

Rekurrens betegségek májátültetés után

Doktori értekezés

Dr. Gelley Fanni

Semmelweis Egyetem

Patológiai Tudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Nemes Balázs, egyetemi docens, Ph.D.

Dr. Kiss András, egyetemi docens, Ph.D.

Hivatalos bírálók: Dr. Gasztonyi Beáta, osztályvezető főorvos, Ph.D.

Dr. Czegle Ibolya, egyetemi tanársegéd, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Wéber György, egyetemi tanár, Ph.D.

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Mihály Emese, egyetemi adjunktus, Ph.D.

Dr. Gyökeres Tibor, részlegvezető főorvos, Ph.D.

Budapest

2014

Tartalomjegyzék

1. Rövidítések jegyzéke	3
2. Bevezetés	8
2.1. Általános megfontolások	8
2.2. Hepatitis C vírus kiújulása májátültetés után	12
2.3. C vírus fertőzés molekulárbiológiai alapjai, microRNS-ek szerepe	14
2.4. Primer Sclerotizáló Cholangitis és gyulladásos bélbetegség májátültetés után	15
2.5. Hepatocelluláris carcinoma kiújulása májátültetés után	17
3. Célkitűzések	19
4. Módszerek	21
4.1. Fogalomtár	21
4.2. Retrospektív kutatások során alkalmazott vizsgálati módszerek	23
4.2.1. Hepatitis C vírus és májátültetés	24
4.2.1.1. HCV kiújulás az elmúlt tíz évben	24
4.2.1.2. Marginális donorok szerepe a HCV kiújulásban	25
4.2.1.3. Recipiens tényezők szerepe a HCV kiújulásban: NODAT	26
4.2.2. Primer Sclerotizáló Cholangitis és májátültetés	26
4.2.2.1. Rekurrens PSC májátültetés után	26
4.2.2.2. Gyulladásos bélbetegség és májátültetés PSC-s betegek körében	27
4.2.3. Hepatocelluláris carcinoma és májátültetés	28
4.3. Hepatikus microRNS expresszió vizsgálata HCV pozitív májátültetett betegekben az antivirális kezelés előtt és után	29
4.3.1. Vizsgált betegek és mintagyűjtés	29
4.3.2. Antivirális kezelés és kezelésre adott válasz	30
4.3.3. MicroRNS target predikció	30
4.3.4. RNS izolálás és RTqPCR	31
4.4. Statisztikai feldolgozás	32
5. Eredmények	33
5.1. Hepatitis C vírus májátültetés után	33
5.1.1. HCV kiújulása májátültetés után: az elmúlt tíz év tapasztalatai	33
5.1.2. Marginális (ECD) donorok szerepe a HCV kiújulásban	39
5.1.3. NODAT kialakulása, összefüggések a C vírus kiújulással	43

5.1.4. Hepatikus microRNS expresszió vizsgálata az antivirális kezelés előtt és után HCV pozitív májátültetett betegekben	49
5.2. Primer Sclerotizáló Cholangitis és gyulladásos bélbetegség májátültetés után	55
5.2.1. PSC kiújulása májátültetés után	55
5.2.2. Gyulladásos bélbetegség májátültetés előtt és után PSC-s betegekben	60
5.3. Hepatocelluláris carcinoma és májátültetés	64
6. Megbeszélés	68
6.1. Hepatitis C vírus fertőzés és májátültetés	68
6.1.1. Epidemiológiai, virológiai jellemzők	68
6.1.2. A C vírus sejtbelépése, microRNS-ek szerepe	71
6.1.3. Immunológiai vonatkozások	78
6.1.4. HCV pozitív betegek utánkövetése májátültetést követően	81
6.1.5. Korai víruskiújulás, rosszabb prognózis kockázati tényezői	83
6.1.6. Antivirális kezelés, kezelésre adott válasz	88
6.2. Primer Sclerotizáló Cholangitis és gyulladásos bélbetegség májátültetés után	90
6.3. Hepatocelluláris carcinoma és májátültetés	96
7. Következtetések	99
8. Összefoglalás	101
9. Angol nyelvű összefoglalás	102
10. Irodalomjegyzék	103
11. Saját publikációk jegyzéke	129
12. Köszönetnyilvánítás	131

1. Rövidítések jegyzéke

AIH	autoimmun hepatitis
ALD	alkoholos eredetű májbetegség (Alcoholic Liver Disease)
AMA	antimitochondriális autoantitest
ANA	anti-nukleáris autoantitest
ANCA	antineutrophil cytoplazmatikus autoantitest
ASA	acetylszalicilsav
BCLC	Barcelona-Clinic Liver Cancer klasszifikáció
BMI	testtömeg index (Body Mass Index)
CCC	cholangiocelluláris carcinoma
CCL-25	Kemokin (C-C) ligand 25
CCR-9	Kemokin (C-C) receptor 9
CIT	hideg iszkémiás idő (cold ischaemic time)
CLDN-1	claudin-1
CMV	cytomegalovírus
CRC	colorectális carcinoma
CROSS	crossclamp májátültetés
CS	kortikoszteroid
CU	colitis ulcerosa
CyA	cyclosporin A
DC	dendritikus sejt (dendritic cell)
DCD	„szívmegállás utáni donor” (donation after cardiac death)
DC-SIGN	dendritic cell-specific intracellular adhesion molecule-3-grabbing non-integrin
DM	diabétesz mellitusz
ECD	kiterjesztett donor kritériumok (extended criteria donor)
ELTR	European Liver Transplant Registry
ER	endoplazmatikus retikulum
ERCP	endoszkópos retrográd cholangiopancreatográfia
ESOT	European Society for Organ Transplantation

ETR	kezelés végi vírusválasz (end-of-therapy response)
EVR	korai vírusválasz (early virological response)
FFP	friss fagyasztott plazma
FGF	fibroblast growth factor
GAG	glükózaminoglikán
GGT	gamma-glutamil-transzferáz
GOT	glutaminsav-oxálecetsav-transzamináz (=AST)
GPT	glutaminsav-piroszőlősav-transzamináz (=ALT)
GTP	guanozin-trifoszfát
HAES	hydroxyethyl keményítő (kolloid)
HAI	histological activity index
HAS	artéria hepatica sztenózis (hepatic artery stenosis)
HAT	artéria hepatica thrombózis (hepatic artery thrombosis)
HBIG	Hepatitis B Immune Globulin
HBV	hepatitis B vírus
HCC	hepatocelluláris carcinoma
HCV	hepatitis C vírus
HCVcc	sejtkultúrában termelt HCV
HCV Lp	HCV szerű particulum
HCVpp	HCV pseudopartikulum
HDL	high density lipoprotein
HIV	human immunodeficiency virus
HLA	human leukocyte antigene
HOMA	homeostasis modell assesment
HRS	hepatorenális szindróma
HSC	hepatikus stellata sejtek
HTK	donorszerv perfúziós oldat: histidine-tryptophan-ketoglutarate
IBD	gyulladásos bélbetegség (inflammatory bowel disease)
IDDM	inzulin-dependens diabétesz mellitusz

