

3

Origines et mécanismes du rejet chronique

La transplantation d'organes a permis de restaurer la fonction d'organes transplantés tels que le cœur, le poumon, le foie, l'intestin, le pancréas et le rein. Elle est associée à une augmentation de la survie des malades ayant une dysfonction de l'organe correspondant, en particulier lorsqu'il n'existe pas de technique de suppléance thérapeutique. Dans le cas de l'insuffisance rénale chronique pour laquelle l'hémodialyse chronique pallie la déficience de l'organe, la transplantation rénale améliore la qualité de vie et la survie des patients présentant une insuffisance rénale terminale (Wolfe et coll., 1999). Depuis le début des années 1980, la survie des greffons à un an a augmenté de manière très significative (plus de 90 % à un an) (Hariharan et coll., 2000 ; Pascual et coll., 2002). Néanmoins, les résultats à long terme ont peu changé et surtout le pourcentage de greffons perdus chaque année après la première année n'a pas évolué (Meier-Kriesche et coll., 2004). La mort avec un greffon fonctionnel et la néphropathie chronique d'allogreffe (NCA) sont les principales causes de la perte de greffon (Halloran et coll., 1999 ; Ojo et coll., 2000 ; Matas et coll., 2002 ; Pascual et coll., 2002). La prédominance de la NCA est de 60-70 % dès la première année post-greffe (Solez et coll., 1998 ; Nankivell et coll., 2003). La NCA est une entité qui regroupe différents mécanismes induisant une fibrose interstitielle et une atrophie tubulaire. L'histoire naturelle de la NCA a suggéré qu'elle puisse résulter de phénomènes immunologiques et de phénomènes non-immunologiques en particulier liés à la toxicité de l'inhibiteur de la calcineurine (CNI) (Nankivell et coll., 2003). Pour les autres organes, une dysfonction chronique est également observée et est responsable d'une perte prématurée du transplant.

Classification de la néphropathie chronique d'allogreffe

Au cours des dernières années, des efforts importants ont été réalisés pour décrire et classer les dysfonctions chroniques d'organe. En transplantation

rénale, l'analyse histologique a permis dès 1990 de proposer une classification pour la dysfonction chronique d'allogreffe (Classification « Banff 97 » : Racusen et coll., 1999). Cette classification a été revisitée très régulièrement pour intégrer les données scientifiques les plus récentes et tenter de différencier les lésions associées au rejet chronique de celles observées en réponse à des facteurs de risque cardiovasculaire ou à la toxicité des inhibiteurs de la calcineurine. Le rapport de la réunion de Banff de 2005 a classé les dysfonctions chroniques du greffon. Il a différencié les lésions évocatrices de rejet chronique d'allogreffe (incluant les lésions dépendantes d'anticorps activant le complément) et l'artérite cellulaire et des lésions moins spécifiques de fibrose interstitielle/atrophie tubulaire (FI/AT) (Solez et coll., 2007 et 2008). Ces lésions de FI/AT apparaissent très précocement au décours de la greffe. À un an post-transplantation, plus de 80 % des reins ont des lésions minimales de FI/AT qui vont s'aggraver au cours du temps correspondant à plus de 50 % des cas de lésions sévères à 5 ans.

Lésions histologiques observées

La compréhension des mécanismes impliqués dans la survenue du rejet chronique a grandement progressé depuis la description de modèles animaux chez le rongeur permettant de recréer les lésions d'artérite cellulaire dans différents modèles de greffe de cœur ou de vaisseaux allogéniques (Yuan et coll., 2002). Ainsi, il a pu être mis en évidence au cours du rejet chronique une augmentation de l'intima entraînant une diminution du calibre des vaisseaux, puis une destruction de la limitante élastique interne. L'épaississement est lié à une accumulation de matrice extracellulaire et à la prolifération de cellules myofibroblastiques (Pedagogos et coll., 1997 ; Pilmore et coll., 2000 ; Ramirez et coll., 2006). À la périphérie du vaisseau, une accumulation de macrophages et de lymphocytes T CD4 est observée (Thaunat et coll., 2005 et 2006 ; Thaunat et Nicoletti, 2008 ; Thaunat et coll., 2008). En revanche, les lymphocytes T CD8 sont rarement présents. Dans certains cas, des structures adoptant une organisation lymphoïde sont décrites. Elles comportent en majorité des lymphocytes B capables de synthétiser des anticorps dirigés contre le donneur. Ces lésions ont été mises également en évidence au niveau de greffons rénaux, ce phénomène est dénommé organogenèse lymphoïde tertiaire (Thaunat et coll., 2005 et 2006 ; Thaunat et Nicoletti, 2008 ; Thaunat et coll., 2008). Elle participe ainsi à la pérenisation du rejet chronique et possiblement à maintenir localement des lymphocytes T et B mémoires capables de synthèse de cytokines et d'anticorps. Les mécanismes de survie de ces lymphocytes et leur sensibilité aux différentes drogues immunosuppressives restent à démontrer et constituent un enjeu important pour le traitement du rejet chronique.

Implication du système immunitaire

L'implication des lymphocytes dans la genèse des lésions de rejet chronique a pu être déterminée grâce à l'étude de souris génétiquement invalidées. Dans un modèle de souris dont les gènes codant pour CD40 ou pour CD40L (molécule de coactivation des lymphocytes T) ont été invalidés, les lésions de rejet chronique cardiaque ne sont pas observées suggérant que les lymphocytes T activés sont nécessaires pour l'initiation du phénomène de rejet chronique. Des résultats comparables sont observés en traitant les souris avec des anticorps anti-CD40L (Guillot et coll., 2002). En revanche, les anticorps bloquant les CD40L présents sur les cellules présentatrices d'antigène n'inhibent que faiblement la survenue de rejet chronique.

