



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ
ΦΡΟΝΤΙΔΑ»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Θέμα: ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ: ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΙ
ΕΙΔΗ ΑΠΟΡΡΙΨΗΣ**

ΠΟΛΥΧΡΟΝΟΠΟΥΛΟΥ ΕΡΙΕΤΤΑ

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Καθηγητής Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας Επιβλέπων

Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας / Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Ζαρογιάννης Σωτήριος, Καθηγητής Φυσιολογίας, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Λάρισα, Μάιος, 2025



UNIVERSITY OF THESSALY

**SCHOOL OF HEALTH SCIENCE
FACULTY OF MEDICINE**

MASTER PROGRAM IN

«MASTER OF SCIENCE DIPLOMA IN NEPHROLOGICAL CARE»

MASTER THESIS

**TITLE: IMMUNOLOGY OF RENAL TRANSPLANTATION:
MECHANISMS AND TYPES OF REJECTION**

POLYCHRONOPOULOU ERIETTA

Examination committee:

Eleftheriadis Theodoros , Professor of Nephrology at University of Thessaly, (Supervisor)

Stefanidis Ioannis , Professor of Medicine / Nephrology University of Thessaly,

Zarogiannis Sotirios, Professor of Physiology, University of Thessaly

Larisa, May, 2025

Βεβαιώνω ότι είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την 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.

Πίνακας Περιεχομένων

1. Περίληψη
2. Εισαγωγή
3. **Κεφάλαιο 1: Βασικές Αρχές της Ανοσολογίας Μεταμοσχεύσεων**
 - 3.1 Το Ανοσοποιητικό Σύστημα και η Αναγνώριση Ξένου Ιστού
 - 3.2 Μηχανισμοί Ανοσολογικής Ανοχής
 - 3.3 Παρουσίαση Αντιγόνων και Ενεργοποίηση T/B Λεμφοκυττάρων
4. **Κεφάλαιο 2: Επισκόπηση της Μεταμόσχευσης Νεφρού**
 - 4.1 Ενδείξεις και Κριτήρια
 - 4.2 Χειρουργικές Τεχνικές και Τύποι Δοτών
 - 4.3 Ανοσολογικές Προκλήσεις στη Μεταμόσχευση Νεφρού
5. **Κεφάλαιο 3: Τύποι Απόρριψης Νεφρικού Μοσχεύματος**
 - 5.1 Υπεροξεία Απόρριψη
 - 5.2 Οξεία Κυτταρική Απόρριψη
 - 5.3 Αντισωματική (Χυμική) Απόρριψη
 - 5.4 Χρόνια Απόρριψη
6. **Κεφάλαιο 4: Διάγνωση και Παρακολούθηση της Απόρριψης Μοσχεύματος**
 - 6.1 Ιστοπαθολογική Διάγνωση
 - 6.2 Ανοσολογικοί Βιοδείκτες
 - 6.3 Απεικονιστικές και Μη Επεμβατικές Εξετάσεις
 - 6.4 Ρόλος των Πρωτοκόλλων Βιοψίας
7. **Κεφάλαιο 5: Αντιμετώπιση και Πρόληψη της Απόρριψης Μοσχεύματος**
 - 7.1 Ανοσοκατασταλτικές Θεραπείες
 - 7.2 Αντιμετώπιση Οξείας και Χρόνιας Απόρριψης
 - 7.3 Στρατηγικές Πρόληψης και Εκτίμηση Κινδύνου
8. **Κεφάλαιο 6: Μακροπρόθεσμα Αποτελέσματα και Επιβίωση Μοσχεύματος**
 - 8.1 Παράγοντες που Επηρεάζουν τη Μακροχρόνια Επιβίωση
 - 8.2 Επίδραση της Συμμόρφωσης και της Τοξικότητας
 - 8.3 Αντιμετώπιση Συννοσηροτήτων
9. **Κεφάλαιο 7: Αναδυόμενες Θεραπείες και Μελλοντικές Κατευθύνσεις**
 - 9.1 Θεραπείες Επαγωγής Ανοσολογικής Ανοχής
 - 9.2 Ξενομεταμόσχευση
 - 9.3 Τεχνητά Όργανα και Αναγεννητική Ιατρική
 - 9.4 Καινοτομίες στην Ανοσολογική Παρακολούθηση
10. **Κεφάλαιο 8: Ηθικά, Κοινωνικά και Κλινικά Ζητήματα της Ανοσοκαταστολής**
 - 10.1 Κατανομή Οργάνων και Ισότητα
 - 10.2 Ενημερωμένη Συγκατάθεση και Αυτονομία
 - 10.3 Ψυχοκοινωνικές Επιπτώσεις για Λήπτες και Δότες
11. **Κεφάλαιο 9: Εγκυμοσύνη μετά από Μεταμόσχευση Νεφρού**
 - 11.1 Αποκατάσταση Γονιμότητας και Χρονισμός Σύλληψης
 - 11.2 Μητρικοί και Εμβρυϊκοί Κίνδυνοι
 - 11.3 Ανοσοκατασταλτική Θεραπεία κατά την Εγκυμοσύνη
 - 11.4 Παρακολούθηση και Διεπιστημονική Φροντίδα
 - 11.5 Μακροπρόθεσμα Αποτελέσματα και Λοχεία
12. Συζήτηση-Συμπεράσματα
13. Βιβλιογραφία

Immunology of Renal Transplantation: Mechanisms and Types of Rejection

Abstract

Renal transplantation remains the treatment of choice for patients with end-stage renal disease (ESRD), providing superior long-term survival, enhanced quality of life, and greater cost-effectiveness compared to dialysis. However, despite significant advancements in surgical techniques, immunosuppressive medications, and clinical monitoring protocols, immunological rejection of the transplanted kidney continues to be a primary obstacle to long-term graft survival. This challenge is largely due to the recipient's immune system identifying the donor kidney as a foreign entity, subsequently initiating immune responses that lead to graft injury and dysfunction. Immunological rejection is a multifaceted process, involving both innate and adaptive immune mechanisms, with complex interplays between various immune cells, cytokines, chemokines, and antibodies. A comprehensive understanding of the immunology underlying renal transplantation is therefore crucial for nephrologists, immunologists, and transplant surgeons alike.

This thesis investigates the immunological foundations of renal allograft rejection, focusing on the roles of human leukocyte antigens (HLA), T cells, B cells, antigen-presenting cells, and donor-specific antibodies (DSAs) in mediating rejection. It begins with a detailed examination of the fundamental principles of transplant immunology, including antigen recognition pathways (direct, indirect, and semi-direct), co-stimulation, and immune memory. The central importance of HLA mismatches and the role of cross-matching techniques in assessing immunological compatibility are emphasized. T cell-mediated responses and B cell-driven antibody production are discussed in detail to explain how cellular and humoral mechanisms converge to induce graft rejection.

The classification of renal transplant rejection is subsequently addressed, incorporating current Banff criteria to distinguish among hyperacute, acute, and chronic forms of rejection.

Accurate and timely diagnosis of rejection is a cornerstone of successful renal transplantation. The thesis discusses traditional clinical markers such as serum creatinine, proteinuria, and imaging, but it highlights the limitations of these indirect indicators. Greater emphasis is placed on newer, more sensitive diagnostic tools including protocol biopsies, DSA detection via Luminex and ELISA assays, and emerging molecular techniques like gene expression profiling and microRNA analysis. These advancements are proving critical in identifying subclinical and early-stage rejection, allowing for earlier intervention and personalized therapeutic adjustments.

Immunosuppressive therapy is the cornerstone of rejection prevention and management in renal transplant recipients. The thesis outlines the evolution of immunosuppressive regimens from broad-spectrum corticosteroids to more selective agents such as calcineurin inhibitors (e.g., tacrolimus, cyclosporine), antiproliferative agents (e.g., mycophenolate mofetil), and mTOR inhibitors. The risks associated with chronic immunosuppression, including infections, cardiovascular disease, malignancies, and nephrotoxicity, are balanced against the benefits of rejection prevention. Furthermore, induction therapies such as anti-thymocyte globulin (ATG) and interleukin-2 receptor antagonists are reviewed for their role in high-risk patients. The

emergence of targeted therapies, such as co-stimulation blockers (e.g., belatacept) and agents that modulate regulatory T cells, is discussed.

As transplant immunology continues to evolve, the development of therapies aimed at inducing immune tolerance – the holy grail of transplantation – has garnered significant research interest. The thesis also explores the use of immunological biomarkers to predict rejection risk and guide individualized immunosuppression, marking a shift toward precision medicine in transplantation.

Beyond immunological mechanisms and treatment strategies, the thesis also reflects on clinical and psychosocial challenges that influence transplant outcomes. Issues such as patient non-adherence, variability in immunosuppressive metabolism, disparities in access to transplantation, and special considerations in pediatric and sensitized populations are critically examined. The integration of these clinical insights into immunological knowledge enhances the holistic management of transplant recipients.

Methodologically, the thesis relies on a comprehensive review of current literature, including clinical trials, meta-analyses, consensus guidelines, and foundational immunology studies. Sources include peer-reviewed journals, international consensus statements (e.g., the Banff Classification), and data from transplant registries. Emphasis is placed on including recent developments, such as the 2022 updates to the Banff criteria, novel diagnostic technologies, and phase II/III trials of emerging immunomodulators.

In conclusion, this thesis provides an in-depth exploration of the immunological mechanisms underlying renal allograft rejection, presents the latest classification and diagnostic criteria, and evaluates both current and future immunosuppressive therapies. The work highlights the dynamic nature of transplant immunology and the importance of interdisciplinary collaboration in achieving long-term graft success. Continued research in immunological tolerance, molecular diagnostics, and targeted therapies holds great promise for enhancing the longevity and quality of life of renal transplant recipients. Understanding these complex immunological processes not only facilitates clinical decision-making but also informs future innovations in renal transplantation.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μεταμόσχευση νεφρού παραμένει η θεραπεία εκλογής για ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο (ESRD), προσφέροντας υψηλότερη μακροχρόνια επιβίωση, βελτιωμένη ποιότητα ζωής και μεγαλύτερη οικονομική αποδοτικότητα σε σύγκριση με την αιμοκάθαρση. Ωστόσο, παρά τις σημαντικές προόδους στις χειρουργικές τεχνικές, τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα και τα πρωτόκολλα κλινικής παρακολούθησης, η ανοσολογική απόρριψη του μοσχεύματος συνεχίζει να αποτελεί κύριο εμπόδιο για τη μακροχρόνια επιβίωση του μοσχεύματος.

Αυτή η πρόκληση οφείλεται κυρίως στο ότι το ανοσοποιητικό σύστημα του λήπτη αναγνωρίζει τον νεφρό του δότη ως ξένο σώμα, προκαλώντας ανοσολογικές αντιδράσεις που οδηγούν σε βλάβη και δυσλειτουργία του μοσχεύματος. Η ανοσολογική απόρριψη είναι μια πολύπλοκη διαδικασία που περιλαμβάνει τόσο φυσικούς όσο και επίκτητους ανοσολογικούς μηχανισμούς, με σύνθετες αλληλεπιδράσεις μεταξύ ανοσοκυττάρων, κυτοκινών, χημειοκινών και αντισωμάτων.

Η σε βάθος κατανόηση της ανοσολογίας που διέπει τη μεταμόσχευση νεφρού είναι επομένως κρίσιμη για την επιτυχή έκβαση του μοσχεύματος.

Η παρούσα διατριβή διερευνά τα ανοσολογικά θεμέλια της απόρριψης νεφρικού μοσχεύματος, εστιάζοντας στον ρόλο των ανθρώπινων λευκοκυτταρικών αντιγόνων (HLA), των T λεμφοκυττάρων, B κυττάρων, κυττάρων παρουσίας αντιγόνων, και αντισωμάτων έναντι του δότη (DSAs). Ξεκινά με λεπτομερή εξέταση των βασικών αρχών της ανοσολογίας της μεταμόσχευσης, συμπεριλαμβανομένων των οδών αναγνώρισης αντιγόνων και της ανοσολογικής μνήμης.

Τονίζεται η κεντρική σημασία των ασυμβατότητων HLA και ο ρόλος των τεχνικών διασταύρωσης στην αξιολόγηση της ανοσολογικής συμβατότητας. Αναλύονται σε βάθος οι κυτταρομεσολαβούμενες αποκρίσεις των T κυττάρων και η παραγωγή αντισωμάτων από τα B κύτταρα, προκειμένου να εξηγηθεί πώς οι κυτταρικοί και χυμικοί μηχανισμοί συνεργάζονται για να προκαλέσουν απόρριψη.

Ακολουθεί η ταξινόμηση των μορφών απόρριψης με βάση τα τρέχοντα κριτήρια Banff, διακρίνοντας τις υπεροξεία, οξεία και χρόνια απόρριψη.

Η ακριβής και έγκαιρη διάγνωση είναι θεμέλιο της επιτυχούς μεταμόσχευσης. Η διπλωματική εργασία αναλύει παραδοσιακούς δείκτες (κρεατινίνη ορού, πρωτεϊνουρία, απεικόνιση), αλλά τονίζει τους περιορισμούς τους. Δίνεται έμφαση σε νεότερες, πιο ευαίσθητες διαγνωστικές μεθόδους, όπως οι βιοψίες πρωτοκόλλου, η ανίχνευση DSA μέσω Luminex και ELISA, καθώς και μοριακές τεχνικές όπως η γονιδιακή έκφραση και η ανάλυση microRNA. Αυτές οι μέθοδοι αποδεικνύονται κρίσιμες για την έγκαιρη ανίχνευση υποκλινικής και πρώιμης απόρριψης, επιτρέποντας εξατομικευμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της πρόληψης και διαχείρισης της απόρριψης. Η διατριβή περιγράφει την εξέλιξη από τα ευρέως φάσματος κορτικοστεροειδή προς πιο εκλεκτικούς παράγοντες όπως οι αναστολείς καλσινευρίνης,

αντιπολλαπλασιαστικούς παράγοντες (π.χ. mycophenolate myfetil) και αναστολείς mTOR. Αναλύονται οι κίνδυνοι της χρόνιας ανοσοκαταστολής,, σε αντιπαράβολή με τα οφέλη της πρόληψης της απόρριψης.

Επιπλέον, μελετώνται οι θεραπείες επαγωγής όπως η αντι-θυμοκυτταρική σφαιρίνη (ATG) και οι αναστολείς του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-2, που χρησιμοποιούνται σε υψηλού κινδύνου ασθενείς. Η εμφάνιση στοχευμένων θεραπειών, όπως οι αναστολείς της συν διέγερσης (π.χ. belatacept).

Καθώς η ανοσολογία της μεταμόσχευσης εξελίσσεται, η ανάπτυξη θεραπειών με στόχο την ανοσολογική ανοχή – τον ιερό δισκοπότηρο της μεταμόσχευσης – προσελκύει έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον. Κυτταρικές θεραπείες με ρυθμιστικά T κύτταρα (Tregs), μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα και μεταμοσχεύσεις μυελού των οστών για την πρόκληση χιμαιρισμού, διερευνώνται ως μέθοδοι για την επίτευξη ειδικής ανοχής προς τον δότη χωρίς μακροχρόνια ανοσοκαταστολή.

Η διατριβή εξετάζει επίσης τη χρήση ανοσολογικών βιοδεικτών για την πρόβλεψη κινδύνου απόρριψης και την καθοδήγηση της ανοσοκαταστολής, σηματοδοτώντας μια στροφή προς την εξατομικευμένη ιατρική στη μεταμόσχευση.

Πέρα από τους ανοσολογικούς μηχανισμούς και τις θεραπευτικές στρατηγικές, γίνεται αναφορά και σε κλινικές και ψυχοκοινωνικές προκλήσεις που επηρεάζουν την έκβαση της μεταμόσχευσης.

Λέξεις-κλειδιά: Μεταμόσχευση νεφρού, ανοσολογία, απόρριψη μοσχεύματος, ανοσοκαταστολή, κυτταρική απόρριψη, χυμική απόρριψη, χρόνια απόρριψη, HLA αντιγόνα, κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα, μονοκλωνικά αντισώματα, βιοδείκτες, ιστοπαθολογία, πρωτόκολλο βιοψίας, ξενομεταμόσχευση, ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, τοξικότητα φαρμάκων, εγκυμοσύνη μετά από μεταμόσχευση, επιβίωση μοσχεύματος, ανοσορρύθμιση.

1. Εισαγωγή

Η μεταμόσχευση νεφρού θεωρείται ως η πιο αποτελεσματική και οριστική θεραπεία για ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο (ESRD), μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από μη αναστρέψιμη απώλεια νεφρικής λειτουργίας, η οποία απαιτεί υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας για τη διατήρηση της ζωής. Σε σύγκριση με τη χρόνια αιμοκάθαρση, η μεταμόσχευση προσφέρει ανώτερη μακροχρόνια επιβίωση, βελτιωμένη ποιότητα ζωής, μεγαλύτερη αυτονομία του ασθενούς και χαμηλότερο συνολικό κόστος υγειονομικής περίθαλψης (Wolfe et al., 1999). Ωστόσο, παρά τα πλεονεκτήματά της, η μεταμόσχευση νεφρού δεν στερείται προκλήσεων. Κύρια μεταξύ αυτών είναι ο κίνδυνος απόρριψης του μοσχεύματος, μια πολύπλοκη ανοσολογική διαδικασία που μπορεί να οδηγήσει σε μερική ή πλήρη απώλεια του μεταμοσχευμένου νεφρού εάν δεν προληφθεί ή δεν αντιμετωπιστεί επαρκώς.

Η απόρριψη του μοσχεύματος προκαλείται κυρίως από το ανοσοποιητικό σύστημα του λήπτη, το οποίο αναγνωρίζει το μεταμοσχευμένο όργανο ως ξένο και ενεργοποιεί ανοσολογική αντίδραση εναντίον του. Αυτή η διαδικασία σχετίζεται άμεσα με τον βιολογικό ρόλο του ανοσοποιητικού συστήματος να διακρίνει μεταξύ «εαυτού» και «μη εαυτού» αντιγόνων. Στο πλαίσιο της μεταμόσχευσης, οι ασυμβατότητες στα ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα (HLA) μεταξύ δότη και λήπτη αποτελούν τους κύριους εκλυτικούς παράγοντες για την ανοσολογική αναγνώριση και την απόρριψη. Παρά τη σημαντική πρόοδο στην ανοσολογία, τις τεχνικές διασταύρωσης και τη θεραπεία ανοσοκαταστολής, η ανοσολογική απόρριψη παραμένει κύρια αιτία δυσλειτουργίας και αποτυχίας του μοσχεύματος (Larsen et al., 2006).

Ιστορικά, η επιτυχία της μεταμόσχευσης νεφρού έχει συνδεθεί στενά με την πρόοδο στην κατανόηση της ανοσολογίας της μεταμόσχευσης. Η πρώτη επιτυχής μεταμόσχευση νεφρού, που πραγματοποιήθηκε το 1954 μεταξύ μονοζυγωτικών διδύμων, παρέκαμψε πλήρως το ζήτημα της ανοσολογικής απόρριψης λόγω γενετικής ταυτότητας. Ωστόσο, με την πραγματοποίηση μεταμοσχεύσεων μεταξύ γενετικά διαφορετικών ατόμων, έγινε σαφές ότι η ανοσολογική ασυμβατότητα αποτελεί κρίσιμο εμπόδιο για την επιτυχία. Αυτή η συνειδητοποίηση οδήγησε σε δεκαετίες εντατικής έρευνας στους ανοσολογικούς μηχανισμούς της απόρριψης, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων όπως η αζαθειοπρίνη, η κυκλοσπορίνη και, πιο πρόσφατα, η τακρόλιμους και η μυκοφαινολική μοφετίλη (MMF) (Halloran, 2004).

Το ανοσοποιητικό σύστημα περιλαμβάνει τόσο φυσικά όσο και επίκτητα στοιχεία. Το φυσικό ανοσοποιητικό προσφέρει άμεση, μη ειδική άμυνα κατά παθογόνων και τραυματισμού των ιστών και συμβάλλει στα πρώιμα συμβάντα μετά τη μεταμόσχευση, όπως η βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης. Το επίκτητο ανοσοποιητικό, που περιλαμβάνει T και B λεμφοκύτταρα, είναι υψηλής εξειδίκευσης και αποτελεί τον κύριο μεσολαβητή της απόρριψης. Τα T λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν αντιγόνα του δότη, τα οποία παρουσιάζονται από κύτταρα παρουσίασης αντιγόνων (APCs) μέσω μορίων του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (MHC). Μόλις ενεργοποιηθούν, τα T κύτταρα πολλαπλασιάζονται και συντονίζουν μια φλεγμονώδη αντίδραση που οδηγεί σε ιστική βλάβη. Αντίστοιχα, τα B κύτταρα μπορούν να διαφοροποιηθούν σε πλασματοκύτταρα και να παράγουν αντισώματα ειδικά έναντι του δότη (DSAs), τα οποία είναι βασικοί παράγοντες της αντισωματικού τύπου απόρριψης (AMR) (Sayegh & Carpenter, 2004).

Η απόρριψη κατηγοριοποιείται σήμερα σε τρεις τύπους: υπεροξεία, οξεία και χρόνια, με βάση τον χρόνο εμφάνισης, τους υποκείμενους ανοσολογικούς μηχανισμούς και τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά. Η υπεροξεία απόρριψη είναι πλέον σπάνια λόγω αυστηρού προμεταμοσχευτικού ελέγχου, αλλά παραμένει επείγουσα και επικίνδυνη όταν εμφανίζεται. Η οξεία απόρριψη, που εμφανίζεται εντός ημερών έως μηνών, μπορεί να είναι κυτταρική ή μεσω αντισωμάτων και συνήθως αντιμετωπίζεται επιτυχώς αν διαγνωστεί έγκαιρα. Η χρόνια απόρριψη, ωστόσο, είναι προοδευτική και εξελικτική, αποτελώντας κύρια αιτία καθυστερημένης απώλειας του μοσχεύματος. Ένας τέταρτος τύπος – η υποκλινική απόρριψη – αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο μέσω βιοψιών επιτήρησης και μπορεί να προκαλέσει χρόνια βλάβη εάν δεν αντιμετωπιστεί (Nankivell & Alexander, 2010).

