

TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA NEL TRAPIANTO RENALE: LA FRONTIERA DEL RIGETTO CRONICO ANTICORPO-MEDIATO



Luigi Biancone^{1,2}, Antonio Lavacca^{1,2}, Silvia Beltramo², Claudia Ariaudo^{1,2}, Ester Gallo^{1,2}, Giuseppe Paolo Segoloni^{1,2}

¹S.C.U. Nefrologia Dialisi e Trapianto Ospedale San Giovanni Battista, Torino

²Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino, Torino

Immunosuppressive treatment after kidney transplant: the frontier of chronic antibody-mediated rejection

The recognition of antibody-mediated rejection as an important factor in the reduction of long-term renal graft survival represents a new challenge to the immunosuppressive strategies of recent years, which have been quite successful in reducing the acute rejection rates as well as the side effects of pharmacological immunosuppression. The search for an effective treatment of chronic anti-donor antibody disease has been pursued mostly through limited single-center experiences and therefore in a dispersed fashion, without leading to the definition of a consolidated approach. The most frequently used pharmacological approaches stem from the experience of antibody-mediated acute rejection. In this review we will critically analyze the results reported so far of various intervention strategies and we will discuss future pharmacological novelties targeting the humoral immune response.

Conflict of interest: None

Financial support: This work was funded grant PRIN 2008 from MIUR to L.B.

KEY WORDS:

Kidney transplantation,
Rejection,
Antibodies,
Immunosuppression

PAROLE CHIAVE:

Trapianto renale,
Rigetto,
Anticorpi,
Immunosoppressione

Indirizzo degli Autori:

Prof. Luigi Biancone
S.C.U. Nefrologia Dialisi e Trapianti
Ospedale San Giovanni Battista di
Torino
Corso Bramante 88
10126 Torino
e-mail: luigi.biancone@unito.it

INTRODUZIONE

Negli ultimi vent'anni un significativo numero di nuovi agenti immunosoppressivi è stato introdotto nella terapia del trapianto renale. Nonostante si siano raggiunti grossi miglioramenti in termini di riduzione di incidenza del rigetto acuto, l'analisi della sopravvivenza a lungo termine dei trapianti ha dimostrato che vi sono stati solo limitati progressi nell'allungamento della vita media del trapianto renale (1). Tra le cause di perdita dell'organo, al di là del decesso del ricevente con rene funzionante, la principale causa è rappresentata dalla nefropatia cronica da trapianto (2). Questa entità, la cui denominazione attualmente soffre di obsolescenza, è stata di recente caratterizzata come un gruppo eterogeneo comprendente diverse condizioni patologiche (3). Tra queste, quella con prognosi peggiore è costituita dal danno cronico risultante dall'azione di anticorpi anti-donatore, in particolare anticorpi anti-HLA. Nonostante il significato patologico degli anti-

corpi anti-HLA fosse noto da parecchio tempo, solo a cavallo del decennio scorso si sono identificati dei *markers* bioptici e sierologici applicabili alla normale *routine* trapiantologica. È nel 2001 infatti che viene documentata la validità della rilevazione del fattore del complemento C4d nelle biopsie renali come *marker* di rigetto anticorpo-mediato (4). Anche le tecniche di detezione, dosaggio e valutazione della specificità di anticorpi anti-HLA si sono evolute in sensibilità e possibilità di integrazione nella *routine* clinica (5). La congiunzione delle lesioni morfologiche (membrana basale glomerulare a doppio contorno e/o multistratificazione della membrana basale dei capillari peritubulari e/o fibrosi interstiziale/atrofia tubulare e/o ispessimento fibroso intimale delle arterie), della positività del C4d e della rilevazione sierologica degli anticorpi ha permesso di generare dei criteri diagnostici universali del rigetto cronico anticorpo-mediato (*antibody-mediated chronic rejection*, AMCR), tuttora in costante affinamento (6).

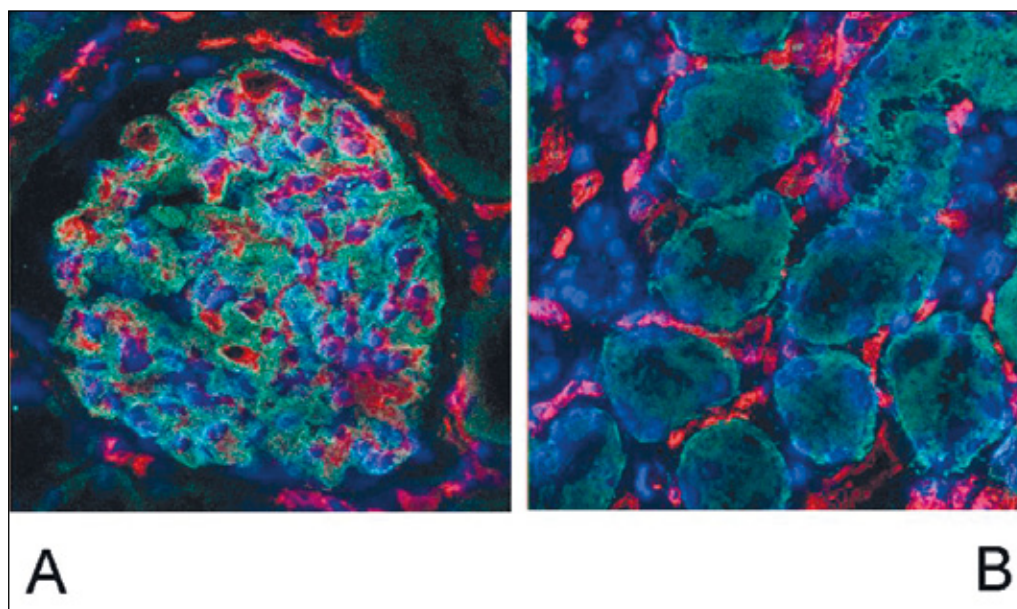


Fig. 1 - Immagini di sezioni di rene umano normale esaminate con tecniche di immunofluorescenza in microscopia confocale che documentano l'espressione costitutiva di molecole di MHC di classe II (rosso) sull'endotelio del capillare glomerulare (pannello A) e sull'endotelio dei capillari peritubulari (pannello B). In verde si notano la colorazione della nefrina sui podociti e dell'aquaporina 2 sull'epitelio tubulare (rispettivamente in A e in B). I nuclei sono controcolorati in blu.

I MECCANISMI

L'attività sul *graft* di anticorpi anti-donatore è alla base dello sviluppo del rigetto anticorpo-mediato. Per la maggior parte dei casi, la specificità degli anticorpi è diretta verso epitopi presenti nelle molecole di MHC del donatore. Storicamente il *target* prevalente era considerato essere l'MHC di classe I che è espresso ubiquitariamente su tutte le cellule, mentre era scarsamente considerata la valenza patogenetica di anticorpi anti-MHC di classe II, poiché quest'ultimo era ritenuto essere confinato solo sulle cellule del sistema immunitario. Questa convinzione è stata recentemente ribaltata da due nuove nozioni: 1) il microendotelio dei capillari renali è l'unico endotelio all'interno del corpo umano a esprimere costitutivamente antigeni di classe II (7) (Fig. 1), 2) anticorpi anti-classe II del donatore si correlano più strettamente di quelli anti-classe I con le lesioni croniche da rigetto anticorpo-mediato e in particolare con la glomerulopatia da trapianto (8). Oltre agli anticorpi anti-HLA, sono stati segnalati altri possibili *target* antigenici, *in primis* gli MHC *class I-related chain A* e *B* (MIC-A e MIC-B) (9), proteine endoteliali di superficie a elevato polimorfismo, verso cui il ricevente può generare anticorpi. Secondo uno studio con grande numerosità di casi, la presenza di anticorpi anti-MIC-A è associata in modo indipendente a una ridotta sopravvivenza del *graft* nel lungo termine (9). Altri *target* sono in fase di studio.

