε ο υποψήφιος υπερευαισθητοποιημένος λήπτης να προχωρήσει άμεσα σε μεταμόσχευση.

Ακολουθώντας ως παράδειγμα την προηγηθείσα διεθνή εμπειρία στρατηγικών κατανομής νεφρικών μοσχευμάτων και συγκεκριμένα της Eurotransplant, το 2004 οργανώθηκε για πρώτη φορά στην Ελλάδα το πρόγραμμα προτεραιότητας των υπερευαισθητοποιημένων υποψήφιων ληπτών στο Μητρώο Αναμονής για μεταμόσχευση νεφρού από αποβιώσαντα δότη. Έως τότε, ο ρυθμός

μεταμόσχευσης αυτών των ασθενών ήταν εξαιρετικά μειωμένος και σε συνδυασμό με τον πολύ χαμηλό αριθμό, συγκριτικά με άλλες χώρες, των διαθέσιμων μοσχευμάτων, η πραγματοποίηση μεταμόσχευσης σε αυτόν τον πληθυσμό αποτελούσε ένα σπάνιο γεγονός. Αυτοί οι παράγοντες στάθηκαν καθοριστικοί και για τον ορισμό της υπερευαισθητοποιησης στη χώρα μας. Ως υπερευαισθητοποιημένος, χαρακτηρίζεται ο ασθενής με PRAs>70%, τάξης I ή τάξης II, σε αντίθεση με άλλα κέντρα που έχουν καθιερώσει υψηλότερους τίτλους, όπως το Eurotransplantregistry που έχει καθορίσει το ποσοστό >85%. Σε αντίθεση με το πρόγραμμα της Eurotransplant, σύμφωνα με το οποίο προϋπόθεση για την ένταξη των ΥΕΑ στο πρόγραμμα είναι η παραμονή τους σε πρόγραμμα εξωνεφρικής κάθαρσης τουλάχιστον για δύο έτη, οι ΥΕΑ στη χώρα μας αποκτούν προτεραιότητα στην επιλογή για έναν υποψήφιο αποβιώσαντα δότη άμεσα με την ένταξή τους στο μητρώο.

Στη μελέτη μας δείξαμε εξαιρετικά αποτελέσματα από τη μεταμόσχευση ενός σημαντικού αριθμού ΥΕΑ, συνολικά 97 ασθενείς. Οι ασθενείς αυτοί συγκρίθηκαν με 96 ασθενείς, μη ευαισθητοποιημένους ή με παρουσία χαμηλής ευαισθητοποίησης, PRAs 0 (0-5)%, διάμεσος (ενδ. εύρος). Η πλειοψηφία τους ήταν γυναίκες (70,1%), όπως έχει παρατηρηθεί και σε διεθνείς μελέτες [**506, 507**]. Αυτή η υπεροχή των γυναικών στους ΥΕΑ φαίνεται να είναι αποτέλεσμα της ευαισθητοποίησής τους εξαιτίας κυήσεων [**460, 461**].

Ένας σημαντικός παράγοντας, ο οποίος συνέβαλλε στην ασφαλή διενέργεια της μεταμόσχευσης, ήταν η διαδικασία επιλογής των ασθενών.

Σε αυτό το σημείο, θα πρέπει να αναφερθεί ότι όλοι οι ασθενείς, που είναι εγγεγραμμένοι στο Μητρώο Αναμονής του Κέντρου μας, βρίσκονται υπό διαρκή αξιολόγηση του προμεταμοσχευτικού τους ελέγχου. Ιδιαίτερα οι ΥΕΑ αξιολογούνται σε σταθερή ετήσια βάση, ενώ το ανοσολογικό τους προφίλ εκτιμάται από το Εθνικό

Κέντρο Ιστοσυμβατότητας ανά τρεις μήνες. Οι επαναλαμβανόμενες εκτιμήσεις των αντι-HLA αντισωμάτων με τις σύγχρονες μεθόδους που ήδη περιγράφηκαν επιτρέπουν την κατάλληλη αξιολόγηση της ανοσολογικής κατάστασης των ασθενών.

Σε κάθε ΥΕΑ ο οποίος προέκυπτε μέσω της διαδικασίας επιλογής ως υποψήφιος λήπτης για έναν αποβιώσαντα δότη, διενεργήθηκε εικονικό (virtual) crossmatch. Το virtual crossmatch (VXM) «εξασφαλίζει» το γεγονός ότι δεν θα κληθούν άσκοπα ασθενείς στους οποίους αναμένεται θετική δοκιμασία διασταύρωσης. Η διενέργεια ενός VXM έχει αποδειχθεί εξαιρετικά χρήσιμη στην κατανομή των νεφρικών μοσχευμάτων και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη μείωση του χρόνου ψυχρής ισχαιμίας και κατά συνέπεια, στη εμφάνιση καθυστερημένης λειτουργίας του μοσχεύματος [**508, 509**]. Ορισμένα μεταμοσχευτικά κέντρα χρησιμοποιούν το VXM ως μοναδική μέθοδο για την απόφαση στην πραγματοποίηση της μεταμόσχευσης [**510, 511**].

Επιλέχθηκαν να κληθούν για διενέργεια ιστικής δοκιμασίας διασταύρωσης ασθενείς με αρνητικό VXM, δηλαδή, ασθενείς οι οποίοι παρουσίαζαν DSAs με MFI<3000, στην πιο πρόσφατη μέτρηση.

Είναι γεγονός ότι, η παράμετρος MFI αποτελεί μία ημι-ποσοτική μέτρηση του αντισώματος, το οποίο δεσμεύεται σε μικροσφαιρίδια, κεκαλυμμένα με κεκαθαρμένα HLA τάξης I ή τάξης II αντιγόνα. Και παρά το ότι μία υψηλή MFI ερμηνεύεται ως αυξημένη ένταση του αντισώματος αυτό δεν αντιπροσωπεύει πάντα την πραγματικότητα**.** Επιπλέον, αρκετοί παράγοντες, όπως η υψηλή συγκέντρωση του αντισώματος, η παρουσία IgM ή/και του συμπληρώματος στο δείγμα ορού, μπορούν να παρέμβουν με φαινόμενο προζώνης επηρεάζοντας το τελικό αποτέλεσμα [**512, 513**].

Αυτό που πρέπει να ληφθεί υπόψη είναι ότι για διαφορετικά HLA αντιγόνα παρατηρείται σημαντική διαφοροποίηση στα όρια της MFI, η οποία θα διακρίνει τα «σημαντικά» από τα «μη σημαντικά» επίπεδα του αντισώματος. Διαφορές στην αντιγονική έκφραση ή ανοσογονικότητα επηρεάζουν τον βαθμό στον οποίο αλλοαντισώματα θα παραχθούν ως απάντηση της HLA ασυμβατότητας [**514**]. Ως εκ τούτου, ένα ασύμβατο αντιγόνο δεν σημαίνει απαραίτητα ότι θα οδηγήσει στην έναρξη μίας αντισωματικής απάντησης και αντίστροφα, δεν έχουν όλα τα επίπεδα του αντισώματος την ίδια κλινική επίδραση.

Τα αντι – HLA ειδικά αντισώματα έναντι των HLA -C, -DP, -DQ αντιγόνων φαίνεται να έχουν μικρή κλινική σημασία ιδίως όταν είναι παρόντα σε χαμηλά επίπεδα, συγκριτικά με τα αντισώματα έναντι των HLA -A, -B, -DR αντιγόνων [**515, 516**].

Συχνά, αξιολογούνται διαφορετικά όρια στην MFI για διαφορετικά αντισώματα [**517, 518**].

Όλοι οι υποψήφιοι λήπτες υποβλήθηκαν σε CDC καθώς και σε FCXM. Είναι γεγονός ότι η διενέργεια ενός FCXM δεν αποτελεί προϋπόθεση για την πραγματοποίηση της μεταμόσχευσης σε αρκετά μεταμοσχευτικά κέντρα [**519**], εφόσον ανιχνεύει χαμηλού τίτλου αντι- HLA αντισώματα, των οποίων η κλινική σημασία έχει αμφισβητηθεί αρκετά στο παρελθόν [**520**]. Είναι ωστόσο πολύ πιθανό, σε ορισμένους ασθενείς, να παρατηρηθεί αρνητικό CDC αλλά θετικό FCXM με τον υποψήφιο δότη τους. Το δεδομένο αυτό, κυρίως σε υποψήφιους ΥΕΑ και μάλιστα ευαισθητοποιημένους κατόπιν ενός ισχυρού αιτίου ευαισθητοποίησης, όπως είναι η προηγηθείσα μεταμόσχευση, ελλοχεύει υψηλό κίνδυνο εμφάνισης επεισοδίου οξείας απόρριψης [**521**]. Για τον λόγο αυτό, είναι περισσότερο ασφαλές, οι ασθενείς υψηλού ανοσολογικού κινδύνου, όπως είναι οι ΥΕΑ, να ελέγχονται πριν τη μεταμόσχευση και

με τις δύο δοκιμασίες [**470**]. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει μειωμένη συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων απόρριψης και καλύτερη επιβίωση μοσχευμάτων με την πραγματοποίηση της μεταμόσχευσης κατόπιν διενέργειας FCXM [**522**].

Όλοι οι ασθενείς μεταμοσχεύθηκαν με αρνητικά CDC/ FCXM. Αυτό δεικνύει ότι, δεν εμφάνιζαν DSAs συνδέοντα invitro το συμπλήρωμα ή στην περίπτωση που είχαν DSAs αυτά υπήρχαν σε χαμηλό τίτλο, επομένως δεν συσχετίζονταν με υψηλό ανοσολογικό κίνδυνο για τη διενέργεια μεταμόσχευσης από τον συγκεκριμένο δότη.

Οι 35 από τους 97 ΥΕΑ παρουσίαζαν προσχηματισμένα DSAs. Η παρουσία προσχηματισμένων DSAs κατά τη μεταμόσχευση έχει συσχετισθεί με εκδήλωση υπεροξείας ή επιταχυνόμενης απόρριψης, αλλά και πρώιμη εμφάνιση ABMR [**472**], με ακόλουθη συνέπεια την απώλεια του νεφρικού μοσχεύματος [**416**].Ωστόσο, δεν μπορεί να παραβλεφθεί το γεγονός ότι δεν έχουν όλα τα DSAs την ίδια κλινική σημασία, επομένως η παρουσία τους δεν δηλώνει απαραίτητα κακή έκβαση. Οι Uffing και συν. σε μία ενδιαφέρουσα αναδρομική μελέτη έδειξαν εξαιρετικά μεσοπρόθεσμα αποτελέσματα από τη μεταμόσχευση ΥΕΑ με DSAs τάξης ΙΙ, στους οποίους φάνηκε όφελος επιβίωσης συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι δεν μεταμοσχεύθηκαν [**523**].

Είναι γεγονός ότι δεν εφαρμόσαμε σε όλους τους ΥΕΑ ακριβώς το ίδιο πρωτόκολλο ανοσοκαταστολής, ενώ δεν πραγματοποιήσαμε σε όλους τους ασθενείς με DSAs θεραπεία απευαισθητοποίησης.

Συγκεκριμένα, χορηγήσαμε Rituximab σε 18 ασθενείς, για τους οποίους ήταν γνωστή η παρουσία των DSAs κατά τη μεταμόσχευση. Σε 11 από τους 18 ασθενείς, στους οποίους η εκτίμηση για τη μετεγχειρητική τους πορεία το επέτρεπε,

πραγματοποιήθηκαν συνεδρίες πλασμαφαίρεσης ή ανοσοπροσρόφησης και χορηγήθηκε ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη.

Στους 17 από τους 35 ασθενείς με DSAs, μας έγινε γνωστό το πλήρες ανοσολογικό τους προφίλ από το Εργαστήριο Ιστοσυμβατότητας, μετά την πρώτη εβδομάδα από τη μεταμόσχευση. Επρόκειτο όμως για ασθενείς οι οποίοι παρουσίαζαν ικανοποιητική μετεγχειρητική πορεία, ώστε δεν κρίθηκε αναγκαία περαιτέρω θεραπευτική παρέμβαση. Ωστόσο, θα πρέπει να αναφερθεί ότι δεν παρατηρήθηκε υπεροχή των ασθενών που έλαβαν Rituximab και/ή αιμαφαίρεση, στην κλινική έκβαση.

Έχουν παρατηρηθεί αντικρουόμενα αποτελέσματα στη διεθνή βιβλιογραφία για τη χορήγησή του Rituximab σε πρωτόκολλα απευαισθητοποίησης στη μεταμόσχευση, ως προς την αποτελεσματικότητά του στην πρόληψη εκδήλωσης AMR και τη βελτίωση της επιβίωσης των μοσχευμάτων**[491, 524**]. Το 2010 οι Loupy και συν. παρουσίασαν ένα πρωτοκόλλο απευαισθητοποίησης σε ευαισθητοποιημένους ασθενείς, το οποίο χορηγείτο άμεσα, από την ημέρα της μεταμόσχευσης και περιελάμβανε συνεδρίες πλασμαφαίρεσης, IVIG, ATG και Rituximab [**493**]. Το 2017, από το ίδιο κέντρο παρουσιάστηκαν τα αποτελέσματα σε 95 ασθενείς όπου εδείχθη ότι στο ένα έτος μετά τη μεταμόσχευση, οι ασθενείς υψηλού ανοσολογικού κινδύνου με DSAs και MFI>3000 παρουσίασαν υψηλά ποσοστά οξείας ABMR συγκριτικά με ασθενείς με χαμηλότερο ανοσολογικό κίνδυνο, δηλαδή DSAs με MFI 500-3000, 39% και 10,3%, αντίστοιχα [**525**].

Αρχικά, το πρωτόκολλό μας περιελάμβανε ανοσοκατασταλτική θεραπεία επαγωγής με Tacrolimus σε συνδυασμό με mTORi. Το συγκεκριμένο ανοσοκατασταλτικό σχήμα χορηγείτο την ίδια χρονική περίοδο σε όλους τους ασθενείς υψηλού ανοσολογικού κινδύνου, δηλαδή στους ΥΕΑ και στους ασθενείς

που μεταμοσχεύονταν με ασυμβατότητα ομάδας αίματος δότη-λήπτη. Οι Cucchiari και συν. σε μία πρόσφατη αναδρομική μελέτη σε 71 υπερευαισθητοποιημένους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος έδειξαν ισοδύναμα κλινικά αποτελέσματα με τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικού σχήματος που περιελάμβανε mTORi/ Tacrolimus συγκριτικά με ανοσοκατασταλτικό σχήμα που περιελάμβανε MPA/ Tacrolimus[**526**].

Από το 2009, το ανοσοκατασταλτικό σχήμα mTORi/Tacrolimus δεν περιλαμβάνεται πλέον στη συνήθη πρακτική μας για εξαρχής χορήγηση στη μεταμόσχευση.

Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην εμφάνιση καθυστερημένης λειτουργίας μοσχεύματος(DGF) μεταξύ των ΥΕΑ (47,9 %) και των ασθενών της ομάδας ελέγχου (45,7 %) (p=0.770).

Οι ΥΕΑ εκδήλωσαν περισσότερα επεισόδια οξείας απόρριψης, συγκεκριμένα, 12 (12,4%), κυρίως επεισόδια απόρριψης μέσω αντισωμάτων (AMR), χωρίς όμως σημαντική διαφορά συγκριτικά με τα 6 (6,3%) επεισόδια απόρριψης των ασθενών της ομάδας ελέγχου.

Μία ΥΕΑ, μεταμοσχεύθηκε με αρνητικά CDC/FCXM και θετικό IgMCDCXM. Ήταν και η μοναδική ασθενής που μεταμοσχεύθηκε με θετικό IgMCDCXM. Στη συγκεκριμένη ασθενή, ο έλεγχος για την παρουσία IgM αυτοαντισωμάτων πριν τη μεταμόσχευση ήταν αρνητικός, ενώ δεν παρουσίαζε ειδικά έναντι στον δότη αντισώματα. Με τα δεδομένα αυτά, καθώς και με το γεγονός ότι επί απουσίας DSAs θετικό IgMCDCXM δεν αποτελεί απόλυτη αντένδειξη για μεταμόσχευση [**527**], σύμφωνα με διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα, η ασθενής υπεβλήθη σε μεταμόσχευση. Ωστόσο, μετά τη μεταμόσχευση εκδήλωσε επεισόδιο

επιταχυνόμενης απόρριψης, το οποίο οδήγησε σε απώλεια του νεφρικού μοσχεύματος.

Ένα σημαντικό εύρημα ήταν η διαφορά στην εκδήλωση επεισοδίων οξείας απόρριψης στις δύο υπο-ομάδες των YEA. Συγκεκριμένα, οι YEA με προσχηματισμένα DSAs (YEA/DSA+) εκδήλωσαν περισσότερα επεισόδια απόρριψης συγκριτικά με τους YEA ασθενείς χωρίς DSAs (YEA/DSA-) και, σε αντίθεση με ότι θα αναμενόταν, επρόκειτο για επεισόδια κυτταρικού τύπου απόρριψης (22,9% έναντι 6,5%, p=0,025). Βέβαια, όπως έχει δειχθεί στη βιβλιογραφία, οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς με DSAs παρουσιάζουν πιο συχνά απόρριψη κυτταρικού τύπου αντί AMR [**528, 529**].

Είναι πιθανό ότι τα αντισώματα και/ή τα Β κύτταρα που παράγουν αντισώματα ενεργοποιούν μηχανισμούς Τ κυτταρικής ανοσολογικής απόκρισης [**529**]. Ασθενείς που έχουν ευαισθητοποιηθεί σε ξένα HLA αντιγόνα, όπως οι YEA παρουσιάζουν υψηλής συγγένειας αλλοδραστικά Τ κύτταρα μνήμης, που αυξάνουν την έκφραση χημειοκινών και μορίων προσκόλλησης και επάγουν φαινόμενο απόρριψης.

Κάτι που παρατηρήθηκε ήταν ότι οι YEA/DSA- είχαν καλύτερη νεφρική λειτουργία στους 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση συγκριτικά με τους YEA/DSA+. Ενδεχομένως, αυτό μπορεί να αποτελεί συνέπεια της αυξημένης επίπτωσης επεισοδίων απόρριψης στους YEA/DSA+, χωρίς να μπορεί κανείς να αποκλείσει και την παρουσία κάποιου βαθμού φλεγμονής στο νεφρικό μόσχευμα. Επιπλέον, η προσπάθεια διατήρησης της στάθμης του Tacrolimus σε υψηλότερα επίπεδα το πρώτο διάστημα μετά τη μεταμόσχευση στους YEA/DSA+ και η πιθανή νεφροτοξικότητα, θα μπορούσε να αποτελέσει μία επιπρόσθετη εξήγηση.

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην εμφάνιση λοιμώξεων, νεοπλασιών και σοβαρών επιπλοκών μεταξύ των ομάδων.

Ανάπτυξη *de novo* DSAs παρατηρήθηκε και στις δύο ομάδες ασθενών. Παρά το ότι περισσότεροι ΥΕΑ ανέπτυξαν *de novo* DSAs συγκριτικά με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Είναι γεγονός ότι στην ομάδα των ΥΕΑ υπήρχαν 35 ασθενείς με προσχηματισμένα ειδικά στο μόσχευμα αντισώματα, οι οποίοι παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό *de novo* DSAs σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (p=0,02). Οι υπόλοιποι 62 ΥΕΑ δεν είχαν καμία διαφορά με την ομάδα ελέγχου στην ανάπτυξη *de novo* DSAs.

Σε προηγούμενες μελέτες έχει αποδειχθεί ότι, η ευαισθητοποίηση ασθενών πριν τη μεταμόσχευση σε HLA τρίτων δοτών, δηλαδή όχι του δότη τους αλλά third party HLA, δεν συσχετίζεται με μεγαλύτερη ανάπτυξη *de novo* DSAs μετά τη μεταμόσχευση, συγκριτικά με την ανάπτυξη *de novo* DSAs μη ευαισθητοποιημένων μεταμοσχευμένων ασθενών [**530, 531**].

Δεν διέφεραν τα ποσοστά επιβίωσης των μοσχευμάτων μεταξύ των ομάδων. Επιπρόσθετα, σε όλες τις ομάδες των ασθενών, η επιβίωση των μοσχευμάτων δεν συσχετίσθηκε με τα επεισόδια απόρριψης.

Είναι γεγονός ότι οι ΥΕΑ μεταμοσχεύθηκαν με καλύτερη συμβατότητα στα HLA τάξης ΙΙ αντιγόνα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (p=0,01). Αυτό, εν μέρει, οφείλεται στον τρόπο επιλογής τους για τη μεταμόσχευση, εφόσον μία προϋπόθεση για τη διενέργεια μεταμόσχευσης των ΥΕΑ από αποβιώσαντα δότη είναι η παρουσία τουλάχιστον ενός κοινού HLA-DR αντιγόνου μεταξύ λήπτη-δότη. Η συμβατότητα στα HLA-DR αντιγόνα έχει συσχετισθεί με καλύτερη επιβίωση των μοσχευμάτων και υπερτερεί έναντι της συμβατότητας στα HLA τάξης Ι αντιγόνα, ως προς την

εμφάνιση επεισοδίων απόρριψης και επιβίωσης των μοσχευμάτων [**532-534**]. Επιπλέον, είναι γνωστό ότι, ασθενείς που λαμβάνουν νεφρικό μόσχευμα με συμβατότητα στα HLA τάξης II αντιγόνα αναπτύσσουν σε σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό *de novo* DSAs συγκριτικά με ασθενείς που μεταμοσχεύονται με μόσχευμα ασύμβατο στα HLA τάξης II αντιγόνα [**530, 531**].

Οι ΥΕΑ θεωρούνται ασθενείς υψηλού κινδύνου, οι οποίοι σε αρκετές μελέτες εμφανίζουν χαμηλά ποσοστά επιβίωσης, συγκριτικά με μη ευαισθητοποιημένους λήπτες. «Παραδοσιακά», λαμβάνουν ισχυρή ανοσοκαταστολή με εφαρμογή πρωτοκόλλων απευαισθητοποίησης, ενώ ήδη βρίσκονται υπό εξωνεφρική κάθαρση, προκειμένου να ανευρεθεί κατάλληλος για αυτούς αποβιώσας δότης και αρκετοί, δεν μεταμοσχεύονται ποτέ. Για τον λόγο αυτό, τίθεται το ερώτημα από ερευνητές που ασχολούνται με το αντικείμενο της μεταμόσχευσης εάν η επιβίωσή τους μετά τη μεταμόσχευση θα πρέπει να συγκριθεί με την επιβίωση ασθενών που βρίσκονται σε πρόγραμμα εξωνεφρικής κάθαρσης, εφόσον η εναλλακτική επιλογή τους στην περίπτωση που δεν υπάρχει κατάλληλος ζων δότης είναι η παραμονή σε εξωνεφρική κάθαρση.

Στη μελέτη μας διαπιστώσαμε ότι τα ποσοστά επιβίωσης δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων. Μία εξήγηση θα μπορούσε να είναι ο χρόνος παραμονής στην εξωνεφρική κάθαρση, ο οποίος ήταν σημαντικά μικρότερος στους ΥΕΑ, δεδομένου ότι, η μακρά παραμονή σε εξωνεφρική κάθαρση έχει συσχετισθεί με μειωμένα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών μετά τη μεταμόσχευση [**535**].

Το πρόγραμμα προτεραιότητας των ΥΕΑ στην επιλογή των υποψηφίων ληπτών σε συνδυασμό με την εφαρμογή του πρωτοκόλλου της μη αποδεκτής ασυμβατότητας επιτρέπει τη γρήγορη και ασφαλή μεταμόσχευσή τους, χωρίς

ιδιαίτερες επιπλοκές, αποφεύγοντας τους παρατεταμένους χρόνους παραμονής στην εξωνεφρική κάθαρση και τη νοσηρότητα που αυτοί συνεπάγονται.

6.2. Συμπεράσματα

Οι υπερευαισθητοποιημένοι υποψήφιοι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος έχουν εξαιρετικά μικρή πιθανότητα ανεύρεσης ενός HLA συμβατού δότη και ως εκ τούτου παραμένουν επί μακρόν στο Μητρώο Αναμονής, γεγονός το οποίο συσχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών ακόμη και μετά τη μεταμόσχευση. Διεθνώς, η προσπάθεια επίλυσης του προβλήματος της μεταμόσχευσης αυτής της ιδιαίτερης ομάδας ασθενών γίνεται με δύο θεραπευτικές προσεγγίσεις. Η πρώτη προσέγγιση είναι φαρμακολογική, αφορά κυρίως μεταμόσχευση από ζώντα δότη και πραγματοποιείται κατόπιν εφαρμογής πρωτοκόλλων απευαισθητοποίησης και η δεύτερη είναι βιολογική και στηρίζεται στην επιλογή δότη με «ξένα» HLA στα οποία το ανοσολογικό σύστημα του λήπτη δεν έχει ανοσολογική μνήμη. Η δεύτερη προσέγγιση εφαρμόζεται στο Κέντρο μας για τη μεταμόσχευση ΥΕΑ με το πρόγραμμα των μη αποδεκτών ασύμβατων αντιγόνων στην επιλογή του κατάλληλου αποβιώσαντα δότη.

Στην παρούσα μελέτη αξιολογήσαμε τα αποτελέσματα της μεταμόσχευσης 97 ΥΕΑ με το πρόγραμμα προτεραιότητας στην επιλογή των υποψήφιων ληπτών προς μεταμόσχευση από αποβιώσαντα δότη σε συνδυασμό με την εφαρμογή του πρωτοκόλλου των μη αποδεκτών ασυμβατοτήτων. Το πρόγραμμα παρουσιάζει όπως δείξαμε, σημαντικά πλεονεκτήματα: (α) επιτρέπει την έγκαιρη μεταμόσχευση των ασθενών, μειώνοντας σημαντικά τον χρόνο παραμονής στην εξωνεφρική κάθαρση, (β) παρέχει τη δυνατότητα στον λήπτη μίας ασφαλούς μεταμόσχευσης, ως εκ τούτου,

δεν απαιτείται υψηλή ανοσοκαταστολή με ισχυρούς φαρμακευτικούς παράγοντες και (γ) επιτυγχάνοντας μεταμόσχευση με ελάχιστο ανοσολογικό κίνδυνο στους ασθενείς αυτούς, επιφέρει μακροπρόθεσμα αποτελέσματα ισοδύναμα με αυτά των μη ευαισθητοποιημένων ληπτών.