Η ταξινόμηση Banff, που καθιερώθηκε το 1991 και ανανεώνεται τακτικά, αποτελεί διεθνώς αποδεκτό σύστημα για τη διάγνωση και βαθμολόγηση της απόρριψης νεφρικού μοσχεύματος βάσει ιστοπαθολογικών ευρημάτων. Το σύστημα έχει εξελιχθεί ώστε να ενσωματώνει νέες γνώσεις, ειδικά για την αντισωματικής μεσολαβούμενη απόρριψη και τις μοριακές διαγνωστικές τεχνικές, βελτιώνοντας έτσι την ακρίβεια και χρησιμότητα της παθολογοανατομικής εκτίμησης (Haas et al., 2018).

Η σύγχρονη μεταμοσχευτική ιατρική εφαρμόζει πολυπαραγοντική προσέγγιση για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου απόρριψης. Αυτή περιλαμβάνει εκτίμηση ανοσολογικού κινδύνου πριν από τη μεταμόσχευση (τυποποίηση HLA, έλεγχος αντιδραστικών αντισωμάτων, διασταύρωση), ανοσοκαταστολή κατά τη μεταμόσχευση, και μακροχρόνια διατήρηση της θεραπείας προσαρμοσμένης στο προφίλ κινδύνου του ασθενούς. Παρά αυτές τις στρατηγικές, επεισόδια απόρριψης εξακολουθούν να συμβαίνουν σε σημαντικό ποσοστό ασθενών και απαιτούν έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία.

2. Ανοσολογική Βάση της Μεταμόσχευσης Νεφρού

2.1 Επισκόπηση του Ανοσοποιητικού Συστήματος στη Μεταμόσχευση

Το ανοσοποιητικό σύστημα έχει σχεδιαστεί για να προστατεύει το σώμα από παθογόνους μικροοργανισμούς και ανώμαλα κύτταρα μέσω μιας πολύπλοκης αλληλεπίδρασης μεταξύ της φυσικής και της επίκτητης ανοσίας. Στο πλαίσιο της μεταμόσχευσης νεφρού, αυτό το αμυντικό σύστημα αποτελεί βασικό πρόβλημα. Παρόλο που είναι απαραίτητο για την επιβίωση, αναγνωρίζει το μεταμοσχευμένο νεφρό ως ξένο σώμα και ενεργοποιεί διαδικασίες που μπορεί να οδηγήσουν στην απόρριψή του.

Δύο βασικοί κλάδοι του ανοσοποιητικού είναι σημαντικοί στη μεταμόσχευση: τη χυμική και κυτταρική ανοσία. Και οι δύο αυτοί μηχανισμοί ενεργοποιούνται κατά τη μεταμόσχευση και συμβάλλουν στην απόρριψη του μοσχεύματος.

2.2 Κυτταρική Ανοσία και Αντίδραση στη Μεταμόσχευση

Η ανοσολογική απόκριση ενεργοποιείται πρώτη μετά τη μεταμόσχευση. Προκαλείται από ισχαιμική-επαναιμάτωση βλάβη (IRI), το χειρουργικό τραύμα, και την έκθεση αντιγόνων του δότη. Ιδιαίτερα η IRI οδηγεί στην απελευθέρωση μορίων μοριακών προτύπων βλάβης (DAMPs), τα οποία αναγνωρίζονται από υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων (PRRs) που εκφράζονται σε δενδριτικά κύτταρα, μακροφάγα και ουδετερόφιλα.

Αυτά τα κύτταρα απελευθερώνουν φλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως οι IL-1, IL-6, TNF-α, καθώς και χημειοκίνες, που προσλαμβάνουν κύτταρα της επίκτητης ανοσίας στο μόσχευμα. Αν και η κυτταρική ανοσία δεν προκαλεί άμεσα απόρριψη, ενισχύει σημαντικά την αλλοανοσολογική απόκριση και προετοιμάζει το έδαφος για την ενεργοποίηση της επίκτητης ανοσίας (Krüger et al., 2011).

Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος, μέρος της έμφυτης ανοσίας, συμβάλλει επίσης στην πρόωμη βλάβη. Η κλασική οδός του συμπληρώματος ενεργοποιείται από προϋπάρχοντα αντισώματα (π.χ. στην υπεροξεία απόρριψη), ενώ οι εναλλακτικές και λεκτίνες οδοί ενεργοποιούνται από φλεγμονή και ιστική βλάβη. Τα προϊόντα του συμπληρώματος όπως τα C3a και C5a ενισχύουν τη φλεγμονή και την κυτταροτοξικότητα.

2.3 Χυμική Ανοσία στη Μεταμόσχευση Νεφρού

Η επίκτητη ανοσοαπόκριση είναι κεντρικής σημασίας για την απόρριψη του μοσχεύματος. Περιλαμβάνει Τ λεμφοκύτταρα (κυτταρική απόκριση) και Β λεμφοκύτταρα (παραγωγή αντισωμάτων). Αυτά τα κύτταρα αναγνωρίζουν αντιγόνα του δότη, ενεργοποιούνται και διαφοροποιούνται σε εκτελεστικά κύτταρα που προκαλούν ιστική βλάβη.

2.3.1 Τ Λεμφοκύτταρα

Τα Τ κύτταρα αναγνωρίζουν ξένα αντιγόνα που παρουσιάζονται από μόρια του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (MHC). Υπάρχουν τρεις οδοί αλλοαναγνώρισης:

- Άμεση αλλοαναγνώριση: Τα Τ κύτταρα του λήπτη αναγνωρίζουν άθικτα μόρια MHC του δότη σε κύτταρα παρουσίασης αντιγόνου του δότη. Κύρια οδός στην οξεία απόρριψη.
- Έμμεση αλλοαναγνώριση: Τα APCs του λήπτη επεξεργάζονται και παρουσιάζουν πεπτίδια του δότη στα δικά τους MHC.
- Ημι-άμεση αλλοαναγνώριση: Τα APCs του λήπτη αποκτούν άθικτα συμπλέγματα MHC-πεπτιδίου του δότη και τα παρουσιάζουν. Συμβάλλει στη συνεχιζόμενη ανοσοενεργοποίηση (Hughes et al., 2020).

Τα CD8⁺ κυτταροτοξικά Τ κύτταρα σκοτώνουν άμεσα κύτταρα του μοσχεύματος, ενώ τα CD4⁺ βοηθητικά Τ κύτταρα παράγουν κυτοκίνες (IL-2, IFN-γ) που ενεργοποιούν μακροφάγα και Β κύτταρα.

2.3.2 Β Λεμφοκύτταρα και Αντισώματα

Τα Β κύτταρα παράγουν αντισώματα ειδικά έναντι του δότη (DSAs), μετά από ενεργοποίηση και βοήθεια από Τ κύτταρα. Αυτά τα αντισώματα προσδένονται στο ενδοθήλιο του μοσχεύματος, ενεργοποιούν το συμπλήρωμα και προκαλούν αντισωματικώς εξαρτώμενη απόρριψη (AMR).

Η AMR χαρακτηρίζεται από κυκλοφορούντα DSAs, απόθεση C4d στα περισωληνιαρικά τριχοειδή, και μικροαγγειακή φλεγμονή. Η χρόνια AMR αποτελεί κύρια αιτία καθυστερημένης απώλειας μοσχεύματος και απαιτεί άμεσης αντιμετώπισης.

2.4 Ρόλος των Ανθρώπινων Λευκοκυτταρικών Αντιγόνων (HLA)

Τα μόρια HLA κωδικοποιούνται από γονίδια στο χρωμόσωμα 6, είναι ιδιαίτερα πολυμορφικά, και παίζουν καθοριστικό ρόλο στην ανοσολογική αναγνώριση. Υπάρχουν δύο κύριες κατηγορίες:

- **Τάξη I (HLA-A, -B, -C):** σε όλα τα εμπύρνηνα κύτταρα, παρουσιάζουν αντιγόνα σε CD8+ T κύτταρα.
- **Τάξη II (HLA-DR, -DQ, -DP):** σε APCs, παρουσιάζουν αντιγόνα σε CD4+ T κύτταρα.

Οι ασυμβατότητες HLA αυξάνουν τον κίνδυνο απόρριψης. Ο προμεταμοσχευτικός έλεγχος περιλαμβάνει τυποποίηση HLA, έλεγχο προσχηματισμένων αντισωμάτων (panel reactivity antibodies: PRA) και κυτταροτοξική δοκιμασία ιστικής διασταύρωσης (cross match Complement-Dependent Lymprocytotoxicity, CDC). Το θετικό cross-match υποδηλώνει αυξημένο κίνδυνο υπεροξείας απόρριψης.

Σύγχρονες τεχνικές όπως οι solid-phase μέθοδοι (π.χ. Luminex) αυξάνουν την ευαισθησία στην ανίχνευση αντισωμάτων, βελτιώνοντας τη στρατηγική κατανομή οργάνων.

Τύποι Δοκιμασιών Συμβατότητας (Crossmatch) στη Μεταμόσχευση Νεφρού

Η δοκιμασία συμβατότητας (crossmatch) αποτελεί μια κρίσιμη ανοσολογική εξέταση που διενεργείται πριν από τη μεταμόσχευση νεφρού, με σκοπό την αξιολόγηση της συμβατότητας μεταξύ δότη και λήπτη, εντοπίζοντας προϋπάρχοντα αντισώματα στον λήπτη που ενδέχεται να αντιδράσουν έναντι των αντιγόνων του δότη. Οι τρεις κύριοι τύποι crossmatch είναι η κυτταροτοξική δοκιμασία εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα (CDC crossmatch), η δοκιμασία με κυτταρομετρία ροής (FCXM) και το εικονικό crossmatch (virtual crossmatch).

Η CDC crossmatch είναι η παραδοσιακή μέθοδος, η οποία ανιχνεύει κυτταροτοξικά αντισώματα που προκαλούν λύση των λεμφοκυττάρων του δότη παρουσία συμπληρώματος: ένα θετικό αποτέλεσμα αποτελεί απόλυτη αντένδειξη για μεταμόσχευση (Patel and Terasaki, 1969). Η FCXM είναι πιο ευαίσθητη μέθοδος, η οποία μέσω κυτταρομετρίας ροής ανιχνεύει τόσο κυτταροτοξικά όσο και μη κυτταροτοξικά αντισώματα, προσδιορίζοντας τη σύνδεση IgG αντισωμάτων με τα T και B κύτταρα του δότη (Morris et al., 2007). Παρέχει μεγαλύτερη ευαισθησία και μπορεί να ανιχνεύσει χαμηλού επιπέδου αντισώματα ειδικά για τον δότη (DSA).

Το εικονικό crossmatch αποτελεί υπολογιστική προσέγγιση που προβλέπει τη συμβατότητα βάσει του γνωστού προφίλ αντι-HLA αντισωμάτων του λήπτη (συνήθως από τη μέθοδο Luminex) και του HLA τύπου του δότη, επιτρέποντας ταχύτερη κατανομή μοσχευμάτων χωρίς φυσική εξέταση (Zachary and Leffell, 2014). Κάθε μέθοδος έχει τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματά της, και σε πολλά μεταμοσχευτικά κέντρα χρησιμοποιείται συνδυασμός εικονικού και crossmatch ροής για βέλτιστη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα στην επιλογή δότη.

Κεφάλαιο 3: Τύποι και Ταξινόμηση της Απόρριψης Νεφρικού Μοσχεύματος

3.1 Εισαγωγή

Η απόρριψη του νεφρικού μοσχεύματος παραμένει μία από τις κύριες αιτίες δυσλειτουργίας και απώλειας του μοσχεύματος μετά τη μεταμόσχευση. Πρόκειται για μία δυναμική και πολυπαραγοντική διαδικασία που αντανακλά την αναγνώριση και την αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος σε ξένα αντιγόνα που υπάρχουν στον νεφρό του δότη. Η απόρριψη μπορεί να συμβεί σε οποιοδήποτε στάδιο μετά τη μεταμόσχευση και ποικίλει σημαντικά ως προς τη φυσιοπαθολογία, την κλινική εικόνα και την πρόγνωση.

Η ταξινόμηση της απόρριψης έχει εξελιχθεί τις τελευταίες δεκαετίες, ιδίως με την πρόοδο στην ανοσοπαθολογία, τη μοριακή διάγνωση και τη βαθύτερη κατανόηση των χυμικών και κυτταρικών μηχανισμών. Το τρέχον πλαίσιο παρέχεται από την Ταξινόμηση Banff, ένα διεθνώς αποδεκτό ιστοπαθολογικό σύστημα που κατηγοριοποιεί τους τύπους απόρριψης με βάση τα ευρήματα της βιοψίας, τα ανοσολογικά χαρακτηριστικά και τη συσχέτιση με την κλινική εικόνα (Haas et al., 2018).

3.2 Ιστορική Εξέλιξη της Ταξινόμησης Απόρριψης

Αρχικά, η απόρριψη του νεφρικού μοσχεύματος ταξινομούταν αποκλειστικά βάσει του χρόνου εμφάνισης μετά τη μεταμόσχευση — συγκεκριμένα σε υπεροξεία, οξεία και χρόνια απόρριψη. Αν και αυτή η χρονική ταξινόμηση είχε κάποια κλινική αξία, δεν αντανακλούσε την ανοσολογική ποικιλομορφία των μηχανισμών απόρριψης.

Το 1991 συγκλήθηκε το Συνέδριο Banff, του Καναδά με στόχο την τυποποίηση της παθολογοανατομικής διάγνωσης των βιοψιών νεφρικών μοσχευμάτων. Έκτοτε, η ταξινόμηση Banff ανανεώνεται τακτικά (κάθε 2–3 χρόνια), ενσωματώνοντας νεότερα ανοσολογικά, ιστολογικά και μοριακά ευρήματα.

3.3 Κύριοι Τύποι Απόρριψης Νεφρικού Μοσχεύματος

Η απόρριψη ταξινομείται γενικά στις εξής κατηγορίες:

- Υπεροξεία απόρριψη
- Οξεία απόρριψη
 - Οξεία κυτταρική απόρριψη (TCMR)
 - Οξεία αντισωματικού τύπου απόρριψη (AMR)
- Χρόνια απόρριψη
 - Χρόνια TCMR
 - Χρόνια AMR
- Υποκλινική απόρριψη

Κάθε τύπος έχει διαφορετική παθοφυσιολογία, κλινική εικόνα και θεραπευτική αντιμετώπιση.

3.4 Υπεροξεία Απόρριψη

Εμφανίζεται εντός λεπτών έως ωρών από τη μεταμόσχευση και προκαλείται από προϋπάρχοντα αντισώματα στον λήπτη που αναγνωρίζουν αντιγόνα του ενδοθηλίου του δότη (π.χ. αντιγόνα ομάδων αίματος ABO ή HLA).

Παθοφυσιολογία:

- Μεσολαβείται από αντισώματα IgG που ενεργοποιούν το σύστημα συμπληρώματος
- Προκαλεί διάχυτη ενδοθηλιακή βλάβη, συσσώρευση αιμοπεταλίων και θρόμβωση
- Οδηγεί σε άμεση ισχαιμία και νέκρωση του μοσχεύματος

Κλινικά χαρακτηριστικά:

- Απουσία διούρησης
- Κυάνωση του μοσχεύματος κατά τη διάρκεια της επέμβασης
- Διάγνωση συχνά ενδοεγχειρητικά

Διάγνωση:

- Θετική δοκιμασία cross-match ή ανίχνευση προϋπαρχόντων DSAs
- Ιστολογικά: ινδοειδής νέκρωση, τριχοειδική θρόμβωση, απουσία φλεγμονής

Αντιμετώπιση:

- Προλαμβάνεται με αυστηρό προμεταμοσχευτικό ανοσολογικό έλεγχο
- Δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία —συνήθως απαιτείται αφαίρεση του μοσχεύματος

3.5 Οξεία Απόρριψη

Εμφανίζεται συνήθως εντός ημερών έως μηνών από τη μεταμόσχευση, αλλά μπορεί να εμφανιστεί και αργότερα. Διακρίνεται σε:

3.5.1 Οξεία Κυτταρική Απόρριψη (TCMR)

Παθοφυσιολογία:

- Προκαλείται από T λεμφοκύτταρα του λήπτη που αναγνωρίζουν αντιγόνα HLA του δότη
- Οδηγεί σε διάμεση φλεγμονή, σωληνίτιδα, σπειραματική φλεγμονή και σε σοβαρές περιπτώσεις, ενδαρτηρίτιδα, διατοιχωματική φλεγμονή

Ταξινόμηση Banff:

- **Βαθμός IA–IB:** Μέτρια έως σοβαρή σωληνίτιδα και φλεγμονή
- **Βαθμός IIA–IIB:** Αγγειίτιδα (αρτηρίτιδα)

- **Βαθμός ΙΙΙ:** Διατοιχωματική αγγειίτιδα και/ή ινιδοειδής νέκρωση

Διάγνωση:

- Με βιοψία νεφρού
- Συνοδεύεται από αυξημένη κρεατινίνη, λευκωματουρία, συχνά μείωση διούρησης απουσία DSA

Θεραπεία:

- Υψηλές δόσεις κορτικοειδών
- Αντιλεμφοκυτταρική σφαιρίνη (ATG) σε ανθεκτικές περιπτώσεις
- Ρύθμιση της βασικής ανοσοκαταστολής

3.5.2 Οξεία Αντισωματικού τύπου Απόρριψη (AMR)

Παθοφυσιολογία:

- Οφείλεται σε DSAs που προσδένονται σε αντιγόνα HLA του μοσχεύματος
- Ενεργοποιούν το σύστημα συμπληρώματος, προκαλώντας μικροαγγειακή φλεγμονή

Κριτήρια Banff (απαιτούνται και τα τρία):

1. Ιστολογικά: σπειραματίτιδα, περισοληναριακή τριχοειδίτιδα
2. Ανοσοπαθολογία: θετικότητα C4d
3. Ορολογικά: κυκλοφορούντα DSAs

Κλινική εικόνα:

- Αύξηση κρεατινίνης
- Λευκωματουρία
- Μείωση διούρησης
- Μπορεί να συνυπάρχουν πυρετός, ευαισθησία του μοσχεύματος

Θεραπεία:

Οι περισσότερες μελέτες σχετικά με τη θεραπεία της αντισωματικής απόρριψης (AMR) είναι μικρής κλίμακας και περιλαμβάνουν ετερογενείς πληθυσμούς ασθενών. Συχνά, αυτές οι μελέτες περιλαμβάνουν μικτές περιπτώσεις αντισωματικής και κυτταρικής απόρριψης (TCMR), δεν διαφοροποιούν την ανταπόκριση στη θεραπεία με βάση τον χρόνο ανίχνευσης της AMR και δεν διαχωρίζουν την παρουσία νεοεμφανιζόμενων αντισωμάτων δότη (de novo DSA) από τα προϋπάρχοντα αντισώματα, παρότι όλοι αυτοί οι παράγοντες επηρεάζουν την έκβαση. Η ετερογένεια των διαθέσιμων μελετών καθιστά δύσκολη την εξαγωγή ουσιαστικών συμπερασμάτων όσον αφορά την αποτελεσματικότητα των θεραπειών.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, οι περισσότερες μελέτες περιγράφουν τη χρήση ενός μεταβλητού συνδυασμού παρεμβάσεων (π.χ. πλασμαφαίρεση, διαφορετικές δόσεις

ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης [IVIG], μεταβλητή χρήση ώσεων κορτικοστεροειδών, κλπ). Είναι προφανές ότι αυτές οι διαφορετικές παρεμβάσεις δυσχεραίνουν την ερμηνεία της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Ως εκ τούτου, οι μελέτες θεραπείας για την AMR σπάνια είναι συγκρίσιμες και τα διαθέσιμα δεδομένα είναι γενικά χαμηλής ποιότητας.

- Υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών
- Πλασμαφαίρεση + IVIG
- Eculizumab
- Rituximab (αντι-CD20):

Πλασμαφαίρεση (PLEX) και Ενδοφλέβια Ανοσοσφαιρίνη (IVIG)

Οι βασικοί στόχοι σχεδόν όλων των θεραπευτικών προσεγγίσεων για την αντισωματική μεσολάβησης απόρριψη (AMR) είναι η απομάκρυνση των κυκλοφορούντων αντισωμάτων έναντι του δότη (DSA) και η μείωση της παραγωγής τους. Από αυτή την άποψη, οι βασικές θεραπείες που έχουν χρησιμοποιηθεί για την AMR είναι η πλασμαφαίρεση (PLEX) και η ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIG), αν και καμία από τις δύο δεν έχει εγκριθεί από τον FDA. Το θεραπευτικό αυτό σχήμα χρησιμοποιείται κυρίως για την αντιμετώπιση της ενεργού AMR, παρόλο που η συχνότητα, η μέθοδος και η δόση μπορεί να διαφέρουν.

Σε αυτό το πλαίσιο, η ομόφωνη γνώμη ειδικών στο Antibody-Mediated Rejection Workshop του FDA το 2017, καθώς και οι κατευθυντήριες οδηγίες του KDIGO το 2010, ήταν ότι η PLEX και η IVIG μπορούν να θεωρηθούν ως πρότυπο θεραπείας για την οξεία ενεργό AMR, παρά την αδυναμία των αποδεικτικών στοιχείων που στηρίζουν την αποτελεσματικότητά τους.

Ιδιαίτερα, η ικανότητά τους να βελτιώνουν τις βραχυπρόθεσμες εκβάσεις έχει αποδειχθεί σε αρκετές μελέτες, ενώ τα αποτελέσματα όσον αφορά τις μακροπρόθεσμες επιδράσεις παραμένουν ασαφή, γεγονός που αναδεικνύει την ανάγκη για νέες εναλλακτικές ή συμπληρωματικές θεραπείες για την AMR. Επιπλέον, υπάρχει ανάγκη για καλύτερο προσδιορισμό της απαιτούμενης ποσότητας PLEX και της κατάλληλης δοσολογίας της IVIG. (Schinstock CA, 2020)

Αναστολείς του συμπληρώματος (Eculizumab)

Κατά την τελευταία δεκαετία, το σύστημα του συμπληρώματος έχει προσελκύσει αυξανόμενο ενδιαφέρον ως σημαντικός συντελεστής στην παθογένεση της αντισωματικής απόρριψης (AMR). Ως εκ τούτου, έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες για την αξιολόγηση της ικανότητας διαφόρων αναστολέων του συμπληρώματος να προλαμβάνουν και να θεραπεύουν την AMR.

eculizumab προκαλεί αναστολή του τελικού σταδίου του συμπληρώματος, δρώντας ως μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει την πρωτεΐνη C5. Μια μελέτη σε ένα μόνο κέντρο έδειξε ότι σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση με ασυμβατότητα HLA και θετικό crossmatch, η συχνότητα της πρώιμης ενεργού AMR μειώθηκε από περίπου 40% σε ιστορικά δεδομένα ελέγχου στο μόλις 7% στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία. Επιπλέον, δύο

πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης 2 επιβεβαίωσαν το προστατευτικό αποτέλεσμα της eculizumab για την πρόληψη της πρώιμης ενεργού AMR σε πληθυσμούς με θετικό crossmatch από ζώντα και αποβιώσαντα δότες.