Per quanto riguarda i *target* cellulari, quello primario è sicuramente l'endotelio del microcircolo, in particolare dei capillari peritubulari e di quelli glomerulari. Il legame degli anticorpi anti-HLA con gli MHC espres-

si sulla superficie endoteliale induce la fissazione del complemento fino al complesso terminale C5b-C9 ("membrane attack complex", MAC), generando contemporaneamente la liberazione di C3a e C5a (10). È proprio per l'attività del complemento che disponiamo di un *marker* immunostochimico di rigetto umorale nelle biopsie renali, per via della presenza sulla superficie delle cellule del frammento C4d che, legandosi covalentemente con la plasma membrana, risulta come un "tatuaggio" permanente (almeno per alcuni giorni), a differenza di IgG o altri fattori del complemento che sono invece coinvolti in rapidi fenomeni di internalizzazione o di dismissione ("shedding"). L'interazione degli anticorpi anti-donatore (*donor-specific antibodies*, DSA) con le cellule *target* del ricevente può dar luogo a tre situazioni differenti: sviluppo di lesioni acute, sviluppo di lesioni croniche o uno stato di "accomodazione", cioè una sorta di resistenza locale all'attività degli anticorpi e del complemento (11). Lo sviluppo delle lesioni croniche, piuttosto che di quelle acute, è un processo biologico specifico che deriva dall'innesco di meccanismi ancora scarsamente noti nelle cellule endoteliali e nelle cellule muscolari lisce dei vasi (12). Recenti studi mettono in discussione la necessità di fissazione del complemento a fini patogenetici, dal momento che anche anticorpi non in grado di fissare il complemento sono capaci di indurre rigetto verosimilmente con meccanismo diretto o con citotossicità anticorpo-dipendente mediata da macrofagi e cellule NK (13). Questa considerazione deriva da una serie di osservazioni cliniche di presenza di chiari segni di rigetto alla microscopia in concomitanza di positività sierologica per anticorpi

anti-donatore ma in totale assenza di rilevazione di C4d e una raffinata analisi genica di campioni biopatici in questa condizione ne ha confermato le "stigmati" geniche del rigetto cronico anticorpo-mediato (14). Questo porta a un intenso dibattito sui criteri di definizione diagnostica del danno cronico da anticorpi anti-HLA, che secondo alcuni ne sottostimerebbero l'incidenza fino al 40% (6).

L'INCIDENZA E LA RILEVANZA

In numerose casistiche, la positività sierologica per anticorpi anti-HLA del donatore è associata a un'infiores sopravvivenza del *graft* (5). Curiosamente, anche la sola presenza di anticorpi anti-HLA diversi dai DSA è comunque associata a una riduzione della durata dell'organo, suggerendo possibilità di *cross-reazioni* degli anticorpi o comunque denotando la presenza di un sistema immunitario particolarmente pronò a sviluppare reazioni umorali (5).

Circa il 20-30% dei pazienti trapiantati sviluppa anticorpi anti-HLA e una quota di essi sviluppa AMCR (3, 5, 10). È difficile avere un dato uniforme dell'incidenza di AMCR per una serie di motivi, tra cui la differente politica biopatica dei vari centri, la prevalenza o meno a seconda dei centri di candidati al trapianto a rischio immunologico aumentato (ritrapianti, iperimmuni, ecc.) e le diverse metodiche di rilevazione degli anticorpi anti-HLA. In una casistica della *Mayo Clinic* basata sulle biopsie di protocollo (15), il 20% dei pazienti sviluppa entro 5 anni la glomerulopatia cronica da trapianto, che è una manifestazione istologica di AMCR. Dal punto di vista della rilevanza del AMCR nella sopravvivenza del *graft*, le casistiche sono unanimi nel considerarlo un grave fattore a valenza negativa. Un'analisi retrospettiva di Divella et al. (16) sulla casistica di nefropatia cronica da trapianto impostata sulla rivalutazione delle biopsie secondo la classificazione di Banff 2007 identificava la diagnosi di AMCR come quella associata a prognosi peggiore rispetto alla tossicità cronica da inibitori delle calcineurine (CNI), alla fibrosi non specifica e al rigetto cronico cellulo-mediato. La glomerulopatia cronica da trapianto rappresentava il 16% delle cause di perdita del *graft* nella valutazione effettuata recentemente dalla *Mayo Clinic* sulla casistica di trapianti renali "convenzionali" (17).

CONSIDERAZIONI DI BASE SU STRATEGIE DI PREVENZIONE E TERAPEUTICHE

Allo stato attuale delle conoscenze le riflessioni che si possono fare in termini di prevenzione e terapia del AMCR derivano da estrapolazioni concettuali su analisi retrospettive, piccoli studi prospettici non randomiz-

zati e casistiche talvolta al limite dell'aneddotica. Per tali ragioni sono di per sé deboli. D'altro canto, una serie di fattori ha reso difficile sinora l'esecuzione di studi ad alto potere statistico su questa tematica: la definizione diagnostica relativamente recente, peraltro in continua modificazione, le differenti metodiche in uso di rilevazione degli anticorpi, la relativa incidenza che indirizza necessariamente verso studi multicentrici, l'importanza delle biopsie di protocollo, la varietà delle situazioni di sviluppo degli anticorpi (*de novo* vs pre-formati) e così via.

Per quanto riguarda la prevenzione, due sono gli approcci di base: evitare di sottoporre agli anticorpi il loro *target* specifico e prevenire lo sviluppo degli anticorpi post-trapianto.

Per il primo punto è importante il monitoraggio dei sieri dei pazienti in lista trapianto di rene per rilevare anticorpi anti HLA potenzialmente significativi e per escludere a priori donatori con antigeni "proibiti". Le modalità tecniche del *cross-match* possono inoltre influire, sia per sensibilità che per qualità: per esempio il *cross-match* con metodica CDC (*complement-dependent cytotoxicity*) non è in grado di rilevare anticorpi DSA non fissanti il complemento. Inoltre, è possibile che abbia un impatto anche la presenza di un basso *mismatch* donatore/ricevente, soprattutto per quanto riguarda i ritrapianti. È stato infatti osservato che nei ritrapianti la riduzione del *mismatch* <3 alleli portava a una probabilità di sviluppo di glomerulopatia da trapianto simile al primo trapianto mentre era significativamente superiore in caso di *mismatch* ≥3 (18). Inoltre, in via teorica, se la glomerulopatia cronica da trapianto si confermasse essere soprattutto una patologia da anticorpi anti-HLA di classe II, bisognerebbe valutare se non convenga "concentrarsi" sulla compatibilità di classe II e non solo DR ma anche DQ e DP per l'abbinamento donatore-ricevente.

Per il secondo punto, lo sviluppo "*de novo*" di anticorpi anti-HLA avviene principalmente nei primi due anni post-trapianto, come recentemente rilevato dal monitoraggio degli anticorpi in uno studio prospettico multicentrico italiano (ART, *Antibody Removal Trial*) coordinato da E. Cozzi di Padova (19). Anche se in studi retrospettivi non è stato possibile per questioni statistiche valutare una differenza di incidenza dello sviluppo degli anticorpi con diversi schemi immunosoppressivi (20, 21) non è detto che questa non esista. Inoltre, a livello teorico è possibile che lo sviluppo di anticorpi possa essere facilitato dalla tendenza generale alla rapida riduzione del carico immunosoppressivo con l'allontanarsi dal momento del trapianto al fine di ridurre gli effetti collaterali. Interessante in questo senso è il lavoro di Lerut et al. (22) che hanno osservato come il danno da anticorpi sia un aspetto tipico associato alla scarsa aderenza alla terapia immunosoppressiva. Ovviamente

considerazioni "interventiste" in termini di incremento del carico immunosoppressivo generale nei primi due anni sono lecite solo a patto del riscontro scientifico di una sua effettiva efficacia nel ridurre lo sviluppo del AMCR e di una rigorosa valutazione del bilancio in termini di sopravvivenza del trapianto e del paziente con l'incidenza prevedibilmente maggiore di effetti collaterali.

La monitorizzazione routinaria degli anticorpi ha un valore proporzionale alla nostra capacità di interpretare il dato sierologico. Questo non è semplice dal momento che è noto che una quota di pazienti sviluppa anticorpi anti-HLA anche donatore-specifici senza poi manifestare interessamento tissutale (5). In assenza di ulteriori criteri di maggiore efficacia predittiva, questa sottopopolazione di pazienti rimane misconosciuta e, in caso si definisca la validità di un qualche trattamento preventivo, potrebbe essere sottoposta senza vera necessità a un maggiore carico immunosoppressivo con relativo aumento della morbidità collaterale. Per questo, sarà importante nel futuro il contributo di una ricerca di approfondimento delle caratteristiche di attività patogena degli anticorpi mediante per esempio il dosaggio dei loro livelli o piuttosto che caratteristiche della loro specificità (23). Inoltre, anche se disponiamo di metodiche sensibili per la loro rilevazione, è stato dimostrato come possano non essere rilevabili nel sangue e tuttavia essere presenti nelle lesioni del *graft* (24). In ogni caso l'utilità di intervenire terapeutamente al momento dello sviluppo "de novo" degli anticorpi in assenza di qualsiasi lesione istologica è al momento ignota ed è in fase di valutazione sperimentale l'utilizzo di plasmaferesi e immunoglobuline (studio ART).

