

Received: 2009.09.26
Accepted: 2009.10.16
Published: 2009.12.14

Wpływ polimorfizmów wybranych genów cytokin na występowanie ostrego i przewlekłego odrzucania oraz na przeżycie przeszczepionej nerki

The influence of selected cytokine gene polymorphisms on the occurrence of acute and chronic rejection and on kidney graft survival

Magdalena Kocierz¹, Agata Kujawa-Szewieczek¹, Aureliusz Kolonko¹, Jerzy Chudek^{1,2}, Andrzej Więcek¹

¹ Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii i

² Katedra i Zakład Patofizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Streszczenie

Jednym z czynników decydujących o odległych wynikach przeszczepienia nerki jest genetycznie uwarunkowane nasilenie wytwarzania mediatorów odpowiedzi immunologicznej. Spośród poznanych polimorfizmów genów cytokin, modulujących nasilenie ich ekspresji, najsilniejszy wpływ na losy przeszczepionej nerki wydają się mieć: TNF- α -308G/A, IFN- γ +874T/A i mikrosatelitarny (CA)_n, TGF- β_1 +869T/C i +915G/C, IL-6 -174 G/C oraz IL-10 -592C/A, -819C/T i -1082G/A. Wykazano, że czynnikami ryzyka wystąpienia epizodu ostrego odrzucania (acute rejection – AR) jest genetycznie uwarunkowane nadmierne wytwarzanie TNF- α oraz IFN- γ , natomiast wpływ polimorfizmów genów TGF- β_1 i IL-10 nie został dotąd jednoznacznie udowodniony. Do wystąpienia przewlekłego włóknienia śródmiąższu z zanikiem cewek (interstitial fibrosis/tubular atrophy – IF/TA) predysponuje nadmierne wytwarzanie profibrotycznej cytokiny TGF- β_1 , natomiast uwarunkowana genetycznie nasilona ekspresja genu IL-6 stanowi czynnik chroniący przed wystąpieniem przewlekłego odrzucania (chronic rejection – CR). Ryzyko utraty przeszczepionej nerki jest wyższe u biorców z genotypami warunkującymi większą ekspresję genu TNF- α oraz mniejszą ekspresję genów TGF- β_1 i IL-6.

Na wyniki transplantacji prawdopodobnie wpływa również profil ekspresji cytokinowej dawcy narządu. Genotyp dawcy warunkujący niewielkie wytwarzanie IL-6 jest łączony z częstszym występowaniem AR, CR i IF/TA u biorcy. Natomiast mała aktywność transkrypcyjna genu TGF- β_1 u dawcy może predysponować biorcę do wystąpienia epizodu AR, a duża aktywność IFN- γ – do rozwoju IF/TA. Znaczna rozbieżność wyników opublikowanych badań, często przeprowadzonych w nielicznych populacjach, rodzi wiele wątpliwości co do wiarygodności wniosków sformułowanych na ich podstawie.

Podsumowując, trudno dziś jednoznacznie rozstrzygnąć, czy oznaczanie genetycznego profilu ekspresji cytokin będzie przydatne do oceny ryzyka wystąpienia odrzucania przeszczepionej nerki, czasu przeżycia przeszczepu oraz do indywidualnego doboru leków immunosupresyjnych.

Słowa kluczowe:

interleukina 6 • czynnik martwicy nowotworu alfa • transformujący czynnik wzrostu beta 1 • ostre odrzucanie • przewlekłe odrzucanie • włóknienie śródmiąższu • zanik cewek • polimorfizm

Summary

Genetically determined interindividual differences in the production of mediators of immune response may influence the outcomes of kidney transplantation. Of the cytokine gene polymorphisms that determine the level of gene expression, TNF- α -308G/A, IFN- γ +874T/A and microsatellite (CA)_n, TGF- β ₁ +869T/C and +915G/C, IL-6 -174G/C, and IL-10 -592C/A, -819C/T, and -1082G/A seem to have the strongest impact on graft survival. Increased risk of acute rejection (AR) was demonstrated for high-producing genotypes of pro-inflammatory cytokines such as TNF- α and IFN- γ , while the association with polymorphisms of TGF- β ₁ and IL-10 remains unclear. A high production of profibrotic TGF- β ₁ is associated with interstitial fibrosis and tubular atrophy (IF/TA). In contrast, high genetically determined IL-6 gene expression played a protective role in the development of chronic rejection (CR). The risk of graft loss was greater among high TNF- α and low TGF- β ₁ or IL-6 producers. The results of kidney transplantation are also influenced by the donor's cytokine expression profile. Low IL-6 production donor genotype was associated with a higher prevalence of AR, CR, and IF/TA. Low donor transcriptional TGF- β ₁ gene activity predisposed the recipient to AR episodes and high IFN- γ expression to IF/TA development. To date, study results are highly inconsistent, so the applicability of cytokine polymorphism genotyping remains questionable. In summary, it is difficult to conclude whether or not cytokine polymorphism genotyping is useful in the risk assessment of rejection and kidney graft survival and in applying optimal immunosuppressive medication.

Key words: interleukin-6 • tumor necrosis factor alpha • transforming growth factor beta 1 • acute rejection • chronic rejection • interstitial fibrosis • tubular atrophy • polymorphism

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=900574>

Word count: 4718

Tables: 4

Figures: –

References: 110

Adres autora: dr hab. med. Jerzy Chudek, Katedra Patofizjologii, ul. Medyków 18, 40-752 Katowice; e-mail: chj@poczta.fm

Wykaz skrótów: **ACTH** – hormon adrenokortykotropowy; **ADCC** – cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (antibody – dependent cellular cytotoxicity); **APC** – komórka prezentująca antygen (antigen presenting cell); **AR** – ostre odrzucanie (acute rejection); **cAMP** – cykliczny adenozymonofosforan; **CsA** – cyklosporyna A; **CR** – przewlekłe odrzucanie (chronic rejection); **CRP** – białko ostrej fazy (C-reactive protein); **DGF** – opóźniona czynność przeszczepu (delayed graft function); **ET-1** – endotelina 1; **HLA** – antygen zgodności tkankowej (human leucocyte antigen); **ICAM-1** – międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna (inter-cellular adhesion molecule); **IF/TA** – śródmiąższowe włóknienie i zanik cewek nerkowych (interstitial fibrosis/tubular atrophy); **IL** – interleukina; **INF- γ** – interferon gamma; **MHC** – główny układ zgodności tkankowej (major histocompatibility complex); **SNP** – polimorfizm pojedynczego nukleotydu (single nucleotide polymorphism); **TGF- β ₁** – transformujący czynnik wzrostu beta 1 (transforming growth factor); **TNF- α** – czynnik martwicy nowotworu alfa (tumor necrosis factor alpha).

WSTĘP

Transplantacja nerki jest obecnie optymalną metodą leczenia chorych ze schyłkową niewydolnością nerek. W ostatnim dziesięcioleciu wprowadzono do praktyki klinicznej wiele nowoczesnych leków immunosupresyjnych, co umożliwiło uzyskanie istotnej poprawy wyników przeszczepiania nerek, zwłaszcza w zakresie zmniejszenia częstości ostrego odrzucania oraz wystąpienia opóźnionej czynności przeszczepu (delayed graft function – DGF). Niestety, spowodowało to jednocześnie częstsze występowanie powikłań związanych z niepożądanymi działaniami tych leków, do których należą m.in. zakażenia, nefrotoksyczność

i zwiększone ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej [21]. Nowym wyzwaniem dla transplantologów stała się indywidualizacja leczenia immunosupresyjnego, której celem jest ograniczenie występowania objawów niepożądanych stosowanych leków. Intensywność leczenia immunosupresyjnego stosowanego u danego pacjenta powinna zależeć od indywidualnie szacowanego ryzyka wystąpienia u niego ostrego odrzucania, przewlekłego odrzucania lub nawrotu choroby podstawowej w przeszczepionym narządzie. W celu oceny tego ryzyka konieczna jest identyfikacja indywidualnych czynników predysponujących do wystąpienia tych powikłań, przynajmniej w części uwarunkowanych immunologicznie, co umożliwiłoby ustalenie, jak

intensywnego leczenia immunosupresyjnego po transplantacji wymaga oczekujący na przeszczep pacjent.

Genetyczne uwarunkowania pacjenta stanowią ważny czynnik determinujący wyniki leczenia w transplantologii. Najlepiej poznanymi czynnikami wpływającymi na odpowiedź immunologiczną są antygeny zgodności tkankowej: HLA-A, HLA-B i HLA-DR. Zgodność w zakresie układu HLA dawcy i biorcy jest podstawą doboru antygenowego biorcy. Wciąż jednak nie wiadomo, dlaczego pacjenci o podobnym stopniu zgodności w układzie HLA, podlegający tym samym protokołom immunosupresyjnym, różnią się częstością występowania epizodów AR, a także częstością rozwoju IF/TA i utraty przeszczepu. Niedawno opublikowane dane wskazują na istnienie innych czynników genetycznych wpływających na przeżycie przeszczepionego narządu, których identyfikacja umożliwiłaby stworzenie algorytmów oceniających indywidualne ryzyko biorcy już w okresie przedtransplantacyjnym oraz pozwoliłaby na stosowanie bardziej indywidualnych protokołów immunosupresji. Niektóre polimorfizmy genów kodujących cytokiny warunkują poziom ich ekspresji i w ten sposób warunkują osobniczo zmienne nasilenie reakcji immunologicznej na alloantygeny przeszczepionego narządu. Związek między genotypem w zakresie sekwencji kodujących cytokiny a ryzykiem wystąpienia powikłań po transplantacji może być pomocny w identyfikacji biorców, którzy osiągną największą korzyść z intensyfikacji leczenia immunosupresyjnego [56]. Spośród licznych przebadanych polimorfizmów genów cytokin, ich receptorów oraz chemokin (TNF- α , TNF- β , TGF- β_1 , IL-1a, -1b, -1R1, -2, -4, -4R α , -6, -10, -12, IFN- γ , MCP-1, CCR2, CCR5, RANTES) do mających najlepiej udokumentowany wpływ na wyniki transplantacji należą polimorfizmy genów TNF- α , IFN- γ , TGF- β_1 , IL-6 i IL-10.

1. ROLA CYTOKIN W PROCESIE ODRZUCANIA PRZESZCZEPIONEJ NERKI

1.1. Udział i funkcja cytokin w odpowiedzi immunologicznej

Głównymi komórkami efektorowymi odpowiedzi układu immunologicznego na obce antygeny, m.in. alloantygeny tkanki przeszczepionej, są limfocyty. Lokalne środowisko, w którym zachodzi interakcja między antygenem a limfocytym, ma istotny wpływ na charakter, nasilenie i czas trwania rozwijającej się odpowiedzi immunologicznej. Modulatorami tej odpowiedzi są cytokiny, które wpływają na aktywność, proliferację i różnicowanie komórek układu immunologicznego.

Czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF- α)

TNF- α jest prozapalną cytokiną uczestniczącą w początkowych etapach odpowiedzi zapalnej, która inicjuje kaskadę innych mediatorów tej odpowiedzi, takich jak IFN- γ , IL-6, IL-8 oraz IL-10. Ponadto aktywuje ona limfocyty i komórki prezentujące antygen (APC), zwiększa ekspresję cząsteczek MHC klasy II i molekuł adhezyjnych ICAM-1 na powierzchni komórek. TNF- α jest także czynnikiem aktywującym szlaki apoptotyczne w różnorodnych komórkach, również silnym induktorem angiogenezy. Wraz z IL-1 powoduje w obrębie śródbłonna naczyń zmiany sprzyjające

procesom krzepnięcia, dlatego odgrywa rolę w rozwoju zakrzepicy żyłnej, miażdżycy, zapalenia naczyń i zespołu rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego (DIC) [54]. TNF- α jako uznany mediator reakcji zapalnej podejrzewany jest o udział w patogenezie zarówno ostrego, jak i przewlekłego odrzucania [34,62].

Interferon gamma (IFN- γ)

IFN- γ , wytwarzany przez komórki Th1, jest cytokiną odgrywającą główną rolę w procesie zapalnym. Jest najmniejszym znanym aktywatorem makrofagów, który nie tylko pobudza je do wytwarzania wolnych rodników tlenowych oraz wydzielania cytokin prozapalnych, m.in. TNF- α i IL-1, ale również zatrzymuje je w miejscu rozwijającej się odpowiedzi immunologicznej przez hamowanie ich migracji. IFN- γ zmusza również ekspresję cząsteczek powierzchniowych i receptorów MHC zarówno klasy I, jak i II: receptora IL-2, fragmentu Fc immunoglobulin (FcR), antygenu CD80 itd. IFN- γ nasila odpowiedź komórkową – pobudza limfocyty cytotoksyczne, komórki NK i K, zwiększa cytotoxyczność komórkową zależną od przeciwciał (ADCC) oraz potęguje cytotoxyczne działanie TNF- α [33].

Transformujący czynnik wzrostu beta 1 (TGF- β_1)

TGF- β_1 jest główną cytokiną zaangażowaną w proces włóknienia w przebiegu wielu przewlekłych schorzeń nerek i innych narządów. Cytokina ta bezpośrednio pobudza syntezę białek macierzy pozakomórkowej, a także hamuje ich degradację przez aktywowanie inhibitorów proteaz, takich jak np. inhibitor aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1) [9,10]. TGF- β_1 wykazuje również działanie immunosupresyjne przez hamowanie wczesnej proliferacji komórek T i aktywacji makrofagów. Udział TGF- β_1 w patogenezie IF/TA potwierdzono w badaniach doświadczalnych u zwierząt. TGF- β_1 nasila wazokonstrykcję w przebiegu IF/TA poprzez stymulację syntezy endoteliny 1 (ET-1) i hamowanie wytwarzania endogennego tlenku azotu (NO) przez komórki śródbłonna [26,74]. Cyklosporyna A (CsA) nasila wytwarzanie TGF- β_1 *in vivo* [87], co może częściowo tłumaczyć patomechanizm przewlekłej nefrotoksyczności tego leku oraz rozwoju włóknienia w obrębie przeszczepionego narządu. Podwyższone stężenie TGF- β_1 w obrębie przeszczepu stwierdza się u chorych leczonych CsA i z przewlekłym włóknieniem oraz spadkiem wielkości filtracji kłębuszkowej [18]. TGF- β_1 wydaje się jednak uczestniczyć w regeneracji nabłonka cewek nerkowych uszkodzonych w okresie niedokrwienia zimnego w eksperymentalnych modelach transplantacji nerki [50].

Interleukina 6 (IL-6)

IL-6 jest cytokiną o pleiotropowym działaniu, wytwarzaną głównie przez monocyty i makrofagi. Początkowo była uważana za cytokinę o działaniu wyłącznie prozapalnym, odgrywającą ważną rolę w lokalnej i układowej regulacji odpowiedzi immunologicznej i reakcjach ostrej fazy [36,46,108]. Obecnie znane są także jej właściwości przeciwzapalne i immunosupresyjne [96]. W przebiegu reakcji zapalnej wytwarzane są kolejno TNF- α , IL-1 i IL-6. IL-6 indukuje następnie różnicowanie się limfocytów B w plazmocyty wytwarzające przeciwciała, przemianę pobudzonych limfocytów T w kierunku limfocytów cytotoxycznych

Tc, a także przemianę natywnych komórek Th CD4⁺ w komórki efektorowe Th2 [82]. IL-6 nasila w ten sposób immunologiczną odpowiedź humoralną oraz odpowiedź komórkową typu Th2. Pobudza także syntezę CRP i innych białek ostrej fazy w wątrobie [35].

Przeciwwzpalne działanie IL-6 polega na zwrotnym hamowaniu wytwarzania TNF- α oraz IL-1 przez stymulację uwalniania antagonistów TNF- α (rozpuszczalnego receptora TNF- α , p55) i IL-1RA (antagonisty receptora IL-1) [43,86,97]. Ponadto IL-6 pobudza u ludzi oś podwzgórze-przysadka-nadnercza. Poprzez wzrost uwalniania ACTH, IL-6 zwiększa stężenie krążących glikokortykosteroidów modulujących proces zapalny [54,59].

Interleukina 10 (IL-10)

IL-10 jest wytwarzana przez pobudzone limfocyty T (głównie Th2), limfocyty B, makrofagi i monocyty. IL-10 charakteryzuje się pleiotropowym udziałem w procesach zapalnych i immunologicznych. Wykazuje działanie przeciwwzpalne przez hamowanie wielu etapów odpowiedzi immunologicznej: prezentacji antygenów (ekspresji cząsteczek MHC klasy II na komórkach APC), stymulowanej antygenowo proliferacji limfocytów Th CD4⁺, zwłaszcza subpopulacji Th1 oraz wytwarzanie wielu cytokin prozapalnych (IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8) i cząsteczek adhezyjnych (ICAM-1). Aktywność prozapalna IL-10 przejawia się w pobudzaniu wzrostu i różnicowania limfocytów B, Tc i komórek NK oraz regulacji przełączania klas immunoglobulin [65]. Ponadto IL-10 zwiększa ekspresję FC γ RI na powierzchni monocytów, nasilając ADCC [65,94].

1.2. Ostre odrzucanie (AR)

Chociaż epizody ostrego odrzucania są w bezpośredni sposób odpowiedzialne za utratę jedynie 2–4% przeszczepionych nerek, jednak pośrednio są uważane za jeden z głównych czynników ryzyka późnej utraty przeszczepu [102]. Proces ostrego odrzucania przeszczepionego narządu jest wynikiem niezgodności alloantygenowej między dawcą a biorcą, głównie w zakresie antygenów układu HLA. Istnieją dwa sposoby prezentacji alloantygenów dawcy komórkom Th biorcy [85]. Prezentacja bezpośrednia zachodzi poprzez APC dawcy, na których powierzchni znajdują się antygeny układu HLA klasy II. Prezentacja pośrednia polega na proteolizie przez komórkę APC biorcy alloantygeny dawcy do krótkiego peptydu, który zostaje następnie umieszczony w rowku cząsteczki MHC klasy II na powierzchni komórki. Sugeruje się, że u człowieka stymulacja bezpośrednia leży u podłoża ostrego, a pośrednia u podłoża przewlekłego odrzucania przeszczepionego narządu. Pobudzone limfocyty Th wytwarzają różne typy cytokin w celu regulacji odpowiedzi immunologicznej. W wyniku stymulacji antygenowej komórki Th różnicują się w jeden z dwóch typów komórek o odmiennym profilu cytokinowym [66]. Komórki Th1 wytwarzają głównie IL-2, TNF- α , IFN- γ , TGF- β_1 , czyli cytokiny prozapalne regulujące odpowiedź zapalną o typie nadwrażliwości późnej. Cytokiny uwalniane przez komórki Th2 (IL-4, IL-5 i IL-10) charakteryzują się działaniem przeciwwzpalnym, hamowaniem rozwoju i aktywności limfocytów Th1 oraz promowaniem odpowiedzi immunologicznej typu humoralnego.

Cytokiny te prawdopodobnie chronią przeszczep przed reakcją odrzucania przez hamowanie reakcji nadwrażliwości typu późnego oraz przeciwdziałanie aktywacji makrofagów przez IFN- γ [14].

1.3. Przewlekłe odrzucanie (CR), określane jako przewlekłe włóknienie śródmiąższu z zanikiem cewek (IF/TA)

Przewlekłe włóknienie śródmiąższu z zanikiem cewek (IF/TA), nazywane wcześniej przewlekłą nefropatią przeszczepu (chronic graft nephropathy – CAN), stanowi obecnie jedną z najważniejszych przyczyn utraty przeszczepionych nerek. Jest to złożony proces charakteryzujący się w obrazie histopatologicznym postępującym śródmiąższowym włóknieniem, zanikiem cewek nerkowych, waskulopatią przypominającą miażdżycę (z proliferacją komórek mięśni gładkich, pogrubieniem błony wewnętrznej i jej naciekaniem przez miocyty, fibroblasty i makrofagi obłożone lipidami – komórki piankowate), zapaleniem okołonaczyniowym oraz włóknieniem kłębuszków. Klinicznie objawia się postępującą niewydolnością przeszczepu nerkowego, rozpoczynającą się kilka miesięcy lub lat po transplantacji, której zazwyczaj towarzyszy białkomocz i nadciśnienie tętnicze [110]. W inicjacji i progresji IF/TA biorą udział zarówno czynniki immunologiczne (powtarzająca się, miernie nasilona reakcja immunologiczna w odpowiedzi na obecność alloantygenów przeszczepu), jak i nieimmunologiczne (nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, nefrotoksyczność inhibitorów kalcyneuryny, zaawansowany wiek dawcy itp.), naruszające integralność śródbłonna [60]. Uszkodzenie komórek śródbłonna prowadzi z kolei do ekspresji cząsteczek adhezyjnych, czynników aktywujących układ krzepnięcia, cytokin oraz czynników wzrostowych. Indukcja ekspresji antygenów MHC klasy II na uszkodzonych komórkach śródbłonna prowadzi do pobudzenia limfocytów Th do wytwarzania cytokin. Cytokiny i czynniki wzrostowe są wytwarzane również przez migrujące z krążenia do ściany naczyniowej komórki – pobudzone makrofagi, limfocyty T i granulocyty. W wyniku oddziaływania wyżej wymienionych czynników dochodzi do rozplemu miocytów naczyń, fibroblastów i komórek mezangium kłębuszka oraz do migracji do błony wewnętrznej naczyń miocytów, fibroblastów i makrofagów obłożonych lipidami (komórek piankowatych). Głównymi cytokinami zaangażowanymi w proces przewlekłego odrzucania przeszczepionej nerki są IL-1 β , -2, -4, -6, -10, TGF- β_1 i TNF- α [45].

