

Az alloantigén-független tényezők szerepe a transzplantált vese krónikus kilökődésében

Hamar Péter¹; Heemann Uwe²; Rosivall László¹

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Kórélettani Intézet¹
Esseni Egyetemi Klinikák, Nefrológiai Laboratórium²

Levelezési cím: Dr. Hamar Péter, Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Kórélettani Intézet
1089 Budapest, Nagyvárad tér 4. e-mail: hampet@net.sote.hu

Összefoglalás: A vesetranszplantáció az uraemiás beteg számára az egyetlen jó életminőséget biztosító, végleges megoldás. A beültetett vesék hosszú távú működése azonban, az immunrendszer reakcióját csökkentő terápia és a betegellátás fejlődése ellenére, egyelőre messze elmarad a kívánatostól.

Ennek fő oka a krónikus kilökődés, mely részben a beültetett szerv felszínén található idegen antigénektől (alloantigén) független mechanizmusok által meghatározott folyamat, és ezért progressziója a ma használatos immunszuppresszív szerekkel kevésbé befolyásolható. Jelen összefoglalóban a krónikus kilökődésre jellemző szövettani elváltozásokat, és a folyamatot gyorsító rizikófaktorokat majd az alloantigén-független tényezők szerepét legjobban magyarázó két hipotézist ismertetjük. Ezek egyike, a „hiperfiltrációs teória”, mely szerint a különböző rizikó-tényezőkben (öreg vagy nőnemű donor, hosszú ischémiás idő, akut kilökődési epizódok, cyclosporin A nephrotoxicitás) az a közös, hogy funkcionálisan kicsi vesével járnak. A túlterhelés a megmaradt ép nephronok hypertrofiájához, illetve a filtráció növekedéséhez vezet. A hiperfiltráció az intraglomeruláris nyomás növelése révén, endophélaktivációt, és következményesen glomerulushegesedést okoz. A másik hipotézis alapja, hogy a krónikus kilökődés veszélyét a zsíryanycsere eltérései jelentősen fokozzák, és hogy a krónikus kilökődés egyik szövettani jellegzetessége az ún. „transzplantátum-arteriosclerosis”. A krónikus kilökődés tehát az arteriosclerosis patomechanizmusához hasonló folyamat lehet. Ezen hipotézis értelmében az érfal simaizomsejtjei sérülésre adott válaszként proliferálnak és az intimába vándorolva annak megvastagodását okozzák. A fenotípus-változáson keresztülment simaizomsejtek extracelluláris mátrix proteinek termelésével az interstitialis fibrosis kialakulásáért is felelősek. A folyamatot feltehetőleg az aktivált endothel- és az erek körüli mononukleáris sejtbeszűrődés sejtjei szabályozzák. A krónikus kilökődés patomechanizmusának jobb megértése alapvetően befolyásolhatja annak kezelését és hosszú távú prognózisát.

Kidney transplantation is the only long lasting solution providing a good quality of life for uremic patients. However, in spite of the improvements in immunosuppressive therapy and patient management, the long term function of transplanted kidneys remains unsatisfactory. The main reason for this is chronic rejection, a process which is determined at least partially by mechanisms independent of the foreign antigen (alloantigen), and thus its progression can only partially be influenced by presently used immunosuppressive agents. Based on the histologic analysis of chronically rejected kidney allografts, and on the known risk factors, basically two hypothesis are formed to interpret the role of alloantigen independent factors. One of them is the „hyperfiltration theory”. According to this, the common outcome in the different risk factors (old, or female donor, long ischemic time, acute rejection episodes, cyclosporin nephrotoxicity) is the decreased functioning of the kidney mass. The increased workload on the remaining nephrons leads to their hypertrophy and hyperfiltration. Hyperfiltration causes glomerulosclerosis by activating endothelial cells through increasing the intraglomerular pressure. The other hypothesis is based on the observation, that alterations of lipid metabolism significantly increase the risk of chronic rejection, and in biopsies of chronically rejected kidneys, the so called „transplant arteriosclerosis” is always present. Based on these observations, the process of chronic rejection might be quite similar to arteriosclerosis. According to this hypothesis, smooth muscle cells of the vascular wall proliferate as a response to injury, and migrate into the intima causing its thickening. These smooth muscle cells change their phenotype: they begin to produce extracellular matrix proteins making them responsible for the development of interstitial fibrosis. The process is probably regulated by the activated endothelial cells, and the infiltrating mononuclear cells around these vessels. A better understanding of chronic rejection might influence its therapy and long term prognosis.

Kulcsszavak: vesetranszplantáció, krónikus kilökődés, alloantigén független tényezők

Key words: kidney transplantation, chronic rejection, alloantigen independent factors

Rövidítések

AT:	angiotensin
ACE:	angiotensinkonvertáló enzim
AZA:	azathioprin
CMV:	cytomegalovírus
CSA:	Cyclosporine-A
ECM:	extracelluláris mátrix
GFR:	glomerularis filtrációs ráta
HLA:	humán leukocytá antigén
IL-2,6,10:	interleukin-2,6,10
ICAM-1 (CD 54):	intercelluláris adhíziós molekula-1
IGP:	intraglomerularis nyomás
LFA-1 a (CD 11 a):	leukocytafunkcióval asszociált antigen-1 alfa lánc
Pred:	prednisolon
PDGF:	thrombocytá eredetű növekedési faktor
SeLx:	sialil-Lewis X molekula
TGF-β:	transzformáló növekedési faktor-béta
VCAM-1 (CD106):	vascularis sejt adhíziós molekula-1
VLA-4a (CD49d):	igen késői aktivációs fehérje-4 alfa integrin

Bevezetés

A legtöbb transzplantációs központban, így hazánkban is, elért 80–90%-os 1 éves túlélés ellenére a veseátültetés hosszú távú prognózisa messze elmarad a benne rejlő potenciális lehetőségektől (1, 2). A cyclosporin-A bevezetése – az akut kilökődések számának csökkentésével – a rövid távú túlélést jelentősen javította, de az első év után elvesztett allograftok száma gyakorlatilag nem változott (2) (1. ábra). Az allograftok késői elvesztéséért elsősorban a krónikus kilökődés felelős, melynek oka nem minden részletében ismert és terápiája sem megoldott (3, 4, 5).

A krónikus és az akut kilökődés immunfolyamata alapvetően különböző jellegzetességekkel bír. Az akut kilökődésre az idegen antigén által aktivált (alloreaktív) T-sejtek irányította immunválasz jellemző (6), mely prednisolon lökésterápiával vagy T-sejt-ellenes poli- vagy monoklonális antitesttel jól befolyásolható. A krónikus kilökődésre – ezzel szemben – az allograft szöveteinek folyamatos, lassú és csak kismértékű károsodása jellemző, mely krónikus gyulladós és párhuzamosan fennálló gyulladásí folyamatok fenntartása révén a transzplantált szerv kötőszövetes átépülését eredményezi (7). Ez a folyamat nem befolyásolható jelentősen az akut kilökődés kezelésében bevált módszerekkel (3).