Rôle des anticorps et des cellules endothéliales

L'implication des anticorps dirigés contre le greffon dans le rejet chronique a été suggérée par plusieurs groupes mettant en évidence une corrélation négative entre l'apparition d'anticorps dirigés contre le donneur ou l'obtention d'anticorps anti-donneur à partir de l'éluion d'organe transplanté et la survie de l'organe greffé (Sis et coll., 2007 ; Mao et coll., 2007a et b). L'apparition de nouvelles techniques d'identification des anticorps par FACS (cytométrie en flux), Luminex (cytométrie en flux avec des microbilles recouvertes de peptides) et ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*) a permis une meilleure analyse de la situation (Pei et coll., 2003). De plus, les données récentes mettant en évidence, au cours de lésions de rejet chronique, l'existence de dépôts de C4d en immunofluorescence suggèrent l'implication des anticorps anti-HLA capables d'activer le complément (Nickeleit et coll., 2002 ; Regele et coll., 2002). Toutefois, les observations réalisées à partir des transplantations ABO incompatibles, situation dans laquelle une activation du complément est présente et au cours de laquelle on observe une réapparition d'anticorps anti-groupe sanguin associée à des dépôts de complément, suggère l'existence de mécanismes d'adaptation permettant aux cellules endothéliales de résister à l'activation du complément (Gloor et coll., 2006). Les différentes voies de survie et d'adaptation restent dans leur grande majorité inconnues. Ces observations ont également permis de comprendre que la survenue d'un rejet chronique n'est pas simplement le passage d'un état d'acceptation à une situation de rejet chronique mais un continuum entre ces deux bornes fondé sur un équilibre subtil entre des facteurs d'agression (lymphocytes T cytotoxiques, anticorps, complément...) et des mécanismes de survie et d'adaptation des cellules cibles.

Les effets des anticorps ne se limitent pas à l'activation du complément. Les anticorps peuvent soit se lier aux molécules de surface des cellules cibles soit recruter d'autres cellules par l'interaction de leur domaine constant avec le

récepteur Fc γ des immunoglobulines (Rebellato et coll., 2006 ; Won et coll., 2006). Des données *in vitro* ont mis en évidence que la culture de cellules endothéliales avec des anticorps anti-donneurs entraîne une activation et une prolifération des cellules endothéliales (Bian et Reed, 1999). Cette étape d'activation est associée à l'expression de différents récepteurs à la surface des cellules endothéliales (PDGF-R, EGF-R, FGF-R) ainsi qu'à la synthèse de nombreux facteurs de croissance (PDGF, EGF, FGF, VEGF, TGF- β ...) et à la synthèse d'endothéline I (Bian et Reed, 2001 ; Chen et coll., 2001 ; Rossini et coll., 2005). La présence locale de facteur de croissance est majorée par l'adhésion des plaquettes qui survient lors de l'activation des cellules endothéliales entraînant une boucle d'amplification locale en libérant de nombreux facteurs de croissance (PDGF, TGF- β) (MacDermott, 1996 ; Yang et coll., 2005). Cette phase d'activation des cellules endothéliales favorise la stimulation des cellules musculaires lisses via la libération d'endothéline I et indirectement la synthèse locale d'angiotensine II. Elle entraîne également le recrutement local de cellules inflammatoires via la libération de chimiokines (MCP1, IP10...) et du chémoattractant dépendant de l'activation locale du complément, active la coagulation locale en favorisant l'adhésion plaquettaire et en libérant du thromboxane A₂. Enfin, elle stimule la différenciation et la prolifération des cellules qui synthétisent la matrice extracellulaire impliquée dans les lésions de rejet chronique, les myofibroblastes (Abbate et coll., 2002 ; Cogan et coll., 2002 ; Li et coll., 2007 ; Dewald et coll., 2005 ; Frangiannis, 2008 ; Haurani et coll., 2008 ; Kennard et coll., 2008 ; Wynn, 2008).

Antigènes majeurs et mineurs cible des anticorps

Le facteur de risque indépendant pour le développement d'un rejet chronique est la présence d'anticorps anti-HLA de classe I et plus particulièrement de classe II (Ozawa et coll., 2007). Plus de 80 % des malades avec une glomérulopathie d'allogreffe ont des anticorps anti-HLA dont 85 % sont dirigés contre un antigène de classe I ou de classe II (Gloor et coll., 2007 ; Sis et coll., 2007 ; Issa et coll., 2008). Seule une fraction des biopsies (40 %) est associée avec des dépôts de C4d péri-capillaire soulignant que d'autres mécanismes que l'activation du complément peuvent être associés au rejet chronique ou que des distributions localisées des complexes antigènes-anticorps peuvent exister (Solez et coll., 2008).

