

Bortezomib w leczeniu odrzucania humoralnego nerki przeszczepionej

Michał CISZEK

Leszek PAŃCZEK

Klinika Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. med. Leszek Pańczek

Słowa kluczowe:

- bortezomib
- odrzucanie humoralne
- przeciwciała przeciw antygenom dawcy

Key words:

- bortezomib
- antibody mediated rejection
- donor specific antibodies

Odrzucanie humoralne nerki przeszczepionej, zarówno ostre jak i przewlekłe, jest coraz częściej rozpoznawanym powikłaniem potransplantacyjnym, dzięki wykrywaniu złogów dopełniacza C4d i przeciwciał przeciw antygenom dawcy. Stosowane obecnie metody leczenia są zwykle mało skuteczne, a przewlekłe odrzucanie humoralne stanowi najczęstszą przyczynę późnej utraty przeszczepionej nerki. Inhibitor proteasomów- bortezomib- jest lekiem od wielu lat zarejestrowanym w leczeniu szpiczaka mnogiego, ze względu na silne działanie hamujące na komórki plazmatyczne. Liczne prace kliniczne wykazują skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bortezomibu po przeszczepieniu nerki. W pracy podsumowano dotychczasowe doświadczenie dotyczące stosowania bortezomibu w leczeniu pacjentów z odrzucaniem humoralnym przeszczepionego nerażdu. (NEPHROL. DIAL. POL. 2011, 15, 105-108)

Bortezomib therapy for antibody mediated kidney graft rejection

Widespread use of C4d staining in allograft biopsies and role of donor specific antibodies (DSA) gave new insight into humoral mechanisms of graft injury. Treatment with intravenous immunoglobulins, immunoadsorption, plasmapheresis or rituximab has been reported but there is still no consensus what treatment protocols is optimal in such cases. Bortezomib is a first in class proteasomal inhibitor approved for the treatment of plasma cell-derived tumors that is multiple myeloma. Many studies showed it effectiveness and safety after kidney transplantation. Current experiences with bortezomib therapy in antibody graft rejection is summarized. (NEPHROL. DIAL. POL. 2011, 15, 105-108)

Wprowadzenie

Odrzucanie humoralne przeszczepionej nerki staje się w ostatnich latach coraz częściej rozpoznawanym problemem klinicznym w transplantologii. Wynika to z powszechnego wprowadzenia badania wycinków z biopsji nerki przeszczepionej w kierunku obecności złogów składowej C4d dopełniacza, których obecność jest uznana za wskaźnik aktywnie toczącego się procesu humoralnego oraz większej dostępności metod oznaczania przeciwciał przeciw antygenom dawcy w surowicy krwi biorców (*donor specific antibodies* - DSA).

Odrzucanie, w którym biorą udział mechanizmy humoralne było określane różnymi nazwami: odrzucanie naczyniowe, przyspieszone ostre odrzucanie przeszczepu. Obecnie, zgodnie z kryteriami zaproponowanymi między innymi przez *Antibody Working Group*, określenie „odrzucanie związane z obecnością przeciwciał” (*antibody mediated rejection* - AMR) powinno się stosować do procesu odrzucania zależnego od krążących w surowicy krwi biorców przeciwciał przeciw antygenom dawcy lub innych przeciwciał np. izoaglutynin grup krwi czy przeciwciał przeciw antygenom śródłonkowym niezwiązanych z układem HLA [15]. Często stosuje się zamiennie dla pojęcia „odrzucanie związane z obecnością przeciwciał” krótsze