Επιπλέον, η διενέργεια ενός εικονικού-virtual crossmatch μειώνει σημαντικά τη χρονική διάρκεια της προμεταμοσχευτικής αξιολόγησης και επιτυγχάνει αξιοσημείωτη μείωση στους χρόνους ψυχρής ισχαιμίας.

Ωστόσο, κρίνεται σκόπιμο να επισημανθεί ότι, η παρουσία των αντι – HLA αντισωμάτων σε έναν ασθενή είναι μία δυναμική διαδικασία που παρουσιάζει μεταβολές στον χρόνο. Η κατάλληλη και συστηματική ανίχνευσή τους και η προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών συμβάλλουν καταλυτικά στην επιτυχή έκβαση της μεταμόσχευσης των ΥΕΑ.

.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Carrel A. La technique operatoire des anastomosis vasculaires, et la transplantation des visceres. *Lyon Med.* 1902;98:859-864.
2. Dutkowski P, de Rougemont O, Clavien PA. Alexis Carrel: genius, innovator and ideologist. *Am J Transplant.* 2008;8(10):1998-2003. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02364.x. Epub 2008 Aug 22. PMID: 18727692.
3. Deschamps JY, Roux FA, Saï P, Gouin E. History of xenotransplantation. *Xenotransplantation.* 2005;12(2):91-109. doi: 10.1111/j.1399-3089.2004.00199.x. PMID: 15693840.
4. Toledo-Pereyra LH, Lopez-Neblina F. Xenotransplantation: a view to the past and an unrealized promise to the future. *Exp Clin Transplant.* 2003;1(1):1-7. PMID: 15859901.
5. Matevossian E, Kern H, Hüser N, Doll D, Snopok Y, Nährig J, Altomonte J, Sinicina I, Friess H, Thorban S. Surgeon Yurii Voronoy (1895-1961) - a pioneer in the history of clinical transplantation: in memoriam at the 75th anniversary of the first human kidney transplantation. *Transpl Int.* 2009;22(12):1132-9. doi: 10.1111/j.1432-2277.2009.00986.x. PMID: 19874569.
6. Medawar PB. The behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits: A report to the War Wounds Committee of the Medical Research Council. *J Anat.* 1944;78(Pt 5):176-99. PMID: 17104960; PMCID: PMC1272490.
7. Warshofsky F. *The rebuilt man: the story of spare-parts surgery*. New York: Crowell, 1965.
8. Μπούρα Π. *Κλινική Ανοσολογία* (3η έκδ.). University Studio Press, 2015.
9. Παυλάτου Μ. *Ανοσολογία.* Αθήνα: Λίτσας, 2005.
10. Game DS, Lechler RI. Pathways of allorecognition: implications for transplantation tolerance. *Transpl Immunol*. 2002;10(2-3):101-8. doi: 10.1016/s0966-3274(02)00055-2. PMID: 12216939.
11. Hernandez-Fuentes MP, Baker RJ, Lechler RI. The alloresponse. *Rev Immunogenet.* 1999;1(3):282-96. PMID: 11256420.

12. Morath C, Zeier M, Döhler B, Opelz G, Süsal C. ABO-Incompatible Kidney Transplantation. *Front Immunol.* 2017;8:234. doi: 10.3389/fimmu.2017.00234. PMID: 28321223; PMCID: PMC5338156.
13. Opelz G, Morath C, Süsal C, Tran TH, Zeier M, Döhler B. Three-year outcomes following 1420 ABO-incompatible living-donor kidney transplants performed after ABO antibody reduction: results from 101 centers. *Transplantation.* 2015;99(2):400-4. doi: 10.1097/TP.0000000000000312. PMID: 25050471.
14. Terasaki PI, ed. *History of HLA. Ten Recollections*. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 1990.
15. Beck S, Trowsdale J. The human major histocompatability complex: lessons from the DNA sequence. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2000;1:117-37. doi: 10.1146/annurev.genom.1.1.117. PMID: 11701627.
16. Bjorkman PJ, Parham P. Structure, function, and diversity of class I major histocompatibility complex molecules. *Annu Rev Biochem.* 1990;59:253-88. doi: 10.1146/annurev.bi.59.070190.001345. PMID: 2115762.
17. Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA, Geraghty DE, Hansen JA, Hurley CK, Mach B, Mayr WR, Parham P, Petersdorf EW, Sasazuki T, Schreuder GM, Strominger JL, Svejgaard A, Terasaki PI, Trowsdale J. Nomenclature for factors of the HLA system, 2004. *Tissue Antigens.* 2005;65(4):301-69. doi: 10.1111/j.1399-0039.2005.00379.x. PMID: 15787720.
18. Dausset J. Iso-leuco-anticorps [Iso-leuko-antibodies]. *Acta Haematol.* 1958;20(1-4):156-66. French. doi: 10.1159/000205478. PMID: 13582558.
19. Snell GD. The Nobel Lectures in Immunology. Lecture for the Nobel Prize for Physiology or Medicine, 1980: Studies in histocompatibility. *Scand J Immunol.* 1992;36(4):513-26. doi: 10.1111/j.1365-3083.1992.tb03218.x. PMID: 1411297.
20. Bose B, Johnson DW, Campbell SB. Transplantation Antigens and Histocompatibility Matching, Current Issues and Future Direction in Kidney Transplantation, Thomas Rath, IntechOpen, DOI: 10.5772/54738. Available from: https://www.intechopen.com/books/current-issues-and-future-direction-in-kidney-transplantation/transplantation-antigens-and-histocompatibility-matching.

21. Choo SY. The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei Med J.* 2007;48(1):11-23. doi: 10.3349/ymj.2007.48.1.11. PMID: 17326240; PMCID: PMC2628004.
22. Daar AS, Fuggle SV, Fabre JW, Ting A, Morris PJ. The detailed distribution of HLA-A, B, C antigens in normal human organs. *Transplantation.* 1984;38(3):287-92. doi: 10.1097/00007890-198409000-00018. PMID: 6591601.
23. AbbasA, LichtmanA. *Βασική Ανοσολογία*. Πασχαλίδης, 2004.
24. Dausset J. The major histocompatibility complex in man. *Science.* 1981;213(4515):1469-74. doi: 10.1126/science.6792704. PMID: 6792704.
25. Stern LJ, Wiley DC. Antigenic peptide binding by class I and class II histocompatibility proteins. *Structure.* 1994;2(4):245-51. doi: 10.1016/s0969-2126(00)00026-5. PMID: 8087551.
26. Colonna M, Brooks EG, Falco M, Ferrara GB, Strominger JL. Generation of allospecific natural killer cells by stimulation across a polymorphism of HLA-C. *Science.* 1993;260(5111):1121-4. doi: 10.1126/science.8493555. PMID: 8493555.
27. Pascal V, Stulberg MJ, Anderson SK. Regulation of class I major histocompatibility complex receptor expression in natural killer cells: one promoter is not enough! *Immunol Rev.* 2006;214:9-21. doi: 10.1111/j.1600-065X.2006.00452.x. PMID: 17100872.
28. Οικονομίδου Ι. Η Ανοσολογία χθες – σήμερα – αύριο. Μια σύντομη αναδρομή στην εξέλιξη της Ανοσολογίας. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής.* 2011;28(3): 403-14.
29. Filippone EJ, Farber JL. Humoral Immune Response and Allograft Function in Kidney Transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(2):337-47. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.03.033. Epub 2015 May 16. PMID: 25987262.
30. Afzali B, Lechler RI, Hernandez-Fuentes MP. Allorecognition and the alloresponse: clinical implications. Tissue Antigens. 2007 Jun;69(6):545-56. doi: 10.1111/j.1399-0039.2007.00834.x. PMID: 17498264.
31. Goulmy E, Gratama JW, Blokland E, Zwaan FE, van Rood JJ. A minor transplantation antigen detected by MHC-restricted cytotoxic T lymphocytes during graft-versus-host disease. *Nature.* 1983;302(5904):159-61. doi: 10.1038/302159a0. PMID: 6186923.

32. Goulmy E. Minor histocompatibility antigens: from transplantation problems to therapy of cancer. *Hum Immunol*. 2006;67(6):433-8. doi: 10.1016/j.humimm.2006.03.012. Epub 2006 Apr 6. PMID: 16728266.
33. Loveland B, Wang CR, Yonekawa H, Hermel E, Lindahl KF. Maternally transmitted histocompatibility antigen of mice: a hydrophobic peptide of a mitochondrially encoded protein. *Cell*. 1990;60(6):971-80. doi: 10.1016/0092-8674(90)90345-f. PMID: 2317868.
34. Piper KP, McLarnon A, Arrazi J, Horlock C, Ainsworth J, Kilby MD, Martin WL, Moss PA. Functional HY-specific CD8+ T cells are found in a high proportion of women following pregnancy with a male fetus. *Biol Reprod.* 2007;76(1):96-101. doi: 10.1095/biolreprod.106.055426. Epub 2006 Sep 20. PMID: 16988213.
35. Sumitran-Karuppan S, Tyden G, Reinholt F, Berg U, Moller E. Hyperacute rejections of two consecutive renal allografts and early loss of the third transplant caused by non-HLA antibodies specific for endothelial cells. *Transpl Immunol.* 1997;5(4):321-7. doi: 10.1016/s0966-3274(97)80016-0. PMID: 9504155.
36. Schnürch H, Risau W. Expression of tie-2, a member of a novel family of receptor tyrosine kinases, in the endothelial cell lineage. *Development.* 1993;119(3):957-68. PMID: 8187650.
37. Angaswamy N, Tiriveedhi V, Sarma NJ, Subramanian V, Klein C, Wellen J, Shenoy S, Chapman WC, Mohanakumar T. Interplay between immune responses to HLA and non-HLA self-antigens in allograft rejection. *Hum Immunol.* 2013;74(11):1478-85. doi: 10.1016/j.humimm.2013.07.002. Epub 2013 Jul 19. PMID: 23876679; PMCID: PMC3813452.
38. Dragun D, Catar R, Philippe A. Non-HLA antibodies in solid organ transplantation: recent concepts and clinical relevance. *Curr Opin Organ Transplant.* 2013;18(4):430-5. doi: 10.1097/MOT.0b013e3283636e55. PMID: 23838648.
39. Sigdel TK, Sarwal MM. Moving beyond HLA: a review of nHLA antibodies in organ transplantation. *Hum Immunol.* 2013;74(11):1486-90. doi: 10.1016/j.humimm.2013.07.001. Epub 2013 Jul 19. PMID: 23876683; PMCID: PMC5221517.

40. Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. The B7 family revisited. Annu Rev Immunol. 2005;23:515-48. doi: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115611. PMID: 15771580.
41. Li XC, Rothstein DM, Sayegh MH. Costimulatory pathways in transplantation: challenges and new developments. Immunol Rev. 2009;229(1):271-93. doi: 10.1111/j.1600-065X.2009.00781.x. PMID: 19426228.
42. Hricik DE. Transplant immunology and immunosuppression: core curriculum 2015. Am J Kidney Dis. 2015;65(6):956-66. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.01.026. Epub 2015 Apr 21. PMID: 25911314.
43. Wood KJ, Goto R. Mechanisms of rejection: current perspectives. *Transplantation.* 2012;93(1):1-10. doi: 10.1097/TP.0b013e31823cab44. PMID: 22138818.
44. Chikuma S, Imboden JB, Bluestone JA. Negative regulation of T cell receptor-lipid raft interaction by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4. *J Exp Med.* 2003;197(1):129-35. doi: 10.1084/jem.20021646. PMID: 12515820; PMCID: PMC2193802.
45. Masteller EL, Chuang E, Mullen AC, Reiner SL, Thompson CB. Structural analysis of CTLA-4 function in vivo. *J Immunol.* 2000;164(10):5319-27. doi: 10.4049/jimmunol.164.10.5319. PMID: 10799894.
46. Wang D, Matsumoto R, You Y, Che T, Lin XY, Gaffen SL, Lin X. CD3/CD28 costimulation-induced NF-kappaB activation is mediated by recruitment of protein kinase C-theta, Bcl10, and IkappaB kinase beta to the immunological synapse through CARMA1. *Mol Cell Biol.* 2004;24(1):164-71. doi: 10.1128/mcb.24.1.164-171.2003. PMID: 14673152; PMCID: PMC303359.
47. MacLennan IC, Toellner KM, Cunningham AF, Serre K, Sze DM, Zúñiga E, Cook MC, Vinuesa CG. Extrafollicular antibody responses. *Immunol Rev.* 2003;194:8-18. doi: 10.1034/j.1600-065x.2003.00058.x. PMID: 12846803.
48. Sarwal M, Chua MS, Kambham N, Hsieh SC, Satterwhite T, Masek M, Salvatierra O Jr. Molecular heterogeneity in acute renal allograft rejection identified by DNA microarray profiling. *N Engl J Med.* 2003;349(2):125-38. doi: 10.1056/NEJMoa035588. PMID: 12853585.

49. Main JM, Prehn RT. Successful skin homografts after the administration of high dosage X radiation and homologous bone marrow. *J Natl Cancer Inst.* 1955;15(4):1023-9. PMID: 13233946.
50. Murray JE, Merrill JP, Dammin GJ, Dealy JB Jr, Alexandre GW, Harrison JH. Kidney transplantation in modified recipients. *Ann Surg.* 1962;156(3):337-55. doi: 10.1097/00000658-196209000-00002. PMID: 14477464; PMCID: PMC1466189.
51. Hamburger J, Vaysse J, Crosnier J, Auvert J, Lalanne CL, Hopper J. Transplantation of a kidney between nonmonozygotic twins after irradiation of the receiver. Good function at the fourth month. *Presse Med*. 1959;67:1771-5.
52. Schwartz R, Dameshek W. The effects of 6-mercaptopurine on homograft reactions. *J Clin Invest.* 1960;39(6):952-8. doi: 10.1172/JCI104116. PMID: 14444006; PMCID: PMC441842.
53. Hitchings GH, Elion GB. The chemistry and biochemistry of purine analogs. *Ann N Y Acad Sci.* 1954;60(2):195-9. doi: 10.1111/j.1749-6632.1954.tb40008.x. PMID: 14350523.
54. Calne RY. The rejection of renal homografts. Inhibition in dogs by 6-mercaptopurine. *Lancet.* 1960;1(7121):417-8. doi: 10.1016/s0140-6736(60)90343-3. PMID: 13807024.
55. Muntean A, Lucan M. Immunosuppression in kidney transplantation. *Clujul Med.* 2013;86(3):177-80. Epub 2013 Aug 5. PMID: 26527942; PMCID: PMC4462507.
56. Borel JF, Feurer C, Gubler HU, Stähelin H. Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. *Agents Actions.* 1976;6(4):468-75. doi: 10.1007/BF01973261. PMID: 8969.
57. Kostakis AJ, White DJG, Calne RY. Prolongation of rat heart allograft survival by cyclosporin A. *Int Res Commun Syst Med Sci.* 1977;5:280.
58. Calne RY, Rolles K, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC, Craddock GN, Henderson RG, Aziz S, Lewis P. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet.* 1979;2(8151):1033-6. doi: 10.1016/s0140-6736(79)92440-1. PMID: 91781.

59. Starzl TE, Weil R 3rd, Iwatsuki S, Klintmalm G, Schröter GP, Koep LJ, Iwaki Y, Terasaki PI, Porter KA. The use of cyclosporin A and prednisone in cadaver kidney transplantation. *Surg Gynecol Obstet.* 1980;151(1):17-26. PMID: 6992310; PMCID: PMC2727074.
60. Starzl TE, Klintmalm GB, Porter KA, Iwatsuki S, Schröter GP. Liver transplantation with use of cyclosporin a and prednisone. *N Engl J Med.* 1981;305(5):266-9. doi: 10.1056/NEJM198107303050507. PMID: 7017414; PMCID: PMC2772056.
61. Hardinger KL, Bohl DL, Schnitzler MA, Lockwood M, Storch GA, Brennan DC. A randomized, prospective, pharmacoeconomic trial of tacrolimus versus cyclosporine in combination with thymoglobulin in renal transplant recipients. Transplantation. 2005;80(1):41-6. doi: 10.1097/01.tp.0000162980.68628.5a. PMID: 16003231.
62. Johnson C, Ahsan N, Gonwa T, Halloran P, Stegall M, Hardy M, Metzger R, Shield C 3rd, Rocher L, Scandling J, Sorensen J, Mulloy L, Light J, Corwin C, Danovitch G, Wachs M, van Veldhuisen P, Salm K, Tolzman D, Fitzsimmons WE. Randomized trial of tacrolimus (Prograf) in combination with azathioprine or mycophenolate mofetil versus cyclosporine (Neoral) with mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation. *Transplantation.* 2000;69(5):834-41. doi: 10.1097/00007890-200003150-00028. PMID: 10755536.
63. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ.* 2005;331(7520):810. doi: 10.1136/bmj.38569.471007.AE. Epub 2005 Sep 12. PMID: 16157605; PMCID: PMC1246079.
64. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vítko S, Nashan B, Gürkan A, Margreiter R, Hugo C, Grinyó JM, Frei U, Vanrenterghem Y, Daloze P, Halloran PF; ELITE-Symphony Study. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med.* 2007;357(25):2562-75. doi: 10.1056/NEJMoa067411. PMID: 18094377.
65. Knight SR, Russell NK, Barcena L, Morris PJ. Mycophenolate mofetil decreases acute rejection and may improve graft survival in renal transplant recipients when compared with azathioprine: a systematic

review. *Transplantation.* 2009;87(6):785-94. doi: 10.1097/TP.0b013e3181952623. PMID: 19300178.

66. Bentley R. Mycophenolic Acid: a one hundred year odyssey from antibiotic to immunosuppressant. Chem Rev. 2000;100(10):3801-26. doi: 10.1021/cr990097b. PMID: 11749328.
67. Kitchin JE, Pomeranz MK, Pak G, Washenik K, Shupack JL. Rediscovering mycophenolic acid: a review of its mechanism, side effects, and potential uses. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37(3 Pt 1):445-9. doi: 10.1016/s0190-9622(97)70147-6. PMID: 9308561.
68. Vanrenterghem Y. The use of Mycophenolate Mofetil (Cellcept) in renal transplantation. *Nephron.* 1997;76(4):392-9. doi: 10.1159/000190219. PMID: 9274835.
69. Keown P., Häyry, P., Morris, P., Stiller, C, Barker C, Carr L, Gray D. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. *Transplantation.* 1996;61(7):1029-37. PMID: 8623181.
70. Sollinger HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation.* 1995;60(3):225-32. doi: 10.1097/00007890-199508000-00003. PMID: 7645033.
71. Zolezzi M. Mycophenolate Sodium versus Mycophenolate Mofetil: A Review of Their Comparative Features. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2005;16(2):140-5. PMID: 18202489.
72. Mulloy LL, Wright F, Hall ML, Moore M. Simulect (basiliximab) reduces acute cellular rejection in renal allografts from cadaveric and living donors. *Transplant Proc.* 1999;31(1-2):1210-3. doi: 10.1016/s0041-1345(98)02094-6. PMID: 10083541.
73. Lorber MI, Fastenau J, Wilson D, DiCesare J, Hall ML. A prospective economic evaluation of basiliximab (Simulect) therapy following renal transplantation. *Clin Transplant.* 2000;14(5):479-85. doi: 10.1034/j.1399-0012.2000.140506.x. PMID: 11048993.
74. Vézina C, Kudelski A, Sehgal SN. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and

isolation of the active principle. *J Antibiot* (Tokyo). 1975;28(10):721-6. doi: 10.7164/antibiotics.28.721. PMID: 1102508.

75. Sabatini DM. Twenty-five years of mTOR: Uncovering the link from nutrients to growth. *Proc Natl Acad Sci*. 2017;114(45):11818-11825. doi: 10.1073/pnas.1716173114. Epub 2017 Oct 25. PMID: 29078414; PMCID: PMC5692607.
76. Gutierrez-Dalmau A, Campistol JM. Immunosuppressive therapy and malignancy in organ transplant recipients: a systematic review. *Drugs.* 2007;67(8):1167-98. doi: 10.2165/00003495-200767080-00006. PMID: 17521218.
77. Kirchner GI, Meier-Wiedenbach I, Manns MP. Clinical pharmacokinetics of everolimus. *Clin Pharmacokinet.*2004;43(2):83-95. doi: 10.2165/00003088-200443020-00002. PMID: 14748618.
78. Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. Eur J Clin *Pharmacol.* 1992;43(4):329-39. doi: 10.1007/BF02220605. PMID: 1451710.
79. Dimitriu A, Fauci AS. Activation of human B lymphocytes. XI. Differential effects of azathioprine on B lymphocytes and lymphocyte subpopulations regulating B cell function. *J Immunol.* 1978;121(6):2335-9. PMID: 363943.
80. Tiede I, Fritz G, Strand S, Poppe D, Dvorsky R, Strand D, Lehr HA, Wirtz S, Becker C, Atreya R, Mudter J, Hildner K, Bartsch B, Holtmann M, Blumberg R, Walczak H, Iven H, Galle PR, Ahmadian MR, Neurath MF. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *J Clin Invest.* 2003;111(8):1133-45. doi: 10.1172/JCI16432. PMID: 12697733; PMCID: PMC152932.
81. Sakhuja V, Jha V, Ghosh AK, Singh SK, Chugh KS. Low incidence of malignancies following renal transplantation in India. *Nephrology.* 1995;1:301-5.
82. Pollak R, Nishikawa RA, Mozes MF, Jonasson O. Azathioprine-induced leukopenia--clinical significance in renal transplantation. *J Surg Res.* 1980;29(3):258-64. doi: 10.1016/0022-4804(80)90169-9. PMID: 6997622.

83. Trivedi CD, Pitchumoni CS. Drug-induced pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39(8):709-16. doi: 10.1097/01.mcg.0000173929.60115.b4. PMID: 16082282.
84. Attallah N, Goggins M, Nori U, Abouljoud M, Zasuwa G, Venkat KK, Parasuraman R. Comparison of long-term actual renal allograft survival in mycophenolate mofetil and azathioprine-based triple drug immunosuppression protocols. *Transplant Proc.* 2005;37(5):2060-2. doi: 10.1016/j.transproceed.2005.03.009. PMID: 15964338.
85. Allison AC, Eugui EM. The design and development of an immunosuppressive drug, mycophenolate mofetil. *Springer Semin Immunopathol.* 1993;14(4):353-80. doi: 10.1007/BF00192309. PMID: 8322167.
86. Dalal P, Grafals M, Chhabra D, Gallon L. Mycophenolate mofetil: safety and efficacy in the prophylaxis of acute kidney transplantation rejection. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5(1):139-49. doi: 10.2147/tcrm.s3068. Epub 2009 Mar 26. PMID: 19436616; PMCID: PMC2697521.
87. Griesmacher A, Weigel G, Seebacher G, Müller MM. IMP-dehydrogenase inhibition in human lymphocytes and lymphoblasts by mycophenolic acid and mycophenolic acid glucuronide. *Clin Chem.* 1997;43(12):2312-7. PMID: 9439448.
88. Allison AC, Eugui EM. Purine metabolism and immunosuppressive effects of mycophenolate mofetil (MMF). *Clin Transplant.* 1996;10(1 Pt 2):77-84. PMID: 8680053.
89. Smak Gregoor PJ, van Gelder T, Weimar W. Mycophenolate mofetil, Cellcept, a new immunosuppressive drug with great potential in internal medicine. *Neth J Med.* 2000;57(6):233-46. doi: 10.1016/s0300-2977(00)00069-3. PMID: 11099793.
90. Laurent AF, Dumont S, Poindron P, Muller CD. Mycophenolic acid suppresses protein N-linked glycosylation in human monocytes and their adhesion to endothelial cells and to some substrates. *Exp Hematol.* 1996;24(1):59-67. PMID: 8536794.
91. Raab M, Daxecker H, Karimi A, Markovic S, Cichna M, Markl P, Müller MM. In vitro effects of mycophenolic acid on the nucleotide pool and on the expression of adhesion molecules of human umbilical vein endothelial

cells. *Clin Chim Acta.* 2001;310(1):89-98. doi: 10.1016/s0009-8981(01)00527-7. PMID: 11485760.

92. Lang P, Pardon A, Audard V. Long-term benefit of mycophenolate mofetil in renal transplantation. *Transplantation.* 2005;79(3 Suppl):S47-8. doi: 10.1097/01.tp.0000153303.53900.83. PMID: 15699751.
93. Meier-Kriesche HU, Steffen BJ, Hochberg AM, Gordon RD, Liebman MN, Morris JA, Kaplan B. Long-term use of mycophenolate mofetil is associated with a reduction in the incidence and risk of late rejection. *Am J Transplant.* 2003;3(1):68-73. doi: 10.1034/j.1600-6143.2003.30112.x. PMID: 12492713.
94. Wagner M, Earley AK, Webster AC, Schmid CH, Balk EM, Uhlig K. Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(12):CD007746. doi: 10.1002/14651858.CD007746.pub2. PMID: 26633102.
95. Salvadori M, Holzer H, de Mattos A, Sollinger H, Arns W, Oppenheimer F, Maca J, Hall M; ERL B301 Study Groups. Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant.* 2004;4(2):231-6. doi: 10.1046/j.1600-6143.2003.00337.x. PMID: 14974944.
96. Johnston A, He X, Holt DW. Bioequivalence of enteric-coated mycophenolate sodium and mycophenolate mofetil: a meta-analysis of three studies in stable renal transplant recipients. Transplantation. 2006;82(11):1413-8. doi: 10.1097/01.tp.0000242137.68863.89. PMID: 17164710.
97. Chan L, Mulgaonkar S, Walker R, Arns W, Ambühl P, Schiavelli R. Patient-reported gastrointestinal symptom burden and health-related quality of life following conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium. *Transplantation.* 2006;81(9):1290-7. doi: 10.1097/01.tp.0000209411.66790.b3. PMID: 16699457.
98. Kahan BD. Cyclosporine. *N Engl J Med*. 1989;321(25):1725-38. doi: 10.1056/NEJM198912213212507. PMID: 2687689.