2. WPŁYW POLIMORFIZMU GENÓW CYTOKIN NA POZIOM ICH EKSPRESJI

Polimorfizm genów to powszechnie występujące w populacji zmiany w sekwencji nukleotydów. Obejmują one polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (single nucleotide polymorphism – SNP) oraz tandemowe powtórzenia określonych sekwencji nukleotydowych (variable number tandem repeats – VNTR). Polimorfizmy genowe mogą dotyczyć sekwencji kodujących, co powoduje zmiany w składzie aminokwasowym wytwarzanego białka, a co za tym idzie współwystępowanie różnych izoform cząsteczki efektorowej, lub sekwencji niekodujących, co może modyfikować aktywność transkrypcyjną tego genu, zwłaszcza jeśli zmiany są umiejscowione w obrębie 5' regionu promotorowego. Polimorfizmy intronów mogą powodować alternatywny

Tabela 1. Polimorfizmy genów modulujących ekspresję cytokin

Polimorfizm	Genotyp	Poziom wytwarzania	Piśm.
TNF- α (-308G/A)	G/A, G/G	A/A	wysoki [40] mały [47]
IFN- γ (+874T/A)	T/T T/A A/A		wysoki [79] średni mały
TGF- β_1 (+869T/C,+915G/C)	T/T T/C C/C G/G, G/C, C/C C/C	T/C G/G, T/T C/C, T/C	wysoki [5] średni mały
IL-6 (-174G/C)	G/G, G/C C/C		wysoki [25] mały
IL-10 (-1082G/A, -819C/T, -592C/A)	GCC/GCC GCC/ACC, ACC/ACC, ACC/ATA, ATA/ATA	GCC/ATA	wysoki [17] średni [2] mały

splicing transkryptu genu, a polimorfizmy regionu 3' – zmieniać stabilność mRNA. Istnieje coraz więcej dowodów, że poziom wytwarzania wielu czynników biorących udział w odpowiedzi immunologicznej, w tym cytokin, może być uzależniony od polimorfizmów kodujących je genów [8].

Czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF- α)

W obrębie regionu promotorowego genu TNF- α odkryto kilka polimorfizmów. Najlepiej poznany bi-alleliczny polimorfizm – 308G/A jest umiejscowiony w obrębie obszaru flankującego regionu 5' genu TNF- α , który zawiera m.in. miejsca wiążące czynniki transkrypcyjne AP-1 i AP-2, region odpowiadający na cAMP oraz sekwencje zbliżone do sekwencji kappa w obszarach regulatorowych cytokin i immunoglobulin [23]. Udowodniono, że allel –308A (allel TNF-2) *in vitro* jest związany z sześćo- do siedmiokrotnie większą aktywnością transkrypcyjną genu TNF- α [106] oraz większym wytwarzaniem TNF- α [11] *in vivo* niż allel –308G (TNF-1). Obecność przynajmniej jednego allelu A w pozycji –308 warunkuje duże wytwarzanie TNF- α (są to genotypy dużego wytwarzania: –308AA i –308GA) [32]. Do innych poznanych polimorfizmów, które mogą modulować ekspresję genu TNF- α należą: –238 G/A, –865C/A, –859G/A oraz –1032T/C.

Interferon gamma (IFN- γ)

Ekspresja genu IFN- γ uzależniona jest m.in. od liczby tandemowych powtórzeń dwunukleotydowych (CA)_n w obrębie pierwszego intronu. Najczęściej występujące allele to 2, 3, 4 i 5, które zawierają odpowiednio 12, 13, 14 i 15 powtórzeń. Nadmierne wytwarzanie IFN- γ jest związane z obecnością allelu 2 [78]. Na końcu 5' regionu powtórzeń (CA)_n znajduje się SNP +874T/A. Ponieważ położony jest on w pobliżu miejsca wiążącego czynnik jądrowy NF- κ B, najprawdopodobniej uczestniczy w regulacji transkrypcji genu IFN- γ . Istnieje niezrównoważone sprzężenie między allelem +874T a mikrosatelitarnym allelem 2 [79].

Transformujący czynnik wzrostu beta 1 (TGF- β_1)

W obrębie pierwszego eksonu genu TGF- β_1 znajdują się dwa SNP wpływające na nasilenie jego ekspresji: +869T/C

i +915G/C. Polimorfizmy te powodują zamianę leucyny (T) na prolinę (C) w kodonie 10 (kodon 10L/P) oraz argininy (G) na prolinę (C) w kodonie 25 (kodon 25A/P) genu TGF- β_1 [20]. W warunkach *in vitro* zastąpienie proliny przez odpowiednio leucynę lub argininę zwiększa wytwarzanie TGF- β_1 [4]. Największą ekspresję genu TGF- β_1 obserwowano u homozygot T/T (kodon 10) i G/G (kodon 25) [34]. Opisano niezrównoważone sprzężenie między poszczególnymi allelami +869T/C i +915G/C (występowanie sprzężeń alleli T-G lub C-C u 69% badanych) [12].

Interleukina 6 (IL-6)

Zarówno w badaniach *in vitro*, jak i *in vivo* wykazano związek między polimorfizmem obszaru promotorowego w pozycji –174 genu tej cytokiny (–174 G/C) a podstawowym wytwarzaniem IL-6. Genotyp związany z nasiloną ekspresją genu IL-6 to –174 GG (negatywny dla allelu C) [25]. Opisano także dwa inne polimorfizmy genu IL-6: –572G/C i –597 G/A, pozostające w sprzężeniu allelicznym z polimorfizmem –174G/C. W obydwu przypadkach allele G wiążą się ze zwiększonym nasileniem ekspresji genu [44]. Analiza czynnościowa wskazuje na wspólny i zależny od siebie udział wszystkich wyżej wymienionych polimorfizmów w regulacji transkrypcji ludzkiego genu IL-6 [93]. Oba polimorfizmy (w pozycji –174 oraz –597) są umiejscowione w pobliżu regionów zaangażowanych w wiązanie receptorów glikokortykosteroidów (glucocorticoid response element – GRE). Sugeruje to, że polimorfizmy IL-6 mogą mieć wpływ na farmakodynamikę hormonów kory nadnerczy [16,80].

Interleukina 10 (IL-10)

W obrębie promotora genu IL-10 stwierdzono również występowanie kilku polimorfizmów, spośród których najczęściej opisywanym jest –1082G/A. Wpływ tego polimorfizmu na ekspresję IL-10 pozostaje niewyjaśniony, gdyż dotychczas opublikowane wyniki badań są rozbieżne. Znamiennie wyższą ekspresję genu IL-10 przypisano *in vitro* zarówno allelowi –1082G [90,100], jak i allelowi –1082A [81]. Natomiast *in vivo* wyższe stężenia IL-10 wykazano u nosicieli allelu –1082G [90,91]. Tym samym

Tabela 2. Porównanie częstości występowania alleli, haplotypów i genotypów wybranych cytokin w różnych grupach etnicznych (na podstawie [48])

	Polacy	Pozostałe narody rasy kaukaskiej	Afroamerykanie	Azjaci
IL-6 (-174 G/C)				
Allel				
G	53,4	57,9–71,0	89,3	96,6
C	46,6	29,0–42,1	10,7	3,4
Genotyp				
GG	28,8	31,7–49,7	80,4	93,1
GC	49,3	39,3–52,5	17,9	6,9
CC	21,9	11,0–17,1	1,7	0,0
IL-10 (-1082 G/A, -819 C/T, -592 C/A)				
Haplotyp				
GCC	44,1	37,0–49,4	31,8	2,0–17,2
ACC	32,0	28,8–33,8	26,4	29,3–30,0
ATA	23,9	21,8–29,2	41,8	53,5–64,0
GTA	0,0	0,0–0,0	0,0	0,0–4,0
Genotyp				
GCC/GCC	19,0	20	5,5	3,4
GCC/ACC	31,7	32,4	16,4	13,8
GCC/ATA	18,5	21,1	36,4	13,8
ACC/ACC	9,8	7,0	7,3	10,3
ACC/ATA	12,7	15,7	21,8	24,1
ATA/ATA	8,3	3,8	12,7	34,5
TNF-α (-308 G/A)				
Allel				
G	85,1	77,4–85,1	87,5–90,1	98,3
A	14,9	14,9–22,6	9,9–12,5	1,7
Genotyp				
GG	74,1	60,2–73,0	78,5–81,6	96,7
GA	22,0	24,3–34,4	17,0–17,9	3,1
AA	3,9	2,7–5,9	1,4–3,6	0,2

związek z nadmiernym wytwarzaniem IL-10 częściej przypisuje się allelowi -1082GG (negatywnemu dla allelu A). Pozostałe dwa polimorfizmy w obrębie promotora: -819C/T, -592C/A wydają się mieć mniejszy wpływ na poziom wytwarzania IL-10 [100]. Polimorfizm -592 C/A jest umiejscowiony między dwoma sekwencjami wiążącymi czynniki aktywujące transkrypcję z rodziny SP-1. W badaniach *in vitro* wykazano związek między tym polimorfizmem a poziomem mRNA dla IL-10 [89]. Znaczenie tego polimorfizmu u pacjentów rasy kaukaskiej i azjatyckiej jest ograniczone ze względu na powszechność występowania haplotypu zawierającego allel -592A [52].

3. RÓŻNICE ETNICZNE W CZĘSTOŚCI WYSTĘPOWANIA ALLELI GENÓW CYTOKIN

Dystrybucja poszczególnych alleli, haplotypów oraz genotypów cytokin wykazuje duże zróżnicowanie etniczne (tabela 2). U osób rasy kaukaskiej częściej niż u Azjatów stwierdza się obecność allelu +874T genu IFN- γ związanego z jego nadmiernym wytwarzaniem. Również u osób rasy kaukaskiej częściej niż u Afroamerykanów i Azjatów występuje haplotyp GCC genu IL-10 warunkujący jego duże wytwarzanie. Natomiast allel -174G genu IL-6 związany ze zwiększoną ekspresją tego genu występuje częściej u Azjatów, Hiszpanów i Afroamerykanów niż u rasy

kaukaskiej. Najmniej zaznaczone różnice etniczne dotyczą dystrybucji wariantów polimorficznych w obrębie genu TNF- α [38].

Dystrybucja alleli wymienionych genów była również przedmiotem badań prowadzonych w populacji polskiej. Kurzawski i wsp. wykazali, że częstość występowania alleli genów IL-6, IL-10, TNF- α u Polaków nie odbiega istotnie od częstości obserwowanej w innych populacjach rasy kaukaskiej [48].

Jak wiadomo z wielu doniesień, przynależność etniczna warunkuje różną częstość występowania epizodów AR oraz CR w poszczególnych populacjach, powstaje więc pytanie, czy ma to związek z różnicami w dystrybucji poszczególnych wariantów allelicznych genów cytokin uczestniczących w procesach odrzucania. Odpowiedź na to pytanie wciąż nie jest jednoznaczna.