Bár az idegen antigéntől (alloantigén) függő mechanizmusok szerepet játszanak az allograftok krónikus kilökődésének folyamatában is, egyre több adat támasztja alá az alloantigén-független folyamatok szerepét a szöveti szerkezet és funkció késői, progresszív hanyatlásában (8–13). Ebben az összefoglalóban, a krónikus kilökődés szövettani képe és jelenleg ismert rizikó tényezőinek ismertetése után, az alloantigén-független tényezők etiológiai szerepéről kialakult, ma elfogadott hipotézisek kerülnek megbeszélésre. Kísérletet teszünk a két hipotézis szintézisére, és röviden összefoglaljuk a patomechanizmusról kialakult elképzelések alapján felmerülő terápiás lehetőségeket.

A krónikus kilökődés funkcionális és morfológiai jellegzetességei

A krónikus kilökődés a transzplantált szerv működésének fokozatos hanyatlása hónapokkal, évekkel a transzplantációt követően (8). A lassan progrediáló vesefunkció-károsodás klinikailag a glomerulusfiltráció (GFR) fokozatos romlásában, és általában egyre fokozódó proteinúriában nyilvánul meg. Legtöbbször magas vérnyomás is kialakul (3). A szövettani vizsgálat során a glomerulusok, a tubulointerstitium és a kis artériák folyamatosan előrehaladó strukturális károsodása, azaz progrediáló glomerulosclerosis, tubulusatrophia, interstitialis fibrosis, és intima proliferáció (hagymahéj szerkezet) figyelhető meg (14). Az allograftot mononuclearis sejtek (macrophagok és T-sejtek) infiltrálják. Az infiltráció mértéke jelentősen kisebb, mint akut kilökődés során, és lokalizációját tekintve különösen a scleroticus glomerulusok körül kifejezett (15). A krónikus kilökődés klinikai és szövettani elváltozásai nem specifikusak, a progresszív vesebetegségek legtöbb formájára jellemzőek (16).

Patkánymodellen kisebb („minor HLA”) antigénkülönbségek mellett is kialakul a krónikus kilökődés jellegzetes klinikai és szövettani képe, amennyiben az állatokat transzplantációt követően 10 napig cyclosporin-A-val kezeljük az akut kilökődés kialakulásának megakadályozására. Saját megfigyeléseink szerint transzplantált patkányokban a műtét utáni 12. héttől patológias mértékű proteinúria (átlag±szórás) (29,9±9,3 mg/24 h) jelent meg, mely folyamatosan növekedett (24. hét: 48,8±13,8 mg/24 h, 32. hét: 76,4±9,7 mg/24 h), majd az 52. hét körül masszív proteinúria (201,0±49,0 mg/24 h) mellett, veseelégtelenség fejlődött ki, és az állatok elpusztultak (nem közölt adatok). Ezzel párhuzamosan a szövettani vizsgálat a scleroticus glomerulusok százalékos arányának növekedését igazolta: (16. hét: 42±1,53%, 24. hét: 51±2,6%). Ez a folyamat a cyclosporinterápia folytatása vagy elhagyása esetén egyaránt megfigyelhető. (Hamar P. és mtsai: Continuous suppression of the IL-2 pathway is beneficial in chronic kidney allograft rejection in rats /közlés alatt/).

Krónikus kilökődésről a fenti szövettani kép és klinikai tünetegyüttes fennállásakor beszélünk, amennyiben az egyéb lehetséges okok (gyógyszer nephropathia, (elsősorban cyclosporin-toxicitás), rekurrens vagy de novo vesebetegség (mint pl. diabeteses vagy hypertensiv nephropathia, glomerulonephritis) kizárhatóak.

A krónikus kilökődésről feltételezik, hogy multi-kauzális kórkép, mely számos különböző etiológiájú, a nephronokat, vascularis struktúrákat és a tubulointerstitialis rendszert érintő, a graftot mind szerkezeti, mind funkcionálisan károsító kórfolyamatok összessége (5).

Rizikótényezők

A krónikus kilökődés kialakulásával kapcsolatban számos rizikótényező szerepét felvetették (1. táblázat). Mivel ez az összefoglaló az alloantigén-

független tényezők szerepével foglalkozik, az idegen antigén jelenlétével kapcsolatos rizikótényezőket (1. táblázat) itt nem tárgyaljuk. Teljes hisztokompatibilitási egyezést mutató transzplantátumok (egypetéjű ikrek vagy genetikailag azonos beltenyésztett állatok között végzett szervátültetés) esetén izografról beszélünk. Klinikai (17) és kísérletes (18) izograftokban is megfigyelhetők a krónikus kilökődésre jellemző morfológiai elváltozások.

1. táblázat: A krónikus kilökődés rizikótényezői

Alloantigén-függő tényezők:	HLA-eltérés akut kilökődési epizódok száma és intenzitása alloszenzitizáció mértéke (panel reactive antibody) ismételt transzplantáció
Alloantigén-független tényezők:	Transzplantáció körüli tényezők: donor és recipiens életkora, neme, hideg és meleg ischaemia időtartama, elsődleges allograft funkció késői megindulása (delayed graft function) Metabolikus tényezők: serum zsír- és cukorértékek, az elhízottság mértéke, cukorbetegség, szisztémás vérnyomás transzplantáció előtt és után, proteinuria Fertőzések, különösen cytomegalovírus- (CMV) fertőzés Immunosuppresszív szerek mellékhatásai

Ennek alapján egyes szerzők a „krónikus kilökődés” kifejezés használata helyett, az alloantigéntől független tényezők szerepének hangsúlyozására a „krónikus progresszív transzplantátumelégtelenség” kifejezést javasolják (19). Ez kifejezi azt is, hogy a krónikus kilökődés a natív vese elégtelenségéhez vezető, krónikus progrediáló folyamatokhoz (diabéteses, vagy hipertensív nephropathia) hasonló folyamat lehet (19), azonban a mindennapi használatban ezen elnevezés egyelőre nem terjedt el. Glassock és mtsai. már 1968-ban leírták, hogy egypetéjű ikreken végzett veseátültetés után 10 évvel a vesék 40 %-a krónikus kilökődésre jellemző patológiai jellegzetességeket mutatva károsodott (17).

Ez a megfigyelés már évtizedekkel ezelőtt felvetette az idegen antigéntől független tényezők etiológiai szerepét, de ezen tényezők fontosságának felismerése, és a kórélettani háttér következetes kutatása csak a 90-es években kapott hangsúlyt (9-13). Az utóbbi években több klinikai vizsgálat is rámutatott a donor vese mérete és a krónikus kilökődés közötti lehetséges összefüggésre. Nagyon fiatal (< 3 év) és nagyon idős (> 60 év) donorokból származó – alacsony funkcionális kapacitású – vese, csakúgy mint kis (női) donorból nagy testű recipiensbe ültetett vese hosszú távú túlélése szignifikánsan rosszabbnak bizonyult, mint a megfelelő kontrollcsoportoké (20, 21-24). A recipiens életkorának ugyanakkor feltehetőleg nincs szignifikáns hatása a hosszú távú működésre (22, 25, 26).