IFG	csökkent glukóztolerancia (impaired fasting glucose)
IFN	interferon
IFN/RBV	interferon- α és ribavirin kombinált terápia
IPF	kezdeti csökkent graft működési zavar (initial poor function)
IR	inzulin rezisztencia
IRES	internal ribosome entry site
IRS	insuline receptor substrate
ISG	interferon stimulated gene
ITO	intenzív terápiás osztály
LDL	low density lipoprotein
LDL-R	low density lipoprotein receptor
LEL	large extracellular loop
LPS	lipopolyszacharid
L-SIGN	liver-specific intracellular adhaesion molecule-3-grabbing non-integrin
MadCAM-1	Mucosal addressin cell adhesion molecule-1
MELD	Model for End-stage Liver Disease
miR	microRNS
MMF	mycofenolate-mofetil
MOF	sokszervi elégtelenség (multiorgan failure)
MRCP	mágneses rezonancia cholangiopancreatográfia
MSF-1	Migration Stimulating Factor 1
mTOR	mammalian target of rapamycine
NAFLD	nem alkoholos zsírmáj (non alcoholic fatty liver disease)
NASH	nem alkoholos steatohepatitis (non alcoholic steatohepatitis)
NF κ B	nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NIDDM	nem inzulin-dependens diabétesz mellitusz
NISCH	neonatal ichthyosis and sclerosing cholangitis
NK	természetes ölő (natural killer) sejt
NODAT	new onset diabetes mellitus (poszttranszplantációs diabetes mellitus)

NR	non responder
OCLN	occludin
OLT	orthotopikus májátültetés (orthotopic liver transplantation)
OGTT	orális glukóz tolerancia teszt
ORF	open reading frame
PB	piggyback májátültetés
PBC	primer biliáris cirrózis
PCR	polimeráz láncreakció (polymerase chain reaction)
PNF	elsődleges graft működés zavar (primary non-function)
PPAR- α	Peroxisome proliferator-activated receptor alpha
PSC	primer sclerotizáló cholangitis
PSC-IBD	PSC asszociált gyulladásos bélbetegség
PTLD	poszttranszplantációs limfoproliferatív betegség
PVT	véna portae thrombosis (portal vein thrombosis)
RBV	ribavirin
RFA	radiofrekvenciás abláció
RNS	ribonukleinsav
RVR	rapid vírusválasz (rapid virological response)
SAV	subarachnoidealis vérzés
SBC	secunder biliaris cirrózis
SCD	standard criteria donor
SEL	small extracellular loop
SMA	simaizom ellenes autoantitest (smoothe muscle autoantibody)
SR-B1	scavenger receptor B 1
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
SVR	tartós vírusmentesség (sustained virological response)
TAC	tacrolimus
TACE	transz arteriális chemoembolizáció
TDM	tranziens diabétesz mellitusz

TGR-5	G protein-coupled bile acid receptor 1
TJ	sejtkapcsoló struktúra (tight junction)
TNF- α	tumor necrosis factor- α
UCSF	University of California in San Francisco
UDCA	ursodeoxikólsav
UH	ultrahang
UNOS	United Network for Organ SharingUPR
UPR	unfolded protein response
UTR	nem transzlálódó régió (untranslated region)
UW	donorszerv perfúziós oldat: University of Wisconsin
VLDL	very low density lipoprotein
VOTO	beültetett máj vénás kiáramlási zavara (venous outflow tract occlusion)
VVT	vörösvértest
WHO	World Health Organisation
WIT	meleg iszkémiás idő (warm ischemic time)

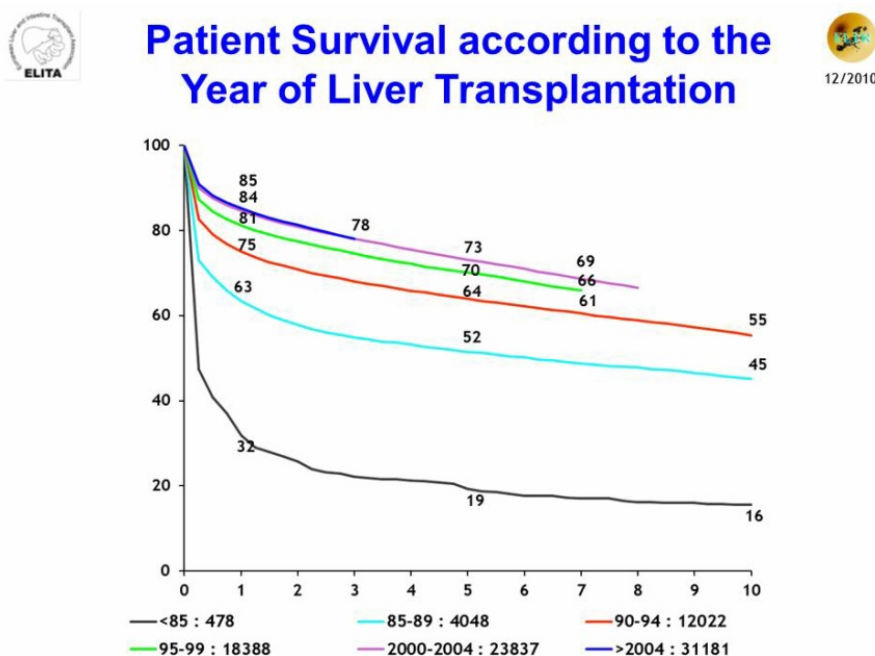
2. Bevezetés

2.1. Általános megfontolások

Végstádiumú májbetegségek esetén életmentő, életminőséget javító terápiás beavatkozás az orthotopikus májátültetés (OLT). Az első májátültetést Thomas Starzl és munkatársai végezték 1963-ban az Egyesült Államokban (1). Az első, hosszabb távon utánkövetett beteg rekurrens betegségben halt meg 18 hónappal a májátültetést követően (2). A kezdetekben a betegek többsége kilökődés (rejekció) és/vagy fertőzés következtében veszítette életét a korai posztoperatív időszakban, melynek legfőbb oka az immunszuppresszív terápiával, diagnosztikával és a fertőzések megelőzésével kapcsolatos tapasztalatok hiánya volt (3). Az 1970-es években az egy éves betegtúlélés 30%-os volt (4). A transzplantáció történetében áttörés volt a cyclosporin (CyA) alapú immunszuppresszió alkalmazása (1981), melyet követően az egy éves túlélés kétszeresére nőtt (5,6). Magyarországon az első májátültetésre 1983-ban került sor a SOTE I. Sz. Sebészeti Klinikán (Szécsény és munkatársai). Szervezett hazai májátültetési program 1995-ben kezdődött Magyarországon, a Transzplantációs és Sebészeti Klinikán (7). Az elmúlt évtizedek során a májátültetési program ugrásszerű fejlődésen ment keresztül. Változott az indikációs kör, fejlődött a műtési technika, az anesztézia, az immunszuppressziós terápia, a donor-, és a beteggondozás (2,8-10). Mindezeknek köszönhetően májátültetés mára széles körben elérhető, rutinszerűen alkalmazott beavatkozássá vált. Az Egyesült Államokban évente 5-6 ezer végstádiumú májbeteg kerül transzplantációra, az öt éves betegtúlélés pedig meghaladja a 70%-ot (2). A nagy európai májtranszplantációs regiszter (European Liver Transplant Registry, ELTR) adataiból jól látható a tapasztalatok gyarapodásával párhuzamosan megfigyelhető, javuló túlélési görbék (1. ábra).

1. Ábra. Kumulatív betegtúlélés májátültetés után a transzplantáció elvégzésének ideje szerint, 1985 előtti időszaktól 2004 utáni időszakig. Európai adatok.