4. WPŁYW POLIMORFIZMÓW GENÓW CYTOKIN U BIORCY NA WYSTĘPOWANIE POSZCZEGÓLNYCH POWIKŁAŃ PO TRANSPLANTACJI NERKI

Od kilku lat podejmowane są próby ustalenia związku między genotypami modulującymi ekspresję cytokin a ryzykiem występowania powikłań po przeszczepieniu nerki.

Tabela 3. Związek pomiędzy genotypem TNF- α (-308G/A) i IL-10 (-1082 G/A) a częstością występowania epizodów ostrego odrzucania

TNF- α (-308G/A)	IL-10 (-1082 G/A)	Piśmiennictwo
↑ dla allelu -308A tylko w przypadku niezgodności HLA-DR	↑ dla allelu -1082G tylko w przypadku niezgodności HLA-DR	[84]
brak związku	brak związku	[57]
brak związku	brak związku	[15]
↑ dla allelu -308A	-	[76]
↑ dla allelu -308A	brak związku	[75]
-	brak związku	[3]
↑ dla allelu -308A tylko w przypadku niezgodności HLA-DR	brak związku	[31]
brak związku	brak związku	[77]
brak związku	brak związku	[68]
brak związku	-	[107]
↑ dla allelu -308A	↑ dla allelu -1082A	[1]
-	brak związku	[53]
↑ dla allelu -308A	-	[72]
↑ dla allelu -308A	brak związku	[98]
brak związku	brak związku	[22]
brak związku	brak związku	[13]

Poszukuje się m.in. związku między uwarunkowaną genetycznie wysoką produkcją cytokin prozapalnych wytwarzanych przez Th1 (TNF- α , IFN- γ) przy niskiej produkcji cytokin immunomodulacyjnych (IL-6) a znacznie częstszym odrzucaniem narządu. Jednak genetycznie uwarunkowane nadmierne wydzielanie cytokin przez komórki Th2 (IL-10), hamujących różnicowanie i aktywność komórek Th1 i w ten sposób działających przeciwwzajemnie, mogłoby być związane z rozwojem tolerancji alloantygenów [19].

Wpływ genetycznie uwarunkowanego indywidualnego nasilenia wytwarzania cytokin na rozwój procesów odrzucania jest zwykle łatwiejszy do wykazania w obecności niezgodności antygenowej w zakresie układu HLA-DRB1, ponieważ antygeny HLA-DR i HLA-DQ uczestniczą w aktywacji limfocytów Th, czyli głównych komórek regulatorowych odpowiedzi immunologicznej. Dlatego, jeżeli dawca i biorca są zgodni w zakresie układu HLA klasy II, to komórki Th biorcy nie są stymulowane do wytwarzania cytokin. W przypadku niezgodności HLA-DR układ odpornościowy jest wyjściowo aktywowany i mogą się ujawnić różnice w nasileniu wytwarzania cytokin.

4.1 Ostre odrzucanie (AR)

Wpływ polimorfizmu -308G/A TNF- α na ryzyko występowania epizodów AR opisano u biorców serca [4,99] i wątroby [7,24]. Podobne relacje u biorców serca [4,99] i wątroby [103] stwierdzono dla polimorfizmu -1082G/A IL-10. Nie obserwowano natomiast takiego związku

w przypadku polimorfizmu IFN- γ (powtórzenia CA) u pacjentów po transplantacji serca [39] i wątroby [92]. W żadnym z opublikowanych badań nie potwierdzono wpływu polimorfizmu -174C/G IL-6 na częstość występowania czy nasilenie ostrego odrzucania [1,13,15,27,31,49,53,57,67,76].

Czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF- α)

Wykazano związek między genotypami nadmiernego wytwarzania prozapalnej cytokiny TNF- α (-308 GA i AA) a zwiększoną częstością i ciężkością epizodów ostrego odrzucania (tabela 3).

Sankaran i wsp. wykazali taki związek jedynie dla wielokrotnych (≥ 2) epizodów AR oraz AR steroidoopornych u biorców nerek niezgodnych w zakresie antygenów układu HLA-DR [84]. Protokół immunosupresyjny w tym badaniu obejmował standardowo jedynie monoterapię CsA, której hamujący wpływ na wytwarzanie i uwalnianie cytokin prozapalnych, m.in. TNF- α jest dobrze udokumentowany [29], choć niecałkowity [88]. Na tej podstawie można wysunąć hipotezę, że monoterapia z zastosowaniem CsA jest często niewystarczająca do zapobieżenia epizodom AR u pacjentów z genotypami TNF- α warunkującymi jego nadmierne wytwarzanie, jeśli otrzymali narząd niezgodny w zakresie układu HLA-DR i tym samym są narażeni na silniejszą stymulację alloantygenową [84]. Hahn i wsp. również opisali podwyższone ryzyko AR jedynie w grupie biorców niezgodnych w zakresie HLA-DR [31]. Odmienne wyniki przedstawił Pawlik i wsp., którzy udokumentowali

ponad 2,5-krotnie większe ryzyko wystąpienia AR u biorców z genotypami warunkującymi nadmierne wytwarzanie TNF- α , niezależnie od zgodności dawcy i biorcy w układzie HLA-DR [72]. Wyniki te zostały potwierdzone w zeszłym roku w badaniu obejmującym subpopulację 237 biorców nerki uczestniczących w wieloośrodkowym badaniu CAESAR (stwierdzono u nich ponad 2-krotnie wyższe ryzyko AR u nosicieli przynajmniej 1 allelu -308A). Doniesiono też o pięciokrotnie wyższym ryzyku AR u biorców z rzadkim genotypem -308AA, niż w przypadku dwóch pozostałych genotypów (-308 AG i GG), bez względu na stopień zgodności w zakresie HLA-DR [1].

Genotyp warunkujący nadmierne wytwarzanie TNF- α wydaje się przyczyniać do większego ryzyka wystąpienia AR, ale również większego jego nasilenia w obrazie histopatologicznym (w tej grupie pacjentów częściej występowały AR III stopnia według klasyfikacji Banff, tzn. uszkodzenie naczyń) [76,98].

Pelletier i wsp. opisali częstsze występowanie nawrotowych epizodów AR u biorców – nosicieli przynajmniej jednego allelu -308A genu TNF- α [75]. W licznych publikacjach nie wykazano jednak wpływu polimorfizmu -308G/A genu TNF- α na ryzyko wystąpienia AR [12,13,15,22,27,31,57,58,68,77,107].

Interleukina 10 (IL-10)

Czynnikiem ryzyka wystąpienia AR wydaje się genetycznie uwarunkowane małe lub średnie wytwarzanie IL-10 (genotypy ACC/ACC, ATA/ATA, GCC/ATA) [1]. Małe nasilenie ekspresji genu IL-10 uwarunkowane genotypem -1082AA wiązało się z częstszym występowaniem AR [28]. Donoszono o 2,2–5-krotnie wyższym ryzyku AR u biorców homozygot allelu warunkującego małe wytwarzanie IL-10 -592A [1,30], chociaż zależność ta nie została potwierdzona we wszystkich badaniach [3,13,15,22,27,57,68,75,77,98]. Opublikowano również wyniki badań wykazujące odwrotną zależność – częstsze występowanie AR u biorców nerki z genotypem IL-10 warunkującym duże wytwarzanie tej cytokiny [64,105]. Wyższa ekspresja mRNA IL-10 w przeszczepionej nerce [109] oraz duże wytwarzanie IL-10 w mieszanej hodowli limfocytów (MLC) [15] silnie korelowały z rozwojem ostrego odrzucania. Genotyp -1082GG warunkujący duże wytwarzanie IL-10 warunkował wyższe ryzyko wystąpienia steroidoopornego AR u biorców nerek niezgodnych w HLA-DR [84]. Występowanie allelu -1082G (warunkującego większe wytwarzanie IL-10) w różnych badaniach wiązano zarówno ze zwiększonym [84], jak również zmniejszonym [77] ryzykiem wystąpienia wielokrotnych epizodów AR. Sprzeczne wyniki opublikowanych badań tłumaczyć można plejotropowym charakterem działania IL-10, która z jednej strony hamuje syntezę cytokin prozapalnych typu Th1 inicjujących proces AR, z drugiej zaś strony nasila odpowiedź immunologiczną humoralną przeciwko alloantygenom przeszczepu [64].

Badano również wpływ współwystępowania poszczególnych polimorfizmów IL-10 i TNF- α biorcy na ryzyko wystąpienia AR. Czynnikiem ryzyka AR po przeszczepie serca [99] oraz nerki [75] było połączenie wysokiego poziomu TNF- α i niskiego IL-10. Zwiększone ryzyko AR opisywano również dla połączenia wysokiego profilu

wydzielania zarówno TNF- α jak i IL-10 [15], ale jedynie u biorców HLA-DR niezgodnych nerek. Podobnych zależności nie stwierdzili Alakulppi i wsp. [1]. Połączenie -1032A-negatywnego biorcy (nadmierne wytwarzanie IL-10) i -1032A-pozytywnego dawcy (małe wytwarzanie IL-10) wydawało się mieć ochronny wpływ w zakresie rozwoju nawracającego AR [77].

Interferon gamma (IFN- γ)

Zwiększone ryzyko AR u nosicieli allelu 2 genu IFN- γ związanego z jego nadmiernym wytwarzaniem opisał Asderakis i wsp. [3]. Związek ten występował jedynie w podgrupie biorców otrzymujących monoterapię opartą na CsA [3]. Wykazano również wpływ wysokiej ekspresji IFN- γ , uwarunkowanej polimorfizmem jego genu w pozycji +874T/A, na częstsze występowanie AR [41], zwłaszcza w pierwszych 3 miesiącach po transplantacji nerki [98]. Większość populacji (około 80%) jest nosicielami alleli genu IFN- γ warunkujących nasiloną jego ekspresję, co prawdopodobnie stanowi mechanizm adaptacyjny wspomagający zwalczanie infekcji. Pozostali, którzy mają genetycznie uwarunkowane niewielkie wytwarzanie IFN- γ , stanowią uprzywilejowaną grupę o potencjalnie słabiej wyrażonej reakcji odrzucania, choć nie wszyscy autorzy potwierdzają istnienie takiej zależności [1,6,12,15,22,27].