Un discorso a sé riguarda i trapianti effettuati in presenza di DSA preesistenti al trapianto, per i quali vengono applicati protocolli terapeutici di "desensibilizzazione" per superare tale barriera immunologica. Recenti studi stanno dimostrando l'efficacia di differenti schemi di desensibilizzazione anche sullo sviluppo del danno cronico da anticorpi, come descritto più avanti.

Per quanto riguarda le strategie di trattamento, la tempistica di intervento può rivelarsi un aspetto cruciale. Dai pochi dati in letteratura relativi a risultati favorevoli ottenuti con il trattamento di AMCR con rituximab e IgG ad alte dosi (25-27), tale trattamento era comunque inefficace nei pazienti con danno funzionale più avanzato, a suggerire la possibilità dell'esistenza di un punto di "non ritorno" del grado di danno tissutale oltre il quale è estremamente difficile invertire la tendenza all'evoluitività. Questo discorso ha una duplice valenza: 1) nel caso si affermi un approccio terapeutico è importante identificare uno stadio di malattia oltre il quale tentativi di terapia non siano più indicati perché inutili e 2) è importante una diagnosi quanto più precoce possibile anche quando magari non sono ancora presenti delle alterazioni funzionali o

la proteinuria. Secondo alcuni studi, lo sviluppo della glomerulopatia da trapianto in corso di AMCR può avvenire anche nel corso di pochi mesi dal trapianto e può rimanere in forma subclinica per un certo tempo (15). Questa osservazione può suggerire l'utilità delle biopsie di protocollo, almeno nei casi a più alto rischio di sviluppare AMCR, nel momento in cui si definisca concretamente una terapia consolidata in caso di diagnosi di questa patologia.

TERAPIA DI MANTENIMENTO E RIGETTO CRONICO ANTICORPO-MEDIATO

Negli ultimi venti anni si è assistito all'introduzione di numerosi nuovi farmaci immunosoppressivi che grazie ai loro diversi meccanismi d'azione hanno tra l'altro permesso di configurare schemi terapeutici più confacenti alle caratteristiche individuali delle combinazioni donatore-ricevente al fine anche di minimizzare gli effetti collaterali. Sempre su questa linea, l'orientamento generale è stato teso verso la riduzione generale del carico immunosoppressivo con politiche di rapido scalaggio dell'immunosoppressione e sospensione eventuale di alcuni farmaci, in particolare lo steroide, se possibile. La risposta alla domanda se il costume generale degli ultimi anni di alleggerimento della terapia di mantenimento possa aver offerto il destro al sistema immunitario per lo sviluppo di patologie da anticorpi anti-HLA è virtualmente impossibile. I confronti con il passato sono inficiati da una serie di fattori, quali l'assenza di dosaggi di anti-HLA, le diverse politiche biotiche, le diverse caratteristiche sia demografiche che immunologiche (per esempio, ritrapianti) dei riceventi, le diverse caratteristiche dei donatori e così via.

Rivolgendoci al presente possiamo rivedere i dati in letteratura concernenti alcune categorie di immunosoppressori e il loro ruolo in questo discorso.

Micofenolato

Il *target* cellulare del micofenolato mofetile (MMF) e dell'acido micofenolico (MPA) è il comparto linfocitario comprensivo non solo dei linfociti T ma anche dei linfociti B. L'inibizione dell'enzima inosina monofosfato deidrogenasi (IMPDH), fondamentale per la sintesi dei nucleotidi purinici, provoca infatti anche una compromissione funzionale del comparto B linfocitario nelle sue attivazione, proliferazione e produzione di immunoglobuline. Su questa base teorica, si è cercato di verificare se l'uso del micofenolato abbia un impatto clinico nello sviluppo degli anticorpi anti-donatore. Lederer et al. (28) hanno valutato su una casistica retrospettiva lo sviluppo "de novo" di an-

ticorpi anti-HLA e tra questi di quelli propriamente donatore-specifici (DSA) in popolazioni di pazienti trapiantati di rene, riscontrandone una netta riduzione nei pazienti in terapia con MMF "ab initio" rispetto a quelli mai trattati con questo farmaco (16.7% vs 30.8% per anti-HLA in generale, 8.3% vs 20% per gli anti-donatore). Coloro che avviavano tardivamente (a 1 anno dal trapianto) il MMF sviluppavano anticorpi in una percentuale di casi non lontana rispetto ai controlli (27.6% vs 30.8% per anti-HLA in generale, 17.2% vs 20% per gli anti-donatore).

Recentemente, in un piccolo gruppo di pazienti funzionalmente stabili ma con DSA, è stato osservato che il trattamento con MPA a dosi sostenute (720/1000 mg per 2 volte al dì) ha portato a una riduzione o a una stabilizzazione dei livelli degli anticorpi (valutate come *Mean Fluorescence Intensity*, MFI) con conservazione della stabilità renale (29).

Steroide

Come sappiamo, i *target* cellulari della terapia steroidea sono molteplici e includono anche i linfociti B. Le modalità biochimiche di azione farmacologica dello steroide sul sistema immunitario dipendono inoltre profondamente dal dosaggio, che sia ad alte dosi per l'induzione o piuttosto a basse dosi per il mantenimento. In considerazione dei noti effetti collaterali della terapia corticosteroidica a lungo termine, l'orientamento degli ultimi 20 anni ha portato a utilizzare protocolli con steroide a dosaggi sempre più bassi e in molti centri a cercare di sospenderlo il prima possibile. Come già discusso, è virtualmente impossibile rispondere al quesito se questo atteggiamento possa aver favorito lo sviluppo della patologia renale cronica da anticorpi. In uno studio recente, sono stati monitorati per lo sviluppo di anticorpi anti-HLA per 5 anni pazienti con rapida sospensione dello steroide (a 3 mesi dal trapianto) rispetto a coloro che continuavano ad assumerlo e non si sono osservate differenze nelle percentuali di siero conversione (30).

MTOR-inibitori

Studi *in vitro* hanno mostrato come la rapamicina sia in grado di influire sulle conseguenze del legame di anticorpi anti-HLA di classe I sull'endotelio, inibendone la proliferazione (31). In considerazione dell'importanza centrale delle alterazioni endoteliali nello sviluppo del danno cronico anticorpo-mediato, l'effetto degli mTOR-inibitori sul versante vascolare, peraltro già noto dagli studi sull'angiogenesi, può rappresentare una carta in più per affrontare questa patologia che deriva dal bilancio tra attacco immunitario e meccanismi di difesa e riparazione vascola-

re, che possono anche portare ad accomodazione/adattamento. Sfortunatamente, non sono disponibili studi clinici in cui il ruolo di questa classe di farmaci sia direttamente valutato in relazione alla patologia da anticorpi nel trapianto. In realtà, esistono diversi *trials* su mTOR-inibitori nella nefropatia cronica da trapianto (CAN), vecchia denominazione raggruppante entità eterogenee, tra cui il AMCR, che è stata sorpassata e disaggregata nelle ultime classificazioni di Banff. La rilettura di quei *trials* con scorporo e analisi dei rigetti anticorpo-mediati potrebbe teoricamente fornire dei dati preziosi sull'effetto dei diversi schemi immunosoppressivi messi a confronto. Tale compito si annuncia però arduo dal momento che molti sono studi a numerosità relativa, nell'ambito della quale la percentuale di AMCR potrebbe essere talmente bassa da non consentire un'analisi efficace. Oltretutto, manca il monitoraggio degli anticorpi e la maggior parte degli studi non ha raffronti biotipici avendo come "outcome" primario la funzione renale, tranne qualcuno come quello di Stallone et al. (32) che invece più utilmente in questo senso considerano il dato istologico con biopsie ripetute e la sopravvivenza del *graft*.

Inibitori delle calcineurine (CNI)

La produzione "de novo" di anticorpi passa attraverso l'interazione tra linfociti *T-helper* e linfociti B *naive* che, previa attivazione consensuale antigene-specifica, portano alla differenziazione del linfocita B. In questo scenario, agenti farmacologici come i CNI, che hanno un forte impatto nei meccanismi intracellulari di attivazione dei linfociti T, portano a un'inibizione anche dell'immunità umorale. La soglia di attivazione dei linfociti è profondamente diversa nel caso in cui si tratti di una risposta di memoria e in questo senso l'effetto inibitorio dei CNI è conseguentemente più limitato. Fatte queste considerazioni di base, sul terreno clinico esistono delle segnalazioni su casistiche limitate sul ruolo del tacrolimus. In uno studio iniziale del 2001, Theruvath et al. avevano osservato una parziale stabilizzazione clinica con riduzione dei depositi di C4d e degli anticorpi anti-donatore in pazienti con AMCR convertiti da ciclosporina-azatioprina-steroidi a tacrolimus-MMF-steroidi (33). In concomitanza, in un *report* su 5 pazienti con nefropatia cronica C4d+ e DSA+ la conversione a tacrolimus e MMF ha portato a un aumento della sopravvivenza del *graft* dal 40% al 100% in un anno (34). In contrasto, in uno studio (35) su 11 pazienti in regime con ciclosporina e con nefropatia cronica C4d+ la conversione a tacrolimus e MMF non ha sortito effetti sui livelli degli anticorpi anti-HLA e sulla prevenzione del deterioramento della funzione

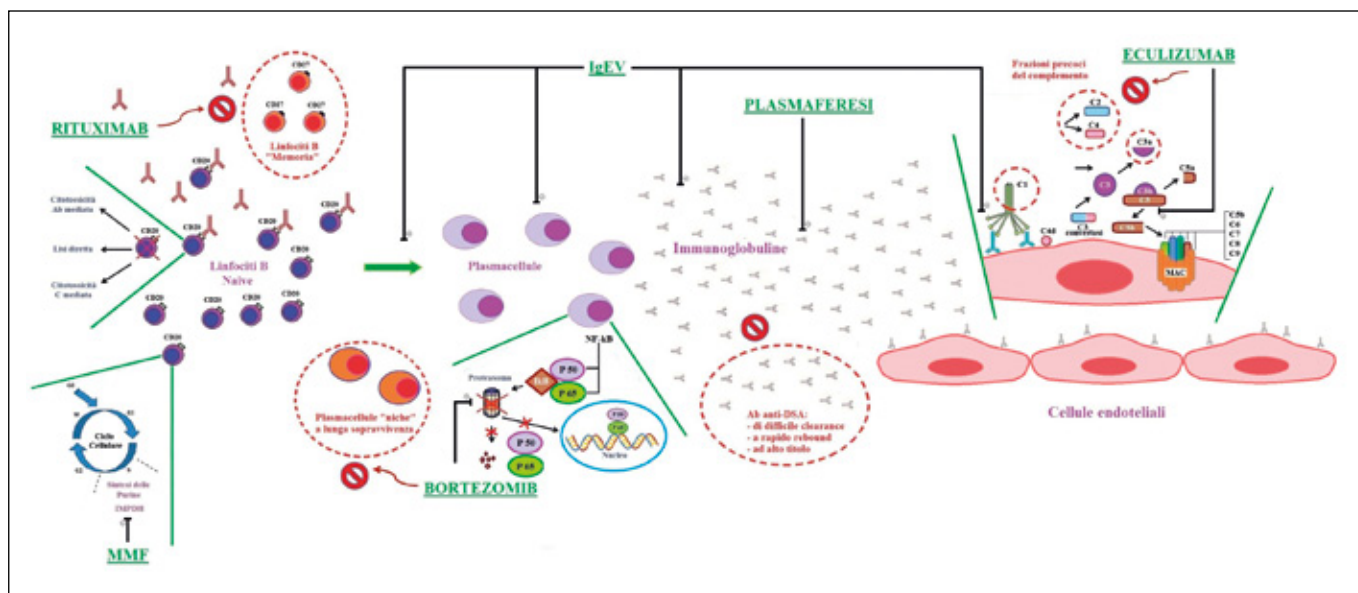


Fig. 2 - Limiti dei farmaci attuali nei confronti dei target cellulari e molecolari del rigetto cronico anticorpo-mediato.

renale, spegnendo gli entusiasmi sulla possibilità di controllare questo processo patologico semplicemente con una conversione farmacologica.

RUOLO DEI TRATTAMENTI FARMACOLOGICI AGGIUNTIVI

Di per sé la terapia immunosoppressiva di mantenimento può forse avere un ruolo nel prevenire lo sviluppo del AMCR se declinata in certi schemi piuttosto che in altri, anche se gli studi retrospettivi per i loro limiti non hanno per ora potuto evidenziare differenze nell'incidenza di sviluppo del danno cronico da AMCR a seconda del regime terapeutico di mantenimento (20, 21). Detto questo, con i dati disponibili attualmente la semplice modificazione del regime immunosoppressivo di mantenimento sembra non essere in grado di alterare l'andamento evolutivo del AMCR (20), suggerendo la necessità di un apporto addizionale di trattamenti estemporanei più incisivi. A seguire riportiamo i dati della letteratura su alcune modalità terapeutiche correnti utilizzate nel trattamento del AMCR, mettendo in luce i loro potenziali limiti nei confronti dei target cellulari e molecolari coinvolti in questa patologia (Fig. 2).

Immunoglobuline endovena ad alte dosi

L'effetto immunomodulante delle immunoglobuline endovena (e.v.) ad alte dosi è dovuto alla loro interferenza su molteplici meccanismi della risposta immunitaria (36). Un'infusione cumulativa di una dose stan-

dard per i protocolli immunosoppressivi di 2 g/kg di IgG e.v. porta a un considerevole incremento dei livelli plasmatici di IgG, andando a interferire con i recettori per Fc presenti sulle cellule fagocitarie e presentanti l'antigene. In particolare, il legame delle IgG con i recettori FcγRIIB su linfociti B e plasmacellule è in grado anche di portare alla loro apoptosi in presenza di anticorpi anti-idiotipo che effettuino il "cross-linking" dei recettori sulle cellule. Inoltre, viene inibita anche l'attivazione del complemento anticorpo-mediata. Ulteriori meccanismi immunomodulatori delle IgG ad alte dosi sono correlati con la capacità di favorire lo sviluppo di linfociti T-regolatori (37).

In molti protocolli vengono utilizzate a scopo immunomodulante le preparazioni ad alta concentrazione di IgG anti-cytomegalovirus. Il motivo è legato al fatto che derivano dal plasma di un pool relativamente ristretto e monitorato di donatori rispetto alle preparazioni di IgG che invece hanno delle variabilità estremamente ampie da preparato a preparato.

L'effetto immunomodulante delle immunoglobuline è stato inizialmente rilevato in pazienti trapiantati di rene con rigetto acuto anticorpo-mediato (38). In questo contesto, sono state poi più comunemente utilizzate insieme a cicli di plasmaferesi per facilitare una rapida rimozione dei DSA, ma è negli studi di desensibilizzazione nei pazienti in lista di trapianto con elevata sensibilizzazione per antigeni HLA che il loro effetto sulla riduzione dei livelli di DSA è stato evidenziato meglio, a partire dal trial IG02 (39) fino al più recente protocollo di desensibilizzazione presentato da Jordan et al. (40).

Per quanto riguarda l'interferenza delle immunoglo-

buline ad alte dosi nello sviluppo del danno cronico anticorpo-mediato, Loupy et al. (41) hanno comparato un protocollo con IgG e.v. con uno combinato con IgG e.v. e plasmateresi e rituximab in pazienti con DSA al momento del trapianto. Non vi era alcuna differenza nell'incidenza di rigetto acuto anticorpo-mediato ma, a un anno, il protocollo combinato presentava una riduzione significativa di incidenza di glomerulopatia da trapianto (7% rispetto al 38%), suggerendo un maggiore beneficio a lungo termine nell'affrontare l'induzione in modo più incisivo.