En dehors des anticorps dirigés contre le complexe majeur d'histocompatibilité HLA, d'autres anticorps non HLA peuvent également contribuer aux changements structurels observés au cours du rejet chronique. Ils incluent les anticorps anti-MICA, MICB (*MHC class I-related molecules A and B*), anti-cellules endothéliales, anti-vimentine, et d'autres anticorps dirigés contre des récepteurs dont le récepteur de l'angiotensine II (Dragun et coll., 2005 ; Hilbrands et coll., 2005 ; Zafar et coll., 2006 ; Panigrahi et coll.,

2007 ; Zou et coll., 2007 ; Baid-Agrawal et Frei, 2008 ; Dragun et coll., 2008 ; Kamoun et Grossman, 2008 ; Sumitran-Holgersson, 2008). En dehors de MICA et MICB pour lesquels il existe un polymorphisme important, les autres constituants sont considérés comme des antigènes mineurs. Cependant, leur capacité immunogène peut être liée au fait qu'il existe un faible polymorphisme aboutissant à une présentation antigénique différente entre le donneur et le receveur ou à l'expression extracellulaire d'un certain nombre de constituants du cytosquelette aboutissant à une stimulation lymphocytaire. D'autres protéines seront probablement identifiées à l'avenir comme étant associées à la survenue de rejet aigu ou chronique.

Origine et différenciation des cellules myofibroblastiques

Les cellules myofibroblastiques sont des constituants importants des lésions de rejet chronique. Ces cellules infiltrent la paroi des vaisseaux et l'espace interstitiel des organes. Ces cellules expriment différentes protéines du cytosquelette (vimentine, actine alpha du muscle lisse), la chaîne légère de la myosine mais n'expriment pas de marqueurs lymphoïdes ni épithéliaux (E cadhérine, ZO-1) (Badid et coll., 2002). L'origine de ces cellules est diverse et la part de chacun des compartiments cellulaires devra être précisée à l'avenir en fonction des organes concernés et des situations cliniques. Elles peuvent provenir de cellules souches circulantes capables de se différencier en cellules endothéliales ou en myocardiocytes (Direkze et coll., 2003 ; Li et coll., 2007). Elles peuvent également provenir de la transdifférenciation de cellules endothéliales qui vont acquérir un phénotype de cellules myofibroblastiques ou provenir de cellules épithéliales tubulaires rénales qui vont se transdifférencier en myofibroblastes (Gressner, 1996 ; Sommer et coll., 2005 ; Hertig et coll., 2006). Les mécanismes impliqués restent mal connus. Cependant, les modifications induites par l'ischémie/reperfusion, ou survenant au cours du rejet chronique semblent favoriser la transdifférenciation épithélio-mésenchymateuse (TEM). Il a été mis en évidence que le TGF- β avait également un rôle important en favorisant la TEM et en permettant l'amplification des cellules myofibroblastiques (Fan et coll., 1999 ; Mezzano et coll., 2003 ; Lindert et coll., 2005 ; Jiang et coll., 2006 ; Meyer-ter-Vehn et coll., 2006).

Implication des facteurs de croissance

La différenciation de cellules en myofibroblastes et leur expansion impliquent différents facteurs de croissance incluant le TGF- β , le FGF, le PDGF, l'IGF1, l'angiotensine II, le MCP1, le RANTES, le TNF- α , l'IL-15 et le

CTGF. Ces différents facteurs pourraient participer à des degrés divers à l'initiation de la TEM, à l'expansion de ces cellules et à leur migration (Huang et coll., 2005 ; Jiang et coll., 2007 ; Gao et coll., 2008 ; Rodrigues-Diez et coll., 2008).

L'acteur actuellement le plus étudié est le TGF- β qui, en activant les facteurs de transcription STAT 2 et 3, induit la TEM et favorise la synthèse d'autres molécules comme le CTGF. Il permet ensuite la prolifération des cellules myofibroblastiques et la synthèse par ces cellules des différents constituants de la matrice extracellulaire. La TEM et l'action du TGF- β peuvent à ce jour être inhibées par deux facteurs de croissance ayant une activité antagoniste à celle du TGF- β . L'*Hepatocyte Growth Factor* (HGF) bloque *in vitro* la TEM induite par le TGF- β permettant ainsi aux cellules myofibroblastiques de réacquies un phénotype de cellules épithéliales (E-cadhérine+, ZO-1+, aSMA-). Les voies de signalisation et les mécanismes impliqués ne sont pas encore connus (Sobral et coll., 2007 ; Shukla et coll., 2008). Le second facteur est la *Bone Morphogenic Protein* (BMP7) (You et Kruse, 2002). Cette protéine active, en se fixant sur son récepteur, différentes voies de signalisation antagonistes de celles activées par le TGF- β . Elle induit l'activation par phosphorylation de Smad1, Smad5 et Smad8. Ceci bloque la liaison du complexe Smad2/3 sur ses séquences ADN consensus empêchant ainsi son action de médiateur du signal transmis par le TGF- β (Saika et coll., 2005). La perfusion de BMP7 dans un modèle de rejet chronique permet d'inhiber la survenue du rejet chronique.

Le FGF a également un rôle important (Lee et Joo, 1999 ; Ng et coll., 1999 ; Chaudhary et coll., 2007). Il participe à la prolifération des cellules myofibroblastiques mais également à la formation de néovaisseaux qui pourraient faciliter le développement des lésions de rejet chronique. Une place clé semble également se dessiner pour l'IL-15, une cytokine produite par les cellules endothéliales et qui a des actions multiples de part ses fonctions autocrines ou paracrines (Briard et coll., 2005 ; Giron-Michel et coll., 2005 ; Atherly et coll., 2006 ; Dubois et coll., 2006). Elle transmet des signaux de survie dans la cellule épithéliale (autocrine) et facilite la survie et l'activation des lymphocytes T intra-épithéliaux. Lorsqu'elle est sous forme soluble et complexée à un récepteur soluble, elle peut chez l'homme, induire dans certaines situations une TEM. Le PDGF joue aussi un rôle important en activant les cellules endothéliales et en favorisant la synthèse d'endothéline I.