A beültetésre váró vesét különféle károsodások érhetik a tárolás (hideg ischaemia ideje) és a beültetés (meleg ischaemia és reperfusio) során. Állatkísérletek eredményei azt mutatják, hogy ezek is

befolyásolhatják a transzplantált vese túlélését (27). 1975 előtt a hideg ischaemiás időnek jelentős szerepet tulajdonítottak a hosszú távú túlélésben a klinikumban is (28, 29). Úgy tűnik azonban, hogy az 1975-óta használt Univerity of Wisconsin (UW) oldat mellett a hideg ischaemiás idő prognosztikai jelentősége egy bizonyos időhatárt betartva csökkent (4, 20, 29). Egyes felmérések szerint viszont a 24 órát meghaladó hideg ischaemia mai feltételek mellett is szignifikánsan rontja az 5 éves túlélést (30).

Hosszabb ischaemiás idők mellett szignifikánsan megnyúlik a primer funkció megindulásáig eltelt idő, és megnő a beültetés után fellépő akut tubularis nephrosis gyakorisága (20, 25). Ez a két tényező pedig szorosan korrelál a krónikus kilökődés incidenciájával (3, 4, 6). A recipiens anyagcsere egyensúlyának krónikus kilökődésben betöltött szerepére újabban figyeltek fel (20, 31, 32). Számos klinikai vizsgálat azt mutatja, hogy a serum-koleszterin- és különösen a trigliceridszint, valamint a cukorháztartás egyensúlya jelentősen befolyásolja a hosszú távú túlélést (1, 31-35). A magas szisztémás vérnyomás is igazoltan negatív hatású (20, 29, 32). A vizelettel ürített fehérje mennyisége jó mutatója a krónikus kilökődés progressziójának (19, 36). A krónikus kilökődés során a glomerularis basalmembrán töltésszelektivitása, majd később a pórusok mérete is károsodik (19), így proteinuria mindig kialakul, és segítségével a progresszió jól követhető. A proteinuria tehát a krónikus kilökődés következményeként jelenik meg, de az, hogy alacsony fehérjetartalmú diéta a progressziót igazoltan lassítja (36), arra utal, hogy a vizelet magas fehérjekoncentrációjának etiológiai szerepe is lehet.

A cytomegalovírus (CMV) fertőzés gyakorisága, és mortalitása transzplantált betegekben jelentősen meghaladja a népességben észlelhető átlag morbiditást és mortalitást (37, 38). Ez transzplantált betegekben összefüggést találtak a krónikus kilökődés incidenciája és CMV-fertőzés előfordulása között.

Az immunosuppresszív szerek nephrotoxikus, diabétogen, dyslipidaemiát és magas vérnyomást előidéző mellékhatásaik révén szintén szerepet játszhatnak a transzplantált vese krónikus funkcióvesztésében (1, 8, 20).

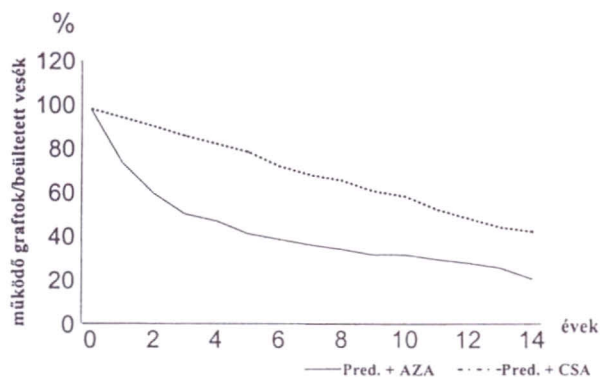
Hipotézisek az alloantigén-független rizikófaktorok szerepéről

Mint a rizikótényezők nagy számából is kitűnik, a krónikus kilökődés multifaktoriális eredetű folyamat. Lefolyása nem tisztázott egyértelműen. Az idegen antigén jelenlétének a krónikus kilökődés kialakulásában és progressziójában betöltött szerepe nem vitatható.

Az viszont, hogy az alloantigén-dependens vagy -független folyamatok közül melyik a meghatározóbb, ma még nem eldöntött. A beültetett vese, sérülésre (ischaemia, akut kilökődési epizódok, toxikus hatások) adott válaszként és adaptációs mechanizmusok révén fokozatosan átépül. A krónikus gyulladásos folyamat fenntartásban az alloantigéntől független tényezőknek az allograft endotheliumának

folyamatos aktiválásán keresztül juthat fontos szerep (9, 39, 40). A következőkben ezen elképzelés hátterét, kísérleti bizonyítékait és jelentőségét kívánjuk részleteiben feltárni.

1. ábra: Vese allograft működés, hagyományos és cyclosporin alapú immunszuppresszív protokoll mellett. A cyclosporin-A bevezetése jelentősen javította a korai túlélést: a felső görbe meredeksége az 1–3 évben jóval laposabb mint az alsó görbe meredeksége. A harmadik évtől kezdve azonban a veszített allograftok aránya – amint azt a két görbe hasonló meredeksége mutatja – hasonló a két csoportban (2, 23, 32).

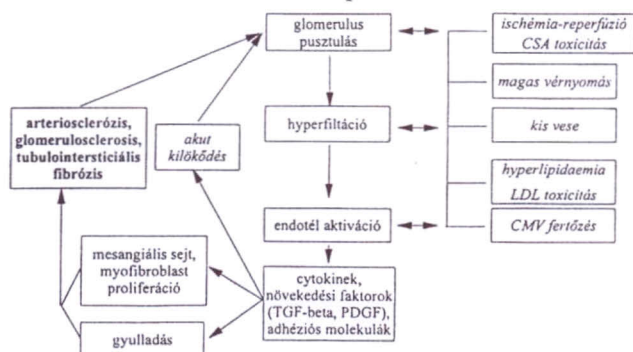


Hiperfiltráció

Az alloantigén-független rizikófaktorok szerepét összegző egyik elképzelés a „hiperfiltrációs teória” (2. ábra).

2. ábra: A dőlt betűvel szedett rizikótényezők közvetve vagy közvetlenül az endothel aktivációját okozzák. Az endothel felszínén megjelenő adhézis molekulák a leukocyták kitapadását, szövetbe vándorlását és aktiválódását okozzák. Az interstitiumba kijutó fehérvérsejtek okozzák a perivascularis gyulladás szövettani képét. Az aktivált leukocyták és endothelsejtek citokineket és növekedési faktorokat termelnek, melyek a mesangialis sejtek és myofibroblastok proliferációjának serkentése révén glomerulosclerosist, arteriosclerosist és tubulointerstitialis fibrosist (a krónikus kilökődés 3 tipikus szövettani jellemzője) indukálnak. Az infiltráló fehérvérsejtek az akut kilökődési epizódok effektor sejtjei is (alloantigén-függő mechanizmus). Az arteriosclerosis, a glomerulosclerosis és a tubulointerstitialis fibrosis idegen antigén hiányában – alloantigén-független rizikófaktorok hatására – is kialakulhat.