Esiste un *report* aneddotico dell'uso di IgG e.v. da sole in un paziente con rigetto cronico anticorpo-mediato C4d+ e con positività sierologica per DSA con l'effetto di ridurre i livelli di DSA e migliorare la funzione renale (42). Peraltro, in una serie di quattro pazienti con creatininemia >2.5 mg/dL e rigetto cronico anticorpo-mediato trattati presso il nostro centro con 4 cicli mensili di IgG di 2 g/Kg, solo in un caso si è ottenuta una riduzione della creatininemia con miglioramento del quadro biotico (riduzione di C4d), mentre negli altri si è assistito a un'inesorabile progressione della malattia.

Di recente, l'associazione IgG e.v. e rituximab è stata usata in alcuni studi nel rigetto cronico anticorpo-mediato (vedi sezione relativa al rituximab).

Per quanto riguarda l'associazione IgG e.v. e plasmateresi, questo è uno schema ormai consolidato nel trattamento del rigetto acuto anticorpo-mediato (36). Purtroppo, l'assenza di incisività sulle popolazioni cellulari responsabili della produzione di anticorpi (43) e la transitorietà dell'effetto fanno sì che la sua efficacia sul rigetto cronico già stabilito sia pregiudizialmente bassa. D'altro canto, questo non esclude un utilizzo di questa combinazione in senso puramente preventivo di AMCR, avviandola nel momento in cui il monitoraggio costante della sierologia rilevi la sieroconversione per anticorpi anti-HLA. La relativa paucità di effetti collaterali (rispetto ad altri trattamenti) del trattamento con plasmateresi e IgG asseconda questa impostazione. In ogni caso, questa strategia è oggetto al momento di valutazione nell'ambito dello studio italiano multicentrico ART.

Rituximab

Il rituximab è un anticorpo monoclonale chimerico diretto contro l'antigene CD20, che è espresso sui linfociti B *naive* e maturi ma non sulle cellule staminali ematopoietiche, i linfociti B di memoria e le plasmacellule. La sua attività è fondamentalmente depletiva, eliminando le cellule *target* mediante citotossicità complemento-mediata o cellulo-mediata (ADCC) o tramite induzione di apoptosi per "cross-linking" del CD20 (37). L'effetto del rituximab sul sistema immunitario va al di là di

quanto ci si possa aspettare dalla semplice delezione dei linfociti B *naive* e maturi. Essi costituiscono il serbatoio da cui originano i linfociti B di memoria e, pertanto, a una loro riduzione può corrispondere una certa riduzione anche di questo sottotipo (43). Inoltre, i linfociti B costituiscono di per sé una parte importante delle cellule presentanti l'antigene che portano all'espansione delle cellule T dopo il riconoscimento dell'antigene specifico: una loro riduzione può riflettersi anche in un *deficit* della risposta T-mediata. Inoltre, recentemente è stato dimostrato anche un effetto diretto del rituximab sui podociti che potrebbe spiegare almeno in parte i suoi effetti sulle glomerulopatie (44).

Un dato significativo è emerso dagli studi di Gemberg et al. (45) sulla farmacodinamica del rituximab nei pazienti trapiantati di rene. In questa popolazione la soppressione delle cellule B da parte di questo agente è notevolmente più prolungata che nei pazienti con linfoma o artrite reumatoide, suggerendo che tale effetto maggiorato possa derivare anche dalla sinergia con la terapia immunosoppressiva di mantenimento.

Attualmente, il rituximab è parte di numerosi protocolli di desensibilizzazione in trapianti HLA-incompatibili (46) ed è stato efficacemente utilizzato nel rigetto acuto anticorpo-mediato (47). In termini di eventi avversi, i *report* iniziali sul suo uso nel trapianto renale segnalavano lo sviluppo di gravi infezioni (47). Rostaing et al. (48) hanno pubblicato una revisione della loro casistica di trapianti renali trattati con rituximab (77 casi) con l'11% di decessi (9% per causa infettiva) rispetto all'1.5% della popolazione di controllo ($p=0.0007$). Come fattori predittivi per mortalità infettiva emergevano l'uso di siero antilinfocitario come induzione o trattamento acuto, l'età e pregresse infezioni fungine e batteriche. Diversamente, studi recenti su ampie coorti di pazienti che sono stati trattati con rituximab per trapianti ABO-incompatibili o in presenza di DSA non hanno dimostrato un aumentato rischio per complicanze infettive (37).

Per quanto riguarda il AMCR, nel sopracitato studio di Loupy et al. (41), il rituximab in associazione con plasmateresi e immunoglobuline riduceva significativamente il rischio di AMCR in pazienti con CDC-*cross-match* negativo al trapianto ma positività di DSA. Inoltre, in una recente casistica su trapianti ABO-incompatibili, lo sviluppo di DSA e di rigetto cronico era significativamente ridotto nei pazienti trattati con rituximab all'induzione rispetto a un gruppo di ABO-incompatibili splenectomizzati o ABO-compatibili *standard*, suggerendo anche qui un effetto preventivo della delezione delle cellule B nello sviluppo della patologia cronica da anticorpi anti-HLA (49).

Passando al suo uso in senso terapeutico, Billing et al. (26) hanno studiato l'effetto di rituximab e IgG

e.v. in 6 pazienti di età 10-26 anni con evidenza di AMCR, di cui 3 con glomerulopatia da trapianto. In 4/6 pazienti si è assistito a una stabilizzazione della funzione renale dopo 4 dosi settimanali di IgG e.v. (1 g/kg) seguite da 1 dose di 375 mg/m² di rituximab. I due pazienti che non hanno risposto presentavano i segni più avanzati di glomerulopatia da trapianto al momento del trattamento. Un altro studio (25) su quattro pazienti ha mostrato simili risultati su pazienti adulti: da segnalare che solo in un paziente era presente la glomerulopatia. Inoltre, i risultati preliminari su un gruppo più esteso di 18 pazienti sono stati recentemente presentati all'*American Transplantation Congress 2011* (27). Il trattamento è consistito in 3 cicli di IgG e.v. alla dose di 2 mg/Kg ogni 3 settimane e rituximab 375 mg/m² al primo ciclo. Si sono ottenuti la stabilizzazione o il miglioramento della funzionalità del *graft* in due terzi dei pazienti per un *follow-up* medio di 12 mesi. Tale dato era associato a una riduzione dei livelli di DSA. Per contro, i pazienti con creatininemia al di sopra di 300 µmol/L avevano una prognosi negativa del *graft*.

Questi risultati necessitano di conferme con studi prospettici randomizzati che valutino anche i risultati nel medio e nel lungo termine.

Bortezomib

Il bortezomib è un inibitore dei proteasomi inizialmente approvato per il trattamento del mieloma multiplo e successivamente applicato anche al trattamento di diverse forme di malattie ematologiche. Il suo meccanismo d'azione attraverso l'inibizione proteasomale porta alla riduzione dell'attività di NF-κB, all'inibizione della proliferazione e all'induzione dell'apoptosi per arresto del ciclo cellulare, all'induzione dell'apoptosi attraverso lo *stress* del comparto reticolo endoplasmatico e all'inibizione della presentazione dell'antigene dipendente dal MHC di classe I (50). Questo farmaco agisce fondamentalmente sulle tipologie cellulari ad alta capacità proliferativa e metabolica (in particolare di sintesi proteica) tra cui le plasmacellule, cosa che lo ha reso di profondo interesse nella prospettiva terapeutica delle malattie da auto- e allo-anticorpi. Per venire al campo trapiantologico, è stato dimostrato come questo agente sia effettivamente in grado di ridurre il numero di plasmacellule che producono anticorpi anti-HLA presenti nel midollo osseo (51). Nel rigetto acuto anticorpo-mediato esistono diverse esperienze con il bortezomib usato sia come terapia di salvataggio che in prima battuta. Walsh et al. (52) hanno esaminato i risultati di 28 pazienti con rigetto acuto anticorpo-mediato, rilevando una sostanziale differenza di risposta tra rigetti precoci (<6 mesi) e tardivi.