Les molécules impliquées dans l'activation des cellules endothéliales pourraient également avoir un rôle de starter ou intervenir pour pérenniser les lésions de rejet chronique. C'est le cas de l'endothéline I et de l'angiotensine II. L'implication de l'angiotensine II a été suspectée depuis de nombreuses années dans différents modèles d'hypertension induite par la déplétion en monoxyde. Récemment, il a également été mis en évidence que l'existence d'anticorps dirigés contre le récepteur de l'angiotensine II était associée à la

survenue d'un rejet chronique. Ces derniers résultats montrent bien l'intrication qui peut exister entre les mécanismes immunologiques et non immunologiques du rejet.

Immunosuppresseurs et régulation du rejet chronique

Bien que les inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine A (CsA), FK506) conduisent à une amélioration significative de la survie à court terme du greffon, leur utilisation à long terme peut être un élément important dans la survenue d'une FI/AT (Nankivell et coll., 2004a et b ; Cosio et coll., 2007). Parmi les autres immunosuppresseurs, les inhibiteurs de la voie mTOR ne semblent pas montrer le même niveau de néphrotoxicité. Ils pourraient même, en bloquant le cycle cellulaire de myofibroblastes, limiter certaines lésions induites au cours du rejet chronique. Ils inhibent également la synthèse du VEGF mais surtout les voies de signalisation dépendantes de son récepteur. Ce mécanisme d'action pourrait favoriser leur utilisation pour la prévention du rejet chronique (Mulay et coll., 2006 ; Najafian et Kasiske, 2008). Cependant, ceci doit être balancé par la découverte de lésions glomérulaires induites sur le rein normal (Sartelet et coll., 2005).

L'impact des différentes drogues sur la prévention et le traitement de la dysfonction chronique du rejet chronique reste encore inconnu et sa compréhension nécessitera des études complémentaires. D'autres molécules bloquant différentes voies participant au développement d'un rejet chronique devront être évaluées dans la prévention du rejet chronique. Ainsi, les inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine II devraient pouvoir réduire les effets délétères sur la greffe des anticorps dirigés contre ce récepteur.

Fibrose tissulaire

Au cours des différentes agressions immunologiques et non immunologiques, les cellules, en particulier les cellules endothéliales, vont être responsables du développement d'une matrice extracellulaire par la synthèse de facteurs de croissance ou de cytokines tels que l'endothéline I, l'angiotensine II, le TNF, le PDGF, le TGF... (Coupes et coll., 1994 ; Lu et coll., 2002 ; El Agroudy et coll., 2003 ; Baczkowska et coll., 2005 ; Summers et coll., 2005 ; Roos-van Groningen et coll., 2006). La matrice extracellulaire accumulée constitue une lésion de fibrose. Au cours des dernières années, il est apparu que la fibrose tissulaire représente un équilibre dynamique. La fibrose peut être prévenue ou la matrice extracellulaire être dégradée en utilisant des molécules bloquantes ou en activant différentes protéases tissulaires dont les métalloprotéases. Ces approches restent à valider dans des modèles cliniques.

Autres facteurs impliqués dans la dysfonction de greffon

Un certain nombre d'autres facteurs de risque cliniques ont été associés à une dysfonction de greffon. Ils incluent ou non des facteurs immunologiques.

L'un d'entre eux est l'âge du donneur. Il a pu être mis en évidence que la greffe d'un organe provenant d'un donneur âgé est associée à une augmentation de l'incidence de rejet aigu et chronique (Schramme et coll., 2008). Ceci est corrélé avec l'apparition d'une sénescence de l'organe aboutissant à la libération de cytokines pro-inflammatoires (interféron gamma, IL-2) et à l'expression de molécules pouvant directement ou indirectement induire l'expression des néo-antigènes (β galactosidase). Également différentes situations de stress telles que l'ischémie ou d'infections par des virus, des bactéries, des levures peuvent stimuler et activer une réponse allogénique chronique (Miller et coll., 2008).

La régulation locale de l'immunité innée devrait permettre de limiter l'impact de ces événements sur la survenue d'un rejet chronique.

En conclusion, alors que des avancées importantes ont été réalisées dans le cadre des thérapies immunosuppressives permettant des réductions importantes de la survenue de rejet aigu et une amélioration de la survie de greffon à un an, la survie de greffon à plus long terme n'a que peu progressé. La limite de la survie à long terme est liée à des mécanismes complexes et intriqués incluant le rejet chronique, la toxicité des immunosuppresseurs, les facteurs cardiovasculaires, dyslipidémiques, le diabète... La compréhension des mécanismes impliqués dans la survenue d'un rejet chronique devrait bénéficier d'approches telles que les puces à ARN ou les puces protéiques permettant de mieux comprendre les différentes étapes du développement d'un rejet chronique et les différents acteurs impliqués. Cette compréhension permettra le développement de nouvelles approches thérapeutiques et/ou préventives en transplantation d'organes.