99. Wenger RM. Pharmacology of cyclosporin (sandimmune). II. Chemistry. *Pharmacol Rev*. 1990;41(3):243-7. PMID: 2185488.

100. Huai Q, Kim HY, Liu Y, Zhao Y, Mondragon A, Liu JO, Ke H. Crystal structure of calcineurin-cyclophilin-cyclosporin shows common but distinct recognition of immunophilin-drug complexes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(19):12037-42. doi: 10.1073/pnas.192206699. Epub 2002 Sep 6. PMID: 12218175; PMCID: PMC129394.

101. Klee CB, Draetta GF, Hubbard MJ. Calcineurin. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol*. 1988;61:149-200. doi: 10.1002/9780470123072.ch4. PMID: 2833077.

102. Shibasaki F, Price ER, Milan D, McKeon F. Role of kinases and the phosphatase calcineurin in the nuclear shuttling of transcription factor NF-AT4. Nature. 1996;382(6589):370-3. doi: 10.1038/382370a0. PMID: 8684469.

103. Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology*. 2000;47(2-3):119-25. doi: 10.1016/s0162-3109(00)00192-2. PMID: 10878286.

104. Ho S, Clipstone N, Timmermann L, Northrop J, Graef I, Fiorentino D, Nourse J, Crabtree GR. The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. *Clin Immunol Immunopathol.*1996;80(3 Pt 2):S40-5. doi: 10.1006/clin.1996.0140. PMID: 8811062.

105. Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. *N Engl J Med*. 1994;331(6):365-76. doi: 10.1056/NEJM199408113310606. PMID: 7832839.

106. Morris RE. New small molecule immunosuppressants for transplantation: review of essential concepts. *J Heart Lung Transplant*. 1993;12(6 Pt 2):S275-86. PMID: 7508752.

107. Cardenas ME, Muir RS, Breuder T, Heitman J. Targets of immunophilin-immunosuppressant complexes are distinct highly conserved regions of calcineurin A. *EMBO J*. 1995;14(12):2772-83. PMID: 7540976; PMCID: PMC398395.

108. Krämer BK, Montagnino G, Krüger B, Margreiter R, Olbricht CJ, Marcen R, Sester U, Kunzendorf U, Dietl KH, Rigotti P, Ronco C, Hörsch S, Banas B, Mühlbacher F, Arias M; European Tacrolimus versus Ciclosporin

Microemulsion Renal Transplantation Study Group. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin-A in renal transplantation: 7-year observational results. *Transpl Int.* 2016;29(3):307-14. doi: 10.1111/tri.12716. Epub 2015 Dec 11. PMID: 26565071.

109. Calne RY, White DJ, Rolles K, Smith DP, Herbertson BM. Prolonged survival of pig orthotopic heart grafts treated with cyclosporin A. *Lancet.*1978;1(8075):1183-5. doi: 10.1016/s0140-6736(78)90971-6. PMID: 77948.

110. Joy MS, Hogan SL, Thompson BD, Finn WF, Nickeleit V. Cytochrome P450 3A5 expression in the kidneys of patients with calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(7):1963-8. doi: 10.1093/ndt/gfm133. Epub 2007 Mar 29. PMID: 17395652.

111. Xia T, Zhu S, Wen Y, Gao S, Li M, Tao X, Zhang F, Chen W. Risk factors for calcineurin inhibitor nephrotoxicity after renal transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:417-428. doi: 10.2147/DDDT.S149340. PMID: 29535503; PMCID: PMC5836651.

112. Zununi Vahed S, Ardalan M, Samadi N, Omidi Y. Pharmacogenetics and drug-induced nephrotoxicity in renal transplant recipients. *Bioimpacts.* 2015;5(1):45-54. doi: 10.15171/bi.2015.12. Epub 2015 Feb 21. PMID: 25901296; PMCID: PMC4401167.

113. Henny FC, Kleinbloesem CH, Moolenaar AJ, Paul LC, Breimer DD, van Es LA. Pharmacokinetics and nephrotoxicity of cyclosporine in renal transplant recipients. *Transplantation.*1985;40(3):261-5. doi: 10.1097/00007890-198509000-00008. PMID: 3898491.

114. Tedesco D, Haragsim L. Cyclosporine: a review. *J Transplant.* 2012;2012:230386. doi: 10.1155/2012/230386. Epub 2012 Jan 4. PMID: 22263104; PMCID: PMC3259474.

115. Lanese DM, Conger JD. Effects of endothelin receptor antagonist on cyclosporine-induced vasoconstriction in isolated rat renal arterioles. *J Clin Invest*. 1993;91(5):2144-9. doi: 10.1172/JCI116440. PMID: 8486781; PMCID: PMC288216.

116. English J, Evan A, Houghton DC, Bennett WM. Cyclosporine-induced acute renal dysfunction in the rat. Evidence of arteriolar vasoconstriction with

preservation of tubular function. *Transplantation.*1987;44(1):135-41. doi: 10.1097/00007890-198707000-00027. PMID: 3603674.

117. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(2):481-508. doi: 10.2215/CJN.04800908. PMID: 19218475.

118. McMorrow T, Gaffney MM, Slattery C, Campbell E, Ryan MP. Cyclosporine A induced epithelial-mesenchymal transition in human renal proximal tubular epithelial cells. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(10):2215-25. doi: 10.1093/ndt/gfh967. Epub 2005 Jul 19. PMID: 16030052.

119. Chapman JR. Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity-lest we forget. *Am J Transplant.* 2011;11(4):693-7. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03504.x. PMID: 21446974.

120. Ponticelli C. De novo thrombotic microangiopathy. An underrated complication of renal transplantation. *Clin Nephrol.* 2007;67(6):335-40. doi: 10.5414/cnp67335. PMID: 17598367.

121. Ponticelli C, Banfi G. Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. *Transpl Int.* 2006;19(10):789-94. doi: 10.1111/j.1432-2277.2006.00354.x. PMID: 16961769.

122. Verpooten GA, Cools FJ, Van der Planken MG, Bedert LC, Claes R, Van Gaal LF, De Broe ME. Elevated plasminogen activator inhibitor levels in cyclosporin-treated renal allograft recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11(2):347-51. doi: 10.1093/oxfordjournals.ndt.a027265. PMID: 8671791.

123. Lusco MA, Fogo AB, Najafian B, Alpers CE. AJKD Atlas of Renal Pathology: Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis.* 2017;69(5):e21-e22. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.02.003. PMID: 28434526.

124. Feutren G, Mihatsch MJ. Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. International Kidney Biopsy Registry of Cyclosporine in Autoimmune Diseases. *N Engl J Med.* 1992;326(25):1654-60. doi: 10.1056/NEJM199206183262502. PMID: 1588978.

125. Myers BD, Ross J, Newton L, Luetscher J, Perlroth M. Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med.* 1984;311(11):699-705. doi: 10.1056/NEJM198409133111103. PMID: 6382005.

126. Hoorn EJ, Walsh SB, McCormick JA, Zietse R, Unwin RJ, Ellison DH. Pathogenesis of calcineurin inhibitor-induced hypertension. *J Nephrol.* 2012;25(3):269-75. doi: 10.5301/jn.5000174. PMID: 22573529; PMCID: PMC4048819.

127. Deleuze S, Garrigue V, Delmas S, Chong G, Swarcz I, Cristol JP, Mourad G. New onset dyslipidemia after renal transplantation: is there a difference between tacrolimus and cyclosporine? *Transplant Proc.* 2006;38(7):2311-3. doi: 10.1016/j.transproceed.2006.06.125. PMID: 16980075.

128. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2004;4(4):583-95. doi: 10.1046/j.1600-6143.2003.00372.x. PMID: 15023151.

129. Weir MR, Fink JC. Risk for posttransplant Diabetes mellitus with current immunosuppressive medications. *Am J Kidney Dis.* 1999;34(1):1-13. doi: 10.1016/s0272-6386(99)70101-0. PMID: 10401009.

130. Peev V, Reiser J, Alachkar N. Diabetes mellitus in the transplanted kidney. *Front Endocrinol* (Lausanne). 2014;5:141. doi: 10.3389/fendo.2014.00141. PMID: 25221544; PMCID: PMC4145713.

131. Shivaswamy V, Boerner B, Larsen J. Post-Transplant Diabetes Mellitus: Causes, Treatment, and Impact on Outcomes. *Endocr Rev.* 2016;37(1):37-61. doi: 10.1210/er.2015-1084. Epub 2015 Dec 9. PMID: 26650437; PMCID: PMC4740345.

132. Navaneethan SD, Sankarasubbaiyan S, Gross MD, Jeevanantham V, Monk RD. Tacrolimus-associated hypomagnesemia in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2006;38(5):1320-2. doi: 10.1016/j.transproceed.2006.02.077. PMID: 16797291.

133. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, Rostaing L, Jenssen T, Campistol JM, Uchida K, Pescovitz MD, Marchetti P, Tuncer M, Citterio F, Wiecek A, Chadban S, El-Shahawy M, Budde K, Goto N; DIRECT (Diabetes Incidence after Renal Transplantation: Neoral C Monitoring Versus Tacrolimus) Investigators. Results of an international, randomized trial comparing

glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. Am J Transplant. 2007;7(6):1506-14. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01749.x. Epub 2007 Mar 12. Erratum in: Am J Transplant. 2008 Apr;8(4):908. Dosage error in article text. Erratum in: Am J Transplant. 2008 Jan;8(1):1. PMID: 17359512.

134. Palepu S, Prasad GV. New-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: Current status and future directions. *World J Diabetes*. 2015;6(3):445-55. doi: 10.4239/wjd.v6.i3.445. PMID: 25897355; PMCID: PMC4398901.

135. Arnold R, Pussell BA, Pianta TJ, Lin CS, Kiernan MC, Krishnan AV. Association between calcineurin inhibitor treatment and peripheral nerve dysfunction in renal transplant recipients. Am J Transplant. 2013;13(9):2426-32. doi: 10.1111/ajt.12324. Epub 2013 Jul 10. PMID: 23841745.

136. Bechstein WO. Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. *Transpl Int.* 2000;13(5):313-26. doi: 10.1007/s001470050708. PMID: 11052266.

137. Song T, Rao Z, Tan Q, Qiu Y, Liu J, Huang Z, Wang X, Lin T. Calcineurin Inhibitors Associated Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Solid Organ Transplantation: Report of 2 Cases and Literature Review. *Medicine*. 2016;95(14):e3173. doi: 10.1097/MD.0000000000003173. PMID: 27057842; PMCID: PMC4998758.

138. Danovitch GM. *Handbook of kidney transplantation*. 5 th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & wilkins; 2010. p. 101.

139. Helderman JH, Goral S. Gastrointestinal complications of transplant immunosuppression. J Am Soc Nephrol. 2002;13(1):277-87. PMID: 11752050.

140. Kunz J, Henriquez R, Schneider U, Deuter-Reinhard M, Movva NR, Hall MN. Target of rapamycin in yeast, TOR2, is an essential phosphatidylinositol kinase homolog required for G1 progression. *Cell.* 1993;73(3):585-96. doi: 10.1016/0092-8674(93)90144-f. PMID: 8387896.

141. Wullschleger S, Loewith R, Hall MN. TOR signaling in growth and metabolism. *Cell.* 2006;124(3):471-84. doi: 10.1016/j.cell.2006.01.016. PMID: 16469695.

142. Loewith R, Jacinto E, Wullschleger S, Lorberg A, Crespo JL, Bonenfant D, Oppliger W, Jenoe P, Hall MN. Two TOR complexes, only one of which is rapamycin sensitive, have distinct roles in cell growth control. *Mol Cell*. 2002;10(3):457-68. doi: 10.1016/s1097-2765(02)00636-6. PMID: 12408816.
143. Morita M, Gravel SP, Hulea L, Larsson O, Pollak M, St-Pierre J, Topisirovic I. mTOR coordinates protein synthesis, mitochondrial activity and proliferation. *Cell Cycle*. 2015;14(4):473-80. doi: 10.4161/15384101.2014.991572. PMID: 25590164; PMCID: PMC4615141.
144. Kang SA, Pacold ME, Cervantes CL, Lim D, Lou HJ, Ottina K, Gray NS, Turk BE, Yaffe MB, Sabatini DM. mTORC1 phosphorylation sites encode their sensitivity to starvation and rapamycin. *Science*. 2013;341(6144):1236566. doi: 10.1126/science.1236566. PMID: 23888043; PMCID: PMC3771538.
145. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell*. 2012;149(2):274-93. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.017. PMID: 22500797; PMCID: PMC3331679.
146. Sabatini DM. Twenty-five years of mTOR: Uncovering the link from nutrients to growth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(45):11818-11825. doi: 10.1073/pnas.1716173114. Epub 2017 Oct 25. PMID: 29078414; PMCID: PMC5692607.
147. Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell*. 2008;132(1):27-42. doi: 10.1016/j.cell.2007.12.018. PMID: 18191218; PMCID: PMC2696814.
148. Ma XM, Blenis J. Molecular mechanisms of mTOR-mediated translational control. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2009;10(5):307-18. doi: 10.1038/nrm2672. Epub 2009 Apr 2. PMID: 19339977.
149. Guertin DA, Sabatini DM. Defining the role of mTOR in cancer. *Cancer Cell*. 2007;12(1):9-22. doi: 10.1016/j.ccr.2007.05.008. PMID: 17613433.
150. Chatterjee A, Mukhopadhyay S, Tung K, Patel D, Foster DA. Rapamycin-induced G1 cell cycle arrest employs both TGF-β and Rb pathways. *Cancer Lett*. 2015;360(2):134-40. doi: 10.1016/j.canlet.2015.01.043. Epub 2015 Feb 3. PMID: 25659819; PMCID: PMC4415112.
151. Duncan MD, Wilkes DS. Transplant-related immunosuppression: a review of immunosuppression and pulmonary infections. *Proc Am Thorac*

*Soc.*2005;2(5):449-55. doi: 10.1513/pats.200507-073JS. PMID: 16322599; PMCID: PMC2713333.

152. Yip CK, Murata K, Walz T, Sabatini DM, Kang SA. Structure of the human mTOR complex I and its implications for rapamycin inhibition. *Mol Cell.* 2010;38(5):768-74. doi: 10.1016/j.molcel.2010.05.017. PMID: 20542007; PMCID: PMC2887672.
153. Thomson AW, Turnquist HR, Raimondi G. Immunoregulatory functions of mTOR inhibition. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(5):324-37. doi: 10.1038/nri2546. PMID: 19390566; PMCID: PMC2847476.
154. Sakaguchi S, Ono M, Setoguchi R, Yagi H, Hori S, Fehervari Z, Shimizu J, Takahashi T, Nomura T. Foxp3+ CD25+ CD4+ natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease. *Immunol Rev*. 2006;212:8-27. doi: 10.1111/j.0105-2896.2006.00427.x. PMID: 16903903.
155. Araki K, Youngblood B, Ahmed R. The role of mTOR in memory CD8 T-cell differentiation. *Immunol Rev.* 2010;235(1):234-43. doi: 10.1111/j.0105-2896.2010.00898.x. PMID: 20536567; PMCID: PMC3760155.
156. Houghton PJ. Everolimus. *Clin Cancer Res*. 2010;16(5):1368-72. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1314. Epub 2010 Feb 23. PMID: 20179227; PMCID: PMC3003868.
157. Mjörnstedt L, Sørensen SS, von Zur Mühlen B, Jespersen B, Hansen JM, Bistrup C, Andersson H, Gustafsson B, Undset LH, Fagertun H, Solbu D, Holdaas H. Improved renal function after early conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus: a randomized trial in kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2012;12(10):2744-53. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04162.x. Epub 2012 Jul 19. PMID: 22812414.
158. Webster AC, Lee VW, Chapman JR, Craig JC. Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Transplantation.* 2006;81(9):1234-48. doi: 10.1097/01.tp.0000219703.39149.85. PMID: 16699448.
159. Pascual J, Diekmann F, Fernández-Rivera C, Gómez-Marqués G, Gutiérrez-Dalmau A, Pérez-Sáez MJ, Sancho-Calabuig A, Oppenheimer F. Recommendations for the use of everolimus in de novo kidney transplantation: False beliefs, myths and realities.

Nefrologia.2017;37(3):253-266. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2016.11.007. Epub 2017 May 24. PMID: 28551032.

160. Tedesco Silva H Jr, Cibrik D, Johnston T, Lackova E, Mange K, Panis C, Walker R, Wang Z, Zibari G, Kim YS. Everolimus plus reduced-exposure CsA versus mycophenolic acid plus standard-exposure CsA in renal-transplant recipients. *Am J Transplant*. 2010;10(6):1401-13. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03129.x. Epub 2010 Apr 28. PMID: 20455882.
161. Tiong HY, Flechner SM, Zhou L, Wee A, Mastroianni B, Savas K, Goldfarb D, Derweesh I, Modlin C. A systematic approach to minimizing wound problems for de novo sirolimus-treated kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2009;87(2):296-302. doi: 10.1097/TP.0b013e318192dd56. PMID: 19155988.
162. Letavernier E, Legendre C. mToR inhibitors-induced proteinuria: mechanisms, significance, and management. *Transplant Rev(Orlando)*. 2008;22(2):125-30. doi: 10.1016/j.trre.2007.12.001. PMID: 18631865.
163. Kaplan B, Qazi Y, Wellen JR. Strategies for the management of adverse events associated with mTOR inhibitors. *Transplant Rev(Orlando)*. 2014;28(3):126-33. doi: 10.1016/j.trre.2014.03.002. Epub 2014 Mar 12. PMID: 24685370.
164. Stephany BR, Augustine JJ, Krishnamurthi V, Goldfarb DA, Flechner SM, Braun WE, Hricik DE, Dennis VW, Poggio ED. Differences in proteinuria and graft function in de novo sirolimus-based vs. calcineurin inhibitor-based immunosuppression in live donor kidney transplantation. *Transplantation.* 2006;82(3):368-74. doi: 10.1097/01.tp.0000228921.43200.f7. PMID: 16906035.
165. Pascual J. The use of everolimus in renal-transplant patients. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2009;2:9-21. doi: 10.2147/ijnrd.s4191. Epub 2009 Jun 2. PMID: 21694916; PMCID: PMC3108759.
166. Tedesco-Silva H Jr, Vitko S, Pascual J, Eris J, Magee JC, Whelchel J, Civati G, Campbell S, Alves-Filho G, Bourbigot B, Garcia VD, Leone J, Esmeraldo R, Rigotti P, Cambi V, Haas T; 2306 and 2307 study groups. 12-month safety and efficacy of everolimus with reduced exposure cyclosporine in de novo renal transplant recipients. *Transpl Int.* 2007;20(1):27-36. doi: 10.1111/j.1432-2277.2006.00414.x. PMID: 17181650.

167. Vollenbröker B, George B, Wolfgart M, Saleem MA, Pavenstädt H, Weide T. mTOR regulates expression of slit diaphragm proteins and cytoskeleton structure in podocytes. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;296(2):F418-26. doi: 10.1152/ajprenal.90319.2008. Epub 2008 Nov 19. PMID: 19019920.

168. Lieberthal W, Fuhro R, Andry C, Patel V, Levine JS. Rapamycin delays but does not prevent recovery from acute renal failure: role of acquired tubular resistance. *Transplantation*. 2006;82(1):17-22. doi: 10.1097/01.tp.0000225772.22757.5e. PMID: 16861936.

169. Lieberthal W, Fuhro R, Andry CC, Rennke H, Abernathy VE, Koh JS, Valeri R, Levine JS. Rapamycin impairs recovery from acute renal failure: role of cell-cycle arrest and apoptosis of tubular cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001;281(4):F693-706. doi: 10.1152/ajprenal.2001.281.4.F693. PMID: 11553517.

170. Smith KD, Wrenshall LE, Nicosia RF, Pichler R, Marsh CL, Alpers CE, Polissar N, Davis CL. Delayed graft function and cast nephropathy associated with tacrolimus plus rapamycin use. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(4):1037-45. doi: 10.1097/01.asn.0000057542.86377.5a. PMID: 12660339.

171. Soefje SA, Karnad A, Brenner AJ. Common toxicities of mammalian target of rapamycin inhibitors. *Target Oncol.* 2011;6(2):125-9. doi: 10.1007/s11523-011-0174-9. Epub 2011 Apr 16. PMID: 21499766.

172. Weiner SM, Sellin L, Vonend O, Schenker P, Buchner NJ, Flecken M, Viebahn R, Rump LC. Pneumonitis associated with sirolimus: clinical characteristics, risk factors and outcome--a single-centre experience and review of the literature. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(12):3631-7. doi: 10.1093/ndt/gfm420. Epub 2007 Jul 4. PMID: 17611248.

173. Baas MC, Struijk GH, Moes DJ, van den Berk IA, Jonkers RE, de Fijter JW, van der Heide JJ, van Dijk M, ten Berge IJ, Bemelman FJ. Interstitial pneumonitis caused by everolimus: a case-cohort study in renal transplant recipients. *Transpl Int*. 2014;27(5):428-36. doi: 10.1111/tri.12275. Epub 2014 Mar 5. PMID: 24484452.

174. Errasti P, Izquierdo D, Martín P, Errasti M, Slon F, Romero A, Lavilla FJ. Pneumonitis associated with mammalian target of rapamycin inhibitors in renal transplant recipients: a single-center experience. *Transplant Proc*.

2010;42(8):3053-4. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.07.066. PMID: 20970608.

175. Sánchez-Fructuoso AI, Ruiz JC, Pérez-Flores I, Gómez Alamillo C, Calvo Romero N, Arias M. Comparative analysis of adverse events requiring suspension of mTOR inhibitors: everolimus versus sirolimus. *Transplant Proc.* 2010;42(8):3050-2. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.07.083. PMID: 20970607.

176. Lopez P, Shand N, Tufa M, Cibrik D, Lehmkuhl H.Incidence of interstitial lung disease with everolimus in two large, randomized, multicenter studies in de novo heart or kidney transplant recipients.*Transplant Int*. 2011; Suppl. s2:58.

177. Baxter JD. The effects of glucocorticoid therapy. *Hosp Pract*. 1992;27(9):111-8.

178. Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, Cupps TR, Balow JE. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med.* 1993;119(12):1198-208. doi: 10.7326/0003-4819-119-12-199312150-00007. PMID: 8239251.

179. Ortsäter H, Sjöholm A, Rafacho A. Regulation of Glucocorticoid Receptor Signaling and the Diabetogenic Effects of Glucocorticoid Excess. *In State of the Art of Therapeutic Endocrinology*, pp 1-28. Ed Magdeldin S. Rijeka: InTech, 2012.

180. Lu NZ, Cidlowski JA. The origin and functions of multiple human glucocorticoid receptor isoforms. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1024:102-23. doi: 10.1196/annals.1321.008. PMID: 15265776.

181. Munck A1, Mendel DB, Smith LI, Glucocorticoid receptors and actions. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141(2 Pt 2):S2-10.

182. Howard KJ, Holley SJ, Yamamoto KR, Distelhorst CW. Mapping the HSP90 binding region of the glucocorticoid receptor. *J Biol Chem*. 1990;265(20):11928-35. PMID: 2365707.

183. Duma D, Jewell CM, Cidlowski JA. Multiple glucocorticoid receptor isoforms and mechanisms of post-translational modification. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2006;102(1-5):11-21. doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.09.009. Epub 2006 Oct 27. PMID: 17070034.

184. Saatcioglu F, Claret FX, Karin M. Negative transcriptional regulation by nuclear receptors. *Semin Cancer Biol*. 1994;5(5):347-59. PMID: 7849263.

185. Yang-Yen HF, Chambard JC, Sun YL, Smeal T, Schmidt TJ, Drouin J, Karin M. Transcriptional interference between c-Jun and the glucocorticoid receptor: mutual inhibition of DNA binding due to direct protein-protein interaction. *Cell.* 1990;62(6):1205-15. doi: 10.1016/0092-8674(90)90396-v. PMID: 2169352.

186. Vacca A, Felli MP, Farina AR, Martinotti S, Maroder M, Screpanti I, Meco D, Petrangeli E, Frati L, Gulino A. Glucocorticoid receptor-mediated suppression of the interleukin 2 gene expression through impairment of the cooperativity between nuclear factor of activated T cells and AP-1 enhancer elements. *J Exp Med.* 1992;175(3):637-46. doi: 10.1084/jem.175.3.637. PMID: 1740658; PMCID: PMC2119143.

187. Auphan N, DiDonato JA, Rosette C, Helmberg A, Karin M. Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF-kappa B activity through induction of I kappa B synthesis. *Science.* 1995;270(5234):286-90. doi: 10.1126/science.270.5234.286. PMID: 7569976.

188. Oluyombo R, Julie BM, Sharma A, Halawa A. Corticosteroid in kidney transplant immunotherapy: rid off the giant. *Journal of The Egyptian Society of Nephrology and Transplantation.* 2017;17:43–51.

189. de Haij S, Daha MR, van Kooten C. Mechanism of steroid action in renal epithelial cells. *Kidney Int.* 2004;65(5):1577-88. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00553.x. PMID: 15086895.

190. Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;335(1):2-13. doi: 10.1016/j.mce.2010.04.005. Epub 2010 Apr 14. PMID: 20398732; PMCID: PMC3047790.

191. Boletis JN, Konstadinidou I, Chelioti H, Theodoropoulou H, Avdikou K, Kostakis A, Stathakis CP. Successful withdrawal of steroid after renal transplantation. *Transplant Proc.* 2001;33(1-2):1231-3. doi: 10.1016/s0041-1345(00)02400-3. PMID: 11267272.