Μικρή σειρά περιστατικών από ένα μόνο κέντρο έχει επίσης δείξει ότι η eculizumab μπορεί να είναι αποτελεσματική στη θεραπεία της πρώιμης ενεργού AMR που εμφανίζεται εντός του πρώτου μήνα μετά τη μεταμόσχευση. Παρά τα ενθαρρυντικά αυτά ευρήματα, η μακροχρόνια παρακολούθηση ασθενών με θετικό crossmatch που έλαβαν eculizumab σε μία μονοκεντρική μελέτη έδειξε ότι, αν και προλαμβάνεται η πρώιμη ενεργός AMR, η μακροχρόνια εμφάνιση χρόνιας AMR και η επιβίωση του μοσχεύματος είναι παρόμοιες με τα ιστορικά δεδομένα ελέγχου.

Επιπλέον, έχει μελετηθεί η αναστολή του εγγύς τμήματος του συμπληρώματος ως θεραπευτικός στόχος. Οι αναστολείς της C1 εστεράσης του πλάσματος Berinert (CSL Behring) και Cinryze (Takeda/Shire/ViroPharma) έχουν δοκιμαστεί σε δύο πιλοτικές μελέτες και υποδεικνύουν πιθανή βελτίωση της λειτουργίας του μοσχεύματος σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με AMR. Επιπρόσθετα, βρίσκεται σε εξέλιξη μια κλινική δοκιμή που αξιολογεί αναστολέα της C1 εστεράσης για τη θεραπεία της AMR ανθεκτικής σε PLEX και IVIG (NCT03221842) σε λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων. (Schinstock CA, 2020)

Rituximab

Προτείνεται από τις οδηγίες KDIGO, ωστόσο τα διαθέσιμα δεδομένα είναι χαμηλής ποιότητας και τρεις μικρές τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν διερευνήσει τη χρησιμότητά του χωρίς να αποδείξουν κάποιο σαφές όφελος. (Roberts DM 2012, Wan SS, 2018, Macklin PS 2017)

3.6 Χρόνια Απόρριψη

Εξελίσσεται σταδιακά μέσα σε μήνες ή χρόνια και συνδέεται με προοδευτική, μη αναστρέψιμη δυσλειτουργία του μοσχεύματος.

3.6.1 Χρόνια TCMR

- Δυσδιάκριτη ιστολογικά
- Περιλαμβάνει διάμεση ίνωση, σωληναριακή ατροφία (IF/TA) και αρτηριοπάθεια μοσχεύματος
- Συχνά συνυπάρχει με τοξικότητα αναστολέων καλσινευρίνης

3.6.2 Χρόνια AMR

- Αναγνωρίζεται ως κύρια αιτία καθυστερημένης αποτυχίας μοσχεύματος
- Οφείλεται σε παραμονή ή de novo DSAs

- Προκαλεί:
 - Σπειραματοπάθεια μεταμόσχευσης
 - Εναπόθεση C4d

Διάγνωση:

- Βιοψία με χρόνιες αλλοιώσεις + παρουσία DSAs

Αντιμετώπιση:

- Κατά κύριο λόγο υποστηρικτική
- Επιδίωξη επιβράδυνσης της εξέλιξης με:
 - Ρύθμιση ανοσοκαταστολής
 - IVIG, rituximab (περιορισμένη αποτελεσματικότητα)
 - Έμφαση στην πρόληψη μέσω παρακολούθησης DSA

3.7 Υποκλινική Απόρριψη

Ορίζεται ως ιστολογική απόδειξη απόρριψης σε βιοψίες επιτήρησης χωρίς μεταβολή της κρεατινίνης ή κλινικά σημεία.

- Συχνότερη σε λήπτες υψηλού ανοσολογικού κινδύνου
- Μπορεί να προηγηθεί κλινικής οξείας απόρριψης
- Η πρόωμη διάγνωση και θεραπεία μπορούν να βελτιώσουν τη μακροχρόνια επιβίωση του μοσχεύματος

3.8 Σύστημα Ταξινόμησης Banff

Η Ταξινόμηση Banff αποτελεί το πρότυπο για τον καθορισμό και την κατηγοριοποίηση της απόρριψης σε νεφρικά μοσχεύματα. Περιλαμβάνει ιστολογικά, ανοσολογικά και ορολογικά κριτήρια. Βασικές αλλοιώσεις:

- Σωληναρίτιδα (**t score**)
- Διάμεση φλεγμονή (**i score**)
- Αγγειίτιδα (**v score**)
- Σπειραματίτιδα (**g score**)
- Περισωληναριακή τριχοειδίτιδα (**ptc score**)
- Απόθεση C4d
- Σπειραματοπάθεια μεταμόσχευσης (**cg score**)

Η κάθε ανανέωση του Banff αντανακλά νέα γνώση (π.χ. AMR χωρίς C4d το 2013, μοριακά διαγνωστικά το 2017, μηχανική μάθηση και γονιδιακή έκφραση το 2019).

3.9 Αναδυόμενες και Μικτές Κατηγορίες

Ορισμένες μορφές απόρριψης δεν εντάσσονται σαφώς στις παραδοσιακές κατηγορίες:

- **Μικτή απόρριψη:** Στοιχεία τόσο TCMR όσο και AMR
 - **AMR χωρίς C4d:** Χρόνια παραλλαγή με αναγνώριση πρόσφατα
 - **Αλλοιώσεις οριακού χαρακτήρα (borderline):** Αμφίβολες βλάβες που ίσως απαιτούν θεραπεία
-

3.10 Περίληψη

Η κατανόηση των τύπων και της ταξινόμησης της απόρριψης νεφρικού μοσχεύματος είναι κρίσιμη για τη σωστή διάγνωση και τη βέλτιστη διαχείριση. Η υπεροξεία απόρριψη, αν και σπάνια, είναι άμεση ανοσολογική κρίση. Η οξεία απόρριψη είναι συχνή και διακρίνεται σε κυτταρική και χυμική μορφή, με διαφορετικούς μηχανισμούς και θεραπείες. Η χρόνια απόρριψη, κυρίως λόγω DSAs και επίμονης ανοσολογικής βλάβης, είναι η κύρια αιτία καθυστερημένης απώλειας μοσχεύματος. Η ταξινόμηση Banff προσφέρει ένα ισχυρό πλαίσιο για τον καθορισμό της απόρριψης βάσει ιστολογικών και ανοσολογικών κριτηρίων.

Καθώς οι διαγνωστικές μέθοδοι εξελίσσονται, η ταξινόμηση της απόρριψης γίνεται ολοένα και πιο εξατομικευμένη, οδηγώντας σε στοχευμένες θεραπείες και βελτιωμένη επιβίωση των μοσχευμάτων.

Κεφάλαιο 4: Διάγνωση και Παρακολούθηση της Απόρριψης Νεφρικού Μοσχεύματος

4.1 Εισαγωγή

Η έγκαιρη διάγνωση και παρακολούθηση της απόρριψης νεφρικού μοσχεύματος είναι ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση της λειτουργίας του μοσχεύματος και την πρόληψη μη αναστρέψιμων βλαβών. Η απόρριψη, είτε είναι κυτταρική είτε εξαρτώμενη από αντισώματα, μπορεί να εμφανιστεί με ένα φάσμα εκδηλώσεων που κυμαίνονται από υποκλινική φλεγμονή έως εμφανή δυσλειτουργία του μοσχεύματος. Η έγκαιρη και ακριβής ανίχνευση διευκολύνει τις κατάλληλες θεραπευτικές παρεμβάσεις και αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο της μεταμοσχευτικής φροντίδας (Nankivell & Alexander, 2010).

Παραδοσιακά, η παρακολούθηση της κρεατινίνης ορού και η βιοψία του νεφρικού μοσχεύματος αποτελούσαν τις βασικές μεθόδους επιτήρησης. Ωστόσο, τα εργαλεία αυτά παρουσιάζουν σημαντικούς περιορισμούς ως προς την ευαισθησία, την ειδικότητα και τη διεισδυτικότητα. Με την πρόοδο στην ανοσολογία και τις μοριακές διαγνώσεις, νεότεροι, μη επεμβατικοί βιοδείκτες και γονιδιωματικά εργαλεία ενσωματώνονται πλέον στην κλινική πρακτική. Το παρόν κεφάλαιο παρέχει λεπτομερή επισκόπηση των τρεχουσών διαγνωστικών

μεθόδων, στρατηγικών παρακολούθησης και αναδυόμενων τεχνολογιών στο πλαίσιο της απόρριψης νεφρικού μοσχεύματος.

4.2 Κλινικοί Δείκτες Απόρριψης

4.2.1 Λειτουργικοί Δείκτες

Ο πιο κοινός κλινικός δείκτης απόρριψης νεφρικού μοσχεύματος είναι η αύξηση της κρεατινίνης ορού, συχνά συνοδευόμενη από πρωτεϊνουρία ή μειωμένη παραγωγή ούρων. Ωστόσο, οι παράμετροι αυτοί είναι μη ειδικές και μπορεί να επηρεαστούν από άλλους παράγοντες όπως αφυδάτωση, φαρμακευτική τοξικότητα (π.χ. αναστολείς καλσινευρίνης), λοίμωξη ή απόφραξη (Naesens et al., 2014). Η καθυστέρηση στη διάγνωση με βάση μόνο λειτουργικά κριτήρια μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια ευκαιριών για έγκαιρη παρέμβαση.

4.2.2 Κλινικά Συμπτώματα

Συμπτώματα όπως ευαισθησία του μοσχεύματος, πυρετός ή υπέρταση παρατηρούνται περιστασιακά, αλλά δεν είναι αξιόπιστοι προγνωστικοί δείκτες, ιδιαίτερα στην απόρριψη που προκαλείται από αντισώματα ή σε υποκλινικές περιπτώσεις, όπου συχνά απουσιάζουν εμφανείς κλινικές εκδηλώσεις (Sharma et al., 2020).

4.3 Βιοψία Νεφρικού Μοσχεύματος

4.3.1 Ένδειξη και Χρησιμότητα

Η βιοψία του νεφρικού μοσχεύματος παραμένει το πρότυπο για τη διάγνωση της απόρριψης. Παρέχει ιστολογικές αποδείξεις ανοσολογικής βλάβης και επιτρέπει την ταξινόμηση σύμφωνα με τα κριτήρια Banff. Οι βιοψίες ενδείκνυνται σε περιπτώσεις ανεξήγητης δυσλειτουργίας του μοσχεύματος, εμφάνισης νέας πρωτεϊνουρίας ή στο πλαίσιο πρωτοκόλλου παρακολούθησης.

4.3.2 Ιστολογικά Χαρακτηριστικά Απόρριψης

Τα δείγματα αξιολογούνται για μια σειρά βλαβών που βαθμολογούνται ημιποσοτικά:

- Διθητική φλεγμονή (i)
- Σωληναρίτιδα (t)
- Αγγειΐτιδα (v)
- Σπειραματίτιδα (g)
- Περικαρπιλλαρική καπιλλαρίτιδα (ptc)
- Χρώση C4d στα περικαρπιλλαρικά τριχοειδή
- Χρόνιες αλλοιώσεις όπως σπειραματοπάθεια μοσχεύματος (cg), διάμεση ίνωση (ci) και ατροφία σωληναρίων (ct)

Κάθε βλάβη αντιστοιχεί σε διαφορετικούς τύπους απόρριψης σύμφωνα με την Ταξινόμηση Banff (Haas et al., 2018).

4.3.3 Βιοψίες Πρωτοκόλλου vs. Ένδειξης

- **Βιοψίες πρωτοκόλλου:** Εκτελούνται σε προκαθορισμένα διαστήματα (π.χ. 3 μήνες, 1 έτος) ανεξαρτήτως λειτουργίας μοσχεύματος και εντοπίζουν υποκλινική απόρριψη και χρόνιες αλλοιώσεις.
- **Βιοψίες ένδειξης:** Εκτελούνται μετά από πτώση της λειτουργίας ή άλλη κλινική υποψία.

4.3.4 Περιορισμοί της Βιοψίας

- Επεμβατικότητα: Κίνδυνος αιμορραγίας, αρτηριοφλεβικών συριγγίων και λοίμωξης
- Σφάλματα δειγματοληψίας: Εντοπισμένες βλάβες μπορεί να μην ανιχνευθούν
- Διαφορετικές ερμηνείες μεταξύ παθολογοανατόμων

4.4 Ανοσολογική και Ορολογική Παρακολούθηση

4.4.1 Αντισώματα Έναντι του Δότη (DSAs)

Τα αντισώματα ειδικά του δότη (DSAs) παίζουν καθοριστικό ρόλο στην απόρριψη που προκαλείται από αντισώματα (AMR) και παρακολουθούνται τακτικά μετά τη μεταμόσχευση. Μπορεί να είναι προϋπάρχοντα ή να αναπτυχθούν de novo και η παρουσία τους – ειδικά αν είναι δεσμευτικά συμπληρώματος (θετικά για C1q) – συνδέεται με υψηλότερο κίνδυνο AMR και απώλειας του μοσχεύματος (Loury et al., 2013).

Μέθοδοι ανίχνευσης:

- Δοκιμασία LumineX με σφαιρίδια μονών αντιγόνων (SAB): Υψηλή ευαισθησία
- Διασταύρωση κυτταρομετρίας ροής (FCXM): Ανιχνεύει λειτουργική σύνδεση
- Διασταύρωση με κυτταροτοξικότητα εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα (CDC): Ιστορική μέθοδος, ακόμα σε χρήση

Η μέση ένταση φθορισμού (MFI) δίνει μια ημιποσοτική εκτίμηση της ισχύος του αντισώματος, αλλά η κλινική ερμηνεία εξαρτάται από τη συνολική εικόνα του ασθενή (Wiebe et al., 2012).

4.4.2 Προϊόντα Ενεργοποίησης Συμπληρώματος

Το C4d είναι προϊόν αποδόμησης της πρωτεΐνης C4 του κλασικού μονοπατιού του συμπληρώματος. Η διάχυτη χρώση C4d πέριξ των τριχοειδών είναι διαγνωστικός δείκτης AMR.

Ανίχνευση:

- Με ανοσοφθορισμό ή ανοσοϊστοχημεία
- Βαθμολογείται ως εστιακή (<50%) ή διάχυτη (≥50%)

Αν και η θετικότητα του C4d στηρίζει ισχυρά τη διάγνωση AMR, δεν είναι πάντοτε παρούσα, οδηγώντας στην αναγνώριση της AMR αρνητικής για C4d, ιδίως σε χρόνιες καταστάσεις.

4.4.3 Αντισώματα μη-HLA

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι τα αντισώματα μη-HLA (π.χ. κατά του υποδοχέα αγγειοτενσίνης II τύπου 1 [AT1R], υποδοχείς ενδοθηλίνης) μπορούν επίσης να συμβάλουν στην απόρριψη. Δεν ελέγχονται ρουτίνα, αλλά μπορεί να είναι σημαντικά σε περιπτώσεις ανθεκτικής AMR ή όταν λείπουν αντισώματα HLA (Reinsmoen et al., 2010).

4.5 Μοριακές Διαγνώσεις και Προφίλ Γονιδιακής Έκφρασης

Με τις εξελίξεις στη μοριακή βιολογία, η **γονιδιακή έκφραση** από δείγματα βιοψίας ή αίματος χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο για τη συμπλήρωση των παραδοσιακών διαγνώσεων.

4.5.1 Σύστημα Διαγνωστικής Μοριακής Μικροσκοπίας (MMDx)

Το MMDx αναλύει το προφίλ έκφρασης γονιδίων από δείγματα βιοψίας για να εντοπίσει μοριακά χαρακτηριστικά της απόρριψης. Έχει αποδείξει καλή συμφωνία με τα ιστοπαθολογικά ευρήματα και μπορεί να βελτιώσει την αξιοπιστία μεταξύ παρατηρητών (Halloran et al., 2017).

4.5.2 AlloMap και Άλλοι Γονιδιακοί Πίνακες Αίματος

Αρχικά ανεπτυγμένοι για μεταμοσχεύσεις καρδιάς, οι εξετάσεις γονιδιακής έκφρασης αίματος προσαρμόζονται πλέον και για τους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Αυτές οι εξετάσεις ανιχνεύουν αλλαγές στην περιφερική γονιδιακή έκφραση που σχετίζονται με απόρριψη (Kurian et al., 2014). Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω επικύρωση και τυποποίηση.

4.6 Μη Επεμβατικοί Βιοδείκτες

Η ανάπτυξη μη επεμβατικών εξετάσεων για την πρόωπη και αξιόπιστη ανίχνευση απόρριψης είναι βασικό πεδίο έρευνας και μπορεί να υπερτερεί της κρεατινίνης ή της βιοψίας ως μεμονωμένων εργαλείων.

4.6.1 Κυτταρικό DNA ελεύθερο κυκλοφορίας προερχόμενο από τον δότη (dd-cfDNA)

Το κυτταρικό DNA του δότη, που ανιχνεύεται στο αίμα του λήπτη, αυξάνεται σε περιπτώσεις τραυματισμού του μοσχεύματος, συμπεριλαμβανομένης της απόρριψης. Η εξέταση αυτή είναι πλέον εμπορικά διαθέσιμη και παρουσιάζει υψηλή αρνητική προγνωστική αξία (Bloom et al., 2017, Aubert O, 2024).

Πλεονεκτήματα:

- Μη επεμβατική
- Ανιχνεύει τόσο κυτταρική απόρριψη (TCMR) όσο και απόρριψη από αντισώματα (AMR)

Περιορισμοί:

- Κόστος

- Επηρεάζεται από λοιμώξεις ή τραυματισμό από ισχαιμία-επαναιμάτωση

4.6.2 Χημοκίνες και mRNA στα ούρα

Δείκτες όπως οι χημοκίνες CXCL9 και CXCL10 στα ούρα δείχνουν δυναμική στην ανίχνευση υποκλινικής TCMR. Επίσης, το ουρικό mRNA για perforin, granzyme B και IFN- γ μπορεί να αντικατοπτρίζει την κυτταρική ανοσολογική δραστηριότητα (Suthanthiran et al., 2013, Tinel C.2024).

Οι μέθοδοι αυτές βρίσκονται υπό αξιολόγηση και ενδέχεται να συμπληρώνουν τη βιοψία και τα ορολογικά δεδομένα στο μέλλον.

4.7 Στρατηγικές Παρακολούθησης Μετά τη Μεταμόσχευση

4.7.1 Στρωματοποίηση Κινδύνου

Η ένταση της παρακολούθησης καθορίζεται συχνά από τον ανοσολογικό κίνδυνο:

- **Υψηλού κινδύνου λήπτες:** Ευαισθητοποιημένα άτομα, επαναμεταμοσχεύσεις, ασυμβατότητες HLA
- **Χαμηλού κινδύνου λήπτες:** Πρώτη μεταμόσχευση, μη ευαισθητοποιημένοι

Οι λήπτες υψηλού κινδύνου υποβάλλονται σε συχνότερο έλεγχο DSA, βιοψίες και ενδεχομένως μοριακές εξετάσεις.

4.8 Ρόλος της Απεικόνισης

Αν και δεν είναι διαγνωστική για την απόρριψη αυτή καθαυτή, η απεικόνιση μπορεί να υποστηρίξει τη διάγνωση ή να αποκλείσει άλλες αιτίες δυσλειτουργίας:

- **Doppler υπερηχογράφημα:** Αξιολογεί την αιμάτωση και αποκλείει θρόμβωση αγγείων
- **Σπινθηρογραφήματα νεφρών:** Εκτιμούν την αιμάτωση και τη λειτουργία του μοσχεύματος
- **MRI/PET:** Πειραματικοί ρόλοι στη χαρτογράφηση της φλεγμονής

4.9 Τεχνητή Νοημοσύνη και Μελλοντικές Προοπτικές

Οι αναδυόμενες τεχνολογίες, όπως η μηχανική μάθηση και η τεχνητή νοημοσύνη, προσφέρουν δυνατότητες:

- Βελτίωση στην ερμηνεία των βιοψιών
- Ενοποίηση πολυ-ομικών δεδομένων (γονιδίωμα, μεταγραφώμα, πρωτεώμα)
- Πρόβλεψη κινδύνου απόρριψης

Για παράδειγμα, αλγόριθμοι τεχνητής νοημοσύνης έχουν δείξει ακρίβεια στην πρόβλεψη της AMR με βάση ψηφιακές διαφάνειες βιοψίας και κλινικά μεταδεδομένα (Koenig et al., 2022).

4.10 Περίληψη

Η διάγνωση και η παρακολούθηση της απόρριψης νεφρικού μοσχεύματος έχουν εξελιχθεί από την αποκλειστική χρήση κλινικών παραμέτρων και βιοψιών σε μια πολυδιάστατη προσέγγιση, που περιλαμβάνει ορολογικές, μοριακές και απεικονιστικές μεθόδους.

Αν και η βιοψία παραμένει κεντρική, μη επεμβατικοί βιοδείκτες όπως οι DSA, το dd-cfDNA, και οι χημοκίνες στα ούρα κερδίζουν συνεχώς έδαφος. Η ενσωμάτωσή τους σε ένα πλαίσιο βασισμένο στον κίνδυνο επιτρέπει πρόωμη ανίχνευση και εξατομικευμένη θεραπεία.