Transformujący czynnik wzrostu beta 1 (TGF- β_1)

W większości badań nie obserwowano wpływu polimorfizmów TGF- β_1 na występowanie epizodów AR [12,22,27,30,57,84]. Tinckam i wsp. wykazali ochronne działanie genotypu warunkującego duże wytwarzanie tej cytokiny u nosicieli allelu +915G na częstość AR [98]. Dotyczyło to nawracającego AR w okresie po trzecim miesiącu od transplantacji, prowadzącego do upośledzenia czynności przeszczepu w odległej obserwacji [98]. Niska ekspresja genu TGF- β_1 stanowiła natomiast czynnik ryzyka wystąpienia AR we wczesnym okresie po transplantacji [49]. Opublikowano również odmienne doniesienia, w których genotyp +869 CC w obrębie kodonu 10 TGF- β_1 , warunkujący niewielkie wytwarzanie tej cytokiny, predysponował do wystąpienia AR [2]. Alakulppi i wsp. obserwowali prawie dwukrotnie wyższe ryzyko AR u biorców – homozygot allelu G w kodonie 25 TGF- β_1 (+915 GG), z wyjątkiem tych, którzy jednocześnie byli heterozygotami +869 TC. Podobnym ryzykiem obciążeni byli biorcy z genotypem warunkującym duże wytwarzanie TGF- β_1 (+915 GG), którzy otrzymali narząd od dawcy-nosiciela allelu -819T genu IL-10 [1].

4.2. Przewłokłe włóknienie śródmiąższu z zanikiem cewek (IF/TA) i przewłokłe odrzucanie (CR)

Czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF- α)

Allelowi -308A genu TNF- α , warunkującemu jego wysoką ekspresję, przypisano działanie ochronne przed rozwojem CR. U nosicieli przynajmniej jednego allelu -308A ryzyko rozwoju CR było dziesięciokrotnie mniejsze niż u homozygot -308GG [27]. Natomiast biorcy nerki z genetycznie uwarunkowanym niewielkim wytwarzaniem TNF- α częściej zapadali na bakteryjne i wirusowe zakażenia w ciągu pierwszego roku po transplantacji [83], co w konsekwencji mogło

ich predysponować do wystąpienia CR. Z kolei Nikolova i wsp. wykazali związek genotypu –308AA z częstszym występowaniem IF/TA, chociaż dotyczyło to jedynie grupy pacjentów, którzy otrzymali narząd niezgodny w zakresie antygenów HLA-DR [70]. Genotyp TNF- α nie miał natomiast wpływu na ryzyko rozwoju IF/TA u dzieci [63].

Transformujący czynnik wzrostu beta 1 (TGF- β_1)

Nadmierne wytwarzanie TGF- β_1 , cytokiny o silnym działaniu profibrotycznym, zgodnie z oczekiwaniami wiązało się z częstszym występowaniem CR [41,71]. Nikolova i wsp. udokumentowali wyższe ryzyko rozwoju IF/TA, zarówno u homozygot w obrębie kodonu 10 TT, jak i homozygotycznej kombinacji w obrębie kodonu 10 TT i kodonu 25 GG [70]. Obserwacje te nie znalazły jednak potwierdzenia w wielu innych badaniach, zarówno w grupie dorosłych biorców nerki [12,27], jak i u dzieci [63].

Interleukina 6 (IL-6)

Pawlik i wsp. stwierdzili ponad 3-krotnie wyższe ryzyko rozwoju CR wśród biorców nerki, homozygot –174CC IL-6 (małe wytwarzanie). Allel –174T, związany z większą aktywnością transkrypcyjną genu IL-6, wydawał się zapobiegać procesowi przewlekłego odrzucania w nerce przeszczepionej [73]. Gendzekhadze i wsp. nie obserwowali jednak podobnej zależności [27].

Interleukina 10 (IL-10)

Nadmierne wytwarzanie IL-10 u homozygot –1032GG wydaje się stanowić czynnik ochronny przed rozwojem CR u pacjentów niezgodnych w zakresie antygenów HLA klasy I, ale zgodnych w obrębie układu HLA-DR, przy czym w badaniu tym stopień zgodności HLA nie miał wpływu na odległe przeżycie przeszczepu. Patomechanizm tego zjawiska polega prawdopodobnie na tym, że IFN- γ , jako silny induktor ekspresji MHC klasy II, nie jest dostatecznie hamowany przez IL-10 [101]. Ligeiro i wsp. opisali dziesięciokrotnie wyższe ryzyko rozwoju CR w ciągu pierwszych 5 lat po transplantacji u biorców - heterozygot w zakresie obu pozostałych polimorfizmów IL-10 w pozycjach –819 i –592 (genotyp –819/–592 CT/CA) [51]. Natomiast inni autorzy [27,70,84] nie wykazali wpływu polimorfizmów IL-10 na częstość występowania CR lub IF/TA.

4.3. Przeżycie przeszczepu

Czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF- α)

Wramner i wsp. opisali gorsze 4-letnie przeżycie przeszczepu u biorców z genotypami warunkującymi duże wytwarzanie TNF- α jedynie w przypadku, gdy przebyli oni epizod ostrego odrzucania. Ponadto nosiciele allelu A obciążeni byli wyższym ryzykiem utraty przeszczepu w ciągu pierwszych 18 miesięcy po przeszczepie [107]. Opisywano także gorsze roczne i trzyletnie przeżycie przeszczepionej nerki u homozygot –308AA TNF- α , chociaż dotyczyło to wyłącznie grupy retransplantowanych biorców niezgodnych w zakresie antygenów HLA-DRB1. W tej grupie ryzyko utraty przeszczepu było nieomal dwukrotnie wyższe niż u pozostałych pacjentów. Sugeruje to, że ujawnieniu wpływu genetycznie uwarunkowanej nasilonej

odpowiedzi TNF- α sprzyja prawdopodobnie wcześniejsza immunizacja związana z procesem odrzucania poprzedniego przeszczepu [69]. Sankaran i wsp. nie wykazali różnic w 5-letnim przeżyciu przeszczepu u biorców o różnych genotypach TNF- α [84]. Również w innych badaniach nie potwierdzono istnienia takiego związku [12,13,22,68,101,107].

Transformujący czynnik wzrostu beta 1 (TGF- β_1)

U biorców z genetycznie uwarunkowanym niewielkim wytwarzaniem TGF- β_1 po 4 latach od transplantacji stwierdzono gorszą czynność wydalniczą przeszczepu nerkowego [49], a po 15 latach od przeszczepu wśród pacjentów z czynnym przeszczepem jedynie niewielki odsetek posiadał genotyp warunkujący niską ekspresję genu TGF- β_1 [49]. Ponadto Mytilineos i wsp. wykazali 1,5-krotnie mniejsze ryzyko utraty przeszczepu w ciągu pierwszego roku od transplantacji u biorców z wysoką ekspresją TGF- β_1 (kodon 10/25 TG/TG lub TG/CG), co jednak nie zostało potwierdzone w obserwacji 3-letniej [69].

W opublikowanej w 2008 r. metaanalizie 13 badań obejmujących łącznie ponad 1000 biorców nerki jedynym czynnikiem ryzyka utraty przeszczepu okazał się genotyp +869 TC TGF- β_1 . Pacjenci heterozygotyczni w zakresie alleli kodonu 10 TGF- β_1 byli 1,5-krotnie bardziej obciążeni ryzykiem wystąpienia negatywnych zdarzeń (utrata przeszczepu, AR, IF/TA) niż homozygoty +869 TT o zwiększonym wytwarzaniu TGF- β_1 . Ryzyko to dodatkowo narastało u pacjentów wysoce niezgodnych w zakresie układu HLA (≥ 3 niezgodnych antygenów HLA klasy I i II), a także wraz z wiekiem (≥ 45 rż) [95].

Interleukina 6 (IL-6)

W przeciwieństwie do większości opublikowanych negatywnych wyników badań [13,27,53,101], Müller-Steinhardt i wsp. opisali 3,7-krotnie wyższe ryzyko utraty przeszczepu w ciągu pierwszych 3 lat po transplantacji u nosicieli allelu warunkującego małe wytwarzanie IL-6 (–174C) [68]. Ryzyko to było aż 8-krotnie wyższe u homozygot alleli niewielkiego wytwarzania we wszystkich 3 znanych polimorfizmach promotora genu IL-6 (–174G/C, –572 G/A, –597 G/C). Zarówno genotyp –174GG, jak i kombinacja –174,–572,–597 GGG/GGG wiążące się z wysoką ekspresją genu IL-6 wydawały się sprzyjać 3-letniemu przeżyciu przeszczepu [67].

Interleukina 10 i interferon gamma (IL-10 i IFN- γ)

Nie wykazano dotychczas związku między polimorfizmem IL-10 a ryzykiem utraty przeszczepu [3,13,22,53,68,69,84]. Nie wykazano również wpływu polimorfizmu IFN- γ , zarówno (CA)_n jak i pojedynczego nukleotydu (+874T/A), na ryzyko wystąpienia przewlekłego odrzucania lub utraty przeszczepu [3,12,22,27,70,101].

5. WPŁYW POLIMORFIZMÓW GENÓW CYTOKIN DAWCY NA WYSTĄPIENIE POWIKŁAŃ PO TRANSPLANTACJI NERKI

Większość opublikowanych badań nad polimorfizmami genów cytokin i ich wpływem na wyniki przeszczepiania narządów dotyczyło analizy genotypów biorców. Niewielką uwagę poświęcano natomiast profilowi cytokinowemu

Tabela 4. Zestawienie wyników opublikowanych badań potwierdzających i negujących zależność między polimorfizmami genów cytokin z epizodami ostrego odrzucania (AR), przewlekłym włóknieniem śródmiąższu z zanikiem cewek (IF/TA), opóźnionym podjęciu czynności przeszczepu (DGF) i przeżyciem przeszczepu (GS). (+) statystycznie znamiennej związek, (-) brak statystycznie znamiennej związku

Badana patologia	Liczba pacjentów	Biorca (B)/ Dawca (D)	TNF- α -308G/A	IFN- γ -874T/A	IFN- γ poly (CA) n	TGF- β 1 +869T/C	TGF- β 1 +915G/C	IL-10 -1082G/A	IL-10 -819C/T, -592C/A	IL-6 -174G/C	Piśm.
AR	88	B	+					+			[84]
AR	209	B	-	-		-	-	-	-	-	[57]
AR	82	B	+		-	-	-	+			[75]
AR	169	B	+								[76]
AR	88	B			+			-			[3]
GS	88	B			-			-			[3]
AR	49	B	-		-			-	-	-	[15]
		D	-		-			-	-	-	
AR	145	D	-	-		-	-	-	-	+	[58]
AR	120	B	-			-	-	-			[77]
	120	D	-			-	-	-			
IF/TA	75	B	-			-	-	-	-		[63]
AR	291	B	+	-		-	-	+	+	-	[1]
DGF	291	B	-	-		-	-	-	-	-	[1]
AR	206	D	-	-		-	-	-	-	-	[1]
DGF	206	D	+	-		-	-	-	-	-	[1]
AR	244	D	-	-		+	-	-	-	-	[37]
IF/TA	244	D	-	+		-	-	-	-	-	[37]
AR	97	B	-	-		-	-	-	-	-	[51]
IF/TA	97	B	-	-		-	-	-	+	-	[51]
AR	97	D	-	-		+	-	-	-	-	[51]
IF/TA	97	D	-	-		-	-	-	-	+	[51]
GS	158	B								+	[67]
GS	4199	B	+			-	-	-	-		[69]
IF/TA	126	B	-							+	[72]
IF/TA	416	B	-			-	-	+	-	-	[101]
AR	157	B	-								[107]
GS	157	B	+								[107]
AR	100	B	-		-			-			[22]
GS	100	B	-		-			-			[22]
AR	91	B						-	-	-	[53]
		D						-	-	-	
AR	129	B	+								[73]
AR	118	B	+	+		+		-			[98]
AR	63	B	-	-		-	-	-	-	-	[27]
IF/TA	63	B	+	-		-	-	-	-	-	[27]
AR	100	B				-	-	-	-		[2]
AR	436	B	-	-		-	-				[12]
IF/TA	436	B	-	-		-	-				[12]
GS	436	B	-	-		-	-				[12]
AR	224	B	-					-		-	[13]
GS	224	B	-					-		-	[13]
AR	100	B	-	-				-			[6]
		D	-	-				-			
AR	237	B	+			-	-	-	+		[30]
IF/TA	66	B	+	-		+	+	-	-	-	[70]
	28	D	+	-		-	-	-	-	+	

dawców oraz zgodności w tym zakresie między dawcą a biorcą. Należy podkreślić, że przeszczepiony narząd dawcy jest miejscem efektorowym reakcji immunologicznych i stanowi mikrośrodowisko oddziaływań układu odpornościowego, często bardzo odmienne od tkanek własnych biorcy.