192. Kobayashi N, Okubo M, Marumo F, Uchida H, Endo T, Nakamura H. De novo development of hypercholesterolemia and elevated high-density lipoprotein cholesterol: apoprotein A-I ratio in patients with chronic renal

failure following kidney transplantation. *Nephron.* 1983;35(4):237-40. doi: 10.1159/000183088. PMID: 6417553.

193. Vanrenterghem Y, van Hooff JP, Squifflet JP, Salmela K, Rigotti P, Jindal RM, Pascual J, Ekberg H, Sicilia LS, Boletis JN, Grinyo JM, Rodriguez MA; European Tacrolimus/MMF Renal Transplantation Study Group. Minimization of immunosuppressive therapy after renal transplantation: results of a randomized controlled trial. *Am J Transplant.* 2005;5(1):87-95. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00638.x. PMID: 15636615.

194. Cosio FG, Kudva Y, van der Velde M, Larson TS, Textor SC, Griffin MD, Stegall MD. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int.* 2005;67(6):2415-21. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00349.x. PMID: 15882287.

195. Schakman O, Kalista S, Barbé C, Loumaye A, Thissen JP. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013;45(10):2163-72. doi: 10.1016/j.biocel.2013.05.036. Epub 2013 Jun 24. PMID: 23806868.

196. Boini KM, Nammi S, Grahammer F, Osswald H, Kuhl D, Lang F. Role of serum- and glucocorticoid-inducible kinase SGK1 in glucocorticoid regulation of renal electrolyte excretion and blood pressure. *Kidney Blood Press Res.* 2008;31(4):280-9. doi: 10.1159/000151666. Epub 2008 Aug 28. PMID: 18753797.

197. Webster AC, Playford EG, Higgins G, Chapman JR, Craig JC. Interleukin 2 receptor antagonists for renal transplant recipients: a meta-analysis of randomized trials. *Transplantation.* 2004;77(2):166-76. doi: 10.1097/01.TP.0000109643.32659.C4. PMID: 14742976.

198. Adu D, Cockwell P, Ives NJ, Shaw J, Wheatley K. Interleukin-2 receptor monoclonal antibodies in renal transplantation: meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2003;326(7393):789. doi: 10.1136/bmj.326.7393.789. PMID: 12689974; PMCID: PMC153097.

199. Cherikh WS, Kauffman HM, McBride MA, Maghirang, J, Swinnen, LJ, Hanto DW. Association of the type of induction immunosuppression with posttransplant lymphoproliferative disorder, graft survival, and patient survival after primary kidney transplantation. *Transplantation.* 2003;76(9):1289-1293.doi: 10.1097/01.TP.0000100826.58738.2B.

200. Srinivas TR, Meier-Kriesche HU. Minimizing immunosuppression, an alternative approach to reducing side effects: objectives and interim result. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3 Suppl 2(Suppl 2):S101-16. doi: 10.2215/CJN.03510807. PMID: 18308998; PMCID: PMC3152278.

201. Atlani M, Sharma RK, Gupta A. Basiliximab induction in renal transplantation: long-term outcome. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2013;24(3):473-9. doi: 10.4103/1319-2442.111010. PMID: 23640617.

202. Chapman TM, Keating GM. Basiliximab: a review of its use as induction therapy in renal transplantation. *Drugs.* 2003;63(24):2803-35. doi: 10.2165/00003495-200363240-00009. PMID: 14664658.

203. Ramirez CB, Marino IR. The role of basiliximab induction therapy in organ transplantation. *Expert Opin Biol Ther*. 2007;7(1):137-48. doi: 10.1517/14712598.7.1.137. PMID: 17150025.

204. Einfeld DA, Brown JP, Valentine MA, Clark EA, Ledbetter JA. Molecular cloning of the human B cell CD20 receptor predicts a hydrophobic protein with multiple transmembrane domains. *EMBO J.* 1988;7(3):711-7. PMID: 2456210; PMCID: PMC454379.

205. Anderson KC, Bates MP, Slaughenhoupt BL, Pinkus GS, Schlossman SF, Nadler LM. Expression of human B cell-associated antigens on leukemias and lymphomas: a model of human B cell differentiation. *Blood*. 1984;63(6):1424-33. PMID: 6609729.

206. Valentine MA, Meier KE, Rossie S, Clark EA. Phosphorylation of the CD20 phosphoprotein in resting B lymphocytes. Regulation by protein kinase C. *J Biol Chem.* 1989;264(19):11282-7. PMID: 2472394.

207. Ramanath V, Nistala R, Chaudhary K. Update on the role of rituximab in kidney diseases and transplant. *Expert Opin Biol Ther*. 2012;12(2):223-33. doi: 10.1517/14712598.2012.646984. Epub 2011 Dec 21. PMID: 22188359.

208. Sood P, Hariharan S. Anti-CD20 Blocker Rituximab in Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2018;102(1):44-58. doi: 10.1097/TP.0000000000001849. PMID: 28614191.

209. Ejaz AA, Asmar A, Alsabbagh MM, Ahsan N. Rituximab in immunologic glomerular diseases. *MAbs.* 2012;4(2):198-207. doi: 10.4161/mabs.4.2.19286. Epub 2012 Mar 1. PMID: 22377738; PMCID: PMC3361655.

210. Rivera A, Chen CC, Ron N, Dougherty JP, Ron Y. Role of B cells as antigen-presenting cells in vivo revisited: antigen-specific B cells are essential for T cell expansion in lymph nodes and for systemic T cell responses to low antigen concentrations. *Int Immunol*. 2001;13(12):1583-93. doi: 10.1093/intimm/13.12.1583. PMID: 11717199.
211. Hoffman W, Lakkis FG, Chalasani G. B Cells, Antibodies, and More. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(1):137-54. doi: 10.2215/CJN.09430915. Epub 2015 Dec 23. PMID: 26700440; PMCID: PMC4702236.
212. Zhou X, Hu W, Qin X. The role of complement in the mechanism of action of rituximab for B-cell lymphoma: implications for therapy. *Oncologist*. 2008;13(9):954-66. doi: 10.1634/theoncologist.2008-0089. Epub 2008 Sep 8. PMID: 18779537.
213. Bowles JA, Weiner GJ. CD16 polymorphisms and NK activation induced by monoclonal antibody-coated target cells. *J Immunol Methods*. 2005;304(1-2):88-99. doi: 10.1016/j.jim.2005.06.018. PMID: 16109421.
214. Bonavida B. Rituximab-induced inhibition of antiapoptotic cell survival pathways: implications in chemo/immunoresistance, rituximab unresponsiveness, prognostic and novel therapeutic interventions. *Oncogene*. 2007;26(25):3629-36. doi: 10.1038/sj.onc.1210365. PMID: 17530016.
215. Seyfizadeh N, Seyfizadeh N, Hasenkamp J, Huerta-Yepez S. A molecular perspective on rituximab: A monoclonal antibody for B cell non Hodgkin lymphoma and other affections. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;97:275-90. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.09.001. Epub 2015 Sep 30. PMID: 26443686.
216. Winkler U, Jensen M, Manzke O, Schulz H, Diehl V, Engert A. Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8). *Blood*. 1999;94(7):2217-24. PMID: 10498591.
217. Grim SA, Pham T, Thielke J, Sankary H, Oberholzer J, Benedetti E, Clark NM. Infectious complications associated with the use of rituximab for ABO-incompatible and positive cross-match renal transplant recipients. *Clin Transplant*. 2007;21(5):628-32. doi: 10.1111/j.1399-0012.2007.00700.x. PMID: 17845637.

218. Kahwaji J, Sinha A, Toyoda M, Ge S, Reinsmoen N, Cao K, Lai CH, Villicana R, Peng A, Jordan S, Vo A. Infectious complications in kidney-transplant recipients desensitized with rituximab and intravenous immunoglobulin. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(12):2894-900. doi: 10.2215/CJN.03710411. PMID: 22157713; PMCID: PMC3255382.

219. Kamar N, Milioto O, Puissant-Lubrano B, Esposito L, Pierre MC, Mohamed AO, Lavayssière L, Cointault O, Ribes D, Cardeau I, Nogier MB, Durand D, Abbal M, Blancher A, Rostaing L. Incidence and predictive factors for infectious disease after rituximab therapy in kidney-transplant patients. *Am J Transplant*. 2010;10(1):89-98. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02785.x. Epub 2009 Jul 28. PMID: 19656128.

220. Keating M, Hallek M. Alemtuzumab, the first monoclonal antibody (MAb) directed against CD52. *Med Oncol*. 2002;19 Suppl:S1-2. doi: 10.1385/mo:19:2s:s01. PMID: 12180486.

221. Buggins AG, Mufti GJ, Salisbury J, Codd J, Westwood N, Arno M, Fishlock K, Pagliuca A, Devereux S. Peripheral blood but not tissue dendritic cells express CD52 and are depleted by treatment with alemtuzumab. *Blood*. 2002;100(5):1715-20. PMID: 12176892.

222. Ratzinger G, Reagan JL, Heller G, Busam KJ, Young JW. Differential CD52 expression by distinct myeloid dendritic cell subsets: implications for alemtuzumab activity at the level of antigen presentation in allogeneic graft-host interactions in transplantation. *Blood*. 2003;101(4):1422-9. doi: 10.1182/blood-2002-04-1093. Epub 2002 Oct 10. Erratum in: Blood. 2005 Apr 15;105(8):3018. Dosage error in article text. PMID: 12393688.

223. Alinari L, Lapalombella R, Andritsos L, Baiocchi RA, Lin TS, Byrd JC. Alemtuzumab (Campath-1H) in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Oncogene*. 2007;26(25):3644-53. doi: 10.1038/sj.onc.1210380. PMID: 17530018.

224. Weaver TA, Kirk AD. Alemtuzumab. *Transplantation*. 2007;84(12):1545-7. doi: 10.1097/01.tp.0000296680.75175.67. PMID: 18165760.

225. Waldmann H, Hale G. CAMPATH: from concept to clinic. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2005;360(1461):1707-11. doi: 10.1098/rstb.2005.1702. PMID: 16147535; PMCID: PMC1569536.

226. Pham PT, Lipshutz GS, Pham PT, Kawahji J, Singer JS, Pham PC. The evolving role of alemtuzumab (Campath-1H) in renal transplantation. *Drug Des Devel Ther*. 2009;3:41-9. PMID: 19920920; PMCID: PMC2769238.

227. van der Zwan M, Baan CC, van Gelder T, Hesselink DA. Review of the Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Alemtuzumab and Its Use in Kidney Transplantation. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(2):191-207. doi: 10.1007/s40262-017-0573-x. PMID: 28669130; PMCID: PMC5784003.

228. Friend PJ, Rebello P, Oliveira D, Manna V, Cobbold SP, Hale G, Jamieson NV, Jamieson I, Calne RY, Harris DT, et al. Successful treatment of renal allograft rejection with a humanized antilymphocyte monoclonal antibody. *Transplant Proc*. 1995;27(1):869-70. PMID: 7879212.

229. Morgan RD, O'Callaghan JM, Knight SR, Morris PJ. Alemtuzumab induction therapy in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation.* 2012;93(12):1179-88. doi: 10.1097/TP.0b013e318257ad41. PMID: 22660659.

230. Lü TM, Yang SL, Wu WZ, Tan JM. Alemtuzumab induction therapy in highly sensitized kidney transplant recipients. *Chin Med J* (Engl). 2011;124(5):664-8. PMID: 21518554.

231. Santos AH, Casey MJ, Womer KL. Analysis of Risk Factors for Kidney Retransplant Outcomes Associated with Common Induction Regimens: A Study of over Twelve-Thousand Cases in the United States. *Hindawi Journal of Transplantation.* 2017. Article ID 8132672. https://doi.org/10.1155/2017/8132672.

232. Vo AA, Wechsler EA, Wang J, Peng A, Toyoda M, Lukovsky M, Reinsmoen N, Jordan SC. Analysis of subcutaneous (SQ) alemtuzumab induction therapy in highly sensitized patients desensitized with IVIG and rituximab. *Am J Transplant*. 2008;8(1):144-9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.02017.x. Epub 2007 Oct 31. PMID: 17973966.

233. Peleg AY, Husain S, Kwak EJ, Silveira FP, Ndirangu M, Tran J, Shutt KA, Shapiro R, Thai N, Abu-Elmagd K, McCurry KR, Marcos A, Paterson DL. Opportunistic infections in 547 organ transplant recipients receiving alemtuzumab, a humanized monoclonal CD-52 antibody. *Clin Infect Dis.* 2007;44(2):204-12. doi: 10.1086/510388. Epub 2006 Dec 13. PMID: 17173218.

234. Vincenti F. Costimulation blockade in autoimmunity and transplantation. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(2):299-306; quiz 307-8. doi: 10.1016/j.jaci.2008.01.002. PMID: 18269922.

235. Dubois EA, Cohen AF. Abatacept. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68(4):480-1. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03502.x. PMID: 19843049; PMCID: PMC2780271.

236. Vincenti F, Rostaing L, Grinyo J, Rice K, Steinberg S, Gaite L, Moal MC, Mondragon-Ramirez GA, Kothari J, Polinsky MS, Meier-Kriesche HU, Munier S, Larsen CP. Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation. *N Engl J Med*. 2016;374(4):333-43. doi: 10.1056/NEJMoa1506027. Erratum in: N Engl J Med. 2016 Feb 18;374(7):698. PMID: 26816011.

237. Ulloa CE, Anglicheau D, Snanoudj R, Scemla A, Martinez F, Timsit MO, Legendre C, Sberro-Soussan R. Conversion From Calcineurin Inhibitors to Belatacept in HLA-sensitized Kidney Transplant Recipients With Low-level Donor-specific Antibodies. *Transplantation*. 2019;103(10):2150-2156. doi: 10.1097/TP.0000000000002592. PMID: 30720681.

238. Martin ST, Powell JT, Patel M, Tsapepas D. Risk of posttransplant lymphoproliferative disorder associated with use of belatacept. *Am J Health Syst Pharm*. 2013;70(22):1977-83. doi: 10.2146/ajhp120770. PMID: 24173007.

239. Malvezzi P, Jouve T, Rostaing L. Induction by anti-thymocyte globulins in kidney transplantation: a review of the literature and current usage. *J Nephropathol.* 2015;4(4):110-5. doi: 10.12860/jnp.2015.21. Epub 2015 Oct 1. PMID: 26457257; PMCID: PMC4596294.

240. Genestier L, Fournel S, Flacher M, Assossou O, Revillard JP, Bonnefoy-Berard N. Induction of Fas (Apo-1, CD95)-mediated apoptosis of activated lymphocytes by polyclonal antithymocyte globulins. *Blood.* 1998;91(7):2360-8. PMID: 9516135.

241. Préville X, Flacher M, LeMauff B, Beauchard S, Davelu P, Tiollier J, Revillard JP. Mechanisms involved in antithymocyte globulin immunosuppressive activity in a nonhuman primate model. *Transplantation.* 2001;71(3):460-8. doi: 10.1097/00007890-200102150-00021. PMID: 11233911.

242. Zand MS, Vo T, Huggins J, Felgar R, Liesveld J, Pellegrin T, Bozorgzadeh A, Sanz I, Briggs BJ. Polyclonal rabbit antithymocyte globulin triggers B-cell and plasma cell apoptosis by multiple pathways. *Transplantation.* 2005;79(11):1507-15. doi: 10.1097/01.tp.0000164159.20075.16. PMID: 15940039.

243. Michallet MC, Preville X, Flacher M, Fournel S, Genestier L, Revillard JP. Functional antibodies to leukocyte adhesion molecules in antithymocyte globulins. *Transplantation.*2003;75(5):657-62. doi: 10.1097/01.TP.0000053198.99206.E6. PMID: 12640305.

244. Thiyagarajan UM, Ponnuswamy A, Bagul A. Thymoglobulin and its use in renal transplantation: a review. *Am J Nephrol*. 2013;37(6):586-601. doi: 10.1159/000351643. Epub 2013 Jun 12. PMID: 23774740.

245. Tai E, Chapman JR. The KDIGO review of the care of renal transplant recipient. *Pol Arch Med Wewn*. 2010;120(6):237-42. PMID: 20567208.

246. van den Hoogen MW, Hilbrands LB. Use of monoclonal antibodies in renal transplantation. *Immunotherapy.* 2011;3(7):871-80. doi: 10.2217/imt.11.72. PMID: 21751955.

247. Shah A, Nadasdy T, Arend L, Brennan J, Leong N, Coppage M, Orloff M, Demme R, Zand MS. Treatment of C4d-positive acute humoral rejection with plasmapheresis and rabbit polyclonal antithymocyte globulin. *Transplantation.* 2004;77(9):1399-405. doi: 10.1097/01.tp.0000122187.76518.bc. PMID: 15167598.

248. Gaber AO, Knight RJ, Patel S, Gaber LW. A review of the evidence for use of thymoglobulin induction in renal transplantation. *Transplant Proc*. 2010;42(5):1395-400. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.04.019. PMID: 20620442.

249. Kandil E, Alabbas H, Distant D. Anaphylaxis to thymoglobulin: a case report and literature review. *J La State Med Soc*. 2009;161(5):279-81. PMID: 19927941.

250. Boothpur R, Hardinger KL, Skelton RM, Lluka B, Koch MJ, Miller BW, Desai NM, Brennan DC. Serum sickness after treatment with rabbit antithymocyte globulin in kidney transplant recipients with previous rabbit exposure. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(1):141-3. doi:

10.1053/j.ajkd.2009.06.017. Epub 2009 Jul 23. PMID: 19628314; PMCID: PMC2803326.

251. Guttmann RD, Caudrelier P, Alberici G, Touraine JL. Pharmacokinetics, foreign protein immune response, cytokine release, and lymphocyte subsets in patients receiving thymoglobuline and immunosuppression. *Transplant Proc*. 1997;29(7A):24S-26S. PMID: 9366923.

252. Andress L, Gupta A, Siddiqi N, Marfo K. Rabbit anti-thymocyte globulin induction in renal transplantation: review of the literature. Transplant *Research and Risk Management.* 2014;6:9-21. https://doi.org/10.2147/TRRM.S36734.

253. Irure J, Sango C, Segundo DS, Fernández-Fresnedo G, Ruiz JC, Benito-Hernández A, Asensio E, López-Hoyos M, Rodrigo E. Late Plasma Cell Depletion After Thymoglobulin Induction in Kidney Transplant Recipients. *Exp Clin Transplant*. 2019;17(6):732-738. doi: 10.6002/ect.2018.0261. Epub 2019 Apr 9. PMID: 30968761.

254. Reusing JO Jr, Feitosa EB, Agena F, Pierrotti LC, Azevedo LSF, Kotton CN, David-Neto E. Cytomegalovirus prophylaxis in seropositive renal transplant recipients receiving thymoglobulin induction therapy: Outcome and risk factors for late CMV disease. *Transpl Infect Dis*. 2018;20(5):e12929. doi: 10.1111/tid.12929. Epub 2018 Jul 2. PMID: 29809309.

255. Shimony O, Nagler A, Gellman YN, Refaeli E, Rosenblum N, Eshkar-Sebban L, Yerushalmi R, Shimoni A, Lytton SD, Stanevsky A, Or R, Naor D. Anti-T lymphocyte globulin (ATG) induces generation of regulatory T cells, at least part of them express activated CD44. *J Clin Immunol.* 2012;32(1):173-88. doi: 10.1007/s10875-011-9599-2. Epub 2011 Oct 7. PMID: 21979414.

256. Lim MA, Kohli J, Bloom RD. Immunosuppression for kidney transplantation: Where are we now and where are we going? *Transplant Rev* (Orlando). 2017;31(1):10-17. doi: 10.1016/j.trre.2016.10.006. Epub 2016 Oct 11. PMID: 28340885.

257. Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Berling DP, Jiang K. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA*. 1993;270(11):1339-43. PMID: 8360969.

258. Ojo AO, Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Williams L, Berling DP. Comparative mortality risks of chronic dialysis and cadaveric transplantation in black end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis*. 1994;24(1):59-64. doi: 10.1016/s0272-6386(12)80160-0. PMID: 8023825.

259. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol*. 1998 v;9(11):2135-41. PMID: 9808102.

260. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341(23):1725-30. doi: 10.1056/NEJM199912023412303. PMID: 10580071.

261. Wang JH, Skeans MA, Israni AK. Current Status of Kidney Transplant Outcomes: Dying to Survive. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2016;23(5):281-286. doi: 10.1053/j.ackd.2016.07.001. PMID: 27742381.

262. Arend SM, Mallat MJ, Westendorp RJ, van der Woude FJ, van Es LA. Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12(8):1672-9. doi: 10.1093/ndt/12.8.1672. PMID: 9269647.

263. Wu C, Evans I, Joseph R, Shapiro R, Tan H, Basu A, Smetanka C, Khan A, McCauley J, Unruh M. Comorbid conditions in kidney transplantation: association with graft and patient survival. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(11):3437-44. doi: 10.1681/ASN.2005040439. Epub 2005 Sep 21. PMID: 16176999.

264. Lufft V, Dannenberg B, Schlitt HJ, Pichlmayr R, Brunkhorst R. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes mellitus type I after kidney transplantation: a case-control study. *Clin Nephrol*. 2004;61(4):238-45. doi: 10.5414/cnp61238. PMID: 15125029.

265. Port FK, Dykstra DM, Merion RM, Wolfe RA. Trends and results for organ donation and transplantation in the United States, 2004. *Am J Transplant*. 2005;5(4 Pt 2):843-9. doi: 10.1111/j.1600-6135.2005.00831.x. PMID: 15760412.

266. McCullough KP, Keith DS, Meyer KH, Stock PG, Brayman KL, Leichtman AB. Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1998-2007: access for patients with diabetes and end-stage renal disease. *Am J Transplant.* 2009;9(4 Pt 2):894-906. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02566.x. PMID: 19341414.

267. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Kaplan B, Port FK. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(3):589-97. PMID: 11181808.

268. Siedlecki A, Irish W, Brennan DC. Delayed graft function in the kidney transplant. *Am J Transplant*. 2011;11(11):2279-96. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03754.x. Epub 2011 Sep 19. PMID: 21929642; PMCID: PMC3280444.

269. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet.* 2004;364(9447):1814-27. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17406-0. PMID: 15541456.

270. Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ, Port FK, Schmouder RL. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation.* 1997;63(7):968-74. doi: 10.1097/00007890-199704150-00011. PMID: 9112349.

271. Koning OH, van Bockel JH, van der Woude FJ, Persijn GG, Hermans J, Ploeg RJ. Risk factors for delayed graft function in University of Wisconsin solution preserved kidneys from multiorgan donors. European Multicenter Study Group on Organ Preservation. *Transplant Proc*. 1995;27(1):752-3. PMID: 7879171.

272. Sellers MT, Gallichio MH, Hudson SL, Young CJ, Bynon JS, Eckhoff DE, Deierhoi MH, Diethelm AG, Thompson JA. Improved outcomes in cadaveric renal allografts with pulsatile preservation. *Clin Transplant*. 2000;14(6):543-9. doi: 10.1034/j.1399-0012.2000.140605.x. PMID: 11127306.

273. Gjertson DW. Impact of delayed graft function and acute rejection on kidney graft survival. *Clin Transpl.* 2000:467-80. PMID: 11512359.

274. Yarlagadda SG, Coca SG, Garg AX, Doshi M, Poggio E, Marcus RJ, Parikh CR. Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft

function: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(9):2995-3003. doi: 10.1093/ndt/gfn158. Epub 2008 Apr 11. PMID: 18408075; PMCID: PMC2727302.

275. Wu WK, Famure O, Li Y, Kim SJ. Delayed graft function and the risk of acute rejection in the modern era of kidney transplantation. *Kidney Int.* 2015;88(4):851-8. doi: 10.1038/ki.2015.190. Epub 2015 Jun 24. PMID: 26108067.

276. Zens TJ, Danobeitia JS, Leverson G, Chlebeck PJ, Zitur LJ, Redfield RR, D'Alessandro AM, Odorico S, Kaufman DB, Fernandez LA. The impact of kidney donor profile index on delayed graft function and transplant outcomes: A single-center analysis. *Clin Transplant*. 2018;32(3):e13190. doi: 10.1111/ctr.13190. PMID: 29314286; PMCID: PMC6455919.

277. Rosin DL, Okusa MD. Dangers within: DAMP responses to damage and cell death in kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(3):416-25. doi: 10.1681/ASN.2010040430. Epub 2011 Feb 18. PMID: 21335516; PMCID: PMC4493973.

278. Mannon RB. Delayed Graft Function: The AKI of Kidney Transplantation. *Nephron*. 2018;140(2):94-98. doi: 10.1159/000491558. Epub 2018 Jul 13. PMID: 30007955; PMCID: PMC6165700.

279. Kayler LK, Magliocca J, Zendejas I, Srinivas TR, Schold JD. Impact of cold ischemia time on graft survival among ECD transplant recipients: a paired kidney analysis. *Am J Transplant*. 2011;11(12):2647-56. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03741.x. Epub 2011 Sep 11. PMID: 21906257.

280. Redfield RR, Scalea JR, Zens TJ, Mandelbrot DA, Leverson G, Kaufman DB, Djamali A. The mode of sensitization and its influence on allograft outcomes in highly sensitized kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(10):1746-53. doi: 10.1093/ndt/gfw099. Epub 2016 Jul 6. PMID: 27387475.

281. López-Hoyos M, Fernández-Fresnedo G, Rodrigo E, Ruiz JC, Arias M. Effect of delayed graft function in hypersensitized kidney transplant recipients. *Hum Immunol.* 2005;66(4):371-7. doi: 10.1016/j.humimm.2005.01.026. PMID: 15866700.

282. Orons PD, Zajko AB. Angiography and interventional aspects of renal transplantation. *Radiol Clin North Am.* 1995;33(3):461-71. PMID: 7740106.

283. Inci MF, Ozkan F, See TC, Tatli S. Renal transplant complications: diagnostic and therapeutic role of radiology. *Can Assoc Radiol J*. 2014;65(3):242-52. doi: 10.1016/j.carj.2013.06.002. Epub 2013 Dec 8. PMID: 24325923.