BIBLIOGRAPHIE

ABBATE M, ZOJA C, ROTTOLI D, CORNA D, TOMASONI S, REMUZZI G. Proximal tubular cells promote fibrogenesis by TGF-beta1-mediated induction of peritubular myofibroblasts. *Kidney Int* 2002, **61** : 2066-2077

ATHERLY LO, LUCAS JA, FELICES M, YIN CC, REINER SL, BERG LJ. The Tec family tyrosine kinases Itk and Rlk regulate the development of conventional CD8+ T cells. *Immunity* 2006, **25** : 79-11

BACZKOWSKA T, PERKOWSKA-PTASINSKA A, SADOWSKA A, LEWANDOWSKI Z, NOWACKA-CIECIURA E, et coll. Serum TGF-beta1 correlates with chronic

histopathological lesions in protocol biopsies of kidney allograft recipients. *Transplant Proc* 2005, **37** : 773-775

BADID C, DESMOULIERE A, BABICI D, HADJ-AISSA A, MCGREGOR B, et coll. Interstitial expression of alpha-SMA: an early marker of chronic renal allograft dysfunction. *Nephrol Dial Transplant* 2002, **17** : 1993-1998

BAID-AGRAWAL S, FREI UA. Kidney-transplant rejection and anti-MICA antibodies. *N Engl J Med* 2008, **358** : 196

BIAN H, REED EF. Alloantibody-mediated class I signal transduction in endothelial cells and smooth muscle cells: enhancement by IFN-gamma and TNF-alpha. *J Immunol* 1999, **163** : 1010-1018

BIAN H, REED EF. Anti-HLA class I antibodies transduce signals in endothelial cells resulting in FGF receptor translocation, down-regulation of ICAM-1 and cell proliferation. *Transplant Proc* 2001, **33** : 311

BRIARD D, AZZARONE B, BROUTY-BOYE D. Importance of stromal determinants in the generation of dendritic and natural killer cells in the human spleen. *Clin Exp Immunol* 2005, **140** : 265-273

CHAUDHARY NI, ROTH GJ, HILBERG F, MÜLLER-QUERNHEIM J, PRASSE A, et coll. Inhibition of PDGF, VEGF and FGF signalling attenuates fibrosis. *Eur Respir J* 2007, **29** : 976-985

CHEN J, FABRY B, SCHIFFRIN EL, WANG N. Twisting integrin receptors increases endothelin-1 gene expression in endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001, **280** : C1475-C1484

COGAN JG, SUBRAMANIAN SV, POLIKANDRIOTIS JA, KELM RJ JR, STRAUCH AR. Vascular smooth muscle alpha-actin gene transcription during myofibroblast differentiation requires Sp1/3 protein binding proximal to the MCAT enhancer. *J Biol Chem* 2002, **277** : 36433-36442

COSIO FG, AMER H, GRANDE JP, LARSON TS, STEGALL MD, GRIFFIN MD. Comparison of low versus high tacrolimus levels in kidney transplantation: assessment of efficacy by protocol biopsies. *Transplantation* 2007, **83** : 411-416

COUPES BM, NEWSTEAD CG, SHORT CD, BRENCHLEY PE. Transforming growth factor beta 1 in renal allograft recipients. *Transplantation* 1994, **57** : 1727-1731

DEWALD O, ZYMEK P, WINKELMANN K, KOERTING A, REN G, et coll. CCL2/Monocyte Chemoattractant Protein-1 regulates inflammatory responses critical to healing myocardial infarcts. *Circ Res* 2005, **96** : 881-889

DIREKZE NC, FORBES SJ, BRITTAN M, HUNT T, JEFFERY R, et coll. Multiple organ engraftment by bone-marrow-derived myofibroblasts and fibroblasts in bone-marrow-transplanted mice. *Stem Cells* 2003, **21** : 514-520

DRAGUN D, MULLER DN, BRASEN JH, FRITSCHKE L, NIEMINEN-KELHÄ M, et coll. Angiotensin II type 1-receptor activating antibodies in renal-allograft rejection. *N Engl J Med* 2005, **352** : 558-569

DRAGUN D, SCORNIK J, MEIER-KRIESCHKE HU. Kidney-transplant rejection and anti-MICA antibodies. *N Engl J Med* 2008, **358** : 196

DUBOIS S, WALDMANN TA, MULLER JR. ITK and IL-15 support two distinct subsets of CD8+ T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006, **103** : 12075-12080

EL-AGROUDY AE, HASSAN NA, FODA MA, ISMAIL AM, EL-SAWY EA, et coll. Effect of angiotensin II receptor blocker on plasma levels of TGF-beta 1 and interstitial fibrosis in hypertensive kidney transplant patients. *Am J Nephrol* 2003, **23** : 300-306

FAN JM, NG YY, HILL PA, NIKOLIC-PATERSON DJ, MU W, et coll. Transforming growth factor-beta regulates tubular epithelial-myofibroblast transdifferentiation in vitro. *Kidney Int* 1999, **56** : 1455-1467

FRANGOGIANNIS NG. The immune system and cardiac repair. *Pharmacol Res* 2008, **58** : 88-111

GAO X, LI J, HUANG H, LI X. Connective tissue growth factor stimulates renal cortical myofibroblast-like cell proliferation and matrix protein production. *Wound Repair Regen* 2008, **16** : 408-415

GIRON-MICHEL J, GIULIANI M, FOGLI M, BROUTY-BOYÉ D, FERRINI S, et coll. Membrane-bound and soluble IL-15/IL-15Ralpha complexes display differential signaling and functions on human hematopoietic progenitors. *Blood* 2005, **106** : 2302-2310

GLOOR JM, COSIO FG, REA DJ, WADEI HM, WINTERS JL, et coll. Histologic findings one year after positive crossmatch or ABO blood group incompatible living donor kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006, **6** : 1841-1847