określenie „odrzucanie humoralne”. Odrzucanie humoralne może rozwinąć się w różnym czasie po przeszczepieniu i może mieć różną dynamikę. Nadostre odrzucanie humoralne występuje w ciągu 24 godzin od transplantacji i zawsze jest związane z istnieniem w surowicy biorcy preformowanych przeciwciał przeciw antygenom dawcy, które nie zostały wykryte przy wykonywaniu próby krzyżowej. Ten typ odrzucania zwykle kończy się utratą przeszczepu ze względu na burzliwy przebieg reakcji humoralnej. Ostre odrzucanie humoralne jest procesem, który rozwija się w nerce przeszczepionej po 1 dobie od transplantacji. Może być wynikiem działania zarówno preformowanych jak i reaktywnych przeciwciał, tzn. powstających w organizmie biorcy w reakcji na obce antygeny dawcy lub antygeny uwolnione z uszkodzonych komórek śródłonka w wyniku niedokrwiennego uszkodzenia przeszczepu, odrzucania komórkowego itd. Przewlekłe odrzucanie humoralne stanowi bardzo poważny problem kliniczny w patologii nerki przeszczepionej. Odkrycie, że obecność złogów C4d w kapilarach okołocewkowych (PTC) jest pewnym dowodem aktywnej reakcji humoralnej, pozwoliło wyodrębnić te przypadki z ogólnej grupy opisywanej jako przewlekła nefropatia przeszczepu. Okazało się, że część przypadków

Adres do korespondencji:

.Klinika Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Warszawski Uniwersytet Medyczny
02-005 Warszawa, ul. Nowogrodzka 59
tel. 502 1641, fax 502 2127
e-mail: mciszek@onet.pl

przewlekłego pogorszenia czynności nerki przeszczepionej jest spowodowana aktywnym procesem odrzucania zależnym od obecności przeciwciał przeciw antygenom HLA biorcy (DSA). Odkrycia te były podstawą do zmiany dotychczasowej kwalifikacji patomorfologicznej procesów zachodzących w nerce przeszczepionej (modyfikacja *Banff* 2007 i 2009 roku). Rozpoznanie przewlekłego odrzucania humoralnego wiąże się z bardzo złym rokowaniem co do przeżycia przeszczepu i nie ma w chwili obecnej dowodów na skuteczność żadnego klasycznie stosowanego sposobu leczenia [9].

Metody leczenia odrzucania humoralnego

Dotychczas stosowane terapie odrzucania humoralnego mogą zmniejszać aktywność lub stężenie immunoglobulin (plazmafereza, preparaty immunoglobulin) lub powodować deplecję limfocytów B (cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu, rituximab), natomiast nie mają wpływu na komórki plazmatyczne odpowiedzialne za produkcję przeciwciał. Z tego powodu znalezienie leków zmniejszających bezpośrednio liczbę i/lub aktywność komórek plazmatycznych może mieć kluczowe znaczenie w leczeniu przypadków odrzucania humoralnego. Obecne leczenie odrzucania humoralnego jest bardzo drogie i umiarkowanie skuteczne w przypadkach ostrego lub praktycznie nieskuteczne w przypadkach przewlekłego odrzucania, efekt leczniczy i obniżenie DSA są zwykle powolne, często jest opisywany rozwój przewlekłego odrzucania humoralnego mimo poprawy po leczeniu ostrego epizodu odrzucania.

W pracy ograniczono się do przedstawienia najnowszych doniesień dotyczących farmakoterapii humoralnego odrzucania przeszczepionego narządu, ze szczególnym uwzględnieniem stosowania bortezomibu.

Rituximab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym składającym się z mysich fragmentów zmiennych łańcucha lekkiego i ciężkiego oraz z ludzkiego fragmentu ciężkiego przeciwciała klasy IgG. Przeciwciało wiąże się z antygenem CD20 znajdującym się na powierzchni komórek pre-B i dojrzałych limfocytów B. Działanie rituximabu polega między innymi na aktywacji mechanizmu cytotoxyczności zależnej od przeciwciał i indukcji apoptozy limfocytów B. Dodatkowo fragment Fc rituximabu wiąże dopełniacz, co powoduje rozpad komórek. Odtwarzanie puli krążących limfocytów B wymaga rozpoczyna się zwykle po 6-9 miesiącach, osiągając poziom przed leczenie zwykle po około roku od podania leku [10]. W większości badań rituximab był stosowany jako „terapia ratunkowa” w przypadkach ostrego odrzucania humoralnego opornego na inne metody leczenia, w tym immunoglobuliny i plazmaferezy. W grupie 27 pacjentów z ostrym odrzucaniem sterydoopornym, z których 22 było leczonych plazmaferezą i ATG, podanie jednej dawki rituximabu spowodowało dramatyczną poprawę w czynności przeszczepu - zmniejszenie średniego stężenia kreatyniny w surowicy z $5,6 \pm 1 \text{ mg/dl}$ do $0,95 \pm 0,7 \text{ mg/dl}$. Po 2 latach przeżycie przeszczepu w tej grupie wynosiło 85%. Wyniki leczenia prezentowane w pracy są znakomite jednak grupa pacjen-