284. Buttigieg J, Agius-Anastasi A, Sharma A, Halawa A. Early urological complications after kidney transplantation: An overview. *World J Transplant*. 2018;8(5):142-149. doi: 10.5500/wjt.v8.i5.142. PMID: 30211022; PMCID: PMC6134271.

285. Haberal M, Boyvat F, Akdur A, Kırnap M, Özçelik Ü, Yarbuğ Karakayalı F. Surgical Complications After Kidney Transplantation. *Exp Clin Transplant*. 2016;14(6):587-595. PMID: 27934557.

286. Beecroft JR, Rajan DK, Clark TW, Robinette M, Stavropoulos SW. Transplant renal artery stenosis: outcome after percutaneous intervention. *J Vasc Interv Radiol.* 2004;15(12):1407-13. doi: 10.1097/01.RVI.0000141338.62574.F4. PMID: 15590798.

287. Rajiah P, Lim YY, Taylor P. Renal transplant imaging and complications. *Abdom Imaging*. 2006;31(6):735-46. doi: 10.1007/s00261-006-9091-2. PMID: 17318682.

288. El Zorkany K, Bridson JM, Sharma A, Halawa A. Transplant Renal Vein Thrombosis. *Exp Clin Transplant*. 2017;15(2):123-129. doi: 10.6002/ect.2016.0060. PMID: 28338457.

289. Bakir N, Sluiter WJ, Ploeg RJ, van Son WJ, Tegzess AM. Primary renal graft thrombosis. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11(1):140-7. PMID: 8649623.

290. Fathi T, Samhan M, Gawish A, Donia F, Al-Mousawi M. Renal allograft venous thrombosis is salvageable. *Transplant Proc*. 2007;39(4):1120-1. doi: 10.1016/j.transproceed.2007.03.043. PMID: 17524908.

291. Domagala P, Kwiatkowski A, Wszola M, Czerwinski J, Cybula K, Trzebicki J, Chmura A. Complications of transplantation of kidneys from expanded-criteria donors. *Transplant Proc.* 2009;41(8):2970-1. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.07.085. PMID: 19857652.

292. Luna E, Cerezo I, Collado G, Martínez C, Villa J, Macias R, Garcia C, Cubero JJ. Vascular thrombosis after kidney transplantation: predisposing factors and risk index. *Transplant Proc.* 2010;42(8):2928-30. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.07.085. PMID: 20970573.

293. Amézquita Y, Méndez C, Fernández A, Caldes S, Pascual J, Muriel A, Burgos FJ, Marcén R, Ortuño J. Risk factors for early renal graft thrombosis: a case-controlled study in grafts from the same donor. *Transplant Proc*. 2008;40(9):2891-3. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.09.014. PMID: 19010138.

294. Penny MJ, Nankivell BJ, Disney AP, Byth K, Chapman JR. Renal graft thrombosis. A survey of 134 consecutive cases. *Transplantation.* 1994;58(5):565-9. PMID: 8091483.

295. Ardelean A, Mandry D, Claudon M. Complications vasculaires de la transplantation rénale: conduite diagnostique [Vascular complications following renal transplantation: diagnostic evaluation]. *J Radiol.* 2011;92(4):343-57. French. doi: 10.1016/j.jradio.2011.02.018. Epub 2011 Apr 14. PMID: 21549890.

296. Ramirez PJ, Gohh RY, Kestin A, Monaco AP, Morrissey PE. Renal allograft loss due to proximal extension of ileofemoral deep venous thrombosis. *Clin Transplant.* 2002;16(4):310-3. doi: 10.1034/j.1399-0012.2002.02006.x. PMID: 12099990.

297. Lentine KL, Schnitzler MA, Abbott KC, Li L, Xiao H, Burroughs TE, Takemoto SK, Willoughby LM, Gavard JA, Brennan DC. Incidence, predictors, and associated outcomes of atrial fibrillation after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(2):288-96. doi: 10.2215/CJN.00920805. Epub 2005 Dec 28. PMID: 17699219.

298. Pippias M, Kramer A, Noordzij M, Afentakis N, Alonso de la Torre R, Ambühl PM, Aparicio Madre MI, Arribas Monzón F, Åsberg A, Bonthuis M, Bouzas Caamaño E, Bubic I, Caskey FJ, Castro de la Nuez P, Cernevskis H, de Los Ángeles Garcia Bazaga M, des Grottes JM, Fernández González R, Ferrer-Alamar M, Finne P, Garneata L, Golan E, Heaf JG, Hemmelder MH, Idrizi A, Ioannou K, Jarraya F, Kantaria N, Kolesnyk M, Kramar R, Lassalle M, Lezaic VV, Lopot F, Macario F, Magaz Á, Martín de Francisco AL, Martín Escobar E, Martínez Castelao A, Metcalfe W, Moreno Alia I, Nordio M, Ots-Rosenberg M, Palsson R, Ratkovic M, Resic H, Rutkowski B, Santiuste de Pablos C, Seyahi N, Fernanda Slon Roblero M, Spustova V, Stas KJF, Stendahl ME, Stojceva-Taneva O, Vazelov E, Ziginskiene E, Massy Z, Jager KJ, Stel VS. The European Renal Association - European

Dialysis and Transplant Association Registry Annual Report 2014: a summary. *Clin Kidney J.* 2017;10(2):154-169. doi: 10.1093/ckj/sfw135. Epub 2017 Jan 16. PMID: 28584624; PMCID: PMC5455253.

299. Jardine AG, Gaston RS, Fellstrom BC, Holdaas H. Prevention of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants. *Lancet*. 2011;378(9800):1419-27. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61334-2. PMID: 22000138.

300. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Reed A, Kaplan B. Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. *Am J Transplant*. 2004;4(10):1662-8. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00573.x. PMID: 15367222.

301. Gill JS. Cardiovascular disease in transplant recipients: current and future treatment strategies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3 Suppl 2(Suppl 2):S29-37. doi: 10.2215/CJN.02690707. PMID: 18309001; PMCID: PMC3152272.

302. Liefeldt L, Budde K. Risk factors for cardiovascular disease in renal transplant recipients and strategies to minimize risk. *Transpl Int.* 2010;23(12):1191-204. doi: 10.1111/j.1432-2277.2010.01159.x. Epub 2010 Sep 7. PMID: 21059108.

303. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, Eknoyan G, Foley RN, Kasiske BL, Klag MJ, Mailloux LU, Manske CL, Meyer KB, Parfrey PS, Pfeffer MA, Wenger NK, Wilson PW, Wright JT Jr. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(5):853-906. doi: 10.1016/s0272-6386(98)70145-3. PMID: 9820460.

304. First MR, Neylan JF, Rocher LL, Tejani A. Hypertension after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 1994;4(8 Suppl):S30-6. PMID: 8193293.

305. Campistol JM, Romero R, Paul J, Gutiérrez-Dalmau A. Epidemiology of arterial hypertension in renal transplant patients: changes over the last decade. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19 Suppl 3:iii62-6. doi: 10.1093/ndt/gfh1018. PMID: 15192139.

306. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Ishani A, Kasiske B, Liu J, Mau LW, McBean M, Murray A, St Peter W, Guo H, Gustafson S, Li Q, Li S, Li S, Peng Y, Qiu Y, Roberts T, Skeans M, Snyder J, Solid C,

Wang C, Weinhandl E, Zaun D, Arko C, Chen SC, Dalleska F, Daniels F, Dunning S, Ebben J, Frazier E, Hanzlik C, Johnson R, Sheets D, Wang X, Forrest B, Constantini E, Everson S, Eggers P, Agodoa L. US Renal Data System 2010 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(1 Suppl 1):A8, e1-526. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.10.007. PMID: 21184928.

307. Aziz F, Clark D, Garg N, Mandelbrot D, Djamali A. Hypertension guidelines: How do they apply to kidney transplant recipients. *Transplant Rev* (Orlando). 2018;32(4):225-233. doi: 10.1016/j.trre.2018.06.002. Epub 2018 Jun 20. PMID: 30293557.

308. Rigatto C. Clinical epidemiology of cardiac disease in renal transplant recipients. *Semin Dial*. 2003;16(2):106-10. doi: 10.1046/j.1525-139x.2003.16026.x. PMID: 12641873.

309. Rigatto C, Foley R, Jeffery J, Negrijn C, Tribula C, Parfrey P. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy in renal transplant recipients: prognostic value and impact of blood pressure and anemia. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(2):462-8. doi: 10.1097/01.asn.0000043141.67989.39. PMID: 12538748.

310. Wadei HM, Textor SC. Hypertension in the kidney transplant recipient. *Transplant Rev (Orlando).* 2010;24(3):105-20. doi: 10.1016/j.trre.2010.02.001. Epub 2010 Jun 11. PMID: 20541387.

311. Mange KC, Feldman HI, Joffe MM, Fa K, Bloom RD. Blood pressure and the survival of renal allografts from living donors. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(1):187-93. doi: 10.1097/01.asn.0000104574.04006.08. PMID: 14694172.

312. Mange KC, Cizman B, Joffe M, Feldman HI. Arterial hypertension and renal allograft survival. *JAMA.* 2000;283(5):633-8. doi: 10.1001/jama.283.5.633. PMID: 10665703.

313. Mangray M, Vella JP. Hypertension after kidney transplant. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(2):331-41. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.10.048. PMID: 21251543.

314. Opelz G, Döhler B; Collaborative Transplant Study. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *Am J Transplant*. 2005;5(11):2725-31. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.01093.x. PMID: 16212633.

315. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, O'Shaughnessy EA, Dahl DC, Silkensen JR, Sahadevan M, Snyder JJ. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(6):1071-81. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.03.013. PMID: 15168388.

316. Carpenter MA, John A, Weir MR, Smith SR, Hunsicker L, Kasiske BL, Kusek JW, Bostom A, Ivanova A, Levey AS, Solomon S, Pesavento T, Weiner DE. BP, cardiovascular disease, and death in the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation trial. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(7):1554-62. doi: 10.1681/ASN.2013040435. Epub 2014 Mar 13. PMID: 24627349; PMCID: PMC4073424.

317. Paoletti E, Bellino D, Signori A, Pieracci L, Marsano L, Russo R, Massarino F, Ravera M, Fontana I, Carta A, Cassottana P, Garibotto G. Regression of asymptomatic cardiomyopathy and clinical outcome of renal transplant recipients: a long-term prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(7):1168-74. doi: 10.1093/ndt/gfv354. Epub 2015 Oct 15. PMID: 26472820.

318. Midtvedt K, Ihlen H, Hartmann A, Bryde P, Bjerkely BL, Foss A, Fauchald P, Holdaas H. Reduction of left ventricular mass by lisinopril and nifedipine in hypertensive renal transplant recipients: a prospective randomized double-blind study. *Transplantation.* 2001;72(1):107-11. doi: 10.1097/00007890-200107150-00021. PMID: 11468543.

319. Kramer A, Pippias M, Noordzij M, Stel VS, Afentakis N, Ambühl PM, Andrusev AM, Fuster EA, Arribas Monzón FE, Åsberg A, Barbullushi M, Bonthuis M, Caskey FJ, Castro de la Nuez P, Cernevskis H, des Grottes JM, Garneata L, Golan E, Hemmelder MH, Ioannou K, Jarraya F, Kolesnyk M, Komissarov K, Lassalle M, Macario F, Mahillo-Duran B, Martín de Francisco AL, Palsson R, Pechter Ü, Resic H, Rutkowski B, Santiuste de Pablos C, Seyahi N, Simic Ogrizovic S, Slon Roblero MF, Spustova V, Stojceva-Taneva O, Traynor J, Massy ZA, Jager KJ. The European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2015: a summary. *Clin Kidney J.* 2018;11(1):108-122. doi: 10.1093/ckj/sfx149. Epub 2018 Jan 5. PMID: 29423210; PMCID: PMC5798130.

320. Hjelmesaeth J, Hartmann A, Leivestad T, Holdaas H, Sagedal S, Olstad M, Jenssen T. The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney Int.* 2006;69(3):588-95. doi: 10.1038/sj.ki.5000116. PMID: 16395250.

321. Gourishankar S, Jhangri GS, Tonelli M, Wales LH, Cockfield SM. Development of diabetes mellitus following kidney transplantation: a Canadian experience. Am J Transplant. 2004 Nov;4(11):1876-82. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00591.x. PMID: 15476489.

322. Wauters RP, Cosio FG, Suarez Fernandez ML, Kudva Y, Shah P, Torres VE. Cardiovascular consequences of new-onset hyperglycemia after kidney transplantation. *Transplantation.*2012;94(4):377-82. doi: 10.1097/TP.0b013e3182584831. PMID: 22820698; PMCID: PMC4030430.

323. Penfornis A, Kury-Paulin S. Immunosuppressive drug-induced diabetes. *Diabetes Metab*. 2006;32(5 Pt 2):539-46. doi: 10.1016/s1262-3636(06)72809-9. PMID: 17130815.

324. Dong M, Parsaik AK, Eberhardt NL, Basu A, Cosio FG, Kudva YC. Cellular and physiological mechanisms of new-onset diabetes mellitus after solid organ transplantation. *Diabet Med.* 2012;29(7):e1-12. doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03617.x. PMID: 22364599.

325. Rodrigo E, Fernández-Fresnedo G, Valero R, Ruiz JC, Piñera C, Palomar R, González-Cotorruelo J, Gómez-Alamillo C, Arias M. New-onset diabetes after kidney transplantation: risk factors. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(12 Suppl 3):S291-5. doi: 10.1681/ASN.2006080929. PMID: 17130277.

326. Shivaswamy V, Bennett RG, Clure CC, Ottemann B, Davis JS, Larsen JL, Hamel FG. Tacrolimus and sirolimus have distinct effects on insulin signaling in male and female rats. *Transl Res.* 2014;163(3):221-31. doi: 10.1016/j.trsl.2013.12.002. Epub 2013 Dec 4. PMID: 24361102.

327. Chen QJ, Li J, Zuo SR, Zhang YP, Jia SJ, Yuan H, Liu SK, Cheng K, Ming YZ, Zuo XC, Luo AJ, Xie WZ, Cai JJ, Yang M, Wang JL. Tacrolimus decreases insulin sensitivity without reducing fasting insulin concentration: a 2-year follow-up study in kidney transplant recipients. *Ren Fail*. 2015;37(4):601-6. doi: 10.3109/0886022X.2015.1007833. Epub 2015 Feb 3. PMID: 25644968.

328. Wyzgał J, Paczek L, Sańko-Resmer J, Ciszek M, Nowak M, Rowiński W, Szmidt J, Durlik M. Insulin resistance in kidney allograft recipients treated with calcineurin inhibitors. *Ann Transplant*. 2007;12(2):26-9. PMID: 18173063.

329. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care. 1993 Feb;16(2):434-44. doi: 10.2337/diacare.16.2.434. PMID: 8432214.

330. Tsoulfas, G, ed. *Organ Donation and Transplantation: Current Status and Future Challenges*. BoD–Books on Demand, 2018.

331. Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA, Wiederkehr MR, Ma JZ. Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7(1):158-65. PMID: 8808124.

332. Wauters RP, Cosio FG, Suarez Fernandez ML, Kudva Y, Shah P, Torres VE. Cardiovascular consequences of new-onset hyperglycemia after kidney transplantation. *Transplantation*.2012;94(4):377-82. doi: 10.1097/TP.0b013e3182584831. PMID: 22820698; PMCID: PMC4030430.

333. Valderhaug TG, Hjelmesæth J, Hartmann A, Røislien J, Bergrem HA, Leivestad T, Line PD, Jenssen T. The association of early post-transplant glucose levels with long-term mortality. *Diabetologia*. 2011;54(6):1341-9. doi: 10.1007/s00125-011-2105-9. Epub 2011 Mar 16. PMID: 21409415; PMCID: PMC3088823.

334. Kasiske B, Cosio FG, Beto J, Bolton K, Chavers BM, Grimm R Jr, Levin A, Masri B, Parekh R, Wanner C, Wheeler DC, Wilson PW; National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant*. 2004;4 Suppl 7:13-53. doi: 10.1111/j.1600-6135.2004.0355.x. PMID: 15027968.

335. Groth CG, Bäckman L, Morales JM, Calne R, Kreis H, Lang P, Touraine JL, Claesson K, Campistol JM, Durand D, Wramner L, Brattström C, Charpentier B. Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. Sirolimus European Renal Transplant Study Group.

Transplantation. 1999;67(7):1036-42. doi: 10.1097/00007890-199904150-00017. PMID: 10221490.

336. Drüeke TB, Abdulmassih Z, Lacour B, Bader C, Chevalier A, Kreis H. Atherosclerosis and lipid disorders after renal transplantation. *Kidney Int Suppl*. 1991;31:S24-8. PMID: 2046266.

337. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 3:S1-155. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x. PMID: 19845597.

338. Foster MC, Weiner DE, Bostom AG, Carpenter MA, Inker LA, Jarolim P, Joseph AA, Kusek JW, Pesavento T, Pfeffer MA, Rao M, Solomon SD, Levey AS. Filtration Markers, Cardiovascular Disease, Mortality, and Kidney Outcomes in Stable Kidney Transplant Recipients: The FAVORIT Trial. *Am J Transplant*. 2017;17(9):2390-2399. doi: 10.1111/ajt.14258. Epub 2017 Mar 30. PMID: 28257169; PMCID: PMC5573607.

339. Weiner DE, Carpenter MA, Levey AS, Ivanova A, Cole EH, Hunsicker L, Kasiske BL, Kim SJ, Kusek JW, Bostom AG. Kidney function and risk of cardiovascular disease and mortality in kidney transplant recipients: the FAVORIT trial. *Am J Transplant*. 2012;12(9):2437-45. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04101.x. Epub 2012 May 17. PMID: 22594581; PMCID: PMC3424309.

340. Roodnat JI, Mulder PG, Rischen-Vos J, van Riemsdijk IC, van Gelder T, Zietse R, IJzermans JN, Weimar W. Proteinuria after renal transplantation affects not only graft survival but also patient survival. *Transplantation*. 2001;72(3):438-44. doi: 10.1097/00007890-200108150-00014. PMID: 11502973.

341. Fernández-Fresnedo G, Plaza JJ, Sánchez-Plumed J, Sanz-Guajardo A, Palomar-Fontanet R, Arias M. Proteinuria: a new marker of long-term graft and patient survival in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19 Suppl 3:iii47-51. doi: 10.1093/ndt/gfh1015. PMID: 15192136.

342. Fernández-Fresnedo G, Escallada R, Rodrigo E, De Francisco AL, Cotorruelo JG, Sanz De Castro S, Zubimendi JA, Ruiz JC, Arias M. The risk of cardiovascular disease associated with proteinuria in renal transplant

patients. *Transplantation*. 2002;73(8):1345-8. doi: 10.1097/00007890-200204270-00028. PMID: 11981434.

343. Jungers P, Chauveau P, Bandin O, Chadefaux B, Aupetit J, Labrunie M, Descamps-Latscha B, Kamoun P. Hyperhomocysteinemia is associated with atherosclerotic occlusive arterial accidents in predialysis chronic renal failure patients. *Miner Electrolyte Metab*. 1997;23(3-6):170-3. PMID: 9387110.

344. Ducloux D, Motte G, Massy ZA. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor after renal transplantation. *Ann Transplant*. 2001;6(4):40-2. PMID: 12035457.

345. Garnier AS, Briet M. Arterial Stiffness and Chronic Kidney Disease. *Pulse* (Basel). 2016;3(3-4):229-41. doi: 10.1159/000443616. Epub 2016 Mar 1. PMID: 27195244; PMCID: PMC4865068.

346. Mitchell A, Opazo Saez A, Kos M, Witzke O, Kribben A, Nürnberger J. Pulse wave velocity predicts mortality in renal transplant patients. *Eur J Med Res.* 2010;15(10):452-5. doi: 10.1186/2047-783x-15-10-452. PMID: 21156404; PMCID: PMC3352189.

347. Verbeke F, Maréchal C, Van Laecke S, Van Biesen W, Devuyst O, Van Bortel LM, Jadoul M, Vanholder R. Aortic stiffness and central wave reflections predict outcome in renal transplant recipients. *Hypertension.* 2011;58(5):833-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.176594. Epub 2011 Sep 6. PMID: 21896935.

348. Delahousse M, Chaignon M, Mesnard L, Boutouyrie P, Safar ME, Lebret T, Pastural-Thaunat M, Tricot L, Kolko-Labadens A, Karras A, Haymann JP. Aortic stiffness of kidney transplant recipients correlates with donor age. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(4):798-805. doi: 10.1681/ASN.2007060634. Epub 2008 Jan 30. PMID: 18235095; PMCID: PMC2390966.

349. Bige N, Zafrani L, Lambert J, Peraldi MN, Snanoudj R, Reuter D, Legendre C, Chevret S, Lemiale V, Schlemmer B, Azoulay E, Canet E. Severe infections requiring intensive care unit admission in kidney transplant recipients: impact on graft outcome. *Transpl Infect Dis*. 2014;16(4):588-96. doi: 10.1111/tid.12249. Epub 2014 Jun 26. PMID: 24966154.

350. Shen TC, Wang IK, Wei CC, Lin CL, Tsai CT, Hsia TC, Sung FC, Kao CH. The Risk of Septicemia in End-Stage Renal Disease With and Without Renal Transplantation: A Propensity-Matched Cohort Study. *Medicine* (Baltimore).

2015;94(34):e1437. doi: 10.1097/MD.0000000000001437. PMID: 26313801; PMCID: PMC4602898.

351. Patel R, Paya CV. Infections in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev.* 1997;10(1):86-124. doi: 10.1128/CMR.10.1.86-124.1997. PMID: 8993860; PMCID: PMC172945.

352. Kumar MS, Cridge P, Molavi A, Stephan R, Abouna GM. Infectious complications in the first 100 days after renal transplantation. *Transplant Proc*. 1995;27(5):2705-6. PMID: 7482882.

353. Snyder JJ, Israni AK, Peng Y, Zhang L, Simon TA, Kasiske BL. Rates of first infection following kidney transplant in the United States. *Kidney Int.* 2009;75(3):317-26. doi: 10.1038/ki.2008.580. Epub 2008 Nov 19. PMID: 19020531.

354. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, Garnick J, El-Amm JM, West MS, Sillix DH, Chandrasekar PH, Haririan A. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant*. 2006;20(4):401-9. doi: 10.1111/j.1399-0012.2006.00519.x. PMID: 16842513.

355. Pourmand G, Salem S, Mehrsai A, Taherimahmoudi M, Ebrahimi R, Pourmand MR. Infectious complications after kidney transplantation: a single-center experience. *Transpl Infect Dis.* 2007;9(4):302-9. doi: 10.1111/j.1399-3062.2007.00229.x. Epub 2007 May 19. PMID: 17511823.

356. Akoh JA. Renal transplantation in developing countries. *Saudi J Kidney Dis Transpl.*2011;22(4):637-50. PMID: 21743206.

357. Kinnunen S, Karhapää P, Juutilainen A, Finne P, Helanterä I. Secular Trends in Infection-Related Mortality after Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(5):755-762. doi: 10.2215/CJN.11511017. Epub 2018 Apr 5. PMID: 29622669; PMCID: PMC5969482.

358. Parasuraman R, Samarapungavan D, Venkat KK. Updated principles and clinical caveats in the management of infection in renal transplant recipients. *Transplant Rev* (Orlando). 2010;24(2):43-51. doi: 10.1016/j.trre.2009.09.001. PMID: 20303455.

359. Fishman JA. Infection in Organ Transplantation. *Am J Transplant*. 2017;17(4):856-879. doi: 10.1111/ajt.14208. Epub 2017 Mar 10. PMID: 28117944.

360. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*. 2007;357(25):2601-14. doi: 10.1056/NEJMra064928. PMID: 18094380.

361. Lisboa LF, Tong Y, Kumar D, Pang XL, Asberg A, Hartmann A, Rollag H, Jardine AG, Pescovitz MD, Humar A. Analysis and clinical correlation of genetic variation in cytomegalovirus. *Transpl Infect Dis*. 2012;14(2):132-40. doi: 10.1111/j.1399-3062.2011.00685.x. Epub 2011 Oct 14. PMID: 22093996.

362. De Keyzer K, Van Laecke S, Peeters P, Vanholder R. Human cytomegalovirus and kidney transplantation: a clinician's update. *Am J Kidney Dis.* 2011;58(1):118-26. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.04.010. PMID: 21684438.

363. Morath C, Mueller M, Goldschmidt H, Schwenger V, Opelz G, Zeier M. Malignancy in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(6):1582-8. doi: 10.1097/01.asn.0000126194.77004.9b. PMID: 15153569.

364. Acuna SA, Fernandes KA, Daly C, Hicks LK, Sutradhar R, Kim SJ, Baxter NN. Cancer Mortality Among Recipients of Solid-Organ Transplantation in Ontario, Canada. *JAMA Oncol*. 2016 r;2(4):463-9. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.5137. PMID: 26746479.

365. Kiberd BA, Rose C, Gill JS. Cancer mortality in kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2009;9(8):1868-75. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02728.x. Epub 2009 Jun 26. PMID: 19563337.

366. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1681-91. doi: 10.1056/NEJMra022137. PMID: 12711744.

367. ANZDATA. *Chapter 5: Peritoneal dialysis*. In: 39th Report. Adelaide, Australia: Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry; 2018.

368. Hosseini-Moghaddam SM, Soleimanirahbar A, Mazzulli T, Rotstein C, Husain S. Post renal transplantation Kaposi's sarcoma: a review of its epidemiology, pathogenesis, diagnosis, clinical aspects, and therapy. *Transpl Infect Dis.* 2012;14(4):338-45. doi: 10.1111/j.1399-3062.2011.00714.x. Epub 2012 Feb 9. PMID: 22316356.

369. Young LS, Rickinson AB. Epstein-Barr virus: 40 years on. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(10):757-68. doi: 10.1038/nrc1452. PMID: 15510157.

370. Grywalska E, Rolinski J. Epstein-Barr virus-associated lymphomas. *Semin Oncol*. 2015;42(2):291-303. doi: 10.1053/j.seminoncol.2014.12.030. Epub 2014 Dec 31. PMID: 25843733.