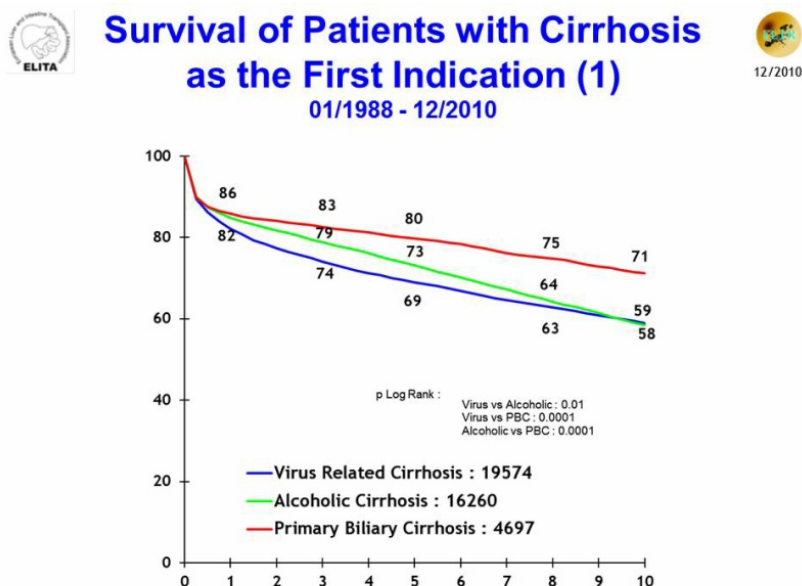
Forrás: www.eltr.com



A májátültetést követő mortalitást sok tényező befolyásolja. Rövid távon elsősorban a recipiens általános állapota és a donormáj minősége meghatározó. Hosszútávon, általános morbiditással - és mortalitással - összefüggő tényező például a tartós immunszuppressziós kezelés, mely ismerten növeli a fertőzések és de novo malignus daganatok kialakulásának kockázatát. Ezen felül, magának az alapbetegségnek van döntő szerepe a hosszútávú beteg-, és grafttúlélésben (11). A 2. ábra az európai transzplantációs regiszter adatai alapján a betegtúléléseket mutatja az alapbetegségtől függően. Az utóbbi évtizedekben tapasztalható javulás a túléléseket illetően elsősorban a korai posztoperatív időszakra korlátozódik (12), a hosszútávú graftvesztés tekintetében azonban csak egyes betegségek esetén tapasztalható áttörés (pl. hepatitis B vírus okozta májcirrózis miatt transzplantált betegek körében).

2. Ábra. Kumulatív betegtúlélés májátültetés után a májcirrózist okozó alapbetegségtől (vírusos, alkoholos eredetű, choleztatikus májbetegségek) függően. Európai adatok.

Forrás: www.eltr.com

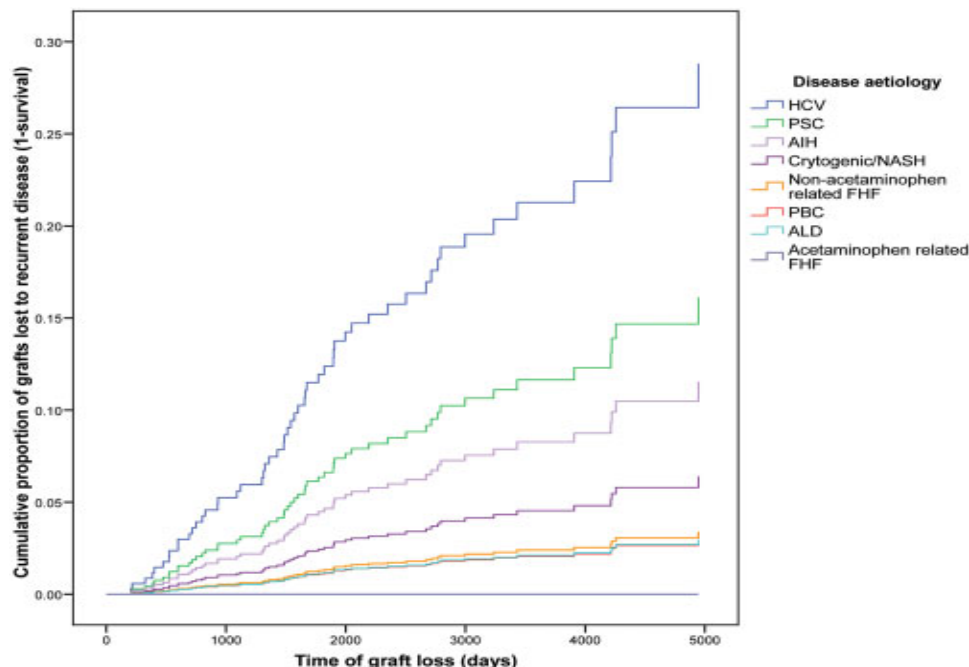


A javuló túlélési eredmények következtében lehetővé vált a májtranszplantált betegek hosszútávú utánkövetése. Az eredmények azt mutatják, hogy az alapbetegség kiújulása jelenti az elsődleges problémát a betegek utógondozása során. Egyes felmérések szerint hosszútávon a májtranszplantált betegek fele transzplantációval összefüggő haláloki tényezők miatt veszti életét, mely esetekért 30-70%-ban az alapbetegség kiújulása tehető felelőssé (13). Nagy a különbség az egyes, májátültetést indikáló betegségek között a rekurrencia gyakoriságát és a rekurrencia által okozott graftvesztés gyakoriságát illetően (3. ábra) (11). A hosszútávú beteg-, és grafttúlélés javítása érdekében elsődleges feladat tehát az alapbetegség kiújulásának megelőzése, annak korai felismerése és kezelése. Májátültetést követően az alapbetegség változó klinikai - és szövettani - kép formájában jelentkezik. Gyakran szembesülünk specifikus differenciáldiagnosztikai problémákkal, mely helyzetekben elengedhetetlen a gyors döntés és a megfelelő kezelés. Például, hepatitis C vírus (HCV) pozitív betegeknél a transzamináz értékek emelkedése a korai posztoperatív időszakban egyaránt lehet víruskiújulás és akut rejekció jele. A rejekció kezeléseként alkalmazott szteroid bóluskezelés azonban C vírus kiújulásakor kontraindikált (lásd később). A késői posztoperatív időszakban is nehézséget jelenthet az allograft szövettani kiértékelése, mely elsősorban az immunszupprimált állapot és különböző hepatotoxikus tényezők következménye (14).

3. Ábra. Májátültetést követően a rekurrens betegség következtében kialakuló graftvesztés kockázata, a cirrózist okozó alapbetegségtől függően

FHF: akut májelégtelenség (fulminant hepatic failure)

(Neuberger és mtsai (11))



Dolgozatomban egyes, a májátültetés indikációs körében leggyakrabban előforduló betegségek kiújulásának jellegzetességeit összegzem, melyek diagnosztikai és/vagy terápiás nehézségeket jelentenek májátültetést követően. A poszttranszplantációs időszakban a legnagyobb kihívás a hepatitis C vírus okozta májcirrózis miatt transzplantált betegek körében észlelt víruskiújulás kezelése. Vizsgáltuk a differenciáldiagnosztikai nehézséget jelentő primer sclerotizáló cholangitis (PSC) kiújulást és a PSC asszociált gyulladásos bélbetegség jellegzetességeit a májátültetéssel összefüggésben. Vizsgáltuk továbbá a hepatocelluláris carcinoma (HCC) miatt májátültetett betegeket, akik esetén a tumor recidíva megjelenése rövid időn belül fatális kimenetellel jár.

2.2. Hepatitis C vírus kiújulása májátültetés után

Az 1970-es években transfúzióban részesült betegek körében kialakuló, "non-A non-B hepatitiszként" ismert, krónikus, ismeretlen eredetű májbetegség okozóját elsőként 1989-ben azonosították az Egyesült Államokban (15). Az anti-HCV pozitivitás detektálására 1992 óta van lehetőség (16). Az azóta végzett szűrővizsgálatoknak köszönhetően tudjuk, hogy ma az átfertőzöttség kb. 3%-ra tehető (17).

