

# 免疫抑制劑

李志元 蔡孟昆

國立台灣大學醫學院附設醫院外科

## 歷史簡介

回顧歷史，最早期抑制免疫力的嘗試，是在 1955 年在小鼠使用全身放射線照射後成功的進行骨髓以及皮膚移植。在 1960 年代早期，Sir Roy Calne 開始在動物實驗中使用 azathoprine 伴隨類固醇來作為免疫抑制劑獲得成功後，開始使用在人體使用。在 1980 年代早期 cyclosporine 開始應用在器官移植方面，立刻大幅提高移植腎臟的一年存活率到 80% 以上，在 1985 年，第一個單株抗體，OKT3，開始應用在臨床上作為抗排斥治療的引導劑以及用來治療急性排斥，到 1990 年代，很多醫學中心的腎臟移植一年存活率已經可以達到 90%。1990 年代早期，tacrolimus 開始被使用在器官移植上而得到可以和 cyclosporine 比擬的移植器官以及病人的存活率。接下來 mycophenolate mofetil 也被發現在同時伴隨 cyclosporine 及類固醇使用的情況下，比 azathoprine 更能有效降低急性排斥的發生率。1999 年 sirolimus 開始被引進使用在器官移植上，期望能藉由這個藥物來減少 cyclosporine 以及 tacrolimus 的腎毒性。隨著時代與研究的進步，免疫抑制劑的發展越來越多樣化，面對不同的情況，有更多不同的選擇可以使用[1]。

## 藥物簡介

### Corticosteroids

最早是在 1951 年由 Billingham 等人發表使用 cortisone acetate 可以延長兔子皮膚移植的存活時間[2]。此後，類固醇一直在器官移植扮演著重要的角色，其作用的機轉相當的廣泛且複雜，可以抑制 T 淋巴球的分裂及產生 interleukin-2[3]，此外，也有研究報告類固醇可以抑制巨噬細胞 interleukin-1 以及 interleukin-6 的基因表現[4,5]。當類固醇進入細胞後，在細胞質和受體結合後形成 steroid-receptor complex，然後進入細胞核內和一段稱為 glucocorticoid response elements 的基因結合，進而阻斷一些細胞激素的轉錄。高劑量的類固醇常用來治療急性排斥。類固醇使用在兒童會引起生長遲緩，因此在許可的情形下，儘早減少並停止類固醇的使用。

### Calcineurin Inhibitors (CNI)

雖然 cyclosporine 跟 tacrolimus 這兩個藥物結構不同，但是因為作用機轉類似，經常被通稱為 CNI。這兩個藥物在和細胞內的蛋白 immunophilin 結合後(cyclosporine 和 cyclophilin 結合而 tacrolimus 和 FK-binding protein 結合)，抑制 calcineurin 的磷酸酶的功能，使得 T 淋巴球受體(T cell receptor)活化後信號傳遞的路徑受阻，影響細胞激素(cytokine) Interleukin-2 的轉錄以及分泌。cyclosporine 和 tacrolimus 兩個藥物也有著類似的副作用，例如腎毒性以及引起 hemolytic-uremic syndrome 的可能。不過，

Title: Immunosuppressant

Authors: Chih-Yuan Lee, Meng-Kun Tsai; Department of Surgery, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan

Key Words: immunosuppressant

cyclosporine 比較會引起多毛症、牙齦增生以及高血脂的問題，而 tacrolimus 和移植後糖尿病比較有相關。一些研究指出在器官移植使用 tacrolimus 比使用 cyclosporine 有較低的急性排斥發生率[6,7]以及較好的移植腎臟功能[8,9]。不過，和 cyclosporine 相比，使用 tacrolimus 可能會伴隨著較高的 BK-related polyomavirus nephropathy 發生率[8]。Tacrolimus 目前在發展延緩藥物釋放速率的劑型，可以一天只服用一次。cyclosporine 的使用會增加 transforming growth factor(TGF)-beta 的表現，TGF-beta 除了可以抑制淋巴球分泌 Interleukin-2 之外，可能會在移植的腎臟引起組織纖維化(interstitial fibrosis)，這種纖維化也是 calcineurin inhibitor(CNI)引起腎毒性的特徵之一 [10,11]。TGF-beta 可能也和 cyclosporine 引起的牙齦增生有關[12,13]。