GLOOR JM, SETHI S, STEGALL MD, PARK WD, MOORE SB, et coll. Transplant glomerulopathy: subclinical incidence and association with alloantibody. *Am J Transplant* 2007, **7** : 2124-2132

GRESSNER AM. Transdifferentiation of hepatic stellate cells (Ito cells) to myofibroblasts: a key event in hepatic fibrogenesis. *Kidney Int Suppl* 1996, **54** : S39-S45

GUILLOT C, GUILLONNEAU C, MATHIEU P, GERDES CA, MÉNORET S, et coll. Prolonged blockade of CD40-CD40 ligand interactions by gene transfer of CD40Ig results in long-term heart allograft survival and donor-specific hyporesponsiveness, but does not prevent chronic rejection. *J Immunol* 2002, **168** : 1600-1609

HALLORAN PF, MELK A, BARTH C. Rethinking chronic allograft nephropathy: the concept of accelerated senescence. *J Am Soc Nephrol* 1999, **10** : 167-181

HARIHARAN S, JOHNSON CP, BRESNAHAN BA, TARANTO SE, MCINTOSH MJ, STABLEIN D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000, **342** : 605-612

HAURANI MJ, CIFUENTES ME, SHEPARD AD, PAGANO PJ. Nox4 oxidase overexpression specifically decreases endogenous Nox4 mRNA and inhibits angiotensin II-induced adventitial myofibroblast migration. *Hypertension* 2008, **52** : 143-149

HERTIG A, VERINE J, MOUGENOT B, JOUANNEAU C, OUALI N, et coll. Risk factors for early epithelial to mesenchymal transition in renal grafts. *Am J Transplant* 2006, **6** : 2937-2946

HILBRANDS L, HOITSMA A, WETZELS J. Angiotensin II type 1-receptor activating antibodies in renal-allograft rejection. *N Engl J Med* 2005, **352** : 2027-2028

HUANG HC, YANG M, LI JZ, WANG HY. Connective tissue growth factor promotes the proliferation of myofibroblast through Erk-1/2 signaling pathway. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2005, **85** : 1322-1326

ISSA N, COSIO FG, GLOOR JM, SETHI S, DEAN PG, et coll. Transplant glomerulopathy: risk and prognosis related to anti-human leukocyte antigen class II antibody levels. *Transplantation* 2008, **86** : 681-685

JIANG YL, DAI AG, LI QF, HU RC. Transforming growth factor-beta1 induces transdifferentiation of fibroblasts into myofibroblasts in hypoxic pulmonary vascular remodeling. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2006, **38** : 29-36

JIANG Z, YU P, TAO M, FERNANDEZ C, IFANTIDES C, et coll. TGF-beta- and CTGF-mediated fibroblast recruitment influences early outward vein graft remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007, **293** : H482-H488

KAMOUN M, GROSSMAN RA. Kidney-transplant rejection and anti-MICA antibodies. *N Engl J Med* 2008, **358** : 195

KENNARD S, LIU H, LILLY B. Transforming growth factor-beta (TGF- 1) down-regulates Notch3 in fibroblasts to promote smooth muscle gene expression. *J Biol Chem* 2008, **283** : 1324-1333

LEE EH, JOO CK. Role of transforming growth factor-beta in transdifferentiation and fibrosis of lens epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999, **40** : 2025-2032

LI J, DEANE JA, CAMPANALE NV, BERTRAM JF, RICARDO SD. The contribution of bone marrow-derived cells to the development of renal interstitial fibrosis. *Stem Cells* 2007, **25** : 697-706

LINDERT S, WICKERT L, SAWITZA I, WIERCINSKA E, GRESSNER AM, et coll. Transdifferentiation-dependent expression of alpha-SMA in hepatic stellate cells does not involve TGF-beta pathways leading to coinduction of collagen type I and thrombospondin-2. *Matrix Biol* 2005, **24** : 198-207

LU KC, JARAMILLO A, LECHA RL, SCHUESSLER RB, ALOUSH A, et coll. Interleukin-6 and interferon-gamma gene polymorphisms in the development of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation* 2002, **74** : 1297-1302

MACDERMOTT RP. Alterations of the mucosal immune system in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 1996, **31** : 907-916

MAO Q, TERASAKI PI, CAI J, BRILEY K, CATROU P, et coll. Extremely high association between appearance of HLA antibodies and failure of kidney grafts in a five-year longitudinal study. *Am J Transplant* 2007a, **7** : 864-871

MAO Q, TERASAKI PI, CAI J, EL-AWAR N, REBELLATO L. Analysis of HLA class I specific antibodies in patients with failed allografts. *Transplantation* 2007b, **83** : 54-61

MATAS AJ, HUMAR A, GILLINGHAM KJ, PAYNE WD, GRUENNER RW, et coll. Five preventable causes of kidney graft loss in the 1990s: a single-center analysis. *Kidney Int* 2002, **62** : 704-714

MEIER-KRIESCHE HU, SCHOLD JD, KAPLAN B. Long-term renal allograft survival: have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies? *Am J Transplant* 2004, **4** : 1289-1295

MEYER-TER-VEHN T, SIEPRATH S, KATZENBERGER B, GEBHARDT S, GREHN F, SCHLUNCK G. Contractility as a prerequisite for TGF-beta-induced myofibroblast transdifferentiation in human tenon fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006, **47** : 4895-4904