Marshall i wsp. opisali silny związek między genotypem warunkującym niską ekspresję genu IL-6 (-174CC) dawcy, a wyższym ryzykiem wystąpienia i ciężkości AR po transplantacji. Związek ten był niezależny od obecności innych genetycznych czynników ryzyka AR, w tym stopnia zgodności w zakresie układu HLA-DR [58]. Obserwacja ta nie została potwierdzona przez innych badaczy [13]. Obecność genotypu -174 CC IL-6 dawcy była wiązana również z rozwojem CR [51]. Biorcy z rozpoznaną IF/TA częściej niż ci ze stabilną czynnością przeszczepu otrzymali narząd od dawcy z genotypem 174 CC, warunkującym niewielkie wytwarzanie IL-6 [70]. Również genotyp -308G/A TNF- α dawcy był wiązany z większą podatnością na wystąpienie DGF oraz IF/TA [70]. Czynnikiem ryzyka DGF była ponadto obecność u dawcy allelu wysokiej ekspresji -308A TNF- α .

Z kolei niewielkie wytwarzanie TGF- β_1 w narządzie dawcy stanowiło czynnik ryzyka wystąpienia wczesnego AR w ciągu pierwszych 6 miesięcy po przeszczepie [49]. Również u heterozygot w zakresie kodonu 10 genu TGF- β_1 (+869 CT) częściej występowały epizody AR [51]. Hoffman i wsp. stwierdzili, że allel wysokiej ekspresji +874T IFN- γ

dawcy silnie predysponował do rozwoju IF/TA u biorcy. Jednocześnie autorzy nie obserwowali wpływu polimorfizmów genów IL-6, IL-10, TNF- α , TGF- β_1 dawcy na częstość występowania AR i IF/TA u biorcy [37].

6. PODSUMOWANIE

Niedostateczna immunosupresja we wczesnym okresie po transplantacji umożliwia większą intensywność procesów immunologicznych inicjowanych przez alloantygeny lub uszkodzenie niedokrwienno-reperfuzyjne przeszczepu. Jest to sytuacja, w której może się ujawnić wpływ indywidualnie uwarunkowanego genetycznie nasilenia wytwarzania cytokin. Znaczenie niektórych polimorfizmów warunkujących ekspresję genów cytokin może narastać wraz z wprowadzaniem do transplantologii programów immunosupresyjnych z zastosowaniem niższych dawek inhibitorów kalcyneuryny, których celem jest minimalizacja ich działań niepożądanych. Dotychczasowe wyniki badań są często sprzeczne i nie pozwalają na stworzenie listy polimorfizmów istotnych z punktu widzenia immunologii i transplantologii i na zaprojektowanie analizującego je kompleksowo mikrochipa.

Powyższa analiza pozwala na refleksję, że precyzyjne oszacowanie ryzyka skróconego przeżycia przeszczepionego narządu i adekwatne leczenie immunosupresyjne w oparciu o profile ekspresji genów cytokin pozostają wciąż daleką przyszłością.

PIŚMIENICTWO

- [1] Alakulppi N.S., Kyllönen L.E., Jäntti V.T., Matinlauri I.H., Partanen J., Salmela K.T., Laine J.T.: Cytokine gene polymorphisms and risks of acute rejection and delayed graft function after kidney transplantation. *Transplantation*, 2004; 78: 1422-1428
- [2] Amirzargar M., Yavangi M., Basiri A., Moghadam S.H., Khosravi F., Solgi G., Gholiaf M., Khoshkho F., Dadaras F., Mahmodi M., Ansari pour B., Nikbin B.: Genetic association of interleukin-4, interleukin-10, and transforming growth factor-beta gene polymorphism with allograft function in renal transplant patients. *Transplant. Proc.*, 2007; 39: 954-957
- [3] Asderakis A., Sankaran D., Dyer P., Johnson R.W., Pravica V., Sinnott P.J., Roberts I., Hutchinson I.V.: Association of polymorphisms in the human interferon- γ and interleukin-10 gene with acute and chronic kidney transplant outcome: the cytokine effect on transplantation. *Transplantation*, 2001; 71: 674-677
- [4] Awad M.R., El-Gamel A., Hasleton P., Turner D.M., Sinnott P.J., Hutchinson I.V.: Genotypic variation in the transforming growth factor- β_1 gene: association with transforming growth factor- β_1 production, fibrotic lung disease, and graft fibrosis after lung transplantation. *Transplantation*, 1998; 66: 1014-1020
- [5] Awad M.R., Webber S., Boyle G., Sturchioc C., Ahmed M., Martell J., Law Y., Miller S.A., Bowman P., Gribar S., Pigula F., Mazariegos G., Griffith B.P., Zeevi A.: The effect of cytokine gene polymorphisms on pediatric heart allograft outcome. *J. Heart Lung Transplant.*, 2001; 20: 625-630
- [6] Azarpira N., Aghdai M.H., Raisjalali G.A., Darai M., Tarahi M.J.: Influence of recipient and donor IL-10, TNFA and INFG genotypes on the incidence of acute renal allograft rejection. *Mol. Biol. Rep.*, 2009; 36: 1621-1626
- [7] Bathgate A.J., Pravica V., Perrey C., Therapondos G., Plevris J.N., Hayes P.C., Hutchinson I.V.: The effect of polymorphisms in tumor necrosis factor-alpha, interleukin-10, and transforming growth factor-beta 1 genes in acute hepatic allograft rejection. *Transplantation*, 2000; 69: 1514-1517
- [8] Bidwell J., Keen L., Gallagher G., Kimberly R., Huizinga T., McDermott M.F., Oksenberg J., McNicholl J., Pociot F., Hardt C., D'Alfonso S.: Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases, supplement 1. *Genes Immun.*, 2001; 2: 61-70
- [9] Border W.A., Noble N.A.: Transforming growth factor- β . *Sci. Am. Sci. Med.*, 1995; 2: 2495-2508
- [10] Border W.A., Noble N.A.: Transforming growth factor β in tissue fibrosis. *N. Engl. J. Med.*, 1994; 331: 1286-1292
- [11] Bouma G., Crusius J.B., Oudkerk Pool M., Kolkman J.J., von Blomberg B.M., Kostense P.J., Giphart M.J., Schreuder G.M., Meuwissen S.G., Pena A.S.: Secretion of tumour necrosis factor alpha and lymphotoxin alpha in relation to polymorphisms in the TNF genes and HLA-DR alleles. Relevance for inflammatory bowel disease. *Scand. J. Immunol.*, 1996; 43: 456-463
- [12] Brabcova I., Petrasek J., Hribova P., Hyklova K., Bartosova K., Lacha J., Viklický O.: Genetic variability of major inflammatory mediators has no impact on the outcome of kidney transplantation. *Transplantation*, 2007; 84: 1037-1044
- [13] Breulmann B., Bantis C., Siekierka M., Blume C., Aker S., Kuhr N., Grabensee B., Ivens K.: Influence of cytokine genes polymorphisms on long-term outcome in renal transplantation. *Clin. Transplant.*, 2007; 21: 615-621
- [14] Bromberg J.S., Murphy B.: Routes to allograft survival. *J. Clin. Invest.*, 2001; 107: 797-798
- [15] Cartwright N.H., Demaine A.G., Hurlock N.J., McGonigle R.J., Rowe P.A., Shaw J.F., Szydlo R.M., Kaminski E.R.: Cytokine secretion in mixed lymphocyte culture: a prognostic indicator of renal allograft rejection in addition to HLA mismatching. *Transpl. Immunol.*, 2000; 8: 109-114
- [16] Cavet J., Dickinson A.M., Norden J., Taylor P.R., Jackson G.H., Middleton P.G.: Interferon- γ and interleukin-6 gene polymorphisms associate with graft-versus-host disease in HLA-matched sibling bone marrow transplantation. *Blood*, 2001; 98: 1594-1600