tów była niejednorodna [2]. Stwierdzono także, że leczenie rituximabem powoduje zniknięcie ogniskowych nacieków plazmocytowych, które występują w wielu przypadkach ciężkiego, ostrego odrzucania humoralnego [26]. W pilotowym, prospektywnym badaniu u 8 pacjentów z ostrym humoralnym odrzucaniem nerki przeszczepionej stosowano plazmaferezy i rituximab w dawce 375mg na tydzień przez 3 do 5 tygodni. W 6 przypadkach stwierdzono poprawę czynności przeszczepu, u 2 pacjentów doszło do utraty przeszczepu, w 4 przypadkach leczenie było związane z powikłaniami zakaźnymi. W ciągu 10 miesięcznej obserwacji stwierdzono zmniejszenia miana lub zniknięcie z surowicy przeciwciał przeciw antygenom dawcy w 4 przypadkach [7]. Istnieje szereg prac wykazujących skuteczność rituximabu w leczeniu ostrego odrzucania humoralnego, podsumowanie prac można znaleźć w artykule przeglądowym [24]. Dane dotyczące skuteczności rituximabu w przewlekłym odrzucaniu humoralnym są dosyć skąpe. Opiszono kilka serii przypadków, w których zastosowanie leku było związane z poprawą czynności przeszczepionej nerki i zmniejszeniem stężenia DSA [3, 8].

Pochodne kwasu mykofenolowego, ze względu na swoje silne działanie immunosupresyjne wobec limfocytów B mogą mieć zastosowanie w leczeniu humoralnego odrzucania przeszczepionego narządu [11]. W kilku badaniach wykazano skuteczność terapii z zastosowaniem mykofenolanu mofetylu w leczeniu ostrego odrzucania humoralnego. Na podstawie tych badań nie można jednak wyciągnąć wniosku o skuteczności samego leku, ponieważ był stosowany w połączeniu z innymi metodami terapeutycznymi. W leczeniu przewlekłego odrzucania humoralnego istnieją doniesienia o skuteczności konwersji leczenia immunosupresyjnego na mykofenolan mofetylu [27], jak również prace o braku korzystnego efektu leku w takich przypadkach [23].

Mechanizm działania bortezomibu

Bortezomib jest wybiórczym odwracalnym inhibitor proteasomu 26S - kompleksu, który degraduje białka z przyłączoną do nich ubikwityną. Hamowanie 26S proteasomu zapobiega proteolizie kompleksu ubikwityna-proteasom, co wpływa na kaskadę przekazywania informacji w obrębie komórki, prowadząc w ostateczności do jej apoptozy. Tylko niewielki odsetek związku macierzystego wydalany jest z moczem. W kale nie stwierdzono niezmetabolizowanej postaci bortezomibu. Bortezomib jest związkiem o bardzo wybiórczym działaniu, w stężeniu 10 μmol nie hamuje żadnego z wielu przebadanych receptorów i enzymów, jednocześnie jest około 1500 razy bardziej selektywny w stosunku do proteasomu w porównaniu do następnego preferowanego enzymu. Inhibicja proteasomu przez bortezomib jest odwracalna, a jej okres półtrwania wynosi 20 minut.

Bortezomib powoduje zahamowanie reakcji humoralnej poprzez wiele potencjalnych mechanizmów. Przede wszystkim prowadzi do nasilenia apoptozy komórek plazmatycznych.