MEZZANO SA, AROS CA, DROGUETT A, BURGOS ME, ARDILES LG, et coll. Renal angiotensin II up-regulation and myofibroblast activation in human membranous nephropathy. *Kidney Int Suppl* 2003, **86** : S39-S45

MILLER DM, THORNLEY TB, GREINER DL, ROSSINI AA. Viral infection: a potent barrier to transplantation tolerance. *Clin Dev Immunol* 2008, **2008** : 742810

MULAY AV, COCKFIELD S, STRYKER R, FERGUSON D, KNOLL GA. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus for chronic renal allograft dysfunction: a systematic review of the evidence. *Transplantation* 2006, **82** : 1153

NAJAFIAN B, KASISKE BL. Chronic allograft nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008, **17** : 149-155

NANKIVELL BJ, BORROWS RJ, FUNG CL, O'CONNELL PJ, ALLEN RD, CHAPMAN JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003, **349** : 2326-2333

NANKIVELL BJ, BORROWS RJ, FUNG CL, O'CONNELL PJ, CHAPMAN JR, ALLEN RD. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation* 2004a, **78** : 557-565

NANKIVELL BJ, BORROWS RJ, FUNG CL, O'CONNELL PJ, ALLEN RD, CHAPMAN JR. Natural history, risk factors, and impact of subclinical rejection in kidney transplantation. *Transplantation* 2004b, **78** : 242-249

NG YY, FAN JM, MU W, NIKOLIC-PATERSON DJ, YANG WC, et coll. Glomerular epithelial-myofibroblast transdifferentiation in the evolution of glomerular crescent formation. *Nephrol Dial Transplant* 1999, **14** : 2860-2872

NICKELEIT V, ZEILER M, GUDAT F, THIEL G, MIHATSCH MJ. Detection of the complement degradation product C4d in renal allografts: diagnostic and therapeutic implications. *J Am Soc Nephrol* 2002, **13** : 242-251

OJO AO, HANSON JA, WOLFE RA, LEICHTMAN AB, AGODOA LY, PORT FK. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int* 2000, **57** : 307-313

OZAWA M, TERASAKI PI, LEE JH, CASTRO R, ALBERU J, et coll. 14th International HLA and Immunogenetics Workshop: report on the Prospective Chronic Rejection Project. *Tissue Antigens* 2007, **69** (suppl 1) : 174-179

PANIGRAHI A, SIDDIQUI JA, RAI A, MARGOAB A, KHAIRA A, et coll. Allosensitization to HLA and MICA is an important measure of renal graft outcome. *Clin Transpl* 2007, 211-217

PASCUAL M, THERUVATH T, KAWAI T, TOLKOFF-RUBIN N, COSIMI AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 2002, **346** : 580-590

PEDAGOGOS E, HEWITSON TD, WALKER RG, NICHOLIS KM, BECKER GJ. Myofibroblast involvement in chronic transplant rejection. *Transplantation* 1997, **64** : 1192-1197

PEI R, LEE JH, SHIH NJ, CHEN M, TERASAKI PI. Single human leukocyte antigen flow cytometry beads for accurate identification of human leukocyte antigen antibody specificities. *Transplantation* 2003, **75** : 43-49

PILMORE HL, PAINTER DM, BISHOP GA, MCCAUGHAN GW, ERIS JM. Early up-regulation of macrophages and myofibroblasts: a new marker for development of chronic renal allograft rejection. *Transplantation* 2000, **69** : 2658-2662

RACUSEN LC, SOLEZ K, COLVIN RB, BONSI B, CASTRO MC, et coll. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999, **55** : 713-723

RAMIREZ AM, SHEN Z, RITZENTHALER JD, ROMAN J. Myofibroblast transdifferentiation in obliterative bronchiolitis: tgf-beta signaling through smad3-dependent and -independent pathways. *Am J Transplant* 2006, **6** : 2080-2088

REBELLATO LM, OZAWA M, VERBANAC KM, CATROU P, HAISCH CE, TERASAKI PI. Clinical and anti-HLA antibody profile of nine renal transplant recipients with failed grafts: donor-specific and non-donor-specific antibody development. *Clin Transpl* 2006, 241-253

REGELE H, BOHMIG GA, HABICHT A, GOLLOWITZER D, SCHILLINGER M, et coll. Capillary deposition of complement split product C4d in renal allografts is associated with basement membrane injury in peritubular and glomerular capillaries: a contribution of humoral immunity to chronic allograft rejection. *J Am Soc Nephrol* 2002, **13** : 2371-2380

RODRIGUES-DIEZ R, CARVAJAL-GONZALEZ G, SANCHEZ-LOPEZ E, RODRÍGUEZ-VITA J, RODRIGUES DÍEZ R, et coll. Pharmacological modulation of epithelial mesenchymal transition caused by angiotensin II. Role of ROCK and MAPK pathways. *Pharm Res* 2008, **25** : 2447-2461

ROOS-VAN GRONINGEN MC, SCHOLTEN EM, LELIEVELD PM, ROWSHANI AT, BAELEDE HJ, et coll. Molecular comparison of calcineurin inhibitor-induced fibrogenic responses in protocol renal transplant biopsies. *J Am Soc Nephrol* 2006, **17** : 881-888

ROSSINI M, CHEUNSUCHON B, DONNERT E, MA LJ, THOMAS JW, et coll. Immunolocalization of fibroblast growth factor-1 (FGF-1), its receptor (FGFR-1), and fibroblast-specific protein-1 (FSP-1) in inflammatory renal disease. *Kidney Int* 2005, **68** : 2621-2628