- [17] Crowley E., Kay R., Sillibourne J., Patel P., Hutchinson I., Woo P.: Polymorphic haplotypes of the interleukin 10 5' flanking region determine variable interleukin-10 transcription and are associated with particular phenotypes of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1999; 42: 1101–1108
- [18] Cuhaci B., Kumar M.S., Bloom R.D., Pratt B., Haussman G., Laskow D.A., Alidoost M., Grotkowski C., Cahill K., Butani L., Sturgill B.C., Pankewycz O.G.: Transforming growth factor- β levels in human allograft chronic fibrosis correlate with rate of decline in renal function. *Transplantation*, 1999; 68: 785–790
- [19] Dallman M.J.: Cytokines as mediators of organ graft rejection and tolerance. *Curr. Opin. Immunol.*, 1993; 5: 788–793
- [20] Derynck R., Rhee L., Chen E.Y., Van Tilburg A.: Intron-exon structure of the human transforming growth factor-beta precursor gene. *Nucleic Acids Res.*, 1987; 15: 3188–3189
- [21] Djmalali A., Premasathian N., Pirsch J.D.: Outcomes in kidney transplantation. *Semin. Nephrol.*, 2003; 23: 306–316
- [22] Dmitrienko S., Hoar D.I., Balshaw R., Keown P.A.: Immune response gene polymorphisms in renal transplant recipients. *Transplantation*, 2005; 80: 1773–1782
- [23] Drouot C., Shakhov A.N., Jongeneel C.V.: Enhancers and transcription factors controlling the inducibility of the tumor necrosis factor- α promoter in primary macrophages. *J. Immunol.*, 1991; 147: 1694–1700
- [24] Fernandes H., Koneru B., Fernandes N., Hameed M., Cohen M.C., Raveche E., Cohen S.: Investigation of promoter polymorphisms in the tumor necrosis factor- α and interleukin-10 genes in liver transplant patients. *Transplantation*, 2002; 73: 1886–1891
- [25] Fishman D., Faulds G., Jeffery R., Mohamed-Ali V., Yudkin J.S., Humphries S., Woo P.: The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J. Clin. Invest.*, 1998; 102: 1369–1376
- [26] Gellai M.: Physiological role of endothelin in cardiovascular and renal hemodynamics: studies in animals. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1997; 6: 64–68
- [27] Gendzekhadze K., Rivas-Vetencourt P., Montano R.F.: Risk of adverse post-transplant events after kidney allograft transplantation as predicted by CTLA-4 +49 and TNF- α -308 single nucleotide polymorphisms: a preliminary study. *Transpl. Immunol.*, 2006; 16: 194–199
- [28] George S., Turner D., Reynard M., Navarrete C., Rizvi I., Fernando O.N., Powis S.H., Moorhead J.F., Varghese Z.: Significance of cytokine gene polymorphism in renal transplantation. *Transplant. Proc.*, 2001; 33: 483–484
- [29] Granelli-Piperno A.: Lymphokine gene expression *in vivo* is inhibited by cyclosporin A. *J. Exp. Med.*, 1990; 171: 533–544
- [30] Grinyó J., Vanrenterghem Y., Nashan B., Vincenti F., Ekberg H., Lindpaintner K., Rashford M., Nasmyth-Miller C., Voulgari A., Spleiss O., Truman M., Essioux L.: Association of four DNA polymorphisms with acute rejection after kidney transplantation. *Transpl. Int.*, 2008; 21: 879–891
- [31] Hahn A.B., Kasten-Jolly J.C., Constantino D.M., Graffunder E., Singh T.P., Shen G.K., Conti D.J.: TNF- α , IL-6, IFN- γ , and IL-10 gene expression polymorphisms and the IL-4 receptor α -chain variant Q576R: effects on renal allograft outcome. *Transplantation*, 2001; 72: 660–665
- [32] Hajeer A.H., Hutchinson I.V.: Influence of TNF α gene polymorphisms on TNF α production and disease. *Hum. Immunol.*, 2001; 62: 1191–1199
- [33] Hallora P.F., Goes N.: IFN γ and its receptor. *Transpl. Sci.*, 1993; 7: 92–101
- [34] Heidenreich S., Lang D., Tepel M., Rahn K.H.: Monocyte activation for enhanced tumour necrosis factor- α and interleukin 6 production during chronic renal allograft rejection. *Transpl. Immunol.*, 1994; 2: 35–40
- [35] Heinrich P.C., Castell J.V., Andus T.: Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem. J.*, 1990; 265: 621–636
- [36] Hirano T.: Interleukin-6 and its relation to inflammation and disease. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1992; 62: S60–S65
- [37] Hoffmann S., Park J., Jacobson L.M., Muehrer R.J., Lorentzen D., Kleiner D., Becker Y.T., Hullett D.A., Mannon R., Kirk A.D., Becker B.N.: Donor genomics influence graft events: the effect of donor polymorphisms on acute rejection and chronic allograft nephropathy. *Kidney Int.*, 2004; 66: 1686–1693
- [38] Hoffmann S.C., Stanley E.M., Cox E.D., DiMercurio B.S., Koziol D.E., Harlan D.M., Kirk A.D., Blair P.J.: Ethnicity greatly influences cytokine gene polymorphism distribution. *Am. J. Transplant.*, 2002; 2: 560–567
- [39] Holweg C.T., Peeters A.M., Balk A.H., Uitterlinden A.G., Niesters H.G., Maat A.P., Weimar W., Baan C.C.: Recipient gene polymorphisms in the Th-1 cytokines IL-2 and IFN- γ in relation to acute rejection and graft vascular disease after clinical heart transplantation. *Transpl. Immunol.*, 2003; 11: 121–127
- [40] Huang D.R., Pirskanen R., Matell G., Lefvert A.K.: Tumor necrosis factor- α polymorphism and secretion in myasthenia gravis. *J. Neuroimmunol.*, 1999; 94: 165–171
- [41] Hutchinson I.V., Pravica V., Perrey C., Sinnott P.: Cytokine gene polymorphisms and relevance to forms of rejection. *Transplant. Proc.*, 1999; 31: 734–736
- [42] Hutchinson I.V., Pravica V., Sinnott P.J.: Genetic regulation of cytokine synthesis: consequences for acute and chronic organ allograft rejection. *Graft*, 1998; 1: 186–192
- [43] Jordan M., Otterness I.G., Ng R., Gessner A., Röllinghoff M., Beuscher H.U.: Neutralization of endogenous IL-6 suppresses induction of IL-1 receptor antagonist. *J. Immunol.*, 1995; 154: 4081–4090
- [44] Jordanides N., Eskdale J., Stuart R., Gallagher G.: Allele associations reveal four prominent haplotypes at the human interleukin-6 (IL-6) locus. *Genes Immun.*, 2000; 1: 451–455
- [45] Kamoun M.: Cellular and molecular parameters in human renal allograft rejection. *Clin. Biochem.*, 2001; 34: 29–34
- [46] Kopf M., Baumann H., Freer G., Freudenberger M., Lamers M., Kishimoto T., Zinkernagel R., Bluethmann H., Köhler G.: Impaired immune and acute-phase responses in interleukin-6-deficient mice. *Nature*, 1994; 368: 339–342
- [47] Kroeger K.M., Steer J.H., Joyce D.A., Abraham L.J.: Effects of stimulus and cell type on the expression of the -308 tumour necrosis factor promoter polymorphism. *Cytokine*, 2000; 12: 110–119
- [48] Kurzawski M., Pawlik A., Czerny B., Domański L., Rózański J., Drożdżik M.: Frequencies of the common promoter polymorphisms in cytokine genes in a Polish population. *Int. J. Immunogenet.*, 2005; 32: 285–291
- [49] Lacha J., Hribova P., Kotsch K., Brabcova I., Bartosova K., Volk H.D., Vitko S.: Effect of cytokines and chemokines (TGF- β , TNF- α , IL-6, IL-10, MCP-1, RANTES) gene polymorphisms in kidney recipients on posttransplantation outcome: influence of donor-recipient match. *Transplant. Proc.*, 2005; 37: 764–766
- [50] Lario S., Mendes D., Bescós M., Inigo P., Campos B., Alvarez R., Alcaraz A., Rivera-Fillat F., Campistol J.M.: Expression of transforming growth factor- β , and hypoxia-inducible factor-1 α in an experimental model of kidney transplantation. *Transplantation*, 2003; 75: 1647–1654
- [51] Ligeiro D., Sancho M.R., Papoila A., Barradinhas A.M., Almeida A., Calao S., Machado D., Nolasco F., Guerra J., Sampaio M.J., Trindade H.: Impact of donor and recipient cytokine genotypes on renal allograft outcome. *Transplant. Proc.*, 2004; 36: 827–829
- [52] Lin M.T., Storer B., Martin P.J., Tseng L.H., Gooley T., Chen P.J., Hansen J.A.: Relation of an interleukin-10 promoter polymorphism to graft-versus-host disease and survival after hematopoietic-cell transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 2003; 349: 2201–2210
- [53] Loucaidou M., Stichbury J., Lee J., Borrows R., Marshall S.E., McLean A.G., Cairns T., Griffith M., Hakim N., Palmer A., Papalois V., Welsh K., Taube D.: Cytokine polymorphisms do not influence acute rejection in renal transplantation under tacrolimus-based immunosuppression. *Transplant. Proc.*, 2005; 37: 1760–1761
- [54] Lyson K., McCann S.M.: The effect of interleukin-6 on pituitary hormone release *in vivo* and *in vitro*. *Neuroendocrinology*, 1991; 54: 262–266
- [55] Madge L.A., Pober J.S.: TNF signaling in vascular endothelial cells. *Exp. Mol. Pathol.*, 2001; 70: 317–325
- [56] Marder B., Schroppel B., Murphy B.: Genetic variability and transplantation. *Curr. Opin. Urol.*, 2003; 13: 81–89
- [57] Marshall S.E., McLaren A.J., Haldar N.A., Bunce M., Morris P.J., Welsh K.I.: The impact of recipient cytokine genotype on acute rejection after renal transplantation. *Transplantation*, 2000; 70: 1485–1491
- [58] Marshall S.E., McLaren A.J., McKinney E.F., Bird T.G., Haldar N.A., Bunce M., Morris P.J., Welsh K.I.: Donor cytokine genotype influences the development of acute rejection after renal transplantation. *Transplantation*, 2001; 71: 469–476
- [59] Mastorakos G., Chrousos G.P., Weber J.S.: Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1993; 77: 1690–1694
- [60] Matas A.J., Burke J.F. Jr., DeVault G.A. Jr., Monaco A., Pirsch J.D.: Chronic rejection. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1994; 4(Suppl.8): S23–S29