Dodatkowo wydaje się, że inhibitory proteasomów mogą odgrywać rolę w regulacji

odpowiedzi T-komórkowej [31]. Mechanizm tego działania polega prawdopodobnie na indukowaniu apoptozy aktywowanych limfocytów T, ogólnej deplecji puli tych komórek, hamowaniu NF- κ B, zmniejszeniu ekspresji HLA I [17]. Postulowany jest również wpływ bortezomibu na czynność komórek dendrytycznych przez zmniejszanie ekspresji białek biorących udział w kostymulacji, produkcji cytokin, nasilenie apoptozy oraz na zmniejszenia aktywności komórek prezentujących antygeny [4, 16, 18].

Bortezomib został dopuszczony przez FDA i EMEA do stosowania w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w leczeniu pacjentów z wcześniej nie leczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego. W monoterapii, jest wskazany do leczenia pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden program leczenia oraz u których zastosowano już transplantację szpiku lub się do takiego leczenia nie kwalifikują [21]. W badaniach eksperymentalnych powodował także deplecję plazmocytołów w chorobach nieonkologicznych [19].

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek (klirens kreatyniny (CrCL) $> 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) farmakokinetyka bortezomibu jest niezmienną dlatego, nie ma potrzeby dostosowania dawki u tych pacjentów.

Do działań niepożądanych występujących przy leczeniu bortezomibem należą: objawy toksyczności ze strony przewodu pokarmowego, przemijająca małopłytkowość, często leczenie wiąże się z występowaniem neuropatii obwodowej i autonomicznej. Podczas leczenia bortezomibem zaobserwowano ostry rozwój lub zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca (lub) wystąpienie zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca.

Stosowanie bortezomibu jako terapii ratunkowej w ostrym odrzucaniu humoralnym

Standardowe leczenie w przypadku ostrego humoralnego odrzucania nerki przeszczepionej polega na stosowaniu w różnych kombinacjach: pulsów steroidowych, ATG, rituximabu, wlewów immunoglobulin oraz zabiegów wymiany osocza. Mimo tak intensywnego leczenia w niektórych przypadkach nie udaje się uzyskać eliminacji DSA oraz poprawy czynności przeszczepu. Z tego powodu podjęto próby zastosowania bortezomibu jako leczenia ratunkowego w takich przypadkach, przy nieskuteczności stosowanej standardowej terapii.

W 8 przypadkach humoralnego odrzucania nerki przeszczepionej u 6 pacjentów, w których (poza 1 pacjentem) nie uzyskano poprawy po stosowaniu standardowego leczenia (plazmaferezy, wlewy immunoglobulin, rituximab) stosowano bortezomib w standardowej dawce 1,3 mg/m^2 w 4 kolejnych kursach leczenia co 11 dni. We wszystkich przypadkach stwierdzono szybkie występowanie odrzucania w kontrolnych biopsjach, poprawę czynności przeszczepu oraz długotrwałe obniżenie stężenia DSA. W dwóch przypadkach doszło do ponownego wzrostu DSA i nawrotu odrzucania humoralnego.

W jednym przypadku kolejne leczenie bortezomibem przyniosło efekt, w drugim, który wynikał zdaniem autorów z niestosowania leków immunosupresyjnych przez pacjentkę, ponowna terapia nie przyniosła efektu. Praca ma duże znaczenie nie tylko ponieważ opisuje znakomite efekty leczenia bortezomibem w opornych przypadkach, ale dokumentuje to powtarzalnymi wynikami biopsji nerki i pomiaru stężenia DSA. Fakt obniżenia DSA i poprawy klinicznej u pacjenta, u którego nie stosowano wcześniej innych leków stosowanych w ostrym odrzucaniu humoralnym sugeruje, że sam bortezomib może być w takich sytuacjach skuteczny. Nie stwierdzono istotnych objawów ubocznych leczenia poza dolegliwościami ze strony przewodu pokarmowego i przejściową niewielką małopłytkowością [6].