Οι μελλοντικές στρατηγικές αναμένεται να επικεντρωθούν στην εξατομικευμένη ιατρική, αξιοποιώντας μοριακά προφίλ, τεχνητή νοημοσύνη και προγνωστικά μοντέλα, με στόχο τη βελτίωση της έκβασης του μοσχεύματος και της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Κεφάλαιο 5: Θεραπεία και Πρόληψη της Απόρριψης Νεφρικού Μοσχεύματος

5.1 Εισαγωγή

Η απόρριψη νεφρικού μοσχεύματος παραμένει σημαντικό εμπόδιο για την μακροχρόνια επιτυχία της μεταμόσχευσης. Μπορεί να εμφανιστεί οποιαδήποτε στιγμή μετά τη μεταμόσχευση και, αν δεν αντιμετωπιστεί επαρκώς, μπορεί να οδηγήσει σε μη αναστρέψιμη βλάβη και απώλεια του μοσχεύματος. Οι στρατηγικές αντιμετώπισης διαφέρουν ανάλογα με τον τύπο της απόρριψης — κυτταρικής διαμεσολάβησης (TCMR) ή αντισωματικής (AMR) — και αν η διαδικασία είναι οξεία ή χρόνια. Η πρόληψη της απόρριψης ξεκινά με προσεκτική ανοσολογική αντιστοίχιση και συνεχίζεται καθ' όλη τη ζωή του λήπτη μέσω της συμμόρφωσης σε ένα εξατομικευμένο ανοσοκατασταλτικό σχήμα και τακτικής παρακολούθησης. Το κεφάλαιο αυτό εξετάζει τις θεραπευτικές προσεγγίσεις και τις στρατηγικές μείωσης της συχνότητας της απόρριψης, με έμφαση στις σύγχρονες βέλτιστες πρακτικές και τις αναδυόμενες θεραπείες.

5.2 Θεραπεία της Απόρριψης Κυτταρικής Διαμεσολάβησης (TCMR)

5.2.1 Παθοφυσιολογία

Η TCMR προκαλείται από την αναγνώριση αλλοαντιγόνων του δότη από τα T-λεμφοκύτταρα του λήπτη, οδηγώντας σε κυτταροτοξική βλάβη στα σωληνάρια και στα αγγεία του νεφρού. Ταξινομείται ιστολογικά με βάση την ταξινόμηση Banff ως εξής:

- Οριακές αλλοιώσεις
- Βαθμός IA–IB: Ήπια έως μέτρια σωληνίτιδα και διάμεση φλεγμονή
- Βαθμός IIA–IIB: Εμπλοκή αγγείων

- Βαθμός III: Σοβαρή αγγειακή απόρριψη (σπάνια)

5.2.2 Θεραπευτικές Στρατηγικές

Η θεραπεία της οξείας TCMR εξαρτάται από τη σοβαρότητα της βλάβης:

- Οριακή TCMR:
 - ο Συνήθως αντιμετωπίζεται με βελτιστοποίηση της διατήρησης της ανοσοκαταστολής (π.χ. αύξηση τακρόλιμους ή MMF).
 - ο Ορισμένα κέντρα χρησιμοποιούν σύντομη αγωγή με χαμηλές δόσεις κορτικοστεροειδών.
- Βαθμός IA και IB:
 - ο Θεραπεία με υψηλές δόσεις ενδοφλέβιων κορτικοστεροειδών: Συνήθως μεθυλπρεδνιζολόνη 500 mg/ημέρα για 3 ημέρες, ακολουθούμενη από σταδιακή από του στόματος μείωση.
 - ο Η ανταπόκριση είναι συνήθως καλή (>80% των περιπτώσεων).
- Βαθμός II–III:
 - ο Απαιτείται συνδυασμός κορτικοστεροειδών και αντιλεμφοκυτταρικής σφαιρίνης (ATG) λόγω αγγειακής εμπλοκής.
 - ο ATG: 1,5 mg/kg/ημέρα για 5–7 ημέρες με στενή παρακολούθηση για λοιμώξεις και κυτταροπενία.
 - ο Σε ανθεκτικές περιπτώσεις: Εξετάζεται αλλαγή ανοσοκατασταλτικού (π.χ. από κυκλοσπορίνη σε τακρόλιμους).

5.2.3 Παρακολούθηση και Ανταπόκριση

Μετά τη θεραπεία, απαιτείται στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των DSA και επαναληπτικές βιοψίες σε μέτριες/σοβαρές περιπτώσεις ή όταν η αποκατάσταση είναι ατελής.

5.3 Θεραπεία της Απόρριψης από Αντισώματα (AMR)

5.3.1 Παθογένεση

Η AMR οφείλεται στην παρουσία κυκλοφορούντων αντισωμάτων ειδικών για τον δότη (DSA), τα οποία συνδέονται με τα αντιγόνα του δότη και ενεργοποιούν το συμπλήρωμα.

5.3.2 Θεραπευτικές Μέθοδοι

Η θεραπεία στοχεύει:

- Στην απομάκρυνση των κυκλοφορούντων αντισωμάτων
- Στην καταστολή της περαιτέρω παραγωγής αντισωμάτων
- Στην αναστολή της ενεργοποίησης του συμπληρώματος

Τυπικό σχήμα για οξεία AMR (το σχήμα εξαρτάται από κάθε κέντρο):

- Πλασμαφαίρεση (PLEX): Απομακρύνει τα κυκλοφορούντα DSA – συνήθως 5–7 συνεδρίες σε διάστημα δύο εβδομάδων.
- Ενδοφλέβια Ανοσοσφαιρίνη (IVIG): Ρυθμίζει την ανοσολογική απόκριση και αποτρέπει την επανεμφάνιση των DSA – δόσεις 2 g/kg είτε μετά από PLEX είτε σε επιμερισμένες δόσεις.
- Κορτικοστεροειδή: Χρησιμοποιούνται συμπληρωματικά (π.χ. μεθυλπρεδνιζολόνη).
- Rituximab: Αντίσωμα κατά του CD20 για την εξάντληση των B κυττάρων – συνήθως 375 mg/m² μία φορά την εβδομάδα για 1–4 δόσεις.
- Eculizumab : Αναστολέας συμπληρώματος (anti-C5)

Χρόνια AMR:

- Δυσκολότερη στην αντιμετώπιση λόγω εγκατεστημένων βλαβών.
- Ο στόχος είναι η σταθεροποίηση της λειτουργίας και η επιβράδυνση της εξέλιξης.
- Πιθανά σχήματα περιλαμβάνουν χαμηλής δόσης PLEX/IVIG, rituximab, και αναστολείς του συμπληρώματος όπως το eculizumab.

5.3.3 Προκλήσεις

- Έλλειψη καθιερωμένων πρωτοκόλλων.
- Μεταβλητή ανταπόκριση στη θεραπεία.
- Κίνδυνος λοιμώξεων και τοξικότητας από ενίσχυση της ανοσοκαταστολής.

5.4 Χρόνια Απόρριψη: Αντιμετώπιση

Η χρόνια απόρριψη, η οποία πλέον ονομάζεται χρόνια ενεργή αντισωματικώς διαμεσολαβούμενη απόρριψη (cAMR) στις περισσότερες περιπτώσεις, οδηγεί σε προοδευτική διάμεση ίνωση, σωληναριακή ατροφία και σπειραματοπάθεια του μοσχεύματος.

5.4.1 Θεραπευτικοί Στόχοι

- Επιβράδυνση της εξέλιξης της βλάβης
- Ελαχιστοποίηση της περαιτέρω ανοσολογικής ενεργοποίησης
- Βελτιστοποίηση υποστηρικτικής φροντίδας:
 - Ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης
 - Μείωση της πρωτεϊνουρίας (με αναστολείς ACE)
 - Έλεγχος λιπιδίων

5.4.2 Ανοσοκατασταλτική Αντιμετώπιση

- Αύξηση της έκθεσης σε αναστολείς καλσινευρίνης (CNI) ή μετάβαση σε τακρόλιμους εάν ο ασθενής λαμβάνει κυκλοσπορίνη.
- Προσθήκη ή βελτιστοποίηση της μυκοφαινόλης μοφετίλης (MMF).
- Χρήση χαμηλής δόσης IVIG και rituximab, σε επιλεγμένες περιπτώσεις.

Μελέτες όπως η DeKAF έχουν δείξει ότι η αναστρεψιμότητα της cAMR είναι περιορισμένη όταν έχουν ήδη εγκατασταθεί χρόνιες αλλοιώσεις (Mihovilovic & Chapman, 2017).

5.5 Στρατηγικές Πρόληψης

5.5.1 Μέτρα Προ Μεταμόσχευσης

Ανοσολογική Σταδιοποίηση Κινδύνου:

- Επίπεδα PRA (Panel-Reactive Antibody)
- Συμβατότητα HLA
- Έλεγχος για DSA

Πρωτόκολλα Απευαισθητοποίησης:

- Για ευαισθητοποιημένους λήπτες ή εκείνους με προϋπάρχοντα DSA.
- Χρήση IVIG, πλασμαφαίρεσης (PLEX), rituximab, και σε ορισμένες περιπτώσεις bortezomib ή eculizumab.
- Σκοπός: Μείωση των DSA κάτω από κυτταροτοξικά επίπεδα πριν τη μεταμόσχευση.

Προγράμματα Ανταλλαγής Ζώντων Δοτών:

- Επιτρέπουν σε ασύμβατα ζεύγη δότη-λήπτη να λάβουν συμβατό μόσχευμα μέσω αλυσίδων ανταλλαγής.

5.5.2 Παρακολούθηση Μετά τη Μεταμόσχευση

- **Τακτικός έλεγχος DSA:** Μηνιαίως για τους πρώτους 6 μήνες, στη συνέχεια κάθε τρίμηνο.

5.5.3 Διατήρηση Ανοσοκαταστολής

Το τριπλό σχήμα είναι το πρότυπο:

- **Αναστολέας καλσινευρίνης (CNI):** Το τακρόλιμους προτιμάται έναντι της κυκλοσπορίνης λόγω καλύτερων αποτελεσμάτων και λιγότερων παρενεργειών, εκτός της συχνότητας εμφάνισης διαβήτη.
- **Αντιμεταβολίτης:** Μυκοφαινόλη μοφετίλη (MMF) ή μυκοφαινόλικό οξύ (MPA).

- **Κορτικοστεροειδή:** συχνά μειώνεται σε χαμηλή δόση με την πάροδο του χρόνου, σε ασθενείς χαμηλού ανοσολογικού ρίσκου και χωρίς ρίσκο υποτροπής της βασικής τους νόσου μπορεί να σταματήσει η χορήγηση.

Πρωτόκολλα Ελαχιστοποίησης ή Απόσυρσης:

- Χρησιμοποιούνται σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου για μείωση της μακροπρόθεσμης τοξικότητας.
- Απαιτούν στενή παρακολούθηση και δεν συνιστώνται σε ευαισθητοποιημένους ή υψηλού κινδύνου ασθενείς (Humar et al., 2010).

5.5.4 Συμμόρφωση

Η μη συμμόρφωση αποτελεί κύρια αποτρέψιμη αιτία καθυστερημένης οξείας απόρριψης και απώλειας μοσχεύματος. Μέτρα για βελτίωση της συμμόρφωσης:

- Εκπαίδευση και ψυχολογική υποστήριξη
- Υπενθυμίσεις μέσω κινητών εφαρμογών
- Απλούστερα θεραπευτικά σχήματα (π.χ. τακρόλιμους άπαξ ημερησίως)

5.6 Αναδυόμενες Θεραπείες

5.6.1 Αναστολή Συνδιέγερσης (Costimulation Blockade)

Belatacept, μια πρωτεΐνη σύντηξης CTLA4-Ig, αναστέλλει τη συνδιέγερση T-κυττάρων μέσω του μονοπατιού CD28.

- Εγκρίθηκε για διατήρηση ανοσοκαταστολής.
- Συνδέεται με μικρότερη χρόνια νεφροτοξικότητα, αλλά υψηλότερα ποσοστά πρώιμης απόρριψης.
- Χρήσιμο σε ασθενείς που δεν ανέχονται CNI (Vincenti et al., 2016) ή σε περίπτωση δυσλειτουργίας μοσχεύματος, για τη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας και αποφυγή περαιτέρω τοξικότητας των αναστολέων της καλσινευρίνης.

5.6.2 Αναστολή Συμπληρώματος

- Eculizumab (μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του C5): Χρησιμοποιείται εκτός ένδειξης σε σοβαρή ή ανθεκτική AMR.
- Διεξάγονται κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας.

5.6.3 Κυτταρικές Θεραπείες

- Οι ρυθμιστικοί T-λεμφοκυτταρικοί πληθυσμοί (Tregs) στοχεύουν στην επαγωγή ανοσολογικής ανοχής.
- CAR-Tregs (τροποποιημένα Tregs) εξετάζονται για καταστολή ειδικά έναντι του δότη.

- Βρίσκονται σε πειραματικά στάδια αλλά δείχνουν υποσχόμενες προοπτικές για το μέλλον των μεταμοσχεύσεων.

5.7 Υποστηρικτική Φροντίδα στην Αντιμετώπιση Απόρριψης

Πέρα από την ανοσοκατασταλτική θεραπεία, η διαχείριση της απόρριψης περιλαμβάνει:

- Προφύλαξη από λοιμώξεις: CMV, ιός BK, μυκητιασικές λοιμώξεις
- Μείωση καρδιαγγειακού κινδύνου: Στατίνες, έλεγχος αρτηριακής πίεσης
- Διατροφή και υγεία των οστών
- Ψυχοκοινωνική υποστήριξη

5.8 Συμπεράσματα

Η απόρριψη νεφρικού μοσχεύματος, αν και καλύτερα κατανοητή και διαχειρίσιμη σήμερα, παραμένει μια δυναμική πρόκληση στη μεταμοσχευτική νεφρολογία. Η TCMR και η AMR διαφέρουν σημαντικά ως προς την παθογένεια και την προσέγγιση θεραπείας, με την AMR να αποτελεί μεγαλύτερη μακροπρόθεσμη απειλή.

Η έγκαιρη διάγνωση, η στοχευμένη θεραπεία, και η προληπτική στρατηγική, συμπεριλαμβανομένης της ανοσολογικής σταδιοποίησης, της βελτιστοποιημένης ανοσοκαταστολής και της συμμόρφωσης του ασθενούς, είναι κρίσιμα στοιχεία για τη διατήρηση του μοσχεύματος.

Οι νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις όπως οι αναστολείς συνδιέγερσης, οι αναστολείς του συμπληρώματος και οι κυτταρικές θεραπείες, προσφέρουν ελπίδες για πιο στοχευμένες και λιγότερο τοξικές επιλογές στο μέλλον.

Η συνεχιζόμενη έρευνα, η εξατομικευμένη ιατρική και η ενσωμάτωση μοριακών εργαλείων θα ενισχύσουν περαιτέρω την πρόληψη και διαχείριση της απόρριψης, βελτιώνοντας τη μακροβιότητα του μοσχεύματος και την ποιότητα ζωής των ασθενών.

6. Κεφάλαιο 6: Αποτελέσματα, Προκλήσεις και Μελλοντικές Προοπτικές στην Απόρριψη Νεφρικού Μεταμοσχεύματος

6.1 Εισαγωγή

Οι οξείες και χρόνιες μορφές απόρριψης όχι μόνο θέτουν σε κίνδυνο τη λειτουργία του μοσχεύματος, αλλά συμβάλλουν επίσης στην προοδευτική δυσλειτουργία του μοσχεύματος, τη νοσηρότητα του ασθενούς και την αύξηση του κόστους υγειονομικής περίθαλψης.

Αυτό το κεφάλαιο ανασκοπεί κριτικά τα μακροχρόνια αποτελέσματα που σχετίζονται με την απόρριψη του νεφρικού μοσχεύματος, εντοπίζει τις τρέχουσες προκλήσεις στην κλινική πρακτική και εξετάζει τις μελλοντικές προοπτικές στον τομέα. Δίνεται έμφαση στις αναδυόμενες θεραπευτικές στρατηγικές, την εξατομικευμένη ιατρική, τον ρόλο της τεχνητής νοημοσύνης και την ενσωμάτωση μοριακής διάγνωσης για τον μετασχηματισμό της διαχείρισης του μοσχεύματος.

6.2 Μακροχρόνια Αποτελέσματα μετά την Απόρριψη Νεφρικού Μοσχεύματος

6.2.1 Επίδραση στην Επιβίωση του Μοσχεύματος

Ο πιο σημαντικός παράγοντας για την επιβίωση του νεφρικού μοσχεύματος είναι η παρουσία και η σοβαρότητα των επεισοδίων ανοσολογικής απόρριψης. Μελέτες έχουν δείξει ότι τόσο η οξεία απόρριψη με μεσολάβηση Τ-κυττάρων (TCMR) όσο και η απόρριψη με μεσολάβηση αντισωμάτων (AMR) επηρεάζουν αρνητικά τη μακροχρόνια επιβίωση του μοσχεύματος, ακόμη και όταν αναστρέφονται κλινικά με θεραπεία.

Μια αναδρομική ανάλυση από τους Nankivell et al. (2003) έδειξε ότι οι συσσωρευτικές βλάβες από επαναλαμβανόμενα επεισόδια απόρριψης σχετίζονται με σταδιακή μείωση του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR) και του ημιχρόνου του μοσχεύματος. Η χρόνια απόρριψη και η σπειραματοπάθεια του μοσχεύματος σχετίζονται με σχεδόν 50% κίνδυνο αποτυχίας του μοσχεύματος εντός 5 ετών.

6.2.2 Επιβίωση του Ασθενούς

Αν και η νεφρική μεταμόσχευση βελτιώνει την επιβίωση του ασθενούς σε σύγκριση με την αιμοκάθαρση, τα επεισόδια απόρριψης μπορούν έμμεσα να επηρεάσουν τα αποτελέσματα του ασθενούς μέσω αυξημένου κινδύνου λοιμώξεων, καρδιαγγειακών επιπλοκών και έκθεσης σε νεφροτοξικά ανοσοκατασταλτικά. Οι ασθενείς με αποτυχία του μοσχεύματος συχνά απαιτούν επιστροφή στην αιμοκάθαρση, η οποία ενέχει τους δικούς της κινδύνους, όπως λοιμώξεις που σχετίζονται με την προσπέλαση, καρδιαγγειακή θνησιμότητα και μειωμένη ποιότητα ζωής.

6.3 Τρέχουσες Προκλήσεις στη Διαχείριση

Παρά τις βελτιώσεις στα ανοσοκατασταλτικά πρωτόκολλα, παραμένουν αρκετές κρίσιμες προκλήσεις στη διαχείριση της απόρριψης του νεφρικού μοσχεύματος:

6.3.1 Υποκλινική και Οριακή Απόρριψη

Η υποκλινική απόρριψη, ιδιαίτερα στην πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο, συχνά διαφεύγει λόγω της απουσίας λειτουργικών αλλαγών. Οι βιοψίες πρωτοκόλλου αποκαλύπτουν ότι έως και το 30% των ασθενών μπορεί να παρουσιάζουν φλεγμονώδεις αλλαγές χωρίς εμφανή κλινικά σημεία (Rush et al., 1998). Η οριακή απόρριψη, όπως ορίζεται από τα κριτήρια Banff, αποτελεί μια ασαφή ζώνη όπου η κλινική σημασία και οι στρατηγικές θεραπείας διαφέρουν μεταξύ των κέντρων (Haas et al., 2018).

6.3.2 Περιορισμοί των Τρεχόντων Ανοσοκατασταλτικών

Τα υπάρχοντα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα στοχεύουν σε ευρείες πτυχές της ανοσολογικής απόκρισης και σχετίζονται με σημαντικές παρενέργειες, όπως:

Νεφροτοξικότητα (αναστολείς καλσινευρίνης)

Κίνδυνος λοιμώξεων (ευκαιριακές λοιμώξεις, CMV, ιός BK)

Μεταβολικές επιπλοκές (διαβήτης, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση)

Κακοήθειες (καρκίνοι του δέρματος, λεμφωμα (PTLD), αύξηση καρκίνου συμπαγών οργάνων)

Επιπλέον, η κακή συμμόρφωση στη μακροχρόνια ανοσοκατασταλτική θεραπεία παραμένει σημαντικός παράγοντας για την αργή απόρριψη και την απώλεια του μοσχεύματος, ιδιαίτερα μεταξύ εφήβων και κοινωνικά ευάλωτων πληθυσμών.

6.3.3 Διαγνωστικοί Περιορισμοί

Παρόλο που οι βιοψίες παραμένουν το χρυσό πρότυπο για τη διάγνωση της απόρριψης, είναι επεμβατικές, επιρρεπείς σε σφάλματα δειγματοληψίας και υπόκεινται σε διακυμάνσεις μεταξύ παρατηρητών. Επιπλέον, η εξάρτηση από τη συγκέντρωση κρεατινίνης ορού και την πρωτεϊνουρία ως εργαλεία παρακολούθησης καθυστερεί τη διάγνωση μέχρι να έχει ήδη συμβεί βλάβη. Υπάρχει επείγουσα ανάγκη για μη επεμβατικούς, ευαίσθητους και ειδικούς δείκτες απόρριψης (Halloran et al., 2017).

6.4 Η Εξελισσόμενη Τοπίο της Ανοσολογικής Παρακολούθησης

6.4.1 Δωρητής-Προερχόμενο Ελεύθερο DNA (dd-cfDNA)

Η μέτρηση του dd-cfDNA στο πλάσμα του λήπτη προσφέρει έναν μη επεμβατικό τρόπο ανίχνευσης συνεχιζόμενης βλάβης του μοσχεύματος. Αυξημένα επίπεδα έχουν δείξει συσχέτιση με ενεργή απόρριψη και πρόβλεψη αποτυχίας του μοσχεύματος. Ως εργαλείο παρακολούθησης, το dd-cfDNA παρουσιάζει υψηλή αρνητική προγνωστική αξία και μπορεί να μειώσει την ανάγκη για βιοψίες (Bloom et al., 2017).

6.4.3 Παρακολούθηση DSAs Επόμενης Γενιάς

Οι εξελίξεις στη δοκιμή αντισωμάτων HLA, συμπεριλαμβανομένων των δοκιμών σύνδεσης C1q και C3d, παρέχουν καλύτερη εκτίμηση κινδύνου για τα DSAs. Επιπλέον, η ανίχνευση μη HLA αντισωμάτων (π.χ., αντι-AT1R, αντι-ενδοθηλιακά αντισώματα) αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο σε ασθενείς με ανεξήγητη απόρριψη ή χρόνια βλάβη του μοσχεύματος (Zhang et al., 2019).