A krónikus kilökődés patomechanizmusa



Ennek eredeti kísérleti alapját Ferris és mtsai 1932-ben tett megfigyelései szolgáltatták. Ők ugyanis észrevették, hogy a vese tömegének jelentős csökkentése a maradék vese hypertrophiájához vezet, ugyanakkor ezeknek az állatoknak az életideje jelentősen megrövidül. A nephronok számának kifejezett csökkenése a vese progresszív károsodását okozza, mely elváltozás morfológiai képe a glomerulosclerosis. Azt az elképzelést, hogy a beültetett vese nephronszáma és a recipiens szervezet igényei közötti aránytalanság a krónikus kilökődés progresszióját befolyásolhatja, Brenner és mtsai dolgozták ki a nyolcvanas években (41, 42). A transzplantációt követően a fiziológiásnál minimum 50%-kal kevesebb nephron áll rendelkezésre, hiszen általában egy vese kerül beültetésre. Még ennél is kevesebb nephron működik, ha a vese idős donorból származik. Női donor vesékben emellett fiziológiásan is kevesebb nephron található (10, 13). A nephronszám tovább csökkenhet az ischaemiás és reperfüziós károsodások, az akut kilökődési epizódok és gyógyszer (cyclosporin, Tacrolimus) toxicitás (39, 40) következtében. A megmaradó kevés nephronra fokozott terhelés jut, melyhez alkalmazkodva a nephronok hypertrophizálnak: nő a glomerularis térfogat, a glomeruluscapillariskban mérhető áramlás, a filtrációs nyomás és ezek következtében a filtrátum mennyisége meghaladja a normálértéket. Fokozódik a tubularis reabszorpció és a szöveti anyagcsere is (9, 10, 12). Az adaptációs változások során az afferens arteriolák ellenállása csökken, így fokozódik a renális véráramlás, és a szisztémás vérnyomás növekedése átvevődhet a megmaradó glomerulusokra (43).

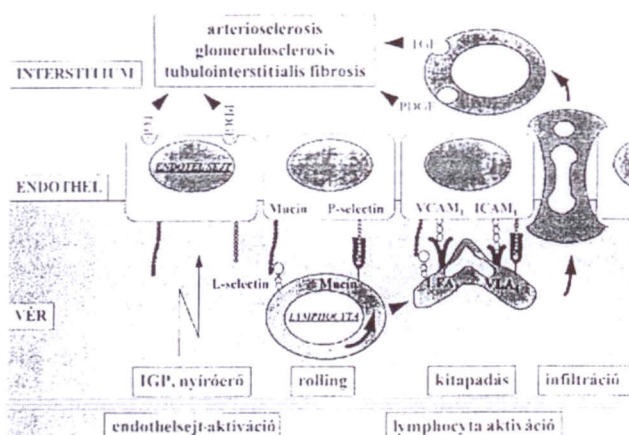
Az újabb kutatások egy része kétségbe vonja a glomerularis hiperfiltráció és a megemelkedett intraglomerularis nyomás meghatározó szerepét a krónikus veseelégtelenség progressziójában (43), arra hivatkozva, hogy más – nephronokat nem tartalmazó – szervek (pl. máj, szív) transzplantációját követően is kialakul krónikus kilökődés. Paul és mtsai kimutatták, hogy az intraglomerularis nyomás emelkedése önmagában nem okoz krónikus kilökődést, azonban kísérleteik szerint biztosan hozzájárul a folyamat progressziójához (3).

A különböző krónikus kilökődésre vezető kórfolyamatokban az egyik közös láncszem, az endothel aktivációja lehet, mely minden szerv krónikus kilökődése során bekövetkezik. A graft endothelsejtjei legelőször az ischaemiát követő reperfüzió során aktiválódnak. Az egyetemesen végzett veseátültetést követő krónikus kilökődés egyik – már a megfigyelést leírók által is felvetett – magyarázata, hogy az átültetés során elszenvedett ischaemiás/reperfüziós károsodás, és az endothelaktiváció felelős a késői folyamatos hanyatlásért (17). Az alacsony nephronszám következtében megnövekedett áramlás, intraglomerularis nyomás és szöveti anyagcsere az endothelsejtek további aktiválódását eredményezi (3. ábra) (44-46). Mindehhez hozzájárulhat a magas szisztémás vérnyomás, fertőzés, és ha a vese csecsemő korú donorból származik. A krónikus kilökődés során emelkedő szisztémás vérnyomás, egy bizonyos pont után – az intrarenalis hemodinamika és anyagcsere fokozása révén – már maga

is további vesekárosodás okozója (47). Az endothel aktivációját különböző fertőzések is, mint pl. cytomegalovírus (CMV) elősegíthetik (37). A vírusnak – az immunrendszer aspecifikus aktiválása (HLA és adhézis molekulák sejt felszíni expressziója, endothel és T-sejt aktiváció) révén – lehet szerepe a krónikus kilökődés progressziójában (8, 37, 38). Három évesnél fiatalabb donor esetén a fokozott hemodinamikai terhelés lehet az endothel aktivációjának oka (4, 21). Más elképzelés szerint a csesemő donorokból származó vesék rövidebb túlélésének oka az lenne, hogy a relatív kicsi vese-arteria nem képes megfelelően ellátni a gyorsan hipertrofizáló vesét, így a veseszövet oxigénellátása károsodik (8).

A hemodinamikai, ill. kémiai úton aktivált endothel felszínén adhézis molekulák (ICAM-1, VCAM-1) jelennek meg, melyek a véráramból mononukleáris fehérvérsejtek (macrophagok és T-lymphocyta) kitapadását, szövetbe vándorlását és aktiválódását okozzák (3. ábra) jelentős szerepet játszva a krónikus kilökődés progressziójában (8, 11, 44-46).

3. ábra: Az emelkedett intraglomerularis nyomás (IGP) következtében kialakuló fokozott nyíróerő, és az endothelsejtek metabolizmusának fokozódása az endothelsejtek aktivációját eredményezi. Az aktivált endothelsejtek felszínén adhézis molekulák jelennek meg, mely molekulák ligandjai a fehérvérsejteken találhatóak. A szelektin típusú adhézis molekulák sialilált és fucosilált mucin- (SeLx) molekulákkal kapcsolódnak. A létrejövő átmeneti kötések révén a lymphocyta továbbadása lelassul és kialakul a tipikus rolling mozgás. Ez lehetővé teszi az endothel és fehérvérsejtek felszínén megjelenő integrin típusú adhézis molekulák (ICAM-1, VCAM-1 az endothelen; és ligandjai: LFA1 VLA4 a lymphocytán) szorosabb kapcsolatát, ami a lymphocytá kitapadását és interstitiumba vándorlását eredményezi. A kitapadás és az infiltrációhoz szükséges alakváltozás során a lymphocytá aktiválódik. Az aktivált lymphocyta, és az aktivált endothelsejtek egyaránt képesek profibrotik növekedési faktorok (TGF- β , PDGF) termelésére.