Stosowanie bortezomibu jako leczenie wyprzedzające odrzucanie humoralne

Istnieje coraz więcej danych, że pacjenci po przeszczepieniu nerki, u których stwierdza się obecność przeciwciał przeciw antygenom HLA dawcy mają gorsze rokowanie co do przeżycia przeszczepu [9, 20]. Leczenie wyprzedzające, polegałoby na stosowaniu terapii prowadzącej do zmniejszenia miana DSA jeszcze przed wystąpieniem klinicznych cech odrzucania przeszczepu. Niezbędne do tego jest monitorowanie stężenia DSA w regularnych odstępach czasu po przeszczepieniu i stosowanie leczenia przy arbitralnie określonym mianie przeciwciał.

Interesujące wnioski można wyciągnąć czytając pracę z Indii dotyczącą stosowania bortezomibu u pacjentów po przeszczepieniu nerki od dawcy żywego, u których zastosowano eksperymentalny protokół odczulania przed transplantacją. Dawcom dwukrotnie przed przeszczepieniem nerki podawano komórki dawcy (limfocyty, komórki pnia i szpiku kostnego) celem stymulacji odpowiedzi immunologicznej na alloantygenu. Następnie stosowano metody deplecji wywołanej odpowiedzi immunologicznej stosując puls cyklofosfamid w połączeniu z 1 dawką ATG i naświetlaniem całego ciała (5 razy dawką 200 cGy. Immunosupresja okołoperacyjna polegała na podaniu 3 dawek metylprednizolonu po 500 mg, immunoglobulin (0,5 mg/kg m.c.) i pojedynczej dawki cyklofosfamid. Po tygodniu od przeszczepienia pacjenci otrzymywali tylko prednizon lub nie otrzymywali żadnej immunosupresji (średnia dawka prednizonu 0-20 mg). U wszystkich pacjentów wykonywano badania na obecność przeciwciał klasy IgG przeciwko antygenom dawcy, wzrost miana powyżej 1000 mean fluorescence intensity był wskazaniem do podania bortezomibu. Czas do stwierdzenia DSA wynosił od 6 do 95 dni po przeszczepieniu. Lek był stosowany u 11 pacjentów w dawce 1,3 mg/m² w dniach 1,4,8,11 w połączeniu z pulsem metylprednizolonu 250 mg i 2-4 zabiegami plazmaferezy, 6 z 11 pacjentów otrzymało także 1 dawkę rituximabu. U 9 z 11 pacjentów doszło do istotnego spadku miana przeciwciał w trakcie leczenia poniżej 100 MFI, który utrzymywał się także w badaniach kontrolnych 78-172 dni po leczeniu. U 2 pacjentów z najwyższym mianem przeciwciał > 10000 MFI uzyskano spadek miana przeciwciał w

trakcie leczenia, a następnie ponowny wzrost [28].

Stosowanie bortezomibu w pierwszym rzucie leczenia ostrego odrzucania humoralnego

Uzyskanie tak dobrych wyników po podaniu bortezomibu do klasycznych schematów leczenia ostrego, opornego odrzucania humoralnego spowodowało zainteresowanie stosowaniem tego leku w pierwszym rzucie leczenia w tych przypadkach. Bortezomib stosowano w dniach 1, 4, 8, 11 w dawce 1,3 mg/m² po plazmaferezie, jednocześnie z 100 mg metylprednizolonu, dodatkowo podawano pojedynczy puls rituximabu w dawce 375 mg/m². Plazmaferezy były także wykonywane w dniach 14, 16 i 18 leczenia. Zastosowanie takiego schematu leczenia u 2 pacjentów z ostrą humoralnym odrzucaniem we wczesnym okresie po przeszczepieniu nerki spowodowało eliminację DSA oraz dramatyczna poprawa w biopsji z redukcją złożeń C4d w kapilarach okołocewkowych i kłębuszkach [30].