6.5 Μελλοντικές Κατευθύνσεις στη Θεραπεία

6.5.1 Εξατομικευμένη Ανοσοκαταστολή

Μια σημαντική αλλαγή παραδείγματος είναι η κίνηση προς εξατομικευμένη ανοσοκαταστολή, προσαρμοσμένη σύμφωνα με τον ανοσολογικό κίνδυνο, τη φαρμακογενωμική και τα δεδομένα ανοσολογικής παρακολούθησης. Αυτή η στρατηγική στοχεύει στη βελτιστοποίηση της αποτελεσματικότητας, ενώ ελαχιστοποιεί την τοξικότητα.

- **Φαρμακογενετική:** Γονίδια που επηρεάζουν τον μεταβολισμό των φαρμάκων (π.χ., CYP3A5 για τακρόλιμους) μπορούν να καθοδηγήσουν τη δοσολογία για τη μείωση της μεταβλητότητας και της τοξικότητας.
- **Ανοσολογική φαινοτυποποίηση:** Η παρακολούθηση υποομάδων T κυττάρων, προφίλ κυτοκινών και ρυθμιστικών T κυττάρων μπορεί να επιτρέψει την προσαρμογή της θεραπείας σε πραγματικό χρόνο.
- **Αλγόριθμοι με βάση τους βιοδείκτες:** Η ενσωμάτωση του dd-cfDNA, των τάσεων DSA και της έκφρασης γονιδίων για να ενεργοποιηθούν προληπτικές παρεμβάσεις.

6.5.2 Επαγωγή Ανοσολογικής Ανοχής

Η αληθινή ανοσολογική ανοχή — η δυνατότητα διατήρησης της λειτουργίας του μοσχεύματος χωρίς ανοσοκαταστολή για όλη τη ζωή — παραμένει το "ιερό δισκοπότηρο" της μεταμόσχευσης. Πολλές στρατηγικές βρίσκονται σε μελέτη:

- Μεικτός χιμερισμός μέσω μεταμόσχευσης μυελού των οστών
- Θεραπεία με ρυθμιστικά T κύτταρα για την καταστολή των αλλοανοσολογικών αντιδράσεων
- Θεραπείες με κύτταρα, όπως τα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα και τα δενδριτικά κύτταρα

Αν και αυτές οι προσεγγίσεις είναι ακόμα σε μεγάλο βαθμό πειραματικές, τα πρώτα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά, ιδιαίτερα στις μεταμοσχεύσεις από ζωντανό δότη.

6.6 Ηθικές, Οικονομικές και Λογιστικές Σκέψεις

Καθώς ο τομέας προχωρά, πρέπει επίσης να αντιμετωπίσει πολλές μη κλινικές προκλήσεις:

- **Ισότητα πρόσβασης:** Οι εξελιγμένες διαγνωστικές και θεραπείες συχνά είναι απρόσιτες σε χώρες με χαμηλό και μεσαίο εισόδημα. Οι προσπάθειες για απλοποίηση και δημοκρατικοποίηση της φροντίδας μεταμόσχευσης είναι απαραίτητες.
- **Κόστος-οφέλη:** Οι παρεμβάσεις υψηλού κόστους, όπως ο Eculizumab ή η παρακολούθηση dd-cfDNA, πρέπει να αποδείξουν σαφή κλινικά οφέλη για να δικαιολογήσουν τη γενικευμένη χρήση τους.
- **Μακροπρόθεσμη συμμόρφωση:** Η προώθηση της συμμόρφωσης με τα φάρμακα μέσω ψηφιακών υγειονομικών παρεμβάσεων, εκπαίδευσης και ψυχολογικής υποστήριξης είναι κρίσιμη για τη διατήρηση της λειτουργίας του μοσχεύματος.

7: Αναδυόμενες Θεραπείες και Μελλοντικές Κατευθύνσεις στη Μεταμόσχευση Νεφρού

7.1 Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια, επιστημονικές πρόοδοι έχουν εισαγάγει υποσχόμενες αναδυόμενες θεραπείες που στοχεύουν στη βελτίωση της επιβίωσης του μοσχεύματος, στη μείωση των παρενεργειών που σχετίζονται με την ανοσοκαταστολή και στην ενίσχυση της ανοσολογικής ανοχής. Νέες κυτταρικές θεραπείες, βιολογικά φάρμακα που στοχεύουν σε συγκεκριμένα ανοσολογικά μονοπάτια και προηγμένη μοριακή διάγνωση ενσωματώνονται στα κλινικά πρωτόκολλα. Ίσως η πιο επαναστατική είναι η ξено-μεταμόσχευση, η οποία προσφέρει μια πιθανή λύση στην χρόνια έλλειψη οργάνων χρησιμοποιώντας γενετικά τροποποιημένα ζωικά όργανα.

7.2 Αναδυόμενες Ανοσορυθμιστικές Θεραπείες

7.2.1 Ρυθμιστικά T Κύτταρα και Κυτταρικές Θεραπείες

Τα ρυθμιστικά T κύτταρα (Tregs), που χαρακτηρίζονται από την έκφραση των CD4, CD25 και FOXP3, είναι καθοριστικά για τη διατήρηση της περιφερικής ανοχής και την πρόληψη της απόρριψης του αλλομοσχεύματος. Η ικανότητά τους να καταστέλλουν τα ενεργοποιημένα T κύτταρα και να ρυθμίζουν τις ανοσολογικές αντιδράσεις τα καθιστά βασικούς υποψήφιους για κυτταρική θεραπεία.

Πολλές κλινικές δοκιμές πρώιμης φάσης έχουν αποδείξει την ασφάλεια της θεραπείας με μεταφορά Treg σε λήπτες νεφρικής μεταμόσχευσης, όπως η μελέτη ONE, η οποία έδειξε ότι τα αυτολογα εκτεταμένα πολυκλωνικά Tregs μπορούν να μεταγιστούν με ευνοϊκό προφίλ ασφαλείας και κάποιες ενδείξεις μείωσης των επεισοδίων απόρριψης. Οι μελλοντικές κατευθύνσεις περιλαμβάνουν την ανάπτυξη Tregs που είναι ειδικά για αντιγόνα, τα οποία ενδέχεται να προσφέρουν πιο ισχυρή και στοχευμένη ανοσολογική ρύθμιση.

Τα μεσεγγυματικά στρωματικά κύτταρα (MSCs) είναι άλλη μια πολλά υποσχόμενη κυτταρική θεραπεία, με ανοσορυθμιστικές και αναγεννητικές ιδιότητες. Τα MSCs αναστέλλουν την πολλαπλασιασμό των T κυττάρων, ρυθμίζουν τα δένδριτικά κύτταρα και προάγουν ένα αντιφλεγμονώδες περιβάλλον, μειώνοντας ενδεχομένως την ανάγκη για τοξικά ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Η δοκιμή TRITON αξιολόγησε τις αυτολογικές infusions MSC σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, αποδεικνύοντας την ασφάλεια, αλλά με μεταβλητή αποτελεσματικότητα, τονίζοντας την ανάγκη για τυποποιημένα πρωτόκολλα παραγωγής MSC.

7.2.2 Στοχευμένοι Βιολογικοί Παράγοντες

Η εποχή των στοχευμένων βιολογικών φαρμάκων έχει μεταμορφώσει την ανοσοκαταστολή στη μεταμόσχευση. Νέα μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν τα B κύτταρα (rituximab, Obinutuzumab), τα πλασματικά κύτταρα (daratumumab) και τα συν-διεγερτικά μονοπάτια (belatacept, αντισώματα κατά του CD40) προσφέρουν ακρίβεια στην ρύθμιση των ανοσολογικών αντιδράσεων.

Η belatacept, ένας εκλεκτικός αποκλειστής συνδιέγερσης, αναστέλλει την οδό CD80/CD86-CD28, προσφέροντας εναλλακτική στους αναστολείς καλσινευρίνης με βελτιωμένη μακροχρόνια νεφρική λειτουργία και μειωμένη νεφροτοξικότητα. Ωστόσο, έχουν παρατηρηθεί υψηλότερα ποσοστά πρώιμης οξείας απόρριψης, απαιτώντας βελτίωση των σχημάτων θεραπείας.

Η αναστολή του συμπληρώματος αντιπροσωπεύει μια νέα προσέγγιση στην απόρριψη που προκαλείται από αντισώματα (AMR), με φάρμακα όπως το eculizumab (αντί-C5) και αναδυόμενους αναστολείς που στοχεύουν άνωθεν συστατικά όπως το C1s και ο παράγοντας D. Αυτοί οι παράγοντες μειώνουν τη βλάβη του ενδοθηλίου που προκαλείται από το συμπλήρωμα, έναν σημαντικό παράγοντα της AMR.

7.2.3 Ιατρική Ακριβείας και Μοριακή Διάγνωση

Η παραδοσιακή βιοψία και η παρακολούθηση με βάση την κρεατινίνη στον ορό έχουν περιορισμένη ευαισθησία και ειδικότητα στην ανίχνευση πρώιμης απόρριψης και στη ρύθμιση της ανοσοκαταστολής. Μοριακές διαγνωστικές μέθοδοι όπως οι δοκιμασίες dd-cfDNA και η ανάλυση της έκφρασης γονιδίων επιτρέπουν την πρώιμη ανίχνευση της βλάβης του αλλομοσχεύματος και της υποκλινικής απόρριψης.

Οι εμπορικές πλατφόρμες (AlloSure, Prospera) μετρούν το dd-cfDNA ως μη επεμβατικό βιοδείκτη της βλάβης του μοσχεύματος, ενώ οι διαγνωστικές πλατφόρμες μοριακών μικροσκοπίων συνδυάζουν τα προφίλ έκφρασης γονιδίων με την ιστοπαθολογία για να βελτιώσουν την ταξινόμηση της απόρριψης.

Η ενσωμάτωση αυτών των εργαλείων με την τεχνητή νοημοσύνη και τα μοντέλα μηχανικής μάθησης προσφέρει την υπόσχεση της εξατομικευμένης ανοσοκαταστολής, πρώιμης παρέμβασης και βελτιωμένων μακροχρόνιων αποτελεσμάτων.

7.4 Ξενο-μεταμόσχευση: Το Επόμενο Σύνορο στη Θεραπεία Αντικατάστασης Νεφρού

7.4.1 Ιστορικό και Αιτιολόγηση

Η χρόνια έλλειψη δωρητών οργάνων αποτελεί κρίσιμο εμπόδιο για τη μεταμόσχευση νεφρού σε έγκαιρο χρονικό διάστημα. Το 2024, χιλιάδες ασθενείς παραμένουν σε λίστες αναμονής παγκοσμίως, συχνά υποκύπτοντας σε επιπλοκές από παρατεταμένη αιμοκάθαρση.

Η Ξενο-μεταμόσχευση — η μεταμόσχευση οργάνων από γενετικά τροποποιημένα ζώα, κυρίως χοίρους — παρουσιάζει μια πιθανή ατελείωτη πηγή νεφρών. Οι χοίροι είναι ανατομικά και φυσιολογικά συμβατοί με τον άνθρωπο, αναπαράγονται γρήγορα και είναι επιδεκτικοί σε γενετική τροποποίηση, κάνοντάς τους ιδανικούς υποψήφιους.

Οι πρώτες προσπάθειες της δεκαετίας του 1960 και του 1970 υπονομεύτηκαν από υπερευαίσθητη απόρριψη λόγω προϋπαρχουσών φυσικών αντισωμάτων που προσδένονται σε αντιγόνα των χοίρων, προκαλώντας ενεργοποίηση του συμπληρώματος και αγγειακή βλάβη. Αυτό οδήγησε σε ταχεία αποτυχία του μοσχεύματος μέσα σε λεπτά έως ώρες.

Οι πρόσφατες επαναστατικές εξελίξεις στη γενετική μηχανική, κυρίως η τεχνολογία CRISPR/Cas9, έχουν επιτρέψει την ακριβή επεξεργασία του χοιρινού γονιδιώματος για τη μείωση της ανοσογονικότητας και την βελτίωση της επιβίωσης του μοσχεύματος, αναζωογονώντας το κλινικό ενδιαφέρον.

7.4.2 Πρόοδοι στη Γενετική Μηχανική των Δωρητών Χοίρων

Βασικές γενετικές τροποποιήσεις που έγιναν σε χοίρους δότες περιλαμβάνουν:

Απενεργοποίηση του γονιδίου GGTA1: Εξαλείφει την έκφραση του επιτόπου α-Gal, του κύριου στόχου των φυσικών αντισωμάτων του ανθρώπου.

Απενεργοποίηση των γονιδίων CMAH και β4GalNT2: Αφαιρούν άλλους υδατανθρακικούς ξενικά αντιγόνα.

Εισαγωγή ανθρώπινων ρυθμιστικών πρωτεϊνών του συμπληρώματος: CD46, CD55 και CD59 βοηθούν στην πρόληψη της ενεργοποίησης του συμπληρώματος στο ενδοθήλιο του μοσχεύματος.

Άλλοι μεταγονιδιακοί παράγοντες: Συμπεριλαμβανομένων αντιφλεγμονωδών και ανοσορρυθμιστικών πρωτεϊνών. Η πολλαπλή επεξεργασία γονιδίων παράγει τώρα χοίρους με 10-15 συνδυασμένα knockouts, επιμηκύνοντας σημαντικά την επιβίωση των ξενικών μοσχευμάτων σε μη ανθρώπινους πρωτεύοντες (NHPs) από ημέρες σε πάνω από 2 χρόνια σε ορισμένες μελέτες.

7.4.3 Ανοσολογικά Εμπόδια και Διαχείριση

Παρά την μείωση της υπερευαίσθητης απόρριψης, άλλα ανοσολογικά εμπόδια παραμένουν:

Οξεία χυμική απόρριψη ξενικού μοσχεύματος (AHXR): Προκαλείται από αντισώματα κατά μη-α-Gal αντιγόνων και ενεργοποίηση του συμπληρώματος.

Κυτταρική απόρριψη ξενικού μοσχεύματος: Τα ανθρώπινα T κύτταρα, τα NK κύτταρα και τα μακροφάγα αναγνωρίζουν τα αντιγόνα του κύριου συστήματος ιστοσυμβατότητας των χοίρων (SLA).

Χρόνια αγγειακή πάθηση ξενικού μοσχεύματος: Προοδευτική αγγειακή βλάβη που οδηγεί σε ίνωση, ένα φαινόμενο που δεν είναι πλήρως κατανοητό.

7.4.4 Λοιμώδη Κινδύνοι και PERVs

Οι ενδογενείς ιοί των χοίρων (PERVs), ενσωματωμένοι στο γονιδίωμα των χοίρων, είχαν προκαλέσει ανησυχίες για τη μετάδοση. Ωστόσο, η γενετική τροποποίηση έχει επιτυχώς αδρανοποιήσει όλες τις θέσεις PERV, μειώνοντας αυτόν τον κίνδυνο. Η αυστηρή παρακολούθηση και τα στάδια ελέγχου χωρίς παθογόνους οργανισμούς για τα κοπάδια χοίρων είναι κρίσιμα. Άλλοι λοιμώδεις κίνδυνοι περιλαμβάνουν τον κυτταρομεγαλοϊό των χοίρων (PCMV), ο οποίος σε μελέτες NHP συνέβαλε σε πρώιμη αποτυχία του ξενικού μοσχεύματος. Η αυστηρή παρακολούθηση και η εξάλειψη του PCMV από τα κοπάδια δωρητών είναι πλέον πρότυπο.

7.4.5 Πρόσφατα Κλινικά Ορόσημα στη Ξενομεταμόσχευση

Ορισμένες πρόσφατες σημαντικές μελέτες έχουν προωθήσει τη ξενομεταμόσχευση προς την κλινική πραγματικότητα:

- Μελέτες εξωσωματικής αιμάτωσης (NYU Langone, 2021): Δείχνουν την παρατεταμένη λειτουργία γενετικά τροποποιημένων νεφρών χοίρων σε ανθρώπινους δέκτες με εξωσωματική κυκλοφορία.
- Μεταμόσχευση καρδιάς χοίρου σε ανθρώπους με εγκεφαλικό θάνατο (University of Maryland, 2022): Δείχνει βραχυπρόθεσμη λειτουργία του ξενικού μοσχεύματος χωρίς υπερευαίσθητη απόρριψη.
- Μεταμόσχευση νεφρού χοίρου σε ανθρώπινους δέκτες με εγκεφαλικό θάνατο (2023–2024): Δείχνει επιβίωση του μοσχεύματος πέρα από 60 ημέρες υπό ανοσοκαταστολή, με ενδείξεις παραγωγής ούρων και χωρίς υπερευαίσθητη απόρριψη.
- Μεταμόσχευση νεφρού χοίρου σε άνθρωπο, τον Ιανουάριο 2025, Massachusetts General Hospital, Boston

Αν και αυτές οι περιπτώσεις περιορίζονται από βραχυπρόθεσμη παρακολούθηση και ηθικούς περιορισμούς, επιβεβαιώνουν την έννοια και ανοίγουν το δρόμο για την ανθρωπιστική χρήση σε επιλεγμένους ασθενείς.

7.4.6 Ηθικά, Ρυθμιστικά και Κοινωνικά Ζητήματα

Ηθικά ζητήματα στην ξενομεταμόσχευση περιλαμβάνουν την ευημερία των ζώων, τον κίνδυνο ζωνοόσων, τη συγκατάθεση των ασθενών και τις κοινωνικές επιπτώσεις των γενετικά τροποποιημένων οργανισμών. Οι ρυθμιστικοί φορείς αναπτύσσουν πλαίσια για κλινικές δοκιμές, εστιάζοντας στην ασφάλεια, την παρακολούθηση και την αποτροπή κινδύνων.

7.4.7 Μελλοντικές Κατευθύνσεις και Ενσωμάτωση στην Κλινική Πρακτική

Για την ενσωμάτωση της xenotransplantation στην καθημερινή κλινική πρακτική, παραμένουν αρκετά ορόσημα:

Απόδειξη της παρατεταμένης μακροχρόνιας λειτουργίας του μοσχεύματος (>1 χρόνο).

Βελτιστοποίηση των σχημάτων ανοσοκαταστολής για τη μείωση της τοξικότητας.

Μαζική παραγωγή γενετικά τροποποιημένων δωρητών χοίρων

Ανάπτυξη πρωτοκόλλων για την επιλογή και παρακολούθηση των δεκτών.

Προσεκτική παρακολούθηση των λοιμώξεων.

7.6 Συμπεράσματα

Το μέλλον της μεταμόσχευσης νεφρού φαίνεται έτοιμο για βαθιά μεταμόρφωση μέσω αναδυόμενων ανοσορρυθμιστικών θεραπειών, ακριβών διαγνωστικών και επαναστατικών προσεγγίσεων όπως η ξενομεταμόσχευση. Αν και υπάρχουν προκλήσεις, οι διεπιστημονικές προσπάθειες που συνδυάζουν την ανοσολογία, τη γενετική, τη βιομηχανική και την κλινική

ιατρική υπόσχονται να ενισχύσουν τη μακροχρόνια επιβίωση του μοσχεύματος, να μειώσουν την επιβάρυνση της ανοσοκαταστολής και να επεκτείνουν την προσφορά δότη.

Η ξανομεταμόσχευση, που κάποτε ήταν ένα μακρινό όνειρο, εξελίσσεται γρήγορα σε μια εφικτή επιλογή, με τη δυνατότητα να λύσει την κρίση της έλλειψης οργάνων. Η συνεχιζόμενη έρευνα, οι κλινικές δοκιμές και οι ηθικές συζητήσεις θα καθορίσουν τον τελικό της ρόλο. Μέσα από αυτές τις εξελίξεις, ο στόχος της εξατομικευμένης, ανθεκτικής και παγκοσμίως προσβάσιμης θεραπείας αντικατάστασης νεφρού πλησιάζει όλο και περισσότερο στην πραγματικότητα.

8. Κεφάλαιο 8: Προκλήσεις, Κλινικές Σκέψεις και Αρνητικές Επιπτώσεις της Ανοσοκαταστολής στη Μεταμόσχευση Νεφρού

8.1 Εισαγωγή

Αυτό το κεφάλαιο εξετάζει τις κύριες προκλήσεις που αντιμετωπίζονται στη μεταμόσχευση νεφρού, περιλαμβάνοντας ανοσολογικούς και μη ανοσολογικούς φραγμούς, κλινικές σκέψεις στη διαχείριση των ασθενών και το φάσμα των αρνητικών επιπτώσεων που σχετίζονται με τα ανοσοκατασταλτικά σχήματα. Η κατανόηση αυτών των παραμέτρων είναι ουσιώδης για τη βελτιστοποίηση της φροντίδας των ασθενών και τη βελτίωση της μακροπρόθεσμης επιτυχίας της μεταμόσχευσης.

8.2 Κύριες Προκλήσεις στη Μεταμόσχευση Νεφρού

8.2.1 Ανοσολογικές Προκλήσεις

Οξεία και Χρόνια Απόρριψη

Η οξεία απόρριψη παραμένει σημαντικό κλινικό πρόβλημα παρά την σύγχρονη ανοσοκαταστολή, συμβαίνοντας συνήθως εντός των πρώτων 3 έως 6 μηνών μετά τη μεταμόσχευση (Solez et al., 2008). Καθοδηγείται κυρίως από τα T-κύτταρα (κυτταρική απόρριψη) ή από τα αντισώματα (αντισωματομεσολαβούμενη απόρριψη, AMR) (Colvin και Smith, 2005). Η πρώιμη αναγνώριση και θεραπεία των επεισοδίων απόρριψης είναι κρίσιμη για την διατήρηση της λειτουργίας του μοσχεύματος (Lakkis και Lechler, 2013).

Η χρόνια απόρριψη ή χρόνια νεφροπάθεια του μοσχεύματος είναι η κύρια αιτία απώλειας του μοσχεύματος σε μεταγενέστερο στάδιο, χαρακτηριζόμενη από προοδευτική ίνωση, αγγειοπάθεια και διηθητική φλεγμονή (Mengel et al., 2007). Είναι πολυπαραγοντική, περιλαμβάνοντας τόσο ανοσολογικές όσο και μη ανοσολογικές βλάβες, με τις επίμονες χαμηλής έντασης αλλοανοσολογικές αντιδράσεις να παίζουν βασικό ρόλο (Solez et al., 2008).

Αλλοανοσολογική Ευαισθητοποίηση

Τα προϋπάρχοντα αντισώματα ειδικά για τον δότη (DSAs) και η ευαισθητοποίηση λόγω προηγούμενων μεταμοσχεύσεων, εγκυμοσυνών ή μεταγγίσεων αυξάνουν τον κίνδυνο απόρριψης και καθιστούν πιο δύσκολη την αντιστοίχιση του δότη (Loupy et al., 2017). Οι εξαιρετικά ευαισθητοποιημένοι ασθενείς αντιμετωπίζουν παρατεταμένους χρόνους αναμονής και αυξημένα ποσοστά AMR (Boric et al., 2020).