371. Wong G, Turner RM, Chapman JR, Howell M, Lim WH, Webster AC, Craig JC. Time on dialysis and cancer risk after kidney transplantation. *Transplantation*. 2013;95(1):114-21. doi: 10.1097/TP.0b013e31827743b4. PMID: 23222892.

372. Cheung CY, Tang SCW. An update on cancer after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(6):914-920. doi: 10.1093/ndt/gfy262. PMID: 30260424.

373. Cherikh WS, Kauffman HM, McBride MA, Maghirang J, Swinnen LJ, Hanto DW. Association of the type of induction immunosuppression with posttransplant lymphoproliferative disorder, graft survival, and patient survival after primary kidney transplantation. *Transplantation*. 2003;76(9):1289-93. doi: 10.1097/01.TP.0000100826.58738.2B. PMID: 14627905.

374. Pestana JO, Grinyo JM, Vanrenterghem Y, Becker T, Campistol JM, Florman S, Garcia VD, Kamar N, Lang P, Manfro RC, Massari P, Rial MD, Schnitzler MA, Vitko S, Duan T, Block A, Harler MB, Durrbach A. Three-year outcomes from BENEFIT-EXT: a phase III study of belatacept versus cyclosporine in recipients of extended criteria donor kidneys. *Am J Transplant*. 2012;12(3):630-9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03914.x. Epub 2012 Feb 2. PMID: 22300431.

375. Nankivell BJ, Alexander SI. Rejection of the kidney allograft. *N Engl J Med*. 2010;363(15):1451-62. doi: 10.1056/NEJMra0902927. PMID: 20925547.

376. Nankivell BJ, Chapman JR. The significance of subclinical rejection and the value of protocol biopsies. *Am J Transplant*. 2006;6(9):2006-12. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01436.x. Epub 2006 Jun 22. PMID: 16796717.

377. Matas AJ, Humar A, Payne WD, Gillingham KJ, Dunn DL, Sutherland DE, Najarian JS. Decreased acute rejection in kidney transplant recipients is associated with decreased chronic rejection. *Ann Surg*. 1999;230(4):493-8; discussion 498-500. doi: 10.1097/00000658-199910000-00005. PMID: 10522719; PMCID: PMC1420898.

378. Danovitch GM, Nast C. Diagnosis and therapy of graft dysfunction. In WF Owen, BJ Pereira, MH Sayegh eds. *Dialysis and Transplantation – a Companion to Brenner and Rector's the Kidney*, 1st edn. Philadelphia: WB Saunders, 2000: 568-83.

379. Schwaiger E, Eskandary F, Kozakowski N, Bond G, Kikić Ž, Yoo D, Rasoul-Rockenschaub S, Oberbauer R, Böhmig GA. Deceased donor kidney transplantation across donor-specific antibody barriers: predictors of antibody-mediated rejection. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(8):1342-51. doi: 10.1093/ndt/gfw027. Epub 2016 Mar 24. PMID: 27190362.

380. Leeaphorn N, Pena JRA, Thamcharoen N, Khankin EV, Pavlakis M, Cardarelli F. HLA-DQ Mismatching and Kidney Transplant Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(5):763-771. doi: 10.2215/CJN.10860917. Epub 2018 Apr 23. PMID: 29685925; PMCID: PMC5968890.

381. de Weerd AE, Betjes MGH. ABO-Incompatible Kidney Transplant Outcomes: A Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(8):1234-1243. doi: 10.2215/CJN.00540118. Epub 2018 Jul 16. PMID: 30012630; PMCID: PMC6086717.

382. Bangma C, Obbink H. The future of prostate cancer research: bringing data together, looking back and forward. *Transl Androl Urol*. 2018;7(1):188-194. doi: 10.21037/tau.2017.12.32. PMID: 29594033; PMCID: PMC5861293.

383. Chehade H, Pascual M. The Challenge of Acute Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2016;100(2):264-5. doi: 10.1097/TP.0000000000000959. PMID: 26479286.

384. Al-Sheyyab A, Binari L, Shwetar M, Ramos E, Kapp ME, Bala S, Wilson N, Forbes RC, Helderman JH, Abdel-Kader K, Concepcion BP. Association of medication non-adherence with short-term allograft loss after the treatment of severe acute kidney transplant rejection. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):373. doi: 10.1186/s12882-019-1563-z. PMID: 31623566; PMCID: PMC6796330.

385. Cecka JM, Terasaki PI. Early rejection episodes. In: Terasaki PI, ed. *Clinical transplants 1989*. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 1989:425-34.

386. Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Stewart DE, Cherikh WS, Wainright JL, Kucheryavaya A, Woodbury M, Snyder JJ, Kasiske BL, Israni AK. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Kidney. *Am J*

*Transplant.*2017;17 Suppl 1(Suppl 1):21-116. doi: 10.1111/ajt.14124. PMID: 28052609; PMCID: PMC5527691.

387. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med.* 2000;342(9):605-12. doi: 10.1056/NEJM200003023420901. PMID: 10699159.

388. El Ters M, Grande JP, Keddis MT, Rodrigo E, Chopra B, Dean PG, Stegall MD, Cosio FG. Kidney allograft survival after acute rejection, the value of follow-up biopsies. *Am J Transplant*. 2013;13(9):2334-41. doi: 10.1111/ajt.12370. Epub 2013 Jul 19. PMID: 23865852.

389. Opelz G, Döhler B; Collaborative Transplant Study Report. Influence of time of rejection on long-term graft survival in renal transplantation. *Transplantation.* 2008;85(5):661-6. doi: 10.1097/TP.0b013e3181661695. PMID: 18337655.

390. Mehta R, Sood P, Hariharan S. Subclinical Rejection in Renal Transplantation: Reappraised. *Transplantation*. 2016;100(8):1610-8. doi: 10.1097/TP.0000000000001163. PMID: 26985747.

391. El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM, Cosio FG. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant.*2009;9(3):527-35. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02519.x. Epub 2008 Feb 3. PMID: 19191769.

392. Kissmeyer-Nielsen F, Olsen S, Petersen VP, Fjeldborg O. Hyperacute rejection of kidney allografts, associated with pre-existing humoral antibodies against donor cells. *Lancet.* 1966;2(7465):662-5. doi: 10.1016/s0140-6736(66)92829-7. PMID: 4162350.

393. Patel R, Terasaki PI. Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation. *N Engl J Med*. 1969;280(14):735-9. doi: 10.1056/NEJM196904032801401. PMID: 4886455.

394. Jackson AM, Kuperman MB, Montgomery RA. Multiple hyperacute rejections in the absence of detectable complement activation in a patient with endothelial cell reactive antibody. *Am J Transplant*. 2012;12(6):1643-9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03955.x. Epub 2012 Feb 2. PMID: 22300445.

395. Roberts IS, Reddy S, Russell C, Davies DR, Friend PJ, Handa AI, Morris PJ. Subclinical rejection and borderline changes in early protocol biopsy specimens after renal transplantation. *Transplantation*. 2004;77(8):1194-8. doi: 10.1097/01.tp.0000118905.98469.91. PMID: 15114084.

396. Loupy A, Vernerey D, Tinel C, Aubert O, Duong van Huyen JP, Rabant M, Verine J, Nochy D, Empana JP, Martinez F, Glotz D, Jouven X, Legendre C, Lefaucheur C. Subclinical Rejection Phenotypes at 1 Year Post-Transplant and Outcome of Kidney Allografts. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(7):1721-31. doi: 10.1681/ASN.2014040399. Epub 2015 Jan 2. PMID: 25556173; PMCID: PMC4483584.

397. Yuan X, Ansari MJ, D'Addio F, Paez-Cortez J, Schmitt I, Donnarumma M, Boenisch O, Zhao X, Popoola J, Clarkson MR, Yagita H, Akiba H, Freeman GJ, Iacomini J, Turka LA, Glimcher LH, Sayegh MH. Targeting Tim-1 to overcome resistance to transplantation tolerance mediated by CD8 T17 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(26):10734-9. doi: 10.1073/pnas.0812538106. Epub 2009 Jun 15. PMID: 19528638; PMCID: PMC2705547.

398. Ridge JP, Di Rosa F, Matzinger P. A conditioned dendritic cell can be a temporal bridge between a CD4+ T-helper and a T-killer cell. *Nature.* 1998;393(6684):474-8. doi: 10.1038/30989. PMID: 9624003.

399. Choy JC. Granzymes and perforin in solid organ transplant rejection. *Cell Death Differ.* 2010;17(4):567-76. doi: 10.1038/cdd.2009.161. Epub 2009 Oct 30. PMID: 19876069.

400. Moreau A, Varey E, Anegon I, Cuturi MC. Effector mechanisms of rejection. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(11):a015461. doi: 10.1101/cshperspect.a015461. PMID: 24186491; PMCID: PMC3808773.

401. Katsuma A, Yamakawa T, Nakada Y. Histopathological findings in transplanted kidneys. *Ren Replace Ther*. 2017;3:6.https://doi.org/10.1186/s41100-016-0089-0.

402. Yuan X, Paez-Cortez J, Schmitt-Knosalla I, D'Addio F, Mfarrej B, Donnarumma M, Habicht A, Clarkson MR, Iacomini J, Glimcher LH, Sayegh MH, Ansari MJ. A novel role of CD4 Th17 cells in mediating cardiac allograft rejection and vasculopathy. *J Exp Med*. 2008;205(13):3133-

44. doi: 10.1084/jem.20081937. Epub 2008 Dec 1. PMID: 19047438; PMCID: PMC2605226.

403. Game DS, Rogers NJ, Lechler RI. Acquisition of HLA-DR and costimulatory molecules by T cells from allogeneic antigen presenting cells. *Am J Transplant*. 2005;5(7):1614-25. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.00916.x. PMID: 15943619.

404. Morelli AE, Larregina AT, Shufesky WJ, Sullivan ML, Stolz DB, Papworth GD, Zahorchak AF, Logar AJ, Wang Z, Watkins SC, Falo LD Jr, Thomson AW. Endocytosis, intracellular sorting, and processing of exosomes by dendritic cells. *Blood.* 2004;104(10):3257-66. doi: 10.1182/blood-2004-03-0824. Epub 2004 Jul 29. PMID: 15284116.

405. Siu JHY, Surendrakumar V, Richards JA, Pettigrew GJ. T cell Allorecognition Pathways in Solid Organ Transplantation. *Front Immunol.* 2018;9:2548. doi: 10.3389/fimmu.2018.02548. PMID: 30455697; PMCID: PMC6230624.

406. Cornell LD, Smith RN, Colvin RB. Kidney transplantation: mechanisms of rejection and acceptance. *Annu Rev Pathol*. 2008;3:189-220. doi: 10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.151508. PMID: 18039144.

407. Hara S. Cell mediated rejection revisited: Past, current, and future directions. *Nephrology* (Carlton). 2018;23 Suppl 2:45-51. doi: 10.1111/nep.13283. PMID: 29968416.

408. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, Croker BP, Demetris AJ, Drachenberg CB, Fogo AB, Furness P, Gaber LW, Gibson IW, Glotz D, Goldberg JC, Grande J, Halloran PF, Hansen HE, Hartley B, Hayry PJ, Hill CM, Hoffman EO, Hunsicker LG, Lindblad AS, Yamaguchi Y, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int.* 1999;55(2):713-23. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00299.x. PMID: 9987096.

409. Nickeleit V, Singh HK, Randhawa P, Drachenberg CB, Bhatnagar R, Bracamonte E, Chang A, Chon WJ, Dadhania D, Davis VG, Hopfer H, Mihatsch MJ, Papadimitriou JC, Schaub S, Stokes MB, Tungekar MF, Seshan SV; Banff Working Group on Polyomavirus Nephropathy. The Banff Working Group Classification of Definitive Polyomavirus Nephropathy: Morphologic Definitions and Clinical Correlations. *J Am Soc Nephrol*.

2018;29(2):680-693. doi: 10.1681/ASN.2017050477. Epub 2017 Dec 26. PMID: 29279304; PMCID: PMC5791071.

410. Haas M, Kraus ES, Samaniego-Picota M, Racusen LC, Ni W, Eustace JA. Acute renal allograft rejection with intimal arteritis: histologic predictors of response to therapy and graft survival. *Kidney Int.* 2002;61(4):1516-26. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00254.x. PMID: 11918760.

411. Atalar K, Afzali B, Lord G, Lombardi G. Relative roles of Th1 and Th17 effector cells in allograft rejection. *Curr Opin Organ Transplant*. 2009;14(1):23-9. doi: 10.1097/MOT.0b013e32831b70c2. PMID: 19337142.

412. Halloran PF, Wadgymar A, Ritchie S, Falk J, Solez K, Srinivasa NS. The significance of the anti-class I antibody response. I. Clinical and pathologic features of anti-class I-mediated rejection. *Transplantation*. 1990;49(1):85-91. doi: 10.1097/00007890-199001000-00019. PMID: 2301035.

413. Halloran PF, Schlaut J, Solez K, Srinivasa NS. The significance of the anti-class I response. II. Clinical and pathologic features of renal transplants with anti-class I-like antibody. *Transplantation.* 1992;53(3):550-5. PMID: 1549846.

414. Trpkov K, Campbell P, Pazderka F, Cockfield S, Solez K, Halloran PF. Pathologic features of acute renal allograft rejection associated with donor-specific antibody, Analysis using the Banff grading schema. *Transplantation.* 1996;61(11):1586-92. doi: 10.1097/00007890-199606150-00007. PMID: 8669102.

415. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, Hidalgo LG, Famulski K, Matas A, Halloran PF. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant.* 2012;12(2):388-99. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03840.x. Epub 2011 Nov 14. PMID: 22081892.

416. Djamali A, Kaufman DB, Ellis TM, Zhong W, Matas A, Samaniego M. Diagnosis and management of antibody-mediated rejection: current status and novel approaches. *Am J Transplant*. 2014;14(2):255-71. doi: 10.1111/ajt.12589. Epub 2014 Jan 8. PMID: 24401076; PMCID: PMC4285166.

417. ANZDATA Registry. *39th Report, Chapter 8: Transplantation*. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry, Adelaide, Australia.

2017. http://www.anzdata.org.au/anzdata/Anzdata Report/39thReport/c08_transplantation_v2.0_20170418.pdf (last accessed on 24 October 2020).

418. Morozumi K, Takeda A, Otsuka Y, Horike K, Gotoh N, Narumi S, Watarai Y, Kobayashi T. Reviewing the pathogenesis of antibody-mediated rejection and renal graft pathology after kidney transplantation. *Nephrology* (Carlton). 2016;21 Suppl 1:4-8. doi: 10.1111/nep.12777. PMID: 26971899.

419. Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, Roufosse C, Glotz D, Seron D, Nankivell BJ, Halloran PF, Colvin RB, Akalin E, Alachkar N, Bagnasco S, Bouatou Y, Becker JU, Cornell LD, Duong van Huyen JP, Gibson IW, Kraus ES, Mannon RB, Naesens M, Nickeleit V, Nickerson P, Segev DL, Singh HK, Stegall M, Randhawa P, Racusen L, Solez K, Mengel M. The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *Am J Transplant.* 2018;18(2):293-307. doi: 10.1111/ajt.14625. Epub 2018 Jan 21. PMID: 29243394; PMCID: PMC5817248.

420. Farkash EA, Colvin RB. Diagnostic challenges in chronic antibody-mediated rejection. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(5):255-7. doi: 10.1038/nrneph.2012.61. PMID: 22450441; PMCID: PMC3726203.

421. Sis B, Halloran PF. Endothelial transcripts uncover a previously unknown phenotype: C4d-negative antibody-mediated rejection. *Curr Opin Organ Transplant.* 2010;15(1):42-8. doi: 10.1097/MOT.0b013e3283352a50. PMID: 20009933.

422. Wang S, Zhang C, Wang J, Yang C, Xu M, Rong R, Zhu T, Zhu D. Endothelial Cells in Antibody-Mediated Rejection of Kidney Transplantation: Pathogenesis Mechanisms and Therapeutic Implications. *J Immunol Res.* 2017;2017:8746303. doi: 10.1155/2017/8746303. Epub 2017 Feb 1. Erratum in: J Immunol Res. 2019 Mar 10;2019:9691679. PMID: 28255564; PMCID: PMC5309424.

423. Al-Lamki RS, Bradley JR, Pober JS. Endothelial cells in allograft rejection. *Transplantation*. 2008;86(10):1340-8. doi: 10.1097/TP.0b013e3181891d8b. PMID: 19034000; PMCID: PMC2658756.

424. Haas M, Mirocha J, Reinsmoen NL, Vo AA, Choi J, Kahwaji JM, Peng A, Villicana R, Jordan SC. Differences in pathologic features and graft outcomes in antibody-mediated rejection of renal allografts due to persistent/recurrent versus de novo donor-specific antibodies. *Kidney Int.* 2017;91(3):729-737. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.040. Epub 2017 Jan 16. PMID: 28104301.

425. Loupy A, Hill GS, Jordan SC. The impact of donor-specific anti-HLA antibodies on late kidney allograft failure. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(6):348-57. doi: 10.1038/nrneph.2012.81. PMID: 22508180.

426. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, Karpinski M, Ho J, Storsley LJ, Goldberg A, Birk PE, Rush DN, Nickerson PW. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *Am J Transplant*. 2012;12(5):1157-67. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04013.x. Epub 2012 Mar 19. PMID: 22429309.

427. Einecke G, Sis B, Reeve J, Mengel M, Campbell PM, Hidalgo LG, Kaplan B, Halloran PF. Antibody-mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure. *Am J Transplant*. 2009;9(11):2520-31. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02799.x. PMID: 19843030.

428. Gaston RS, Cecka JM, Kasiske BL, Fieberg AM, Leduc R, Cosio FC, Gourishankar S, Grande J, Halloran P, Hunsicker L, Mannon R, Rush D, Matas AJ. Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure. *Transplantation.* 2010;90(1):68-74. doi: 10.1097/TP.0b013e3181e065de. PMID: 20463643.

429. Gaboriaud C, Ling WL, Thielens NM, Bally I, Rossi V. Deciphering the fine details of c1 assembly and activation mechanisms: "mission impossible"? *Front Immunol*. 2014;5:565. doi: 10.3389/fimmu.2014.00565. PMID: 25414705; PMCID: PMC4222235.

430. Colvin RB. Antibody-mediated renal allograft rejection: diagnosis and pathogenesis. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(4):1046-56. doi: 10.1681/ASN.2007010073. Epub 2007 Mar 14. PMID: 17360947.

431. Feucht HE, Felber E, Gokel MJ, Hillebrand G, Nattermann U, Brockmeyer C, Held E, Riethmüller G, Land W, Albert E. Vascular deposition of complement-split products in kidney allografts with cell-mediated rejection.

Clin Exp Immunol. 1991;86(3):464-70. doi: 10.1111/j.1365-2249.1991.tb02954.x. PMID: 1747954; PMCID: PMC1554190.

432. Haas M. C4d-negative antibody-mediated rejection in renal allografts: evidence for its existence and effect on graft survival. *Clin Nephrol*. 2011;75(4):271-8. doi: 10.5414/cnp75271. PMID: 21426880.

433. Loupy A, Lefaucheur C. Antibody-Mediated Rejection of Solid-Organ Allografts. *N Engl J Med.* 2018;379(12):1150-1160. doi: 10.1056/NEJMra1802677. PMID: 30231232.

434. Rocha PN, Butterly DW, Greenberg A, Reddan DN, Tuttle-Newhall J, Collins BH, Kuo PC, Reinsmoen N, Fields T, Howell DN, Smith SR. Beneficial effect of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin on renal allograft survival of patients with acute humoral rejection. *Transplantation.* 2003;75(9):1490-5. doi: 10.1097/01.TP.0000060252.57111.AC. PMID: 12792502.

435. Böhmig GA, Wahrmann M, Regele H, Exner M, Robl B, Derfler K, Soliman T, Bauer P, Müllner M, Druml W. Immunoadsorption in severe C4d-positive acute kidney allograft rejection: a randomized controlled trial. *Am J Transplant.* 2007;7(1):117-21. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01613.x. Epub 2006 Nov 15. PMID: 17109725.

436. Roberts DM, Jiang SH, Chadban SJ. The treatment of acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients-a systematic review. Transplantation. 2012;94(8):775-83. doi: 10.1097/TP.0b013e31825d1587. PMID: 23032865.

437. Wan SS, Ying TD, Wyburn K, Roberts DM, Wyld M, Chadban SJ. The Treatment of Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation.* 2018;102(4):557-568. doi: 10.1097/TP.0000000000002049. PMID: 29315141.

438. Macklin PS, Morris PJ, Knight SR. A systematic review of the use of rituximab for the treatment of antibody-mediated renal transplant rejection. *Transplant Rev* (Orlando). 2017;31(2):87-95. doi: 10.1016/j.trre.2017.01.002. Epub 2017 Jan 24. PMID: 28187998.

439. Lefaucheur C, Loupy A, Vernerey D, Duong-Van-Huyen JP, Suberbielle C, Anglicheau D, Vérine J, Beuscart T, Nochy D, Bruneval P, Charron D,

Delahousse M, Empana JP, Hill GS, Glotz D, Legendre C, Jouven X. Antibody-mediated vascular rejection of kidney allografts: a population-based study. *Lancet.* 2013;381(9863):313-9. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61265-3. Epub 2012 Nov 23. PMID: 23182298.

440. Moreso F, Crespo M, Ruiz JC, Torres A, Gutierrez-Dalmau A, Osuna A, Perelló M, Pascual J, Torres IB, Redondo-Pachón D, Rodrigo E, Lopez-Hoyos M, Seron D. Treatment of chronic antibody mediated rejection with intravenous immunoglobulins and rituximab: A multicenter, prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Am J Transplant*. 2018;18(4):927-935. doi: 10.1111/ajt.14520. Epub 2017 Oct 24. PMID: 28949089.

441. Tan EK, Bentall A, Dean PG, Shaheen MF, Stegall MD, Schinstock CA. Use of Eculizumab for Active Antibody-mediated Rejection That Occurs Early Post-kidney Transplantation: A Consecutive Series of 15 Cases. *Transplantation.* 2019;103(11):2397-2404. doi: 10.1097/TP.0000000000002639. PMID: 30801549; PMCID: PMC6699919.

442. Viglietti D, Gosset C, Loupy A, Deville L, Verine J, Zeevi A, Glotz D, Lefaucheur C. C1 Inhibitor in Acute Antibody-Mediated Rejection Nonresponsive to Conventional Therapy in Kidney Transplant Recipients: A Pilot Study. *Am J Transplant.* 2016;16(5):1596-603. doi: 10.1111/ajt.13663. Epub 2016 Mar 3. PMID: 26693703.

443. Montgomery RA, Orandi BJ, Racusen L, Jackson AM, Garonzik-Wang JM, Shah T, Woodle ES, Sommerer C, Fitts D, Rockich K, Zhang P, Uknis ME. Plasma-Derived C1 Esterase Inhibitor for Acute Antibody-Mediated Rejection Following Kidney Transplantation: Results of a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Pilot Study. *Am J Transplant.* 2016;16(12):3468-3478. doi: 10.1111/ajt.13871. Epub 2016 Jun 27. PMID: 27184779.

444. Wong G, Au E, Badve SV, Lim WH. Breast Cancer and Transplantation. *Am J Transplant.*2017;17(9):2243-2253. doi: 10.1111/ajt.14368. Epub 2017 Aug 1. PMID: 28544474.

445. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Port FK, Arndorfer JA, Cibrik DM, Kaplan B. Survival improvement among patients with end-stage renal disease: trends over time for transplant recipients and wait-listed patients. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(6):1293-6. PMID: 11373354.

446. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(6):1859-65. doi: 10.1681/ASN.2004121092. Epub 2005 Apr 27. PMID: 15857921.

447. Scornik JC, Brunson ME, Howard RJ, Pfaff WW. Alloimmunization, memory, and the interpretation of crossmatch results for renal transplantation. *Transplantation*. 1992;54(3):389-94. doi: 10.1097/00007890-199209000-00001. PMID: 1412715.

448. Zachary AA, Montgomery RA, Jordan SC, Reinsmoen NL, Claas FH, Reed EF. 14th International HLA and Immunogenetics Workshop: report on understanding antibodies in transplantation. *Tissue Antigens*. 2007;69 Suppl 1:160-73. doi: 10.1111/j.1399-0039.2006.00764.x. PMID: 17445194.

449. Keith DS, Vranic GM. Approach to the Highly Sensitized Kidney Transplant Candidate. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(4):684-93. doi: 10.2215/CJN.05930615. Epub 2016 Feb 25. PMID: 26915916; PMCID: PMC4822662.

450. Alelign T, Ahmed MM, Bobosha K, Tadesse Y, Howe R, Petros B. Kidney Transplantation: The Challenge of Human Leukocyte Antigen and Its Therapeutic Strategies. J Immunol Res. 2018 Mar 5;2018:5986740. doi: 10.1155/2018/5986740. PMID: 29693023; PMCID: PMC5859822.

451. Süsal C, Döhler B, Opelz G. Presensitized kidney graft recipients with HLA class I and II antibodies are at increased risk for graft failure: a Collaborative Transplant Study report. *Hum Immunol*. 2009;70(8):569-73. doi: 10.1016/j.humimm.2009.04.013. Epub 2009 Apr 16. PMID: 19375472.

452. Reynolds BC, Tinckam KJ. Sensitization assessment before kidney transplantation. *Transplant Rev* (Orlando). 2017;31(1):18-28. doi: 10.1016/j.trre.2016.10.001. Epub 2016 Oct 8. PMID: 27836384.

453. Sallusto F, Lanzavecchia A, Araki K, Ahmed R. From vaccines to memory and back. *Immunity.* 2010;33(4):451-63. doi: 10.1016/j.immuni.2010.10.008. PMID: 21029957; PMCID: PMC3760154.