Stosowanie bortezomibu w monoterapii

Ponieważ w większości dotychczas publikowanych prac bortezomib był stosowany w połączeniu z innymi sposobami leczenia odrzucania humoralnego (choć zwykle dopiero, gdy te nie przynosiły pożądanego efektu) nie jest znany wpływ monoterapii tym lekiem na produkcję przeciwciał. Istnieją jedynie pojedyncze opisy przypadków, gdy bortezomib został zastosowany jako pojedynczy lek w leczeniu odrzucania zależnego od przeciwciał. U 4 pacjentów zastosowano bortezomib w dawce 1,3 mg/m² w dniach 1, 4, 8 i 11 od stwierdzenia w biopsji przeszczepionej nerki, bez innych zmian w leczeniu immunosupresyjnym. W żadnym przypadku po podaniu bortezomibu nie stwierdzono obniżenia stężenia DSA, całkowitego stężenia IgG, ani przeciwciał przeciw antygenowi HBs oraz wirusom varicella zoster i herpes do 40 i po 150 dniach dnia po zakończeniu leczenia. Objawy uboczne były łagodne: 3 pacjentów zgłaszało uczucie zmęczenia, które ustąpiło po leczeniu, w jednym przypadku w trakcie 2 pulsu wystąpiły bardzo nasilone wymioty wymagające hospitalizacji, a u trzech pacjentów wystąpiło obustronne zapalenie spojówek [22]. W dyskusji autorzy podkreślają, że w prezentowanych przypadkach zastosowanie 4 dawek bortezomibu nie spowodowało obniżenia miana DSA.

Obserwacje z tego badania stały się podstawą do publikacji pod znamienym tytułem „Co powinno działać, może nie działać”. Autorzy konkludują, że poprzednie, bardzo zachęcające doniesienia ze stosowania bortezomibu w AMR mogły wynikać z faktu, że lek ten stosowano w połączeniu z innymi typowymi terapiami odrzucania humoralnego tj. plazmaferezy czy rituximab. Nie tłumaczy to jednak faktu, dlaczego stosowanie bortezomibu jako leczenia ratunkowego w niepowodzeniu standardowych terapii było skuteczne. Należy brać pod uwagę dwa potencjalne powody tego zjawiska: po pierwsze nie zastosowano steroidów, które powodują „uwrażliwienie” plazmocytów na działanie bortezomibu [12], po drugie u

wszystkich pacjentów leczenie zastosowano w późnym okresie po przeszczepieniu oraz po długim okresie utrzymywania się wysokiego miana DSA, co sugeruje, że były produkowane przez długo żyjące plazmocyty mniej wrażliwe na działanie bortezomibu. Wrażliwość komórek plazmatycznych na działanie inhibitorów proteasomów jest proporcjonalne do intensywności produkcji przeciwciał [14].

Leczenie odrzucania humoralnego - podsumowanie

Wydaje się, że racjonalne leczenie ostrego odrzucania humoralnego powinno obejmować: wykonanie plazmaferezy celem usunięcia krążących przeciwciał, podanie rituximabu celem istotnej deplecji limfocytów B będących źródłem komórek pamięci plazmatycznych oraz zastosowanie bortezomibu w połączeniu z pulsem metylprednizolonu celem wywołania apoptozy komórek plazmatycznych. Nie ma jasnych zaleceń ile zabiegów plazmaferezy należy wykonać, być może konieczne byłoby oznaczenie miana przeciwciał DSA po każdym zabiegu i po przyjęciu pewnej arbitralnego poziomu podejmować decyzję o zaprzestaniu zabiegów wymiany osocza. Wydaje się, że plazmafereza powinna być wykonywana przed każdym pulsem bortezomibu, bowiem istnieją dane, że wpływ na apoptozę komórek plazmatycznych zależy od ich aktywności w produkcji przeciwciał, która rośnie po wymianie osocza [14]. Dyskusyjne jest także wykonywanie dodatkowych plazmaferez po podaniu bortezomibu. Niektórzy autorzy postulują, że pozostające przez wiele tygodni, mimo skutecznej eliminacji plazmocytów wcześniej wytworzone przeciwciała mogą zamazywać korzystny efekt deplecji plazmocytów. Bortezomib należy podawać w serii 5 pulsów w 1, 4, 8, 11 dniu poprzedzone pulsem steroidowym. Dyskusyjne jest także czy należy leczenie powtarzać, po jakim czasie - z obserwacji z leczenia bortezomibem w przypadku szpiczaka mnogiego wiadomo, że spadek stężenia paraproteiny uzyskuje się zwykle po 2 cyklach leczenia [13]. Zastosowanie 2 lub kolejnych kursów leczenia może być konieczne w przypadku ponownego pojawienia się DSA. Wydaje się, że bardzo korzystny efekt leczenia bortezomibem we wczesnym okresie ostrego odrzucania humoralnego może częściowo zależeć od gwałtownej proliferacji limfocytów B pamięci immunologicznej i powstawania nowych komórek plazmatycznych. Bortezomib silnie aktywuje apoptozę aktywnie proliferujących komórek plazmatycznych [1]. Natomiast w przypadkach późnego lub/i długo trwającego odrzucania humoralnego zależy raczej od przewlekłej aktywacji układu immunologicznego i aktywności długowiecznych komórek plazmatycznych znajdujących się w szpiku kostnym, które prawdopodobnie są bardziej odporne na działanie bortezomibu [25].