### **Mammalian Target-of-Rapamycin (mTOR)**

#### **Inhibitors**

Sirolimus 和 everolimus 這兩個藥物在和 FK-binding protein 結合以後，可以抑制 mTOR 進而阻止因 interleukin-2 引起的淋巴球活化訊息傳導及細胞分裂。Sirolimus 於 1999 年引進美國以來，作為免疫抑制劑最被注意的就是沒有腎毒性以及可以減少 CNI 的使用量甚至取代 CNI[14]。Sirolimus 單獨使用時沒有甚毒性，但是當 sirolimus 和 cyclosporine 併用時會有交互作用，兩者的血液中濃度都會增加[15,16]，可能會增加 CNI 的腎毒性[17]，這樣的藥物交互作用被歸因於這兩個藥物都在肝臟競爭同一個代謝系統的酵素 cytochrome P450 3A4，因此當 sirolimus 和 CNI 合併使用時，必須考慮將 CNI 的使用劑量減少。Everolimus 尚未在美國上市但已在歐洲上市，其作用機轉和 sirolimus 類似，但半衰期比 sirolimus 短。除了作為免疫抑制劑之外，近來這一類藥物最被注意的就是它們抑制腫瘤增生的潛力[18]。這種抑制腫瘤增生的能力，可能和抑制 vascular endothelial growth factor (VEGF)的表現有關。除此之外，使用 sirolimus 塗佈的冠狀動脈支架(sirolimus-eluting stent)可以減少因內皮增生造成的冠狀動脈再阻塞[19,20]，相對的，可能

基於類似的機轉，這一類的藥物也會延緩組織纖維化以及傷口的愈合。使用 sirolimus 可能會使 cyclosporine 引起的高膽固醇以及使用類固醇引起的高三酸甘油酯更惡化[21]，這可能和 sirolimus 會抑制 lipoprotein lipase 或是阻礙脂肪細胞吸收代謝脂肪酸有關。

### **Inosine Monophosphate Dehydrogenase**

#### **Inhibitors**

使用抑制 purine 合成來抑制免疫反應的概念來自於一些觀察發現，如果先天上 de novo purine 合成的途徑受損而 purine salvage pathway 完整的話，會造成免疫缺損卻不會影響到其他器官 [22,23]。Mycophenolic acid 可以藉由阻斷 inosine monophosphate dehydrogenase 來阻斷細胞 purine 的 de novo 合成，這樣可以選擇性的阻斷淋巴球的增生而對正常細胞只有極小的影響，因為正常細胞可以經由 salvage pathway 取得需要的 purine。Mycophenolate mofetil 可以在消化吸收以後釋放出 mycophenolic acid。在動物實驗中發現 mycophenolic acid 可以抑制小鼠產生對抗羊的紅血球的抗體[24]，在大鼠的主動脈移植實驗可以抑制內皮層增厚[25]。在一些大規模的研究發現在和 cyclosporine 併用的情形下，mycophenolate mofetil 比 azathioprine 更能有效的降低排斥反應的發生率[26,27]。在一些研究指出，長期使用 mycophenolate mofetil 可以減少排斥的發生率[28,29]。2004 年開始引進腸衣錠包裹的 mycophenolic acid[30]，作為除了 mycophenolate mofetil 的另一種選擇，可是目前尚無大規模的試驗證實腸衣錠包裹的 mycophenolic acid 比較不會引起消化道不適。

### **Dihydroorotate Dehydrogenase Inhibitors**

Dihydroorotate dehydrogenase 是 pyrimidine 合成的過程中，一個關鍵的酵素。FK778 可以抑制 dihydroorotate dehydrogenase 同時也可以抑制 T cell receptor/CD3-activated tyrosine kinase。在動物以及體外試驗，FK778 可以抑制急性排斥，同時表現出有對抗病毒的效果[31,32]。不過在美國及歐洲進行第二階段臨床試驗的時候，發展