454. Tambur AR, Campbell P, Claas FH, Feng S, Gebel HM, Jackson AM, Mannon RB, Reed EF, Tinckam K, Askar M, Chandraker A, Chang PP, Colvin M, Demetris AJ, Diamond JM, Dipchand AI, Fairchild RL, Ford ML, Friedewald J, Gill RG, Glotz D, Goldberg H, Hachem R, Knechtle S,

Kobashigawa J, Levine DJ, Levitsky J, Mengel M, Milford E, Newell KA, O'Leary JG, Palmer S, Randhawa P, Smith J, Snyder L, Starling RC, Sweet S, Taner T, Taylor CJ, Woodle S, Zeevi A, Nickerson P. Sensitization in Transplantation: Assessment of Risk (STAR) 2017 Working Group Meeting Report. *Am J Transplant*. 2018;18(7):1604-1614. doi: 10.1111/ajt.14752. Epub 2018 May 22. PMID: 29603613.

455. Lúcia M, Luque S, Crespo E, Melilli E, Cruzado JM, Martorell J, Jarque M, Gil-Vernet S, Manonelles A, Grinyó JM, Bestard O. Preformed circulating HLA-specific memory B cells predict high risk of humoral rejection in kidney transplantation. *Kidney Int*. 2015;88(4):874-87. doi: 10.1038/ki.2015.205. Epub 2015 Jul 15. PMID: 26176829.

456. Fuggle SV, Martin S. Toward performing transplantation in highly sensitized patients. *Transplantation.* 2004;78(2):186-9. doi: 10.1097/01.tp.0000129257.34967.12. PMID: 15280675.

457. Vella JP, O'Neill D, Atkins N, Donohoe JF, Walshe JJ. Sensitization to human leukocyte antigen before and after the introduction of erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(8):2027-32. doi: 10.1093/ndt/13.8.2027. PMID: 9719159.

458. Brand A. Immunological aspects of blood transfusions. *Transpl Immunol.* 2002;10(2-3):183-90. doi: 10.1016/s0966-3274(02)00064-3. PMID: 12216948.

459. Young CJ, Gaston RS. Renal transplantation in black Americans. *N Engl J Med.* 2000;343(21):1545-52. doi: 10.1056/NEJM200011233432107. PMID: 11087885.

460. Picascia A, Grimaldi V, Sabia C, Napoli C. Comprehensive assessment of sensitizing events and anti-HLA antibody development in women awaiting kidney transplantation. *Transpl Immunol.* 2016;36:14-9. doi: 10.1016/j.trim.2016.03.002. Epub 2016 Mar 22. PMID: 27013139.

461. Lopes D, Barra T, Malheiro J, Tafulo S, Martins L, Almeida M, Pedroso S, Dias L, Castro Henriques A, Cabrita A. Effect of Different Sensitization Events on HLA Alloimmunization in Kidney Transplantation Candidates. *Transplant Proc.* 2015;47(4):894-7. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.03.014. PMID: 26036480.

462. Massa M, Mazzoli F, Pignatti P, De Benedetti F, Passalia M, Viola S, Samodal R, La Cava A, Giannoni F, Ollier W, Martini A, Albani S. Proinflammatory responses to self HLA epitopes are triggered by molecular mimicry to Epstein-Barr virus proteins in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46(10):2721-9. doi: 10.1002/art.10564. PMID: 12384932.

463. Bernasconi NL, Traggiai E, Lanzavecchia A. Maintenance of serological memory by polyclonal activation of human memory B cells. *Science.* 2002;298(5601):2199-202. doi: 10.1126/science.1076071. PMID: 12481138.

464. Resse M, Paolillo R, Pellegrino Minucci B, Costa D, Fiorito C, Santangelo M, De Rosa P, Napoli C. Effect of Single Sensitization Event on Human Leukocyte Antigen Alloimmunization in Kidney Transplant Candidates: A Single-Center Experience. *Exp Clin Transplant*. 2018;16(1):44-49. doi: 10.6002/ect.2016.0292. Epub 2017 Jun 28. PMID: 28661314.

465. Guichard-Romero A, Marino-Vazquez LA, Castelán N, López M, González-Tableros N, Arvizu A, De Santiago A, Alberú J, Morales-Buenrostro LE. Impact of pretransplant exposure to allosensitization factors generating HLA antibodies in the Luminex era. *Transpl Immunol*. 2016;38:33-9. doi: 10.1016/j.trim.2016.08.003. Epub 2016 Aug 20. PMID: 27553730.

466. Glotz D, Antoine C, Julia P, Pegaz-Fiornet B, Duboust A, Boudjeltia S, Fraoui R, Combes M, Bariety J. Intravenous immunoglobulins and transplantation for patients with anti-HLA antibodies. *Transpl Int*. 2004;17(1):1-8. doi: 10.1007/s00147-003-0674-3. Epub 2003 Dec 19. PMID: 14685653.

467. Tait BD, Süsal C, Gebel HM, Nickerson PW, Zachary AA, Claas FH, Reed EF, Bray RA, Campbell P, Chapman JR, Coates PT, Colvin RB, Cozzi E, Doxiadis II, Fuggle SV, Gill J, Glotz D, Lachmann N, Mohanakumar T, Suciu-Foca N, Sumitran-Holgersson S, Tanabe K, Taylor CJ, Tyan DB, Webster A, Zeevi A, Opelz G. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation.* 2013;95(1):19-47. doi: 10.1097/TP.0b013e31827a19cc. PMID: 23238534.

468. Johnson AH, Rossen RD, Butler WT. Detection of alloantibodies using a sensitive antiglobulin microcytotoxicity test: identification of low levels of

pre-formed antibodies in accelerated allograft rejection. *Tissue Antigens.* 1972;2(3):215-26. doi: 10.1111/j.1399-0039.1972.tb00138.x. PMID: 4586478.

469. Cecka JM. Calculated PRA (CPRA): the new measure of sensitization for transplant candidates. *Am J Transplant.* 2010;10(1):26-9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02927.x. Epub 2009 Dec 2. PMID: 19958328.

470. Couzi L, Araujo C, Guidicelli G, Bachelet T, Moreau K, Morel D, Robert G, Wallerand H, Moreau JF, Taupin JL, Merville P. Interpretation of positive flow cytometric crossmatch in the era of the single-antigen bead assay. *Transplantation.* 2011;91(5):527-35. doi: 10.1097/TP.0b013e31820794bb. PMID: 21192319.

471. Wissing KM, Abramowicz D. Unacceptable human leucocyte antigens: how to navigate between increased immunological risk and waiting time? *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(5):745-747. doi: 10.1093/ndt/gfx028. PMID: 28371874.

472. Zhang R. Donor-Specific Antibodies in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(1):182-192. doi: 10.2215/CJN.00700117. Epub 2017 Apr 26. PMID: 28446536; PMCID: PMC5753302.

473. Scornik JC, Bromberg JS, Norman DJ, Bhanderi M, Gitlin M, Petersen J. An update on the impact of pre-transplant transfusions and allosensitization on time to renal transplant and on allograft survival. *BMC Nephrol.* 2013;14:217. doi: 10.1186/1471-2369-14-217. PMID: 24107093; PMCID: PMC4125965.

474. Kim IK, Vo A, Jordan SC. Transplantation in highly HLA-sensitized patients: challenges and solutions. *Transplant Res Risk Manage.* 2014;6:99-107.

475. Wongsaroj P, Kahwaji J, Vo A, Jordan SC. Modern approaches to incompatible kidney transplantation. *World J Nephrol*. 2015;4(3):354-62. doi: 10.5527/wjn.v4.i3.354. PMID: 26167458; PMCID: PMC4491925.

476. Sharif A, Alachkar N, Kraus E. Incompatible kidney transplantation: a brief overview of the past, present and future. *QJM.* 2012;105(12):1141-50. doi: 10.1093/qjmed/hcs154. Epub 2012 Aug 20. PMID: 22908321.

477. Jordan SC. Management of the highly HLA- sensitized patient. A novel role for intravenous gammaglobulin. *Am J Transplant*. 2002;2(8):691-2. doi: 10.1034/j.1600-6143.2002.20801.x. PMID: 12243488.

478. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med*. 2001;345(10):747-55. doi: 10.1056/NEJMra993360. PMID: 11547745.

479. Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science*. 2001;291(5503):484-6. doi: 10.1126/science.291.5503.484. PMID: 11161202.

480. Tyan DB, Li VA, Czer L, Trento A, Jordan SC. Intravenous immunoglobulin suppression of HLA alloantibody in highly sensitized transplant candidates and transplantation with a histoincompatible organ. *Transplantation*. 1994;57(4):553-62. PMID: 8116041.

481. Watanabe J, Scornik JC. IVIG and HLA antibodies. Evidence for inhibition of complement activation but not for anti-idiotypic activity. *Am J Transplant.* 2005;5(11):2786-90. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.01056.x. PMID: 16212641.

482. Williams JM, Holzknecht ZE, Plummer TB, Lin SS, Brunn GJ, Platt JL. Acute vascular rejection and accommodation: divergent outcomes of the humoral response to organ transplantation. *Transplantation.* 2004;78(10):1471-8. doi: 10.1097/01.tp.0000140770.81537.64. PMID: 15599311.

483. Jordan SC, Choi J, Vo A. Kidney transplantation in highly sensitized patients. *Br Med Bull*. 2015;114(1):113-25. doi: 10.1093/bmb/ldv013. Epub 2015 May 1. PMID: 25935575.

484. Glotz D, Haymann JP, Sansonetti N, Francois A, Menoyo-Calonge V, Bariety J, Druet P. Suppression of HLA-specific alloantibodies by high-dose intravenous immunoglobulins (IVIg). A potential tool for transplantation of immunized patients. *Transplantation*. 1993;56(2):335-7. doi: 10.1097/00007890-199308000-00015. PMID: 8356587.

485. Jordan SC, Tyan D, Stablein D, McIntosh M, Rose S, Vo A, Toyoda M, Davis C, Shapiro R, Adey D, Milliner D, Graff R, Steiner R, Ciancio G, Sahney S, Light J. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult

patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(12):3256-62. doi: 10.1097/01.ASN.0000145878.92906.9F. PMID: 15579530.

486. Montgomery RA, Zachary AA, Racusen LC, Leffell MS, King KE, Burdick J, Maley WR, Ratner LE. Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into cross-match-positive recipients. *Transplantation*. 2000;70(6):887-95. doi: 10.1097/00007890-200009270-00006. PMID: 11014642.

487. Montgomery RA, Lonze BE, King KE, Kraus ES, Kucirka LM, Locke JE, Warren DS, Simpkins CE, Dagher NN, Singer AL, Zachary AA, Segev DL. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *N Engl J Med*. 2011;365(4):318-26. doi: 10.1056/NEJMoa1012376. PMID: 21793744.

488. Jordan SC, Pescovitz MD. Presensitization: the problem and its management. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(3):421-32. doi: 10.2215/CJN.01651105. Epub 2006 Apr 12. PMID: 17699241.

489. Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, Wang J, Reinsmoen NL, Lai CH, Peng A, Villicana R, Jordan SC. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N Engl J Med*. 2008;359(3):242-51. doi: 10.1056/NEJMoa0707894. PMID: 18635429.

490. Vo AA, Sinha A, Haas M, Choi J, Mirocha J, Kahwaji J, Peng A, Villicana R, Jordan SC. Factors Predicting Risk for Antibody-mediated Rejection and Graft Loss in Highly Human Leukocyte Antigen Sensitized Patients Transplanted After Desensitization. *Transplantation*. 2015;99(7):1423-30. doi: 10.1097/TP.0000000000000525. PMID: 25606792.

491. Ishida H, Furusawa M, Shimizu T, Nozaki T, Tanabe K. Influence of preoperative anti-HLA antibodies on short- and long-term graft survival in recipients with or without rituximab treatment. *Transpl Int*. 2014;27(4):371-82. doi: 10.1111/tri.12267. PMID: 24438437.

492. Vo AA, Choi J, Cisneros K, Reinsmoen N, Haas M, Ge S, Toyoda M, Kahwaji J, Peng A, Villicana R, Jordan SC. Benefits of rituximab combined with intravenous immunoglobulin for desensitization in kidney transplant

recipients. *Transplantation.* 2014;98(3):312-9. doi: 10.1097/TP.0000000000000064. PMID: 24770617.

493. Loupy A, Suberbielle-Boissel C, Zuber J, Anglicheau D, Timsit MO, Martinez F, Thervet E, Bruneval P, Charron D, Hill GS, Nochy D, Legendre C. Combined posttransplant prophylactic IVIg/anti-CD 20/plasmapheresis in kidney recipients with preformed donor-specific antibodies: a pilot study. *Transplantation.* 2010;89(11):1403-10. doi: 10.1097/TP.0b013e3181da1cc3. PMID: 20386362.

494. Ejaz NS, Shields AR, Alloway RR, Sadaka B, Girnita AL, Mogilishetty G, Cardi M, Woodle ES. Randomized controlled pilot study of B cell-targeted induction therapy in HLA sensitized kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2013;13(12):3142-54. doi: 10.1111/ajt.12493. Epub 2013 Nov 13. PMID: 24266968.

495. Macklin PS, Morris PJ, Knight SR. A systematic review of the use of rituximab for desensitization in renal transplantation. *Transplantation.* 2014;98(8):794-805. doi: 10.1097/TP.0000000000000362. PMID: 25321163.

496. van den Hoogen MW, Kamburova EG, Baas MC, Steenbergen EJ, Florquin S, M Koenen HJ, Joosten I, Hilbrands LB. Rituximab as induction therapy after renal transplantation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Am J Transplant.* 2015;15(2):407-16. doi: 10.1111/ajt.13052. PMID: 25612493.

497. Lonze BE, Tatapudi VS, Weldon EP, Min ES, Ali NM, Deterville CL, Gelb BE, Benstein JA, Dagher NN, Wu M, Montgomery RA. IdeS (Imlifidase): A Novel Agent That Cleaves Human IgG and Permits Successful Kidney Transplantation Across High-strength Donor-specific Antibody. *Ann Surg.* 2018;268(3):488-496. doi: 10.1097/SLA.0000000000002924. PMID: 30004918.

498. Jordan SC, Lorant T, Choi J, Kjellman C, Winstedt L, Bengtsson M, Zhang X, Eich T, Toyoda M, Eriksson BM, Ge S, Peng A, Järnum S, Wood KJ, Lundgren T, Wennberg L, Bäckman L, Larsson E, Villicana R, Kahwaji J, Louie S, Kang A, Haas M, Nast C, Vo A, Tufveson G. IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation. *N Engl J*

*Med.*2017;377(5):442-453. doi: 10.1056/NEJMoa1612567. Erratum in: N Engl J Med. 2017 Oct 26;377(17):1700. PMID: 28767349.

499. Lawrence C, Willicombe M, Brookes PA, Santos-Nunez E, Bajaj R, Cook T, Roufosse C, Taube D, Warrens AN. Preformed complement-activating low-level donor-specific antibody predicts early antibody-mediated rejection in renal allografts. *Transplantation.* 2013;95(2):341-6. doi: 10.1097/TP.0b013e3182743cfa. PMID: 23197178.

500. Claas FH, De Meester J, Witvliet MD, Smits JM, Persijn GG, Doxiadis II. Acceptable HLA mismatches for highly immunized patients. *Rev Immunogenet.* 1999;1(3):351-8. PMID: 11256426.

501. Claas FH, Doxiadis II. Management of the highly sensitized patient. *Curr Opin Immunol.* 2009;21(5):569-72. doi: 10.1016/j.coi.2009.07.010. Epub 2009 Aug 12. PMID: 19682882.

502. Kwun J, Manook M, Page E, Burghuber C, Hong J, Knechtle SJ. Crosstalk Between T and B Cells in the Germinal Center After Transplantation. *Transplantation.* 2017;101(4):704-712. doi: 10.1097/TP.0000000000001588. PMID: 27906827; PMCID: PMC5360505.

503. Israni AK, Salkowski N, Gustafson S, Snyder JJ, Friedewald JJ, Formica RN, Wang X, Shteyn E, Cherikh W, Stewart D, Samana CJ, Chung A, Hart A, Kasiske BL. New national allocation policy for deceased donor kidneys in the United States and possible effect on patient outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(8):1842-8. doi: 10.1681/ASN.2013070784. Epub 2014 May 15. PMID: 24833128; PMCID: PMC4116061.

504. Organ Procurement and Transplantation Network. Kidney Allocation System (KAS). "Out-of-the-gate" monitoring report, April 23, 2015. Available at: http://optn.transplant.hrsa.gov/media/1168/kas_report_04-2015.pdf. Accessed May 12, 2015.

505. Gabardi S, Townsend K, Martin ST, Chandraker A. Evaluating the impact of pre-transplant desensitization utilizing a plasmapheresis and low-dose intravenous immunoglobulin protocol on BK viremia in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2013;15(4):361-8. doi: 10.1111/tid.12087. Epub 2013 May 6. PMID: 23647907.

506. Ko EJ, Yu JH, Yang CW, Chung BH; Korean Organ Transplantation Registry Study Group. Clinical outcomes of ABO- and HLA-incompatible

kidney transplantation: a nationwide cohort study. *Transpl Int.* 2017;30(12):1215-1225. doi: 10.1111/tri.12979. Epub 2017 Jul 6. PMID: 28493630.

507. Couzi L, Manook M, Perera R, Shaw O, Ahmed Z, Kessaris N, Dorling A, Mamode N. Difference in outcomes after antibody-mediated rejection between abo-incompatible and positive cross-match transplantations. *Transpl Int.* 2015;28(10):1205-15. doi: 10.1111/tri.12621. Epub 2015 Jul 6. PMID: 26095452.

508. Aslam S, Buggs J, Wyatt K, Kumar A, Rogers E, Watson R. The Impact of Virtual Crossmatch on Cold Ischemic Times and Outcomes Following *Kidney Transplantation. Am Surg.* 2020:3134820942180. doi: 10.1177/0003134820942180. Epub ahead of print. PMID: 32833493.

509. Rohan VS, Pilch N, Moussa O, Nadig SN, Dubay D, Baliga PK, Taber DJ. Virtual Crossmatching in Kidney Transplantation: The Wait Is Over. *J Am Coll Surg.* 2020;230(4):373-379. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2019.12.031. Epub 2020 Feb 5. PMID: 32035182.

510. Ellis TM, Schiller JJ, Roza AM, Cronin DC, Shames BD, Johnson CP. Diagnostic accuracy of solid phase HLA antibody assays for prediction of crossmatch strength. *Hum Immunol*. 2012;73(7):706-10. doi: 10.1016/j.humimm.2012.04.007. Epub 2012 Apr 23. PMID: 22537747.

511. Johnson CP, Schiller JJ, Zhu YR, Hariharan S, Roza AM, Cronin DC, Shames BD, Ellis TM. Renal Transplantation With Final Allocation Based on the Virtual Crossmatch. *Am J Transplant*. 2016;16(5):1503-15. doi: 10.1111/ajt.13606. Epub 2016 Jan 22. PMID: 26602886.

512. Schnaidt M, Weinstock C, Jurisic M, Schmid-Horch B, Ender A, Wernet D. HLA antibody specification using single-antigen beads--a technical solution for the prozone effect. *Transplantation.* 2011;92(5):510-5. doi: 10.1097/TP.0b013e31822872dd. PMID: 21869744.

513. Weinstock C, Schnaidt M. The complement-mediated prozone effect in the Luminex single-antigen bead assay and its impact on HLA antibody determination in patient sera. *Int J Immunogenet.* 2013;40(3):171-7. doi: 10.1111/j.1744-313X.2012.01147.x. Epub 2012 Aug 23. PMID: 22913810.

514. Lucas DP, Leffell MS, Zachary AA. Differences in immunogenicity of HLA antigens and the impact of cross-reactivity on the humoral response.

Transplantation. 2015;99(1):77-85. doi: 10.1097/TP.0000000000000355. PMID: 25187165; PMCID: PMC4281165.

515. McCutcheon JA, Gumperz J, Smith KD, Lutz CT, Parham P. Low HLA-C expression at cell surfaces correlates with increased turnover of heavy chain mRNA. *J Exp Med.* 1995;181(6):2085-95. doi: 10.1084/jem.181.6.2085. PMID: 7760000; PMCID: PMC2192076.

516. Liu C, Wetter L, Pang S, Phelan DL, Mohanakumar T, Morris GP. Cutoff values and data handling for solid-phase testing for antibodies to HLA: effects on listing unacceptable antigens for thoracic organ transplantation. *Hum Immunol*. 2012;73(6):597-604. doi: 10.1016/j.humimm.2012.04.016. Epub 2012 Apr 23. PMID: 22537756.

517. Parsons RF, Locke JE, Redfield RR 3rd, Roll GR, Levine MH. Kidney transplantation of highly sensitized recipients under the new kidney allocation system: A reflection from five different transplant centers across the United States. *Hum Immunol.* 2017;78(1):30-36. doi: 10.1016/j.humimm.2016.10.009. Epub 2016 Oct 20. PMID: 27773831; PMCID: PMC5554113.

518. Kamoun M, Phelan D, Noreen H, Marcus N, Klingman L, Gebel HM. HLA compatibility assessment and management of highly sensitized patients under the new kidney allocation system (KAS): A 2016 status report from twelve HLA laboratories across the U.S. *Hum Immunol*. 2017;78(1):19-23. doi: 10.1016/j.humimm.2016.10.023. Epub 2016 Nov 10. PMID: 27840088.

519. Jin MK, Cho JH, Kwon O, Hong KD, Choi JY, Yoon SH, Park SH, Kim YL, Kim CD. Successful kidney transplantation after desensitization using plasmapheresis, low-dose intravenous immunoglobulin, and rituximab in highly sensitized patients: a single-center experience. *Transplant Proc*. 2012;44(1):200-3. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.11.040. PMID: 22310614.

520. Süsal C, Ovens J, Mahmoud K, Döhler B, Scherer S, Ruhenstroth A, Tran TH, Heinold A, Opelz G. No association of kidney graft loss with human leukocyte antigen antibodies detected exclusively by sensitive Luminex single-antigen testing: a Collaborative Transplant Study report. *Transplantation.* 2011;91(8):883-7. doi: 10.1097/TP.0b013e3182100f77. PMID: 21325993.

521. Bryan CF, Baier KA, Nelson PW, Luger AM, Martinez J, Pierce GE, Ross G, Shield CF 3rd, Warady BA, Aeder MI, Helling TS, Muruve N. Long-term graft survival is improved in cadaveric renal retransplantation by flow cytometric crossmatching. *Transplantation.* 1998;66(12):1827-32. doi: 10.1097/00007890-199812270-00043. PMID: 9884283.

522. Katsnelson J, Whitson BA, Tumin D, Ravi Y, Kilic A, Tobias JD, Sai-Sudhakar CB, Hayes D Jr. Lung transplantation with lungs from older donors: an analysis of survival in elderly recipients. *J Surg Res.* 2017;214:109-116. doi: 10.1016/j.jss.2017.02.059. Epub 2017 Mar 6. PMID: 28624031.

523. Uffing A, Hidalgo LG, McMullan C, Perry J, Milford EL, Murakami N, Yeung MY, Guleria I, Wood IG, Akalin E, Azzi J, Chandraker AK, Riella LV. Preformed Donor-specific Antibodies Against HLA Class II and Graft Outcomes in Deceased-donor Kidney Transplantation. *Transplant Direct.* 2019;5(5):e446. doi: 10.1097/TXD.0000000000000893. PMID: 31165081; PMCID: PMC6511444.

524. Jackson AM, Kraus ES, Orandi BJ, Segev DL, Montgomery RA, Zachary AA. A closer look at rituximab induction on HLA antibody rebound following HLA-incompatible kidney transplantation. *Kidney Int.* 2015;87(2):409-16. doi: 10.1038/ki.2014.261. Epub 2014 Jul 23. PMID: 25054778; PMCID: PMC4305036.

525. Amrouche L, Aubert O, Suberbielle C, Rabant M, Van Huyen JD, Martinez F, Sberro-Soussan R, Scemla A, Tinel C, Snanoudj R, Zuber J, Cavalcanti R, Timsit MO, Lamhaut L, Anglicheau D, Loupy A, Legendre C. Long-term Outcomes of Kidney Transplantation in Patients With High Levels of Preformed DSA: The Necker High-Risk Transplant Program. *Transplantation.* 2017;101(10):2440-2448. doi: 10.1097/TP.0000000000001650. PMID: 28114171.

526. Cucchiari D, Molina-Andujar A, Montagud-Marrahi E, Revuelta I, Rovira J, Ventura-Aguiar P, Piñeiro GJ, De Sousa-Amorim E, Esforzado N, Cofán F, Torregrosa JV, Ugalde-Altamirano J, Ricart MJ, Centellas-Pérez FJ, Solè M, Martorell J, Ríos J, Campistol JM, Diekmann F, Oppenheimer F. Use of De Novo mTOR Inhibitors in Hypersensitized Kidney Transplant Recipients:

Experience From Clinical Practice. *Transplantation.* 2020;104(8):1686-1694. doi: 10.1097/TP.0000000000003021. PMID: 32732848.

527. McCalmon RT Jr, Tardif GN, Sheehan MA, Fitting K, Kortz W, Kam I. IgM antibodies in renal transplantation. *Clin Transplant.* 1997;11(6):558-64. PMID: 9408684.

528. Dunn TB, Noreen H, Gillingham K, Maurer D, Ozturk OG, Pruett TL, Bray RA, Gebel HM, Matas AJ. Revisiting traditional risk factors for rejection and graft loss after kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2011;11(10):2132-43. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03640.x. Epub 2011 Aug 3. PMID: 21812918; PMCID: PMC3184338.

529. Cascalho MI, Chen BJ, Kain M, Platt JL. The paradoxical functions of B cells and antibodies in transplantation. *J Immunol*. 2013;190(3):875-9. doi: 10.4049/jimmunol.1100120. PMID: 23335803; PMCID: PMC3555513.

530. Ntokou IS, Iniotaki AG, Kontou EN, Darema MN, Apostolaki MD, Kostakis AG, Boletis JN. Long-term follow up for anti-HLA donor specific antibodies postrenal transplantation: high immunogenicity of HLA class II graft molecules. *Transpl Int.* 2011;24(11):1084-93. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01312.x. Epub 2011 Aug 16. PMID: 21848902.