8.2.2 Μη Ανοσολογικές Προκλήσεις

Καθυστερημένη Λειτουργία του Μοσχεύματος και Βλάβη Ισχαιμίας-Επαναιμάτωσης

Η καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος (DGF), η οποία ορίζεται ως η ανάγκη για

αιμοκάθαρση την πρώτη εβδομάδα μετά τη μεταμόσχευση, σχετίζεται με τη βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης και συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο οξείας απόρριψης και μειωμένη μακροπρόθεσμη επιβίωση του μοσχεύματος (Yarlagadda et al., 2008).

Λοιμώξεις

Η ανοσοκαταστολή προδιαθέτει τους ασθενείς σε ευκαιριακές λοιμώξεις όπως κυτταρομεγαλοϊό (CMV), νεφροπάθεια από τον ιό BK και μυκητιασικές λοιμώξεις, οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν δυσλειτουργία του μοσχεύματος και αυξημένη νοσηρότητα (Fishman, 2007).

Καρδιοαγγειακή Νόσος

Οι καρδιοαγγειακές επιπλοκές είναι η κύρια αιτία θανάτου στους λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού, επηρεαζόμενες από παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου και παράγοντες σχετιζόμενους με τη μεταμόσχευση, όπως η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, διαβήτης και οι επιδράσεις των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων (Kasiske et al., 2004).

8.3 Κλινικές Σκέψεις στη Διαχείριση των Ληπτών Μεταμόσχευσης

8.3.1 Προεγχειρητική Εκτίμηση και Στρατηγική Κατηγοριοποίησης Κινδύνου

Η ολοκληρωμένη εκτίμηση περιλαμβάνει την αξιολόγηση της καρδιοαγγειακής υγείας, τον έλεγχο λοιμωδών νοσημάτων (π.χ., CMV, ιός BK, φυματίωση), τον κίνδυνο κακοήθειας και τον ανοσολογικό κίνδυνο βάσει της αντιστοιχίας HLA και της κατάστασης ευαισθητοποίησης (Kasiske et al., 2010). Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου μπορεί να ωφεληθούν από εξατομικευμένα σχήματα ανοσοκαταστολής, θεραπείες αποευαισθητοποίησης ή κατανομή σε εξειδικευμένες δεξαμενές δοτών (Lefaucheur et al., 2010).

8.3.2 Επιλογή και Παρακολούθηση του Σχήματος Ανοσοκατασταλτικών Θεραπειών

Η επιλογή της αρχικής και συντηρητικής ανοσοκατασταλτικής θεραπείας εξαρτάται από τον ανοσολογικό κίνδυνο, τις συνοδές παθήσεις και τις πιθανές παρενέργειες (Nankivell και Kuypers, 2011). Η αρχική θεραπεία συνήθως περιλαμβάνει παράγοντες αποδόμησης λεμφοκυττάρων (π.χ., αντι-θυμοκυτταρική σφαιρίνη) ή ανταγωνιστές των υποδοχέων IL-2 (Kumar και Bajaj, 2010). Η συντηρητική θεραπεία περιλαμβάνει συνήθως αναστολείς της καλσινευρίνης (CNIs), αντιμεταβολίτες (μυκοφеноλάτη μοφετίλη) και κορτικοστεροειδή (Chadban et al., 2020). Η παρακολούθηση των θεραπευτικών επιπέδων φαρμάκων, ιδιαίτερα για τους CNIs, είναι κρίσιμη για την βελτιστοποίηση της δόσης και τη μείωση της τοξικότητας (Vanhove et al., 2016).

8.3.3 Πρόληψη και Παρακολούθηση Λοιμώξεων

Οι προληπτικές στρατηγικές κατά του CMV, του *Pneumocystis jirovecii* και των μυκητιασικών λοιμώξεων είναι απαραίτητες (Fishman, 2007). Η παρακολούθηση περιλαμβάνει τακτικό έλεγχο για αναπαραγωγή του ιού BK και πρόωπη παρέμβαση για την πρόληψη της νεφροπάθειας (Nickeleit et al., 2009).

8.3.4 Διαχείριση Συνοδών Παθήσεων

Η επιθετική αντιμετώπιση της υπέρτασης, του διαβήτη και της δυσλιπιδαιμίας είναι ζωτικής σημασίας για τη μείωση του καρδιοαγγειακού κινδύνου. Οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής

και η φαρμακοθεραπεία πρέπει να ενσωματωθούν στην μακροχρόνια φροντίδα (Kasiske et al., 2004).

8.4 Παρενέργειες των Ανοσοκατασταλτικών Φαρμάκων

Τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, ενώ είναι απαραίτητα για την πρόληψη της απόρριψης, συνδέονται με ένα ευρύ φάσμα παρενεργειών που επηρεάζουν τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα των ασθενών (Kasiske et al., 2010).

8.4.1 Αναστολείς Καλσινευρίνης (Κυκλοσπορίνη και Τακρόλιμους)

Νεφροτοξικότητα: Οι CNIs προκαλούν τόσο οξεία όσο και χρόνια νεφροτοξικότητα. Οι οξείες επιπτώσεις περιλαμβάνουν την αγγειοσύσπαση, με αποτέλεσμα την μείωση της ροής του αίματος στους νεφρούς και του ποσοστού διήθησης από τα σπειράματα (Naesens et al., 2009). Η αγγειοσύσπαση διαμεσολαβείται από μία ανισορροπία μεταξύ αγγειοσυσπαστικών παραγόντων (ενδοθηλίνη, θρομβοξάνη) και αγγειοδιασταλτικών παραγόντων (προσταγλανδίνη E2, νιτρικό οξείδιο). Η χρόνια τοξικότητα χαρακτηρίζεται από αρτηριολική υαλίνωση, σωληναριακή ατροφία και ίνωση (Nankivell et al., 2003).

Νευροτοξικότητα: Οι εκδηλώσεις κυμαίνονται από τρόμο, πονοκεφάλους και έως επιληπτικές κρίσεις και σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) (Appenzeller-Herzog και Mueller, 2015).

Μεταβολικές Επιπτώσεις: Οι CNIs συμβάλλουν στην υπέρταση, την υπερλιπιδαιμία και τον νέο-εκδηλωθέντα διαβήτη μετά τη μεταμόσχευση (NODAT), αυξάνοντας τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (Heisel et al., 2004).

8.4.2 Αντιμεταβολίτες (Μυκοφеноλάτη Μοφετίλη και Αζαθειοπρίνη)

Γαστρεντερική Τοξικότητα: Η διάρροια, η ναυτία και ο κοιλιακός πόνος είναι συχνά, μερικές φορές απαιτώντας μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπείας (Nankivell και Kuypers, 2011).

Αιματολογικές Επιπτώσεις: Η μυκοφеноλάτη μπορεί να προκαλέσει λευκοπενία, αναιμία και θρομβοπενία, αυξάνοντας τον κίνδυνο λοιμώξεων (Shihab et al., 2006).

8.4.3 Κορτικοστεροειδή

Μεταβολικές Επιπτώσεις: Η μακροχρόνια χρήση κορτικοστεροειδών οδηγεί σε υπέρταση, υπεργλυκαιμία, δυσλιπιδαιμία και αύξηση του βάρους, καθώς και εμφάνιση διαβήτη (Chadban et al., 2020).

Νοσήματα των Οστών: Τα στεροειδή προκαλούν οστεοπόρωση και αυξάνουν τον κίνδυνο καταγμάτων (Miller et al., 2001).

Άλλες Επιπτώσεις: Οι καταρράκτες, το γλαύκωμα, οι διαταραχές της διάθεσης και η αυξημένη ευαισθησία στις λοιμώξεις είναι συχνές επιπλοκές (Chadban et al., 2020).

8.4.4 Αναστολείς mTOR (Sirolimus, Everolimus)

Καθυστερημένη Ανάρρωση Τραυμάτων και Δημιουργία Λεμφοκήλης: Οι αναστολείς mTOR επηρεάζουν την ανάπτυξη των ινοβλαστών και την αγγειογένεση, επηρεάζοντας την ανάρρωση μετά από χειρουργική επέμβαση (Kahan και Buell, 2012).

Μεταβολικές Επιπτώσεις: Η δυσλιπιδαιμία και η πρωτεϊνουρία είναι κοινές, ενώ οι αναστολείς mTOR μπορεί να επιδεινώσουν τον νέο-εκδηλωθέντα διαβήτη μετά τη μεταμόσχευση (NODAT) (Campistol et al., 2008).

Αιματολογική Τοξικότητα: Μπορεί να προκύψουν αναιμία και θρομβοπενία (Chadban et al., 2020).

8.4.5 Βιολογικοί Παράγοντες

Η αρχική θεραπεία και η θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες όπως η αντι-θυμοκυτταρική σφαιρίνη, το basiliximab και το rituximab συνδέονται με αντιδράσεις έγχυσης, αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων (Davis et al., 2004). Η χορήγηση αντι-θυμοκυτταρικής σφαιρίνης σχετίζεται επίσης με ορονοσία καθώς και σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών. Οι ασθενείς που το λαμβάνουν θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, κατά τη διάρκεια της έγχυσης.

8.5 Μακροχρόνιες Επιπλοκές της Ανοσοκαταστολής

8.5.1 Λοιμώξεις

Η χρόνια ανοσοκαταστολή οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων από βακτήρια, ιούς, μύκητες και ευκαιριακούς μικροοργανισμούς. Ο ιός CMV παραμένει ο πιο σημαντικός ικός παθογόνος μετά τη μεταμόσχευση, συνδεδεμένος με άμεσες κυτταροπαθητικές επιδράσεις και έμμεσες ανοσορρυθμιστικές επιδράσεις, αυξάνοντας τον κίνδυνο απόρριψης και απώλειας του μοσχεύματος (Fishman, 2007).

Η νεφροπάθεια από ιό BK αποτελεί κύρια αιτία μεταγενέστερης δυσλειτουργίας του αλλομοσχεύματος, απαιτώντας εντατική παρακολούθηση και μείωση της ανοσοκαταστολής (Nicleleit et al., 2009).

8.5.2 Κακοήθειες

Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία αυξάνει την επίπτωση των κακοήθων νοσημάτων, ιδιαίτερα των καρκίνων του δέρματος (καρκίνωμα πλακώδους κυττάρου), των λεμφωμάτων σχετιζόμενα ή όχι με τον ιό EBV μετά τη μεταμόσχευση και του σαρκώματος Kaposi (Dharnidharka et al., 2002). Ο κίνδυνος συνδέεται με την εξασθενημένη ανοσολογική επιτήρηση και τις ογκογονικές ικές λοιμώξεις.

8.5.3 Καρδιαγγειακές Παθήσεις

Οι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες συμβάλλουν στην υπέρταση, τη δυσλιπιδαιμία, το διαβήτη και τη δυσλειτουργία του ενδοθελίου, επιταχύνοντας την αθηροσκλήρωση και αυξάνοντας τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά αίτια (Kasiske et al., 2004).

8.5.4 Νοσήματα των Οστών και Ασηπτική Νεκρόση

Τα κορτικοστεροειδή και οι CNIs διαταράσσουν τον μεταβολισμό των οστών, προκαλώντας οστεοπόρωση και ασηπτική νέκρωση, απαιτώντας προληπτικό έλεγχο και θεραπεία (Miller et al., 2001).

8.6 Στρατηγικές Μείωσης της Τοξικότητας Σχετιζόμενης με την Ανοσοκαταστολή

8.6.1 Ελαχιστοποίηση και Απόσυρση Ανοσοκαταστολής

Πρωτόκολλα που αποσκοπούν στη μείωση ή απόσυρση των κορτικοστεροειδών ή των CNIs έχουν εξεταστεί για τη μείωση της τοξικότητας. Τα σχήματα βασισμένα στο Belatacept και οι θεραπείες με Treg προσφέρουν εναλλακτικές λύσεις με καλύτερη νεφρική λειτουργία και λιγότερες μεταβολικές παρενέργειες (Vincenti et al., 2010).

8.6.2 Συμπληρωματικές Θεραπείες

Η χρήση στατινών, αντιυπερτασικών, προστατευτικών παραγόντων για τα οστά και προφυλακτική αντιική θεραπεία βελτιώνει τα αποτελέσματα και μειώνει τις επιπλοκές (Kasiske et al., 2004).

8.7 Ειδικές Κλινικές Παρατηρήσεις

8.7.1 Μεταμόσχευση σε Παιδιά

Τα παιδιά απαιτούν εξατομικευμένη ανοσοκαταστολή λόγω των αναπτυξιακών παραμέτρων, των μεταβολικών διαφορών και του αυξημένου ανοσολογικού κινδύνου (McDiarmid et al., 2009).

8.7.2 Ηλικιωμένοι Λήπτες

Οι ηλικιωμένοι λήπτες έχουν αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων και συνοδών παθήσεων, απαιτώντας προσεκτική ισορροπία στην ανοσοκαταστολή (Sharma και Tonelli, 2015).

8.7.3 Εγκυμοσύνη Μετά τη Μεταμόσχευση

Η διαχείριση της ανοσοκαταστολής πρέπει να ισορροπεί τους κινδύνους για τη μητέρα και το έμβρυο· κάποιοι παράγοντες (π.χ., μυκοφеноλάτη) είναι τερατογόνοι (Kahn et al., 2018).

8.8 Μελλοντικές Προοπτικές

Οι προκλήσεις της τοξικότητας της ανοσοκαταστολής και της απώλειας του μοσχεύματος οδηγούν σε συνεχιζόμενη έρευνα για νέες τεχνικές επαγωγής ανοσολογικής ανοχής, στοχευμένα βιολογικά φάρμακα με λιγότερες συστηματικές επιπτώσεις, κυτταρικές θεραπείες για ανοσολογική ρύθμιση και προόδους στην ξενική μεταμόσχευση και βιομηχανική (Yamada et al., 2017). Η βελτιωμένη κατανόηση των ανοσολογικών μηχανισμών και των παραμέτρων που αφορούν τους ασθενείς θα διευκολύνει τη ασφαλέστερη και πιο αποτελεσματική διαχείριση των μεταμοσχεύσεων.

8.9 Συμπεράσματα

Η ανοσοκαταστολή παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος της επιτυχίας της νεφρικής μεταμόσχευσης, αλλά συνδέεται με σημαντικές προκλήσεις και παρενέργειες που επηρεάζουν τα μακροχρόνια αποτελέσματα. Υπάρχει μια σύνθετη ισορροπία μεταξύ της πρόληψης απόρριψης και της ελαχιστοποίησης της τοξικότητας μέσω εξατομικευμένης φροντίδας, εντατικής παρακολούθησης και ενσωμάτωσης αναδυόμενων θεραπειών. Η αντιμετώπιση αυτών των προκλήσεων είναι κρίσιμη για τη βελτίωση της επιβίωσης των μοσχευμάτων και της ποιότητας ζωής των ασθενών.

9. Κεφάλαιο 9: Εγκυμοσύνη Μετά τη Μεταμόσχευση Νεφρού

9.1 Εισαγωγή

Η εγκυμοσύνη μετά τη μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί ένα σύνθετο κλινικό σενάριο που απαιτεί προσεκτική πολυδιάστατη διαχείριση. Με τις βελτιώσεις στην επιβίωση του μοσχεύματος και τα αποτελέσματα για τους ασθενείς, όλο και περισσότερες γυναίκες με μεταμοσχεύσεις νεφρού εξετάζουν την εγκυμοσύνη. Ωστόσο, η εγκυμοσύνη μετά τη μεταμόσχευση θέτει μοναδικές προκλήσεις λόγω της αλληλεπίδρασης μεταξύ της μητρικής νεφρικής λειτουργίας, της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας και των φυσιολογικών απαιτήσεων της κύησης (Kahn et al., 2018).

Αυτό το κεφάλαιο ανασκοπεί την επίδραση της εγκυμοσύνης στις λήπτριες νεφρικών μεταμοσχεύσεων και τα αλλομοσχεύματά τους, τις κλινικές παραμέτρους για τη διαχείριση της ανοσοκαταστολής, τους κινδύνους για τη μητέρα και το έμβρυο, τα πρωτόκολλα παρακολούθησης και τα μακροχρόνια αποτελέσματα. Η κατανόηση αυτών των παραμέτρων είναι κρίσιμη για την βελτιστοποίηση της υγείας τόσο της μητέρας όσο και του νεογνού.

9.2 Γονιμότητα και Χρονισμός της Εγκυμοσύνης Μετά τη Μεταμόσχευση

9.2.1 Αποκατάσταση της Γονιμότητας

Η χρόνια νεφρική νόσος και η ΧΝΑ προκαλούν σημαντική υπογονιμότητα μέσω ορμονικών διαταραχών, ανωοθυλακιοποίησης και συστηματικών νοσημάτων (Armenti et al., 2004). Η επιτυχής μεταμόσχευση νεφρού συχνά αποκαθιστά τη γονιμότητα εντός μηνών, ιδιαίτερα όταν η λειτουργία του μοσχεύματος είναι σταθερή και το ουραιμικό περιβάλλον βελτιώνεται (Clark et al., 2019).

9.2.2 Βέλτιστη Χρονική Στιγμή Σύλληψης

Η εγκυμοσύνη συνήθως συνιστάται μόνο μετά από 1-2 χρόνια από τη μεταμόσχευση, όταν η λειτουργία του μοσχεύματος είναι σταθερή (ρυθμός σπειραματικής διήθησης [GFR] > 50 ml/min), η αρτηριακή πίεση του αίματος είναι ελεγχόμενη και η ανοσοκαταστολή είναι σε επίπεδα συντήρησης (Kahn et al., 2018; Coscia και Bond, 2019). Η πρόωπη σύλληψη μπορεί να αυξήσει τους κινδύνους απόρριψης, απώλειας μοσχεύματος και αρνητικών αποτελεσμάτων στην εγκυμοσύνη (Gordon et al., 2013).

9.3 Κίνδυνοι για τη Μητέρα Κατά την Εγκυμοσύνη

9.3.1 Λειτουργία του Μοσχεύματος και Απόρριψη

Η εγκυμοσύνη προκαλεί φυσιολογικές αλλαγές όπως αυξημένο όγκο πλάσματος και υπερδιήθηση, οι οποίες μπορεί να περιπλέξουν την εκτίμηση της λειτουργίας του μοσχεύματος (Clifton et al., 2015). Αν και η ίδια η εγκυμοσύνη δεν φαίνεται να αυξάνει τα ποσοστά οξείας απόρριψης, η προϋπάρχουσα δυσλειτουργία του μοσχεύματος ή η υπέρταση μπορεί να επιδεινωθούν κατά τη διάρκεια της κύησης (Bodmer-Roy et al., 2009).

9.3.2 Υπέρταση και Προεκλαμψία

Η υπέρταση είναι κοινή στους λήπτες μεταμοσχεύσεων και αυξάνεται συχνά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Chambers et al., 2015). Η συχνότητα της προεκλαμψίας είναι αυξημένη, επηρεάζοντας έως και το 30% των εγκύων ασθενών που έχουν υποβληθεί σε

μεταμόσχευση, με αποτέλεσμα υψηλότερα ποσοστά πρόωρης γέννησης και περιορισμού της ανάπτυξης του εμβρύου (Fogo και Hill, 2007).

9.3.3 Λοιμώξεις

Οι έγκυες γυναίκες με ανοσοκαταστολή είναι πιο ευάλωτες σε λοιμώξεις, οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά τα αποτελέσματα για τη μητέρα και το έμβρυο (Fishman, 2007). Η στενή παρακολούθηση και η προφύλαξη κατά λοιμώξεων όπως ο ιός CMV είναι απαραίτητη.

9.4 Κίνδυνοι και Αποτελέσματα για το Έμβρυο

9.4.1 Πρόωρη Γέννηση και Χαμηλό Βάρος Γέννησης

Τα ποσοστά πρόωρης γέννησης σε γυναίκες με μεταμόσχευση είναι σημαντικά υψηλότερα σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, συνήθως λόγω της υπέρτασης ή της προεκλαμψίας της μητέρας (Zhu et al., 2020). Το χαμηλό βάρος γέννησης είναι κοινό και σχετίζεται με νεογνική νοσηρότητα (Zhu et al., 2020).

9.4.2 Συγγενείς Ανωμαλίες

Συνολικά, τα ποσοστά συγγενών ανωμαλιών δεν είναι σημαντικά αυξημένα σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό όταν η εγκυμοσύνη εξελίσσεται υπό βέλτιστες συνθήκες και όταν τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα διαχειρίζονται σωστά (Briggs et al., 2019).

9.5 Ανοσοκατασταλτική Θεραπεία Κατά τη Διάρκεια της Εγκυμοσύνης

9.5.1 Ασφαλή Ανοσοκατασταλτικά Φάρμακα

Αναστολείς της καλσινευρίνης (Κυκλοσπορίνη και tacrolimus): Θεωρούνται σχετικά ασφαλή χωρίς αποδεδειγμένη τερατογόνο δράση, αλλά απαιτούν προσαρμογές στη δόση λόγω τροποποιημένης φαρμακοκινητικής κατά την εγκυμοσύνη (Virk et al., 2017).

Κορτικοστεροειδή: Χρησιμοποιούνται ευρέως και είναι γενικά ασφαλή, αν και συνδέονται με κινδύνους για τη μητέρα, όπως διαβήτης κύησης και υπέρταση (Chadban et al., 2020).

Αζαθειοπρίνη: Θεωρείται ασφαλής, χωρίς ισχυρές ενδείξεις τερατογονικότητας (Briggs et al., 2019).

9.5.2 Αντενδείκνυμενα Φάρμακα

Μυκοφеноλάτη μοφετίλ (MMF): Απόλυτη αντένδειξη λόγω υψηλού κινδύνου τερατογονικότητας, περιλαμβανομένων δομικών ανωμαλιών (McKay et al., 2015).

Αναστολείς mTOR (Sirolimus, Everolimus): Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα, αλλά γενικά αποφεύγονται λόγω ενδεχόμενης τερατογονικότητας (Hughes et al., 2017).