L'impatto favorevole del bortezomib era rilevabile principalmente nei rigetti precoci, probabilmente legato alla maggiore sensibilità al farmaco della sottopopolazione a vita breve delle plasmacellule che è maggiormente implicata in questo tipo di rigetto rispetto a quello tardivo. In questo e in altri studi con risultati favorevoli, il bortezomib era però utilizzato in associazione ad altre terapie a potenziale interferenza sull'immunità umorale. In senso contrario, Sberro-Soussan et al. (53) non hanno rilevato alcun beneficio dal trattamento con il bortezomib usato come agente singolo in 4 pazienti con rigetto acuto anticorpo-mediato, anche se lo studio per numerosi aspetti (assenza di biopsie post-trattamento, avvio tardivo del trattamento rispetto alla diagnosi) ha prestato il fianco a diverse critiche. Nel rigetto cronico, il bortezomib è stato utilizzato per ora solo in casistiche aneddotiche che, mancando però di una chiara definizione dei criteri diagnostici (54), ne rendono difficile l'interpretazione dei risultati.

Il rischio teorico di una terapia diretta contro le plasmacellule risiede anche nel pericolo di insorgenza di infezioni opportunistiche, in particolare in pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva da lungo tempo. All'atto pratico, però, nell'ambito dell'esperienza su oltre 100 pazienti presso la *University of Cincinnati*, la quota di infezioni opportunistiche è stata inferiore al 3%, senza decessi correlati a tali infezioni (55).

Eculizumab

L'eculizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che si lega al componente terminale del complemento C5. In tal modo si previene la generazione del C5a, potente mediatore pro infiammatorio, e del MAC C5b-C9. Ha attualmente indicazione per l'emoglobinuria parossistica notturna e l'esperienza su questa patologia ha mostrato dei buoni livelli di tolleranza e sicurezza del farmaco, pur accompagnandosi a un'aumentata incidenza di infezioni meningococciche, che ha reso necessaria la vaccinazione anti-meningococcica dei pazienti prima dell'avvio del trattamento.

Nell'ambito del trapianto renale, è stato usato con esito favorevole per il trattamento *off-label* del rigetto mediato da anticorpi in associazione con plasmaferesi e Ig e.v. in pazienti desensibilizzati (56).

Inoltre, nella prevenzione del rigetto da anticorpi, il gruppo di Stegall (57) ha evidenziato che questo agente, somministrato nel post-trapianto insieme a un protocollo di desensibilizzazione basato sulla plasmaferesi, riduce il rischio di rigetto umorale acuto dopo il trapianto in pazienti desensibilizzati (7.7% rispetto al 41.2% dei controlli), con un'inci-

TABELLA I - OPZIONI FARMACOLOGICHE FUTURE

Categoria	Principio attivo	Tipo di molecola	Target molecolare	Target cellulare
Agenti depletivi dei linfociti B	Ocrelizumab (Genentech/Roche, USA)	Anticorpo monoclonale umanizzato	CD20	Linfociti B "naive" e maturi
	Ofatumumab (Genmab, Danimarca)	Anticorpo monoclonale umanizzato	CD20	Linfociti B "naive" e maturi
	Veltuzumab (Immunomedics, USA)	Anticorpo monoclonale umanizzato	CD20	Linfociti B "naive" e maturi
	MDX 1342 (Medarex, USA)	Anticorpo monoclonale umanizzato	CD19	Linfociti B e plasmacellule
	Epratuzumab (Immunomedics, USA)	Anticorpo monoclonale umanizzato	CD22	Linfociti B "naive" e transizionali
Agenti inibitori della costimolazione	Belatacept (Bristol-Myers Squibb, USA)	Proteina di fusione	CD80 CD86	APC (compresi linfociti B)
	ASKP 1240 (Astellas, USA)	Anticorpo monoclonale umanizzato	CD40	Linfociti, endotelio, cellule muscolari lisce
Agenti anticitochinici	Belimumab (Human Genome Sciences, USA)	Anticorpo monoclonale umanizzato	BAFF	-
	Tocilizumab (Roche/Genentech, USA)	Anticorpo monoclonale umanizzato	IL6-R	-
Agenti inibitori del complemento	RhC1NH (Pharming NV, Olanda)	Inibitore umano ricombinante	Fattore C1	-
	Eculizumab (Alexion Pharmaceuticals, USA)	Anticorpo monoclonale umanizzato	Fattore C5	-

denza di glomerulopatia da trapianto a un anno del 6.7% rispetto al 35.7% del gruppo di controllo. Quest'ultimo dato è di estremo interesse e sarà importante vedere se si riconfermerà a lunga distanza dal trapianto.

OPZIONI TERAPEUTICHE FUTURE

Il futuro più o meno prossimo vedrà sicuramente l'affacciarsi di nuovi farmaci immunosoppressivi con

potenziale impatto sulla produzione di DSA o sul loro effetto tissutale.

Una parte consistente delle novità farmacologiche consiste in agenti biologici aventi come bersaglio i linfociti B a effetto depletivo in alternativa al rituximab (Tab. I). Questi includono monoclonali umanizzati anti-CD20 come ocrelizumab (Genentech/Roche, USA), ofatumumab (Genmab, Danimarca), e veltuzumab (Immunomedics, USA), la maggior parte dei quali attualmente in *trial* di fase II/III su malattie autoimmuni o ematologiche (37). Il CD19 è un altro

antigene B-specifico, presente però a bassi livelli anche sulle plasmacellule e per questo può rivestire particolare interesse: contro il CD19 è stato sviluppato un anticorpo monoclonale, denominato MDX 1342 (Medarex, USA) che è attualmente in fase I per l'artrite reumatoide (37). Un anticorpo umanizzato anti-CD22, l'epratuzumab (Immunomedics, USA), che ha come bersaglio i linfociti B naive e transizionali, è attualmente in sperimentazione di fase III nel *lupus* eritematoso sistemico.

In parallelo, sono in fase di studio clinico altri farmaci biologici che interferiscono con segnali extracellulari dei linfociti B. Tra questi può essere iscritto anche il belatacept (Bristol-Myers Squibb, USA), una proteina di fusione composta dalla porzione extracellulare del recettore linfocitario CTLA-4 (peraltro modificata geneticamente in modo da incrementarne l'affinità con il ligando) ingegnerizzata con la porzione Fc di un'immunoglobulina (58). La sua funzione è quella di interferire con il segnale di costimolazione linfocitaria che è necessario per portare all'attivazione dei linfociti T durante il riconoscimento dell'antigene presentato dalle diverse APC, tra cui anche i linfociti B. In quest'ultimo caso, la cooperazione tra linfociti T e B viene compromessa e come tale anche l'attivazione della risposta umorale. Attualmente, il belatacept è stato fondamentalmente sperimentato in *trials* clinici di trapianto renale con pazienti a basso rischio immunologico di partenza e rimane ancora da verificare se possa aggiungere qualcosa nel controllo della risposta anticorpale rispetto agli immunosoppressori tradizionali (58).

Rimanendo sul versante degli inibitori della costimolazione linfocitaria, sono in fase di sviluppo clinico dei nuovi agenti biologici interferenti con l'interazione CD40-CD154, dopo che un anticorpo umanizzato anti-CD154 (Hu5C8) era stato ritirato dalla sperimentazione per lo sviluppo di eventi tromboembolici in pazienti trapiantati di rene, dovuti all'espressione di CD154 sulle piastrine (59). La peculiarità dell'asse CD40-CD154 è che non è solo confinato al sistema immunitario ma è anche importante nello sviluppo di lesioni vascolari croniche, essendo il CD40 espresso sull'endotelio e sulle cellule muscolari lisce (59), e per questo riveste particolare interesse alla luce dei meccanismi patogenetici del AMCR. Diversi anticorpi monoclonali chimerici o umanizzati anti-CD40 sono in fase di sviluppo e tra questi ASKP 1240 (Astellas, USA) è attualmente in fase I di sperimentazione clinica nel trapianto renale (37).

Da ultimo, sono in fase di sperimentazione alcuni biologici attivi nel blocco di citochine o recettori di citochine strettamente coinvolti con l'attività dei linfociti B. In particolare, si segnala il belimumab (Human Genome Sciences, USA), recentemente approvato

dalla FDA per il trattamento del *lupus* eritematoso sistemico e attualmente utilizzato in un *trial* di desensibilizzazione nel trapianto renale (37). È un anticorpo monoclonale diretto contro il BAFF (*B-cell activating factor*), una citochina prodotta da cellule dendritiche, macrofagi e neutrofili che contribuisce all'attivazione e alla differenziazione dei linfociti B. Il tocilizumab (Roche/Genentech, USA) è un anticorpo monoclonale umanizzato con specificità per il recettore per IL-6 ed è stato recentemente approvato dalla FDA per il trattamento dell'artrite reumatoide (37). Il blocco del segnale dell'IL-6 ha rilevanza in quanto questa citochina è un potente stimolatore dei linfociti B e anche delle plasmacellule.