A hepatitis C vírus (HCV) okozta májcirrózis és az ennek talaján kialakult hepatocelluláris carcinoma magas mortalitással járó egészségügyi probléma világszerte (18). A C vírus fertőzés következtében kialakuló májcirrózis a májátültetések vezető indikációja az Egyesült Államokban és Európa legtöbb országában, így hazánkban is (19). Felmérések alapján 2000 óta a krónikus C vírus fertőzöttek száma nem növekedett, ennek ellenére a végstádiumú HCV cirrózis miatt végzendő májtranszplantációk száma az elkövetkezendő 10 évben várhatóan megkétszereződik (20). A vírus kiújulása általános jelenség májátültetést követően, mely a HCV pozitív betegek életkilátásait lényegesen rontja (21). A rekurrens HCV fertőzés kezelése nagy kihívást jelent a betegek poszttranszplantációs gondozása során. Az immunszupprimált szervezetben ugyanis a HCV fertőzés gyorsan progrediál: a betegek 20%-ánál a májátültetést követő 5 éven belül, 40%-uknál 10 éven belül lehet számítani cirrózis kialakulására (20,22). Rekurrens HCV fertőzés okozta cirrózist követően minden második betegnél lehet számítani fatális dekompenzáció megjelenésére (18,23). A retranszplantációs lehetőségek ugyanakkor beszűkültek ebben a magas kockázatú betegcsoportban, a rossz prognózis miatt (24,25). A krónikus HCV fertőzött betegek antivirális kezelési palettáján az utóbbi időben megjelenő proteázinhibitorok alkalmazása jelenleg kontraindikált a közvetlen poszt-transzplantációs időszakban. Ezek a gyógyszerek ugyanis interakcióba lépnek az alap immunosuppresszív gyógyszerekkel (elsősorban a calcineurin inhibitorokkal), súlyos gyógyszer toxicitást okozva (20). Jelenleg tehát a standard pegilált interferon és ribavirin (IFN/RBV) kombináció az egyetlen terápiás lehetőség, különösen a korai rekurrens HCV fertőzés kezelésében. A kezelés hatására kialakuló tartós vírusmentesség (sustained virological response, SVR) lassítja a fibrózis progresszióját, javítja a beteg túlélést (26,27). Májátültetés után azonban csak a betegek kb 30%-ában (8-50%) sikerül SVR-t elérni, különösen a hazánkban elterjedt 1b genotípus esetén (28).

A HCV rekurrencia hosszútávon számottevő graftvesztéssel, és egyes esetekben fulmináns, magas mortalitással járó kórkép. Ennek következtében a HCV reinfekció jellegzetességei, a rossz prognózisú HCV kiújulással összefüggő tényezők intenzív klinikai - és molekulárbiológiai - vizsgálatok tárgya. A prognózist alapvetően a víruskiújulás ideje és a progresszió mértéke határozza meg. A korai, májátültetés után néhány hónapon belül megjelenő, esetenként ún. choleztatikus víruskiújulás többnyire agresszív természetű, korán graftelégtelenséghez és a beteg halálához vezet (29). A súlyos kimenetellel járó HCV rekurrencia hátterében számos kockázati tényezőt azonosítottak.

A világszerte tapasztalható kritikus mértékű szervhiány következtében a transzplantációs centrumok rákényszerülnek a donor alkalmassági kritériumok újraértelmezésére, liberálisabb kezelésére: a posztoperatív graftműködés szempontjából kockázatosabb, "rosszabb minőségű" (idős donorból származó, szteatotikus) májgraftok beültetésére (30). Ezeket a donorokat marginális, extended criteria donoroknak (ECD) nevezzük, szemben a korábban elfogadott, ún. standard donorokkal (standard criteria donor, SCD). Az extended criteria donorok széleskörű elfogadása hatékony módja lett a szervhiány - és ezzel együtt a várólista halálozás - csökkentésének (30-34). Az ECD májgraftok ugyanakkor érzékenyebbek az iszkémiás/reperfúziós, vagy rejekciós eredetű károsodással szemben, továbbá, kedvező környezetet biztosítanak a C vírus replikációjának (21).

Szoros az összefüggés a HCV fertőzés és a post transzplantációs "de novo" diabétesz (new onset diabetes mellitus, NODAT) kialakulása között (35). A HCV pozitivitás több, mint tízszeres kockázatot jelent a NODAT kialakulására (36,37). Az összefüggések háttere csak részben feltárt, de úgy tűnik, kulcsfontosságú tényező a HCV inzulin rezisztenciát (IR) indukáló hatása (36). Másrésről, egymásra kölcsönösen ható kórfolyamatról van szó, hiszen a - többségben - C vírus okozta cirrózis miatt transzplantált betegek körében kialakuló NODAT rontja a rekurrens HCV hepatitis lefolyását: a NODAT és az IR más tényezőktől függetlenül kapcsolódik a vírus mediálta portális gyulladásához és súlyosabb fibrózis progresszióhoz (38,39). Ráadásul, a HCV indukálta IR csökkenti az antivirális kezelésre adott válaszkészséget, ezáltal tovább rontja a rekurrens HCV fertőzés progresszióját (39).

2.3. A C vírus fertőzés molekulárbiológiai alapjai, microRNS-ek szerepe

Az intenzíven folyó vizsgálatoknak köszönhetően az utóbbi időben nagy mértékben bővültek ismereteink a HCV fertőzés molekuláris hátterével kapcsolatban, mely jó alapja az antivirális készítmények további fejlődésének. A vírus hepatocytába történő belépése (entry) a fertőzés első, igen összetett interakciókból álló lépése (40). Ma már számos, a hepatocytá plazmamembránjában található fehérjét ismerünk, melyek a HCV entry folyamatának kulcsszereplői. A vírus a véráramban lipid frakciókhoz kötődve éri el a májsejtet, majd elsőként az ún. alacsony affinitású receptorok (heparán-szulfát, glükózaminoglikánok, LDL-receptor) segítségével a sinusoid endothelhez "horgonyzódik" (41). A sejtbelépés további fázisában, az ún. magas affinitású receptorokkal történő interakció során erős kötődés alakul ki az endothel sejtek és víruspartikulum között (41). A magas affinitású receptorok közül a vírus elsőként a tetraspanin CD81-hez, és a scavenger receptor B1 típusához (SR-B1) kötődik (42,43). Ezután a HCV a hepatocytá basolateralis felszínéről az apikális felszín felé migrál, az ún. tight-junction (TJ) struktúrákhoz. A HCV entry-ben kulcsfontosságú szerepet tölt be a TJ struktúrák két fő alkotóeleme, a claudin-1 (CLDN-1), és az occludin (OCLN) (44,45). A CLDN1 és OCLN receptorokkal történő kapcsolódást követően a vírus-receptor komplex a TJ területén clathrin-mediált endocytosis révén jut be a májsejtbe, ahol megkezdődik a vírus replikációja (46,47).

Úgy tűnik, a HCV receptor CLDN-1 és OCLN fehérjék expressziója emelkedik HCV fertőzött májban, normál májszövethez képest (48,49). Ezt az összefüggést májátültetett betegek vizsgálata során, a vírusfertőzés kiújulásakor is tapasztalták *Mensa és munkatársai* (50). Ugyanakkor, a HCV receptorok mRNS és fehérje szintjei egyik tanulmányban sem korreláltak egymással (48-50), mely felveti a HCV receptorok expressziójának poszttranszkripciós szabályozását. A microRNS-ek (miR) rövid, néhány bázispárból álló, a génexpressziót poszttranszkripciós szinten szabályzó RNS molekulák (51). A microRNS-ek alapvetően gátolják a cél mRNS transzlációját, ezáltal a fehérje expressziót: annak 3' végéhez kötődve az mRNS degradációját vagy annak a transzlációs egységről történő leválasztását indukálják (52,53). A miR-ek kulcsfontosságú szerepet töltenek be a sejtek homeosztázisának fenntartásában és az alapvető sejtfunkciók (proliferáció, differenciáció, migráció, celluláris stressz, apoptózis) szabályzásában (53-55). Megfigyelések szerint kóros állapotokban jellemző módon a fiziológiástól eltérő (szöveti és szérumban) miR expressziós profil jelenik meg