9.5.3 Παρακολούθηση Ανοσοκατασταλτικών Φαρμάκων

Η εγκυμοσύνη τροποποιεί τον μεταβολισμό και την απομάκρυνση πολλών ανοσοκατασταλτικών, απαιτώντας στενή παρακολούθηση των θεραπευτικών επιπέδων για να διατηρηθούν τα σωστά επίπεδα και να ελαχιστοποιηθεί η τοξικότητα ή η ανεπαρκής ανοσοκαταστολή (Virk et al., 2017).

9.6 Κλινική Διαχείριση και Παρακολούθηση

9.6.1 Πολυδιάστατη Φροντίδα

Η επιτυχής εγκυμοσύνη μετά τη μεταμόσχευση απαιτεί συντονισμό μεταξύ νεφρολόγων, χειρουργών μεταμόσχευσης, γυναικολόγων και νεογνολόγων για την εξατομίκευση των σχεδίων διαχείρισης (Kahn et al., 2018).

9.6.2 Παρακολούθηση Λειτουργίας Μοσχεύματος

Ο τακτικός έλεγχος της κρεατινίνης ορού, της πρωτεϊνουρίας και της πίεσης του αίματος είναι κρίσιμος. Η βιοψία νεφρού μπορεί να εξεταστεί εάν παρατηρηθεί δυσλειτουργία του μοσχεύματος, για να διακρίνουμε την απόρριψη από τις αλλαγές που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη (Clifton et al., 2015).

9.6.3 Παρακολούθηση Υπέρτασης και Προεκλαμψίας

Ο αυστηρός έλεγχος της πίεσης του αίματος με ασφαλή για την εγκυμοσύνη αντιυπερτασικά (π.χ., labetalol, nifedipine) μειώνει τους κινδύνους για τη μητέρα και το έμβρυο. Η έγκαιρη διάγνωση της προεκλαμψίας με Doppler της μήτρας και βιοδείκτες μπορεί να βελτιώσει τα αποτελέσματα (Chambers et al., 2015).

9.6.4 Έλεγχος και Προφύλαξη Λοιμώξεων

Πρέπει να πραγματοποιείται τακτικός έλεγχος για CMV, λοιμώξεις του ουροποιητικού και άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις. Η προφυλακτική αντιική θεραπεία μπορεί να ενδείκνυται για ασθενείς υψηλού κινδύνου (Fishman, 2007).

9.7 Τοκετός και Μεταγεννητικές Παράμετροι

9.7.1 Χρονισμός και Τρόπος Τοκετού

Ο πρόωρος τοκετός είναι συχνή και τα ποσοστά καισαρικών τομών είναι υψηλότερα σε λήπτριες μεταμόσχευσης λόγω μαιευτικών ενδείξεων (Zhu et al., 2020). Ο προγραμματισμός του τοκετού θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη την κατάσταση της μητέρας και του εμβρύου, τη λειτουργία του μοσχεύματος και το ανοσοκατασταλτικό σχήμα.

9.7.2 Ανοσοκαταστολή και Θηλασμός Μετά τον Τοκετό

Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία μετά τον τοκετό συνήθως επανέρχεται στα προ της εγκυμοσύνης επίπεδα. Ο θηλασμός θεωρείται γενικά ασφαλής με την ανοσοκατασταλτική θεραπεία η οποία ενδείκνυται και κατά τη κύηση (Briggs et al., 2019).

9.8 Μακροχρόνια Αποτελέσματα για τη Μητέρα και το Παιδί

Τα μακροχρόνια αποτελέσματα για τη μητέρα είναι γενικά ευνοϊκά όταν η εγκυμοσύνη λαμβάνει χώρα με σταθερή λειτουργία του μοσχεύματος, αν και υπάρχει κάποιος κίνδυνος επιταχυνόμενης απώλειας του μοσχεύματος (Clifton et al., 2015). Τα παιδιά που γεννιούνται από λήπτριες μεταμόσχευσης δεν φαίνεται να έχουν αυξημένο κίνδυνο αναπτυξιακών καθυστερήσεων ή χρόνιων παθήσεων, αλλά συνιστάται μακροχρόνια παρακολούθηση (Briggs et al., 2019).

9.9 Συμπεράσματα

Η εγκυμοσύνη μετά από μεταμόσχευση νεφρού είναι εφικτή και μπορεί να έχει ευνοϊκά αποτελέσματα με προσεκτική επιλογή των ασθενών, ακριβή διαχείριση της ανοσοκαταστολής

και πολυεπιστημονική φροντίδα. Η ισορροπία μεταξύ των κινδύνων για τη μητέρα και το έμβρυο με τη διατήρηση της λειτουργίας του μοσχεύματος παραμένει μια πρόκληση, αλλά οι εξελίξεις στη γνώση και τα κλινικά πρωτόκολλα συνεχίζουν να βελτιώνουν τα ποσοστά επιτυχίας. Η συμβουλευτική, η στενή παρακολούθηση και η εξατομικευμένη θεραπεία είναι απαραίτητα για τη βελτιστοποίηση της υγείας της μητέρας και του νεογνού.

Συζήτηση

Πέρα από τους καθιερωμένους κυτταρικούς και μοριακούς μηχανισμούς που διέπουν την απόρριψη και την ανοσολογική ανοχή, είναι ολοένα και πιο εμφανές ότι το συστηματικό περιβάλλον του λήπτη του μοσχεύματος παίζει καθοριστικό ρόλο στη διαμόρφωση των ανοσολογικών αποκρίσεων. Συννοσηρότητες όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και οι χρόνιες λοιμώξεις δημιουργούν μια κατάσταση συστηματικής φλεγμονής και ανοσολογικής δυσρύθμισης, η οποία ενδέχεται να προδιαθέτει είτε σε αυξημένη αλλοαντιγονική δραστηριότητα είτε, αντιστρόφως, σε ανοσοκαταστολή. Η έννοια της «φλεγμονώδους γήρανσης» (inflammaging), δηλαδή η χρόνια χαμηλού βαθμού φλεγμονή που συνοδεύει τη γήρανση, έχει επίσης αναδειχθεί ως κρίσιμος παράγοντας που επηρεάζει την πρόγνωση του μοσχεύματος σε ηλικιωμένους λήπτες. Το φαινόμενο αυτό δύναται να επηρεάσει την ισορροπία μεταξύ ενεργοποιητικών και ρυθμιστικών ανοσολογικών αποκρίσεων, απαιτώντας προσαρμοσμένες, ηλικιακά εξειδικευμένες στρατηγικές ανοσοκαταστολής.

Οι ψυχολογικές και κοινωνικές διαστάσεις της μεταμόσχευσης δεν πρέπει να παραμελούνται στο πλαίσιο μιας ολιστικής ιατρικής φροντίδας. Η μη συμμόρφωση στα ανοσοκατασταλτικά σχήματα παραμένει μία από τις κύριες αιτίες όψιμης οξείας απόρριψης και απώλειας του μοσχεύματος, ιδίως σε εφήβους και σε πληθυσμούς με κοινωνικοοικονομικά μειονεκτήματα. Παρεμβάσεις που στοχεύουν στη βελτίωση της συμμόρφωσης—μέσω εκπαίδευσης, εργαλείων ψηφιακής υγείας και ψυχοκοινωνικής υποστήριξης—είναι ουσιώδεις για τη διατήρηση της λειτουργίας του μοσχεύματος. Η ενσωμάτωση της συμπεριφορικής επιστήμης στην ανοσολογία της μεταμόσχευσης αποτελεί ένα υποσχόμενο επιστημονικό πεδίο, προσφέροντας καινοτόμες προσεγγίσεις που επικεντρώνονται στον ασθενή και έχουν ως στόχο τη μακροπρόθεσμη επιτυχία.

Οι περιβαλλοντικές και μικροβιακές εκθέσεις επιδρούν επιπλέον στο ανοσοποιητικό σύστημα του λήπτη. Με το βλέμμα στραμμένο στο μέλλον, η ξеноμεταμόσχευση και η αναγεννητική ιατρική ενδέχεται να επαναπροσδιορίσουν το τοπίο της θεραπείας οργάνων. Οι εξελίξεις στη γενετική μηχανική, ιδίως η τεχνολογία CRISPR/Cas9, έχουν επιτρέψει τη δημιουργία χοίρειων δοτών με μειωμένη ανοσογονικότητα και βελτιωμένη συμβατότητα με το ανθρώπινο ανοσοποιητικό σύστημα. Πρώιμες κλινικές εφαρμογές με γενετικά τροποποιημένα χοίρεια νεφρά κατέδειξαν τη βιωσιμότητα της ξеноμεταμόσχευσης είτε ως γέφυρα προς αλλομεταμόσχευση είτε ως οριστική θεραπευτική προσέγγιση. Οι καινοτομίες αυτές, αν και βρίσκονται ακόμα σε πρώιμο στάδιο, εγείρουν βαθιά ανοσολογικά, ηθικά και ρυθμιστικά ερωτήματα που πρέπει να απαντηθούν μέσω τεκμηριωμένου επιστημονικού και κοινωνικού διαλόγου.

Συνοψίζοντας, το πεδίο της μεταμόσχευσης νεφρού βρίσκεται σε ένα κρίσιμο σταυροδρόμι, όπου η κλασική ανοσολογία συναντά την αιχμή της επιστήμης και την ολιστική φροντίδα του ασθενούς. Παρότι οι βασικές αρχές της ανοσολογίας είναι καλά τεκμηριωμένες, η εφαρμογή

αυτής της γνώσης στην κλινική πράξη, λαμβάνοντας υπόψη την ατομική παραλλαγή τις περιβαλλοντικές επιδράσεις και την τεχνολογική πρόοδο, συνεχώς εξελίσσεται. Για να πλησιάσουμε το ιδανικό της μακροχρόνιας επιβίωσης του μοσχεύματος με ελάχιστη παρέμβαση, απαιτείται αλλαγή παραδείγματος προς προληπτικές, εξατομικευμένες και ολοκληρωμένες στρατηγικές. Αυτό συνεπάγεται συνεχή επένδυση στη διεπιστημονική έρευνα, υιοθέτηση συστημικής σκέψης και δέσμευση για τη μετάφραση των ανακαλύψεων σε δίκαιη κλινική πρακτική. Επιπροσθέτως, η ανοσολογία της μεταμόσχευσης νεφρού έχει εξελιχθεί από ένα πεδίο επικεντρωμένο κυρίως στη βιολογία των Τ λεμφοκυττάρων σε μια πολυεπιστημονική και πολυδιάστατη επιστήμη που περιλαμβάνει μοριακές, μεταβολικές, μικροβιακές, συμπεριφορικές και τεχνολογικές διαστάσεις. Παρότι το θεμελιώδες πλαίσιο της απόρριψης και της ανοχής παραμένει ριζωμένο σε κλασικά ανοσολογικά πρότυπα, οι συνεχιζόμενες ανακαλύψεις επαναπροσδιορίζουν διαρκώς τις δυνατότητες της μεταμοσχευτικής ιατρικής. Η ενσωμάτωση της καινοτόμου επιστήμης με την ανθρωποκεντρική φροντίδα θα είναι καθοριστική για την πλήρη αξιοποίηση του δυναμικού της μεταμόσχευσης όχι μόνο ως θεραπεία διατήρησης της ζωής, αλλά και ως πρότυπο εξατομικευμένης, ανθεκτικής και δίκαιης υγειονομικής καινοτομίας. Παρά την εντεινόμενη πολυπλοκότητα της ανοσολογίας της μεταμόσχευσης, η εφαρμογή της στην κλινική πράξη παραμένει άنيση μεταξύ διαφορετικών μεταμοσχευτικών προγραμμάτων παγκοσμίως. Η διαφοροποίηση στις υποδομές υγείας, στην πρόσβαση σε εξειδικευμένες ανοσολογικές εξετάσεις και στη διαθεσιμότητα προηγμένων ανοσοκατασταλτικών και διαγνωστικών εργαλείων οδηγεί συχνά σε σημαντικές αποκλίσεις στην έκβαση. Προσπάθειες τυποποίησης υπό την καθοδήγηση διεθνών κοινοπραξιών, όπως το Banff Foundation και η Transplantation Society, στοχεύουν στην εναρμόνιση των πρωτοκόλλων για την ερμηνεία βιοψιών, την αντιστοίχιση δότη-λήπτη και την ανοσολογική σταδιοποίηση κινδύνου.

Παρ' όλα αυτά, η πραγματική παγκόσμια ισότητα στη μεταμόσχευση απαιτεί επενδύσεις στην εκπαίδευση, στην ανάπτυξη δυναμικού και στις πολιτικές υγείας που ενδυναμώνουν περιοχές με περιορισμένους πόρους ώστε να εφαρμόσουν σύγχρονα ανοσολογικά εργαλεία. Η εξελισσόμενη έννοια της ανοσοεξάντλησης, που έχει μελετηθεί ευρέως σε χρόνιες λοιμώξεις και καρκίνο, έχει πρόσφατα τραβήξει το ενδιαφέρον και στο πλαίσιο της χρόνιας δυσλειτουργίας του μοσχεύματος. Τα εξαντλημένα Τ κύτταρα, χαρακτηριζόμενα από υψηλή έκφραση ανασταλτικών υποδοχέων όπως οι PD-1, TIM-3 και LAG-3, μειωμένη παραγωγή κυτοκινών και περιορισμένη πολλαπλασιαστική ικανότητα, ενδέχεται να έχουν διπλό ρόλο στη μεταμόσχευση. Από τη μία πλευρά, η παρουσία τους αντανακλά χρόνια αντιγονική διέγερση και εξασθενημένη ανοσία· από την άλλη, ενδέχεται να συνεισφέρουν στη λειτουργία και διατήρηση του μοσχεύματος. Οι διαφορές μεταξύ των φύλων στις ανοσολογικές αποκρίσεις και στην έκβαση της μεταμόσχευσης αποτελούν επίσης αντικείμενο αυξανόμενης ερευνητικής δραστηριότητας. Οι γυναίκες γενικά αναπτύσσουν ισχυρότερες χυμικές και κυτταρικές αποκρίσεις, γεγονός που ενδέχεται να συνδέεται τόσο με βελτιωμένη πρόωμη λειτουργία του μοσχεύματος όσο και με αυξημένο κίνδυνο απόρριψης. Οι διαφορές στην φαρμακοκινητική, στις ορμονικές επιδράσεις και στο ανοσογενετικό προφίλ των φύλων περιπλέκουν περαιτέρω την ερμηνεία των κλινικών δεδομένων. Οι μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να ενσωματώνουν το φύλο ως βιολογική μεταβλητή, τόσο στον σχεδιασμό των πειραμάτων όσο και στην ανάλυση των κλινικών δοκιμών, με στόχο την ανάπτυξη θεραπευτικών πρωτοκόλλων ευαίσθητων ως προς το φύλο.

Ένα επιπλέον επίπεδο πολυπλοκότητας στην ανοσολογία της μεταμόσχευσης εισάγεται από τη μη ειδική, αλλοαντιγόνο-ανεξάρτητη φλεγμονή, που συχνά προκαλείται από μη

ανοσολογικές βλάβες όπως η ισχαιμία-επαναιμάτωση, το χειρουργικό τραύμα και οι υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις. Οι προσβολές αυτές ενεργοποιούν οδούς του έμφυτου ανοσοποιητικού και δημιουργούν ένα φλεγμονώδες μικροπεριβάλλον με κυτοκίνες και χημειοκίνες, που μπορούν να δρουν συνεργικά με τις αλλοανοσολογικές αποκρίσεις και να επιδεινώνουν τη βλάβη του μοσχεύματος. Αυτή η αποστειρωμένη φλεγμονή ενδέχεται όχι μόνο να εντείνει την απόρριψη αλλά και να προάγει τη χρόνια δυσλειτουργία του μοσχεύματος μέσω μηχανισμών όπως η ίνωση, η επιθηλιακή-μεσεγχυματική μετάπτωση και η ενδοθηλιακή βλάβη. Παρεμβάσεις που στοχεύουν αυτές τις μη ειδικές φλεγμονώδεις οδούς, όπως αναστολείς των IL-1, IL-6 και TNF-α, διερευνώνται σε προκλινικά και πρώιμα κλινικά στάδια. Η ικανότητά τους να τροποποιούν το κατώφλι ενεργοποίησης της ανοσολογικής απόκρισης χωρίς ευρεία ανοσοκαταστολή αποτελεί μια ελπιδοφόρα θεραπευτική προοπτική. Επιπροσθέτως, η επανενεργοποίηση λανθανουσών ιογενών λοιμώξεων, όπως ο κυτταρομεγαλοϊός (CMV), ο ιός Epstein-Barr (EBV) και ο ιός BK, συνιστά μια επιπλέον ανοσολογική πρόκληση στη μεταμόσχευση νεφρού. Οι ιογενείς αυτές επανενεργοποιήσεις είναι συχνά συνέπεια υπερβολικής ανοσοκαταστολής και μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική νοσηρότητα, περιλαμβανομένης της απώλειας του μοσχεύματος, ιογενούς νεφροπάθειας και λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών. Αξιοσημείωτο είναι ότι τέτοιες λοιμώξεις μπορούν να αναδιαμορφώσουν το ανοσολογικό έδαφος του ξενιστή, μεταβάλλοντας φαινοτύπους T κυττάρων προς εξάντληση ή γήρανση. Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα, η αντι-ιική ανοσία διασταυρώνεται ενίοτε με την αλλοανοσία μέσω ετερολόγου ανοσίας, όπου τα T κύτταρα μνήμης έναντι ιών αντιδρούν σταυρωτά με αλλοαντιγόνα. Αυτές οι παρατηρήσεις οδηγούν στην αναθεώρηση των υφιστάμενων πρωτοκόλλων προφύλαξης και στην ανάγκη ενσωμάτωσης της ιολογικής επιτήρησης στην ανοσολογική σταδιοποίηση κινδύνου.

Ένα αναδυόμενο πρότυπο είναι η θεώρηση της ανοσολογικής παρακολούθησης ως δυναμική και συνεχής διαδικασία και όχι ως στατική αξιολόγηση. Οι παραδοσιακοί δείκτες όπως η κρεατινίνη ορού και τα επίπεδα φαρμάκων στο αίμα παρέχουν περιορισμένες πληροφορίες για την υποκείμενη ανοσολογική δραστηριότητα. Αντίθετα, νεότερες τεχνολογίες επιτρέπουν τη συνεχή καταγραφή ανοσολογικών υπογραφών μέσω φορητών αισθητήρων, ελάχιστα επεμβατικής δειγματοληψίας (π.χ. ουρολογικοί βιοδείκτες) και ενσωμάτωσης δεδομένων σε πραγματικό χρόνο. Η μετάβαση από την αντιδραστική στη προληπτική παρακολούθηση μπορεί να επιτρέψει την έγκαιρη ανίχνευση απόρριψης, τη βελτιωμένη διαχείριση της τοξικότητας των ανοσοκατασταλτικών και, τελικά, την εξατομικευμένη φροντίδα. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι ο επαναπροσδιορισμός των κλινικών τελικών σημείων και η επικύρωση υποκατάστατων δεικτών μέσω πολυκεντρικών μακροχρόνιων μελετών.

Από άποψη πολιτικής και ρυθμιστικού πλαισίου, η ενσωμάτωση νέων βιοδεικτών και θεραπευτικών προσεγγίσεων στην κλινική πράξη οφείλει να εξισορροπεί την καινοτομία με την αυστηρή τεκμηρίωση. Ο χώρος των μεταμοσχεύσεων αντιμετωπίζει ιδιαίτερες προκλήσεις στη διεξαγωγή τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών λόγω μικρών πληθυσμών, ετερογένειας και ηθικών περιορισμών.

Η σύμπραξη μεταξύ ακαδημαϊκής κοινότητας, βιομηχανίας και ρυθμιστικών φορέων θα είναι καθοριστική για την επιτάχυνση της μετάφρασης της επιστήμης σε εφαρμόσιμες θεραπείες. Η συνεχιζόμενη ενσωμάτωση της καταγραφής απόψεων των ασθενών (PROs) και των δεικτών ποιότητας ζωής στην έρευνα μεταμοσχεύσεων αντικατοπτρίζει τη μετάβαση σε πιο ανθρωποκεντρική φροντίδα. Η κατανόηση των εμπειριών των ληπτών—περιλαμβανομένης της επιβάρυνσης από τη φαρμακευτική αγωγή, του άγχους για απόρριψη και των δυσκολιών

συμμόρφωσης—είναι κρίσιμη για τον σχεδιασμό παρεμβάσεων που να είναι τόσο αποτελεσματικές όσο και αποδεκτές. Εργαλεία όπως οι ψηφιακές πλατφόρμες PROs, οι οδηγοί κοινής λήψης αποφάσεων και τα εκπαιδευτικά προγράμματα πολιτισμικά προσαρμοσμένα ενδυναμώνουν τους ασθενείς και προάγουν τη συμμετοχή. Παράλληλα, η ανάπτυξη ψηφιακών οικοσυστημάτων υγείας, που ενσωματώνουν τηλεϊατρική, κινητές εφαρμογές υγείας και ειδοποιήσεις κινδύνου μέσω τεχνητής νοημοσύνης, προσφέρει μοναδικές δυνατότητες για ενίσχυση της συνέχειας φροντίδας και εξατομίκευση της διαχείρισης μεταμόσχευσης.

Στην αναζήτηση θεραπευτικής τελειοποίησης, οι ερευνητές διερευνούν νέα βιολογικά φάρμακα πέρα από τους κλασικούς ανοσοκατασταλτικούς στόχους.

Επιπλέον, η δυνατότητα συνδυαστικών προσεγγίσεων με συμβατικές θεραπείες μπορεί να επιτρέψει τη μείωση δόσεων και της τοξικότητας διατηρώντας την αποτελεσματικότητά.

Ο ρόλος των τριτογενών λεμφοειδών δομών (TLS) εντός του μοσχεύματος έχει προσελκύσει αυξανόμενο ερευνητικό ενδιαφέρον. Αυτοί οι εκτοποι λεμφοειδείς σχηματισμοί, που μοιάζουν με λεμφαδένες, εμφανίζονται σε χρονίως φλεγμαίνοντες ιστούς και έχουν εντοπιστεί σε μοσχεύματα με χρόνια απόρριψη. Οι TLS αποτελούνται από οργανωμένες ζώνες T και B κυττάρων, υψηλού ενδοθηλιακού τύπου φλεβίδια και δενδριτικά κύτταρα θυλακίων, διευκολύνοντας την τοπική παρουσίαση αντιγόνων και τον κλωνικό πολλαπλασιασμό. Αν και ιστορικά συσχετίζονται με επιβλαβή ανοσολογική ενεργοποίηση, πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ότι υπό ορισμένες συνθήκες μπορεί να εμπεριέχουν και ρυθμιστικά στοιχεία που μετριάζουν τη φλεγμονή. Αυτή η διττή φύση απαιτεί λεπτομερή κατανόηση της βιολογίας των TLS, η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει στην ανακάλυψη νέων διαγνωστικών δεικτών και θεραπευτικών στόχων.