531. Ntokou IS, Boletis JN, Apostolaki M, Vrani V, Zavos G, Kostakis A, Iniotaki A. Long-term post transplant alloantibody monitoring: a single center experience. *Clin Transpl.* 2011:341-50. PMID: 22755429.

532. Sureshkumar KK, Chopra B. Induction Type and Outcomes in HLA-DR Mismatch Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* 2019;51(6):1796-1800. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.04.059. PMID: 31399165.

533. Gilks WR, Bradley BA, Gore SM, Klouda PT. Substantial benefits of tissue matching in renal transplantation. *Transplantation.* 1987;43(5):669-74. doi: 10.1097/00007890-198705000-00013. PMID: 3554659.

534. Connolly JK, Dyer PA, Martin S, Parrott NR, Pearson RC, Johnson RW. Importance of minimizing HLA-DR mismatch and cold preservation time in cadaveric renal transplantation. *Transplantation.* 1996;61(5):709-14. doi: 10.1097/00007890-199603150-00007. PMID: 8607172.

535. Cosio FG, Alamir A, Yim S, Pesavento TE, Falkenhain ME, Henry ML, Elkhammas EA, Davies EA, Bumgardner GL, Ferguson RM. Patient survival after renal transplantation: I. The impact of dialysis pre-transplant. *Kidney*

Int. 1998;53(3):767-72. doi: 10.1046/j.1523-1755.1998.00787.x. PMID: 9507225.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

4E-BP1= eucaryotic initiation factor 4E-binding protein 1

6- MP= 6- μερκαπτοπουρίνη

6- TG= 6- θειογουανίνη

ADCC= Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity - Εξαρτώμενη από το αντίσωμα κυτταροτοξικότητα

AHG-CDC= anti-human globulin complement-dependent cytotoxicity

ALG= antilymphocyte globulin

AMR= antibody-mediated rejection – απόρριψη μέσω αντισωμάτων

AP-1= activator protein -1

APC= antigen presenting cell- αντιγονοπαρουσιαστικό κύτταρο

AT1R= υποδοχέας τύπου 1της αγγειοτενσίνης ΙΙ

ATG= antithymocyte globulin- αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη

BCR= Β κυτταρικός υποδοχέας

CDCC= Complement -dependent cytotoxicity – Εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα κυτταροτοξικότητα

CDC-crossmatch= Complement -dependent Cytotoxicity -crossmatch

CMV= κυτταρομεγαλοϊός

CNI= Calcineurin Inhibitors-αναστολείς καλσινευρίνης

cPRA= calculated Panel Reactive Antibodies

CTLs= Cytotoxic T lymphocytes- Τ κυτταροτοξικά κύτταρα

DAMPs= damage associated molecular patterns- μοριακά μοτίβα σχετιζόμενα με τη βλάβη

DBD= DNA-binding domain

DCDD= Donation after circulatory determination of death

DCs= dendritic cells –δενδριτικά κύτταρα

DGF= Delayed graft function

D-GTP= Τριφωσφορική δεοξυ-γουανοσίνη

d-GTP= τριφωσφορική δεοξυ-γουανοσίνη

DSAs= Donor Specific Antibodies

DTT= Dithiothreitol

EC-MPS= εντεροδιαλυτό- Enteric-coated mycophenolate sodium

eIF4E= eucaryotic initiation factor 4E

Elisa= Enzyme-linked immunosorbent assay

ETAR: υποδοχέας της ενδοθηλίνης τύπου Α

FCXM= flow cytometric crossmatch

FITC= ισοθειοκυανική φλουορεσκεΐνη

FKBP12= Fk 506 συνδέουσα πρωτείνη 12

Flow cytometry= κυτταρομετρία ροής

GMP: μονοφωσφορική γουανοσίνη

GREs= glycocorticoid-response elements – στοιχεία που αντιδρούν στα κορτικοειδή

GSTT1: Glutathione-S-transferase T1

GTP: τριφωσφορική γουανοσίνη

HGPRT: υποξανθινο - γουανινο φωσφοριβοσυλ-τρανσφεράση

HLA= Human Leucocyte Antigen

HSP= Highly sensitized patients

HSPs: heat shock proteins-πρωτεΐνες θερμικής καταπληξίας

IdeS= IgG- degrading enzyme of Streptococcus pyogenes

IL-2= ιντελευκίνη 2

IL-2RA= Interleukin-2 receptor alpha chain

IMPDH= Inosine-monophosphate dehydrogenase – αφυδρογονάση της μονοφωσφωρικής ινοσίνης

INF-γ= ιντερφερόνη-γ

iNOS= επαγώγιμη συνθετάση του NO (νιτρικού οξειδίου)

IVIG: ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη

KAS= Kidney Allocation System

KIR2DL1/KIR2DL2= Killer cell Immunoglobulin-like receptors 2DL1/2DL2

LBD= Ligand-binding domain

MFI= Mean fluorecense intensity – μέση ένταση φθορισμού

mHAg= minor histocompatibility antigen

MHC= Major Histocompatibility Complex –Μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας

MICA= MHC class I – related chain A

MICB= MHC class I – related chain B

MMF= mycophenolate mofetil

MPA= mycophenolate acid

mTOR= Mammalian Target of Rapamycin

mTORi= mTOR inhibitor- mTOR αναστολέας

MVI= microvascular inflammation

MyD88= Myeloid differentiation primary response 88

NFAT= Nuclear factor of activated T-cells

NF-κB= πυρηνικός παράγοντας kB

NK= Natural Killer

NTD= N-terminal domain

OPTN: Organ Procurement and Transplantation Network

PAMP= Pathogen Associated Molecular Patterns

PCR-SSOP= Polymerase Chain Reaction – Sequence Specific Oligonucleotides Probes

PCR-SSP= Polymerase Chain Reaction– Sequence Specific Primers

PRA= Panel Reactive Antibodies

PRES= Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome

PRR= Pattern Recognition Receptors

PTDM= Post-transplant diabetes mellitus

PWV= Pulse wave velocity

rHuEPO= ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη

RPE= R-φυκοερυθρίνη

SAB= single antigen bead

SRTR= Scientific Registry of Transplant Recipients

TCMR= T cell-mediated rejection- Απόρριψη μεσολαβούμενη από Τ κύτταρα

TCR= T cell receptor- υποδοχέας του Τ κυττάρου

TGF-β= αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού - β

TLRs= Toll like receptors

TNFα= παράγοντας νέκρωσης όγκου-α

TOR= Target of Rapamycin

TPMT= μεθυλοτρανσφεράση της θειοπουρίνης

Tregs= ρυθμιστικά Τ κύτταρα

UNOS= United Network for Organ Sharing

USRDS= United States Renal Data System

VEGF= Vascular Endothelial Growth Factor-αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας

VXM= Virtual crossmatch

ΕΟΜ= Εθνικός Οργανισμός Μεταμοσχεύσεων

ΥΑΚ= Υπερτροφία αριστεράς κοιλίας

ΥΕΑ= Υπερευαισθητοποιημένοι ασθενείς

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

ΠΤΥΧΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ:Ιατρική Σχολή του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, κατόπιν εισαγωγικών εξετάσεων και αποφοίτηση (1992) με βαθμό «Λίαν Καλώς».

ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ: 2004, Αθήνα.

ΙΑΤΡΙΚΗ ΠΡΟΫΠΗΡΕΣΙΑ

01/09/2OO4 - 07/05/2007: συνεργάτης στην Κλινική Νεφρολογίας & Μεταμόσχευσης Νεφρού Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ

8/5/2007- 8/5/2008: έμμισθη Επικουρική Ιατρός στην Κλινική Νεφρολογίας & Μεταμόσχευσης Νεφρού Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ

20/6/2008 - 20/6/2009 : έμμισθη Επικουρική Ιατρός στην Κλινική Νεφρολογίας & Μεταμόσχευσης Νεφρού Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ

21/7/2009 - 21/7/2010: έμμισθη Επικουρική Ιατρός στην Κλινική Νεφρολογίας & Μεταμόσχευσης Νεφρού Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ

12/2010 έως 11/2014: επιμελήτρια Β στην Κλινική Νεφρολογίας & Μεταμόσχευσης Νεφρού Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ

11/2014 έως σήμερα: επιμελήτρια Α στην Κλινική Νεφρολογίας & Μεταμόσχευσης Νεφρού Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

1. Συν-ερευνητής στην Κλινική μελέτη :
   A Phase II, Open-Label, Concentration-Controlled, Randomized, 6-Month Study of «Standard-Dose» Tacrolimus + Sirolimus + Corticosteroids Compared To «Redused-Dose» Tacrolimus + Sirolimus + Corticosteroids In Renal Allograft Recipients. (2001)
   Υπεύθυνος ερευνητής Ι.Ν. Μπολέτης

2. Συν-ερευνητής στην Κλινική μελέτη
   A randomized, Open-Label, Comparative Evaluation of the Safety and Efficacy of Sirolimus Versus Cyclosporine When Combined in a Regimen Containing Basiliximab, Mycophenolate Mofetil and Corticosteroids in Primary De Novo Renal Allograft Recipients. (2005)

Υπεύθυνος ερευνητής Ι.Ν. Μπολέτης

3. Συν-ερευνητής στην Κλινική μελέτη :
   Πολυκεντρική δοκιμή, ανοικτού τύπου, για την παρακολούθηση της ασφάλειας του ERL 080A σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού. (2001)
   Υπεύθυνος ερευνητής Ι.Ν. Μπολέτης

4. Συν-ερευνητής στην Κλινική μελέτη Strike με τίτλο με τίτλο «Μη παρεμβατική μελέτη παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος μετά την αλλαγή της ανοσοκατασταλτικής τους θεραπείας σε ένα σχήμα με βάση το everolimus.»
   Υπεύθυνος ερευνητής Ι.Ν. Μπολέτης

5. ΣυνερευνητήςστηνμελέτηTransform μετίτλο: "Advancing renal TRANSplant eFficasy and safety Outcomes with an eveRolimus-based regiMen" (2013-2018)
   Υπεύθυνος ερευνητής Ι.Ν. Μπολέτης

ΚΛΙΝΙΚΟ ΕΡΓΟ

1. Υπευθυνότητα στη Μονάδα Μεταμόσχευσης
2. Οργάνωση και λειτουργία υπό την υπευθυνότητά μου
   - Ιατρείο πρόσφατα μεταμοσχευμένων ασθενών
   - Ιατρείο προμεταμοσχευτικής αξιολόγησης

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

1. Συμμετοχή στην εκπαίδευση των τριτοετών φοιτητών Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών: Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια , 24/1/2005, 23/11/2005
2. Συμμετοχή στο 2ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Νεφρολογίας με θέμα «Αξιολόγηση δότη», Θεσ/νίκη, 18-22/11/2007
3. Συμμετοχή στην εκπαίδευση των εκτοετών φοιτητών της Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών (τρίμηνο παθολογίας, καθ. κ. Λαδάς): Ηλεκτρολυτικές διαταραχές –οξεοβασική ισορροπία, 24/10/2008.

4. Εισήγηση με θέμα « Αξιολόγηση δότη», 4ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Νεφρολογίας, Θεσ/νίκη, 17-21/1/2010
5. Εισήγηση με θέμα « Προμεταμοσχευτική αξιολόγηση δότη-λήπτη» 8ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Νεφρολογίας, Θεσ/νίκη, 19-22/1/2014
6. Εισήγηση με θέμα «Προμεταμοσχευτική αξιολόγηση δότη-λήπτη» 10ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Νεφρολογίας, Θεσ/νίκη, 17-20/01/2016
7. Εισήγηση με θέμα « Αξιολόγηση Δότη Και Λήπτη Νεφρικού μοσχεύματος» 12ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Νεφρολογίας, 16-19/11/2018, Θες/νίκη
8. Συμμετοχή στο Κατ' Επιλογήν μάθημα προπτυχιακών φοιτητών «Παθολογικές επιπλοκές μετά τη μεταμόσχευση νεφρού», Αθήνα 12ος/ 2018
9. Συμμετοχή στο 12ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Νεφρολογίας, με θέμα «Αξιολόγηση Δότη Και Λήπτη Νεφρικού μοσχεύματος», 16-19/11/2018, Θεσ/νίκη

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ: 55

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ: 90

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΣΥΝΑΝΤΗΣΕΙΣ

Α. ΩΣ ΠΡΟΣΚΕΚΛΗΜΕΝΗ ΟΜΙΛΗΤΡΙΑ

Διαλέξεις και εισηγήσεις σε ελληνικά συνέδρια και επιστημονικές συναντήσεις (σύνολο 38)

Β. ΩΣ ΠΡΟΕΔΡΟΣ-ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΕΩΝ

(σύνολο 5)

ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ-ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ

Ελληνικά συνέδρια (σύνολο 6)

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

Σύνολο: 14
Citations: 140 (Scopus)
h-index: 6

1. Tsikala-Vafea M, Basoulis D, Pavlopoulou I, **Darema M**, Deliolanis J, Daikos GL, Boletis J, Psichogiou M. Bloodstream infections by gram-negative bacteria in kidney transplant patients: Incidence, risk factors, and outcome. Transpl Infect Dis. 2020 Aug 11:e13442. doi: 10.1111/tid.13442.

2. **Darema M**, Cholongitas E, Filiopoulos V, Marinaki S, Pavlopoulou ID, Tsoubou I, Boletis JN, Papatheodoridis GV. Efficacy and safety of new direct-acting antivirals in kidney transplant recipients with chronic hepatitis C: a single-center study. Ann Gastroenterol. 2020 May-Jun;33(3):285-292. doi: 10.20524/aog.2020.0481. Epub 2020 Apr 14.

3. Paizis IA, Mantzouratou PD, Tzanis GS, Melexopoulou CA, **Darema MN**, Boletis JN, Barbetseas JD. Coronary artery disease in renal transplant recipients: an angiographic study. Hellenic J Cardiol. 2020 May-Jun;61(3):199-203. doi: 10.1016/j.hjc.2018.07.002. Epub 2018 Jul 6.

4. Skalioti C, Marinaki S, **Darema M**, Lionaki S, Antonakopoulos N, Zavos G, Boletis J. Evolution of Renal Function in Renal Allograft Recipients Under Various Everolimus-Based Immunosuppressive Regimens. Transplant Proc. 2015 Jul-Aug;47(6):1705-10. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.05.029.

5. Tsirigoti L, Kontogianni MD, **Darema M**, Iatridi V, Altanis N, Poulia KA, Zavos G, Boletis J. Exploring associations between anthropometric indices and graft function in patients receiving renal transplant. J Hum Nutr Diet. 2016 Feb;29(1):52-8. doi: 10.1111/jhn.12289. Epub 2014 Dec 18.

6. Melexopoulou C, Marinaki S, **Darema M**, Skalioti C, Efthimiou A, Zavos G, Boletis JN. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy in a renal transplanted patient. Ren Fail. 2014 Jul;36(6):955-6. doi: 10.3109/0886022X.2014.900423. Epub 2014 Mar 26.

7. Vittoraki AG, Boletis JN, **Darema MN**, Kostakis AJ, Iniotaki AG. Adenosine triphosphate production by peripheral blood $CD4^{+}$T cells in clinically stable renal transplant recipients. Transplant Proc. 2014 Jan-Feb;46(1):108-14. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.04.014.

8. Kostakis ID, Moris DN, Barlas A, Bokos I, **Darema M**, Theodoropoulou E, Karaolanis G, Kostakis A, Boletis I, Zavos G. Impact of donor and recipient age difference on long-term allograft survival after living donor renal transplantation: analysis of 478 cases. Clin Transplant. 2013 Nov-Dec;27(6):838-43. doi: 10.1111/ctr.12219. Epub 2013 Aug 31.

9. Kafetzi M, Iniotaki A, Liapis G, **Darema MN**, Doxiadis IN, Boletis IN. IgM antibodies towards pre-endothelial cells: strong indication for an association

with accelerated rejection. A case report NDT Plus (2011) 4: 416–417 doi: 10.1093/ndtplus/sfr147

10. Ntokou IS, Iniotaki AG, Kontou EN, **Darema MN**, Apostolaki MD, Kostakis AG, Boletis JN. Long-term follow up for anti-HLA donor specific antibodies postrenal transplantation: high immunogenicity of HLA class II graft molecules. Transpl Int. 2011 Nov;24(11):1084-93. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01312.x. Epub 2011 Aug 16.

11. Boletis JN, Theodoropoulou H, Hiras T, Stamatiadis D, **Darema M**, Psimenou E, Stathakis C, Kostakis A. Monoclonal antibody basiliximab with low cyclosporine dose as initial immunosuppression. Transplant Proc. 2001 Nov-Dec;33(7-8):3184-6. doi: 10.1016/s0041-1345(01)02355-7.

12. Chryssicopoulos A, Koutsikos D, Kapetanaki A, Agroyannis B, Tzanatos H, Rammos G, Fourtounas C, Kopelias I, Bossiolis B, **Darema M**, Zourlas PA. Evaluation of the hypothalamic-pituitary axis in uremic males using dynamic tests. The possible role of testicular inhibin: a preliminary report. Ren Fail. 1996 Nov;18(6):911-21. doi: 10.3109/08860229609047717.

13. Koutsikos D, Fourtounas C, Kapetanaki A, Dalamanga A, Tzanatos H, Agroyannis B, Kopelias I, Bosiolis B, Rammos G, Bovoleti O, Sallum G, **Darema M**. A cross-over study of a new low molecular weight heparin (Logiparin) in hemodialysis. Int J Artif Organs. 1996 Aug;19(8):467-71.

14. Koutsikos D, Fourtounas C, Kapetanaki A, Agroyannis B, Tzanatos H, Rammos G, Kopelias I, Bosiolis B, Bovoleti O, **Darema M**, Sallum G. Oral glucose tolerance test after high-dose i.v. biotin administration in normoglucemic hemodialysis patients. Ren Fail. 1996 Jan;18(1):131-7. doi: 10.3109/08860229609052783.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. Ενδοκαρδίτιδα από Staphylococcus lugdunensis σε λήπτη νεφρικού μοσχεύματος.
   Α. Ρηγάτου, **Μ.Δαρεμά**, Γ.Μπολέτης, Γ.Δαΐκος, Γ. Μαρόπουλος, Α. Πανταζάτου
   Εφαρμοσμένη Κλινική Μικροβιολογία και Εργαστηριακή Διαγνωστική. Δεκέμβριος 2016. Περίοδος Β’ Τόμος 21 Τεύχος 4. σελ. 344-350

2. Μεταμόσχευση νεφρού: Ξεπερνώντας παραδοσιακούς ανοσολογικούς φραγμούς
   Ι.Ν.Μπολέτης, **Μ.Δαρεμά** , Dialysis Living, 2013

3. Η επίδραση της ανοσοκαταστολής στα CD4 κύτταρα σταθεροποιημένων ληπτών νεφρικού μοσχεύματος.
   Α. Βιττωράκη,1 **Μ. Δαρεμά**,2 Ζ. Σκορδάκη,1Ι.Σ. Ντόκου,1 Μ. Καφετζή,1 Α. Κωστάκης,3 Ι. Μπολέτης,2 Α. Ινιωτάκη1
   Ιατρική 2011;99(3):149-158

4. Ανάπτυξη ειδικών έναντι του δότη HLA αντισωμάτων και έκβαση της νεφρικής μεταμόσχευσης
   Ίρμα-Σοφία Ντόκου, **Μαρία Δαρεμά,** Βασιλική Βράνη , Αγγελική Βιττωράκη, Αλκιβιάδης Κωστάκης, Ιωάννης Ν. Μπολέτης , Αλίκη Ινιωτάκη
   Ιατρική 2009;95(6): 489-498

5. Intermittent oral pulse administration of 1,25(OH)2 Vitamin D3 for the treatment of refractory hyperparathyroidism in hemodialysis.
   Koutsikos D., Fourtounas C., Agroyannis B., Kapetanaki A., Tzanatos E., Kopelias I, Rammos G., Sallum G., Foufopoulou H., Vourliotou A., **Darema M.**
   Ελληνική Νεφρολογία 1994;6(4):416-420

6. Μελέτη της λειτουργίας του θυρεοειδούς σε ασθενείς μετά από επιτυχή νεφρική μεταμόσχευση
   Κουτσίκος Δ., Σαραντάκου Α., Αγρογιάννης Β., Καπετανάκη Α., Φουρτούνας Κ., Κοπελιάς Ι., Ράμμος Γ., Βουρλιώτου Α., **Δαρεμά Μ**., Φωκά Ι.
   Ελληνική Νεφρολογία 1994;6(4):438-444

ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ ΒΙΒΛΙΩΝ

1**. Μετατροπή της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας σε mTORi σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού και νεοπλασίες**
Μ. Δαρεμά, Κ, Πουγούνια, Ε. Θεοδωροπούλου, Ι. Μπόκος, Γ. Μαρόπουλος, Ι. Δελλαδέτσιμα, Γ. Ζαβός, Α. Κωστάκης, Ι.Ν. Μπολέτης
Μεταμόσχευση οργάνων και ιστών, 2007, Τόμος 12, σελ22

2. **Η χρήση της ερυθροποιητίνης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας**
Μ.Δαρεμά, Ε.Χαβιάρας
13^{ο} Θεματικό Συνέδριο, Εντατική Θεραπεία και Επείγουσα Ιατρική: Κατευθυντήριες Οδηγίες, τόμος 2, σελ. 1349, 2010

ΕΠΑΙΝΟΙ-ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ

1. **Έπαινος για την κλινική εργασία «Το σάρκωμα Kaposi σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού»**
Ζαββός Γ, Θεοδωροπούλου Ε, Μπολέτης ΙΝ, Μπόκος Ι, **Δαρεμά Μ**, Χήρας Θ, Κωστόπουλος Ε, Σικαλιάς Ν, Σταθάκης Χ, Κωστάκης Α.
11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μεταμοσχέυσεων, Αθήνα, 2-4/4/2000.

2. **1ºΒραβείο καλύτερης αναρτημένης ανακοίνωσης για την εργασία «Συσχέτιση των επιπέδων του ενδοκυττάριου ATP των CD4+ T κυττάρων ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με την ανοσοκαταστολή»**
Μ.Δαρεμά, Α.Βιττωράκη, Ε.Συνοδινού, Μ.Αποστολάκη, Α.Κωστάκης, Α.Ινιωτάκη, Ι.Ν.Μπολέτης
15º Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας, Αθήνα, 18-21/06/2008.

3. **3º Βραβείο καλύτερης προφορικής ανακοίνωσης για την εργασία «Denovo παραγόμενα ειδικά έναντι του δότη αντισώματα στη μεταμόσχευση νεφρού: παράγοντας κινδύνου ή αθώοι παρατηρητές;»**
Ι.Σ.Ντόκου, Α.Βιττωράκη, **Μ.Δαρεμά,** Ε.Κοντού, Α.Κωστάκης, Α.Ινιωτάκη, Ι.Ν.Μπολέτης
16°ΠανελλήνιοΣυνέδριοΝεφρολογίας, Κως, 5/6/2010.

4. **Manuscript Scholarship Award 2012- Certificate of Merit**
Being overweight negatively affects graft function in patients receiving a transplant from a deceased donor.
KA Poulia, L Tsirigoti, **M Darema,** V Iatridi ,G Zavos, M Kontogianni, J Boletis
41st EDTNA/ERCA International conference, Strasbourg 2012**.**

5. **Βραβείο καλύτερης αναρτημένης ανακοίνωσης για την εργασία « Υποτάξεις IgG και IgA ειδικών στο δότη αντισωμάτων μετά τη μεταμόσχευση νεφρού», Αναρτημένη ανακοίνωση**
M.-L. Arnold, **Μ. Δαρεμά**, Ι-Σ. Ντόκου, I.N.Doxiades, B. Spriewald, I. N. Μπολέτης, Α. Ινιωτάκη
18º Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας, Αλεξανδρούπολη, 13-17/5/2014

6**. The 2018 ERA-EDTA National Grant for Greece for the outstanding scientific presentation: «Succesful treatment of hepatitis C virus infection with direct acting antivirals in renal transplant recipients»**
Ι. Τσουμπού, **Μ. Δαρεμά**, Β. Φιλιόπουλος, Ε. Χολόγκιτας, Χ. Μελεξοπούλου, Σ. Μαρινάκη, Γ. Παπαθεοδωρίδης , Ι.Ν. Μπολέτης
Given at the Annual Meeting of the Hellenic Society of Nephrology, 2018

7. **Έπαινος προφορικής ανακοίνωσης για την εργασία** «**Μεταμόσχευση νεφρού υπερευαισθητοποιημένων ασθενών απο αποβιώσαντα δότη - μακροπρόθεσμα αποτελέσματα»**
Μ. Δαρεμά, Α. Βιττωράκη, Ι. Τσουμπού, Χ. Μελεξοπούλου, Σ. Μαρινάκη, Σ. Βερναδάκης, Γ. Λιάπης, Α. Ινιωτάκη, Ι.Ν. Μπολέτης
21ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας, 31/5/2019 Δελφοί

8. **Έπαινος προφορικής ανακοίνωσης για την εργασία «Μακροπρόθεσμα αποτελέσματα μεταμόσχευσης νεφρού υπερευαισθητοποιημένων ασθενών με το πρόγραμμα των μη αποδεκτών ασύμβατων αντιγόνων»**
Μ. Δαρεμά, Α. Βιττωράκη, Σ. Τσιάκας, Χ. Μελεξοπούλου, Σ. Μαρινάκη, Σ. Βερναδάκης, Γ. Λιάπης, Α. Ινιωτάκη, Ι. Μπολέτης
20ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μεταμοσχεύσεων, 29/11-01/12/2019, Ιωάννινα

- **ΜΕΛΟΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ**

1. Ελληνική Νεφρολογική Εταιρεία
2. Ελληνική Εταιρεία Μεταμοσχεύσεων
3. ERA - EDTA
4. European Society for Organ Transplantation

- **ΜΕΛΟΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΦΥΣΙΚΗΣ**