



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ ΝΕΦΡΟΥ

Παναγιώτης Καρακίτσος

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Καθηγητής Νεφρολογίας Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων
- Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας – Νεφρολογίας Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- Λιακόπουλος Βασίλειος, Καθηγητής Νεφρολογίας Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Λάρισα, Ιανουάριος, 2024



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCE FACULTY OF MEDICINE

MASTER PROGRAM IN
«MASTER OF SCIENCE DIPLOMA IN NEPHROLOGICAL CARE»

MASTER THESIS
HISTORY OF KIDNEY TRANSPLANTATION

Panagiotis Karakitsios

Examination Committee:

- Eleftheriadis Theodoros, Professor of Nephrology, Department of Medicine, University of Thessaly, Supervisor
- Stefanidis Ioannis, Professor of Pathology – Nephrology, Department of Medicine, University of Thessaly
- Liakopoulos Vasilios, Professor Nephrology, Aristotle University of Thessaloniki

Larisa, January, 2024

Υπεύθυνη Δήλωση του Συντάκτη

Βεβαιώνω ότι είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια στην οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην πτυχιακή εργασία. Επίσης έχω αναφέρει τις όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε αυτές αναφέρονται ακριβώς είτε παραφρασμένες. Επίσης βεβαιώνω ότι αυτή η διπλωματική εργασία προετοιμάστηκε από εμένα προσωπικά ειδικά για τις απαιτήσεις του προγράμματος σπουδών του Μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης στη Νεφρολογική Φροντίδα, του Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Περίληψη

Η ιστορία της μεταμόσχευσης νεφρού είναι μια ιστορία πολλών αποτυχημένων προσπαθειών και εμποδίων, αλλά και η ιστορία της επιμονής, του πρωτοποριακού πνεύματος και του ακλόνητου θάρρους. Η πρώτη επιτυχημένη μεταμόσχευση νεφρού σκύλου πραγματοποιήθηκε από τον Αυστριακό Emerich Ullmann (1861 – 1937) το 1902. Ο νεφρός συνδέθηκε με την καρωτίδα του σκύλου και ο ουρητήρας είχε ελεύθερο άκρο. Το όργανο παρήγαγε ούρα για μερικές μέρες πριν το θάνατο του σκύλου. Το 1909, έγιναν προσπάθειες για μεταμόσχευση ανθρώπινων νεφρών από αποθανόντες ασθενείς σε πιθήκους και τον επόμενο χρόνο ολοκληρώθηκε η πρώτη ξενομομόσχευση σε ανθρώπους. Δοκιμάστηκαν διάφορα είδη δοτών: σκύλοι, μαϊμούδες, κατσίκια και αρνιά, όλα χωρίς επιτυχία. Το 1939, η πρώτη μεταμόσχευση από έναν αποθανόντα δότη πραγματοποιήθηκε από τον Russian Yurii Voronoy, με τον ασθενή του να επιζεί μόνο για μερικές μέρες, ενώ το όργανο δε λειτούργησε ποτέ. Το 1953, πραγματοποιήθηκε η πρώτη προσωρινά επιτυχημένη μεταμόσχευση ανθρώπινου νεφρού από τον Jean Hamburger στο Παρίσι. Ένα 16χρονο αγόρι έλαβε ο νεφρός της μητέρας του μέσω μεταμόσχευσης από ζώντα δότη. Στη συνέχεια, το 1954, σημειώθηκε ένα ορόσημο με την πρώτη μακροχρόνια επιτυχημένη μεταμόσχευση νεφρού από τον Joseph Murray, μία μεταμόσχευση μεταξύ μονοζυγωτικών διδύμων. Το μόσχευμα νεφρού επέζησε για 8 χρόνια. Για τις προσπάθειές του στη μεταμόσχευση νεφρού, ο Murray τιμήθηκε με το Βραβείο Νόμπελ στην Ιατρική το 1990. Το 1962, η πρώτη μεταμόσχευση νεφρού μεταξύ γενετικά μη – συγγενών ασθενών πραγματοποιήθηκε με ανοσοκαταστολή και το 1963 η πρώτη μεταμόσχευση νεφρού στη Γερμανία έγινε από τους Reinhard Nagel και Wilhelm στο Brosig του Βερολίνου. Στόχος της παρούσας εργασίας είναι να παρουσιάσει την ιστορία της μεταμόσχευσης νεφρού.

Λέξεις – κλειδιά: μεταμόσχευση νεφρού, αλλομεταμόσχευση, ιστορία, ξενομεταμόσχευση, ανοσοκαταστολή

Abstract

The story of kidney transplantation is a story of many failed attempts and obstacles, but also a story of perseverance, pioneering spirit and unwavering courage. The first successful dog kidney transplant was performed by the Austrian Emerich Ullmann (1861 – 1937) in 1902. The kidney was connected to the dog's carotid artery and the ureter had a free end. The organ produced urine for several days before the dog's death. In 1909, attempts were made to transplant human kidneys from deceased patients into monkeys, and the following year the first xenotransplantation into humans was completed. Various types of donors were tried: dogs, monkeys, goats and lambs, all without success. In 1939, the first transplant from a deceased donor was performed by Russian Yurii Voronoy, with his patient surviving only a few days, while the organ never worked. In 1953, the first temporarily successful human kidney transplant was performed by Jean Hamburger in Paris. A 16-year-old boy received his mother's kidney through a living donor transplant. Then, in 1954, a milestone was reached with the first long-term successful kidney transplant by Joseph Murray, a transplant between monozygotic twins. The kidney transplant survived for 8 years. For his efforts in kidney transplantation, Murray was awarded the Nobel Prize in Medicine in 1990. In 1962, the first kidney transplant between genetically unrelated patients was performed with immunosuppression, and in 1963 the first kidney transplant in Germany was performed by Reinhard Nagel and Wilhelm in Brosig, Berlin. The aim of this paper is to present the history of kidney transplantation.

Key words: kidney transplantation, allotransplantation, history, xenotransplantation, immunosuppression

Εικόνες

Εικόνα 1: Μακροχρόνια επιβίωση μοσχεύματος μετά από μεταμόσχευση νεφρού από αποθανόντες δότες. Ανακτήθηκε από: Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. Br J Anaesth. 2012 Jan;108 Suppl 1:i29-42, Fig 2(B), page i37.....	11
Εικόνα 2: Τάσεις στους δότες οργάνων. Αλλαγή στον αριθμό των διαφορετικών τύπων δοτών οργάνων τα τελευταία χρόνια. Πλέον υπάρχουν περισσότεροι ζώντες δότες, οι περισσότεροι από τους οποίους δίνουν μόνο ένα νεφρό. Ο αριθμός των DCD δοτών έχει εννεαπλασιαστεί τα τελευταία χρόνια. Ανακτήθηκε από: Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. Br J Anaesth. 2012 Jan;108 Suppl 1:i29-42, Fig 1, page i33.....	13
Εικόνα 3: Πρωτοπαθής νεφρική νόσος σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Ανακτήθηκε από: Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. Br J Anaesth. 2012 Jan;108 Suppl 1:i29-42, Fig 2(A), page i35.....	15
Εικόνα 4: Μακροχρόνια επιβίωση ενηλίκων ασθενών μετά από μεταμόσχευση παγκρέατος. Ανακτήθηκε από: Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. Br J Anaesth. 2012 Jan;108 Suppl 1:i29-42, Fig 3, page i35.....	16
Εικόνα 5: Ενδείξεις για εκλεκτική μεταμόσχευση ήπατος. Ανακτήθηκε από: Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. Br J Anaesth. 2012 Jan;108 Suppl 1:i29-42, Fig 4(A), page i38.....	17
Εικόνα 6: Μακροχρόνια επιβίωση ενηλίκων ασθενών μετά από εκλεκτική μεταμόσχευση ήπατος. Ανακτήθηκε από: Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. Br J Anaesth. 2012 Jan;108 Suppl 1:i29-42, Fig 4(A), page i38.....	17
Εικόνα 7: Ενδείξεις για μη – επείγουσα μεταμόσχευση καρδιάς σε ενήλικες ασθενείς. Ανακτήθηκε από: Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. Br J Anaesth. 2012 Jan;108 Suppl 1:i29-42, Fig 5(A), page i39.....	18
Εικόνα 8: Μακροχρόνια επιβίωση ασθενή μετά από μεταμόσχευση καρδιάς. Ανακτήθηκε από: Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. Br J Anaesth. 2012 Jan;108 Suppl 1:i29-42, Fig 5(B), page i39.....	19
Εικόνα 9: Ενδείξεις για εκλεκτική μεταμόσχευση πνεύμονα. Ανακτήθηκε από: Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. Br J Anaesth. 2012 Jan;108 Suppl 1:i29-42, Fig 6 (A), page i40.....	20
Εικόνα 10: Μακροχρόνια επιβίωση ενηλίκων ασθενών μετά από μεταμόσχευση πνεύμονα. Ανακτήθηκε από: Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. Br J Anaesth. 2012 Jan;108 Suppl 1:i29-42, Fig 6 (B), page i40.....	20
Εικόνα 11: Μεταμόσχευση ποδιού ενός Μαυριτανού από τους αδελφούς Κοσμά και Δαμιανό. Ανακτήθηκε από: Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. Squifflet JP. The History of Kidney Transplantation: Past, Present and Future (With special references to the Belgian History). Intechopen, 2011, Fig. 1, page 4.....	21
Εικόνα 12: (a) Alexis Carrel, (b) Χειρουργική τεχνική των αγγειακών ραμμάτων, (c) Ανταλλαγή ποδιών σκύλων. Ανακτήθηκε από: Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. Squifflet JP. The History of Kidney Transplantation: Past, Present and Future (With special references to the Belgian History). Intechopen, 2011, Fig. 3 (a, b, c), page 7.....	23
Εικόνα 13: Τεχνική έκκεντρης διγωναγοποίησης για αγγειακή αναστόμωση από άκρη – σε – άκρη. Ανακτήθηκε από: Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. Squifflet JP. The History of Kidney Transplantation: Past, Present and Future (With special references to the Belgian History). Intechopen, 2011, Fig. 4 (a, b, c), page 8.....	23
Εικόνα 14: Πρώτη ομοιομεταμόσχευση νεφρού από τον Voronoy το 1933. Εμφύτευση στη βουβωνική χώρα του λήπτη. Ανακτήθηκε από: Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective	

and current practice. Squifflet JP. The History of Kidney Transplantation: Past, Present and Future (With special references to the Belgian History). Intechopen, 2011, Fig. 5, page 9.....	24
Εικόνα 15: Χειρουργικές τεχνικές εμφύτευσης νεφρών (Α) Η τεχνική της βουβωνικής χώρας (Voronoy), (Β) Η Γαλλική τεχνική. Ανακτήθηκε από: Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. Squifflet JP. The History of Kidney Transplantation: Past, Present and Future (With special references to the Belgian History). Intechopen, 2011, Fig. 6, page 10	25
Εικόνα 16: Η Γαλλική τεχνική που χρησιμοποιήθηκε για τη μεταμόσχευση του Mr. Marius Renard στο Νοσοκομείο Necker (1952). Ανακτήθηκε από: Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. Squifflet JP. The History of Kidney Transplantation: Past, Present and Future (With special references to the Belgian History). Intechopen, 2011, Fig. 7, page 11	26
Εικόνα 17: Τεχνική για en – bloc αφαίρεση ολόκληρου του παγκρέατος και του ήπατος από πτωματικό δότη με φυσιολογική αγγειακή ανατομία. Ανακτήθηκε από: Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. Squifflet JP. The History of Kidney Transplantation: Past, Present and Future (With special references to the Belgian History). Intechopen, 2011, Fig. 9, page 13.....	38
Εικόνα 18: Η τεχνική Voronoy της μεταμόσχευσης νεφρού. Ανακτήθηκε από: Langer R. The History of the First Kidney Transplantation – A European Overview. Semmelweis Press and Multimedia Studio Budapest, 2019, Fig. 2. page 15.....	45
Εικόνα 19: Η πρώτη μεταμόσχευση νεφρού από τους Dr. Richard Lawler, Dr. James West και Dr. Raymond Murphy στο Little Company of Mary Hospital, Evergreen Park, IL. Ανακτήθηκε από: Langer R. The History of the First Kidney Transplantation – A European Overview. Semmelweis Press and Multimedia Studio Budapest, 2019, Fig. 1. page 19.....	47
Εικόνα 20: Χειρουργικά εργαλεία από τον ναό του Ασκληπιού στην Επίδαυρο. Ανακτήθηκε από: Langer R. The History of the First Kidney Transplantation – A European Overview. Semmelweis Press and Multimedia Studio Budapest, 2019, Fig. 2. page 111.....	50
Εικόνα 21: Δοκιμή “Third – Man – Test”. Ανακτήθηκε από: Langer R. The History of the First Kidney Transplantation – A European Overview. Semmelweis Press and Multimedia Studio Budapest, 2019, Fig. 3. page 28.....	53

Πίνακες

Πίνακας 1: Αποτελέσματα ασθενών σε λίστα αναμονής για μεταμόσχευση (καρδιά, πνεύμονας, ήπαρ, νεφροί, πάγκρεας). Ανακτήθηκε από: Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. Br J Anaesth. 2012 Jan;108 Suppl 1:i29-42, Table 1, page i33.....	12
Πίνακας 2: Χρονοδιάγραμμα μεταμόσχευσης οργάνων. Ανακτήθηκε από: Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. Squifflet JP. The History of Kidney Transplantation: Past, Present and Future (With special references to the Belgian History). Intechopen, 2011, Table 1, page 6.....	22
Πίνακας 3: Χρονοδιάγραμμα διασταύρωσης ιστών και ανοσολογίας μεταμοσχεύσεων. Ανακτήθηκε από: Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. Squifflet JP. The History of Kidney Transplantation: Past, Present and Future (With special references to the Belgian History). Intechopen, 2011, Table 2, page 14.....	40
Πίνακας 4: Χρονοδιάγραμμα ανοσοκαταστολής στη μεταμόσχευση. Ανακτήθηκε από: Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. Squifflet JP. The History of Kidney Transplantation: Past, Present and Future (With special references to the Belgian History). Intechopen, 2011, Table 3, page 15.....	41

Συντομογραφίες

6 – MP	6 – Mercapto – Purine
Ab	Antibodies
ACTH	Adrenocorticotropic Hormone
ALG	Anti – Lymphocyte Globulin
AVF	Arteriovenous Fistula
AZA	Azathioprine
BMI	Body Mass Index
BUN	Blood Urea Nitrogen
CGN	Chronic Glomerulonephritis
CsA	Cyclosporine
DCD	Donate after Circulatory Death
DSA	Donor Specific Antibodies
EBV	Epstein – Barr Virus
ECD	Extended Criteria Donors
ESRD	End – Stage Renal Disease
HLA	Human Leukocyte Antigen
HPV	Human Papilloma Virus
IL – 2	Interleukin – 2
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation
IVC	Inferior Vena Cava
MHC	Major Histocompatibility Comple
MMF	Mycophenolate Mofetil
NIH	National Institute of Health
PERVs	Porcine Endogenous Retroviruses
Sir	Sirolimus
Tac	Tacrolimus
TBI	Total Body Irradiation
Tregs	T regulatory cells
UW	University of Wisconsin

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	iv
Abstract.....	v
Εικόνες.....	vi
Πίνακες.....	viii
Συντομογραφίες.....	ix
Εισαγωγή.....	1
Κεφάλαιο 1 ^ο : Μεταμόσχευση οργάνων – Ιστορική προοπτική και τρέχουσα πρακτική.....	5
1.1 Σύντομο ιστορικό μεταμόσχευσης.....	5
1.1.1 Μεταμόσχευση νεφρού.....	5
1.1.2 Μεταμόσχευση ήπατος.....	6
1.1.3 Μεταμόσχευση καρδιάς.....	7
1.1.4 Μεταμόσχευση πνεύμονα.....	7
1.2 Ανοσοκαταστολή.....	8
1.2.1 Ιστορικό υπόβαθρο.....	8
1.2.2 Σύγχρονη ανοσοκαταστολή.....	8
1.2.3 Επαγωγική θεραπεία.....	9
1.2.4 Ανοσοκατασταλτικά σχήματα.....	10
1.2.5 Επιπλοκές.....	10
1.3 Τάσεις στη δωρεά οργάνων.....	11
1.3.1 Θάνατος εν αναμονή μεταμόσχευσης.....	11
1.3.2 Ζώντες δότες.....	12
1.3.3 Ξενομεταμόσχευση.....	13
1.4 Κλινικά αποτελέσματα στη μεταμόσχευση οργάνων.....	14
1.4.1 Μεταμόσχευση νεφρού.....	14
1.4.2 Μεταμόσχευση παγκρέατος.....	15
1.4.3 Μεταμόσχευση ήπατος.....	16
1.4.4 Μεταμόσχευση καρδιάς.....	17
1.4.5 Μεταμόσχευση πνεύμονα.....	19
Κεφάλαιο 2 ^ο : Ιστορία της μεταμόσχευσης νεφρού.....	21
2.1 Η προϊστορία της μεταμόσχευσης νεφρού.....	21
2.2 Πρωτοπόροι των μοσχευμάτων νεφρού.....	27
2.3 Μη – τροποποιημένα μοσχεύματα νεφρού ζώων και ανθρώπων.....	29
2.4 Οι πρώτες επιτυχείς μεταμοσχεύσεις νεφρού στους ανθρώπους.....	31

2.5 Προμήθεια και συντήρηση οργάνων.....	37
2.6 Διασταύρωση ιστοσυμβατότητας.....	39
2.7 Η έννοια της ανοσοκαταστολής και η ανάγκη για φαρμακολογικούς παράγοντες στη μεταμόσχευση.....	40
Κεφάλαιο 3^ο: Η πρώτη μεταμόσχευση νεφρού σε διάφορες Ευρωπαϊκές Χώρες.....	44
3.1 Ουκρανία.....	44
3.2 Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής.....	46
3.3 Γερμανία.....	49
3.4 Ελλάδα.....	49
3.5 Γαλλία.....	51
3.6 Νορβηγία.....	52
3.7 Ισπανία.....	54
Επίλογος.....	55
Βιβλιογραφία.....	56

Εισαγωγή

Η μεταμόσχευση ανθρώπινου νεφρού είναι μια διεπιστημονική επιστήμη. Όπως και με άλλους τομείς της ιατρικής, η μεταμόσχευση νεφρού θεωρήθηκε αρχικά ως «αδύνατη» αλλά τελικά κατέστη μια σωτήρια θεραπεία. Ένα μοναδικό χαρακτηριστικό της μεταμόσχευσης νεφρού προκύπτει από τη σχέση μεταξύ των δοτών και των ληπτών: οι δότες δίνουν χωρίς ανταμοιβές και οι λήπτες λαμβάνουν χωρίς να ξεχνούν (Tansisattamo, Maggiore and Piccoli, 2022).

Το εξαιρετικό σύγχρονο έπος της μεταμόσχευσης ξεκίνησε το 1949 όταν ο Sir Frank Macfarlane Burnet, του οποίου η έρευνα επικεντρώθηκε στα βακτήρια και τους ιούς, πρότεινε μια θεωρία για τη διάκριση μεταξύ του εγγενούς και του ξένου ιστού, που είναι επίκτητη, αλλά όχι κληρονομική, κατά το εμβρυϊκό στάδιο (Sir Frank Macfarlane Burnet – Nobel Lecture, 2022). Αυτή η θεωρία κέντρισε το ενδιαφέρον του Dr. Peter Medawar, ο οποίος αρχικά σπούδασε ζωολογία και άρχισε να ενδιαφέρεται για την έρευνα σε τομείς της βιολογίας που σχετίζονται με την ιατρική. Το κομβικό έργο του στον τομέα της ανοσίας στην μεταμόσχευση ξεκίνησε κατά τη διάρκεια του Δεύτερου Παγκόσμιου Πολέμου όταν το Συμβούλιο Ιατρικών Ερευνών του ζήτησε να βρεθούν οι λόγοι για την αποτυχία των μοσχευμάτων δέρματος μεταξύ των ανθρώπων δοτών και των ληπτών. Το 1947, σε συνεργασία με τον Dr. Rupert Everett Billingham, ο Dr. Medawar χρησιμοποίησε μοσχεύματα δέρματος για τη διάκριση μεταξύ των μονοζυγωτικών και των διζυγωτικών διδύμων σε βοοειδή και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η «ενεργός επίκτητη ανοχή» των ομοιομοσχευμάτων θα μπορούσε να αναπαραχθεί τεχνητά. Ως εκ τούτου, ο Dr. Medawar όρισε την ανοσολογική ανοχή ως *«μια κατάσταση μη – αντιδραστικότητας σε μία ουσία που κανονικά αναμένεται να διεγείρει μια ανοσολογική απόκριση»* (Tansisattamo, Maggiore and Piccoli, 2022).

Το 1951, ο Dr. Medawar μεταμόσχευσε με επιτυχία ιστό μεταξύ δύο εμβρύων ποντικών. Αυτά τα εκπληκτικά έργα από τους Burnet και Medawar απέδειξαν ότι η ανθρώπινη ανοσία προστατεύει από μικροοργανισμούς και απορρίπτει ξένους ιστούς. Το 1960, οι Dr. Burnet και Medawar τιμήθηκαν με το Βραβείο Νόμπελ Φυσιολογίας ή Ιατρικής για τις εργασίες τους στην ανοσολογική ανοχή (Peter Medawar – Nobel Lecture, 2022).

Η επιστήμη των μεταμοσχεύσεων εξελίχθηκε από τον Dr. Joseph E. Murray, πλαστικό χειρουργό, ο οποίος φρόντιζε ασθενείς που έπασχαν από εγκαύματα και παρατήρησε μικρότερους χρόνους απόρριψης από τον αναμενόμενο σε ορισμένους ασθενείς, με λίπτες μοσχευμάτων δέρματος από μη – συγγενείς δότες. Ως αποτέλεσμα της εργασίας του στον τομέα της μεταμόσχευσης, η πρώτη επιτυχημένη μεταμόσχευση ανθρώπινου νεφρού (μεταμόσχευση νεφρού από ζώντα δότη μεταξύ πανομοιότυπων διδύμων) πραγματοποιήθηκε στις 23 Δεκέμβριο του 1954 στο Peter Bent Brigham Hospital (αργότερα, Brigham and Women's Hospital) στη Βοστώνη της Μασαχουσέτης (Harrison, Merrill and Murray, 1956). Ο Dr. Murray τιμήθηκε με το Νόμπελ Βραβείο το 1990 (Tansisattamo, Maggiore and Piccoli, 2022).

Μια περαιτέρω σημαντική ανακάλυψη αποδίδεται στον Dr. Paul Terazaki, ο οποίος απέκτησε διδακτορικό στη ζωολογία, το 1950, και ξεκίνησε τη δική του έρευνα στη μεταμόσχευση μελετώντας τις μεταμοσχεύσεις δέρματος σε νεογέννητους νεοσσούς. Έπειτα έγινε ερευνητής στο εργαστήριο του Dr. Medawar, το 1957 – 1958. Αρχικά μελέτησε τον ρόλο των αντισωμάτων σε μεταμοσχεύσεις σε κοτόπουλα, στη συνέχεια σε ποντίκια και κουνέλια, και τελικά επέκτεινε την εργασία του στους ανθρώπους, το 1963. Το 1964 δημιούργησε τη δοκιμή μικροκυτταροτοξικότητας, η οποία κατέστη διεθνής πρότυπη δοκιμή, το 1970. Σε συνεργασία με άλλους συναδέλφους, ο Dr. Terasaki ξεκίνησε ένα μητρώο μεταμοσχεύσεων νεφρού, το οποίο έγινε το τρέχον “United Network for Organ Sharing Registry”. Η ανακάλυψη του Dr. Terazaki σχετικά με το ρόλο των αντισωμάτων στη μεταμόσχευση και στην επιβίωση του αλλομοσχεύματος νεφρού ήταν η βάση της σύγχρονης ανοσολογίας των μεταμοσχεύσεων, που τώρα περιλαμβάνει και την μετά – μεταμοσχευτική παρακολούθηση ειδικών αντισωμάτων έναντι των ανθρώπινων λευκοκυτταρικών αντιγόνων του δότη. Η εργασία του επέτρεψε να ξεπεραστούν τα πρώτα εμπόδια στη μακροχρόνια επιτυχία των μεταμοσχεύσεων νεφρών και άλλων οργάνων (Tansisattamo, Maggiore and Piccoli, 2022).

Η ταυτόχρονη ανάπτυξη των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων συνέβαλε στον ίδιο στόχο. Ο Dr. Thomas Earl Starzl ανέπτυξε την ανασοκαταστολή με βάση την αζαθειοπρίνη και τα κορτικοστεροειδή και εισήγαγε την αντι – λεμφοκυτταρική σφαιρίνη. Το 1963, έδειξε ότι η έγκαιρη προσθήκη κορτικοστεροειδών στην αζαθειοπρίνη θα μπορούσε να αναστρέψει την απόρριψη του οργάνου. Την ίδια χρονιά εκτέλεσε την πρώτη μεταμόσχευση ήπατος. Ο Hans

Peter Frey, ο οποίος εργαζόταν για την εταιρεία Sandoz στη Νορβηγία, το 1969, με την εισαγωγή της κυκλοσπορίνης στην κλινική πρακτική, το 1979, συνέβαλε στην σημαντική βελτίωση των αποτελεσμάτων της μεταμόσχευσης νεφρού. Ο Dr. Starzl ήταν ένας από τους πρώτους γιατρούς που χρησιμοποίησαν την κυκλοσπορίνη σε μεταμοσχεύσεις σε ανθρώπους και ήταν ένας από τους υποστηρικτές της χρήσης της τακρόλιμους, ενός νεότερου και πιο αποτελεσματικού αναστολέα καλσινευρίνης, που οδήγησε όχι μόνο σε περαιτέρω βελτίωση των αποτελεσμάτων, ειδικά βραχυπρόθεσμα, αλλά και στη διεύρυνση των ενδείξεων για μεταμόσχευση νεφρού. Λόγω της εργασίας του ως χειρουργός και ιατρός – επιστήμονας, ο Dr. Starzl αναγνωρίστηκε ως ο «Πατέρας της Μεταμόσχευσης» (Eghtesad and Fung, 2017).

Ωστόσο, τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα έχουν βελτιωθεί σε μικρότερο βαθμό. Συμβάλλοντας παράγοντες που επηρεάζουν τα μακροχρόνια αποτελέσματα του αλλομοσχεύματος νεφρού περιλαμβάνουν τη χρόνια δυσλειτουργία του αλλομοσχεύματος, η οποία σχετίζεται με την αυξημένη αποδοχή νεφρών από ηλικιωμένους δότες ή της υποβέλτιστης ποιότητάς τους. Αυτή η επιλογή είναι απαραίτητη λόγω της έλλειψης οργάνων, ενόψει του αυξημένου αριθμού των υποψηφίων για μεταμόσχευση, συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων ή των ασθενών με ηλικία αυξημένου κινδύνου αποτυχίας του μοσχεύματος λόγω επαναμεταμόσχευσης (Tansisattamo, Maggiore and Piccoli, 2022).

Βασικές συνθήκες, συμπεριλαμβανομένης της μεγάλης ηλικίας, του ανεπαρκούς ελέγχου της χρόνιας – μεσολαβούμενης από αντισώματα – απόρριψης και της χρόνιας νεφροτοξικότητας των αναστολέων καλσινευρίνης συμβάλλουν στην μικρότερη διάρκεια ζωής των μεταμοσχευμένων νεφρών. Για να μετριαστεί η αρνητική επίδραση των αναστολέων καλσινευρίνης, τις τελευταίες δύο δεκαετίες έχουν μελετηθεί νέες προσεγγίσεις για τη βελτίωση της μακροπρόθεσμης λειτουργίας του αλλομοσχεύματος νεφρού και της επιβίωσης του ασθενή. Η ιδανική στρατηγική θα ήταν η απόσυρση των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων με επαγωγή ανοχής, επιτυγχάνοντας τελικά τον στόχο “One Organ for Life” (Tansisattamo, Maggiore and Piccoli, 2022).

Οι αυξημένες απαιτήσεις απαντώνται εν μέρει από τη χρήση των «οριακών οργάνων», όπως αυτά από ηλικιωμένους δότες και δότες μετά από καρδιοκυκλοφορικό θάνατο, ή με ηπατίτιδα – C και HIV – λοίμωξη. Η τεχνολογική ανάπτυξη για την ανάκτηση των «οριακών οργάνων» που διαφορετικά θα απορρίπτονταν ήταν εξαιρετική. Η υποθερμική συσκευή αιμάτωσης ήταν σημαντική βελτίωση και, στο εγγύς μέλλον, η νορμοθερμική συσκευή αιμάτωσης μπορεί να

γίνει «εργαλείο ανάνηψης» που να προάγει την επισκευή των ιστών και να αποτρέπει τη βλάβη ισχαιμίας – επαναιμάτωσης (Tansisattamo, Maggiore and Piccoli, 2022).

Κεφάλαιο 1^ο: Μεταμόσχευση οργάνων – Ιστορική προοπτική και τρέχουσα πρακτική

1.1 Σύντομο ιστορικό μεταμόσχευσης

1.1.1 Μεταμόσχευση νεφρού

Από τότε που ο Jaboulay και ο Carrel ανέπτυξαν τις τεχνικές που απαιτούνταν για την εκτέλεση αγγειακών αναστομώνσεων, υπήρξε μια επιθυμία για θεραπεία της ανεπάρκειας οργάνων με μεταμόσχευση. Το 1906, ο Jaboulay ήταν ο πρώτος που επιχείρησε μεταμόσχευση νεφρού σε δύο ζώα (ένα γουρούνι και μία κατσίκα) με νεφρική ανεπάρκεια (Morris, 2004). Από κοινού, οι δύο μεταμοσχεύσεις απέτυχαν και τα ζώα πέθαναν. Εκείνη την εποχή, δεν υπήρχε εναλλακτική λύση στο θάνατο εάν αναπτυσσόταν νεφρική ανεπάρκεια, και αναμένονταν άλλα 38 χρόνια για την εφεύρεση του πρώτου μηχανήματος αιμοκάθαρσης. Η πρώτη χρήση μοσχεύματος ανθρώπινου νεφρού έγινε το 1936 όταν ο Yu Yu Voronoy, Ουκρανός χειρουργός που εργαζόταν στο Κίεβο, ήταν ο πρώτος που επιχείρησε μία σειρά από έξι μεταμοσχεύσεις για τη θεραπεία ασθενών που πέθαιναν από οξεία νεφρική ανεπάρκεια, δευτερογενή σε δηλητηρίαση από υδράργυρο. Όλες οι μεταμοσχεύσεις απέτυχαν, σε μεγάλο βαθμό λόγω αποτυχίας της εκτίμησης της βλαπτικής επίδρασης της θερμής ισχαιμίας (ο πρώτος νεφρός ανακτήθηκε 6 ώρες μετά τον θάνατο του δότη) (Watson and Dark, 2012).

Ένας περιορισμός στη μεταμόσχευση τότε, όπως και τώρα, ήταν η έλλειψη κατάλληλων δοτών οργάνων. Οι αρχικοί πρωτοπόροι είχαν χρησιμοποιήσει όργανα ζώων ή όργανα από αποθανόντες ανθρώπους. Τη δεκαετία του 1950, έγινε αντιληπτή η ανάγκη αποφυγής της εκτεταμένης ισχαιμικής βλάβης και άρχισαν να χρησιμοποιούνται νεφροί από ζώντες δότες. Ορισμένα από αυτά προέρχονταν από συγγενείς του λήπτη, ενώ άλλα προέρχονταν από μη – σχετικούς ασθενείς. Η χειρουργική τεχνική χρειαζόταν επίσης βελτίωση. Ενώ η εμφύτευση ενός νεφρού μέσω των αγγείων του μηρού ή του βραχίονα μπορεί να ήταν τεχνικά απλή, και πιθανό επαρκής για τη βραχυπρόθεσμη θεραπεία της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, δεν ήταν μια ρεαλιστική λύση μακροπρόθεσμα. Η λύση ήρθε από τη Γαλλία, το 1951, και ενέπλεκε την εμφύτευση του νεφρού εξωπεριτοναϊκά σε λαγόνιο βόθρο, όπου τα έξω λαγόνια αγγεία ήταν εύκολα προσβάσιμα και η ουροδόχος κύστη ήταν εύκολα προσβάσιμη για αναστόμωση στον ουρητήρα του δότη. Αυτή είναι η τεχνική χρησιμοποιείται ακόμα και σήμερα (Watson and Dark, 2012).

Έχοντας ξεπεράσει τα τεχνικά ζητήματα της αγγειακής αναστόμωσης και της εμφύτευσης του νεφρού, παρέμεινε το πρόβλημα της ανοσολογικής απόκρισης. Η μελέτη του Medawar κατά τη διάρκεια και μετά το Δεύτερο Παγκόσμιο Πόλεμο σχετικά με την απόρριψη μοσχευμάτων δέρματος έδειξε την ισχύ του ανοσοποιητικού συστήματος (Gibson and Medawar, 1943). Εκείνη την εποχή, προσπάθειες για τον έλεγχο του ανοσοποιητικού συστήματος με τη χρήση ακτινοβολίας είχαν αποδειχθεί είτε αναποτελεσματικές είτε θανατηφόρες. Η πρώτη επιτυχημένη μεταμόσχευση νεφρού πραγματοποιήθηκε από την ομάδα του Joseph Murray μεταξύ δύο πανομοιότυπων διδύμων (με πλήρη αποφυγή της ανοσολογικής απόκρισης). Στη συνέχεια ακολούθησε μια σειρά από μεταμοσχεύσεις πανομοιότυπων διδύμων σε ολόκληρο τον κόσμο (Merrill et al., 1956).

1.1.2 Μεταμόσχευση ήπατος

Η επιτυχία στην κλινική μεταμόσχευση ήπατος χρειάστηκε περισσότερο χρόνο για να επιτευχθεί, σε σύγκριση με τη μεταμόσχευση νεφρού. Ο λήπτης ήταν συνήθως πολύ πιο άρρωστος από έναν λήπτη μοσχεύματος νεφρού, με την επέμβαση να αντιπροσωπεύει ένα πιο τρομερό εγχείρημα που συνήθως εκτελούνταν παρουσία σημαντικής διαταραχής της πήξης. Οι πρώτες προσπάθειες μεταμόσχευσης ήπατος που πραγματοποιήθηκαν το 1963 από το Starzl στο Denver ήταν ανεπιτυχείς, αλλά μετά από μετακόμισή του στο Pittsburgh, το 1967, τα αποτελέσματά του βελτιώθηκαν (Starzl et al., 1964). Η πρώτη μεταμόσχευση στην Ευρώπη πραγματοποιήθηκε από τον Calne στο Cambridge την επόμενη χρονιά (Calne et al., 1968).

Ο Starzl είχε προηγηθεί των κλινικών του προσπαθειών με εκτενείς εργασίες σε ζώα, κατά την οποία εντόπισε την ανάγκη ψύξης του ήπατος πριν από τη μεταμόσχευση και τη διατήρηση της φλεβικής επιστροφής στην καρδιά χρησιμοποιώντας φλεβοφλεβική παράκαμψη για την παροχέτευση του αίματος από την κάτω κοίλη φλέβα (Inferior Vena Cava, IVC) και την πυλαία κυκλοφορία στην άνω κοίλη φλέβα. Παρά αυτές τις καινοτομίες, πέρασαν άλλες δύο δεκαετίες, με βελτιώσεις στην επιλογή του ασθενή, στην περιεγχειρητική διαχείριση και στην μετεγχειρητική ανοσοκαταστολή, πριν από την στιγμή που η μεταμόσχευση ήπατος θα μπορούσε να θεωρηθεί επιτυχής θεραπεία για ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (Watson and Dark, 2012).

1.1.3 Μεταμόσχευση καρδιάς

Πρωτοπόρος στη μεταμόσχευση καρδιάς ήταν ο Αμερικανός χειρουργός Norman Shumway που εργαζόταν στο Palo Alto. Μια σειρά από πειράματα σε ζώα του είχαν δώσει τη δυνατότητα να διερευνήσει μία επεμβατική στρατηγική, η οποία περιλάμβανε την ψύξη της καρδιάς και την απομάκρυνση μέρους των κόλπων *in situ* για τη μείωση του αριθμού των απαιτούμενων αναστομώνσεων (Dong et al., 1965). Ωστόσο, ήταν ο Christiaan Barnard, που εργαζόταν στην Cape Town και επισκέφτηκε τη μονάδα του Shumway, ο οποίος πραγματοποίησε την πρώτη μεταμόσχευση ανθρώπινης καρδιάς το 1967 (Barnard, 1968). Το επόμενο έτος, την ίδια μέρα που ο Calne πραγματοποίησε την πρώτη μεταμόσχευση ήπατος στο Ηνωμένο Βασίλειο, ο Ross πραγματοποίησε την πρώτη μεταμόσχευση καρδιάς, στο National Heart Hospital του Λονδίνου (Ross, 1968). Κατά τη διάρκεια των 12 μηνών μετά τη μεταμόσχευση του Barnard, πραγματοποιήθηκαν περισσότερες από 100 μεταμοσχεύσεις σε διάφορα κέντρα σε ολόκληρο τον κόσμο. Τα αποτελέσματα ήταν πολύ φτωχά, με ελάχιστους ασθενείς να επιβιώνουν και να παίρνουν εξιτήριο από το νοσοκομείο (Watson and Dark, 2012).

Την επόμενη δεκαετία, μόνο η ομάδα του Shumway και του Cabrol στο Παρίσι παρέμειναν ενεργές. Μία βασική πρόοδος ήταν η εισαγωγή της βιοψίας του ενδομυοκαρδίου από τον Caves το 1973 και η ταξινόμηση της ιστολογικής απόρριψης από τον Billingham (Caves et al., 1974). Μόνο με την εισαγωγή της κυκλοσπορίνης στις αρχές της δεκαετίας του 1980 η μεταμόσχευση καρδιάς βρήκε ευρεία εξάπλωση. Σύμφωνα με το Μητρώο της Διεθνούς Εταιρείας για τη Μεταμόσχευση Καρδιάς και Πνεύμονα (International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT) μέχρι το 1986 πραγματοποιούνταν περισσότερες από 2.000 διαδικασίες ετησίως. Μια δεκαετία αργότερα, ο αριθμός υπερδιπλασιάστηκε, αν και στη συνέχεια υπήρξε μία πτώση από αυτή την κορυφή σε ολόκληρο τον κόσμο (Stehlik et al., 2010).

1.1.4 Μεταμόσχευση πνεύμονα

Η πρώτη μεταμόσχευση πνεύμονα πραγματοποιήθηκε από τον Hardy, το 1964. Αν και ο ασθενής πέθανε από νεφρική ανεπάρκεια 3 εβδομάδες αργότερα, η περίπτωση ήταν αξιοσημείωτη επειδή ο πνεύμονας δωρήθηκε μετά από κυκλοφορικό θάνατο (Donate after Circulatory Death, CDC) και η πρόιμη λειτουργία του πνεύμονα ήταν άριστη (Hardy et al., 1963). Η πρόοδος τα επόμενα 15 χρόνια παρακολούθηκε με επιπλοκές επούλωσης των αεραγωγών και αυξημένη θνησιμότητα

(ο μεγαλύτερος επιζών, ο Derom στο Βέλγιο, έζησε μόνο 6 μήνες). Ο Reitz και οι συνεργάτες του (1982) πραγματοποίησαν την πρώτη επιτυχημένη μεταμόσχευση καρδιάς – πνεύμονα το 1981 και η ομάδα του Toronto πέτυχε επιτυχημένη μεταμόσχευση πνεύμονα λίγα χρόνια αργότερα (Reitz et al., 1982).

1.2 Ανοσοκαταστολή

1.2.1 Ιστορικό υπόβαθρο

Στη δεκαετία του 1950, η επιτυχία στη μεταμόσχευση μυελού των οστών μεταξύ αδερφών είχε επιτευχθεί χρησιμοποιώντας ολική ακτινοβολία σώματος (Total Body Irradiation, TBI) (Mathe, Thomas and Ferrebee, 1959) και για λίγο, αυτό επιδιώχθηκε και στη μεταμόσχευση νεφρού αλλά με μικρή επιτυχία (Hamburger et al., 1959; Merrill et al., 1960). Η πραγματική ανακάλυψη ήρθε με την εισαγωγή της χημικής ανοσοκαταστολής που θα μπορούσε να καταστείλει επαρκώς το ανοσοποιητικό σύστημα για να επιτραπεί η εμφύτευση του μοσχεύματος, ενώ ταυτόχρονα θα ήταν κατάλληλα εξειδικευμένη έτσι ώστε να διατηρεί άθικτες άλλες προστατευτικές ανοσοαποκρίσεις. Ο πρώτος επιτυχημένος παράγοντας ήταν η αζαθειοπρίνη, ένα ανάλογο πουρίνης και λιγότερο τοξικό παράγωγο της 6 – μερκαπτοπουρίνης, η οποία αποδείχθηκε αποτελεσματική στη μακροχρόνια επιβίωση μοσχευμάτων νεφρού από σκύλο (Calne, 1961). Η αζαθειοπρίνη πιστεύεται ότι δρα αναστέλλοντας την αντιγραφή του DNA και έτσι μπλοκάροντας τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων. Σε συνδυασμό με τη πρεδνιζολόνη, η αζαθειοπρίνη επέτρεψε τη μεταμόσχευση μη – συγγενή δότη νεφρού, ένα σημαντικό επίτευγμα σε μια εποχή που η θεραπεία κάθαρσης ήταν ακόμη στα σπάργανα και η νεφρική ανεπάρκεια ήταν συνήθως θανατηφόρα (Watson and Dark, 2012).

1.2.2 Σύγχρονη ανοσοκαταστολή

Η σύγχρονη ανοσοκαταστολή περιλαμβάνει την κυκλοσπορίνη, την τακρόλιμους, το σερόλιμους και το εβερόλιμους (θηλαστικός στόχος του αναστολέα ραπαμυκίνης) (Watson and Dark, 2012).

1.2.3 Επαγωγική θεραπεία

Η ανοσοκαταστολή είναι απαραίτητη για όσο διάστημα λειτουργεί το μόσχευμα· αν σταματήσει, τότε επέρχεται απόρριψη και το μόσχευμα χάνεται. Ωστόσο, η ένταση της ανοσοκαταστολής δεν είναι σταθερή. Υψηλά επίπεδα ανοσοκαταστολής απαιτούνται σύντομα μετά τη μεταμόσχευση, αλλά στη συνέχεια οι δόσεις μπορούν να μειωθούν σε χαμηλότερα επίπεδα συντήρησης. Η ανοσοκαταστολή σε αυτή την αρχική περίοδο μετά τη μεταμόσχευση συχνά ενισχύεται με τη χρήση ενός βιολογικού παράγοντα, όπως ένα μονοκλωνικό ή πολυκλωνικό αντίσωμα, πολλά από τα οποία μπορεί να ξεκινήσουν διεγχειρητικά ή να χορηγηθούν αμέσως πριν τη χειρουργική επέμβαση. Ιστορικά, αρχικά χρησιμοποιούνταν αντι – λεμφοκυτταρική σφαιρίνη, που παράγονταν με ενοφθαλμισμό αλόγων ή κουνελιών με ανθρώπινα θυμοκύτταρα και λεμφοκύτταρα, αλλά πλέον προκύπτει σε μεγάλο βαθμό από μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν συγκεκριμένα υποσύνολα λεμφοκυττάρων (Watson and Dark, 2012).

Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι η basiliximab, ένα χμαιοκλικό μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του αντιγόνου CD25 στην άλφα αλυσίδα του υποδοχέα ιντερλευκίνης – 2, που εκφράζεται μόνο σε ενεργοποιημένα Τ κύτταρα. Η basiliximab επομένως στοχεύει μόνο ενεργοποιημένα Τ κύτταρα, που στο πλαίσιο της μεταμόσχευσης, είναι τα μόνα που εμπλέκονται στην αλλοαναγνώριση και στην έναρξη μιας ανοσολογικής απόκρισης. Έχει αποδειχθεί ότι η basiliximab μειώνει σημαντικά την συχνότητα απόρριψης του μοσχεύματος, αν και δεν είναι σαφές εάν επηρεάζει τη μακροπρόθεσμη επιβίωση. Η alemtuzumab είναι ένα άλλο μονοκλωνικό αντίσωμα που χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο και δρα μειώνοντας τα κυκλοφορούντα Τ και Β κύτταρα. Όπως και οι πολυκλωνικές αντί – λεμφοκυτταρικές σφαιρίνες, η πρώτη δόση της alemtuzumab σχετίζεται με μαζική κυτταρική λύση και απελευθέρωση των κυτοκινών που μπορούν να προκαλέσουν σοβαρή αιμοδυναμική αστάθεια, ειδικότερα εάν η χορήγηση λαμβάνει χώρα την περιεγχειρητική περίοδο. Αυτή η επίδραση μπορεί να μειωθεί με προηγούμενη χορήγηση στεροειδών και ενός αντιισταμινικού παράγοντα (Watson and Dark, 2012).

1.2.4 Ανοσοκατασταλτικά σχήματα

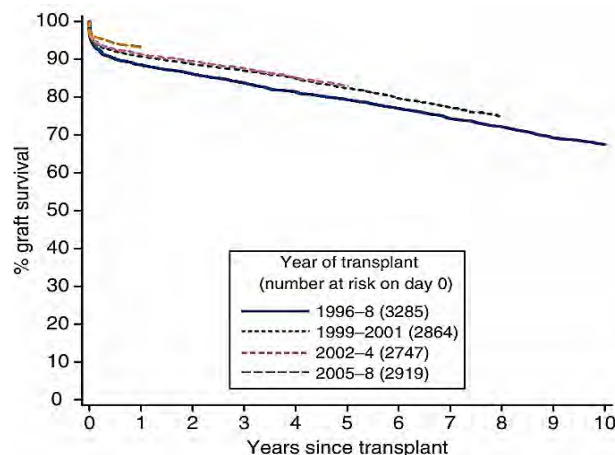
Η ανοσοκαταστολή χορηγείται συνήθως ως συνδυασμός παραγόντων με διαφορετικές θέσεις δράσης και διαφορετικό προφίλ παρενεργειών, ακολουθώντας παρόμοιες αρχές με τα αντιμικροβιακά και την αντί – νεοπλασματική χημειοθεραπεία. Το πιο κοινό σχήμα που χρησιμοποιείται σήμερα στη μεταμόσχευση νεφρού είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του CD25, όπως η basiliximab, ακολουθούμενο από έναν συνδυασμό τακρόλιμους, μυκοφαινολικού και στεροειδών. Το σχήμα ποικίλλει σύμφωνα με την αντιληπτή ανοσοκατασταλτική πρόκληση που θέτεται στο μόσχευμα, με πιο ισχυρή ανοσοκαταστολή να χρησιμοποιείται όταν ο αντιληπτός κίνδυνος απόρριψης είναι υψηλότερος. Ομοίως διαφορετικά όργανα και διαφορετικές ασθένειες απαιτούν διαφορετικά πρωτόκολλα (Ekberg et al., 2007).

1.2.5 Επιπλοκές

Εκτός από τις μεμονωμένες παρενέργειες του φαρμάκου, οι ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς έχουν υψηλότερο κίνδυνο μόλυνσης και κακοήθειας. Οι πιο κοινές λοιμώξεις συνήθως περιλαμβάνουν τους *pneumocystis jiroveci* και *cytomegalovirus*, αν και άλλα ασυνήθιστα παθογόνα, όπως ο *aspergillus*, είναι επίσης πιο συχνά σε λήπτες μοσχευμάτων. Στους ασθενείς χορηγείται συνήθως αντιμικροβιακή προφύλαξη για τους πρώτους 3 – 6 μήνες, μέχρι τη μείωση των επιδράσεων της ανοσοκαταστολής. Ενώ η επίπτωση όλων των κακοηθειών είναι υψηλότερη σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, αυτοί με πιθανή ιογενή αιτιολογία παρουσιάζουν πιο υψηλή. Ως εκ τούτου, το λέμφωμα μετά τη μεταμόσχευση λόγω του ιού Epstein – Barr (Epstein – Barr Virus, EBV) επηρεάζει περίπου το 2% των ληπτών και ο μη – μελανωματικός καρκίνος του δέρματος είναι ιδιαίτερα υψηλός όταν εμπλέκεται ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων (Human Papilloma Virus, HPV) (Collett et al., 2010).

1.3 Τάσεις στη δωρεά οργάνων

Από την έναρξη της μεταμόσχευσης, υπήρξε έλλειμμα στον αριθμό των κατάλληλων διαθέσιμων οργάνων δότη, και καθώς ο αριθμός των ασθενών στις λίστες αναμονής αυξάνονταν προοδευτικά, αυξάνονταν και ο αριθμός των ασθενών στους οποίους απαγορεύονταν η πρόσβαση στις λίστες αναμονής. Ασθενείς που θεωρούνταν κατάλληλοι για μεταμόσχευση θα έπρεπε να έχουν περισσότερες από 50% πιθανότητες 5ετούς επιβίωσης μετά την μεταμόσχευση, αν και η πραγματική επιβίωση του λήπτη μετά τη μεταμόσχευση όλων των τύπων οργάνων γενικότερα, και νεφρού ειδικότερα, ήταν πολύ καλύτερη (Εικόνα 1) (Byrne et al., 2010).



Εικόνα 1: Μακροχρόνια επιβίωση μοσχεύματος μετά από μεταμόσχευση νεφρού από αποθανόντες δότες. Ανακτήθηκε από: Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. Br J Anaesth. 2012 Jan;108 Suppl 1:i29-42, Fig 2(B), page i37

1.3.1 Θάνατος εν αναμονή μεταμόσχευσης

Ένας σημαντικός αριθμός ασθενών που τυγχάνει να βρίσκονται στην λίστα αναμονής μεταμόσχευσης πεθαίνουν ή αφαιρούνται από τη λίστα σε μεταγενέστερο χρόνο, συνήθως επειδή καθίστανται πολύ ακατάλληλοι για μεταμόσχευση (Πίνακας 1). Ως εκ τούτου, ενώ το 62% των ασθενών σε λίστα αναμονής για μεταμόσχευση καρδιάς θα υποβληθούν σε μεταμόσχευση εντός ενός έτους, το 12% θα πεθάνει και επιπλέον το 7% θα αφαιρεθεί από τη λίστα αναμονής την ίδια χρονιά. Η κατάσταση είναι χειρότερη για μεταμόσχευση πνεύμονα, όπου το 27% των ασθενών είτε θα πεθάνουν είτε θα αφαιρεθούν από τη λίστα αναμονής τον

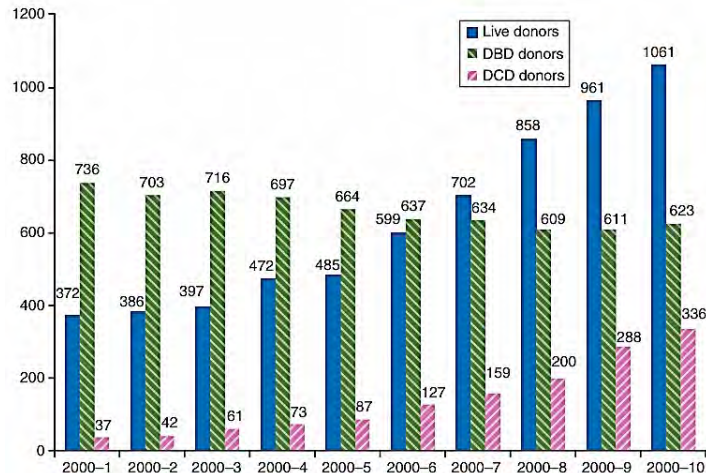
πρώτο χρόνο εισαγωγής, ενώ μόλις το 31% θα υποβληθούν σε μεταμόσχευση (Watson and Dark, 2012).

Πίνακας 1: Αποτελέσματα ασθενών σε λίστα αναμονής για μεταμόσχευση (καρδιά, πνεύμονας, ήπαρ, νεφροί, πάγκρεας). Ανακτήθηκε από: Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. Br J Anaesth. 2012 Jan;108 Suppl 1:i29-42, Table 1, page i33

Organ	Proportion of patients at 1 yr				Proportion of patients at 3 yr*			
	Transplanted (%)	Still waiting (%)	Died (%)	Removed (%)	Transplanted (%)	Still waiting (%)	Died (%)	Removed (%)
Heart	62	19	12	7	69	4	16	12
Lung	31	42	21	6	51	6	30	13
Liver	69	11	10	9	75	2	11	12
Kidney	25	71	2	2	47	41	7	5
Pancreas	64	30	3	3	78	12	3	7

1.3.2 Ζώντες δότες

Σε μια προσπάθεια αντιμετώπισης του διευρυνόμενου χάσματος μεταξύ της ζήτησης και της προσφοράς δοτών οργάνων, έχει σημειωθεί αύξηση του αριθμού των ζώντων δοτών (NHS Blood and Transplant, 2010). Ο αριθμός των αποθανόντων δοτών έχει αυξηθεί πρόσφατα, αλλά σε μεγάλο βαθμό μέσω της αύξησης των DCD δοτών, που έχει 10πλασιαστεί την τελευταία δεκαετία και πλέον περιλαμβάνει το ένα τρίτο όλων των αποθανόντων δοτών (Εικόνα 2) (Manara, Murphy and O' Callaghan, 2012). Εκτός από τις αυξήσεις στον αριθμό των DCD δοτών, έχει αυξηθεί η χρήση οργάνων από αποθανόντες δότες που προηγουμένως θεωρούνταν ακατάλληλοι. Για παράδειγμα, το ποσοστό των αποθανόντων δοτών που ήταν ηλικίας > 60 ετών έχει αυξηθεί από το 14% το 2000 – 2001 στο 26% το 2009 – 2010 και το ποσοστό των αποθανόντων δοτών με δείκτη μάζας σώματος (Body Mass Index, BMI) $\geq 30 \text{ kg m}^{-2}$ έχει αυξηθεί από 13% σε 24% κατά την ίδια περίοδο. Έχει γίνει επίσης μία μεταστροφή στις κοινές αιτίες θανάτου του δότη, με λιγότερους δότες να πεθαίνουν μετά από κρανιακή κάκωση και περισσότεροι μετά από ενδοκρανιακή αιμορραγία, τα όργανα των τελευταίων να συνδέονται με πιο δυσμενή αποτελέσματα μεταμόσχευσης. Οι λήπτες έχουν πλέον ορισμένες δύσκολες επιλογές: να απορρίψουν ένα όργανο που έχει σχετιζόμενους κινδύνους και να περιμένουν την πιθανότητα ενός καλύτερου, ενώ κινδυνεύουν να πεθάνουν εάν δεν υποβληθούν σε μεταμόσχευση, ή εναλλακτικά να δεχτούν το μόσχευμα θέτοντας τον εαυτό τους σε κίνδυνο θανάτου (Watson and Dark, 2012).



Εικόνα 2: Τάσεις στους δότες οργάνων. Αλλαγή στον αριθμό των διαφορετικών τύπων δωτών οργάνων τα τελευταία χρόνια. Πλέον υπάρχουν περισσότεροι ζώντες δότες, οι περισσότεροι από τους οποίους δίνουν μόνο ένα νεφρό. Ο αριθμός των DCD δωτών έχει εννεαπλασιαστεί τα τελευταία χρόνια. Ανακτήθηκε από:

Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. Br J Anaesth. 2012 Jan;108 Suppl 1:i29-42, Fig 1, page i33

1.3.3 Ξενομεταμόσχευση

Η χρήση οργάνων από ζώα έχει θεωρηθεί από καιρό μία λύση στην έλλειψη δωτών οργάνων. Παρά τις πολλές προσπάθειες, δεν υπάρχει ακόμη επιτυχές κλινικό πρόγραμμα ξενομεταμόσχευσης. Ο χοίρος θεωρείται από καιρό ένα πιθανό είδος για την παροχή οργάνων, δεδομένου του παρόμοιου μεγέθους των οργάνων του με τα ανθρώπινα όργανα, της σύντομης περιόδου κύησης, της παραγωγής πολλών απογόνων, της επιτυχούς εκτροφής του και της δυνατότητας γενετικού χειρισμού. Αν εξαιρεθούν τα προκύπτοντα ηθικά ζητήματα, υπάρχουν τρία κύρια εμπόδια για την επιτυχή ξενομεταμόσχευση: φυσιολογικά, μικροβιολογικά και ανοσολογικά. Η φυσιολογία του χοίρου και του ανθρώπου διαφέρει σε έναν αριθμό σημαντικών πτυχών. Υπάρχουν διαφορές στις πιέσεις αιμάτωσης των οργάνων και στις θερμοκρασίες του κορμού (η τελευταία είναι 39,8 °C στο χοίρο). Υπάρχουν επίσης διαφορές στη δομή και τη δραστηριότητα μιας ποικιλίας πρωτεϊνών, ιδιαίτερα εκείνων που εμπλέκονται στους καταρράκτες πήξης, συμπληρώματος και κυτταρικής ρύθμισης (Schmelzle, Schulte Esch and Robson, 2010). Η δεύτερη ανησυχία αφορά τη ζωνοσογόνο λοίμωξη, κυρίως από ενδογενείς ρετροϊούς των χοίρων (Porcine Endogenous Retroviruses, PERVs) (Scobie and Takeuchi, 2009) Αρκετοί PERVs έχουν ταυτοποιηθεί στο γονιδίωμα των χοίρων, μερικοί από τους οποίους έχει αποδειχθεί ότι μολύνουν ανθρώπινα κύτταρα σε καλλιέργεια. Η σημασία αυτών στην κλινική

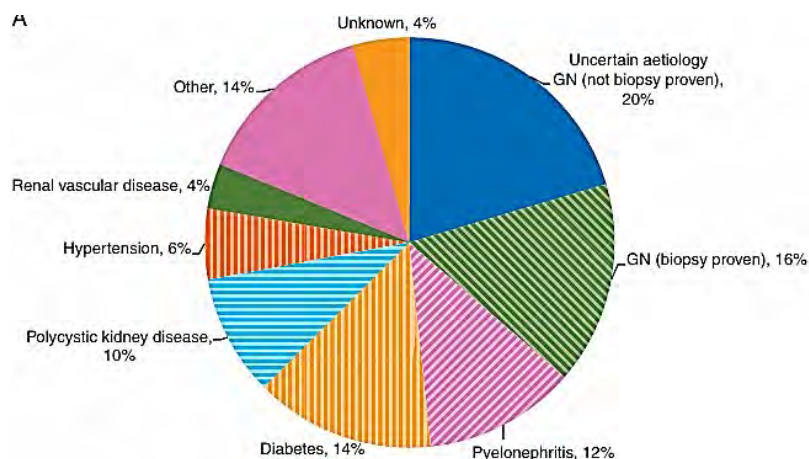
μεταμόσχευση ανοσοκατασταλμένου λήπτη είναι άγνωστη, αλλά είναι μια αιτία ανησυχίας. Η τρίτη πρόκληση είναι ανοσολογική. Ο γενετικός χειρισμός του ενδοθηλίου του χοίρου για την έκφραση ανθρώπινων ρυθμιστικών πρωτεϊνών του συμπληρώματος υπερνικά την άμεση απειλή της μεσολαβούμενης από αντισώματα υπεροξείας απόρριψης. Ωστόσο, υπάρχει η απειλή της επακόλουθης απόρριψης με τη μεσολάβηση κυττάρων πιο ανθεκτικών στο γενετικό χειρισμό (Le Bas – Bernardet and Blanche, 2009).

1.4 Κλινικά αποτελέσματα στη μεταμόσχευση οργάνων

Τα αποτελέσματα της μεταμόσχευσης όλων των συμπαγών οργάνων έχουν βελτιωθεί με την πάροδο του χρόνου παρά το γεγονός ότι χρησιμοποιούνται λιγότερο «ιδανικοί» δότες οργάνων. Πλέον, οι περισσότεροι δότες είναι μεγαλύτερης ηλικίας και συχνότερα δωρίζουν τα όργανά τους μετά από αυθόρμητο εγκεφαλοαγγειακό επεισόδιο, παρά μετά από μεμονωμένη τραυματική εγκεφαλική βλάβη (Watson and Dark, 2012).

1.4.1 Μεταμόσχευση νεφρού

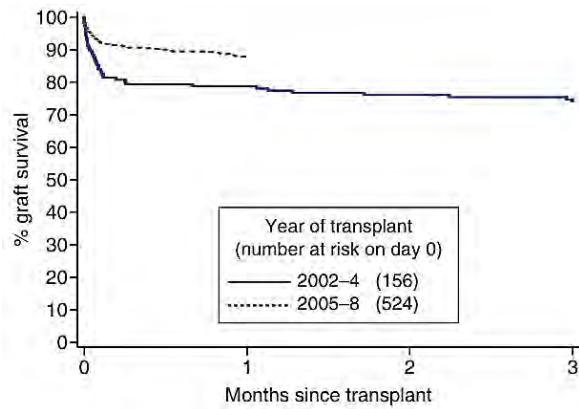
Υπάρχουν περίπου 22.000 ασθενείς στο Ηνωμένο Βασίλειο που ζουν με λειτουργικό μόσχευμα νεφρού και άλλοι 25.000 που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, εκ των οποίων οι 7.000 είναι στη λίστα αναμονής για μεταμόσχευση νεφρού. Η Εικόνα 3 απεικονίζει την υποκείμενη διάγνωση σε αυτούς τους ασθενείς, ενώ η Εικόνα 1 απεικονίζει τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα μετά από μεταμόσχευση νεφρού. Όπως φαίνεται για όλους τους τύπους των μεταμοσχεύσεων, υπάρχει μια αρχική ταχεία μείωση της επιβίωσης του μοσχεύματος (και του ασθενή) κατά τους πρώτους μήνες μετά τη μεταμόσχευση, με τον ρυθμό μετέπειτα να μειώνεται. Περίπου το 70% των μοσχευμάτων θα είναι λειτουργικά στα 10 χρόνια. Οι πρώιμες απώλειες μοσχεύματος περιλαμβάνουν τεχνικά προβλήματα, όπως αγγειακή θρόμβωση, καθώς και απώλειες λόγω απόρριψης. Οι καθυστερημένες απώλειες είναι συνήθως αποτέλεσμα συνδυασμού προ υπάρχουσας νόσου του δότη, υποτροπή της νόσου του λήπτη (για παράδειγμα, IgA νεφροπάθεια) και ανοσολογικής απόκρισης στο μόσχευμα (Byrne et al., 2010).



Εικόνα 3: Πρωτοπαθής νεφρική νόσος σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Ανακτήθηκε από: Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. Br J Anaesth. 2012 Jan;108 Suppl 1:i29-42, Fig 2(A), page i35

1.4.2 Μεταμόσχευση παγκρέατος

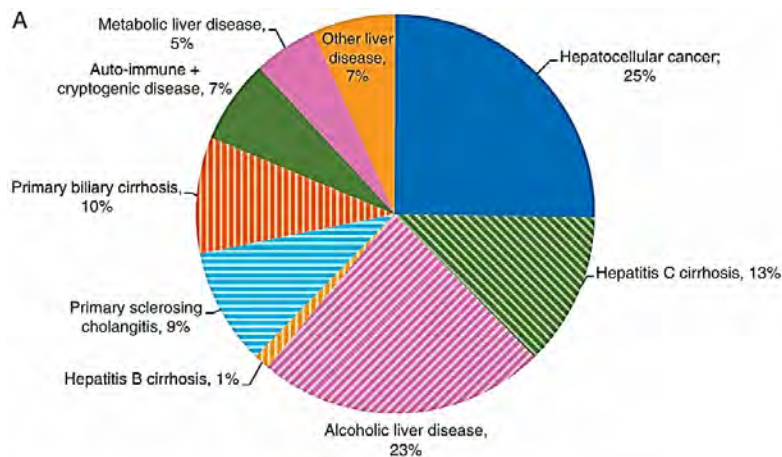
Οι περισσότερες μεταμοσχεύσεις παγκρέατος πραγματοποιούνται σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια που είτε απαιτούν (80%) είτε έχουν λάβει (15%) μεταμόσχευση νεφρού. Ο αριθμός των μεταμοσχεύσεων παγκρέατος έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια, με τα αποτελέσματά τους να βελτιώνονται, καθώς αυξάνεται η εμπειρία (Εικόνα 4). Ένα ποσοστό δοτών παγκρέατος υποβάλλονται σε επεξεργασία για εκχύλιση και μεταμόσχευση των νησιδίων του Langerhans. Αυτή η διαδικασία έχει το πλεονέκτημα της αποφυγής μιας σημαντικής χειρουργικής επέμβασης. Ωστόσο, η διαδικασία εκχύλισης, απομόνωσης και μεταμόσχευσης δεν είναι πολύ αποτελεσματική, με τους περισσότερους λήπτες να συνεχίζουν να απαιτούν ινσουλίνη, παρόλη τη βελτίωση των συμπτωμάτων τους (Watson and Dark, 2012).



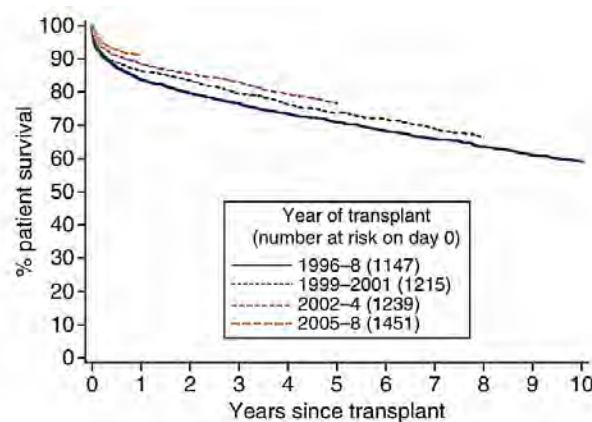
Εικόνα 4: Μακροχρόνια επιβίωση ενηλίκων ασθενών μετά από μεταμόσχευση παγκρέατος. Ανακτήθηκε από: Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. Br J Anaesth. 2012 Jan;108 Suppl 1:i29-42, Fig 3, page i35

1.4.3 Μεταμόσχευση ήπατος

Η πιο κοινή ένδειξη για μεταμόσχευση ήπατος είναι το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ηπάτωμα) λόγω κίρρωσης του ήπατος, κυρίως από τον ιό της ηπατίτιδας C (Εικόνα 5). Η αλκοολική ηπατική νόσος είναι η επόμενη πιο κοινή ένδειξη για μεταμόσχευση ήπατος. Τέλος, η αυτοάνοση νόσος αντιπροσωπεύει επίσης μία από τις άλλες ενδείξεις. Η ηπατίτιδα B, κάποτε κοινή ένδειξη για μεταμόσχευση, τώρα αντιπροσωπεύει μόνο το 1% των μεταμοσχεύσεων ήπατος, αντανακλώντας τον αντίκτυπο των νέων αντιικών θεραπειών για αυτή τη νόσο. Μετά από μη – επείγουσα μεταμόσχευση ήπατος, τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα είναι καλά (Εικόνα 6), με τη 10ετή επιβίωση των ασθενών να υπερβαίνει το 60 – 70% (Fowell and Nash, 2010).



Εικόνα 5: Ενδείξεις για εκλεκτική μεταμόσχευση ήπατος. Ανακτήθηκε από: Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. Br J Anaesth. 2012 Jan;108 Suppl 1:i29-42, Fig 4(A), page i38

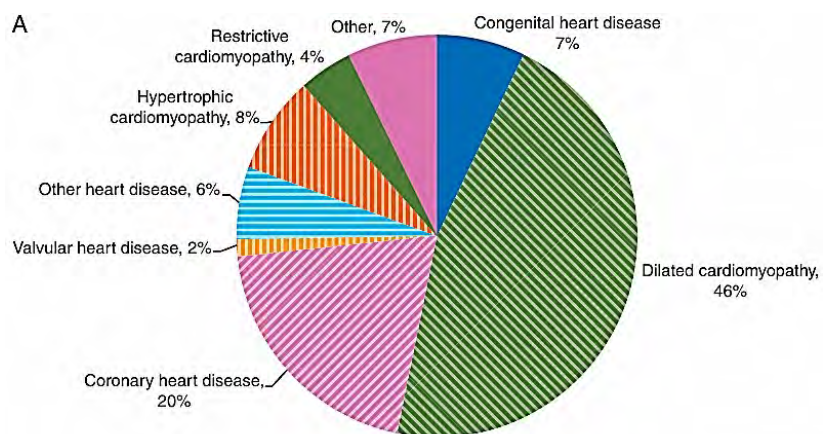


Εικόνα 6: Μακροχρόνια επιβίωση ενηλίκων ασθενών μετά από εκλεκτική μεταμόσχευση ήπατος. Ανακτήθηκε από: Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. Br J Anaesth. 2012 Jan;108 Suppl 1:i29-42, Fig 4(A), page i38

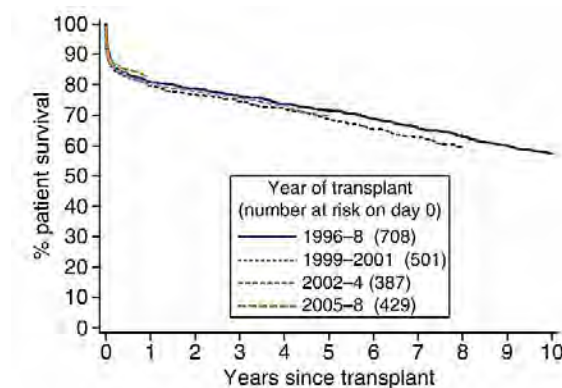
1.4.4 Μεταμόσχευση καρδιάς

Τόσο στην πρακτική των ενηλίκων όσο και στην παιδιατρική, η πιο κοινή ένδειξη για μεταμόσχευση καρδιάς είναι η ιδιοπαθής διατακτική μυοκαρδιοπάθεια (Εικόνα 7). Η πλειοψηφία των λοιπών παιδιατρικών ληπτών νοσεί από σύνθετη συγγενή καρδιοπάθεια. Τα αποτελέσματα έχουν βελτιωθεί τα τελευταία έτη (Εικόνα 8). Σε γενικές γραμμές, η επιβίωση 1 έτους είναι 80 – 85%, με επακόλουθη μείωση του ποσοστού, κατά 4% ετησίως. Οι

καθυστερημένοι θάνατοι είναι συνήθως αποτέλεσμα αγγειοπάθειας του μοσχεύματος. Επίσης μπορεί να ανιχνευθεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία από τις πρώτες 6 εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση. Είναι πιθανό ότι η συνεχής ανοσοποιητική βλάβη είναι το ερέθισμα για την πάχυνση του έσω χιτώνα που τελικά οδηγεί σε διάχυτη στένωση της στεφανιαίας αρτηρίας. Επεισόδια απόρριψης μετά τη μεταμόσχευση, η δυσλιπιδαιμία, το κάπνισμα, η ηλικία του δότη και προϋπάρχουσα στεφανιαία νόσος είναι όλοι προγνωστικοί παράγοντες δυσμενών αποτελεσμάτων. Η πλειοψηφία των λοιπών θανάτων είναι συνέπεια παρατεταμένης ανοσοκαταστολής, κακοήθειας και νεφρικής ανεπάρκειας. Μετά από επιτυχή μεταμόσχευση, το λειτουργικό αποτέλεσμα είναι εξαιρετικό, με πολύ καλή ποιότητα ζωής και επιστροφή στις κανονικές δραστηριότητες. Τα παιδιατρικά αποτελέσματα βελτιώνονται σταθερά κατά τη διάρκεια των τελευταίων χρόνων. Συγκεκριμένα, βρέφη με μυοκαρδιοπάθεια, μετά τη μεταμόσχευση, μπορεί να αναμένουν 10ετή επιβίωση που αγγίζει το 90% (Kirk et al., 2010).



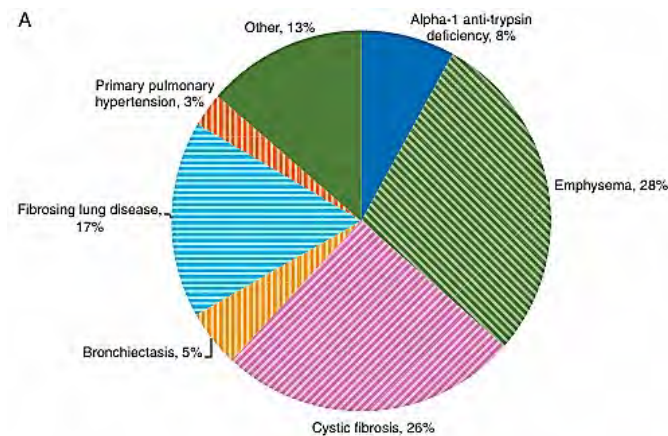
Εικόνα 7: Ενδείξεις για μη – επείγουσα μεταμόσχευση καρδιάς σε ενήλικες ασθενείς. Ανακτήθηκε από: Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. Br J Anaesth. 2012 Jan;108 Suppl 1:i29-42, Fig 5(A), page i39



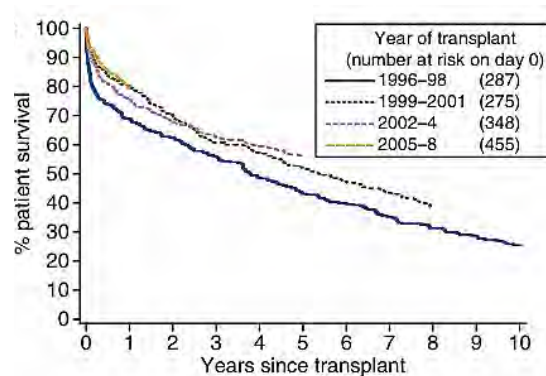
Εικόνα 8: Μακροχρόνια επιβίωση ασθενή μετά από μεταμόσχευση καρδιάς. Ανακτήθηκε από: Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. Br J Anaesth. 2012 Jan;108 Suppl 1:i29-42, Fig 5(B), page i39

1.4.5 Μεταμόσχευση πνεύμονα

Οι κύριες ενδείξεις για μεταμόσχευση πνεύμονα περιλαμβάνουν την κυστική ίνωση, το εμφύσημα και την πνευμονική ίνωση (Εικόνα 9). Πολύ λίγες συνδυασμένες μεταμοσχεύσεις καρδιάς και πνεύμονα εκτελούνται, επί του παρόντος, και περιορίζονται σε μεγάλο βαθμό σε ασθενείς με σύνθετη συγγενή καρδιοπάθεια και δευτερογενή πνευμονική υπέρταση. Παραμένει ένα σημαντικό ποσοστό πρόωρης θνησιμότητας (Εικόνα 10) που σχετίζεται κυρίως με πρωτογενή δυσλειτουργία του μοσχεύματος και βλάβη που προκαλείται από τον εγκεφαλικό θάνατο του δότη (Avlonitis et al., 2003). Παρόλο που τα στοιχεία από μητρώα συνεχίζουν να υποδηλώνουν 5ετή επιβίωση μόνο 50 – 60%, μεμονωμένα αποτελέσματα, ιδίως σε ασθενείς με κυστική ίνωση, μπορεί να είναι πολύ καλύτερα. Πρόσφατα έχει αναφερθεί μέση επιβίωση άνω των 10 ετών (Meachery et al., 2008). Η όψιμη απώλεια σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με προοδευτική στένωση των μικρών αεραγωγών, που καλείται εξουδετερωτική βρογχιολίτιδα. Εκτός τη χρόνια ανοσολογική βλάβη, η πρώιμη μετά – μεταμοσχευτική βλάβη είναι επίσης ένας παράγοντας κινδύνου (μη – ανοσολογικές προσβολές που συμβάλλουν σε προοδευτική εξάλειψη των αεραγωγών). Αυτές περιλαμβάνουν ιογενείς λοιμώξεις και γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Ενώ σε ορισμένους ασθενείς, η αυξημένη ανοσοκαταστολή μπορεί να αναχαιτίσει την πρόοδο, για άλλους η εκ νέου μεταμόσχευση είναι η μόνη επιλογή (Watson and Dark, 2012).



Εικόνα 9: Ενδείξεις για εκλεκτική μεταμόσχευση πνεύμονα. Ανακτήθηκε από: Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. Br J Anaesth. 2012 Jan;108 Suppl 1:i29-42, Fig 6 (A), page i40



Εικόνα 10: Μακροχρόνια επιβίωση ενήλικων ασθενών μετά από μεταμόσχευση πνεύμονα. Ανακτήθηκε από: Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. Br J Anaesth. 2012 Jan;108 Suppl 1:i29-42, Fig 6 (B), page i40

Κεφάλαιο 2^ο: Ιστορία της μεταμόσχευσης νεφρού

2.1 Η προϊστορία της μεταμόσχευσης νεφρού

Ήδη στους αρχαίους πολιτισμούς, οι Αιγύπτιοι, οι Έλληνες, οι Ρωμαίοι, οραματίζονταν και ανέμεναν μορφολογικές αλλαγές στη δομή και τη συμπεριφορά του ανθρώπινου σώματος. Οι διάφορες μυθολογίες με τα γλυπτά και την τέχνη τους προσφέρουν πολλά παραδείγματα, όπως Θεούς, Ήρωες, Σειρήνες, Τρίτωνες, Κένταυρους που αποτελούσαν μία «προεικόνιση» της εποχής των ξενομοσχευμάτων (Küss and Bourget, 1992). Η πραγματική ιστορία της μεταμόσχευσης ξεκίνησε με τους Αγίους Cosmas και Damian κατά τον 4^ο αιώνα (Squifflet, 2003). Μετά την εκμάθηση της ιατρικής τέχνης, αυτοί οι θρυλικοί πρώτοι Χριστιανοί αδελφοί λεγόταν ότι είχαν κερδίσει τόση χάρη μέσω του Αγίου Πνεύματος που ήταν σε θέση να διώξουν όλες τις ασθένειες από τον άνθρωπο, και τον 4^ο αιώνα, μεταμόσχευσαν ένα πόδι Μαυριτανού στο νεωκόρο τους (Εικόνα 11). Στη Ρώμη, οι Θεραπευτικοί αδελφοί λατρεύονταν, αλλά μαρτύρησαν υπό την ηγεσία του Διοκλητιανού και στη συνέχεια αγιοποιήθηκαν. Σήμερα, αναγνωρίζονται ως Άγιοι προστάτες της Χειρουργικής (Squifflet, 2011).



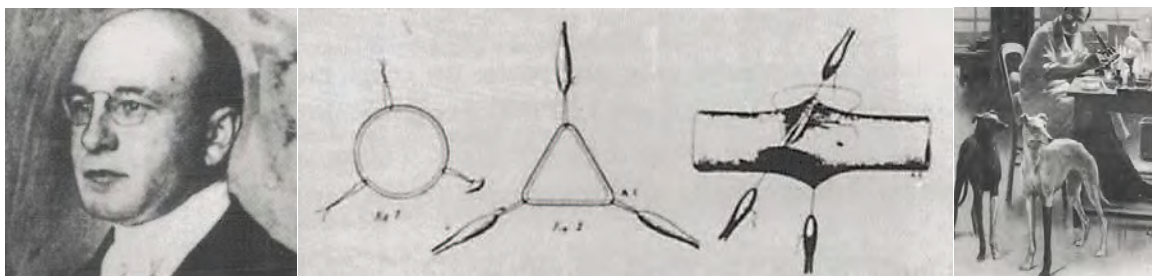
Εικόνα 11: Μεταμόσχευση ποδιού ενός Μαυριτανού από τους αδελφούς Κοσμά και Δαμιανό. Ανακτήθηκε από: Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. Squifflet JP. The History of Kidney Transplantation: Past, Present and Future (With special references to the Belgian History). Intechopen, 2011, Fig. 1, page 4

Στις αρχές του 20^{ου} αιώνα (Πίνακας 2), ο νεφρός κατέστη ένα πιλοτικό όργανο στον τομέα της ανάπτυξης των μεταμοσχεύσεων, με τον Emerich Ullmann (Βιέννη, Αυστρία, 1902) να πραγματοποιεί επιτυχή μεταμόσχευση νεφρού σκύλου στον λαιμό του ζώου. Παράλληλα, η Σχολή της Λυών με τον Mathieu Jaboulay περιέγραψε την κυκλική αρτηριακή συρραφή, ένα πρώτο βήμα προς την μεταμόσχευση νεφρού χοίρου (το 1906) και λίγο αργότερα νεφρού κατσίκας στον εσωτερικό τμήμα του άνω άκρου των ζώων με τελικού – σταδίου νεφρική ανεπάρκεια. Από κοινού, και οι δύο νεφροί θρομβώθηκαν γρήγορα, ενώ ο Mathieu Jaboulay κατηγόρησε λανθασμένα την τεχνική του ράμματος! (Squifflet, 2011).

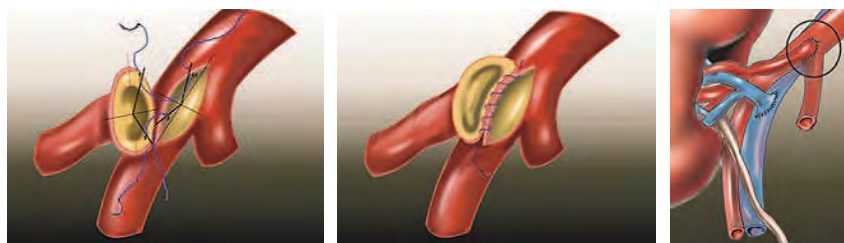
Πίνακας 2: Χρονοδιάγραμμα μεταμόσχευσης οργάνων. Ανακτήθηκε από: Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. Squifflet JP. The History of Kidney Transplantation: Past, Present and Future (With special references to the Belgian History). Intechopen, 2011, Table 1, page 6

Year	Author	Discovery or application
1902	Ullmann	Dog kidney into the neck
1902	Carrel	Developed vascular anastomotic techniques
1906	Jaboulay	Pig and goat kidneys to the elbow
1909	Unger	En bloc Maccacus kidneys
1912	Carrel	Nobel price
1928	Voronoff	Testis transplantation
1936	Voronoy	First deceased donor kidney transplantation
1951	Küss	Free kidneys from guillotined donors transplanted with surgical techniques still in use today
1952	Hamburger	First use of living related donor kidney (mother to son)
1954	Hume	First transplantation of identical twin kidney
	Murray	(+ first post-transplant pregnancy)
	Merril	(+ TBI: total body irradiation)
1962	Hamburger	Successful transplantations of two living related but non-twin kidney allografts (TBI-Steroids)
1962	Küss	Successful transplantations of two non-related kidney Allografts (TBI-Steroids-6-Mercaptopurine)
1962	to 1964	Xenograft period:
	Remtsma	5 en-bloc kidneys from chimpanzees
	Starzl	6 baboon kidneys and 1 liver
	Hume	1 baboon kidney (54 Liters of urine)
1963	Starzl	First three attempts at orthotopic liver transplantation in humans 25/27 successful renal transplantations with 6-MP
1966	Kelly Lillehei Barnard	First human pancreas transplantation at the University of Minnesota
1967		First transplantation of a human heart in Cape Town

Σημαντική συμβολή στην ιστορία των μεταμοσχεύσεων επιτεύχθηκε από έναν από τους μαθητές του Jaboulay, τον Alexis Carrel, ο οποίος μετανάστευσε στις Ηνωμένες Πολιτείες και πήρε, αργότερα, το βραβείο Νόμπελ (1912). Από την αγγειακή συρραφή, πέρασε σε μια άλλη τεχνική, τη λεγόμενη «τριγωνοποίηση» (triangulation), που τη χρησιμοποίησε για να ανταλλάξει τα πόδια δύο σκύλων, προκειμένου να αποδείξει την αποτελεσματικότητά της (Εικόνα 12). Ακόμα κι αν η διαδικασία ήταν αποτελεσματική για αγγειακή αναστόμωση και επαναγγείωση οργάνων, ο Carrel παραγνώρισε ότι τα μεταμοσχευμένα αλλομοσχεύματα οργάνων δεν ήταν μόνιμα αποδεκτά. Πιο συγκεκριμένα δεν αναγνώρισε την ανοσολογική αντίδραση και την ύπαρξη του ανοσοποιητικού συστήματος. Παρόλα αυτά, η χειρουργική τεχνική των αγγειακών ραμμάτων εξακολουθεί να ισχύει και να εφαρμόζεται ακόμη και σήμερα, με αρκετές τροποποιήσεις που έχουν εισαχθεί για τη μικροχειρουργική, όπως η έκκεντρη τεχνική «διγωνοποίησης» (biangulation) που προτάθηκε από τον Cobett τη δεκαετία του '60 (Εικόνα 13) (Squifflet et al., 1993).

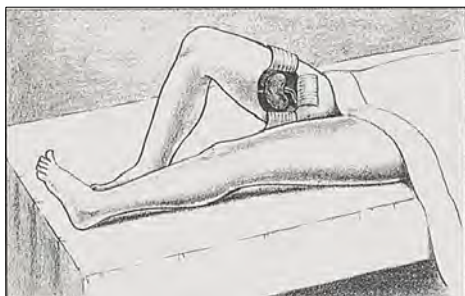


Εικόνα 12: (a) Alexis Carrel, (b) Χειρουργική τεχνική των αγγειακών ραμμάτων, (c) Ανταλλαγή ποδιών σκύλων. Ανακτήθηκε από: Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. Squifflet JP. The History of Kidney Transplantation: Past, Present and Future (With special references to the Belgian History). Intechopen, 2011, Fig. 3 (a, b, c), page 7



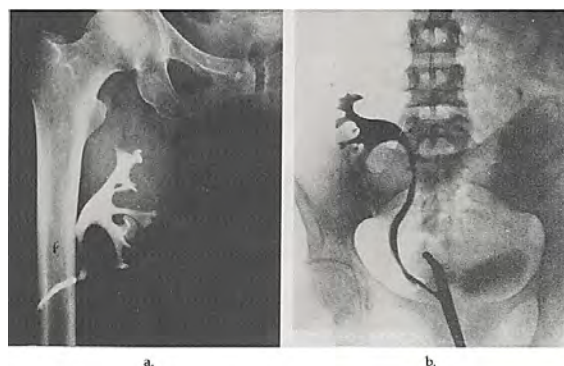
Εικόνα 13: Τεχνική έκκεντρης διγωνοποίησης για αγγειακή αναστόμωση από άκρη – σε – άκρη. Ανακτήθηκε από: Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice.

Το 1909, ο Ernst Unger χρησιμοποίησε en – bloc Macaccus νεφρούς σε ανθρώπους που απέτυχαν γρήγορα, λόγω υπεροξείας αγγειακής απόρριψης. Αντίθετα, η επιτυχία των αυτομοσχευμάτων σκύλων στη Mayo Clinic στο Ρότσεστερ βοήθησε τους γιατρούς να υποψιαστούν τα φαινόμενα απόρριψης. Το 1928, ο Serge Voronoff στο Collège de France στο Παρίσι, ο οποίος ήταν πολύ γνωστός για μεταμοσχεύσεις όρχεων μαϊμούδων σε άνθρωπο, ήταν έτοιμος να πραγματοποιήσει μεταμόσχευση νεφρού σε ένα νεαρό κορίτσι με φυματίωση νεφρού. Ο υποψήφιος δότης ήταν ένας δολοφόνος που καταδικάστηκε σε καρατόμηση, αλλά ήταν πρόθυμος να προσφέρει τα όργανά του μετά θάνατον. Δυστυχώς, ο Εισαγγελέας πήρε λάθος απόφαση και αντιτάχθηκε στο βέτο του. Γι' αυτό, μόλις 5 χρόνια αργότερα, το 1933, ένας άλλος Ρώσος χειρουργός, ο Voronoy, πραγματοποίησε την πρώτη ομοιομεταμόσχευση νεφρού σε άνθρωπο χρησιμοποιώντας νεφρό από εγκεφαλικά νεκρό δότη ηλικίας 60 ετών (ομάδα αίματος B). Ο λήπτης ήταν μια γυναίκα 26 ετών (ομάδα αίματος O), που πέθαινε από οξεία νεφρική ανεπάρκεια λόγω δηλητηρίασης από υδράργυρο. Ο νεφρός τοποθετήθηκε στη βουβωνική χώρα (Εικόνα 14). Παρά την ασυμβατότητα ABO, η παραγωγή ούρων παρέμεινε στα 5 ml ανά ώρα έως την 2^η μετεγχειρητική ημέρα, ενώ η λήπτρια πέθανε την 4^η μετεγχειρητική ημέρα χωρίς αγγειακή θρόμβωση των αγγείων του μοσχεύματος (Squifflet, 2011).



Εικόνα 14: Πρώτη ομοιομεταμόσχευση νεφρού από τον Voronoy το 1933. Εμφύτευση στη βουβωνική χώρα του λήπτη. Ανακτήθηκε από: Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. Squifflet JP. The History of Kidney Transplantation: Past, Present and Future (With special references to the Belgian History). Intechopen, 2011, Fig. 5, page 9

Αργότερα, ο David Hume στη Βοστώνη (1947) και ο Lawler στο Σικάγο (1950), χρησιμοποιώντας νεφρούς από DCD δεν είχαν καλύτερη επιτυχία· για την εμφύτευση χρησιμοποίησαν τη χειρουργική τεχνική του Voronoy. Το 1951, έγινε ένα περαιτέρω και οριστικό βήμα στη χειρουργική τεχνική της μεταμόσχευσης νεφρού, από τη Γαλλική Σχολή στο Παρίσι. Ειδικότερα, οι Dubost, Economos, Servelle και Rougeulle χρησιμοποίησαν νεφρούς που προμηθεύονταν από δολοφόνους που εκτελέστηκαν με γκιλοτίνα. Επίσης, οι Küss, Teinturier και Millez, χρησιμοποίησαν ο νεφρός Matson (νεφρεκτομή φυσιολογικού νεφρού για τοποθέτηση κοιλιοπεριτοναϊκής παροχέτευσης για τη θεραπεία της υδροκεφαλίας). Όλοι οι νεφροί εμφυτεύτηκαν με τη Γαλλική τεχνική: στον δεξιό λαγόνιο βόθρο με αγγειακή αναστόμωση στα λαγόνια αγγεία (Εικόνα 15) (Squifflet, 2011).



Εικόνα 15: Χειρουργικές τεχνικές εμφύτευσης νεφρών (Α) Η τεχνική της βουβωνικής χώρας (Voronoy), (Β) Η Γαλλική τεχνική. Ανακτήθηκε από: Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. Squifflet JP. The History of Kidney Transplantation: Past, Present and Future (With special references to the Belgian History). Intechopen, 2011, Fig. 6, page 10

Η Γαλλική τεχνική χρησιμοποιήθηκε στο Νοσοκομείο Necker στο Παρίσι, την παραμονή των Χριστουγέννων του 1952, για μεταμόσχευση νεφρού του Marius Renard με νεφρό της μητέρας του (Εικόνα 16). Ο Marius είχε ένα μόνο νεφρό, που έπρεπε να αφαιρεθεί μετά από τραύμα (πτώση σκάλας). Ο νεφρός της μητέρας του λειτούργησε καλά χωρίς καμία θεραπεία ανοσοκαταστολής για 3 εβδομάδες έως ότου εμφανίστηκε απόρριψη, ακολουθούμενη από το θάνατο του λήπτη (Squifflet, 2011).



Εικόνα 16: Η Γαλλική τεχνική που χρησιμοποιήθηκε για τη μεταμόσχευση του Mr. Marius Renard στο Νοσοκομείο Necker (1952). Ανακτήθηκε από: Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. Squifflet JP. The History of Kidney Transplantation: Past, Present and Future (With special references to the Belgian History). Intechopen, 2011, Fig. 7, page 11

Η διαδικασία που αναπτύχθηκε από τον Küss και άλλους Γάλλους χειρουργούς, αυτή που χρησιμοποιείται ακόμη και σήμερα, ενέπνευσε τον Joseph E. Murray, τον John Merrill και τους συνεργάτες τους, στο Νοσοκομείο Peter Bent Brigham στη Βοστώνη, να πραγματοποιήσουν μεταμόσχευση πανομοιότυπων μονοζυγωτικών διδύμων, η οποία επιχειρήθηκε για πρώτη φορά δύο μέρες πριν τα Χριστούγεννα του 1954. Οι χειρουργοί των Ηνωμένων Πολιτειών απέδειξαν, απουσία παραγόντων ανοσοκαταστολής, ότι η μεταμόσχευση νεφρού από ζώντα δότη θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί με ασφάλεια είτε για τον λήπτη, ο οποίος έζησε οκτώ χρόνια, είτε για το δότη, ο οποίος πέθανε πρόσφατα σε ηλικία 79 ετών (Murray, 2011). Μετά από αυτή την προσπάθεια, πραγματοποιήθηκαν άλλες 19 επιτυχείς μεταμοσχεύσεις δίδυμων μέχρι το 1956, με ποσοστό υποτροπής 30% της χρόνιας σπειραματονεφρίτιδας (Chronic Glomerulonephritis, CGN). Την ίδια εποχή, τα κύρια συστατικά της μεταμόσχευσης οργάνων – ανοσοκαταστολής, η ιστική διασταύρωση, η προμήθεια και η συντήρηση οργάνων – ήταν ακόμη άγνωστα ή μη – αναπτυγμένα (Groth and Longmire, 2000).

2.2 Πρωτοπόροι των μοσχευμάτων νεφρού

Μισό αιώνα πριν οι υποστηρικτές των ομοιομοσχευμάτων δέρματος παραδεχθούν τελικά τη ματαιότητα τους, οι χειρουργοί χρησιμοποιώντας το πιο περίπλοκο μοντέλο μεταμόσχευσης νεφρού αναγνώρισαν ότι η αποτυχία του ομοιομοσχεύματος ήταν αναπόφευκτη. Ο Alexis Carrel συνήθως πιστώνεται την προέλευση τόσο της αγγειακής συρραφής, όσο και της χρήσης της στη μεταμόσχευση οργάνων. Αν και η απονομή του βραβείου Νόμπελ (1912) για την ανάπτυξη αυτών των τεχνικών του άξιζε, στην πραγματικότητα δεν ήταν ο πρώτος σε καμία από τις δύο προσπάθειες. Ουσιαστικά, ο Mathieu Jaboulay, επικεφαλής του χειρουργικού τμήματος στη Λυών, όπου εκπαιδεύτηκε ο Carrel, και ο Γερμανός χειρουργός Julius Dorfner, εισήγαγαν την τεχνική της πλήρους – πάχους συρραφής των αιμοφόρων αγγείων (Dorfner, 1895; Jaboulay and Brain 1896). Ο Carrel υιοθέτησε αυτή τη μέθοδο μόλις μια δεκαετία αργότερα, κατόπιν συμβουλής του Charles Guthrie, αφού αρχικά υποστήριζε την συρραφή μερικού – πάχους (Barker and Markmann, 2013).

Τεχνικά επιτυχημένες μεταμοσχεύσεις νεφρού επιτεύχθηκαν πρώτα, όχι από τον Carrel αλλά, από τον Emerich Ullmann, ο οποίος το 1902 εκτέλεσε μία αυτομεταμόσχευση σκύλου και μία μεταμόσχευση με ξενομόσχευμα σκύλου σε κατσίκια (Ullmann, 1914). Το 1906, οι δύο πρώτες μεταμοσχεύσεις νεφρού σε ανθρώπους πραγματοποιήθηκαν από τον Jaboulay χρησιμοποιώντας ένα μόσχευμα νεφρού από χοίρο για τη μία και ένα μόσχευμα νεφρού από κατσίκια για την άλλη (Jaboulay, 1906). Ο Ernst Unger, αφού πρώτα έκανε πάνω από 100 μεταμοσχεύσεις νεφρού σε ζώα, πραγματοποίησε την τρίτη και την τέταρτη μεταμόσχευση σε άνθρωπο το 1909 με χρήση δότη – πίθηκο (Unger, 1910). Κανένα από αυτά τα πρώιμα ξενομοσχεύματα νεφρού δεν λειτούργησε για περισσότερο από μερικές ημέρες και όλοι οι ασθενείς πέθαναν σε σύντομη χρονική περίοδο (Barker and Markmann, 2013).

Το 1904, ο Carrel εγκατέλειψε τη Γαλλία αφού απέτυχε σε πολλές εξετάσεις για την απόκτηση μίας θέσης στη σχολή. Μετά από μια σύντομη παραμονή στο Μόντρεαλ, μετακόμισε στο Σικάγο, όπου συνεργάστηκε με τον φυσιολόγο Charles Guthrie. Συνεργάστηκαν για μόλις 12 μήνες, αλλά κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, πραγματοποίησαν επιτυχείς μεταμοσχεύσεις νεφρού, θυρεοειδή, ωοθηκών, καρδιάς, πνεύμονα και λεπτού εντέρου (Malinin, 1979). Η επιτυχία του Carrel με τα μοσχεύματα οργάνων δεν εξαρτήθηκε από μια νέα μέθοδο συρραφής,

αλλά από τη χρήση λεπτών βελόνων και υλικού ράμματος, την εξαιρετική τεχνική του ικανότητα και την εμμονή του με την αυστηρή ασηψία (Barker and Markmann, 2013).

Η σχέση του Carrel με τον Guthrie σύντομα ψυχράνθηκε. Το 1906, αφού ο Carrel έφυγε από το Σικάγο για το Ινστιτούτο Rockefeller στη Νέα Υόρκη, ο Guthrie δημοσίευσε στο “Science” μια κριτική για τον Carrel και τον ισχυρισμό ότι αυτός, και όχι ο Carrel, άξιζε τα περισσότερα εύσημα για τα κοινά τους επιτεύγματα. Συγκεκριμένα έγραψε: *«Είναι μοναδικό γεγονός ότι μέχρι τη στιγμή που ο Carrel και εγώ συνεργαστήκαμε, τα πειράματά του δεν απέδωσαν καλά αποτελέσματα και ότι τα αποτελέσματά μας σχεδόν από την αρχή της συνεργασίας μας ήταν εξαιρετικά!»* (Guthrie, 1909). Αυτή ήταν μόνο μία από τις πολλές περιπτώσεις στις οποίες η Επιτροπή του Βραβείου Νόμπελ, αξιολόγησε διαφορετικά ορισμένους από τους υποψηφίους, και δεν έδωσε στον Guthrie μερίδιο από το βραβείο Νόμπελ (Barker and Markmann, 2013).

Η εκτεταμένη εμπειρία του Carrel με τις μεταμοσχεύσεις οργάνων σε ζώα δεν άφησε καμία αμφιβολία ότι, αν και τα αυτομοσχεύματα θα μπορούσαν να είναι σταθερά επιτυχημένα, τα ομοιομοσχεύματα δεν ήταν ποτέ. Εν όψει των συνεχιζόμενων ισχυρισμών για επιτυχημένα ομοιομοσχεύματα δέρματος, αυτό ήταν ένα από τα πιο σημαντικά ευρήματα του Carrel. Ο Carrel δεν ήξερε γιατί τα ομοιομοσχεύματα αποτύγχαναν, αλλά άρχισε να διερευνά μεθόδους για την αποφυγή αυτού του γεγονότος, όπως η διασταύρωση δότη και λήπτη. Υπό την επιρροή του συναδέλφου του, James B. Murphy, ακτινοβολούσε λήπτες σε αδημοσίευστα και ξεχασμένα πλέον πειράματα, διαπιστώνοντας ότι αυτό βελτίωσε τα αποτελέσματα (Flexner, 1914).

Ο Α' Παγκόσμιος Πόλεμος διέκοψε την παραγωγική έρευνα των μεταμοσχεύσεων στο Ινστιτούτο Rockefeller από τους Carrel, Murphy και τους συναδέλφους τους. Ο Carrel, αφού πέρασε τον πόλεμο στη Γαλλία για να περιθάλψει τραυματίες στρατιώτες, επέστρεψε στο Ινστιτούτο Rockefeller αλλά όχι για έρευνα στη μεταμόσχευση. Αντίθετα, συνεργάστηκε με τον αεροπόρο Charls Lindbergh, ο οποίος τον πλησίασε για να συζητήσει την πιθανότητα εγχείρησης καρδιάς σε συγγενή του. Ο Carrel απάντησε ότι η χειρουργική επέμβαση ανοιχτής καρδιάς θα απαιτούσε μια αντλία οξυγόνου. Ο Lindbergh προσφέρθηκε να κατασκευάσει μια τέτοια συσκευή και ο Carrel παρείχε τον εργαστηριακό χώρο για το έργο (Lindbergh, 1978). Η αντλία του Lindbergh δεν χρησιμοποιήθηκε μόνο για την εγχείρηση καρδιάς αλλά για την αιμάτωση των οργάνων και των ιστών. Επέτρεπε τη διατήρηση οργάνων για έως και 3 εβδομάδες (Anonymous 1931). Ο Carrel που αναζητούσε τη δημοσιότητα φρόντισε ώστε η

αντλία να εκτεθεί σε περιοπτη θέση στην Παγκόσμια Έκθεση της Νέας Υόρκης το 1939 (Barker and Markmann, 2013).

Ο Carrel ήταν ο εμπνευστής της καλλιέργειας ιστών, μιας άλλης τεχνικής που στη συνέχεια έπαιξε σημαντικό ρόλο στη μεταμόσχευση. Ειδικότερα, επώασε μικρά θραύσματα εμβρυϊκής καρδιάς κοτόπουλου σε αραιωμένο πλάσμα. Ο Carrel ισχυρίστηκε ότι μέχρι το 1919, αυτός ο «αθάνατος» ιστός είχε καλλιεργηθεί για 1939 γενιές και ήταν ακόμα φυσιολογικός και παλλόμενος. Εντούτοις, στη συνέχεια καθορίστηκε ότι τα εμβρυϊκά κύτταρα με ένα φυσιολογικό διπλοειδές σύνολο χρωμοσωμάτων δεν μπορούσαν να διατηρηθούν σε καλλιέργεια για περισσότερους από 50 διπλασιασμούς εκτός εάν υποστούν κακοήγη μεταμόρφωση. Η τεχνικός του εργαστηρίου του Carrel παραδέχτηκε τελικά την απάτη, λέγοντας ότι επειδή ο Dr. Carrel θα αναστατωνόταν αν χανόταν το στέλεχος, πρόσθετε νέα εμβρυϊκά κύτταρα, όποτε χρειαζόνταν (Witkowski, 1980).

Παρά τους συνεχείς ισχυρισμούς περί επιτυχίας των ομοιομοσχευμάτων δέρματος, η καλά τεκμηριωμένη αποτυχία των πειραματικών ομοιομοσχευμάτων οργάνων από τον Carrel αποθάρρυνε περαιτέρω την έρευνα στον τομέα αυτό, η οποία κατά τις δεκαετίες του 1920 και του 1930 συνεχίστηκε από λίγους. Ο Frank Mann στη Mayo Clinic διεξήγαγε εκτενείς μελέτες ομοιομοσχευμάτων νεφρού και καρδιάς σκύλων αλλά απέτυχε να επεκτείνει τα προηγούμενα ευρήματα του Carrel και δεν εξερεύνησε τις προτάσεις του Carrel για την πρόληψη της απόρριψης (Mann, 1932).

2.3 Μη – τροποποιημένα μοσχεύματα νεφρού ζώων και ανθρώπων

Το 1933, ο Σοβιετικός χειρουργός Yu Yu Voronoy πραγματοποίησε την πρώτη μεταμόσχευση νεφρού από άνθρωπο σε άνθρωπο. Το γεγονός ότι η προμήθεια του νεφρού έγινε 6 ώρες μετά το θάνατο του δότη και ότι μεταμοσχεύτηκε με μια σημαντική αναντιστοιχία ομάδων αίματος πιθανώς να ευθύνεται για την άμεση αποτυχία του (Voronoy, 1937). Τέσσερα άλλα ανθρώπινα ομοιομοσχεύματα που εκτέλεσε ο Voronoy μεταξύ 1933 και 1949 επίσης απέτυχαν γρήγορα. Δημοσιευμένη στα ρωσικά, αυτή η εμπειρία παρέμεινε άγνωστη στη Δύση μέχρι τη δεκαετία του 1950 (Barker and Markmann, 2013).

Στη δεκαετία του 1940 και στις αρχές της δεκαετίας του 1950, η πειραματική μεταμόσχευση νεφρού σκύλου διεξήχθη ενεργά από χειρουργούς στο Παρίσι και τη Βοστώνη και επίσης από τον Morton Simonsen στη Δανία και τον William Dempster στο Λονδίνο. Το φαινόμενο του «δεύτερου συνόλου» (“second set”) παρατηρήθηκε και πάλι, αλλά δεν προέκυψαν νέες ιδέες. Ο Simonsen έψαχνε μάταια για μια απόκριση αντισωμάτων, αγνοώντας την εργασία του Loeb περί λεμφοκυττάρων (Simonsen, 1953). Ο Dempster μπορεί να ήταν ο πρώτος που χρησιμοποίησε ακτινοβολία σε λήπτες μοσχευμάτων οργάνων (Dempster, 1953a). Επεξεργάστηκε επίσης λήπτες ομοιομοσχευμάτων σκύλου με κορτιζόνη (Dempster, 1953b), που ο Rupert Billingham είχε διαπιστώσει ότι παρατείνει την επιβίωση των ομοιομοσχευμάτων δέρματος σε τρωκτικά (Billingham and Krohn, 1951). Στους σκύλους, καμία από τις δύο θεραπείες δεν είχε μεγάλη επίδραση στην απόρριψη. Ο Dempster, όπως και άλλοι, απελπίστηκε με τις προόδους στις μεταμοσχεύσεις οργάνων και συνέστησε να μην επιχειρηθεί οποιαδήποτε προσπάθεια σε ανθρώπους (Dempster, 1953b).

Η αμυδρή ελπίδα ότι τα ομοιομοσχεύματα θα μπορούσαν να έχουν καλύτερα αποτελέσματα στους ανθρώπους από ό, τι στα ζώα αναζωπυρώθηκε θεαματικά το 1950 όταν ο ουρολόγος από το Σικάγο Richard Lawler πραγματοποίησε μεταμόσχευση ανθρώπινου νεφρού (Lawler et al., 1950). Σε αυτή την ασθενή, της οποίας η νεφρική λειτουργία ήταν μειωμένη αλλά όχι τερματική, ισχυρίστηκε ότι το ομοιομόσχευμα ήταν επιτυχές. Το μόσχευμα μπορεί να παρήγαγε ούρα για μικρό χρονικό διάστημα, αλλά όταν αφαιρέθηκε μετά από αρκετούς μήνες, διαπιστώθηκε ότι ήταν συρρικνωμένο. Αυτή η διαδικασία δεν είχε καμία επιστημονική σημασία και κανένα όφελος για την ασθενή, η οποία επιβίωσε για αρκετά χρόνια λόγω της φθίνουσας νεφρικής λειτουργίας του δικού της νεφρού. Εντός της ιατρικής κοινότητας, αυτή η «αντικομορμιστική προσπάθεια» επικρίθηκε ευρέως, με τους συναδέλφους ουρολόγους του Lawler να τον αντιμετωπίζουν με περιφρόνηση. Ωστόσο, επειδή οι ενθουσιώδεις αναφορές στα λαϊκά μέσα δημιούργησαν δημόσια υποστήριξη, ο αντίκτυπος αυτής της μεταμόσχευσης ήταν ουσιαστικά θετικός. Ο Γάλλος χειρουργός Rene Kuss είπε ότι του έδωσε τη δικαιολογία για να ξεκινήσει ένα πρόγραμμα μεταμόσχευσης ανθρώπινου νεφρού (Kuss, 1991)

Επειδή δεν υπήρχε διαθέσιμη μέθοδος για την πρόληψη της απόρριψης, αναγνωρίστηκε ότι οι πιθανότητες επιτυχίας ήταν μικρές, αλλά η έλλειψη αιμοκάθαρσης ή οποιασδήποτε άλλης θεραπείας για τη νεφρική ανεπάρκεια θα μπορούσαν να δικαιολογήσουν τις δοκιμές

μεταμόσχευσης σε καταδικασμένους κατά τα άλλα ασθενείς. Το 1951, δύο ομάδες που εργάζονταν χωριστά στο Παρίσι πραγματοποίησαν εννέα μεταμοσχεύσεις νεφρού (Kuss and Bomget, 1992). Οι περισσότεροι από τους δότες ήταν εγκληματίες. Οι νεφροί τοποθετήθηκαν οπισθοπεριτοναϊκά στην πύελο, και επαναγγειώθηκαν από λαγόνια αγγεία με τον ουρητήρα να αναστομώνεται στην ουροδόχο κύστη· μια μέθοδος που επινόησε ο Kuss και εξακολουθεί να αποτελεί την τυπική χειρουργική επέμβαση. Καμία από αυτές τις μεταμοσχεύσεις δεν έδειξε σημαντική λειτουργία και όλοι οι ασθενείς πέθαναν εντός ημερών ή εβδομάδων. Η ένατη μεταμόσχευση αυτής της σειράς ήταν η πρώτη που χρησιμοποίησε ως δότη έναν ζώντα συγγενή, τη μητέρα του ασθενούς. Σε αντίθεση με τους άλλους, αυτός ο νεφρός λειτούργησε αμέσως, αλλά απορρίφθηκε μετά από 3 εβδομάδες (Kuss, Teinturier and Milliez, 1951).

Στη Βοστώνη, στο Peter Bent Brigham Hospital, ο David Hume πραγματοποίησε εννέα μεταμοσχεύσεις νεφρού μεταξύ 1951 και 1953 (Hume et al., 1955). Οι δότες ήταν ασθενείς που είχαν πεθάνει κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης ή ασθενείς με υδροκέφαλο στους οποίους αφαιρέθηκε έναν φυσιολογικό νεφρό, έτσι ώστε ο ουρητήρας τους να μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως αγωγός για την παροχέτευση της περίσσειας του εγκεφαλονωτιαίου υγρού στην ουροδόχο κύστη. Εκτός από μία ορθοτοπική μεταμόσχευση, τα υπόλοιπα μοσχεύματα τοποθετήθηκαν στον πρόσθιο μηρό με τον ουρητήρα να βγαίνει προς το δέρμα. Μερικοί από τους λήπτες υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αδρενοκορτικοτρόπο ορμόνη (Adrenocorticotrophic Hormone, ACTH), κορτιζόνη και τεστοστερόνη. Μόνο τέσσερις νεφροί παρουσίασαν λειτουργία και σε τρία από αυτά, η λειτουργία ήταν σύντομη. Σημαντικό ήταν το γεγονός ότι, ένα μόσχευμα νεφρού λειτούργησε για 5,5 μήνες πριν απορριφθεί. Αυτό συνέβαλε στη διατήρηση της ελπίδας ότι στους ανθρώπους η έκβαση των ομοιομοσχευμάτων μπορεί να είναι καλύτερη από ό,τι προβλεπόταν σε μεταμοσχεύσεις ζώων, δικαιολογώντας έτσι πιθανώς τις προσπάθειες που πραγματοποιήθηκαν σε έξι ακόμη ασθενείς που δεν αναφέρθηκαν ποτέ. Εντούτοις, σύμφωνα με τη γνώμη των περισσότερων γιατρών της εποχής, τα εν λόγω πειράματα επιβεβαίωσαν την ματαιότητα των ομοιομοσχευμάτων νεφρού, αποδεικνύοντας ότι τέτοιοι πειραματισμοί σε ανθρώπους ήταν αδικαιολόγητοι και ανήτικοι (Barker and Markmann, 2013).

2.4 Οι πρώτες επιτυχείς μεταμοσχεύσεις νεφρού στους ανθρώπους

Η πρώτη μεταμόσχευση σε άνθρωπο με αλλομόσχευμα νεφρού πραγματοποιήθηκε από τον Yu Voronoy στην Ουκρανία στις 3 Απριλίου του 1933. Ο ασθενής ήταν μία 26χρονη γυναίκα με ομάδα αίματος O που είχε επιχειρήσει να αυτοκτονήσει με κατάποση χλωριούχου υδραργύρου. Ο δότης ήταν ένας 66χρονος με ομάδα αίματος B, του οποίου ο νεφρός αφαιρέθηκε 6 ώρες μετά το θάνατο. Με τον ασθενή σε τοπική αναισθησία, τα νεφρικά αγγεία αναστομώθηκαν στα μηριαία αγγεία και εκτελέστηκε δερματική ουρητηροστομία. Η ασθενής πέθανε 2 ημέρες μετά τη διαδικασία. Αν και τεχνικά επιτυχής η διαδικασία απέτυχε λόγω του παρατεταμένου χρόνου θερμικής ισχαιμίας και της ασυμβατότητας της ομάδας αίματος ABO (Hamilton and Reid, 1984).

Το 1945, οι Landsteiner, Hufnagel και Hume στο Peter Bent Hospital στη Βοστώνη μεταμόσχευσαν έναν ανθρώπινο νεφρό από πτωματικό δότη στη βραχιόνια αρτηρία και την κεφαλική φλέβα μιας νεαρής γυναίκας με οξεία νεφρική ανεπάρκεια (Hume et al., 1955; Murray, 1991). Οι νεφροί της γυναίκας ανέκαμψαν λίγες ώρες αργότερα και το αλλομόσχευμα αφαιρέθηκε χωρίς επίδειξη σημαντικής λειτουργίας. Πέντε χρόνια αργότερα στο Σικάγο, από μία ομάδα με επικεφαλής τον Lawler, πραγματοποιήθηκε η πρώτη ενδοκοιλιακή μεταμόσχευση με ανθρώπινο μόσχευμα νεφρού (Lawler et al., 1950). Μετά την αφαίρεση του αριστερού πολυκυστικού νεφρού του λήπτη, τα νεφρικά αγγεία του πτωματικού δότη αναστομώθηκαν με τα νεφρικά αγγεία του ασθενή, και πραγματοποιήθηκε ουρητηροστομία με ουρητηρικά στεντ. Η κρεατινίνη ορού της ασθενούς μειώθηκε από προεγχειρητική τιμή των 2,3 σε 1,2 mg / dl, 3 μήνες μετά. Η δοκιμή ινδικοκαρμίνης την 52^η μετεγχειρητική ημέρα έδειξε απέκκριση από την πλευρά του αλλομοσχεύματος και από τον εναπομείναν εγγενή νεφρό. Εντούτοις, επτά μήνες αργότερα η νεφρική λειτουργία διακόπηκε (Lawler et al., 1951).

Στο Παρίσι τον Ιανουάριο του 1951, εκτελέστηκαν τρεις μεταμοσχεύσεις ανθρώπινου νεφρού από τρεις ξεχωριστές ομάδες. Ο Rene Kuss πραγματοποίησε άλλες τέσσερις μεταμοσχεύσεις εκείνη τη χρονιά. Οι νεφροί μεταμοσχεύτηκαν με εξωπεριτοναϊκή προσέγγιση στα αγγεία του ετερόπλευρου λαγόνιου βόθρου και πραγματοποιήθηκε δερματική ουρητηροστομία για την παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας. Οι νεφροί ελήφθησαν από καρατομημένους εγκληματίες που είχαν συμφωνήσει στη μεταθανάτια δωρεά νεφρών. Οι νεφροί αφαιρέθηκαν εντός ολίγων λεπτών μετά την καρατόμηση, ξεπλύθηκαν με διάλυμα Ringer και μεταφέρθηκαν

στο νοσοκομείο για μεταμόσχευση. Οι νεφροί από ζώντες δότες με μέτριες ανωμαλίες αφαιρέθηκαν και μεταμοσχεύθηκαν σε ABO – συμβατούς λήπτες σε παρακείμενο χειρουργικό θάλαμο. Ορισμένα μοσχεύματα νεφρού παρήγαγαν ούρα αλλά καθώς δεν χρησιμοποιήθηκε ανοσοκαταστολή, όλες οι μεταμοσχεύσεις νεφρού απέτυχαν λίγες εβδομάδες αργότερα. Εκτός από την ανακατασκευή του ουροποιητικού συστήματος με ουρητηρονεοκυστεοστομία ή ουρητηροουρητηροστομία, καθιερώθηκαν οι αρχές της χειρουργικής μεταμόσχευσης νεφρού στο λαγόνιο βόθρο (Kuss, 1991).

Η πρώτη μακροπρόθεσμη επιτυχής μεταμόσχευση ανθρώπινου νεφρού, στην οποία ο ασθενής επέζησε για περισσότερο από ένα έτος, συνέβη στη Βοστώνη στις 23 Δεκεμβρίου 1954, όταν ένας νεφρός από έναν άντρα 24 ετών μεταμοσχεύτηκε στον δίδυμο αδερφό του με νεφρική νόσο τελικού – σταδίου (End – Stage Renal Disease, ESRD) (Merrill et al., 1956). Ο λήπτης είχε προετοιμαστεί με αιμοκάθαρση και η μονοζυγωτία επιβεβαιώθηκε από την επιτυχή ανταλλαγή μοσχευμάτων δέρματος μεταξύ των διδύμων. Ο αριστερός νεφρός μεταμοσχεύτηκε στο δεξιό λαγόνιο βόθρο και πραγματοποιήθηκε εγκάρσια ουρητηριονεοκυστεοστομία. Ένας μικρός καθετήρας πολυαιθυλενίου πέρασε στον ουρητήρα του μοσχεύματος και βγήκε μέσω υπερηβικής κυστοστομίας. Η παροχέτευση της κύστης πραγματοποιήθηκε με υπερηβικό καθετήρα τύπου μανιταριού. Ο Dr. Joseph Murray ηγήθηκε της χειρουργικής ομάδας του λήπτη και ο Dr. J. Hartwell Harrison ηγήθηκε της ομάδας του δότη. Μετά τη νεφρική επαναγγείωση, ο Dr. Harrison μπήκε στο χειρουργικό θάλαμο του λήπτη και υποβοήθησε στην ανακατασκευή του ουροποιητικού συστήματος. Ο νεφρός λειτούργησε εντός του χειρουργικού θαλάμου και ο ασθενής πήρε εξιτήριο την 37^η μετεγχειρητική ημέρα με άζωτο ουρίας αίματος (Blood Urea Nitrogen, BUN) 14 mg / dl. Ο ασθενής είχε καλή νεφρική λειτουργία μέχρι που επήλθε καρδιακός θάνατος 8 χρόνια μετά (Groth, 1972).

Μετά από χρόνια αποτυχημένων μεταμοσχεύσεων αλλομοσχευμάτων νεφρού και το συμπέρασμα του Hume και των συνεργατών του (1955) ότι *«Με τις παρούσες γνώσεις μας, τα ομοιομοσχεύματα νεφρού δε φαίνεται να δικαιολογούνται στη θεραπεία της ανθρώπινης ασθένειας»*, υπήρξαν τελικά δύο μακροχρόνιες επιτυχημένες μεταμοσχεύσεις. Η πρώτη έγινε το 1959 στη Βοστώνη μεταξύ διζυγωτικών διδύμων και η δεύτερη συνέβη στο Παρίσι αργότερα το ίδιο έτος (Hamburger, 1991; Murray, 1991). Από κοινού, και οι δύο λήπτες είχαν προετοιμαστεί με TBI και επιβίωσαν για περισσότερο από μια δεκαετία. Μέχρι το 1960, καθιερώθηκαν οι

τεχνικές αρχές της μεταμόσχευσης νεφρού, η σημασία της ιστοσυμβατότητας και των κινδύνων της ακτινοβολίας ολόκληρου του σώματος για την καθιέρωση της ανοσοκαταστολής και ήρθε η ώρα για το επόμενο βήμα: τη φαρμακολογική ανοσοκαταστολή (Barry and Murray, 2006).

Το καλοκαίρι του 1960 μια 26χρονη γυναίκα υποβλήθηκε σε μεταμόσχευση νεφρού από την ομάδα του Kuss στο Παρίσι (Kuss, 1991). Η ασθενής είχε προετοιμαστεί με TBI και πρόσθετη ακτινοβολία στην σπλήνα. Δύο μήνες αργότερα, μια κρίση απόρριψης επιβεβαιώθηκε με βιοψία και της συνταγογραφήθηκαν 50 mg 6 – μερκαπτοπουρίνης και 40 mg υδροκορτιζόνης ημερησίως μαζί με ακτινοβολία του μοσχεύματος και πρόσθετη TBI. Οκτώ μήνες μετά τη μεταμόσχευση η νεφρική λειτουργία άρχισε να επιδεινώνεται και πέθανε από νεφρική ανεπάρκεια 16 μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Αυτή ήταν πιθανώς η πρώτη επιτυχημένη χρήση φαρμακολογικής ανοσοκαταστολής σε λήπτη ανθρώπινου μοσχεύματος νεφρού. Την ίδια χρονιά ο Willard Goodwin χρησιμοποίησε επιτυχώς γλυκοκορτικοειδή για να αναστρέψει μια απόρριψη μοσχεύματος νεφρού σε έναν ασθενή που αντιμετώπιστηκε με κυκλοφωσφαμίδη (Goodwin, 1991). Το 1961, η αζαθειοπρίνη χρησιμοποιήθηκε κλινικά στο Peter Bent Brigham Hospital, όπου πραγματοποιήθηκε η πρώτη μακροχρόνια επιτυχημένη μεταμόσχευση νεφρού από πτωματικό δότη, το 1962 (Murray, 1991). Στις 3 Ιουνίου του 1963 ένας ασθενής στο Βέλγιο με τραύμα στο κεφάλι και βαθύ κόμα δηλώθηκε εγκεφαλικά νεκρός ενώ η καρδιά του χτυπούσε ακόμη. Από τον ασθενή αφαιρέθηκε ένας νεφρός, καθιστώντας τον πιθανώς τον πρώτο, εγκεφαλικά νεκρό δότη νεφρού· ο νεφρός μεταμοσχεύθηκε σε ασθενή με ουραιμία που εμφάνισε άμεση νεφρική λειτουργία αλλά πέθανε 3 μήνες αργότερα λόγω σήψης (Alexandre, 1991). Το σχήμα ανοσοκαταστολής για την αντιμετώπιση της απόρριψης του μοσχεύματος αποτελούνταν από αζασερίνη και ακτινομυκίνη D. Το 1966 η ομάδα του Starzl χρησιμοποίησε κλινικά αντί – λεμφοκυτταρική σφαιρίνη και θεραπεία επαγωγής αντισωμάτων έναντι των λεμφοκυττάρων, αζαθειοπρίνη με θεραπεία συντήρησης με γλυκοκορτικοειδή και χορήγηση υψηλής δόσης γλυκοκορτικοειδών με ή χωρίς ακτινοβολία του μοσχεύματος (Starzl, 1991).

Η άμεση διασταύρωση μεταξύ των λεμφοκυττάρων του δότη και του ορού του λήπτη εισήχθη το 1966, η οποία σχεδόν εξάλειψε την υπεροξεία απόρριψη του μοσχεύματος (Terasaki, 1991). Στα τέλη της δεκαετίας του 1960 κατέστη δυνατή η διατήρηση ανθρώπινου νεφρού άνω των 24 ωρών είτε με μηχανήμα αιμάτωσης είτε με απλή αποθήκευση με ψύξη μετά από ενδοκυτταρική

έκπλυση με παγωμένο διάλυμα ηλεκτρολυτών (Belzer, Ashby and Dunphy, 1967; Collins, Bravo – Shugarman and Terasaki, 1969).

Κατά τη δεκαετία του '70, οι ασθενείς με ESRD υποστηρίζονταν με αιμοκάθαρση, συνήθως μέσω πλαστικών παροχετεύσεων, μερικές φορές μέσω αρτηριοφλεβικών συριγγίων (Arteriovenous Fistula, AVF) ή με χρόνια περιτοναϊκή κάθαρση. Η προληπτική μεταμόσχευση νεφρού ήταν σπάνια. Οι υποψήφιοι για μεταμόσχευση νεφρού και οι υποψήφιοι ζώντες δότες εισάγονταν στο μεταμοσχευτικό θάλαμο για αξιολογήσεις. Οι αξιολογήσεις του δότη περιλάμβαναν εκκριτικά ουρογράμματα και εκλεκτικά αρτηριογραφήματα νεφρού. Οι νεφροί αφαιρούνταν για μεταμόσχευση από αποθανόντες δότες, πρώτα χωριστά και αργότερα, *en bloc*. Μερικές φορές οι νεφροί που αφαιρούνταν χωριστά από αποθανόντες δότες απορρίπτονταν λόγω μικρών ανατομικών ανωμαλιών, όπως πολλαπλές νεφρικές αρτηρίες ή διπλοί ουρητήρες, λόγω ανησυχιών για τεχνικές επιπλοκές στο λήπτη (Barry and Murray, 2006).

Αυτή ήταν η μεταβατική περίοδος κατά την οποία η έννοια του εγκεφαλικού θανάτου ορίστηκε ως θάνατος του ατόμου. Ορισμένα όργανα ανακτήθηκαν αφού η καρδιά είχε σταματήσει να χτυπά και άλλα ανακτήθηκαν από εγκεφαλικά νεκρούς δότες με ανέπαφη νεφρική κυκλοφορία. Όλες οι νεφρεκτομές από ζώντες δότες πραγματοποιούνταν με ανοιχτές χειρουργικές διαδικασίες. Η διατήρηση των νεφρών πραγματοποιούνταν με έκπλυση με ένα παγωμένο διάλυμα ηλεκτρολυτών που ακολουθούνταν από απλή ψυκτική αποθήκευση ή με παλμική μηχανή αιμάτωσης. Η τελευταία μέθοδος προτιμήθηκε για νεφρούς από δότες με ανακοπή καρδιάς. Όταν έγινε αποδεκτός ο εγκεφαλικός θάνατος, η απλή ψυκτική αποθήκευση έγινε η προτιμώμενη μέθοδος για την συντήρηση των νεφρών από τα περισσότερα κέντρα. Οι σπληνεκτομές και οι αμφοτερόπλευρες νεφρεκτομές, είτε κατά τη διάρκεια ή πριν από τη στιγμή της μεταμόσχευσης νεφρού, πραγματοποιούνταν συνήθως για την μείωση της παραγωγής αντισωμάτων και λόγω ανησυχίας ανάπτυξης πιθανής νεφρικής νόσου στο μόσχευμα ή για τη διαχείριση της υπέρτασης. Οι εφαρμοζόμενες χειρουργικές αρχές που αναπτύχθηκαν τη δεκαετία του 1950 περιλάμβαναν την ελαχιστοποίηση του χρόνου θερμής ισχαιμίας, τη χρήση εξωπεριτοναϊκής προσέγγισης, την αναστόμωση των νεφρικών αγγείων στα λαγόνια αγγεία, την εμφύτευση του νεφρού στον ετερόπλευρο λαγόνιο βόθρο, και την εκτέλεση ουρητηριονεοκυστοστομίας για την πρωτογενή ανακατασκευή του ουροποιητικού συστήματος (Barry and Murray, 2006).

Μετά τη διαδικασία της μεταμόσχευσης οι λήπτες εισάγονταν στο μεταμοσχευτικό θάλαμο και τοποθετούνταν σε απομόνωση. Φύλλα ροής τοποθετούνταν με ταινία στις πόρτες των δωματίων των ασθενών για την παρακολούθηση των εργαστηριακών αποτελεσμάτων και της ανοσοκαταστολής. Η παρασκευή του διαλύματος ανοσοκαταστολής που περιείχε αντι – λεμφοκυτταρικά αντισώματα γινόταν τοπικά και εγχέονταν ενδομυϊκά. Οι τοπικές αντιδράσεις ήταν καθολικές και οι συστηματικές αντιδράσεις ήταν συχνές. Η ανοσοκαταστολή συντήρησης συνίστατο σε αζαθειοπρίνη και πρεδνιζόνη. Οι κρίσεις απόρριψης αντιμετωπίζονταν με ενδοφλέβια χορήγηση έως και ενός γραμμαρίου μεθυλπρεδνιζολόνης ημερησίως για έως και 2 εβδομάδες. Οι λεμφοκήλες αντιμετωπίζονταν συνήθως με άνοιγμα της πληγής, και μερικές φορές με ανοιχτή μαρσιποποίηση στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Οι βιοψίες νεφρού πραγματοποιούνταν όλες με ανοιχτή χειρουργική διαδικασία, με τον ασθενή υπό τοπική αναισθησία. Η συνήθης νοσηλεία για έναν λήπτη ήταν περισσότερο από ένα μήνα. Από τους νεφρούς αποθανόντων δοτών το 30% αποτύγγανε εντός των πρώτων 3 μηνών και το 30% των ληπτών αυτών των νεφρών δεν κατάφεραν να επιβιώσουν έως το πρώτο έτος (The 11th Report of the Human Renal Transplant Registry, 1973).

Η ανοσολογική προετοιμασία με προϊόντα αίματος για μεταμοσχεύσεις από αποθανόντα και ζώντα δότη νεφρού έγινε μέρος των τυποποιημένων πρωτοκόλλων προμεταμοσχευτικής ανοσολογικής προετοιμασίας, η οποία εγκαταλείφθηκε την εποχή των αναστολέων καλσινευρίνης, καθώς ήταν δύσκολο να αποδειχθούν τα ευεργετικά αποτελέσματα των μεταγγίσεων αίματος, με τα πρωτόκολλα μετάγγισης να συνδέονται με ειδική ευαισθητοποίηση του δότη και μετάδοση ιογενών ασθενειών. Στα μέσα της δεκαετίας του 1970 ψηφίστηκαν νόμοι περί εγκεφαλικού θανάτου, που επέτρεπαν την ανάκτηση οργάνων από αποθανόντες δότες με πάλλουσα καρδιά, μειώνοντας τον χρόνο θερμής ισχαιμίας, βελτιώνοντας την ποιότητα των μοσχευμάτων νεφρού από αποθανόντες δότες και ανοίγοντας το δρόμο για την ανάκτηση ζωτικών οργάνων, όπως η καρδιά και το ήπαρ. Οι πρώτες κλινικές δοκιμές κυκλοσπορίνης αναφέρθηκαν το 1978 (Calne et al., 1978), και ακολούθησαν, 3 χρόνια αργότερα, αναφορές για την επιτυχή χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων για τη θεραπεία απόρριψης αλλομοσχεύματος νεφρού στον άνθρωπο (Cosimi et al., 1981).

Το 1984, το Κογκρέσο ψήφισε τον Εθνικό Νόμο περί Μεταμοσχεύσεων, ο οποίος εξουσιοδότησε ένα εθνικό σύστημα κοινής χρήσης οργάνων για την προμήθεια οργάνων. Στα

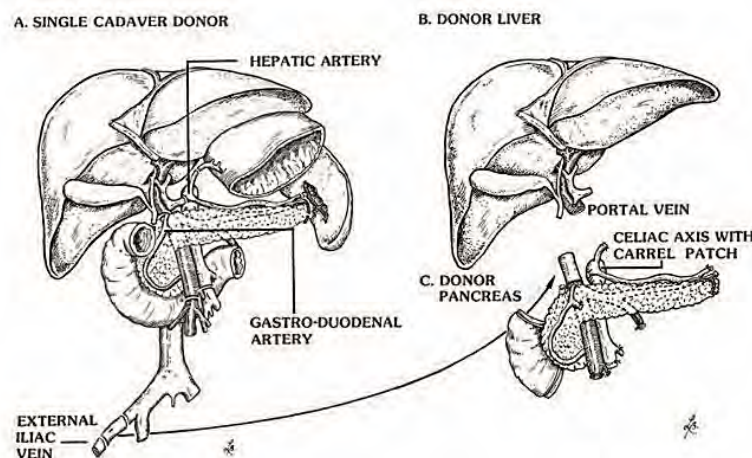
τέλη της δεκαετίας του 1980 παρουσιάστηκε το διάλυμα του Πανεπιστημίου του Ουισκόνσιν, το οποίο έδωσε λύση στη συντήρηση όλων των μοσχευμάτων κοιλιακών οργάνων. Η ανασυνδυασμένη ερυθροποιητίνη έγινε διαθέσιμη το 1989, η οποία βελτίωσε σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών που υποβάλλονταν σε κάθαρση συντήρησης και μείωσε την ανάγκη για μεταγγίσεις αίματος. Αυτό μείωσε τους κινδύνους ιογενών αιματογενών λοιμώξεων και την ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι των αντιγόνων των αντί – ανθρώπινων λευκοκυττάρων σε πιθανούς λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού. Τέλος, η λαπαροσκοπική νεφρεκτομή του δότη εισήχθη στα μέσα της δεκαετίας του 1990, μειώνοντας τα αντικίνητρα για νεφρεκτομή από ζώντα δότη (Barry and Murray, 2006).

2.5 Προμήθεια και συντήρηση οργάνων

Η ξαφνική άφιξη της κλινικής μεταμόσχευσης νεφρού κατά την περίοδο 1962 – 1963 ήταν τόσο απροσδόκητη που είχε γίνει μικρή παράλληλη έρευνα για τη συντήρηση των οργάνων. Η μεταμόσχευση νεφρού πραγματοποιούνταν αρχικά με ολική υποθερμία του ζώντα δότη νεφρού χρησιμοποιώντας μεθόδους που αναπτύχθηκαν από καρδιοχειρουργούς για επεμβάσεις ανοιχτής καρδιάς. Σε πειραματικό εργαστήριο, ο Lillehei και οι συνεργάτες του, πριν από την αυτομεταμόσχευση, απλά βύθιζαν το αποκομμένο έντερο και το πάγκρεας σε παγωμένο φυσιολογικό ορό. Επομένως, η αρχή της υποθερμίας ήταν κατανοητή σε πρώιμο χρόνο, αν και δεν εφαρμόζονταν αποτελεσματικά (Squifflet, Gruessner and Sutherland, 2008).

Σήμερα, η ενδαγγειακή ψύξη είναι το πρώτο βήμα για τη συντήρηση όλων των μοσχευμάτων ολόκληρων οργάνων. Η πρακτική εισήχθη το 1963 μέσω έγχυσης παγωμένου διαλύματος Ringer με γαλακτικό ή διαλύματος με δεξτράνη χαμηλού – μοριακού βάρους στη νεφρική αρτηρία των μοσχευμάτων νεφρού αμέσως μετά από την αφαίρεσή τους. Μέχρι τα τέλη του 1981, ωστόσο, είχε γίνει φανερό ότι το πάγκρεας, το ήπαρ και όργανα του θώρακα επρόκειτο να χρησιμοποιηθούν ευρέως σε διαδικασίες μεταμόσχευσης οργάνων. Ως εκ τούτου, απαιτούνταν μέθοδοι για τη προμήθεια πολλαπλών οργάνων, με τις οποίες οι νεφροί, το πάγκρεας, το ήπαρ, η καρδιά και οι πνεύμονες ή διάφοροι συνδυασμοί αυτών των οργάνων θα μπορούσαν να αφαιρεθούν χωρίς να τεθεί σε κίνδυνο κανένα από αυτά τα μεμονωμένα όργανα (Squifflet et al., 1990).

Με αυτές τις μεθόδους, όλα τα προς μεταμόσχευση όργανα, ψύχονταν επί τόπου, απομακρύνονταν και ανατέμονταν (Εικόνα 17). Έπειτα στα αλλομοσχεύματα εγχέονταν υγρά διαφορετικής οσμωτικής, ογκοτικής και ηλεκτρολυτικής σύνθεσης, πριν την τοποθέτησή τους σε δοχείο που διατηρούνταν στο ψυγείο. Το διάλυμα που περιγράφηκε από τον Collins και τους συνεργάτες τους ή τροποποιήσεις του (Eurocollins®) χρησιμοποιούνταν για σχεδόν δύο δεκαετίες. Η συντήρηση του αλλομοσχεύματος νεφρού ήταν εφικτή για 1 έως 2 ημέρες, αρκετά μεγάλη ώστε να επιτρέπεται η ιστική διασταύρωση και η κοινή χρήση των οργάνων σε μια ευρεία γεωγραφική περιοχή (Squifflet et al., 1981). Η εισαγωγή του διαλύματος του Πανεπιστημίου του Wisconsin (University of Wisconsin, UW) από τους Belzer, Jamieson και Kalayoglu στη μεταμόσχευση παγκρέατος, πρώτα, και στη συνέχεια στη μεταμόσχευση ήπατος, το 1988, ήταν η πρώτη σημαντική εξέλιξη στην στατική συντήρηση. Η υπεροχή του UW διαλύματος για την συντήρηση των νεφρών και άλλων οργάνων αποδείχθηκε και επιβεβαιώθηκε σε κλινικές δοκιμές (Squifflet, 2011).



Εικόνα 17: Τεχνική για en – bloc αφαίρεση ολόκληρου του παγκρέατος και του ήπατος από πτωματικό δότη με φυσιολογική αγγειακή ανατομία. Ανακτήθηκε από: Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. Squifflet JP. The History of Kidney Transplantation: Past, Present and Future (With special references to the Belgian History). Intechopen, 2011, Fig. 9, page 13

Η ex – vivo τεχνική αιμάτωσης επέτρεψε επίσης την καλή συντήρηση αλλομοσχευμάτων νεφρού ή ήπατος. Ωστόσο, η πολυπλοκότητα της μεθόδου απέκλεισε τη γενική χρήση της και, ως εκ τούτου, αρχικά εγκαταλείφθηκε από τα περισσότερα Ευρωπαϊκά κέντρα μεταμόσχευσης

νεφρού. Ένα ανανεωμένο ενδιαφέρον για την τεχνική προέκυψε από την έλλειψη εγκεφαλικά νεκρών – πτωματικών δοτών και την αναζήτηση άλλων πηγών, όπως δότες χωρίς καρδιακό παλμό ή δότες εκτεταμένων κριτηρίων (Extended Criteria Donors, ECD). Σε αυτούς τους τύπους DCD νεφρών, παρατηρούνται ισχαιμικές βλάβες, οι οποίες θα μπορούσαν να αξιολογηθούν με μια περίοδο εκ νέου προετοιμασίας σε μηχανήμα αιμάτωσης πριν από την εμφύτευση (Moers et al., 2009).

2.6 Διασταύρωση ιστοσυμβατότητας

Αν και η διασταύρωση ιστού προτάθηκε από τον Alexis Carrel και μελετήθηκε σε ζώα από τους George Snell και Peter Gorer, άρχισε να συμπεριλαμβάνεται σε μεταμοσχεύσεις ανθρώπου από το 1958, όταν ο Jean Dausset ανακάλυψε το πρώτο ανθρώπινο αντιγόνο λευκοκυττάρου (Dausset, 1958; Snell, 1948). Τα αντισώματα έναντι αυτού του αντιγόνου εντοπίστηκαν από τους Rose Payne (1957) και Jon van Rood (1958) σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μετάγγιση και σε πολύτοκες γυναίκες (van Rood, Eernisses and van Leeuwen, 1958). Ο έλεγχος για αντισώματα (με τεχνικές συγκόλλησης) ήταν επίπονες και ασυνεπής, έως ότου ο Paul Terasaki, το 1964, ανέπτυξε μια δοκιμασία μικροκυτταροτοξικότητας. Η δοκιμή του, κατά την οποία αναμειγνύονταν ορός λήπτη και λεμφοκύτταρα δότη σε μικροσκοπικά πηγάδια, κατέστη γρήγορα η πρότυπη μέθοδος. Για αρκετά χρόνια, ο Terasaki πραγματοποιούσε την τυποποίηση για τα περισσότερα μεταμοσχευτικά κέντρα των Ηνωμένων Πολιτειών (Terasaki and McClelland, 1964).

Αρκετά από τα πρώιμα ευρήματά του είχαν μεγάλη σημασία (Terasaki, 1990): (1) μια θετική δοκιμασία διασταύρωσης που εντοπίζει ειδικά αντισώματα έναντι των αντιγόνων του δότη (Donor Specific Antibodies, DSA) στον ορό ενός υποψήφιου λήπτη μοσχεύματος νεφρού προβλέπει την υπεροξεία απόρριψη και (2) η διασταύρωση μπορεί να προσδιορίσει αξιόπιστα το βέλτιστο δότη εντός μίας οικογένειας. Στη συνέχεια, θεωρήθηκε από τους ειδικούς ότι η αντιστοίχιση θα ήταν εξίσου σημαντική στην επιλογή μη – συγγενών δοτών. Ωστόσο, το 1970, όταν ο Terasaki εξέτασε τη μεγάλη βάση δεδομένων του (1.216 ασθενείς με μεταμόσχευση

νεφρού από 52 κέντρα) για να συσχετίσει τις τυποποιήσεις δεν βρήκε καμία σχέση. Η εν λόγω ανακοίνωση του Terasaki στο Συνέδριο Μεταμοσχεύσεων στη Χάγη προκάλεσε έκπληξη στα μέλη της κοινότητας τυποποίησης ιστών, τα οποία υποστήριζαν ότι οι μέθοδοί του πρέπει να ήταν λανθασμένες (Terasaki, 1990). Η εργασία του ήταν η μόνη που δεν έγινε δεκτή για δημοσίευση στα πρακτικά του συνεδρίου. Το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας (National Institute of Health, NIH) πραγματοποίησε επείγουσα επίσκεψη στο εργαστήριο του Terasaki και απέσυρε απότομα τη χορηγία του, διακόπτοντας το μεγαλύτερο μέρος της έρευνάς του. Η χρηματοδότησή του αποκαταστάθηκε, στη συνέχεια, όταν άλλοι επιβεβαίωσαν ότι τα ευρήματά του ήταν σωστά. Από τότε, η τυποποίηση έχει βελτιωθεί, με ταυτοποίηση πολλών πρόσθετων αντιγόνων ιστοσυμβατότητας (Ting and Morris, 1978). Η διασταύρωση ιστοσυμβατότητας παραμένει ζωτικής σημασίας στη μεταμόσχευση και σημαντική στην επιλογή συγγενών δοτών (Barker and Markmann, 2013).

2.7 Η έννοια της ανοσοκαταστολής και η ανάγκη για φαρμακολογικούς παράγοντες στη μεταμόσχευση

Μετά την απόδειξη του Medawar, το 1944, ότι η απόρριψη ήταν ένα ανοσολογικό γεγονός, ένα λογικό και αναπόφευκτο ερώτημα ήταν ο τρόπος προστασίας του αλλομοσχεύματος νεφρού με την αποδυνάμωση του ανοσοποιητικού συστήματος (Πίνακας 3) (Squifflet, 2011).

Πίνακας 3: Χρονοδιάγραμμα διασταύρωσης ιστών και ανοσολογίας μεταμοσχεύσεων. Ανακτήθηκε από: Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. Squifflet JP. The History of Kidney Transplantation: Past, Present and Future (With special references to the Belgian History). Intechopen, 2011, Table 2, page 14

Year	Author	Discovery or application
1901	Landsteiner	Discovery of ABO blood groups
1944	Medawar	Rejection as an immunological event
1952	Dausset	Discovered first HLA antigens using antiserum from transfused patients
1958	Van Rood	Demonstrated HLA antibodies in pregnant women
1964	Terasaki	Hyper-acute rejection of ABO-incompatible kidneys
1964	Bach	Description of microcytotoxicity test
1966	Terasaki	Described mixed lymphocyte culture test
1967	Kissmeyer-Nielsen	Hyper-acute kidney rejection with antigraft lymphocytotoxic antibodies
	Van Rood	First international organ exchange organization (Eurotransplant)

Αρχικά, οι Owen, Medawar και Billingham ανακάλυψαν τα φαινόμενα της νεογνικής ανοχής, αποδεικνύοντας ότι ήταν δυνατό να αποτραπούν οι ανοσολογικές αποκρίσεις σε άλλο – αντιγόνα. Έπειτα, τα έργα του Dausset και άλλων ερευνητών (Payne, Van Rood, Bodmer, Amos, Ceppellini, Terasaki, Bach και Batchelor) καθόρισαν τα άλλο – αντιγόνα, δηλαδή το κύριο σύμπλοκο ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex, MHC), το οποίο στον άνθρωπο ονομάζεται αντιγόνα ανθρώπινων λευκοκυττάρων (Human Leukocyte Antigen, HLA). Τέλος, μια έκρηξη πληροφοριών σχετικά με τον τρόπο λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος και περαιτέρω μελέτες για το MHC οδήγησαν στην ιδέα του “tissue typing”, της ιστοσυμβατότητας και της διασταύρωσης. Μελέτες στις αρχές της δεκαετίας του 1960 καθόρισαν τη λειτουργία των λεμφοκυττάρων και προσδιόρισαν τους διακριτούς ρόλους των T – κυττάρων (κυτταρική ανοσία) και των B – κυττάρων (χυμική ανοσία). Επίσης, ανακαλύφθηκαν οι υποδοχείς των T – κυττάρων και οι ανοσοσφαιρίνες, και διευκρινίστηκε ο ρόλος των πρωτεϊνών HLA στην παρουσίαση των αντιγόνων στα T κύτταρα (Halloran and Gourishankar, 2001; Turka, 2001). Έτσι, για την παρεμβολή σε αυτή την πολύπλοκη αντίδραση, εισήχθησαν φαρμακολογικοί παράγοντες για τον έλεγχο της απόρριψης (Squifflet, 2011).

Με βάση την απόδειξη (1950) ότι οι φλεγμονώδεις ασθένειες μπορούσαν να αντιμετωπιστούν με στεροειδή των επινεφριδίων, ήταν φυσικό να εφαρμοστούν γλυκοκορτικοειδή για την πρόληψη ή την αντιστροφή της σοβαρής φλεγμονής της απόρριψης μοσχεύματος. Επίσης, στα τέλη της δεκαετίας του 1950, αναφέρθηκαν οι πρώτες προσπάθειες χρήσης TBI για την παράταση της επιβίωσης του μοσχεύματος (Halloran and Gourishankar, 2001). Εντούτοις, οι πραγματικές επιλογές ανοσοκαταστολής, που θα επέτρεπαν την επιτυχή μεταμόσχευση από πτωματικό δότη, εμφανίστηκαν στα τέλη της δεκαετίας του 1950. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, οι Elion και Hitchings ανέπτυξαν την 6 – μερκαπτο – πουρίνη (6 – Mercapto – Purine, 6 – MP) και την αζαθειοπρίνη (Azathioprine, AZA) (Πίνακας 4). Στις αρχές της δεκαετίας του 1960, η πρακτική της χρήσης γλυκοκορτικοειδών σε συνδυασμό με AZA είχε ξεκινήσει με υψηλή – δόση στεροειδούς που χρησιμοποιούνταν για την αντιστροφή της απόρριψης. Η πρώτη εφαρμογή της αντι – λεμφοκυτταρικής σφαιρίνης (Anti – Lymphocyte Globulin, ALG) έγινε τη δεκαετία του 1960. Προσπάθειες εξάντλησης των ανοσοκυττάρων περιλάμβαναν την παροχέτευση θωρακικού πόρου, την ακτινοβολήση, τη θυμεκτομή και την σπληνεκτομή (Squifflet, 2011).

Πίνακας 4: Χρονοδιάγραμμα ανοσοκαταστολής στη μεταμόσχευση. Ανακτήθηκε από: Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. Squifflet JP. The History of Kidney Transplantation: Past, Present and Future (With special references to the Belgian History). Intechopen, 2011, Table 3, page 15

Year	Immunosuppressive milestones
1950	Glucocorticoid therapy in immune diseases
1959	6-mercaptopurine and azathioprine (AZA)
1968	Polyclonal antilymphocyte globulin (ALG)
1978	First clinical use of cyclosporine (CsA)
1981	Introduction of murine monoclonal anti-CD3 to reverse rejection
1989	First clinical results with tacrolimus (Tac)
1991	First report of clinical use of mycophenolate mofetil (MMF)
1998	First report of clinical use of rapamycin (Sirolimus-Sir)

Το 1963, κατά τη διάρκεια του πρώτου Διεθνούς Συνεδρίου Μεταμοσχεύσεων στην Ουάσιγκτον, αναφέρθηκαν 244 αλλομοσχεύματα νεφρού. Μεταξύ αυτών, 28 μοσχεύματα από πανομοιότυπους δίδυμους. Ο Starlz ανέφερε επίσης 3 απόπειρες ορθοτοπικής μεταμόσχευσης ήπατος σε ανθρώπους, καθώς και 25 από τις 27 επιτυχείς μεταμοσχεύσεις νεφρού με τη χρήση της 6 – MP (Squifflet, 2011).

Με την αναδυόμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία επιχειρήθηκαν προσπάθειες μεταμόσχευσης με ξενομόσχευμα, αλλά εγκαταλείφθηκαν γρήγορα. Στα τέλη της δεκαετίας του 1970, τα κέντρα που είχαν πρόσβαση σε ALG ανέφεραν βελτιωμένα ποσοστά επιβίωσης μετά από μεταμόσχευση νεφρού. Ωστόσο, πολλοί ασθενείς παρουσίασαν σοβαρές παρενέργειες λόγω των στεροειδών (Squifflet et al., 1981). Η ανακάλυψη της κυκλοσπορίνης (Cyclosporine, CsA) και η πρώτη κλινική χρήση της το 1978 άλλαξαν την οπτική της μεταμόσχευσης. Τα αποτελέσματα βελτιώθηκαν επίσης με την ευρεία πρόσβαση στην αποτελεσματική θεραπεία με ALG – πολυκλωνικά αντισώματα (Antibodies, Ab) και αργότερα με την πρώτη θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα muromonab – CD3-, η οποία μπορούσε να μειώσει την εξάρτηση από υψηλές δόσεις στεροειδών (Squifflet, 2011).

Η CsA, η οποία εμποδίζει τη μεταγραφική ενεργοποίηση της ιντερλευκίνης – 2 (Interleukin – 2, IL – 2) και άλλων κυτοκινών στα T – κύτταρα, συνέβαλε σημαντικά στην επιστήμη της ενεργοποίησης των T – κυττάρων. Η τακρόλιμους (Tacrolimus, Tac) διέφερε από άλλα φάρμακα

στο ότι η πρόωμη ανάπτυξη της πραγματοποιήθηκε αρχικά σε μεταμόσχευση ήπατος, παρά σε μεταμόσχευση νεφρού. Ενεργώντας με τον ίδιο μηχανισμό με τις CsA και Tac, συνδέεται με ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες για να δημιουργήσει ένα σύμπλεγμα που αναστέλλει το ένζυμο καλσινευρίνη. Στα τέλη της δεκαετίας του 1980, η Tac εισήχθη για χρήση σε μεταμοσχεύσεις οργάνων. Σήμερα, είναι το πιο κοινό και ευρέως χρησιμοποιούμενο ανοσοκατασταλτικό φάρμακο. Η μυκοφαινόλη μοφετίλ (Mycophenolate Mofetil, MMF) είναι ένας παράγοντας που προέρχεται από το μυκοφαινόλικό οξύ, ένας ισχυρός αναστολέας της *de novo* σύνθεσης των πουρινών στα λεμφοκύτταρα και εξαιρετικά αποτελεσματικός σε συνδυασμό με CsA και Tac για την πρόληψη της οξείας απόρριψης στον άνθρωπο. Η ραπαμυκίνη (ή Sirolimus [Sir]) ανακαλύφθηκε τη δεκαετία του 1970 ως αντιμυκητιακό, αλλά το δυναμικό των ανοσοκατασταλτικών της ιδιοτήτων για εμπορική ανάπτυξη δεν αναγνωρίστηκε μέχρι τα τέλη της δεκαετίας του 1980. Μεγάλης – κλίμακας δοκιμές απέδειξαν τις δυνατότητές της και οδήγησαν στην πρόσφατη έγκρισή της για χρήση στη μεταμόσχευση νεφρού (Squifflet, 2011).

Με την έναρξη της τρίτης χιλιετίας, γίνονται διαθέσιμα νέα ανθρωποποιημένα ή χιμαιρικά πρωτεϊνικά προϊόντα (anti – I2 υποδοχείς, anti – CD2, anti – CTL4 Ig, anti – CD3, anti – CD40 συνδέτης). Επίσης, επί του παρόντος, αξιολογείται η γονιδιακή θεραπεία και νέες κατηγορίες παραγόντων, όπως ο FTY720, ο FK778, τα πεπτίδια και τα αντί – νοηματικά νουκλεοτίδια, για να προσδιοριστεί το δυναμικό τους. Η νέα προτεραιότητα έγκειται στην μείωση της τοξικότητας με ισοδύναμη αποτελεσματικότητα (Halloran and Gourishankar, 2001).

Κεφάλαιο 3^ο: Η πρώτη μεταμόσχευση νεφρού σε διάφορες Ευρωπαϊκές Χώρες

3.1 Ουκρανία

Η πρώτη ανθρώπινη αλλομεταμόσχευση, η μεταμόσχευση νεφρού από άνθρωπο – σε – άνθρωπο, εκτελέστηκε από τον Yuriy Voronoy, ένα Ουκρανό χειρουργό, το 1933. Ο Voronoy αποφοίτησε στο Κίεβο, το 1921, παραμένοντας στο Χειρουργικό Τμήμα της Ιατρικής Σχολής. Το 1926, μετακόμισε στο Kharkiv, την εποχή εκείνη πρωτεύουσα της Ουκρανικής Σοβιετικής Σοσιαλιστικής Δημοκρατίας, που εργαζόταν υπό την εποπτεία του καθηγητή Shamov στο Χειρουργικό Τμήμα. Το κύριο επιστημονικό ενδιαφέρον της ομάδας του Shamov ήταν η μετάγγιση αίματος από πτωματικό δότη και η μεταμόσχευση όρχεων στον άνθρωπο με σκοπό την υποτιθέμενη αναζωογόνηση και την πρόληψη της γήρανσης. Ο Yuriy Voronoy πραγματοποίησε την πρώτη του πειραματική ετεροτοπική μεταμόσχευση νεφρού το 1930, παρουσιάζοντας τις παρατηρήσεις του στο Τρίτο Συνέδριο Φυσιολόγων της Σοβιετικής Ένωσης και στο 4^ο Ουκρανικό Συνέδριο Χειρουργών. Το Kherson ήταν το μέρος όπου πραγματοποιήθηκε η πρώτη μεταμόσχευση νεφρού σε άνθρωπο. Η λήπτρια ήταν μία 26χρονη παντρεμένη γυναίκα που δοκίμασε να αυτοκτονήσει με υδράργυρο (δηλητηρίαση) μετά από οικογενειακή σύγκρουση. Εισήχθη στο νοσοκομείο με κοιλιακό πόνο και έμετο. Έμεινε ανουρική για τρεις ημέρες μετά την εισαγωγή της, έτσι ο Voronoy αποφάσισε να δοκιμάσει μεταμόσχευση νεφρού με πρόθεση τη βελτίωση της νεφρικής της λειτουργίας (Langer, 2019).

Ένας 60χρονος άνδρας πέθανε λίγο μετά την εισαγωγή του στα επείγοντα λόγω κατάγματος του κρανίου. Η ομάδα αίματος AB0 του ήταν ο τύπος B και του λήπτη ήταν ο τύπος 0. Ο Voronoy σκέφτηκε ότι αυτό δεν ήταν εμπόδιο. Σύμφωνα με τα πειράματα και τη γνώση του, η αλλομεταμόσχευση σε αυτή την περίπτωση θα είχε περισσότερες πιθανότητες από τις ιστορικές απόπειρες ξеноμομόσχευσης όπου η «αναφυλακτική αντίδραση» (γνωστή πλέον ως υπεροξεία απόρριψη) θα μπορούσε να οδηγήσει σε θάνατο. Γνώριζε επίσης, ότι μετά το θάνατο η βιωσιμότητα του νεφρού θα μπορούσε να διασωθεί για ένα δεδομένο χρονικό διάστημα. Ο Voronoy πραγματοποίησε την επέμβαση στις 3 Μαρτίου του 1933 με τοπική αναισθησία με διάλυμα Novocaine. Έκανε τομές στο δέρμα στην έσω πλευρά του μηρού και προετοίμασε τη μηριαία φλέβα και την αρτηρία και κάλυψε την πληγή. Στη συνέχεια αφαίρεσε τον νεφρό από το

δότη που ήταν χωρίς καρδιακό παλμό. Εμφύτευσε τον δεξί νεφρό φροντίζοντας την αναερόβια κατάσταση των φλεβών με διπλή απολίνωση και ανατομή μεταξύ των απολινώσεων. Ο νεφρός μεταφέρθηκε στον λήπτη χωρίς αιμάτωση. Εφαρμόστηκαν σφιγκτήρες στα νεφρικά και μηριαία αγγεία για τις αναστομώσεις, οι οποίες εκτελέστηκαν με τρόπο που περιγράφηκε από τον Carrel. Ο ουρητήρας διοχετεύθηκε στον μηρό και στερεώθηκε στο δέρμα (Εικόνα 18). Μετά την απελευθέρωση των σφιγκτήρων, το όργανο επαναιματώθηκε, όπως υποδείχθηκε από την τριχοειδική αιμάτωση γύρω από τον ουρητήρα και τη νεφρική κάψουλα. Μετά από την παρατήρηση λίγων σταγόνων ούρων, η παροχή ούρων σταμάτησε, αλλά ο Voronoy δεν ανησύχησε επειδή είχε παρατηρήσει αυτή την παροδική παροχή προηγουμένως στα πειράματά του σε ζώα. Αποστράγγισε την πληγή και έκλεισε το δέρμα με τα πτερύγια. Ο ασθενής παρέμεινε σταθερός κατά τη διάρκεια της επέμβασης, δεν υπήρξε «αναφυλακτική αντίδραση» και Η όλη διαδικασία κράτησε περίπου 6 ώρες (Voronoy, 1936).



Εικόνα 18: Η τεχνική Voronoy της μεταμόσχευσης νεφρού. Ανακτήθηκε από: Langer R. The History of the First Kidney Transplantation – A European Overview. Semmelweis Press and Multimedia Studio Budapest, 2019, Fig. 2. page 15

Η μετεγχειρητική φάση ήταν ήρεμη κατά τη διάρκεια της νύχτας, ο ασθενής δεν εμφάνισε ούτε εμετό ούτε είχε μυϊκούς σπασμούς. Το δέρμα φαινόταν καλά χωρίς οίδημα, ο ουρητήρας είχε περισταλτικές κινήσεις και παρήγαγε διαυγή ούρα από τον μεταμοσχευμένο νεφρό. Ωστόσο, οι εγγενείς νεφροί παρέμειναν ανουρικοί. Σύμφωνα με τη θεωρία του Voronoy, για να ενισχύσει τον αποκλεισμό του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος, αφαίρεσε 700 ml αίματος και μετάγγισε στον λήπτη 400 ml αίμα τύπου 0 με κιτρικό. Με χαρά διαπίστωσε ότι το επίπεδο υδραργύρου

στο αίμα είχε μειωθεί από 4,0 mg% κατά την εισαγωγή σε 1,5 mg% πριν από την επέμβαση, και περαιτέρω σε 0,15 mg% σε 24 ώρες μετά τη μεταμόσχευση. Μετά τη μετάγγιση, τα ούρα έγιναν αιματηρά, ο ασθενής έκανε εμετό και παρουσίασε μυϊκούς σπασμούς. Η κατάστασή του έγινε κρίσιμη, κατέστη ολιγουρικός και στις 5 Μαρτίου, στις 9.00 π.μ., ανουρικός, και πέθανε στις 9:40 π.μ., 48 ώρες μετά την μεταμόσχευση. Η αυτοψία έδειξε μαζική δηλητηρίαση από υδράργυρο, συμπεριλαμβανομένων σημείων γαστρικής και εντερικής φλεγμονής χωρίς νέκρωση. Οι αναστομώσεις είχαν διαρροή και η πύελος περιείχε αιματηρές εκκρίσεις. Ο μεταμοσχευμένος νεφρός γέμισε μαζικά με ινώδες και τα αγγεία θρομβώθηκαν. Ο Voronoy ερμήνευσε τα ευρήματα ως μαζί δηλητηρίαση από υδράργυρο με αιμόλυση μετά τη μετάγγιση αίματος (Voronoy, 1936).

Μετά από αυτή τη μεταμόσχευση, προχώρησε σε άλλες πέντε περιπτώσεις μεταμοσχεύσεων νεφρού από δότες με μη – καρδιακό παλμό. Το 1950 ανέφερε ότι αυτοί οι νεφροί παρήγαγαν ούρα για 1 έως 7 ημέρες, και συγκεκριμένα δύο επιτυχημένες περιπτώσεις, όπου είχε χρησιμοποιήσει τις μεταμοσχεύσεις ως θεραπεία γεφύρωσης μέχρι την ανάκτηση των ιδίων οργάνων των ληπτών. Μία 47χρονη ηλικιωμένη γυναίκα με οξεία νεφρική ανεπάρκεια σώθηκε με μεταμόσχευση, και το μόσχευμα αφαιρέθηκε την 4^η μετεγχειρητική ημέρα, όταν ανέκτησε τη νεφρική της λειτουργία. Σε μία άλλη περίπτωση, μία 23χρονη γυναίκα έγινε ανουρική μετά από νεφρεκτομή. Ενώ το μόσχευμα έχασε τη λειτουργία του την 7^η ημέρα και αφαιρέθηκε, ο εγγενής νεφρός ανέκτησε τη λειτουργία του και η ασθενής πήρε εξιτήριο από το νοσοκομείο (Hume et al., 1955).

3.2 Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής

Το 1945, ο Dr. Charles Hufnagel, ένας διαπρεπής αγγειοχειρουργός στο Peter Bent Brigham Hospital, μεταμόσχευσε έναν νεφρό από πτωματικό δότη στη βραχιόνια αρτηρία και την κεφαλική φλέβα νεαρής γυναίκας με οξεία νεφρική ανεπάρκεια μετά από μαιευτικές επιπλοκές. Ο νεφρός δεν λειτούργησε ποτέ, αλλά ευτυχώς η γυναίκα επέζησε μόνη της. Παρόμοιες περιπτώσεις πραγματοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια των επόμενων χρόνων (Langer, 2019).

Η πρώτη φαινομενικά επιτυχημένη μεταμόσχευση νεφρού πραγματοποιήθηκε από τον Dr. Richard Lawler, χειρουργό στο The Cook County Hospital. Η διαδικασία πραγματοποιήθηκε

στις 17 Ιουνίου του 1950 στο The Little Company of Mary Hospital, μια κοινοτική εγκατάσταση στο Evergreen του Illinois. Ο Lawler φέρεται να είχε πραγματοποιήσει μερικές μεταμοσχεύσεις οργάνων σε σκύλους. Βοηθήθηκε σε αυτή τη διαδικασία – ορόσημο από τους Dr. James West και Raymond Murphy (Εικόνα 19), την αναισθησιολόγο Mary Lou Zidek και τη νοσηλεύτρια Nora O' Malley. Ο λήπτης ήταν μια 44χρονη γυναίκα με πολυκυστική νόσο των νεφρών, η οποία νοσηλεύτηκε για πέντε εβδομάδες αναμένοντας έναν κατάλληλο πτωματικό δότη του ίδιου φύλου και της ίδιας ομάδας αίματος, καθώς και παρόμοιας ηλικίας και φυσικού μεγέθους. Αυτά τα κριτήρια πληρώθηκαν από μια γυναίκα με κίρρωση του ήπατος που υπέφερε από σοκ και κώμα με μαζική αιματέμεση. Ο συνολικός θερμός χρόνος από την ανάκτηση στην ορθοτοπική μεταμόσχευση ήταν περίπου 45 λεπτά. Η διαδικασία περιλάμβανε αναστομώσεις των νεφρικών αγγείων και του ουρητήρα στη θέση του αριστερού νεφρού που είχε προηγουμένως υποβληθεί σε νεφρεκτομή. Η ασθενής νοσηλεύτηκε για ένα μήνα. Ας σημειωθεί ότι δε χορηγήθηκε θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά. Ο νεφρός φάνηκε να λειτουργεί για 53 ημέρες, ωστόσο, κατά την αφαίρεση δέκα μήνες μετά τη μεταμόσχευση, αναφέρθηκε ότι το μέγεθός του ήταν $4 \times 3 \times 2$ cm με απουσία ουρητηρικών και πυελικών δομών. Ο λήπτης επέζησε για σχεδόν 5 χρόνια, πριν πεθάνει από καρδιακή νόσο και πνευμονία (Lawler et al., 1950).



Εικόνα 19: Η πρώτη μεταμόσχευση νεφρού από τους Dr. Richard Lawler, Dr. James West και Dr. Raymond Murphy στο Little Company of Mary Hospital, Evergreen Park, IL. Ανακτήθηκε από: Langer R. The History of the First Kidney Transplantation – A European Overview. Semmelweis Press and Multimedia Studio Budapest, 2019, Fig. 1. page 19

Στη συνέχεια ο Hume και οι συνεργάτες του πραγματοποίησαν εννέα περιπτώσεις μεταμόσχευσης νεφρού στο μηρό του λήπτη με μηριαίες αγγειακές αναστομώσεις και μια δερματική ουρητηροστομία. Ανέφεραν τα πλεονεκτήματα αυτής της θέσης, τα οποία περιλάμβαναν: (α) λιγότερο τραυματική θέση σε σύγκριση με τον νεφρικό βόθρο και λιγότερο ασταθής από τις ενδο – ή οπισθοπεριτοναϊκές θέσεις, (β) άμεση συλλογή ούρων για την αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας και (γ) δυνατότητα εκτίμησης της ροής του αίματος του μοσχεύματος με εξέταση της ουρητηροστομίας, (δ) εύκολη πρόσβαση για βιοψία και (ε) δυνατότητα αφαίρεσης του μοσχεύματος σε περίπτωση μόλυνσης ή απόρριψης. Οι ερευνητές δεν περιέγραψαν μόνο την τεχνική, αλλά παρείχαν επίσης μια ολοκληρωμένη αναφορά των κλινικών συμβάντων, των μεταβολικών προφίλ, των δοκιμών νεφρικής λειτουργίας και των ιστολογικών χαρακτηριστικών των τεσσάρων αλλομοσχευμάτων που ανέπτυξαν λειτουργία για 37 – 180 ημέρες. Ωστόσο, με βάση αυτή την εμπειρία, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι «*οι νεφρικές ομοιομεταμοσχεύσεις δεν ήταν κατάλληλες για τη θεραπεία των ανθρώπων*» (Hume et al., 1955).

Έπειτα, ο Dr. Joe Murray, ένας πλαστικός χειρουργός, χρησιμοποίησε στεροειδή και TBI για να αμβλύνει την ανοσολογική απόκριση των ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια στα αλλομοσχεύματα νεφρού, και ηγήθηκε την ομάδα που πραγματοποίησε την πρώτη επιτυχημένη μεταμόσχευση στις 23 Δεκεμβρίου του 1954. Η επιτυχία οφειλόταν στην επιλογή πανομοιότυπων διδύμων (δότης και λήπτης) – όπως επιβεβαιώθηκε από τις αναλύσεις των δακτυλικών αποτυπωμάτων της αστυνομίας της Βοστώνης. Ο Murray χρησιμοποίησε την οπισθοπεριτοναϊκή τεχνική που περιγράφηκε από τον Küss. Πριν από την επέμβαση, ο λήπτης ήταν κάτισχνος και χλωμός λόγω σοβαρής αναιμίας. Ο εγκέφαλος του επηρεασμένος από τις ουραιμικές τοξίνες τον έκανε να εμφανίσει αποπροσανατολισμό και επιθετικότητα (Murray, Merrill and Harrison, 1955). Μετά την επέμβαση, η κατάσταση υγείας του λήπτη βελτιώθηκε, και παράλληλα ο αδερφός του (δότης) δεν υπέστη κανένα δυσμενές αποτέλεσμα λόγω του μονήρη νεφρού του και έζησε άλλα 56 χρόνια. Ο λήπτης έζησε οκτώ χρόνια πριν υποκύψει σε υποτροπιάζουσα νεφρίτιδα. Ο Murray τιμήθηκε με το Βραβείο Νόμπελ στην Ιατρική το 1990 (Langer, 2019).

Μία από τις πρώτες επιτυχείς μεταμοσχεύσεις που αναφέρθηκαν από πτωματικό δότη στις Ηνωμένες Πολιτείες συνέβη στις αρχές της δεκαετίας του 1960 και πάλι στη Βοστώνη. Το όργανο μεταμοσχεύθηκε σε ασθενή με χρόνια ουραιμία, ο οποίος στη συνέχεια υποβλήθηκε σε

αμφοτερόπλευρη νεφρεκτομή. Το μόσχευμα διατήρησε για 15 μήνες αν και με υποφυσιολογική νεφρική λειτουργία (κατακράτηση αζώτου και αναιμία). Τα σοβαρά επεισόδια απόρριψης αντιστράφηκαν με ανοσοκατασταλτική θεραπεία (Merrill et al., 1963).

3.3 Γερμανία

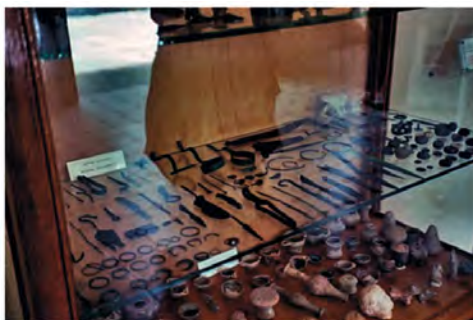
Η πρώτη μεταμόσχευση νεφρού στην Ομοσπονδιακή Δημοκρατία της Γερμανίας και σε ολόκληρη τη Γερμανία πραγματοποιήθηκε στο Klinikum Charlottenburg στο Βερολίνο. Στις 27 Νοεμβρίου του 1963, ο χειρουργός ουρολόγος Wilhelm Brosig, Διευθυντής της Κλινικής, και ο συνεργάτης του και μελλοντικός διάδοχός του, Reinhard Nagel, σε συνεργασία με τον αγγειοχειρουργό Emil Sebastian Bücherl, μεταμόσχευσαν επιτυχώς έναν λεγόμενο «ελεύθερο νεφρό» σε μία ασθενή με ουραιμία. Το μεταμοσχευμένο όργανο χρειάστηκε να αφαιρεθεί λόγω ουρητηρο – κολπικού συριγγίου του δότη. Δυστυχώς μετά την αρχική καλή λειτουργία, το όργανο απέτυχε λόγω απόρριψης, και ο ασθενής πέθανε λόγω ρήξης του μεταμοσχευμένου νεφρού. Τα επόμενα χρόνια τα αποτελέσματα βελτιώθηκαν· ήδη το 1964, μια κυρία που έλαβε αλλομόσχευμα νεφρού έζησε με ένα λειτουργικό όργανο για περισσότερα από 25 χρόνια. Ο Brosig έγινε επίτιμος καθηγητής το 1983, και ο Nagel το 1995 (Brosig and Nagel, 1965).

Η πρώτη μεταμόσχευση νεφρού στη Λαϊκή Δημοκρατία της Γερμανίας εκτελέστηκε στο Halle το 1966 από το γενικό και χειρουργό ουρολόγο Heinz Rockstroh, κατά την οποία ένας γιος 24 ετών έλαβε τον νεφρό της μητέρας του. Όπως και στο Δυτικό Βερολίνο, η έκβαση αυτής της πρώτης μεταμόσχευσης δεν ήταν επιτυχής λόγω απόρριψης. Ο λήπτης πέθανε την 14^η μετεγχειρητική ημέρα και η δώτρια σε ηλικία 91 ετών. Ομοίως τα αποτελέσματα βελτιώθηκαν· χρόνια αργότερα, ο Rockstroh πραγματοποίησε την 100^η μεταμόσχευση νεφρού (Langer, 2019). Τέλος, η πρώτη επιτυχημένη μεταμόσχευση νεφρού στην Ανατολική Γερμανία πραγματοποιήθηκε από τον Moritz Mebel στο Berlin – Friedrichshain στις 13 Φεβρουαρίου του 1967. Επίσης πραγματοποίησε την πρώτη μεταμόσχευση σε παιδί (ένα κορίτσι 16 ετών) το 1971 (Moritz, May and Althaus, 2003).

3.4 Ελλάδα

Η απαρχή της μεταμόσχευσης οργάνων ξεκινάει στην Αρχαία Ελληνική Μυθολογία όπου υπάρχουν αμέτρητα παραδείγματα μεταμορφώσεων, συμβολικών ενσαρκώσεων, δαιμόνων,

σειρήνων, τρίτωνων και Κενταύρων. Εντούτοις δεν υπάρχουν αναφορές στις γραπτές πηγές της Αρχαίας Ελληνικής Ιατρικής της μεταμόσχευσης με την σημερινή της έννοια. Επιπλέον, η ανατομή απαγορευόταν σε αποθανόν ανθρώπινο σώμα λόγω θρησκευτικών και κοινωνικών πεποιθήσεων, και τα χειρουργικά εργαλεία ήταν υποτυπώδη (Εικόνα 20) (Langer, 2019).



Εικόνα 20: Χειρουργικά εργαλεία από τον ναό του Ασκληπιού στην Επίδαυρο. Ανακτήθηκε από: Langer R. The History of the First Kidney Transplantation – A European Overview. Semmelweis Press and Multimedia Studio Budapest, 2019, Fig. 2. page 111

Η πρώτη μεταμόσχευση νεφρού από πτωματικό δότη στη σύγχρονη Ελλάδα πραγματοποιήθηκε στις 9 Ιουλίου του 1968, στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ στη Θεσσαλονίκη. Ο δότης ήταν ένας 63χρονος που υπέκυψε μετά από τραύμα στο κεφάλι από τροχαίο ατύχημα τρεις μέρες νωρίτερα. Ο λήπτης ήταν ένας 22χρονος στρατιώτης με νεφρική ανεπάρκεια τελικού – σταδίου. Ο ασθενής νοσηλευόταν για τρεις μήνες και υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση και περιτοναϊκή κάθαρση στην Α' Παθολογική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου, υπό τη διεύθυνση του καθηγητή Δημήτριου Βαλτή. Η μεταμόσχευση πραγματοποιήθηκε από τον καθηγητή Κωνσταντίνο Τούντα μαζί με τον Αναπληρωτή Καθηγητή Αλέανδρο Μαρσέλλο του 1^{ου} Τμήματος Χειρουργικής της Ιατρικής Σχολής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου. Η μετεγχειρητική ολιγουρία διήρκεσε για τρεις εβδομάδες κατά τη διάρκεια των οποίων ο ασθενής υποβλήθηκε σε αιμοκάθαρση. Στη συνέχεια, η λειτουργία του μοσχεύματος κατέστη φυσιολογική και η κρεατινίνη ορού ήταν 1,2 mg / dl. Ο λήπτης πέθανε 10 χρόνια αργότερα, σε ατύχημα με μοτοσικλέτα, έχοντας φυσιολογική λειτουργία του μοσχεύματος (Langer, 2019).

Η πρώτη μεταμόσχευση νεφρού από ζώντα δότη πραγματοποιήθηκε στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ τον Σεπτέμβριο του 1970. Η δωρεά εν ζωή δεν επιτρεπόταν από την Ελληνική νομοθεσία εκείνη τη στιγμή, αλλά λήφθηκε ειδική άδεια από τον Εισαγγελέα

Θεσσαλονίκης. Η μεταμόσχευση έγινε από τον καθηγητή Δημήτριο Λαζαρίδη και τον Αναπληρωτή Καθηγητή Γεώργιο Μπλάτζα (Langer, 2019).

Η σκυτάλη της μεταμόσχευσης μεταφέρθηκε στην Αγία Σοφία – στο Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης από μέλη της Α' Παθολογικής Κλινικής. Επίσης, ο καθηγητής Παναγιώτης Μεταξάς μαζί με τον Δρ. Ζαφείριο Πολυμενίδη ίδρυσαν το Εργαστήριο Ανοσολογίας και Ιστοσυμβατότητας. Αργότερα, ο καθηγητής Μενέλαος Παδημητρίου, ίδρυσε το Νεφρολογικό Τμήμα της Ιατρικής Σχολής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου. Το 1986, ιδρύθηκε το Τμήμα Μεταμόσχευσης Οργάνων από τον καθηγητή Αντώνιο Αντωνιάδη. Το Ιπποκράτειο Νοσοκομείο έγινε το κορυφαίο μεταμοσχευτικό κέντρο στην Ελλάδα με 1.600 ενήλικες και 190 παιδιατρικές μεταμοσχεύσεις νεφρού καθώς και 570 μεταμοσχεύσεις ήπατος, παγκρέατος και συνδυαστικές επεμβάσεις ήπατος – νεφρού (Langer, 2019).

3.5 Γαλλία

Η πρώτη προσπάθεια μεταμόσχευσης νεφρού από άνθρωπο σε άνθρωπο στη Γαλλία πραγματοποιήθηκε στις 12 Ιανουαρίου του 1951, στο νοσοκομείο Cochin, στο Παρίσι. Υπό την καθοδήγηση του Charles Dubost, René Küss και του Marceau Servelle μεταμοσχεύθηκε ένας νεφρός με εξωπεριτοναϊκό τρόπο στον λαγόνιο βόθρο. Αυτή η διαδικασία έγινε γνωστή ως «επέμβαση Küss», και εφαρμόστηκε έκτοτε ως την τυπική επέμβαση μεταμόσχευσης νεφρού. Δυστυχώς, χωρίς ανοσοκαταστολή ο νεφρός απορρίφθηκε όπως και τα άλλα οκτώ από αυτή την σειρά, όπου οι δότες οργάνων αντιπροσώπευαν κρατούμενους που εκτελέστηκαν με γκιλοτίνα. Ένας άλλος νεφρός λήφθηκε από ζώντα δότη, και ονομάστηκε «ελεύθερος νεφρός», που προέκυψε από τη διαδικασία Matson για υδροκεφαλία, όπου χρησιμοποιούνταν ο ουρητήρας και διαφορετικά απορρίπτονταν ο υγιής νεφρός (Kuss, Teinturier and Milliez, 1951). Το 1966, ο Kuss επιχείρησε επίσης μια μεταμόσχευση νεφρού μεταξύ των ειδών – μια ξενομεταμόσχευση από χοίρο σε άνθρωπο. Ωστόσο, και οι δύο μεταμοσχευμένοι νεφροί υπέστησαν υπεροξεία απόρριψη και οι λήπτες πέθαναν (Langer, 2019).

Μια πιο υποσχόμενη προσπάθεια στην μεταμόσχευση νεφρού ξεκίνησε από τον Jean Hamburger, έναν από τους πιο σημαντικούς πρωτοπόρους του τομέα. Ανάμεσα στις πολλές συνεισφορές του ήταν η πρώτη «μακράς – διαρκείας» μεταμόσχευση νεφρού στο Παρίσι την παραμονή των Χριστουγέννων του 1952. Ένας 16χρονος ξυλουργός έπεσε από την στέγη καταστρέφοντας τον μονήρη νεφρό του. Εκείνη την περίοδο, δεν ήταν διαθέσιμη η αιμοκάθαρση· ως εκ τούτου, προοριζόταν να πεθάνει από ουραιμία. Η μητέρα του είχε ακούσει για το έργο του Jean Hamburger όσον αφορά τη μεταμόσχευση νεφρού και το νεαρό αγόρι μεταφέρθηκε στο νοσοκομείο Necker. Η μητέρα ήταν πρόθυμη δωρίσει έναν νεφρό στον γιο της για να επιβιώσει. Σε σύντομο χρονικό διάστημα, οι γιατροί έπρεπε να αποφασίσουν πρώτα, να αφαιρέσουν έναν νεφρό από ένα υγιές άτομο και στη συνέχεια, να οργανώσουν τη μεταμόσχευση. Η χειρουργική τεχνική, κατά την οποία πρωτοστάτησε ο René Küss, ήταν το κλειδί για την επιτυχημένη μεταμόσχευση νεφρού τη νύχτα της 25^{ης} Δεκεμβρίου 1952. Η αναστόμωση συνέδεσε τον ουρητήρα στην ουροδόχο κύστη. Μετεγχειρητικά υπήρξε άμεση διούρηση με καλή λειτουργία και λίγες επιπλοκές. Η συγκέντρωση ουρίας στο αίμα ήταν φυσιολογική την 5^η ημέρα. Όλα ήταν σταθερά μέχρι την 16^η ημέρα, όταν ο ασθενής εμφάνισε αιφνίδια ανουρία. Μια βιοψία νεφρού αποκάλυψε μικτή κυτταρική και χυμική απόκριση – απόρριψη, η πρώτη στην ιστορία της μεταμόσχευσης νεφρού. Ο ασθενής έλαβε συμπτωματική θεραπεία με μικρές δόσεις στεροειδών αλλά δυστυχώς υπέκυψε από την ουραιμία την 22^η ημέρα (Michon, Hamburger and Oeconomos, 1953).

3.6 Νορβηγία

Η πρώτη μεταμόσχευση νεφρού στη Νορβηγία πραγματοποιήθηκε το 1956 στο Χειρουργικό Τμήμα του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Rikshospitalet του Όσλο, υπό την ηγεσία του καθηγητή Leif Efskind. Η σωτήρια αιμοκάθαρση για ασθενείς με οξεία νεφρική ανεπάρκεια καθιερώθηκε στο Rikshospitalet την ίδια χρονιά. Ο ασθενής ήταν ένας 58χρονος με καρκίνο και λειτουργία ενός νεφρού. Χωρίς χρόνο αναμονής, η μεταμόσχευση πραγματοποιήθηκε μετά από νεφρεκτομή χρησιμοποιώντας έναν νεφρό από αποθανόντα δότη, μία γυναίκα 57 ετών. Το σχήμα ανοσοκαταστολής αποτελούνταν από στεροειδή και εξωτερική ακτινοβολία στο μόσχευμα. Η άμεση μετεγχειρητική φάση ήταν ομαλή, με τον ασθενή να εμφανίζει πρωτογενή λειτουργία μοσχεύματος. Το μόσχευμα συνέχισε να λειτουργεί για 4 εβδομάδες. Στο τέλος της 4^{ης}

εβδομάδας μετά τη μεταμόσχευση, η κρεατινίνη ορού αυξήθηκε και εντοπίστηκε μία μετά – νεφρική απόφραξη. Αυτό πιθανόν οφειλόταν σε νέκρωση του ουρητήρα του μοσχεύματος. Όταν ο ασθενής επανεγχειρήθηκε, πέθανε λόγω καρδιακής ανακοπής κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης (Langer, 2019).

Από το 1956 έως το 1967 πραγματοποιήθηκαν συνολικά 21 μεταμοσχεύσεις νεφρού στο Χειρουργικό Τμήμα του Rikshospitalet. Δεκαέξι λήπτες έλαβαν μοσχεύματα από αποθανόντες δότες, ενώ 5 λήπτες έλαβαν μοσχεύματα από ζώντες δότες. Δεκαπέντε μοσχεύματα χάθηκαν ή ο ασθενής πέθανε λόγω μετεγχειρητικών επιπλοκών / λοιμώξεων εντός 2 μηνών από την μεταμόσχευση. Τρία μοσχεύματα λειτούργησαν για περισσότερο από 12 μήνες, με μεγαλύτερη διάρκεια τους 34 μήνες (Langer, 2019).

Η πρώτη μεταμόσχευση νεφρού στη Νορβηγία με μακροχρόνια επιβίωση του μοσχεύματος πραγματοποιήθηκε στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ullevål στο Όσλο το 1963. Ο ασθενής ήταν ένας άνδρας 36 ετών με νεφρική νόσο τελικού – σταδίου λόγω φυματίωσης. Από κοινού, και η μητέρα του και ο πατέρας του παρακινήθηκαν για δωρεά νεφρού. Με βάση το λεγόμενο «Third Man Test», ο καθηγητής Ole Jacob Malm μεταμόσχευσε για πρώτη φορά δέρμα από τον ασθενή πάνω στον εαυτό του (Εικόνα 21). Αφού άρχισε να απορρίπτεται στις 8 ημέρες, πραγματοποιήθηκαν μεταμοσχεύσεις δέρματος από τη μητέρα και από τον πατέρα. Δεδομένου ότι το μόσχευμα από τη μητέρα απορρίφθηκε νωρίτερα, ο καθηγητής Malm κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η μητέρα και ο γιος μοιράζονταν ιστικά αντιγόνα και έτσι θα ήταν καλύτερο ταίρι από τον πατέρα. Το μόσχευμα της μητέρας επέτρεψε στον λήπτη να ζήσει με ένα λειτουργικό μόσχευμα για 22 χρόνια. Η μεταμόσχευση πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια ενός χειρουργού από το νοσοκομείο Peter Bent Brigham της Βοστώνης, τον Richard Wilson, ο οποίος άρχισε επίσης να χρησιμοποιεί την αζαθειοπρίνη (Imurel®) (Langer, 2019).



Εικόνα 21: Δοκιμή “Third – Man – Test”. Ανακτήθηκε από: Langer R. The History of the First Kidney Transplantation – A European Overview. Semmelweis Press and Multimedia Studio Budapest, 2019, Fig. 3. page 28

3.7 Ισπανία

Οι δύο πρώτες προσπάθειες μεταμόσχευσης νεφρού πραγματοποιήθηκαν στη Μαδρίτη της Ισπανίας το 1960 και το 1961· η πρώτη στο Επαρχιακό Νοσοκομείο της Μαδρίτης από τον Dr. José – Antonio Martinez – Piñeiro και η δεύτερη στο The Nuestra Señora de la Paloma Clinic από τον Dr. Carlos Younger de la Peña. Από κοινού, και οι δύο μεταμοσχεύσεις νεφρού ήταν από ζώντες δότες και απέτυχαν λόγω του θανάτου των ληπτών εντός της πρώτης εβδομάδας. Τον Απρίλιο του 1965, στο The Hospital Clínic στη Βαρκελώνη, ο Dr. Josep M. Gil – Vernet εκτέλεσε μία μεταμόσχευση νεφρού από πτωματικό δότη σε ένα 19χρονο αγόρι που υπέκυψε τέσσερις μέρες αργότερα λόγω αιμορραγίας, σε συνδυασμό με πολλές άλλες μετεγχειρητικές επιπλοκές. Η πρώτη επιτυχημένη μεταμόσχευση νεφρού στην Ισπανία πραγματοποιήθηκε επίσης στο The Hospital Clínic της Βαρκελώνης από τον Dr. Josep M. Gil – Vernet στις 23 Ιουλίου του 1965. Η 35χρονη γυναίκα που έλαβε νεφρό από πτωματικό δότη επέζησε λίγο περισσότερο από δύο χρόνια. Την ίδια χρονιά, πραγματοποιήθηκαν άλλες έξι μεταμοσχεύσεις στο The Hospital Clínic, η μία από ζώντα δότη. Τόσο ο γιατρός Antoni Caralps όσο και ο Dr. Jeroni Alsina είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη εκπαίδευση με τον Dr. Hamburger στο Νοσοκομείο Necker στο Παρίσι. Στις αρχές του 1966, η Clínica de la Concepción de Madrid πραγματοποίησε επίσης την πρώτη της επιτυχημένη μεταμόσχευση νεφρού (Langer, 2019).

Επίλογος

Η ιστορία της μεταμόσχευσης χαρακτηρίζεται από ευρηματικές λύσεις, όπως τα προγράμματα ανταλλαγής ζευγών (paired exchange programs), όπου ασθενείς με μη – συμβατούς δότες ανταλλάσσουν ταυτόχρονα νεφρούς για να λάβουν έναν συμβατό νεφρό, τελικά με τη βοήθεια μη – κατευθυνόμενων αλτρουιστικών ζωντανών δωρεών. Για αυτούς που δεν μπορούν να εκμεταλλευτούν αυτά τα προγράμματα, η μη – συμβατή με αντισώματα μεταμόσχευση είναι μια ολοένα και πιο διαθέσιμη επιλογή, χάρη στις θεραπευτικές στρατηγικές που εμποδίζουν την παραγωγή αντισωμάτων, αναστέλλοντας την ενεργοποίηση του βλαστικού κέντρου και την κάθαρση των κυκλοφορούντων αντισωμάτων κατά τη μεταμόσχευση (Olaso et al., 2021). Από την άλλη πλευρά, η μέτρηση της ανοσογονικότητας του δότη, σε αντίθεση με την ασυμβατότητα, επιτρέπει τον εντοπισμό εφικτών μεταμοσχεύσεων (οι λεγόμενες «αποδεκτές αναντιστοιχίες» [“acceptable mismatches”]) (Lemieux et al., 2021).

Η δια βίου θεραπεία κατά της απόρριψης, ωστόσο, αυξάνει τον κίνδυνο λοιμώξεων και καρκίνου. Η επαγόμενη ανοσολογική ανοχή θα μείωνε ή θα καταργούσε την ανάγκη για φάρμακα κατά της απόρριψης. Πρωτόκολλα για την επαγωγή κεντρικής ανοχής βασίζονται στη χορήγηση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων του δότη, και πρωτόκολλα για την επαγωγή περιφερικής ανοχής βασίζονται στην έγχυση ρυθμιστικών T – κυττάρων (T regulatory cells, Tregs). Η πρόσφατη έρευνα έχει επικεντρωθεί στη χορήγηση πολυκλωνικών Tregs, αλλοδραστικών και, πιο πρόσφατα, γονιδιακά επεξεργασμένων κυττάρων Treg (CAR Tregs) (Oberholtzer, Atkinson and Nadig, 2021). Έχει σημειωθεί πρόοδος στη διάγνωση, τη διαστρωμάτωση κινδύνου, τη θεραπεία – απόκριση, και στους φαρμακοδυναμικούς βιοδείκτες, για την ενίσχυση της ιατρικής ακριβείας στον τομέα της μεταμόσχευσης νεφρού. Επί του παρόντος, προτείνονται διαγνωστικοί βιοδείκτες (για παράδειγμα, ακυτταρικό DNA προερχόμενο από το δότη, CXL9 / CXL10 ούρων), φαρμακοδυναμικοί βιοδείκτες (για παράδειγμα, Torque Teno Virus) και προγνωστικοί βιοδείκτες (για παράδειγμα, βαθμολογία iBox). Οι γενετικές δοκιμές για νεφρική νόσο και η ευαισθησία στην απόρριψη μπορεί να είναι συνδεδεμένες στην επιλογή πιθανών δοτών και ληπτών. Τέλος, η τεχνητή νοημοσύνη μπορεί να αναπτύξει αλγόριθμους για την καθοδήγηση της θεραπευτικής φαρμακολογικής διαχείρισης (Tansisattamo, Maggiore and Piccoli, 2022).

Βιβλιογραφία

- Alexandre GPJ. From the early days of human kidney allotransplantation to prospective xenotransplantation. In: History of Transplantation: Thirty-Five Recollections. Edited by P. I. Terasaki. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 1991, pp. 337–377
- Anonymous. Apparatus to circulate liquid under constant pressure in a closed system. *Science* 1931;73: 566.
- Avlonitis VS, Fisher AJ, Kirby JA, et al. Pulmonary transplantation: the role of brain death in donor lung injury. *Transplantation* 2003; 75: 1928–33
- Barker CF, Markmann JF. Historical overview of transplantation. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013 Apr 1;3(4):a014977.
- Barnard CN. Human cardiac transplantation. An evaluation of the first two operations performed at the Groote Schuur Hospital, Cape Town. *Am J Cardiol* 1968; 22: 584–96
- Barry JM, Murray JE. The first human renal transplants. *J Urol*. 2006 Sep;176(3):888-90
- Belzer FO, Ashby BS, Dunphy JE. 24-hour and 72-hour preservation of canine kidneys. *Lancet*, 1967;2: 536
- Billingham RE, Krohn PL, Medawar PB. Effect of cortisone on survival of skin homografts in rabbits. *BMJ* 1951;1: 1157–1158.
- Brosig W, Nagel R. Nierentransplantation. Walter de Gruyter & Co. Berlin 1965
- Byrne C, Steenkamp R, Casteldine C, et al. UK ESRD Prevalent rates in 2008: national and centre specific analysis. UK Renal Registry 12th Annual Report. Bristol: The Renal Association, 2010; 41–67
- Calne RY, White DJ, Thiru S, et al. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet*, 1978;2: 1323
- Calne RY, Williams R, Dawson JL, et al. Liver transplantation in man. II. A report of two orthotopic liver transplants in adult recipients. *Br Med J* 1968; 4: 541–6
- Calne RY. Inhibition of the rejection of renal homografts in dogs by purine analogues. *Transplant Bull* 1961; 28:65–81

- Caves PK, Stinson EB, Billingham ME, Shumway NE. Serial trans venous biopsy of the transplanted human heart. Improved management of acute rejection episodes. *Lancet* 1974; 1: 821–6
- Collett D, Mumford L, Banner NR, et al. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK registry audit. *Am J Transplant* 2010; 10: 1889–1896
- Collins GM, Bravo-Shugarman M, Terasaki PI. Kidney preservation for transportation. Initial perfusion and 30 hours' ice storage. *Lancet*, 1969;2: 1219
- Cosimi AB, Burton RC, Colvin RB, et al. Treatment of acute renal allograft rejection with OKT3 monoclonal antibody. *Transplantation*, 1981;32: 535
- Dausset J. Isoleuco-anticorps. *Acta Haematol* 1958;20: 156–166.
- Dempster WJ. Kidney homotransplantation. *Br J Surg* 1953a ;40: 447–465.
- Dempster WJ. The effects of cortisone on the homo transplanted kidney. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1953b ;95: 253–282.
- Dong E Jr, Lower RR, Hurley EJ, Shumway NE. Transplantation of the heart. *Dis Chest* 1965; 48: 455–7
- Dorfler J. Uber die Naht von Arterienwunden 261. *Chir* 1895;22: 1113
- Eghtesad B, Fung J. Thomas Earl Starzl, MD, PhD (1926–2017): father of transplantation. *Int J Organ Transplant Med* 2017;8(2):e1
- Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357: 2562–75
- Flexner S. Report on Cancer. Report of the Director of Laboratories to the Scientific Directors. RURG 439. Rockefeller Archives, p. 322. Rockefeller Archives Center, Sleepy Hollow, NY, 1914
- Fowell AJ, Nash KL. Telaprevir: a new hope in the treatment of chronic hepatitis C? *Adv Ther* 2010; 27: 512–22
- Gibson T, Medawar PB. The fate of skin homografts in man. *J Anat* 1943; 77: 299–310.4
- Goodwin WE. Early experiences in kidney transplantation. In: *History of Transplantation: Thirty-Five Recollections*. Edited by P. I. Terasaki. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 1991, pp. 215–225
- Groth CG, Longmire WP. Historical landmarks in Clinical Transplantation. *World J. Surg*; 2000; 24: 755 – 843.

- Groth CG. Landmarks in clinical renal transplantation. *Surg Gynecol Obstet*, 1972;134: 327
- Guthrie CC. On misleading statements. *Science* 1909;29: 29–31.
- Halloran PF, Gourishankar S. Historical overview of pharmacology immunosuppression. In: Norman and Turka (Eds). *Primer on transplantation*. American Society of Transplantation National Office. 2001, Pages: 73 – 75
- Hamburger J, Vaysse J, Crosnier J, et al. Transplantation of a kidney between non monozygotic twins after irradiation of the receiver. Good function at the fourth month. *Presse Med* 1959; 67: 1771–5
- Hamburger J. Memories of old times. In: *History of Trans plantation: Thirty-Five Recollections*. Edited by P. I. Ter asaki. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 1991, pp. 61–72
- Hamilton DN, Reid WA. Yu. Yu. Voronoy and the first human kidney allograft. *Surg Gynecol Obstet*, 1984;159: 289
- Hardy JD, Webb WR, Dalton ML Jr, Walker GR Jr. Lung homotrans plantation in man. *J Am Med Assoc* 1963; 186: 1065–74
- Harrison JH, Merrill JP, Murray JE. Renal homotransplantation in identical twins. *Surg Forum* 1956;6:432–436
- Hume DM, Merrill JP, Miller BF, Thorn GW. Experiences with renal homotransplantation in the human: Report of nine cases. *J Clin Invest* 1955;34: 327–382.
- Hume DM, Movill JP, Miller BF et al. Experiences with renal homotransplantations in the human: Report of nine cases. *J. Clin.Invest* 1955; 34: 327-382.
- Jaboulay M, Brian E. Recherches experimentales sur la suture at la greffe arterielles. *Lyon Medicales* 1896;81: 97–99
- Jaboulay M. Kidney grafts in the antecubital fossa by arterial and venous anastomosis [in French]. *Bull Lyon Med* 1906;107: 575–577.
- Kirk R, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: thirteenth official pediatric heart transplantation report—2010. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 1119–28
- Kuss R, Bourget P. An illustrated history of organ trans plantation: The great adventure of the century, 1992, p. 53

- Küss R, Bourget P. Une histoire illustrée de la greffe d'organes. La grande aventure du siècle. Laboratoires Sandoz, Rueil-Malmaison, 1992
- Kuss R, Teinturier J, Milliez P. Quelques essais de greffe rein chez l'homme. *Mem Acad Chir* 1951;77: 755–764
- Kuss R. Human renal transplantation memories, 1951 to 1981. In *History of transplantation: Thirty-five recollections* (ed. Terasaki P), UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, pp. 37–59. 1991
- Lawler RH, West JW, McNulty PH, et al. Homotransplantation of the kidney in the human. *JAMA* 1950; 144, 844
- Lawler RH, West JW, McNulty PH, et al. Homotransplantation of the kidney in the human: supplemental report of a case. *J Am Med Assoc*, 1951;147: 45
- Le Bas-Bernardet S, Blancho G. Current cellular immunological hurdles in pig-to-primate xenotransplantation. *Transplant Immunol* 2009; 21:60–4
- Lemieux W, Mohammadhassanzadeh H, Klement W, et al. Matchmaker, matchmaker make me a match: Opportunities and challenges in optimizing compatibility of HLA eplets in transplantation. *Int J Immunogenet* 2021;48(2):135–144.
- Lindbergh CA. *Autobiography of values*, 1978, p. 32. Harcourt Brace Jovanovich, New York.
- Malinin TI. *Surgery and life, the extraordinary career of Alexis Carrel*, 1979, pp. 22–29. Harcourt Brace Jovanovich, New York.
- Manara AR, Murphy PG, O'Callaghan G. Donation after circulatory death. *Br J Anaesth* 2012; 108 (Suppl. 1): i108–i121
- Mann FC. Transplantation of organs. In *Contributions to medical science: In honor of Emanuel Liebman*. International Press, New York, 1932
- Mathe G, Thomas EG, Ferrebee JW. The restoration of marrow function after lethal irradiation in man: a review. *Transplant Bull* 1959; 6: 407
- Meachery G, De Soyza A, Nicholson A, et al. Outcomes of lung transplantation for cystic fibrosis in a large UK cohort. *Thorax* 2008; 63: 725–31
- Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, et al. Successful homotransplantation of the kidney between nonidentical twins. *N Engl J Med* 1960; 262: 1251–60

- Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful homo transplantation of the human kidney between identical twins. *J Am Med Assoc* 1956; 160: 277–82
- Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *J Am Med Assoc*, 1956;160: 277
- Merrill JP, Murray JE, Takacs, FJ et al. Successful transplantation of a kidney from a human cadaver. *JAMA* 1963; 185: 347-353.
- Michon L, Hamburger J, Oeconomos N, et al. Une tentative de transplantation rénale chez l'homme: aspects médicaux et biologiques. *Presse Med* 1953; 61: 1419-23.
- Moers C, Smits J, Maathuis MH, et al. Machine perfusion or cold storage in deceased donor kidney transplantation. *N Engl J Med*; 2009;360: 7 – 19.
- Mollaret P, Goulon M. Le coma dépassé (Mémoire préliminaire) *Rev Neurol* 1959;101 : 3 – 15
- Moritz M, May G, Althaus P. Der komplette Nierenersatz!? Aufbau und Entwicklung der Nierentransplantation in der DDR. Pabst Science Publishers Lengerich, Berlin, Bremen, Miami, Riga, Viernheim, Wien, Zagreb, 2003
- Morris PJ. Transplantation—a medical miracle of the 20th century. *N Engl J Med* 2004; 351: 2678–80
- Murray JE, Merrill JP, Harrison JH. Renal homotransplantations in identical twins. *Surg Forum* 1955; 6: 432-436.
- Murray JE. Nobel prize lecture: the first successful trans plants in man. In: *History of Transplantation: Thirty-Five Recollections*. Edited by P. I. Terasaki. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 1991, pp. 121–143
- Murray JE. Ronald Lee Herrick Memorial: June 15, 1931 – December 27, 2010. *Am J of Transplant* 2011;11: 419.
- NHS Blood and Transplant. Transplant activity in the U.K. Activity Report 2009/10. Bristol, 2010
- Oberholtzer N, Atkinson C, Nadig SN. Adoptive transfer of regulatory immune cells in organ transplantation. *Front Immunol* 2021;12:631365
- Olaso D, Manook M, Moris D, et al. Optimal Immunosuppression Strategy in the Sensitized Kidney Transplant Recipient. *J Clin Med*. 2021;10(16).

- Patterson GA. Bilateral lung transplant: indications and technique. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 4: 95–100
- Peter Medawar–Nobel Lecture. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2022.
- Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, et al. Heart–lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med* 1982; 306: 557–64
- Ross D. Report of a heart transplant operation. *Am J Cardiol* 1968; 22: 838–9
- Schmelzle M, Schulte Esch J II, Robson SC. Coagulation, platelet activation and thrombosis in xenotransplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2010; 15: 212–8
- Scobie L, Takeuchi Y. Porcine endogenous retrovirus and other viruses in xenotransplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2009; 14: 175–9
- Simonsen M. Biological incompatibility in kidney transplantation in dogs. II. Serological investigations. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1953;32: 35–84
- Sir Frank Macfarlane Burnet–Nobel Lecture. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2022
- Snell GD. Methods for the study of histocompatibility genes. *J Genet* 1948;49: 87–108
- Squifflet JP, de Hemptinne B, Gianello P, et al. A new technique for en-bloc liver and pancreas harvesting. *Transplant Proc*; 1990;22: 2070 – 2071.
- Squifflet JP, Gruessner RW, Sutherland DER. The history of Pancreas Transplantation: Past, Present and Future. *Acta Chir Belg*; 108: 367 – 378. 10. Squifflet J.P., de Hemptinne B., Gianello P., Balladur P. , Otte J.B., and Alexandre G.P.J. (1990). A new technique for en-bloc liver and pancreas harvesting. *Transplant Proc*; 2008;22: 2070 – 2071
- Squifflet JP, Pirson Y, Gianello P, et al. Safe Preservation of human renal cadaver transplants by Euro-Collins Solution up to 50 hours. *Transplant Proc* 1981; 8: 693 – 696
- Squifflet JP, Sutherland DER, Rynasiewicz JJ, et al. Technical aspects of segmental pancreatic grafting in rats. *Microsurgery*; 1983;4: 61 – 66.
- Squifflet JP. From leg transplantation by St Cosmas and St Damian to the Modern Era. *Suppl. Acta Chir Belg* 2003;103: 6 – 9.
- Squifflet JP. The History of Kidney Transplantation: Past, Present and Future (With special references to the Belgian History). Intechopen, 2011

- Starzl TE, Marchioro TL, Huntley RT, et al. Experimental and clinic al homotransplantation of the liver. *Ann N Y Acad Sci* 1964; 120: 739–65
- Starzl TE. My 35-year view of organ transplantation. In: *History of Transplantation: Thirty-Five Recollections*. Edited by P. I. Terasaki. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 1991, pp. 145–182
- Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty seventh official adult heart transplant report—2010. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 1089–103
- Tantisattamo E, Maggiore U, Piccoli GB. History of kidney transplantation: a journey of progression and evolution for success. *J Nephrol.* 2022 Sep;35(7):1783-1786
- Terasaki PI, McClelland JD. Microdroplet assay of human serum cytotoxins. *Nature* 1964;204: 998–1000.
- Terasaki PI. Histocompatibility. History of transplantation. In *History of transplantation: Thirty-five recollections* (ed. Terasaki P), 1990, pp. 513–538. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles.
- Terasaki PI. Histocompatibility. In: *History of Transplantation: Thirty-Five Recollections*. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, p. 525, 1991
- The 11th report of the human renal transplant registry. *JAMA*, 1973;226: 1197
- Ting A, Morris PJ. Matching for B cell antigens of the HLA-DR series in cadaveric renal transplantation. *Lancet* 1978;311: 575–577
- Turka LA. Historical overview of immunobiology and transplantation research. In: Norman and Turka (Eds). *Primer on transplantation*. American Society of Transplantation National Office. 2001, Pages: 1 – 15
- Ullmann E. Tissue and organ transplantation. *Ann Surg* 1914;60: 195–219.
- Unger E. Kidney transplantation [in German]. *Wien Klin Wochenschr* 1910;47: 573
- van Rood JJ, Eernisses JG, van Leeuwen A. Leucocyte antibodies in sera from pregnant women. *Nature* 1958;181: 1735–1736
- Voronoy U. Blocking the reticuloendothelial system in man in some forms of mercuric chloride intoxication and the transplantation of the cadaver kidney as a method of treatment for the anuria resulting from the intoxication [in Spanish]. *Siglo Med* 1937;97: 296.

- Voronoy YY. Sobre el bloqueo del aparato reticulo-endothelial del hombre en algunas formas de intoxicacion por el sublimado y sobre la transplantacion del rinon cadaverico como metodo de tratamiento de la anuria con-secutive a aquella intoxicacion. *El Siglo Med* 1936; 97: 296
- Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. *Br J Anaesth.* 2012 Jan;108 Suppl 1:i29-42
- Witkowski JA. Carrel's immortal cells. *Med Hist* 1980;24: 129–142.