(51). A miR-ek az utóbbi években a tudományos érdeklődés középpontjában állnak, hiszen diagnosztikai, prediktív és terápiás potenciállal is rendelkeznek. A HCV fertőzéssel és annak progressziójával kapcsolatban számos miR szerepét feltételezik. Ezek közül kiemelendő a májban legnagyobb mennyiségben megtalálható miR-122, mely *in vitro* kísérletek során a HCV replikáció erős pozitív ko-faktorának bizonyult (56-60). Terápiás szempontból ígéretes eredményekről számolt be *Lanford és munkacsoportja*: C vírus fertőzött csimpánzokban a miR-122 antiszenz oligonukleotiddal történő gátlása hatékonyan csökkentette a viraemiát (61), mely újabb reményeket kelt a humán HCV fertőzés visszaszorításában (57). A terápiás lehetőségeken túl, a miR expressziós profil prediktív szerepét is feltételezik: *Murakami és munkatársai* vizsgálatában az antivirális (IFN/RBV) kezelés előtt meglévő miR expressziós profil előjelezte a IFN/RBV kezelésre adott válaszkészséget (62). Irodalom alapján a HCV receptorokra ható microRNS-ek expressziójával kapcsolatban ezidáig nem publikáltak.

2.4. Primer Sclerotizáló Cholangitis és gyulladásos bélbetegség májátültetés után

A Primer Sclerotizáló Cholangitis (PSC) az extra-, és intrahepatikus epeutak gyulladásával és obliteratív fibrózisával járó krónikus májbetegség. Effektív gyógyszeres kezelés hiányában a betegség kb 12-17 év alatt cirrózisba progrediál, mely esetén a májátültetés az egyetlen terápiás lehetőség (63). A PSC prevalenciája 1 fő/100.000 fő/év, gyakrabban érint férfiakat, mint nőket (2:1), többségben fiatal életkorban kerül diagnosztizálásra (63,64). A PSC pontos patomechanizmusa a mai napig nem ismert. A korábban autoimmun eredetűnek vélt májbetegség háttérét illetően számos hipotézis látott napvilágot az elmúlt években. A PSC kialakulásában genetikai (glypican-6, TGR-5 receptor, MSF-1 gének mutációja), környezeti és endogén eredetű tényezők szerepét valószínűsítik (65). Érdekes a PSC gyakoriságának földrajzi megoszlása: míg Észak-Európában a májátültetések vezető indikációját képezi, Ázsiában és Dél-Európában 10-100-szor kevesebb PSC kerül felfedezésre. Érdekes az is, hogy azokban az országokban, ahol alacsony a prevalencia, lényegesen ritkábban társul a PSC-hez gyulladásos bélbetegség (66). A PSC patomechanizmusára vonatkozó kutatásokat nehezíti a humán vizsgálatok alacsony esetszáma, az optimális állatmodell hiánya (64,67), továbbá az, hogy a PSC diagnózisakor - többnyire már előrehaladott betegség során - észlelhető celluláris folyamatok (cholesztázis - gyulladás, apoptózis) primer vagy szekunder jellegét utólag nehéz megítélni (68). Feltételezések szerint a PSC nem egy konkrét

pathogenetikai tényezőre vezethető vissza, sokkal inkább az egyes tényezők együttes, a betegség különböző stádiumában különböző mértékben szerepet játszó hatásaira (67). A patomechanizmust illető feltevések közül a legismertebbeket a 6. fejezetben ismertetem.

A prevalenciának megfelelően a skandináv országokban a PSC a májátültetések vezető indikációja (67). Hazánkban (más közép-európai országokhoz hasonlóan) a harmadik leggyakoribb májátültetési indikáció (kb 10%). Transzplantációt követően a rövid-, és hosszútávú betegtúlélés PSC-s betegek esetén kiemelkedően jó (69). Ugyanakkor, egyes specifikus nehézségekre kell számítanunk ebben a betegcsoportban. A PSC hajlamosít számtalan rosszindulatú daganatos betegségre: más, immunológiai eredetű májbetegségekkel (autoimmun hepatitis, primer biliáris cirrózis) összehasonlítva a PSC 160-szoros kockázatot jelent a cholangiocelluláris carcinoma (CCC) kialakulására, colorectális carcinoma (CRC) és pancreas carcinoma pedig 10-14-szer gyakrabban jelenik meg PSC-s betegben (70). A CCC többnyire alattomosan jelentkezik, és igen nehéz a diagnózisa. Ezért PSC esetében a várólistára helyezés nem csak dekompenzáció esetében indokolt (71). Májátültetés után egyes szövődmények (pl. artéria hepatica trombózis, akut rejekció) ismerten gyakrabban lépnek fel PSC miatt transzplantált betegek körében a műtétet követően, és kb. minden ötödik betegnél lehet számítani a PSC kiújulására (68). Mindezek következtében hosszútávon a graftkárosodás jelenti az elsődleges problémát ebben a betegcsoportban. A PSC kiújulásának igazolása igazi differenciáldiagnosztikai kihívás: az epeúti anasztomózistól függetlenül kialakuló intra-, és extrahepatikus epeúti lézió hátterében számos kóroki tényező állhat (különböző okokra visszavezethető epeúti iszkémia, mint például artéria hepatica trombózis/sztenózis, krónikus duktopeniás rejekció) (72). Az epeúti szűkületek igazolásakor nehéz a pontos etiológiai tényező azonosítása. Alapvetően, a korai posztoperatív időszakban kialakuló nem anasztomózis szűkületeket prezervációs, iszkémiás-reperfúziós jellegűnek (megnyúlt hideg-, és melegiszkémiás idő, magas viszkozitású prezervációs folyadék), valamint, egyéb perioperatív tényezők (idős donor, magas MELD score) következményeinek tartják (73,74). Ezzel szemben a késői (> posztoperatív 1 év) nem anasztomózis epeúti szűkületeket inkább immunológiai eredetűnek vélik (pl. cholestatikus májbetegség kiújulása, HLA és CMV mismatch, AB0 inkompatibilitás, krónikus rejekció, biliodigestív anasztomózis, immunszuppresszió) (73,74). Korábbi közlemények alapján a PSC kiújulásának legfőbb kockázati tényezője a PSC asszociált gyulladásos bélbetegség (IBD) jelenléte a májátültetés idejében (75). A PSC-hez társuló IBD májátültetés előtti időszakban típusosan enyhe lefolyást mutat, és jól ismert néhány klinikai jellegzetesség (pancolitis,

backwash ileitis, rectal sparing), mely miatt a PSC-IBD-t külön entitásként említik (76-78). Ellentmondásos az irodalom a tekintetben, hogy hogyan változik a PSC asszociált IBD aktivitása a transzplantációt követően. Több tanulmány hangsúlyozza, hogy a PSC-IBD klinikuma súlyosbodik májátültetést követően a tartós immunszuppressziós kezelés ellenére (78,79), mely az alaptergység triggereként csökkentheti a májgraft élettartamát (75). Mindezek alapján felmerül a kérdés, vajon érdemes-e preemptíve colectomiát végezni a PSC miatt transzplantált betegek körében, és ha igen, mikor? A kérdés nem eldöntött, egyelőre azonban nem szerepel szakmai ajánlásban a preOLT colectomia az egyébként általában nyugvó stádiumú IBD-ben szenvedő PSC-s betegek körében. Fontos tehát azoknak a PSC-s betegeknek a mielőbbi kiszűrése, akik esetében nagyobb valószínűséggel lehet számítani a PSC kiújulásra.