FK778 的公司於 2006 年 6 月決定終止發展這個藥物在移植的應用。

### FTY720

FTY720 是一種從黴菌衍生來 sphingosine 的衍生物。在經過磷酸化以後，FTY720 可以和淋巴球的 sphingosine-1-phosphate receptor 結合而促使淋巴球黏附在淋巴節裡，阻止淋巴球往移植的器官移動。雖然說整體的藥物毒性不高，但是和 cyclosporine 以及類固醇併用在腎臟移植第二期的臨床試驗的時候發現，可能會引起可逆性的心跳變慢[33,34]。在腎臟移植病人身上和使用 mycophenolate mofetil 相比，使用 FTY720 似乎有較高的比例發生 macular edema [35]。由於這些潛在的副作用，目前已停止在腎臟移植上的試驗。

### Costimulatory Blocker

目前的研究顯示操控 T 淋巴球的 costimulatory pathway 可能可以引起對於捐贈器官的 tolerance[36, 37]。要使 T 淋巴球活化需要要有兩個主要的刺激訊號：T-cell receptor 的刺激訊號以及 costimulatory pathway 的刺激。目前研究比較多的 costimulatory pathway 包括 CD28：CD80、CD86 以及 CD154：CD40 兩個路徑。cytotoxic-T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) 是 CD28 的類似蛋白，可以和 CD80、CD86 結合而阻斷 CD28：CD80、CD86 這一個 costimulatory pathway。LEA29Y 是第二代的 CTLA-4 和免疫球蛋白 IgG 的 Fc 部分的融合重組蛋白，可以和 CD80、CD86 結合。第二期臨床試驗顯示在腎臟移植病人合併使用 mycophenolate mofetil、類固醇以及 anti-CD25 單株抗體，重複的使用此一蛋白製劑的療效可以和使用 cyclosporine 比擬。Anti-CD154 抗體也曾被發展來阻斷 CD154：CD40 這一個 costimulatory pathway，由於此一抗體可能會引起血栓的併發症[38, 39]，基於安全的考量，關於 anti-CD154 的抗體實驗已被暫停。

## 抗體製劑

### Anti-CD3

CD3 是 T 淋巴球上 T-cell receptor 的一部分。Anti-CD3 的單株抗體，Muromonab CD3(Orthoclone OKT3，簡稱 OKT3)，是來自於小鼠的 plasmacytoma cell 和產生 anti-CD3 抗體的小鼠脾臟細胞融合的融合細胞瘤(hybridoma)所產生的單株抗體，屬於 IgG2a。OKT3 可以和 T 淋巴球 CD3 結合，施打以後可以很快的減少血液中 CD3(+)的 T 淋巴球，可以有效的治療急性排斥[40]，大約可以維持 14 天的效果，之後人體內會產生對抗小鼠 IgG 的抗體，中和 OKT3 而使這一個單株抗體失去功能。OKT3 和 CD3 結合以後，很可能會引發 T 淋巴球釋放 cytokine 而引起有生命危險的 cytokine-release syndrome。曾有人發展 humanized anti-CD3 單株抗體[41]，希望能避免 OKT3 可能引起的 cytokine-release syndrome 並延長此一單株抗體在人體內的半衰期，但是因為發現這一個 humanized anti-CD3 單株抗體可能會造成胰臟 beta 細胞受損而引發糖尿病，此一臨床試驗已被終止[42]。

### Anti-CD25

CD25 是 T 淋巴球被刺激活化以後，表現在細胞表面 interleukin-2 受體的 alpha 鏈，可以大幅增加受體對於 interleukin-2 的親和力。由於 CD25 只表現在被活化的 T 淋巴球上，因此這一類 anti-CD25 單株抗體是選擇性較高的抗體製劑，只作用在被活化的 T 淋巴球上。當 anti-CD25 單株抗體和 CD25 結合以後，可以阻斷 interleukin-2 跟 T 淋巴球結合後引起的免疫反應。此外，當 anti-CD25 抗體和 CD25 結合以後並不會引起淋巴球放出細胞激素，不會引發 cytokine release syndrome。Basiliximab 及 Daclizumab 這兩個單株抗體是以人類的 IgG1 為主幹，Basiliximab 這個抗體的 variable region 是來自於小鼠而 constant region 是來自於人的 IgG1，形成在結構上有 75%是人類的而 25%是小鼠的 chimerism，而 Daclizumab 只有大約 10%在辨識抗原的關鍵序列是來自於小鼠的基因，其他 90%和人類的 IgG1 結構類似，這樣的結構被稱為 humanized。這樣的人類化設計可以減少人類