Sul fronte dell'inibizione del complemento, oltre al sopracitato eculizumab, esiste la possibilità di inibire la cascata complementare più prossimalmente mediante blocco del C1 con C1 inibitore umano ricombinante (rhC1NH, Pharming NV, Olanda). Questo approccio di inibizione del complemento avrebbe il vantaggio teorico di interferire anche con il sistema callicreina-chinina che è coinvolto nella fibrinolisi e nella coagulazione e di non avere un significativo effetto sulla via alterna del complemento, risparmiando così l'immunità di barriera che è importante contro le infezioni. Con questo agente esistono solo dati preclinici sul trapianto di rene in babbuini preimmunizzati contro il donatore con buoni risultati nel prevenire un rigetto accelerato anticorpo-mediato in assenza di un'altra terapia immunosoppressiva (60). Attualmente è in fase di reclutamento uno studio clinico con rhC1NH nel rigetto acuto anticorpo-mediato nel trapianto renale.

Come considerazione finale, nel constatare favorevolmente che il futuro presenterà una pletera di novità farmacologiche che battono strade diverse, permangono alcune preoccupazioni su come poi possano essere approfonditamente valutate in generale nel trapianto renale e in particolare sul terreno della patologia cronica da anticorpi anti-HLA nel trapianto renale per una serie di motivi: 1) la numerosità di questi agenti porterà a una frammentazione della sperimentazione clinica nel trapianto renale e a una riduzione del numero degli studi per singolo nuovo farmaco rispetto a come eravamo abituati in passato, con il rischio di minore definizione di dettagli farmacologici (dosi, tempistica ecc.) o individuazione di effetti collaterali, 2) per forza di cose, sarà istintivo riferirsi sempre di più ai dati delle nozioni di base e delle sperimentazioni precliniche oltre che delle sperimentazioni cliniche in altri ambiti della medicina, con il rischio pregiudiziale di errori nella trasposizione, 3) rimarranno anche delle potenzialità inesplorate, soprattutto per quanto riguarda lo studio di nuovi farmaci in schemi di associazioni che

potrebbero rivelarsi molto interessanti per superare i limiti della terapia attuale e 4) questi aspetti saranno ancora più dolenti nel AMCR che già soffre della difficoltà a organizzare *trial* clinici prospettici e ad adeguata numerosità anche in considerazione della loro necessaria estesa durata.

CONSIDERAZIONI FINALI

Il AMCR è emerso come un'importante causa di perdita del rene trapiantato nel lungo termine. Nonostante sia già passata almeno una decade dalla definizione diagnostica di questa patologia, sono decisamente scarsi i *report* in letteratura sui risultati di approcci di trattamento e sono peraltro riferibili a piccole casistiche e non a studi prospettici randomizzati, questo verosimilmente a fronte di numerosi casi trattati tentativamente in vario modo nei diversi centri che per i loro risultati fallimentari non hanno raggiunto il livello di pubblicazione. È proprio il relativo "silenzio assordante" della letteratura, oltre all'esperienza personale, a suggerire oltremodo l'oggettiva difficoltà a identificare un trattamento per questa malattia cronica. Siamo abituati a trattare malattie autoimmuni anticorpo-mediate con buon successo quando la terapia immunosoppressiva aiuta anche il ripristino di quei meccanismi di regolazione e controllo naturale della risposta immunitaria che sono spesso compromessi nei disordini autoimmuni. Tuttavia, nel caso del rigetto cronico, il problema è una risposta immunitaria in realtà corretta, che non dipende da un *deficit* di autoregolazione, contro un antigene "non-self" che, peraltro, è impossibile bonificare, e questo può renderla particolarmente tenace e persistente. Lo sviluppo di lesioni istologiche irreversibili in distretti critici per la funzionalità renale, come nel caso della glomerulopatia da trapianto, riduce il ruolo di una teorica terapia a provvedimento di stabilizzazione della malattia o contenimento della sua evolutività, i cui benefici saranno da mettere in rapporto con i rischi collaterali.

È possibile pertanto che l'aspetto della prevenzione o dell'intervento precoce ai primi segni di sviluppo possa diventare l'approccio più significativo nel limitare la morbilità del AMCR. Per quanto riguarda eventuali trattamenti sperimentali del rigetto cronico una volta instauratosi, sicuramente, per avere dei punti fermi, sarà necessario recuperare una metodologia di studio basata su *trial* prospettici randomizzati che possano mettere in luce non solo i benefici ma anche il rapporto con gli effetti collaterali.

Abbreviazioni

AMCR: antibody-mediated chronic rejection (rigetto cronico anticorpo-mediato)

DSA: donor-specific antibodies (anticorpi donatore-specifici)

Abs: antibodies (anticorpi).

RIASSUNTO

Il riconoscimento del rigetto cronico anticorpo-mediato come entità rilevante nella riduzione della sopravvivenza del trapianto renale a lungo termine pone una nuova sfida alle strategie immunosoppressive degli ultimi anni che hanno ottenuto importanti successi nella riduzione dell'incidenza del rigetto acuto e, al tempo stesso, degli effetti collaterali della terapia stessa.

La ricerca di un trattamento per la malattia cronica da anticorpi anti-donatore si è svolta soprattutto con limitate esperienze monocentriche e pertanto in modo molto frammentario, senza per ora portare alla consolidazione di un trattamento valido. Gli approcci farmacologici principalmente utilizzati derivano dall'esperienza sul rigetto acuto anticorpo-mediato. In questa rassegna verranno esaminate in modo critico le varie strategie di intervento segnalate in letteratura con i risultati finora acquisiti. Inoltre, verranno analizzate le future novità farmacologiche mirate all'interferenza con l'immunità umorale.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Questo lavoro è stato possibile grazie al finanziamento PRIN 2008 del MIUR a L. B.