A vérárammal sodródó mononukleáris sejtek először az endothelsejtek felszínén található szelektinokkal kerülnek kapcsolatba, melyek a fehérvérsejt továbbadását lassítják, kialakul a tipikus rolling. Ezt követően az endothel felszínén expresszált integrin típusú adhézis molekulák és azok ligandja (mely a leukocytá felszínén található) között kialakul

kötések hatására a fehérvérsejt kitapad, aktiválódik és az endothelsejtek között bevándorol a transzplantátum interstitiumába (44-46). A bevándorlással járó alakváltozás további aktivációs mechanizmusokat indukál (3. ábra). Állatkísérletek egész sora igazolja, hogy különböző adhézis molekulák elleni antitestek az allograft túlélését jelentősen megnyújtják (45, 46). Az aktivált endothel- és fehérvérsejtek cytokineket (IL-2, 6, 10) és növekedési faktorokat (TGF- β , PDGF) választanak el. Saját kísérleteinkben 16, ill. 24 héttel veseátültetés után fokozott volt a TGF- β és a PDGF szintézis és a krónikus kilökődés progressziója korrelációt mutatott ezen növekedési faktorok termelődésével. A TGF- β expresszióját emelkedettnek találták krónikus kilökődés során patkány vese-transzplantációt követően (48) és krónikus kilökődés miatt végzett klinikai biopsziás mintákban is (49). Különösen a TGF- β izoenzim expresszióját találták emelkedettnek (50). Klinikai vese allograft biopsziákban TGF- β mRNS expresszió szoros korrelációt mutatott a krónikus kilökődés incidenciájával (52, 53). A TGF- β termelésért elsősorban az allograftot infiltráló macrophagok és T-lymphocyta felelősek (3, 48). A TGF- β sok egyéb funkciója mellett, a fibrinogenezis és krónikus fibrosis alapvető mediátora (51). Serkenti az extracellularis mátrix szintézisét, és gátolja annak lebontását, így különösen az interstitium kötőszövetes átépülésének fontos mediátora (3, 48). A cytokinek és növekedési faktorok fibroblastok és mesangialis sejtek aktiválásával szöveti átépülést: interstitialis fibrosist és glomerulosclerosist indukálnak (31, 44). A további glomeruluspusztulás révén kialakuló öngerjesztő kör végül a transzplantált szerv elégtelenségéhez vezet. A proteinuria kialakulása során részben a glomerularis basalmembrán sérülése következtében fokozott fehérjekoncentrációja vizelet jut a tubulusokba részben pedig tubulariskárosodás következtében csökken a tubularis fehérjereabszorpció. A proteinuria progressziót súlyosító hatásában korábban a glomerulus- károsító és a mesangialis sejtek expanszióját okozó hatásoknak tulajdonítottak döntő jelentőséget (54). Ma a tubuluskárosító hatást is hangsúlyozzák mivel a filtrált fehérjét a proximális tubulussejtek reabszorbeálják, ezen sejtek potenciálisan direkt toxikus hatásoknak vannak kitéve: lysosomaruptura, ammóniafelszabadulás, hypoxia és citokinfelszabadulás révén (55). Izolált humán proximális tubulussejtek serumproteinek hatására PDGF-et, fibronectint, és TGF- β -t – a krónikus fibrosis fontos mediátorait – termeltek (56). A hyperfiltrációs teória, kiegészítve az endothelaktivációval, jó magyarázatot szolgáltat, a glomerularis és az interstitiumot érintő elváltozásokra, az ereken látható patológiai eltéréseket, azonban csak részben magyarázza.

Transzplantátum-arteriosclerosis

A krónikus kilökődés egyik jellegzetessége, mely valamennyi transzplantált szerv (szív, vese, máj) esetén megfigyelhető a graft artériáinak koncentrikus arterioscleroticus megvastagodása (transzplantátum-arteriosclerosis), és az interstitium enyhe perivascularis gyulladásos infiltrációja (25). Vese

transzplantátum esetén a krónikus kilökődés szövettani képe: a kis ereket körülvevő gyulladásos infiltrátum, az intimaproliferáció, és a kis arteriolák obstrukciója szintén emlékeztet az arteriosclerosis szövettani képére (1, 6).

A transzplantált betegek az arterioscleroticus cardiovascularis betegségek szempontjából veszélyeztetettebbek, mint a normál populáció (32).

A szénhidrát- és lipidanyagcsere zavarának gyakorisága a krónikus vesebetegek között fokozott, transzplantáció után pedig ezek az eltérések még kifejezettebbek (19, 31-35). A dyslipidaemia transzplantációt követő romlásának okaként felmerült cyclosporin- ill. szteroid-mellékhatás (19, 32, 57), megnövekedett glomeruluspermeabilitás és proteinuria (3, 40). A szövettani kép hasonlósága és a transzplantációt követően kialakuló anyagcserezavar alapján feltételezhető, hogy az érlelmeszesedés kialakulásában szerepet játszó etiológiai tényezők az allograftok hosszú távú túlélését is befolyásolják (15, 31-35). Ezt a feltételezést több klinikai vizsgálat is alátámasztja: metabolikus X-szindróma tünet együttese (a zsíranyagcsere zavara, elhízással, inzulinrezisztenciával és hyperinsulinaemiával) jelentősen növeli a transzplantált szerv késői elégtelenségének kockázatát (20, 31). A transzplantátum arteriosclerosisát magyarázó – Häyry és mtsai. által javasolt – hipotézis szerint a kórélettani folyamat középpontjában az intimaproliferáció áll (2. ábra). Ennek kialakulása során hiperlipidaemia, LDL toxikus hatása, megnövekedett intraglomerularis nyomás, CMV-fertőzés, ischaemia-reperfúzió stb. okozta sérülésre válaszként az érfa simaizomsejtjei (myofibroblastok) a mediában proliferálnak, majd a lamina elastica interna sérülésein keresztül (58) az intimába vándorolnak (1, 33). E károsító tényezők egyúttal aktiválják az endothelsejteket, melyek a perzisztáló perivascularis gyulladás sejteivel együtt, szabályozzák a myofibroblastok osztódását és intimába vándorlását (3. ábra) (59, 60).