2.5. Hepatocelluláris carcinoma kiújulása májátültetés után

A hepatocelluláris carcinoma (HCC) magas mortalitású, világszerte növekvő prevalenciát mutató májbetegség, mely 80-90%-ban májcirrózis talaján alakul ki, elsősorban vírushepatitisben vagy alkoholos májbetegségben szenvedők körében (80). Bár az utóbbi évek során hatékony szisztémás gyógyszeres kezelés is elérhető (Sorafenib), a tumor sebészi eltávolítása (májrezekció, májtranszplantáció) mai napig az elsődleges cél a daganat elleni küzdelemben (81). A sebészi rezekció hátránya, hogy nagy a tumor recidíva aránya, valamint, hogy a - többségben - cirrotikus májszövet miatt gyakran nem végezhető el biztonsággal a májrezekció, ugyanis nem marad elegendő ép reziduális májszövet (80,81). A májátültetés előnye, hogy multifokális HCC esetén is elérhető a tumorentesség, valamint, a daganat táptalajául szolgáló cirrotikus májszövet is eltávolításra kerül (82). A kezdetekben ellentmondásos volt a vélemény a primer májrák miatt végzett májátültetés jogosultságával kapcsolatban: a betegek kb egyharmada élte meg a posztoperatív ötödik évet (80). Az elszomorító eredmények magyarázata, hogy többnyire előrehaladott HCC-s betegek körében végeztek májátültetést, végső megoldásként, így a betegek halálozása extrém magas volt a daganat kiújulása, illetve az extrém gyors és agresszív metastasisképződés miatt. Azóta több szelekciós ajánlás is megfogalmazódott, melyek közül kiemelendő az az 1996-ból származó tanulmány, mely Milánói kritériumrendszerként ismert, és azóta világszerte irányadó a HCC-s betegek transzplantációs elbírálásakor (83). A Milánói kritériumok alapján válogatott

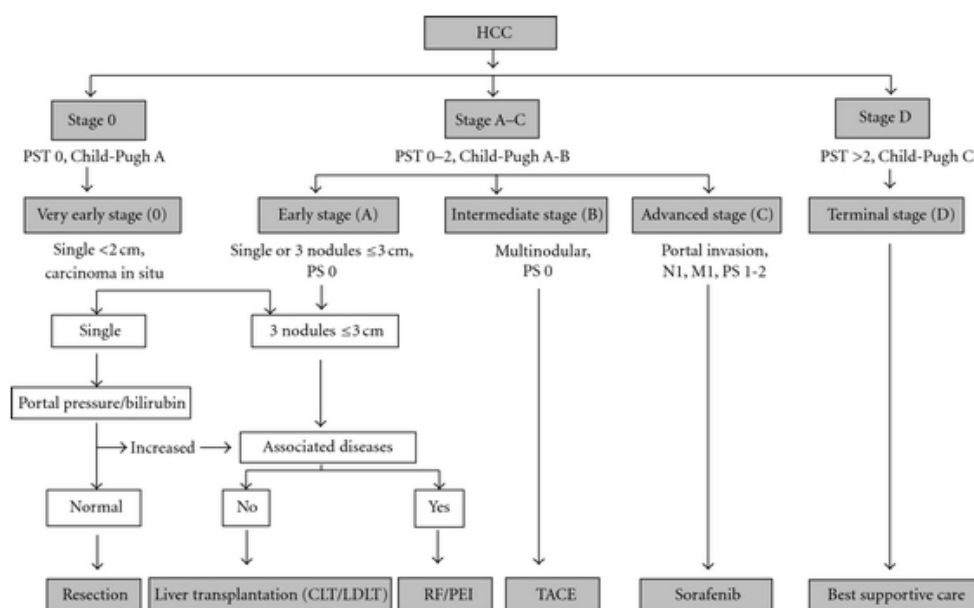
recipiensek körében a tumor recidíva aránya 15% alatti, a hosszútávú túlélési adatok pedig - egyes közlemények szerint - nem különböznek egyéb indikációval végzett májátültetések eredményeitől (82,84). A HCC kezelésére vonatkozó, Milánói kritériumokhoz adaptált, nemzetközileg elfogadott ajánlást a Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) munkacsoport publikálta 2010-ben (4. ábra) (85). Ez alapján a korai stádiumú (BCLC 0/A: szolid, vagy legfeljebb 3 cm átmérőjű, 3 gócból álló) HCC esetén ajánlott májtranszplantációt végezni (86). A májátültetést megelőzően megjósolható recidíva kockázaton felül, fontos szerepe van az explantált máj patológiai feldolgozásának is. Az érinvázio, differenciálatlan daganatos sejtek jelenléte rontja a HCC-s transzplantált betegek prognózisát, különösen a szisztémás immunszuppressziós kezelés mellett (84). A tumor recidíva szempontjából magas kockázatúnak vélt recipiensek körében másodlagosan lehetőség van kedvezőbb immunszuppressziós terápia (antiangiogén mTOR gátlók) és neoadjuváns terápia korai indítására (pl. sorafenib). Mindezen előrelépéseknek köszönhetően a HCC-s betegek hasonlóan jó életkilátásra számíthatnak a májtranszplantációt követően, mint tumormentes betegtársaik.

4. Ábra. Hepatocelluláris carcinoma kezelése a Barcelona Clinic Liver Cancer

klasszifikáció alapján

forrás: <http://www.hindawi.com/journals/hpb/2012/154056/fig1/>

RF: radiofrekvenciás abláció, PEI: alkoholos injekjtálás, CLT: cadaveric liver transplantation, LDLT: liver donor liver transplantation, PST: performance status.



3. Célkitűzések

Célul tűztem ki egyes, a májátültetés indikációs körében leggyakrabban előforduló betegségek esetén az alapbetegség kiújulásának vizsgálatát a hazai májátültetett betegek körében. Kutatásom során az alábbi kérdésekre kerestem a választ:

1. Hepatitis C vírus kiújulás vizsgálata

1. Hepatitis C vírus kiújulás általános jellemzői az elmúlt tíz évben. Változott-e az elmúlt tíz évben a HCV cirrózis miatt végzett májátültetések aránya? Változott-e ebben a betegcsoportban a posztoperatív kimenetel, javult-e a beteg-, és grafttúlélés a kezdeti időszakhoz képest? Van-e különbség a víruskiújulás kinetikájában, a progresszióban a korábbi évekhez képest?

2. Marginális donorok (ECD) szerepe a hazai májátültetési programban, hatásuk a C vírus kiújulásra. Allokációs szempontok vizsgálata. Milyen a hazai májdonációs aktivitás, szükség van-e a hazai cadaver donorpool bővítésére? ECD májgraft beültetése rontja-e a posztoperatív kimenetelt: korai graftfunkciót, beteg-, és grafttúlélést? Befolyásolja-e a C vírus kiújulás idejét, progresszióját az ECD májgraft beültetése? Amennyiben a műtéti kimenetel alapján lehetőség van a donoralkalmassági kritériumok rugalmasabb kezelésére a várólista mortalitás csökkentésének érdekében, mely betegcsoport igényel fokozott óvatosságot?

3. Poszttranszplantációs diabétesz kialakulása, összefüggése a C vírus kiújulással. Milyen arányban alakul ki NODAT a hazai májátültetett betegek körében? Mely klinikai tényezőkkel függ össze a NODAT kialakulása? Milyen hatása van a májátültetés kimenetelére a NODAT? Van-e összefüggés a C vírus kiújulás ideje, a rekurrens HCV hepatitis progressziója és a NODAT kialakulása között?

4. Hepatikus microRNS expresszió vizsgálata HCV pozitív májátültetett betegekben az antivirális kezelés előtt és után. Változik-e a HCV fertőzésben szerepet játszó és a HCV receptorokra ható microRNS-ek expressziója a HCV kiújulás idején és az antivirális kezelés hatására? A víruskiújulás idején mérhető microRNS expresszió előrejelzi-e az antivirális kezelés hatásosságát? Van-e különbség ezen microRNS-ek expressziójában a kezelés után annak tükrében, hogy a beteg reagált-e az antivirális kezelésre?