對於這類的抗體製劑產生的免疫反應，跟 OKT3 相比也可以有較長的體內半衰期，效期大約可達六個月[43, 44]。這些 anti-CD25 單株抗體已經被廣泛的應用在器官移植作為 induction 的藥物，可以減少急性排斥的發生率[44, 45]。必須要注意的是，這類的抗體是設計來使用在“預防”急性排斥的發生，而不是用來“治療”急性排斥。

#### Anti-CD52

Alemtuzumab 是一個 humanized 的 anti-CD52 單株抗體，可以大量的減少體內淋巴球的數目。目前被核准使用在淋巴球性白血病。在一個小規模的研究指出使用 anti-CD52 可能可以造成接近 tolerance 的狀態 (prope tolerance)[46]，但稍後的研究並不支持 anti-CD52 可能可以造成 tolerance 的假說[47]。在一些用於腎臟移植的臨床試驗發現使用 Alemtuzumab 作為移植前的 induction 似乎有比較高的急性排斥發生率[48,49]。

#### Anti-CD20

Rituximab 是 anti-CD20 的單株抗體，可以除去體內大多數的 B 淋巴球，目前被核准使用在 non-Hodgkin's B 細胞淋巴癌以及 post-transplantation lymphoproliferative disease。雖然此一 anti-CD20 單株抗體無法除去體內的 plasma cell，但大部分的 plasma cell 生命週期並不長，必須依賴 CD20(+)的細胞來補充。因此這一個 anti-CD20 單株抗體目前也有被應用在器官移植時阻止抗體反應以及用來治療抗體引起的移植器官排斥反應[50]，以及用在手術前降低體內已形成的抗體。

### 發展中的新藥物

Janus kinase 3 (JAK3)是一個和 cytokine 受體訊號傳遞有關的 tyrosine kinase，它和 interleukin-2, 4, 7, 9, 15 以及 21 有關。JAK3 的抑制劑，CP-690, 550，是由化學物資料庫裡篩選出來的，在大鼠身上可以延長移植心臟的存活天數[51]。

### 結語

由於有多種作用於不同機轉的免疫抑制藥物可以選擇，因此目前的免疫抑制劑的使用傾向於使用多種藥物的組合來達到目標療效，並且避免單一藥物引起的副作用。傳統的免疫抑制配方通常包含了 CNI、類固醇，以及其他輔助的藥物。目前發展的方向傾向於使用其他輔助的藥物來減少 CNI 的使用量，藉此來避免 CNI 的腎毒性的副作用，同時也傾向於在移植器官功能穩定以後，減少甚至停止類固醇的使用。不過由於每個人體質的差異性，藥物的選擇以及使用常常需要因人而異，因個人體質而量身訂做適合的免疫抑制劑配方也是未來的發展的重點。

### 推薦讀物

1. Kuss R, Bourget P: An Illustrated History of Organ Transplantation. Rueil-Malmaison: Sandoz, 1992.
2. Billingham RE, Krohn PL, Medawar PB: Effect of locally applied cortisone acetate on survival of skin homografts in rabbits. *British Med J* 1951;2:1049-53.
3. Cupps TR, Fauci AS: Corticosteroid-mediated immunoregulation in man. *Immunological Reviews* 1982.
4. Knudsen PJ, Dinarello CA, Strom TB: Glucocorticoids inhibit transcriptional and post-transcriptional expression of interleukin 1 in U937 cells. *J Immunology* 1987;139: 4129-34.
5. Zanker B, Walz G, Wieder KJ, et al: Evidence that glucocorticosteroids block expression of the human interleukin-6 gene by accessory cells. *Transplantation* 1990;49:183-5.
6. The U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group: A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. *N Engl J Med* 1994; 331:1110-5.