SAIKA S, IKEDA K, YAMANAKA O, FLANDERS KC, NAKAJIMA Y, et coll. Therapeutic effects of adenoviral gene transfer of bone morphogenetic protein-7 on a corneal alkali injury model in mice. *Lab Invest* 2005, **85** : 474-486

SARTELET H, TOUPANCE O, LORENZATO M, FADEL F, NOEL LH, et coll. Sirolimus-induced thrombotic microangiopathy is associated with decreased expression of vascular endothelial growth factor in kidneys. *Am J Transplant* 2005, **5** : 2441-2447

SCHRAMME A, ABDEL-BAKKY MS, GUTWEIN P, OBERMÜLLER N, BAER PC, et coll. Characterization of CXCL16 and ADAM10 in the normal and transplanted kidney. *Kidney Int* 2008, **74** : 328-338

SHUKLA MN, ROSE JL, RAY R, LATHROP KL, RAY A, RAY P. Hepatocyte growth factor inhibits epithelial to myofibroblast transition in lung cells via Smad7. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008 Nov 6. Epub ahead of print

SIS B, CAMPBELL PM, MUELLER T, HUNTER C, COCKFIELD SM, et coll. Transplant glomerulopathy, late antibody-mediated rejection and the ABCD tetrad in kidney allograft biopsies for cause. *Am J Transplant* 2007, **7** : 1743-1752

SOBRAL LM, MONTAN PF, MARTELLI-JUNIOR H, GRANER E, COLETTA RD. Opposite effects of TGF-beta1 and IFN-gamma on transdifferentiation of myofibroblast in human gingival cell cultures. *J Clin Periodontol* 2007, **34** : 397- 406. Epub 2007 Apr 2

SOLEZ K, VINCENTI F, FILO RS. Histopathologic findings from 2-year protocol biopsies from a U.S. multicenter kidney transplant trial comparing tarolimus versus cyclosporine: a report of the FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1998, **66** : 1736-1740

SOLEZ K, COLVIN RB, RACUSEN LC, SIS B, HALLORAN PF, et coll. Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). *Am J Transplant* 2007, **7** : 518-528

SOLEZ K, COLVIN RB, RACUSEN LC, HAAS M, SIS B, et coll. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant* 2008, **8** : 753-760

SOMMER M, GERTH J, STEIN G, WOLF G. Transdifferentiation of endothelial and renal tubular epithelial cells into myofibroblast-like cells under in vitro conditions: a morphological analysis. *Cells Tissues Organs* 2005, **180** : 204-214

SUMITRAN-HOLGERSSON S. Relevance of MICA and other non-HLA antibodies in clinical transplantation. *Curr Opin Immunol* 2008, **20** : 607-613

SUMMERS AM, COUPES BM, BRENNAN MF, RALPH SA, SHORT CD, BRENCHLEY PE. VEGF -460 genotype plays an important role in progression to chronic kidney disease stage 5. *Nephrol Dial Transplant* 2005, **20** : 2427-2432. Epub 2005 Jul 26

THAUNAT O, NICOLETTI A. Lymphoid neogenesis in chronic rejection. *Curr Opin Organ Transplant* 2008, **13** : 16-19

THAUNAT O, FIELD AC, DAI J, LOUEDEC L, PATEY N, et coll. Lymphoid neogenesis in chronic rejection: evidence for a local humoral alloimmune response. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005, **102** : 14723-14728

THAUNAT O, PATEY N, MORELON E, MICHEL JB, NICOLETTI A. Lymphoid neogenesis in chronic rejection: the murderer is in the house. *Curr Opin Immunol* 2006, **18** : 576-579

THAUNAT O, PATEY N, GAUTREAU C, LECHATON S, FREMEAUX-BACCHI V, et coll. B cell survival in intragraft tertiary lymphoid organs after rituximab therapy. *Transplantation* 2008, **85** : 1648-1653

WOLFE RA, ASHBY VB, MILFORD EL, OJO AO, ETTENGER RE, et coll. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999, **341** : 1725-1730

WON DI, JEONG HD, KIM YL, SUH JS. Simultaneous detection of antibody binding and cytotoxicity in flow cytometry crossmatch for renal transplantation. *Cytometry B Clin Cytom* 2006, **70** : 82-90

WYNN TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* 2008, **214** : 199-210

YANG WS, HAN NJ, KIM CS, AHN H, LEE SK, et coll. STAT1-independent down-regulation of interferon-gamma-induced class II transactivator and HLA-DR expression by transforming growth factor beta-1 in human glomerular endothelial cells. *Nephron Exp Nephrol* 2005, **100** : e124-131

YOU L, KRUSE FE. Differential effect of activin A and BMP-7 on myofibroblast differentiation and the role of the Smad signaling pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002, **43** : 72-81

YUAN X, DONG VM, COITO AJ, WAAGA AM, SALAMA AD, et coll. A novel CD154 monoclonal antibody in acute and chronic rat vascularized cardiac allograft rejection. *Transplantation* 2002, **73** : 1736-1742

ZAFAR MN, TERASAKI PI, NAQVI SA, RIZVI SA. Non-HLA antibodies after rejection of HLA identical kidney transplants. *Clin Transpl* 2006, 421-426

ZOU Y, STASTNY P, SUSAL C, DOHLER B, OPELZ G. Antibodies against MICA antigens and kidney-transplant rejection. *N Engl J Med* 2007, **357** : 1293-1300