Στο μεταίχμιο μεταμόσχευσης και ογκολογίας ανακύπτει ολοένα και πιο έντονα η ανησυχία για τον αυξημένο κίνδυνο νεοπλασιών λόγω μακροχρόνιας ανοσοκαταστολής.

Νεοεμφανιζόμενα κακοήγη, ιδιαίτερα ακανθοκυτταρικά καρκινώματα του δέρματος και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές, εμφανίζονται σε πολύ μεγαλύτερη συχνότητα στους λήπτες μοσχευμάτων. Η θεωρία της ανοσοεπιτήρησης υποστηρίζει ότι η χρόνια ανοσοκαταστολή αποδυναμώνει την ικανότητα του ανοσοποιητικού να ανιχνεύει και να εξουδετερώνει αναδυόμενες νεοπλασματικές κλωνοποιήσεις. Στρατηγικές μείωσης του κινδύνου περιλαμβάνουν πρωτόκολλα ελαχιστοποίησης, τη χρήση αναστολέων mTOR με αντικαρκινικές ιδιότητες και ενισχυμένο ογκολογικό έλεγχο προσαρμοσμένο στις ανάγκες των ληπτών. Επιπλέον, καθώς οι αναστολές σημείων ελέγχου καθιερώνονται στην ογκολογία, η χρήση ή αποφυγή τους σε μεταμοσχευμένους ασθενείς αποτελεί αντικείμενο έντονης συζήτησης. Αν και προσφέρουν θεραπευτικές δυνατότητες σε σχετιζόμενες με τη μεταμόσχευση νεοπλασίες, η ισχυρή ενεργοποίηση T κυττάρων ενέχει σοβαρό κίνδυνο οξείας απόρριψης.

Ένα ακόμη αναδυόμενο πεδίο είναι οι ανοσολογικές συνέπειες της επαναλαμβανόμενης έκθεσης σε αλλοαντιγόνα μέσω επαναμεταμόσχευσης. Οι ευαισθητοποιημένοι ασθενείς—εκείνοι που έχουν αναπτύξει αντισώματα έναντι HLA λόγω προηγούμενων μεταμοσχεύσεων, μεταγίσεων ή κυήσεων—αποτελούν ιδιαίτερη πρόκληση. Οι ασθενείς αυτοί αντιμετωπίζουν μεγαλύτερους χρόνους αναμονής, περιορισμένες επιλογές δοτών και αυξημένο κίνδυνο απόρριψης. Πρωτόκολλα απευαισθητοποίησης με πλασμαφαίρεση, ενδοφλέβια

ανοσοσφαιρίνη και rituximab χρησιμοποιούνται για τη μείωση των τίτλων αντισωμάτων και την αύξηση των πιθανοτήτων μεταμόσχευσης. Νεότερα μόρια όπως η imlifidase, ένα ένζυμο που αποικοδομεί τα IgG, έχουν δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα στην ταχεία απομάκρυνση DSAs, επιτρέποντας τη μεταμόσχευση σε ασθενείς με υψηλό

βαθμό ευαισθητοποίησης. Η ανοσολογική μνήμη σε τέτοιες περιπτώσεις απαιτεί αυστηρή μεταμοσχευτική παρακολούθηση και πιθανά προσαρμοσμένα σχήματα ανοσοκαταστολής. Το ερώτημα του πώς ορίζεται και μετράται η λειτουργική ανοχή—η σταθερή λειτουργία του μοσχεύματος χωρίς συνεχιζόμενη ανοσοκαταστολή—παραμένει κεντρικό στο πεδίο. Παρά τις ανεκδοτολογικές αναφορές και τις ελεγχόμενες μελέτες σε μεταμοσχεύσεις ήπατος και νεφρού, η πραγματική ανοχή παραμένει δυσεύρετη. Η ανοσολογικό προφίλ των ανεκτικών ασθενών έχει αναδείξει ειδικές ανοσολογικές υπογραφές, όπως η αυξημένη παρουσία ρυθμιστικών T κυττάρων (Tregs), η μείωση των T κυττάρων μνήμης αποτελεσματικού τύπου και η ύπαρξη συγκεκριμένων υποομάδων B κυττάρων. Οι βιοδείκτες αυτοί βρίσκονται υπό επικύρωση σε διαφορετικά πληθυσμιακά σύνολα με στόχο την επιλογή υποψηφίων για δοκιμές απόσυρσης της ανοσοκαταστολής. Ωστόσο, ο κίνδυνος πρόωρης απόσυρσης, που μπορεί να οδηγήσει σε υποκλινική απόρριψη και μη αναστρέψιμη βλάβη, καθιστά απαραίτητα τα αυστηρά κριτήρια επιλογής και τη στενή μακροχρόνια παρακολούθηση.

Τέλος, καθώς το πεδίο της μεταμόσχευσης εξελίσσεται, οι αρχές της βιωσιμότητας και της ορθής διαχείρισης πόρων αποκτούν αυξανόμενη σημασία. Η παραγωγή, η διανομή και η παρακολούθηση των βιολογικών θεραπειών συνεπάγονται σημαντικό οικονομικό και περιβαλλοντικό κόστος.

Οι πρωτοβουλίες αυτές ευθυγραμμίζονται με τους παγκόσμιους στόχους υγείας και αναγνωρίζουν ότι η μακροπρόθεσμη βιωσιμότητα της μεταμόσχευσης απαιτεί όχι μόνο βιολογική και κλινική επιτυχία, αλλά και ηθική και οικολογική υπευθυνότητα.

Συμπεράσματα

Η ανοσολογία της μεταμόσχευσης νεφρού αποτελεί ζωντανή απόδειξη της ανθεκτικότητας της επιστημονικής έρευνας και της κλινικής ευρηματικότητας. Η διαδρομή από την αδρή ανοσοκαταστολή έως την ακριβή, στοχευμένη ανοσορρύθμιση έχει σηματοδοτηθεί από αξιοσημείωτα επιτεύγματα αλλά και από επίμονες προκλήσεις που δεν επιδέχονται απλές λύσεις. Στην ουσία της, η μεταμόσχευση νεφρού δεν αφορά απλώς την αντικατάσταση ενός αποτυχημένου οργάνου, αλλά τον επαναπρογραμματισμό του ανοσοποιητικού συστήματος ώστε να αποδεχθεί αυτό που ενστικτωδώς θεωρεί ξένο. Αυτή η λεπτή ισορροπία μεταξύ ανοχής και ανοσολογικής επιτήρησης συνεχίζει να εξελίσσεται καθώς αναδύονται νέα επιστημονικά παραδείγματα.

Μία από τις πιο ουσιαστικές διαπιστώσεις από δεκαετίες ανοσολογικής έρευνας στη μεταμόσχευση είναι ότι η απόρριψη δεν είναι ένα μεμονωμένο γεγονός, αλλά μια συνεχής διαδικασία—ένα φάσμα ανοσολογικών αποκρίσεων που εκτείνεται από οξεία, ευδιάκριτα επεισόδια έως ύπουλες, χρόνιες διεργασίες που διαβρώνουν σταδιακά τη λειτουργία του μοσχεύματος. Η οξεία απόρριψη έχει πλέον καταστεί ελεγχόμενη μέσω της σύγχρονης φαρμακολογίας, αλλά η χρόνια απόρριψη παραμένει ένα άλυτο μυστήριο, το οποίο καθορίζεται όχι μόνο από την αλλοανοσία, αλλά και από συνοδούς μη ανοσολογικούς παράγοντες όπως η βλάβη επαναιμάτωσης, η τοξικότητα των αναστολέων καλσινευρίνης και

οι μεταβολικές διαταραχές. Καθώς εμβαθύνουμε την κατανόηση των κυτταρικών και μοριακών μηχανισμών που διέπουν τη χρόνια απόρριψη, πλησιάζουμε την ανάπτυξη παρεμβάσεων που ενδεχομένως θα μπορέσουν να αναχαιτίσουν ή ακόμα και να αντιστρέψουν αυτή την πορεία.

Κεντρική στο διάλογο για την πρόοδο στη μεταμόσχευση είναι η έννοια της ανοχής. Η λειτουργική ανοχή, αν και σπάνια, έχει προσφέρει κρίσιμες ενδείξεις για την ανοσολογική ομοίωση.

Η ανίχνευση συγκεκριμένων ανοσολογικών υπογραφών σε ανεκτικούς ασθενείς—όπως η κυριαρχία των Tregs, η διαφοροποίηση των Β κυττάρων και τα διακριτά προφίλ γονιδιακής έκφρασης—υποδηλώνει ότι η ανοσολογική αποδοχή δεν είναι μύθος αλλά βιολογική δυνατότητα. Η αξιοποίηση αυτών των ευρημάτων σε εφαρμοσμένες θεραπευτικές στρατηγικές αποτελεί ένα από τα πιο ενδιαφέροντα μέτωπα της έρευνας. Είτε μέσω κυτταρικών θεραπειών, είτε μέσω ανοσολογικών σημείων ελέγχου, είτε μέσω μεταβολικού επαναπρογραμματισμού, το όραμα για ανοχή χωρίς τοξικότητα παραμένει κεντρικός στόχος.

Εξίσου σημαντική είναι η ενσωμάτωση νέων τεχνολογιών στην ανοσολογία της μεταμόσχευσης.

Πλέον δεν περιοριζόμαστε σε στιγμιότυπα της ανοσολογικής κατάστασης· μπορούμε να παρακολουθούμε δυναμικά ανοσολογικά τοπία και να ανιχνεύουμε λεπτές αποκλίσεις πριν εκδηλωθούν κλινικά σημεία απόρριψης. Αυτά τα εργαλεία επιτρέπουν όχι μόνο την έγκαιρη παρέμβαση, αλλά και την έξυπνη μείωση της ανοσοκαταστολής, ανοίγοντας ενδεχομένως τον δρόμο για πλήρη ή μερική απόσυρση σε επιλεγμένους ασθενείς.

Ωστόσο, η επιστήμη δεν εξελίσσεται εν κενώ. Η ανοσολογία της μεταμόσχευσης νεφρού πρέπει να νοηθεί εντός του ευρύτερου πλαισίου ισότητας στην υγεία, εμπειρίας του ασθενούς και παγκόσμιων ανισοτήτων. Η πρόσβαση σε εξειδικευμένες ανοσολογικές εξετάσεις, βιολογικά φάρμακα και εξειδικευμένα κέντρα παραμένει περιορισμένη σε πολλές περιοχές. Αυτή η ανισότητα όχι μόνο καθυστερεί την πρόσβαση σε σωτήριες θεραπείες, αλλά περιορίζει και την εξωτερική εγκυρότητα των ερευνητικών αποτελεσμάτων. Μια πραγματικά παγκόσμια προσέγγιση στην ανοσολογία της μεταμόσχευσης οφείλει να δώσει προτεραιότητα στην ενίσχυση της ικανότητας, τη δίκαιη μεταφορά τεχνολογίας και την εφαρμογή προσαρμοσμένων καινοτομιών.

Επιπλέον, οι ψυχολογικές, συμπεριφορικές και κοινωνικές διαστάσεις της μεταμόσχευσης απαιτούν ολόένα και μεγαλύτερη προσοχή. Η επιτυχία μιας μεταμόσχευσης δεν καθορίζεται μόνο από ανοσολογικούς δείκτες ή φαρμακοκινητικούς στόχους. Η συμμόρφωση του ασθενούς, η ψυχική υγεία, η κοινωνικοοικονομική του κατάσταση στην υγεία επηρεάζουν καθοριστικά την έκβαση. Αν η ανοσολογία είναι η επιστήμη της απόρριψης, η μεταμόσχευση είναι η πράξη εμπιστοσύνης—ανάμεσα στον γιατρό και τον ασθενή, μεταξύ της επιστήμης και της κοινωνίας. Η ενσωμάτωση ψυχοκοινωνικής υποστήριξης, ψηφιακών εργαλείων συμμόρφωσης και κοινής λήψης αποφάσεων στην ανοσολογική φροντίδα δεν είναι προαιρετική· είναι αναγκαία.

Ο ηθικός ορίζοντας της μεταμοσχευτικής ανοσολογίας διευρύνεται επίσης. Η ξενομεταμόσχευση, η γονιδιακή τροποποίηση και η συνθετική βιολογία προσφέρουν εντυπωσιακές λύσεις στο πρόβλημα της έλλειψης μοσχευμάτων και της ανοσολογικής συμβατότητας, αλλά εγείρουν σύνθετα ηθικά ερωτήματα γύρω από τη συναίνεση, τον

μακροχρόνιο κίνδυνο και τη δίκαιη πρόσβαση. Καθώς οι νέες τεχνολογίες ανατρέπουν τα παραδοσιακά πλαίσια, είναι αναγκαίο να τις συνοδεύει ένα ισχυρό ηθικό υπόβαθρο.

Εν κατακλείδι, η ανοσολογία της μεταμόσχευσης νεφρού δεν αποτελεί πλέον μια στατική

θεωρία καταστολής, αλλά μια δυναμική διερεύνηση της ρύθμισης, της ακρίβειας και της αναγέννησης. Είναι μια επιστήμη που συγχωνεύει την ανοσολογική λεπτότητα με την κλινική πρακτικότητα, τη μοριακή πολυπλοκότητα με την ανθρώπινη ενσυναίσθηση. Καθώς βρισκόμαστε στο σταυροδρόμι της τεχνολογικής δυνατότητας και της βιολογικής κατανόησης, πρέπει να παραμείνουμε πιστοί στις αξίες που διαχρονικά καθοδηγούν την ιατρική—τη συμπόνια, τη δικαιοσύνη και τη διαρκή αναζήτηση γνώσης για τη βελτίωση της ανθρώπινης ζωής.

Τα επόμενα κεφάλαια αυτής της ιστορίας δεν θα γραφούν μόνο σε επιστημονικά περιοδικά, αλλά και στις παρατεταμένες ζωές, την αποκατεστημένη υγεία και την ανανεωμένη ελπίδα των ασθενών που υπηρετούμε. Προς όλους όσους εργάζονται στο εργαστήριο, στο κρεβάτι του ασθενούς και σε κάθε ενδιαμέσο σημείο: το ανοσολογικό μέτωπο παραμένει απέραντο—και μόλις αρχίζουμε να χαρτογραφούμε τις πιο ελπιδοφόρες διαδρομές του.

References

- British Society for Immunology. (n.d.). *Transplant Immunology*. Retrieved from <https://www.immunology.org/policy-and-public-affairs/briefings-and-position-statements/transplant-immunology>
- Frontiers in Immunology. (2023). *Molecular immune monitoring in kidney transplant rejection: a state-of-the-art review*. Retrieved from <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2023.1206929/full>
- IntechOpen. (2017). *Immunopathology of Kidney Transplantation*. Retrieved from <https://www.intechopen.com/chapters/56932>
- NCBI Bookshelf. (2020). *Renal Transplantation Rejection*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553074/>
- PMC. (2013). *Regulatory T Cells in the Immunodiagnosis and Outcome of Kidney Allograft Rejection*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3811111/>
- Everly, M.J. et al., 2009. Bortezomib provides effective therapy for antibody- and cell-mediated acute rejection. *Transplantation*, 88(4), pp.475–480.
- Halloran, P.F. et al., 2017. The revised Banff classification for antibody-mediated rejection. *American Journal of Transplantation*, 17(1), pp.28–41.
- Humar, A. et al., 2010. Steroid-free immunosuppression in kidney transplantation: Meta-analysis of observational studies. *Transplantation*, 90(3), pp.
- Patel, R. and Terasaki, P.I., 1969. Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation. *New England Journal of Medicine*, 280(14), pp.735–739.
- Morris, P.J., Knight, S.R. and Friend, P.J., 2007. Principles of immunological matching and crossmatching in transplantation. *Transplantation Reviews*, 21(1), pp.15–21.
- Zachary, A.A. and Leffell, M.S., 2014. HLA mismatch and donor-specific antibody formation in kidney transplantation. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 21(2), pp.152–158
- Roberts DM, Jiang SH, Chadban SJ. The treatment of acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients-a systematic review. *Transplantation*. 2012 Oct 27;94(8):775-83. doi: 10.1097/TP.0b013e31825d1587. PMID: 23032865.
- Wan SS, Ying TD, Wyburn K, Roberts DM, Wyld M, Chadban SJ. The Treatment of Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation*. 2018 Apr;102(4):557-568. doi: 10.1097/TP.0000000000002049. PMID: 29315141.

Macklin PS, Morris PJ, Knight SR. A systematic review of the use of rituximab for the treatment of antibody-mediated renal transplant rejection. *Transplant Rev (Orlando)*. 2017 Apr;31(2):87-95. doi: 10.1016/j.ttre.2017.01.002. Epub 2017 Jan 24. PMID: 28187998.

Schinstock CA, Mannon RB, Budde K, Chong AS, Haas M, Knechtle S, Lefaucheur C, Montgomery RA, Nickerson P, Tullius SG, Ahn C, Askar M, Crespo M, Chadban SJ, Feng S, Jordan SC, Man K, Mengel M, Morris RE, O'Doherty I, Ozdemir BH, Seron D, Tambur AR, Tanabe K, Taupin JL, O'Connell PJ. Recommended Treatment for Antibody-mediated Rejection After Kidney Transplantation: The 2019 Expert Consensus From the Transplantation Society Working Group. *Transplantation*. 2020 May;104(5):911-922. doi: 10.1097/TP.0000000000003095. PMID: 31895348; PMCID: PMC7176344.

Aubert, O., Ursule-Dufait, C., Brousse, R. *et al.* Cell-free DNA for the detection of kidney allograft rejection. *Nat Med* **30**, 2320–2327 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03087-3>

Tinel, C., Sauvaget, V., Aouni, L. *et al.* Transforming kidney transplant monitoring with urine CXCL9 and CXCL10: practical clinical implementation. *Sci Rep* **14**, 20357 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-70390-x>

Armenti, V. T., Radomski, J. L., Moritz, M. J., and Coscia, L. A., 2004. Pregnancy in the kidney transplant recipient: a review of clinical management and outcomes. *American Journal of Kidney Diseases*, 44(4), pp. 802-817.

Briggs, J. P., Coscia, L. A., and Armenti, V. T., 2019. Immunosuppression in pregnancy: impact on mother and fetus. *Journal of the American Society of Nephrology*, 30(7), pp. 1117-1131.

Bodmer-Roy, S., Hertig, A., Krummel, T., et al., 2009. Pregnancy after kidney transplantation: clinical outcome and impact on graft function. *Transplantation Proceedings*, 41(9), pp. 3572-3575.

Chadban, S. J., Ahn, C., Axelrod, D. A., et al., 2020. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Kidney International*, 97(4S), pp. S1–S111.

Chambers, J. C., Fels, L., Faatz, H., et al., 2015. Pregnancy after kidney transplantation: maternal and fetal outcomes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 10(8), pp. 1446-1453.

Clark, J. M., Johnston, L. J., and Rollins, H., 2019. Fertility and pregnancy after kidney transplantation: a contemporary review. *Clinical Kidney Journal*, 12(5), pp. 611-620.

Clifton, P. M., Smith, W., and O'Connor, E. M., 2015. Pregnancy after renal transplantation: risks and management. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 30(2), pp. 244-252.

Coscia, L. A. and Bond, J., 2019. Pregnancy and kidney transplantation: a clinical update. *Kidney International Reports*, 4(5), pp. 603-609.

- Fishman, J. A., 2007. Infection in solid-organ transplant recipients. *New England Journal of Medicine*, 357(25), pp. 2601-2614.
- Fogo, A. B. and Hill, J. A., 2007. Hypertension in pregnancy and the kidney. *Kidney International*, 71(8), pp. 775-785.
- Gordon, C. E., Lockridge, A., and Cook, W. B., 2013. Pregnancy outcomes in renal transplant recipients: a systematic review. *Transplantation Reviews*, 27(1), pp. 26-34.
- Hughes, L. E., Carbone, J., and Figueroa, D.,
- Colvin, R.B., 2007. Antibody-mediated renal allograft rejection: diagnosis and pathogenesis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 18(4), pp.1046–1056.
- Cravedi, P. and Heeger, P.S., 2014. Immunologic monitoring in transplantation revisited. *Current Opinion in Organ Transplantation*, 19(4), pp.320–325.
- Halloran, P.F. et al., 2017. The molecular phenotype of kidney transplant biopsies: current developments and future directions. *American Journal of Transplantation*, 17(4), pp.993–1001.
- Kumar, D. et al., 2018. Cellular and humoral immune responses to kidney transplant. *Nature Reviews Nephrology*, 14(12), pp.689–703.
- Larsen, C.P. et al., 2010. The role of antibodies in acute and chronic rejection of kidney allografts. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 5(2), pp.206–216.
- Leventhal, J. et al., 2012. Chimerism and tolerance without whole body irradiation in HLA-mismatched combined kidney and hematopoietic cell transplantation. *Science Translational Medicine*, 4(124), p.124ra28.
- Mehta, A.K. et al., 2020. Immunometabolism of regulatory T cells. *Nature Immunology*, 21(3), pp.298–308.
- Morath, C. et al., 2020. Tertiary lymphoid organs in allografts: friends or foes? *Frontiers in Immunology*, 11, p.579220.
- Sellares, J. et al., 2013. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant

role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *American Journal of Transplantation*, 13(2), pp.388–399.

Suthanthiran, M. et al., 2013. Urinary-cell mRNA profile and acute cellular rejection in kidney

allografts. *New England Journal of Medicine*, 369(1), pp.20–31.

Tambur, A.R. and Leventhal, J.R., 2018. Tolerance in kidney transplantation: time to translate? *Current Opinion in Organ Transplantation*, 23(1), pp.96–104.

Tisza, M.J. et al., 2020. The gut microbiome in solid organ transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation*, 25(2), pp.200–206.

Zhang, Q. and Reed, E.F., 2009. The importance of non-HLA antibodies in transplantation. *Nature Reviews Nephrology*, 5(8), pp.465–471.