Az érfa simaizomsejtjeiben az intimába vándorlás során fenotípus-változás következik be: a kontraktilis típusú sejtek secretoros típusúvá változnak (1, 5). A fenotípus-változáson keresztülment sejtek képesek szaporodni, és így hozzájárulnak az intima megvastagodásához, valamint extracelluláris mátrix (ECM) fehérjéket termelnek (59). A myofibroblastok az intimaproliferáción kívül tehát ECM termelésével az interstitiális fibrosis kialakulásáért is felelősek lehetnek. Eltérően a közismerten elterjedt arteriosclerosis morfológiai megjelenésétől, a transzplantátum-arteriosclerosis az ereket teljes hosszúságukban érintheti, beleértve a kis ágakat is, azaz a folyamat az egész artériás fá-ra kiterjed, a kisebb renalis arterioláktól egészen a glomerulusokig (15). Mivel az érfa simaizomsejtjei és a glomerulusok mesangialis sejtjei sok szempontból hasonlóak, azon folyamatok, amelyek a nagyobb erekben arteriosclerosisozishoz vezetnek, a glomerulusokban a mesangium sclerosisát okozhatják. Ezen hipotézis értelmében a glomerulosclerosis a glomerulusok szintjén manifestálódó arteriosclerosis lenne. Másrészt a sclerotizáló nagyobb arteriolák ellátási területén krónikus hypoxia alakul ki, ami a mögöttes területek atrophiját, a glomerularis sejtek hypoxiás sérülését

és a glomerulusok, valamint az interstitium következményes regeneratív fibrosisát indukálja, súlyosbítva ezzel a scleroticus szöveti átépülést (1, 58, 59).

A myofibroblastok osztódását, intimába vándorlását és fenotípus-változását a perivascularis gyulladás sejtei és az érfa aktivált endothelsejtjei növekedési faktorok termelésének segítségével szabályozzák (59, 60). Egyre több eredmény utal arra, hogy a TGF- β mellett a PDGF (platelet derived growth factor) szintén fontos mediátora a krónikus glomerulosclerosisnak. Vesebiopsiás mintákban immunhisztokémiai vizsgálatok segítségével a vese krónikus gyulladásával párhuzamosan emelkedettnek találták a PDGF-nek és receptorának termelését (61, 62). A PDGF az endothelsérülés következtében a subendothellel történt érintkezés során aktiválódó thrombocytaiból és a sérült endothelből szabadul fel, valamint aktivált macrophagok, simaizomsejtek és mesangialis sejtek is képesek termelésére (8). A PDGF mesangialis sejtekben TGF- β szintézist indukál (63) és a glomerularis hemodinamikát is képes befolyásolni (64). Ezen felül a PDGF a mesangialis és simaizomsejtek egyik leghatékonyabb mitogéne (62, 63). A krónikusan kilökődő vesében a PDGF fontos szerepet tölt be a simaizomsejtek aktiválásában (59, 60) és a monocyták és macrophagok kemotaxisában (15).

Terápiás próbálkozások

Az idegen antigén befogadásának elősegítését célzó terápiás próbálkozásokon túl az itt vázolt patomechanizmus ismeretében, a krónikus kilökődés eredményes befolyásolására több terápiás lehetőség is kínálkozik.

Az egyik lehetőség az intraglomerularis nyomás gyógyszeres csökkentése. Több patkánykísérlet-sorozat is igazolta, hogy kombinált antihypertenzív terápia, angiotensin receptor (AT-1) antagonistá (losartan, candesartan) és angiotensinkonvertáló enzim bénító (ACE-gátló: captopril, enalapril) kezelés is képes a szisztémás vérnyomás csökkentésén túl az intraglomerularis nyomást szelektíven is csökkenteni, és így az allograft funkcionális hanyatlását lassítani (3, 43, 65). Az ACE-gátlók hatásában szerepet játszhat az is, hogy az intraglomerularis nyomás csökkentése révén, a proteinúria mértékét is csökkentik (19). Hasonlóan a Ca^{2+} -csatorna-gátlók (verapamil, nifedipin) a szisztémás vérnyomás csökkentésén túlmenően gátolják a glomerulusok kompenzatorikus hypertrophiáját és antagonizálják a cyclosporin afferens arteriolára kifejtett konstriktív hatását (43).

A másik lehetőség a cytokinek, adhéziós molekulák és növekedési faktorok helyi termelésének/expressziójának célzott befolyásolása (6). Erre azonban a jelenleg forgalomban lévő gyógyszerek nem képesek. Bár állatkísérletekben a γ lakton, egy macrophag-inhibitor igen hatékonyan bizonyult, emberi alkalmazásra jelenlegi formájában nem alkalmas (66). A különböző adhéziós molekulák (ICAM-1, LFA-I, VCAM-I, VLA-4) elleni antitestek – a krónikus kilökődés folyamatának lassításához szükséges – tartós adagolását pedig nem teszi lehetővé, a

monoklonális antitesttel szemben emberben kialakuló szenzitizáció (45, 46, 67).

Az immunszuppresszív szerek közül egy új, az azathioprinnél hatékonyabb antimetabolit a mycophenolate mofetil (R561443, Cellcept), jelenleg az egyetlen szer, mely a krónikus kilöködés folyamatával szemben a hagyományos immunszuppresszív szereknél (cyclosporin) hatékonyabban lassítja a progressziót (68, 69) az érfal simaizom-sejtek proliferációjának és az adhéziós molekulák poszttranszlációs glikozilálásának gátlása révén, és klinikai bevezetése folyamatban van (70, 71). A szervátültetés terén a legígéretesebb kutatások a tolerancia-indukció területén folynak. Az idegen antigén elleni tolerancia kialakulása rágcsló modelleken jól dokumentált (72), és érdekes próbálkozások történtek emberi beteganyagban, az immunszuppresszív terápia évekkel a szervátültetést követően történő fokozatos elhagyására például *Starzl munkacsoportjában* (73). Az elért jelentős sikerek ellenére, a toleranciaindukció klinikai gyakorlatba történő protokolláris bevezetéséig jelentős időre van még szükség (70). Talán még távolabbi jövő lehet a transzgenikusan modifikált xenotranszplantátumok nyújtotta lehetőség. Az első sikeres kísérleteket ezen a téren *Byrne és mtsai* végezték: humán komplementreguláló és DAF (decay-accelerating factor)-t exprimáló transzgenikus disznószívet sikerült páviánba ültetni úgy, hogy a xenotranszplantáció egyik legjelentősebb akadálya, az elsősorban komplement mediálta hiperakut kilöködés nem következett be. (74)

Következtetések

A veseátültetés hosszú távú sikereinek ma egyik legjelentősebb akadálya a krónikus kilöködés jelenleg terápiásan kevésbé befolyásolható folyamata. Az akut és krónikus kilöködés különböző jellegzetességei magyarázatot adnak arra, miért nem hatékonyak az akut kilöködés kezelésében bevált gyógyszerek, a krónikus rejeckió elleni küzdelemben. Bár az idegen antigén jelenléte és felismerése biztosan a krónikus kilöködés egyik legfontosabb rizikótényezője, az alloantigén-független folyamatok jelentőségének felismerése lehetővé tette, a megváltozott hemodinamikai folyamatok kedvező befolyásolását – ACE-gátló és Ca^{2+} -antagonista szerek segítségével – mely kezelés szignifikánsan lassítja a krónikus kilökés progresszióját. Sajnos azonban, ha a krónikus kilöködési folyamat beindult, akkor az minden ma ismert terápia ellenére idővel veseelégtelenség kialakulásához vezet. Ezért – amíg a tolerancia-indukció terén igazi áttörés nem következik be – a megelőzés: a rizikótényezők elleni hatékony védekezés különösen fontos.