Jeżeli opisany mechanizm jest prawdziwy, może to sugerować mniejszą skuteczność lub nawet brak jej, leczenia bortezomibem w przypadkach przewlekłego odrzucania humoralnego. Do rozważenia w takich przypadkach byłoby zastosowanie kilku zabiegów plazmaferez celem wywołania „efektu z odbicia” i aktywacji komórek

plazmatycznych do produkcji przeciwciał, co potencjalnie mogłoby zwiększać ich wrażliwość na zastosowanie inhibitora proteasomów [5,29].

Piśmiennictwo

1. **Adams J.**: The proteasome: A suitable antineoplastic target. *Nat. Rev. Cancer* 2004, 4, 349.
2. **Becker Y.T., Becker B.N., Pirsch J.D. et al.**: Rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection. *Am. J. Transplant.* 2004, 4, 996.
3. **Billing H., Rieger S., Ovens J. et al.**: Successful treatment of chronic antibody-mediated rejection with IVIG and rituximab in pediatric renal transplant recipients. *Transplantation* 2008, 86, 1214.
4. **Chromik J., Schnurer E., Georg Meyer G.R. et al.**: Proteasome-inhibited dendritic cells demonstrate improved presentation of exogenous synthetic and natural HLA-class I peptide epitopes. *J. Immunol. Methods* 2006, 308, 77.
5. **Coggeshall K.M.**: Inhibitory signaling by B cell Fc gamma RIIB. *Curr. Opin. Immunol.* 1998, 10, 306.
6. **Everly M.J., Everly J.J., Susskind B. et al.**: Bortezomib provides effective therapy for antibody- and cell-mediated acute rejection. *Transplantation* 2008, 86, 1754.
7. **Faguer S., Kamar N., Guilbeaud-Frugier C. et al.**: Rituximab therapy for acute humoral rejection after kidney transplantation. *Transplantation* 2007, 83, 1277.
8. **Fehr T., Rüsi B., Fischer A. et al.**: Rituximab and Intravenous Immunoglobulin Treatment of Chronic Antibody-Mediated Kidney Allograft Rejection. *Transplantation* 2009, 87, 1837.
9. **Gaston R.S., Cecka J.M., Kasiske B.L. et al.**: Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure. *Transplantation*. 2010, 90, 68.
10. **Genberg H., Hansson A., Wernerson A. et al.**: Pharmacodynamics of rituximab in kidney allotransplantation. *Am. J. Transplant.* 2006, 10, 2418.
11. **Heidt S., Roelen D.L., Eijssink C. et al.**: Effects of immunosuppressive drugs on purified human B cells: evidence supporting the use of MMF and rapamycin. *Transplantation* 2008, 86, 1292.
12. **Jagannath S., Barlogie B., Berenson J. et al.**: A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br. J. Haematol.* 2004, 127, 165.
13. **Jagannath S., Richardson P.G., Barlogie B. et al.**: Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with less than optimal response to bortezomib alone. *Haematologica* 2006, 91, 929.
14. **Meister S., Schubert U., Neubert K. et al.**: Extensive immunoglobulin production sensitizes myeloma cells for proteasome inhibition. *Cancer Res.* 2007, 67, 1783.
15. **Montgomery R.A., Hardy M.A., Jordan S.C. et al.**: Consensus opinion from the antibody working group on the diagnosis, reporting, and risk assessment for antibody-mediated rejection and desensitization protocols. *Transplantation*. 2004, 78, 181.