2. Primer Sclerotizáló Cholangitis és gyulladásos bélbetegség májátültetés után

1. Primer Sclerotizáló Cholangitis kiújulás májátültetés után. Milyen nehézségekre számíthatunk végstádiumú PSC miatt májátültetett betegek körében a posztoperatív időszakban, milyen a beteg-, és grafttúlélés? Milyen arányban fordul elő rekurrens PSC a hazai beteganyagban? Milyen differenciáldiagnosztikai problémákkal állunk szemben a PSC kiújulás diagnózisakor? Milyen klinikai tényezőkkel függ össze a PSC kiújulás? Milyen posztoperatív kimenetelre számíthatunk rekurrens PSC-ben szenvedő betegek körében?

2. Gyulladásos bélbetegség aktivitása májátültetés előtt és után. Milyen klinikai jellemzői (lokalizáció, aktivitás, terápia) vannak a PSC asszociált IBD-nek májátültetést megelőzően? Májátültetést követően, a tartós immunszuppresszió mellett hogyan változik az IBD aktivitása? Rosszabb-e a posztoperatív kimenetel a PSC-IBD-s májátültetett betegek körében, mint IBD-ben nem szenvedő PSC-s betegek körében?

3. Hepatocelluláris carcinoma májátültetés után

Hepatocelluláris carcinoma miatt májátültetett betegek utánkövetése. Hogyan változott a HCC miatt transzplantált betegek túlélése a kezdeti időszakhoz képest? Milyen hatása van a Milánói kritériumok alkalmazásának a posztoperatív kimenetelre, tumor recidívára? A preOLT down-staging beavatkozások csökkentik-e a HCC rekurrenciát, javítják-e a betegtúlélést? Milyen arányban alakul ki HCC recidíva a hazai beteganyagban, és melyek a típusos megjelenési formái?

4. Módszerek

4.1. Fogalomtár

Child-Pugh score: májcirrózis esetén alkalmazott pontrendszer, mely arányos a posztoperatív kimenetellel. Figyelembe veszi a szérumbilirubin értéket, szérumbilirubin szintet, a protrombin időt, az ascites és encephalopathia meglétét.

Crossclamp májátültetés (CROSS): A cross-clamping hepatectomia szerint a vena cava inferior teljes kirekesztése után a cirrotikus májat vena cava inferior szegmenntel együtt távolítják el (87).

Down-staging technika: a viabilis tumorszövet méretét csökkentő eljárás (pl. radiofrekvenciás abláció, transzarteriális kemoembolizáció).

Fibrózis score: a májbiopszia szövettani feldolgozása során a krónikus (HCV) hepatitis stádiumát (kötőszövetes átépülés mértékét) meghatározó pontszám. Vizsgálataink során a fibrózis pontrendszer a 0-6-ig terjedő skálát jelenti.

Hideg iszkémiás idő: a donorműtét során a donor aortájának lefogása (a máj hideg oldattal történő perfúziójának kezdete) és a recipiensnél a donormáj szisztémás reperfúziója (tehát a máj keringésének visszaállítása) közötti idő percekben.

Initial poor function: kezdeti csökkent graftfunkció. A különböző centrumok eltérő pontrendszereket alkalmaznak az IPF felléptének igazolására. Egy centrum a posztoperatív első hét folyamán az 1500 U/l értéket meghaladó szérumbilirubin (AST (GOT) koncentrációt és az egyidejűleg teljesülő 20 másodpercet meghaladó prothrombin időt veszi figyelembe (88). Más centrum a posztoperatív 5. napon a 1000-2500 U/l koncentrációt elérő szérumbilirubin értékeket és a prothrombin időt (< 20%) (89). A Transzplantációs és Sebészeti Klinika által alkalmazott definíció: a posztoperatív ötödik napon mért szérumbilirubin ($\mu\text{mol/l}$) és a prothrombin érték (%) hányadosa nagyobb, mint 1.

Knodel score: a májbiopszia szövettani feldolgozása során a krónikus (HCV) hepatitis aktivitását meghatározó pontszám. Vizsgálataink során a Knodel score (Histology Activity Index, HAI) 0-18-ig terjedő skálát jelenti (87).

Marginális donor: a szervátültetés kimenetele szempontjából kockázatosabb, az ún. kiterjesztett donor kritériumok (ECD = Extended Criteria Donor) alapján beültetésre alkalmasnak ítélt donor. Nincs egységes álláspont a marginális donor pontos definícióját

illetően, az egyes centrumok különböző kritériumrendszerekkel dolgoznak. A jelen munka során a munkacsoportunk által már több közleményben definiált és a gyakorlatban is jól használható marginális pontrendszert alkalmaztuk (90) (1. táblázat)

MELD score: (Model for End-stage Liver Disease) a túlélés előrejelzője sok májbetegségben. Matematikai képlet segítségével történik a számítása laborértékek alapján. MELD score képlet: $9.57 \times \log_e(\text{kreatinin}) + 3.78 \times \log_e(\text{összbilirubin}) + 11.2 \times \log_e(\text{INR}) + 6.43$.

Melegizskémiás idő: a beültetésnek a cirrotikus máj eltávolítása (recipiens hepatektómia) után következő, rövid de meghatározó - CIT-en belüli - szakasza, amely a donormáj hűtőfolyadékból történő kivétele és a szisztémás reperfúziója közötti idő percekben.

New onset diabetes mellitus (NODAT): nemzetközileg elfogadott, ismételt 6.8 mmol/l feletti, vénás vérből meghatározott éhomi vércukorérték a posztoperatív 3. hónap után, és/vagy antidiabetikus kezelés, amely transzplantációt követő 3. hónapot követően is fennállt (91,92).

Null-biopszia: a máj beültetése és szisztémás reperfúziója után vett sebészi mintavétel, vagy tűbiopszia.

Perfúziós oldat: a donorszerv tartósítására használt (átmosó-hűtő) folyadék. Májátültetés esetén alapvetően HTK vagy UW oldatot használnak.

Piggyback májátültetés: A piggyback technika során a cirrotikus májat a vena cava inferiorról lepreparálják, egyenként felkeresve és elvarrva a kisebb, majd a 3 (esetleg több) nagy véna hepaticát. Ennek során a vena cava inferior csak tangenciálisan kerül kirekesztésre, ezért a vénás visszaáramlás – ha csökkenve is – de érintetlen marad (87).

Primary non function (PNF): az elsődleges graft működési zavar a közvetlen posztoperatív periódusban a legsúlyosabb, a beteg életét veszélyeztető állapot. A transzamináz értékek emelkedésében, az epetermelés megszűnésében, máj eredetű véralvadási zavarban, hypoglikémiában, laktát acidózisban nyilvánul meg. Egyetlen lehetséges terápiája a mielőbbi retranszplantáció.

Tartós vírusmentesség (sustained virological response, SVR). 24 héttel az antivirális kezelés befejezését követően sem lehet a beteg véréből polimeráz lánc-reakció (PCR) vizsgálattal HCV RNS-t kimutatni (93).

Tranziens post-transzplantációs diabetes mellitus (TDM): legalább két összefüggő periódusban alkalmazott antidiabetikus kezelés a májátültetés utáni 3. hónapon belül, ezután a diabetes megszűnik. A vizsgálati periódusokat *Khalili és munkatársai* által javasolt utánkövetési időszakok alapján határoztuk meg, melyek a következők (a májátültetés időpontjától kezdve): 0-2. hét, 2-6. hét, 6. héttől a 4. hónapig (94).