Támogatók

A kísérletekhez az OTKA (F 024040), a MKM 1996/286 és az OMFB D-93/96 nyújtottak támogatást.

Irodalom:

1. Häyry P, Isoniemi H, Yilmaz S. Chronic allograft rejection. *Immunol Rev* 1993, 134: 33-81.
2. Perner F, Járny J, Áltódy F és mtsai: The results of 1009 kidney transplantations performed in Hungary. *Surg Today* 1996, 26: 561-567.
3. Paul LC: Chronic renal transplant loss. *Kidney Int* 1994, 47: 1491-1499.
4. Cheeka JM: Outcome statistics of renal transplants with an emphasis of long term survival. *Clin transplant* 1992, 8: 634-639.
5. Nemes B, Lázár N: Krónikus rejeckió mint a vese allograftok késői elvesztésének egyik lehetséges útja. *Klinikopatológiai tanulmány. Magyar Sebészet* 1995, 48: 397-411.
6. Häyry P: Pathophysiology of chronic rejection. *Transplant Proc* 1996, 28: 7-10.
7. Briscoe DM, Ganz P, Alexander SI et al: The problem of chronic rejection: Influence of leukocyte-endothelial interactions. *Kidney Int*, Suppl 58 1997, 51: s22-s27.
8. Tullius SG, Tilney NL: Both alloantigen-dependent and -independent factors influence chronic renal allograft rejection. *Transplantation* 1995, 59: 313-318.
9. Feehally JK, Harris PG, Bennet SE, Walls J: Is chronic rejection a non-immunological phenomenon? *Lancet* 1986, 2: 486-488.
10. Brenner BM, Milford EL: Nephron underdosing: a programmed cause of chronic renal allograft failure. *Am J Kid Dis* 1993, 21: 66-72.
11. Tilney NL, Whitley WD, Kupiec-Weglinski JW, Adams DH: Chronic Rejection. An undefined conundrum. *Transplantation* 1991, 52: 389-398.
12. Barrientos A, Portoles J, Herrero JA, Torralbo A, Prats D, Gutierrez-Millet V, Blanco J: Glomerular hyperfiltration as a nonimmunologic mechanism of progression of chronic renal rejection. *Transplantation* 1994, 57: 753-756.
13. Brenner BM, Cohen RA, Milford EL: In renal transplantation, one size may not fit all. *JAm Soc Nephrol* 1992, 3: 162-169.
14. Solez K, Axelsen R, Benediktsson H et al: International standardization of criteria for the histology diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 1993, 44: 411-422.
15. Tilney NL, Whitley WD, Diamond JR, Kupiec-Weglinski JW, Adams DH: Chronic rejection - An undefined conundrum. *Transplantation* 1991, 52: 389-398.
16. Chertow GM, Milford EL, Mackenzie HS, Brenner BM: Antigen independent determinants of cadaveric kidney transplant failure. *JAMA* 1996, 276: 1732-1736.
17. Glasscock RJ, Feldman D, Reynolds EG et al: Human renal isografts: a clinical and pathological analysis. *Medicine* 1968, 47: 411-413.
18. Tullius SG, Heemann UW, Hancock WW et al: Long-term kidney isografts develop functional and morphological changes which mimic those of chronic allograft rejection. *Ann Surg* 1994, 220: 425.
19. Barnas U, Schmidt A, Haas M, et al: Parameters associated with chronic renal transplant failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997, 12: s82-85.
20. Hamar P, Müller V, Kohnle M és mtsai: Metabolic factors have a major impact on kidney allograft survival. *Transplantation* 1997, 64: 1135-1139.
21. Vianello A, Mastrosimone S, Calconi G, et al: Influence of Donor Age on Cadaver Kidney Graft Function and Survival: Univariate and Multivariate Analyses. *Nephron* 1993, 65: 541-548.
22. Hestlin D, Frimat L, Hubert J, Renoult E, Huu TC, Kessler M: Renal transplantation in patients over sixty years of age. *Clin Nephrol* 1994, 42: 232-236.
23. Feduska NJ Jr, Cecka JM: Donor factors. *Clin-Transpl* 1994, 381-394.
24. Neugarten J, Silbiger S: The impact of gender on renal transplantation. *Transplantation* 1993, 58: 1145-1152.
25. Cho YW, Terasaki PI, Graver B: Fifteen-year kidney graft survival. in *Clin Transplants Szerk: P Terasaki, UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, CA, 1989, Ch 31; pp 325-334.*
26. Opelz G: Prognostische Faktoren für den Verlauf nach Nierentransplantation. *Urologe* 1994, 33: 77-382.
27. Tullius SG, Heemann U, Azuma H, Pradham P, Tilney NL: Early Ischemic Injury Leads to Long-Term Functional and Morphological Deterioration of Naive Rat Kidneys and may