- [61] Maurer M., Kruse N., Giess R., Toyka K.V., Rieckmann P.: Genetic variation at position -1082 of the interleukin 10 (IL10) promoter and the outcome of multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.*, 2000; 104: 98–100
- [62] McLaughlin P.J., Aikawa A., Davies H.M., Ward R.G., Bakran A., Sells R.A., Johnson P.M.: Evaluation of sequential plasma and urinary tumor necrosis factor α levels in renal allograft recipients. *Transplantation*, 1991; 51: 1225–1229
- [63] Melk A., Henne T., Kollmar T., Strehlau J., Latta K., Offner G., Jhangri G.S., Ehrlich J.H., von Schnakenburg C.: Cytokine single nucleotide polymorphisms and intrarenal gene expression in chronic allograft nephropathy in children. *Kidney Int.*, 2003; 64: 314–320
- [64] Merville P., Lambert C., Durand I., Pouteil-Noble C., Touraine J.L., Berthoux F., Bancheau J.: High frequency of IL-10 secreting CD4+ graft-infiltrating T lymphocytes and promptly rejected kidney allografts. *Transplantation*, 1995; 59: 1113–1119
- [65] Moore K.W., de Waal Melefyt R., Coffman R.L., O'Garra A.: Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu. Rev. Immunol.*, 2001; 19: 683–765
- [66] Mosmann T.R., Sad S.: The expanding universe of T cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol. Today*, 1996; 17: 138–146
- [67] Müller-Steinhardt M., Fricke L., Müller B., Ebel B., Kirchner H., Härtel C.: Cooperative influence of the interleukin-6 promoter polymorphisms -597, -572 and -174 on long-term kidney allograft survival. *Am. J. Transplant.*, 2004; 4: 402–406
- [68] Müller-Steinhardt M., Härtel C., Müller B., Kirchner H., Fricke L.: The interleukin-6 -174 promoter polymorphism is associated with long-term kidney allograft survival. *Kidney Int.*, 2002; 62: 1824–1827
- [69] Mytilineos J., Laux G., Opelz G.: Relevance of IL10, TGF β , TNF α , and IL4R α gene polymorphisms in kidney transplantation: a collaborative transplant study report. *Am. J. Transplant.*, 2004; 4: 1684–1690
- [70] Nikolova P.N., Ivanova M.I., Mihailova S.M., Myhailova A.P., Baltadjieva D.N., Simeonov P.L., Paskalev E.K., Naumova E.J.: Cytokine gene polymorphism in kidney transplantation – impact of TGF- β , TNF- α and IL-6 on graft outcome. *Transpl. Immunol.*, 2008; 18: 344–348
- [71] Ochser S., Guo Z., Binswanger U., Knoflach A.: TGF- β gene expression in stable renal transplant recipients: influence of TGF- β gene polymorphism and immunosuppression. *Transplant. Proc.*, 2002; 34: 2901–2903
- [72] Pawlik A., Domanski L., Rozanski J., Florczak M., Dabrowska-Zamojcin E., Dutkiewicz G., Gawronska-Szklarz B.: IL-2 and TNF- α promoter polymorphisms in patients with acute kidney graft rejection. *Transplant. Proc.*, 2005; 37: 2041–2043
- [73] Pawlik A., Domański L., Różanski J., Florczak M., Wrześniewska J., Dutkiewicz G., Dąbrowska-Zamojcin E., Gawrońska-Szklarz B.: The cytokine gene polymorphisms in patients with chronic kidney graft rejection. *Transpl. Immunol.*, 2005; 14: 49–52
- [74] Perrella M.A., Patterson C., Tan L., Yet S.F., Hsieh C.M., Yoshizumi M., Lee M.E.: Suppression of interleukin-1 β -induced nitric-oxide synthase promoter/enhancer activity by transforming growth factor- β in vascular smooth muscle cells. Evidence for mechanisms other than NF- κ B. *J. Biol. Chem.*, 1996; 271: 13776–13780
- [75] Pelletier R., Pravica V., Perrey C., Xia D., Ferguson R.M., Hutchinson I., Orosz C.: Evidence for a genetic predisposition towards acute rejection after kidney and simultaneous kidney-pancreas transplantation. *Transplantation*, 2000; 70: 674–680
- [76] Poli F., Boschiero L., Giannoni F., Tonini M., Scalomagna M., Ancona G., Sirchia G.: Tumour necrosis factor- α gene polymorphism: implications in kidney transplantation. *Cytokine*, 2000; 12: 1778–1783
- [77] Poole K.L., Gibbs P.J., Evans P.R., Sadek S.A., Howell W.M.: Influence of patient and donor cytokine genotypes on renal allograft rejection: evidence from a single centre study. *Transpl. Immunol.*, 2001; 8: 259–265
- [78] Pravica V., Asderakis A., Perrey C., Hajeer A., Sinnott P.J., Hutchinson I.V.: *In vitro* production of IFN- γ correlates with CA repeat polymorphism in the human IFN- γ gene. *Eur. J. Immunogenet.*, 1999; 26: 1–3
- [79] Pravica V., Perrey C., Stevens A., Lee J.H., Hutchinson I.V.: A single nucleotide polymorphism in the first intron of the human IFN- γ gene: absolute correlation with a polymorphic CA microsatellite marker of high IFN- γ production. *Hum. Immunol.*, 2000; 61: 863–866
- [80] Ray A., LaForge K.S., Sehgal P.B.: On the mechanism for efficient repression of the interleukin-6 promoter by glucocorticoids: enhancer, TATA box, and RNA start site (Inr motif) occlusion. *Mol. Cell. Biol.*, 1990; 10: 5736–5746
- [81] Rees L.E., Wood N.A., Gillespie K.M., Lai K.N., Gaston K., Mathieson P.W.: The interleukin-10-1082 G/A polymorphism: allele frequency in different populations and functional significance. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2002; 59: 560–569
- [82] Rincón M., Anguita J., Nakamura T., Fikrig E., Flavell R.A.: Interleukin (IL)-6 directs the differentiation of IL-4-producing CD4+ T cells. *J. Exp. Med.*, 1997; 185: 461–469
- [83] Sahoo S., Kang S., Supran S., Saloman R., Wolfe H., Freeman R.B.: Tumor necrosis factor genetic polymorphisms correlate with infections after renal transplantation. *Transplantation*, 2000; 69: 880–884
- [84] Sankaran D., Asderakis A., Ashraf S., Roberts I.S., Short C.D., Dyer P.A., Sinnott P.J., Hutchinson I.V.: Cytokine gene polymorphisms predict acute graft rejection following renal transplantation. *Kidney Int.*, 1999; 56: 281–288
- [85] Sayegh M.H., Watschinger B., Carpenter C.B.: Mechanisms of T cell recognition of alloantigen. The role of peptides. *Transplantation*, 1994; 57: 1295–1302
- [86] Schindler R., Mancilla J., Endres S., Ghorbani R., Clark S.C., Dinarello C.A.: Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood*, 1990; 75: 40–47
- [87] Shin G.T., Khanna A., Ding R., Sharma V.K., Lagman M., Li B., Suthanthiran M.: *In vivo* expression of transforming growth factor- β in humans: stimulation by cyclosporine. *Transplantation*, 1998; 65: 313–318
- [88] Sigal N.H., Dumont F.J.: Cyclosporin A, FK-506, and rapamycin: pharmacologic probes of lymphocyte signal transduction. *Annu. Rev. Immunol.*, 1992; 10: 519–560
- [89] Steinke J.W., Berekzi E., Hagman J., Borish L.: Functional analysis of -571 IL-10 promoter polymorphism reveals a repressor element controlled by sp1. *J. Immunol.*, 2004; 173: 3215–3222
- [90] Suárez A., Castro P., Alonso R., Mozo L., Gutiérrez C.: Interindividual variations in constitutive interleukin-10 messenger RNA and protein levels and their association with genetic polymorphisms. *Transplantation*, 2003; 75: 711–717
- [91] Tagore A., Gonsalkorale W.M., Pravica V., Hajeer A.H., McMahon R., Whorwell P.J., Sinnott P.J., Hutchinson I.V.: Interleukin-10 (IL-10) genotypes in inflammatory bowel disease. *Tissue Antigens*, 1999; 54: 386–390
- [92] Tambur A.R., Ortel J.W., Ben-Ari Z., Shabtai E., Klein T., Michowiz R., Tur-Kaspa R., Mor E.: Role of cytokine gene polymorphism in hepatitis C recurrence and allograft rejection among liver transplant recipients. *Transplantation*, 2001; 71: 1475–1480
- [93] Terry C.F., Loukaci V., Green F.R.: Cooperative influence of genetic polymorphisms on interleukin 6 transcriptional regulation. *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 18138–18144
- [94] te Velde A.A., de Waal Malefijt R., Huijbens R.J., de Vries R.J., Figdor C.G.: IL-10 stimulates monocyte Fc γ R surface expression and cytotoxic activity. Distinct regulation of antibody-dependent cellular cytotoxicity by IFN- γ , IL-4, and IL-10. *J. Immunol.*, 1992; 149: 4048–4052
- [95] Thakkinian A., Dmitrienko S., Gerbase-Delima M., McDaniel D.O., Inigo P., Chow K.M., McEvoy M., Ingsathit A., Trevillian P., Barber W.H., Attia J.: Association between cytokine gene polymorphisms and outcomes in renal transplantation: a meta-analysis of individual patient data. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2008; 23: 3017–3023
- [96] Tilg H., Dinarello C.A., Mier J.W.: IL-6 and APPs: anti-inflammatory and immunosuppressive mediators. *Immunol. Today*, 1997; 18: 428–432
- [97] Tilg H., Trehu E., Atkins M.B., Dinarello C.A., Mier J.W.: Interleukin-6 (IL-6) as an anti-inflammatory cytokine: induction of circulating IL-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor p55. *Blood*, 1994; 83: 113–118
- [98] Tinkam K., Rush D., Hutchinson I., Dembinski I., Pravica V., Jeffery J., Nickerson P.: The relative importance of cytokine gene polymorphisms in the development of early and late acute rejection and six-month renal allograft pathology. *Transplantation*, 2005; 79: 836–841
- [99] Turner D., Grant S.C., Yonan N., Sheldon S., Dyer P.A., Sinnott P.J., Hutchinson I.V.: Cytokine gene polymorphism and heart transplant rejection. *Transplantation*, 1997; 64: 776–779
- [100] Turner D.M., Williams D.M., Sankaran D., Lazarus M., Sinnott P.J., Hutchinson I.V.: An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. *Eur. J. Immunogenet.*, 1997; 24: 1–8
- [101] Uboldi de Capei M., Dametto E., Fasano M.E., Messina M., Pratico L., Rendine S., Segoloni G., Curtioni E.S.: Cytokines and chronic rejection: a study in kidney transplant long-term survivors. *Transplantation*, 2004; 77: 548–552

- [102] Vanrenterghem Y.F.: Acute rejection and renal allograft outcome. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1995; 10(Suppl.1): 29–31
- [103] Warlé M.C., Farhan A., Metselaar H.J., Hop W.C., Perrey C., Zondervan P.E., Kap M., de Rave S., Kwekkeboom J., Ijzermans J.N., Tilanus H.W., Pravica V., Hutchinson I.V., Bouma G.J.: Cytokine gene polymorphisms and acute human liver graft rejection. *Liver Transpl.*, 2002; 8: 603–611
- [104] Weimer R., Mytilineos J., Feustel A., Preiss A., Daniel V., Grimm H., Wiesel M., Opelz G.: Mycophenolate mofetil-based immunosuppression and cytokine genotypes: effects on monokine secretion and antigen presentation in long-term renal transplant recipients. *Transplantation*, 2003; 75: 2090–2099
- [105] Weimer R., Zipperle S., Daniel V., Carl S., Staehler G., Opelz G.: Pretransplant CD4 helper function and interleukin 10 response predict risk of acute kidney graft rejection. *Transplantation*, 1996; 62: 1606–1614
- [106] Wilson A.G., Symons J.A., McDowell T.L., McDewitt H.O., Duff G.W.: Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997; 94: 3195–3199
- [107] Wramner L.G., Norrby J., Hahn-Zoric M., Ahlmén J., Börjesson P.A., Carlström J., Hytönen A.M., Olausson M., Hanson L.A., Padyukov L.: Impaired kidney graft survival is associated with the TNF- α genotype. *Transplantation*, 2004; 78: 117–121
- [108] Xing Z., Gaudie J., Cox G., Baumann H., Jordana M., Lei X.F., Achong M.K.: IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *J. Clin. Invest.*, 1998; 101: 311–320
- [109] Xu G.P., Sharma V.K., Li B., Bologna R., Li Y., Mouradian J., Wang J., Serur D., Rao V., Stenzel K.H., Suthanthiran M.: Intragraft expression of IL-10 messenger RNA: a novel correlate of renal allograft rejection. *Kidney Int.*, 1995; 48: 1504–1507
- [110] Zeisberg M., Strutz F., Müller G.A.: Renal fibrosis: an update. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2001; 10: 315–320

Autorzy deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.