7. European FK506 Multicentre Liver Study Group: Randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. *Lancet* 1994;344:423-8.
8. Meier-Kriesche HU, Kaplan B: Cyclosporine microemulsion and tacrolimus are associated with decreased chronic allograft failure and improved long-term graft survival as compared with Sandimmune. *Am J Transplant* 2002;2:100-4.
9. Kaplan B, Schold JD, Meier-Kriesche H-U: Long-Term Graft Survival with Neoral and Tacrolimus: A Paired Kidney Analysis. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2980-4.
10. Pribylova-Hribova P, Kotsch K, Lodererova A, et al: TGF-beta1 mRNA upregulation influences chronic renal allograft dysfunction. *Kidney Int* 2006; 69:1872-9.
11. Ozdemir BH, Ozdemir FN, Demirhan B, et al: TGF-beta1 expression in renal allograft rejection and cyclosporine A toxicity. *Transplantation* 2005;80:1681-5.
12. Radwan-Oczko M, Boratynska M, Zietek M, et al: The relationship of transforming growth factor-beta1 gene polymorphism, its plasma level, and gingival overgrowth in renal transplant recipients receiving different immunosuppressive regimens. *J Periodontol* 2006; 77: 865-73.
13. Stefanidou V, Liakopoulos V, Eleftheriadis T, et al: Expression of Transforming Growth Factor-beta Receptor II mRNA in Cyclosporine-Induced Gingival Overgrowth. *Transplant Proc* 2006;38: 2905-8.
14. Tsai MK, Chueh SC, Hu RH, et al: Effect of sirolimus in combination with low-dose cyclosporine and steroids on acute renal allograft rejection. *J Formos Med Assoc* 2003;102: 91-6.
15. Stepkowski SM, Napoli KL, Wang ME, et al: Effects of the pharmacokinetic interaction between orally administered sirolimus and cyclosporine on the synergistic prolongation of heart allograft survival in rats. *Transplantation* 1996;62: 986-94.
16. Lee CY, Tsai MK, Hu RH, et al: Linear correlation between sirolimus and cyclosporine trough levels in renal transplant patients. *Transplantation Proc* 2003; 35: 238-9.
17. MacDonald AS; Rapamune Global Study Group: A worldwide, phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts. *Transplantation* 2001;71:271-80.
18. Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M, et al: Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med* 2002;8:128-35.
19. Morice MC SP, Sousa JE, Fajadet J, et al: A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346:1773-80.
20. Moses JW, Nikolsky E, Mehran R, et al: Safety and efficacy of the 2.25-mm Sirolimus-Eluting Bx Velocity Stent in the treatment of patients with De Novo native coronary artery lesions: the SIRIUS 2.25 Trial. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1455-60.
21. Murgia MG, Jordan S, Kahan BD: The side effect profile of sirolimus: a phase I study in quiescent cyclosporine-prednisone-treated renal transplant patients. *Kidney Int* 1996; 49: 209-16.
22. Giblett ER, Anderson JE, Cohen F, et al: Adenosine-deaminase deficiency in two patients with severely impaired cellular

- immunity. *Lancet* 1972; 2:1067-9.
23. Allison AC, Hovi T, Watts RW, et al: Immunological observations on patients with Lesch-Nyhan syndrome, and on the role of de-novo purine synthesis in lymphocyte transformation. *Lancet* 1975;2:1179-83.
  24. Eugui EM, Mirkovich A, Allison AC: Lymphocyte-selective antiproliferative and immunosuppressive effects of mycophenolic acid in mice. *Scand J Immunol* 1991;33:175-83.
  25. Steele DM, Hullett DA, Bechstein WO, et al: Effects of immunosuppressive therapy on the rat aortic allograft model. *Transplantation Proc* 1993;25:754-5.
  26. Sollinger HW: Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 1995;60: 225-32.
  27. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group: Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 1995; 345(8961): 1321-25.
  28. Fulton B, Markham A: Mycophenolate mofetil. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in renal transplantation. *Drugs* 1996; 51:278-98.
  29. Meier-Kriesche HU, Steffen BJ, Hochberg AM, et al: Long-term use of mycophenolate mofetil is associated with a reduction in the incidence and risk of late rejection. *Am J Transplantation* 2003;3:68-73.
  30. Gabardi S, Tran JL, Clarkson MR: Enteric-coated mycophenolate sodium. *Annals Pharmacotherapy* 2003; 37:1685-93.
  31. Hardinger KL, Wang CD, Schnitzler MA, et al: Prospective, pilot, open-label, short-term study of conversion to leflunomide reverses chronic renal allograft dysfunction. *Am J Transplantation* 2002;2: 867-71.
  32. Vanrenterghem Y, van Hooff JP, Klinger M, et al: The effects of FK778 in combination with tacrolimus and steroids: a phase II multicenter study in renal transplant patients. *Transplantation* 2004;78: 9-14.
  33. Budde K, Schmouder RL, Brunkhorst R, et al: First human trial of FTY720, a novel immunomodulator, in stable renal transplant patients. *J Am Society Nephrol* 2002;13: 1073-83.
  34. Tedesco-Silva H, Mourad G KB, Boira JG, et al: FTY720, a novel immunomodulator: efficacy and safety results from the first phase 2A study in de novo renal transplantation. *Transplantation* 2005; 79:1553-60.
  35. Salvadori M, Budde K, Charpentier B, et al: FTY720 versus MMF with cyclosporine in de novo renal transplantation: A 1-year, randomized controlled trial in Europe and Australasia. *Am J Transplant* 2006: Epub ahead of print.
  36. Tsai MK, Ho HN, Chien HF, et al: The role of B7 ligands (CD80 and CD86) in CD152-mediated allograft tolerance: a crosscheck hypothesis. *Transplantation* 2004; 77:48-54.
  37. Tsai MK, Ho HN, Chien HF, et al: Multiple negative feedbacks on CD152 expression in allograft tolerance. *Transplantation* 2005;79: 174-81.
  38. Kawai T, Andrews D, Colvin RB, Sachs DH, Cosimi AB: Thromboembolic complications after treatment with monoclonal antibody against CD40 ligand. *Nat Med* 2000;6: 114.
  39. Knosalla C, Gollackner B, Cooper DK: Anti-CD154 monoclonal antibody and thromboembolism revisited. *Transplantation* 2002;74:416-7.
  40. Ortho Multicenter Transplant Study Group: A

- randomized clinical trial of OKT3 monoclonal antibody for acute rejection of cadaveric renal transplants. *N Engl J Med* 1985;313: 337-42.
41. Norman D, Vincenti F, de Mattos AM, et al: Phase I trial of HuM291, a humanized anti-CD3 antibody, in patients receiving renal allografts from living donors. *Transplantation* 2000;70:1707-12.
42. Herold KC, Hagopian W, Auger JA, et al: Anti-CD3 monoclonal antibody in new-onset type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002; 346:1692-8.
43. Nashan B, Moore R, Amlot P, et al: Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. *Lancet* 1997; 350: 1193-8.
44. Vincenti F, Kirkman R, Light S, et al: Interleukin-2-receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. *N Engl J Med* 1998;338: 161-5.
45. Chu SH, Chiang YJ, Huang CC, et al: Use of simulect can reduce the incidence of acute rejection and demonstrates with superior 3-year patient and graft survival rates in renal transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36: 2108-9.
46. Calne R, Friend P, Moffatt S, et al: Prope tolerance, perioperative campath 1H, and low-dose cyclosporin monotherapy in renal allograft recipients. *Lancet* 1998;351:1701-2.
47. Kirk AD, Hale DA, Mannon RB, et al: Results from a human renal allograft tolerance trial evaluating the humanized CD52-specific monoclonal antibody alemtuzumab (CAMPATH-1H). *Transplantation* 2003;76: 120-9.
48. Knechtle SJ PJ, H Fechner J Jr, Becker BN, et al: Campath-1H induction plus rapamycin monotherapy for renal transplantation: results of a pilot study. *Am J Transplant* 2003;3:722-30.
49. Tan HP, Kaczorowski DJ, Basu A, et al: Living donor renal transplantation using alemtuzumab induction and tacrolimus monotherapy. *Am J Transplant* 2006;6: 2409-17.
50. Becker YT, Becker BN, Pirsch JD, et al: Rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection. *Am J Transplant* 2004;4: 996-1001.
51. Behbod F, Erwin-Cohen RA, Wang M-E: Concomitant inhibition of Janus kinase 3 and calcineurin-dependent signalling pathways synergistically prolongs the survival of rat heart allografts. *J Immunol* 2001;166: 3724-32.