16. **Naujokat C., Berges C., Höh A., Wiczorek H. et al.**: Proteasomal chymotrypsin-like peptidase activity is required for essential functions of human monocyte-derived dendritic cells. *Immunology* 2007, 120, 120.
17. **Nencioni A., Garuti A., Schwarzenberg K. et al.**: Proteasome inhibitor induced apoptosis in human monocyte-derived dendritic cells. *Eur. J. Immunol.* 2006, 36, 681.
18. **Nencioni A., Schwarzenberg K., Brauer K.M. et al.**: Proteasome inhibitor bortezomib modulates TLR4-induced dendritic cell activation. *Blood* 2006, 108, 551.
19. **Neubert K., Meister S., Moser K. et al.**: The proteasome inhibitor bortezomib depletes plasma cells and protects mice with lupuslike disease from nephritis. *Nat. Med.* 2008, 14, 748.
20. **Ozawa M., Terasaki P.I., Lee J.H. et al.**: 14th International HLA and Immunogenetics Workshop: report on the Prospective Chronic Rejection Project. *Tissue Antigens*. 2007, 69 (Suppl 1), 174.
21. **Richardson P.G., Sonneveld P., Schuster M.W. et al.**: Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2005, 352, 2487.
22. **Sberro-Soussana R., Zubera J., Suberbielle-Boissel C. et al.**: Bortezomib as the Sole Post-Renal Transplantation Desensitization Agent Does Not Decrease Donor-Specific Anti-HLA Antibodies. *Am. J. of Transplant.* 2010, 10, 681.
23. **Schwarz C., Regele H., Huttary N. et al.**: Rescue therapy with tacrolimus and mycophenolate mofetil does not prevent deterioration of graft function in C4d-positive chronic allograft nephropathy. *Wien Klin. Wochenschr.* 2006, 118, 397.
24. **Singh N., Pirsch J., Samaniego M.**: Antibody-mediated rejection: treatment alternatives and outcomes. *Transplant. Rev.* 2009, 23, 34.
25. **Stegall M.D., Dean P.G., Gloor J. et al.**: Mechanisms of alloantibody production in sensitized renal allograft recipients. *Am. J. Transplant.* 2009, 9, 998.
26. **Steinmetz O.M., Lange-Hüsken F., Turner J.E. et al.**: Rituximab removes intrarenal B cell clusters in patients with renal vascular allograft rejection. *Transplantation* 2007, 84, 842.
27. **Theruvath T.P., Saidman S.L., Mauyyedi S. et al.**: Control of antidonor antibody production with tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients with chronic rejection. *Transplantation* 2001, 72, 77.
28. **Trivedi H.L., Terasaki P., Feroz A. et al.**: Abrogation of Anti-HLA Antibodies via Proteasome Inhibition. *Transplantation* 2009, 87, 1555.
29. **Xiang Z., Cutler A.J., Brownlie R.J. et al.**: Fc gamma RIIB controls bone marrow plasma cell persistence and apoptosis. *Nat. Immunol.* 2007, 8, 419.
30. **Walsh R.C., Everly J.J., Brailey P. et al.**: Proteasome Inhibitor-Based Primary Therapy for Antibody-Mediated Renal Allograft Rejection. *Transplantation*. 2010, 89, 277.
31. **Wang X., Luo H., Chen H. et al.**: Role of proteasomes in T cell activation and proliferation. *J. Immunol.* 1998, 160, 788.