FIGURE O TABELLE SOGGETTE AD AUTORIZZAZIONE

Il manoscritto non contiene Figure o Tabelle soggette ad autorizzazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant* 2004; 4: 378-83.
2. Magee CC, Pascual M. Update in renal transplantation. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1373-88.
3. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). *Am J Transplant* 2007; 7: 518-26.
4. Mauyyedi S, Pelle PD, Saidman S, et al. Chronic humoral rejection: identification of antibody-mediated chronic renal allograft rejection by C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 574-82.
5. Everly MJ, Terasaki PI. Monitoring and treating posttransplant human leukocyte antigen antibodies. *Hum Immunol* 2009; 70: 655-59.
6. Sis B, Mengel M, Haas M, et al. Banff '09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *Am J Transplant* 2010; 10: 464-71.
7. Muczynski KA, Ekle DM, Coder DM, Anderson SK. Normal human kidney HLA-DR-expressing renal microvascular endothelial cells: characterization, isolation, and regulation of MHC class II expression. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1336-48.
8. Cosio FG, Gloor JM, Sethi S, Stegall MD. Transplant Glomerulopathy. *Am J Transplant* 2008; 8: 492-6.
9. Zou Y, Stastny P, Süsal C, Döhler B, Opelz G. Antibodies against MICA antigens and kidney-transplant rejection. *N Engl J Med* 2007; 357: 1293-300.
10. Colvin RB. Antibody-mediated renal allograft rejection: diagnosis and pathogenesis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1046-56.
11. Lynch RJ, Platt JL. Escaping from rejection. *Transplantation* 2009; 88: 1233-36.
12. Galvani S, Trayssac M, Augè N, et al. A key role for matrix metalloproteinase and neutral sphingomyelinase-2 in transplant vasculopathy triggered by anti-HLA antibody. *Circulation* 2011; 124: 2725-34.
13. Hidalgo LG, Sis B, Sellares J, et al. NK cell transcripts and NK cells in kidney biopsies from patients with donor-specific antibodies: evidence for NK cell involvement in antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2010; 10: 1812-22.
14. Sis B, Jhangri GS, Bunnag S, et al. Endothelial gene expression in kidney transplants with alloantibody indicates antibody-mediated damage despite lack of C4d staining. *Am J Transplant* 2009; 9: 2312-23.
15. Gloor JM, Sethi S, Stegall MD, et al. Transplant glomerulopathy: subclinical incidence and association with alloantibody. *Am J Transplant* 2007; 7: 2124-32.
16. Divella C, Rossini M, Loverre A, et al. Immunohistochemical characterization of glomerular and tubulointerstitial infiltrates in renal transplant patients with chronic allograft dysfunction. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 4071-77.
17. El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant* 2009; 9: 527-35.
18. Dean PG, Cosio FG, Gloor JM, et al. Decreased Graft Survival in Kidney Retransplantation: The Critical Role of Anti-HLA Antibodies. ATC 2009, Boston [abstract #410].
19. Cozzi E, Seveso M, Grandaliano G, et al. Early appearance of de novo anti-HLA antibodies following renal transplantation: preliminary results of a prospective multi center study. ATC 2011, Philadelphia [abstract#430].
20. David-Neto E, Prado E, Beutel A, et al. C4d-positive chronic rejection: a frequent entity with a poor outcome. *Transplantation* 2007; 84: 1391-8.
21. Gaston RS, Cecka JM, Kasiske BL, et al. Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure. *Transplantation* 2010; 90: 68-74.
22. Lerut E, Kuypers DR, Verbeken E, et al. Acute rejection in non-compliant renal allograft recipients: a distinct morphology. *Clin Transplant* 2007; 21: 344-51.
23. Yabu JM, Higgins JP, Chen G, Sequeira F, Busque S, Tyan DB. C1q-fixing human leukocyte antigen antibodies are specific for predicting transplant glomerulopathy and late graft failure after kidney transplantation. *Transplantation* 2011; 91: 342-7.
24. Bocrie O, Hussein Aly AA, Guignier F, et al. Distribution of donor-specific antibodies in the cortex and the medulla of renal transplants with chronic allograft nephropathy. *Transplant Immunol* 2007; 17: 227-9.
25. Fehr T, Rusi B, Fischer A, Hopfer H, Wuthrich R, Gaspert A. Rituximab and Intravenous Immunoglobulin Treatment of Chronic Antibody-Mediated Kidney Allograft Rejection. *Transplantation* 2009; 87: 1837-41.
26. 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: 1214-21.
27. Caillard S, Muller C, Carissiadiis A, et al. Treatment of Chronic Antibody-Mediated Rejection with IVIg and Rituximab: Report of 18 Cases. ATC 2011, Philadelphia [abstract #886].
28. Lederer SR, Friedrich N, Banas B, Welser G, Albert ED, Sitter T. Effects of mycophenolate mofetil on donor-specific antibody formation in renal transplantation. *Clin Transplant* 2005; 19: 168-74.
29. Rebellato L, Bolin P, Ozawa M, et al. High Dose Mycophenolic Acid (MPA) Results in Reduction or Stabilization of Donor Specific HLA Antibodies (DSA) in Kidney Transplant Patients. ATC 2011, Philadelphia [abstract #899].
30. Delgado JC, Fuller A, Ozawa M, et al. No occurrence of de novo HLA antibodies in patients with early corticosteroid withdrawal in a 5-year prospective randomized study. *Transplantation* 2009; 87: 546-8.
31. Jindra PT, Jin YP, Rozenfurt E, Reed EF. HLA class I antibody-mediated endothelial cell proliferation via the mTOR pathway. *J Immunol* 2008; 180: 2357-66.
32. Stallone G, Infante B, Schena A, et al. Rapamycin for Treatment of Chronic Allograft Nephropathy in Renal Transplant Patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3755-62.
33. Theruvath TP, Saidman SI, Mauyyedi S, et al. Control of antidonor antibody production with tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients with chronic rejection. *Transplantation* 2001; 72: 77-83.
34. Mauyyedi S, Pelle PD, Saidman S, et al. Chronic humoral rejection: identification of antibody-mediated chronic renal allograft rejection by C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 574-82.
35. 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: 397-404.
36. Jordan SC, Toyoda M, Kahwaji J, Vo AA. Clinical aspects of intravenous immunoglobulin use in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2011; 11: 196-202.
37. Jordan SC, Kahwaji J, Toyoda M, Vo A. B-cell immunotherapeutics: emerging roles in solid organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2011; 16: 416-24.
38. Jordan SC, Quartel AW, Czer LS, et al. Posttransplant therapy using high-dose human immunoglobulin (intravenous gammaglobulin) to control acute humoral rejection in renal and cardiac allograft recipients and potential mechanism of action. *Transplantation* 1998; 66: 800-5.
39. Jordan SC, Tyan D, Stablein D, et al. Evaluation of Intrave-

- nous Immunglobulin 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: 3256-62.
40. Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N Engl J Med* 2008; 359: 242-51.
 41. Loupy A, Suberbielle-Boissel C, Zuber J, et al. Combined Posttransplant Prophylactic IVIg/Anti-CD 20/Plasmapheresis in Kidney Recipients With Preformed Donor-Specific Antibodies: A Pilot Study. *Transplantation* 2010; 89: 1403-10.
 42. Akalin E, Sehgal V, Murphy B, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in a kidney transplant patient with chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 2005; 79 (2): 257-8.
 43. Ramos EJ, Pollinger HS, Stegall MD, Gloor JM, Dogan A, Grande JP. The effect of desensitization protocols on human splenic B-cell populations in vivo. *Am J Transplant* 2007; 7: 402-7.
 44. Forni A, Saghesima J, Wei C, et al. Rituximab targets podocytes in recurrent Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Sci Transl Med* 2011; 3: 85ra46.
 45. Genberg H, Hansson A, Wernerson A, Wennberg L, Tydén G. Pharmacodynamics of rituximab in kidney allotransplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 2418-28.
 46. Marfo K, Lu A, Ling M, Akalin E. Desensitization protocols and their outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6 (4): 922-36.
 47. Becker YT, Becker BN, Pirsch JD, Sollinger HW. Rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection. *Am J Transplant* 2004; 4: 996-1001.
 48. Kamar N, Milioto O, Puissant-Lubrano B, et al. Incidence and predictive factors for infectious disease after rituximab therapy in kidney-transplant patients. *Am J Transplant* 2010; 10: 89-98.
 49. Kohei N, Hirai T, Omoto K, Ishida H, Tanabe K. Chronic Antibody-Mediated Rejection Is Reduced by Targeting B-Cell Immunity During an Introductory Period. *Am J Transplant* 2012; 12 (2): 469-76. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03830.x.
 50. Lemy A, Toungouz M, Abramowicz D. Bortezomib: a new player in pre- and post-transplant desensitization? *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3480-9.
 51. Diwan TS, Raghavaiah S, Burns JM, Kremers WK, Gloor JM, Stegall MD. The impact of proteasome inhibition on alloantibody-producing plasma cells in vivo. *Transplantation* 2011; 91: 536-41.
 52. Walsh RC, Everly JJ, Brailey P, et al. Proteasome inhibitor-based primary therapy for antibody-mediated renal allograft rejection. *Transplantation* 2010; 89: 277-84.
 53. Sberro-Soussan R, Zuber 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 Transplant* 2010; 10: 681-6.
 54. Everly MJ. An update on antibody reduction and rejection reversal following bortezomib use: a report of 52 cases across 10 centers. *Clin Transpl* 2010; 353-62.
 55. Walsh RC, Everly JJ, Brailey P, et al. Proteasome inhibitor-based primary therapy for antibody-mediated renal allograft rejection. *Transplantation* 2010; 89: 277-84.
 56. Locke JE, Magro CM, Singer AL, et al. The use of antibody to complement protein C5 for salvage treatment of severe antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2009; 9: 231-5.
 57. Stegall MD, Diwan T, Raghavaiah S, et al. Terminal complement inhibition decreases antibody-mediated rejection in sensitized renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2011; 11: 2405-13.
 58. Webber A, Hirose R, Vincenti F. Novel strategies in immunosuppression: issues in perspective. *Transplantation* 2011; 91: 1057-64.
 59. Robles-Carrillo L, Meyer T, Hatfield M, et al. Anti-CD40L immune complexes potentially activate platelets in vitro and cause thrombosis in FCGR2A transgenic mice. *J Immunol* 2010; 185: 1577-83.
 60. Tillou X, Poirier N, Le Bas-Bernardet S, et al. Recombinant human C1-inhibitor prevents acute antibody-mediated rejection in alloimmunized baboons. *Kidney Int* 2010; 78: 152-9.