- Contribute to Changes of Chronic Allograft Rejection Transplant Proc 1994, 26: 2041-2042.
28. Shaheen F, Rheman AM, Mousa D, Al-Sulaiman M, Chang-RWS, Al-Khader AA: Long Term Outcome in Transplanted Kidneys with Long Cold Ischemia Times. Transplant Proc 1994, 26: 2580.
 29. Tiwari J, Terasaki PI, Mickey MR: Factors influencing kidney graft survival in the cyclosporin Era: A multivariate analysis. Transplant Proc 1987, 19: 1839-1841.
 30. Troppmann C, Gillingham KJ, Benedetti E et al: Delayed Graft Function, Acute Rejection, and Outcome After Cadaver Renal Transplantation. Transplantation 1995, 59: 962-968.
 31. Guijarro C, Massy ZA, Kasiske BM: Clinical correlation between renal allograft failure and hyperlipidemia. Kidney Int 1995, 48: s56-59.
 32. Dimény E, Felström B: Metabolic abnormalities in renal transplant recipients. Risk factors and predictors of chronic graft dysfunction. Nephrol Dial Transplant 1997, 12: 21-24.
 33. Isoniemi H, Nurminen M, Tikkanen MJ, von-Willebrand E, Krogerus L, Häyry P: Risk factors predicting chronic rejection of renal allografts. Transplantation 1994, 57: 68-72.
 34. Katznelson S, Kobashigawa JA: Dual roles of HMG-CoA reductase inhibitors in solid organ transplantation: Lipid lowering and immunosuppression. Kidney Int 1995, 48: s112-115.
 35. Dimény E: Metabolic factors and outcome of organ transplantation. Scand J Urol-Nephrol 1994, 159: 1-74.
 36. Salahudeen AK, Hostetter TH, Raatz SK, Rosenberg ME: Effects of dietary protein in patients with chronic renal transplant rejection. Kidney Int 1992, 41: 183-190.
 37. Heemann U, Azuma H, Tullius SG, Schmid C, Philipp T, Tilney NL: Infections and reduced functioning kidney mass induce chronic rejection in rat kidney allografts. Clin Nephrol 1996, 46: 34-38.
 38. Sedmak DD, Knight DA, Vook NC, Waldman JW: Divergent patterns of ELAM-1, ICAM-1, and VCAM-1 expression on cytomegalovirus-infected endothelial cells. Transplantation 1994, 58: 1379-1385.
 39. Heemann UW, Azuma H, Tullius SG, Mackenzie HS, Brenner BM, Tilney NL: Contribution of reduced functioning kidney mass to chronic renal allograft dysfunction in rats. Transplantation 1994, 58: 1317-1322.
 40. Mackenzie HS, Tullius SG, Heemann UW et al: Nephron supply is a major determinant of long term renal allograft outcome in rats. J Clin Invest 1994, 94: 2148-2152.
 41. Olson JL, Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM, Venkatachalam MA: Altered glomerular permselectivity and progressive sclerosis following extreme ablation of renal mass. Kidney Int 1982, 22: 112-126.
 42. Chertow GM, Milford EL, Mackenzie HS, Brenner BM: Antigen independent determinants of cadaveric kidney transplant failure. JAMA 1996, 276: 1732-1736.
 43. Raine AEG: Does antihypertensive therapy modify chronic allograft failure? Kidney Int 1995, 48: s107-s111.
 44. Heemann UW, Tullius SG, Kupiec-Weglinski W, Tilney NL: Early events in acute allograft rejection: leukocyte/endothelial cell interactions. Clin Transpl 1993, 7: 82-89.
 45. Heemann UW, Tullius SG, Azuma H, Kupiec-Weglinski J, Tilney NL: Adhesion molecules and transplantation. Annals of Surg 1994, 1: 4-12.
 46. Heemann UW, Schmid C, Azuma H, Tilney NL: The role of leukocyte adhesion molecules in acute transplant rejection. Cur Op in Nephrol and Hypertension 1994, 3: 459-464.
 47. Sanders CE, Curtis JJ: Role of hypertension in chronic renal allograft dysfunction. Kidney Int 1995, 48: S 43-S 47.
 48. Shihab FS, Tanner AM, Shao Y, Welter MI: expression of TGF- β , and matrix proteins is elevated in rats with chronic rejection. Kidney Int 1996, 50: 1904-1912.
 49. Shihab FS, Yamamoto T, Nast C et al: Transforming growth factor- β and matrix protein expression in acute and chronic rejection of human renal allografts. JASN 1995, 6: 286-294.
 50. Suthantiran M: Molecular analysis of human renal allografts: Differential intragraft gene expression during rejection. Kidney Int 1997, 58: s15-21.
 51. Border WA, Noble NA, Kettler M, TGF- β : A cytokine mediator of glomerulosclerosis and a target for therapeutic intervention. Kidney Int 1995, 49: s59-61.
 52. Suthantiran M: Clinical application of molecular biology: a study of allograft rejection with polymerase chain reaction. Am-J-Med-Sci 1997, 313: 264-267.
 53. Walgenbach KJ, Heeckt PF, Stanson JD, Whiteside TL, Bauer-AJ: Increased expression of transforming growth factor-beta during chronic rejection. Transplant Proc 1996, 28: 2450.
 54. Tsalamandris C, Allen TJ, Gilbert R E, et al: Progressive decline in renal function in diabetic patients with and without albuminuria. Diabetes 1994, 43: 649-655.
 55. Jerums G, Panagiotopoulos S, Tsalamandris C et al: Why is proteinuria such an important risk factor for progression in clinical trials? Kidney Int 1997, 52: s87-92.
 56. Remuzzi G: Abnormal protein traffic through the glomerular barrier induces proximal tubular cell dysfunction and causes renal injury Curr Opin Nephrol Hypertens 1995, 4: 339-342.
 57. Montagnino G, Tarantino A, Aroldi A et al: Lipid profile in renal transplant recipients under various immunosuppressive regimens. Transplant Proc 1994, 26: 2634-2636.
 58. Radio S, Wood S, Wilson J et al: Allograft vascular disease: Comparison of heart and other grafted organs. Transplant Proc 1996, 28: 496-499.
 59. Häyry P, Yilmaz S: Chronic allograft rejection: An update. Transplant Proc 1994, 26: 3159-3160.
 60. Häyry P: Molecular pathology of acute and chronic rejection. Transplant Proc 1994, 26: 3280-3284.
 61. Abboud HE: Platelet derived growth factor and mesangial cells. Kidney Int 1992, 41: 581-583.
 62. Fellström B, Klareskog L, Heldin CH et al: Platelet-derived growth factor receptors in the kidney- upregulated expression in inflammation. Kidney Int 1989, 36: 1099.
 63. Floege J, Alpers CE, Burns MW et al: Glomerular cells, extracellular matrix accumulation, and the development of glomerulosclerosis in the remnant kidney model. Lab Invest 1992, 66: 485-489.
 64. Noronha IL, Hartley B, Wallich D et al: Expression of cytokines, growth factors and their receptors in renal allograft biopsies. Transplant Proc 1993, 25: 1245-1248.
 65. Benediktsson H, Chea R, Davidoff A, Paul LC: Antihypertensive drug treatment in chronic renal allograft rejection in the rat. Effect on structure and function. Transplantation 1996, 62: 1634-1642.
 66. Azuma H, Nadeau KC, Ishibashi M, Tilney NL: Prevention of functional structural and molecular changes of chronic rejection of rat renal allografts by a specific macrophage inhibitor. Transplantation 1995, 60: 1577-1582.
 67. Haug CE, Colvin RB, Delmonico FL et al: A phase I trial of immunosuppression with anti-ICAM-1 (CD54) mAb in renal allograft recipients. Transplantation 1993, 55: 766-773.
 68. Heemann U, Azuma H, Hama P et al: Mycophenolate mofetil inhibits lymphocyte binding and the upregulation of adhesion molecules in acute rejection of rat kidney allografts. Transplant Immunol 1996, 4: 64-67.
 69. Azuma H, Binder J, Heemann U et al: Effect of MMF on functional and morphological changes in chronically rejecting rat kidney allografts. Transplantation 1995, 27: 460-466.
 70. Morris PJ: Transplantation in the 21 st century. Kidney Int 1997, 58: s51-55.
 71. Sayegh MH, Carpenter CB: Tolerance and chronic rejection. Kidney Int 1997, 58: s1 1-14.
 72. Halloran PF: Molecular mechanisms of new immunosuppressants. Clin Transpl 1996, 10: 118-123.
 73. Mazriegos GV, Ramos H, Shapiro R et al: Weaning of immunosuppression in long term recipients of living related renal transplants: A preliminary study. Transplant Proc 1995, 27: 207-209.
 74. Byrne GW, McCurry KR, Martin MJ et al: Transgenic pigs expressing human CD59 and decay-accelerating factor produce an intrinsic barrier to complement mediated damage. Transplantation 1997, 63: 149-155.