4.2. Retrospektív kutatások során alkalmazott vizsgálati módszerek

Retrospektív vizsgálatok során az alábbi paramétereket vizsgáltuk:

Donorok adatai: életkor, nem, testtömeg-index, agyhalál oka, ITO-n töltött napok száma, a donormájról készült ultrahang és szövettani lelet eredménye, történt-e újraélesztés, vagy tartós hipotenziós időszak (1 óránál tovább tartó 80 Hgmm alatti szisztolés vérnyomás), intravénásan beadott: transzfúzió (E), kolloid (HAES, ml), keringéstámogatás pozitív inotrop gyógyszerrel - Dopamin, Arterenol ($\mu\text{g}/\text{tkg}/\text{perc}$)-. Labor értékek közül az alábbiak: szérumszén-dioxid (mmol/l), INR érték, trombocytaszám (ezer/l), szérumszén-dioxid (U/l), szérumszén-dioxid (U/l), szérumszén-dioxid (U/l) szérumszén-dioxid ($\mu\text{mol}/\text{l}$).

Graft paraméterek: hideg-, és melegishémiás idő hossza, a perfúziós oldat típusa (UW, vagy HTK), a nullbiopszia eredménye.

Perioperatív körülmények: intra-, és perioperatív vérkészítmények (VVT, FFP, thrombocyt) mennyisége, humán albumin (5% ill. 20%-os) szükséglet, Cell-Saverrel visszakeringtetett vér mennyisége, intraoperatív diuresis, összes perioperatív VVT szükséglet, intenzív osztályon történő kezelés hossza, gépi lélegeztetés időtartama, műteti idő, műtét típus (CROSS) vs. PB).

Recipiensek adatai: életkor, testtömeg-index, Child-Pugh score, MELD score, műteti indikáció, cirrózis szövődményei (encephalopathia, varix vérzés, HRS), kardiális, diabetológiai kórelőzmény.

Posztoperatív adatok: beteg-, és grafttúlélés, PNF, IPF, szövődmények: vérzés, vaszkuláris, epeúti szövődmények, bakteriális és gombainfekciók, akut rejekció, veseelégtelenség, a betegnél alkalmazott bázis immunszuppresszió: cyclosporin A (CyA) vagy tacrolimus (TAC),

mycophenolate mofetil (MMF), kilöködés esetén alkalmazott szteroid-bólusterápia, posztoperatív laborértékek (vércukor, szérumbilirubin, ALP, GOT, GPT, γ -GT, kreatinin).

4.2.1. Hepatitis C vírus és májátültetés

4.2.1.1. HCV kiújulás az elmúlt tíz évben

Munkánk során 2003 és 2012 között, HCV pozitív betegek körében végzett májtranszplantációk kimenetelét vizsgáltuk. 2003 és 2012 között májátültetett betegek adatait (N=409) és donoradatokat elemeztük retrospektív módon. Munkacsoportunk egy korábbi közleményében az 1995 és 2007 között C vírus okozta májcirrózis miatt transzplantált betegek utánkövetéséről számolt be (95). Jelen munkánk az eredeti közlés tematikáját alapul véve, azt kiterjesztve, az elmúlt tíz év során végzett májtranszplantációk kimenetelét vizsgálja HCV-s betegek körében. Célunk volt az elmúlt tíz évben (2003-2012) és a korábbi, 1995-2007-ig terjedő időszakban HCV cirrózis miatt végzett májtranszplantációk eredményeinek összehasonlítása.

Az elmúlt tíz évben 409 felnőtt beteg primer májátültetésére került sor, akik közül 156 (38%) esetén az indikáció HCV okozta májcirrózis végstádiuma volt. További, gyakoribb indikációk csökkenő sorrendben az alábbiak voltak: alkoholos eredetű májcirrózis (N=60, 14,7%), primer sclerotizáló cholangitis (PSC; N=46, 11%), hepatitis B vírus (HBV) okozta cirrózis (N=19, 5%), primer biliáris cirrózis (PBC, N=18, 4,4%), cryptogen cirrózis (N=16, 3,9%), autoimmun hepatitis (AIH, N=14, 3,4%), Wilson kór (N=12, 2,9%), egyéb indikációk 17%. Az elmúlt tíz évben a 156 HCV pozitív beteg közül 110 esetben (83%) egy éven belül észleltük a HCV infekció kiújulását, és 22 betegnél 1 éven túl (17%). Az összehasonlíthatóság érdekében a határértéket jelen vizsgálatunk során a posztoperatív 3. hónapnál határoztuk meg. Korai, 3 hónapon belüli kiújulást 26 betegnél (1. csoport, 19,7%), míg késői, 3 hónapon túli kiújulást 106 betegnél (2. csoport, 80,3%) észleltünk.

A 4.2. pontban megfogalmazott paramétereken felül a következő, víruskiújulással összefüggő adatokat vizsgáltuk: C vírus kiújulás ideje (szövettan alapján), HCV-PCR értékek, HCV RNS szint „cut-off” értéke: 8.78×10^6 kópiaszám/ml, (96), a májgraft percutan biopszia alapján számolt Knodell-score és Fibrózis-score.

4.2.1.2. Marginális donorok szerepe a HCV kiújulásban

2003 és 2008 között a Transzplantációs és Sebészeti Klinikának jelentett cadaver donorok (N=1078), valamint májátültetésen átesett betegek (N=243) adatait elemeztük. A marginális donorokkal és a HCV kiújulással kapcsolatos vizsgálati eredményeinket azonban frissítettük a 2010-es évig. A donáció jellemzői alapján a beültetésre került májgraftokat csoportosítottuk az 1. táblázatban bemutatott marginális kritériumrendszer alapján. Ha az 1-7. pontban felsorolt feltételek közül három igaznak bizonyult, a donort marginális (ECD) donornak neveztük. Ez alapján 40 donor (16%) alkotta az ECD csoportot, 203 donor (84%) a kontroll (SCD) csoportot.

1. táblázat. Marginális kritériumrendszer. Marginális donor: a feltételek közül 3 egyidőben történő teljesülése esetén

Feltételek	Határérték
1. Életkor (év)	>60
2. Testtömeg-index (kg/m ²)	>27
3. Intenzív osztályos kezelés időtartama (napok)	>3
4. Szérum Nátrium (mmol/l)	>156
5. Szérum GOT (U/l)	>40
GPT (U/l)	>40
GGT (U/l)	>60
Bilirubin (μmol/l)	>17
6. Instabil keringés (újraélesztés/tartós hipotenzió: >1 óra, RR<80 Hgmm)	igen
7. Alkalmazott Dopamin mennyisége > 10 μg/ttkg/perc, vagy kombinált keringéstámogatás (Dopamin+Arterenol)	igen

A 4.2. pontban megfogalmazott paramétereken felül a következő, víruskiújulással összefüggő adatokat vizsgáltuk: C vírus kiújulás ideje (szövetten alapján), HCV-PCR értékek, HCV RNS szint „cut-off” értéke: 8.78×10^6 kópiaszám/ml, (96), a májgraft percutan biopszia alapján számolt Knodell score és Fibrózis score.

4.2.1.3. Recipiens tényezők szerepe a HCV kiújulásban: NODAT

1995 és 2009 között a Transzplantációs és Sebészeti Klinikán májátültetett betegek adatait (N=310) elemeztük. A betegeket négy csoportra osztottuk a kóros szénhidrát-anyagcsere jelenléte, típusa és a májátültetéshez viszonyított megjelenési ideje alapján. A 4.1. pontban (22. oldal) meghatározott feltételek alapján alkottuk meg a *NODAT csoportot*. Azok a betegek, akik már a májátültetés előtt cukorbetegségben szenvedtek, kerültek a *preOLT DM csoportba*. Azok a betegek, akiknél a májátültetés után antidiabetikus kezelést nem igénylő, emelkedett éhomi vércukorértékeket (IFG) észleltünk alkották az *IFG csoportot*. A *TDM csoportba* azok a betegek kerültek, akiknél a májátültetést követően átmenetileg kezelést igénylő, de spontán szűnő szénhidrát-anyagcsere zavar jelentkezett, amely nem merítette ki a NODAT definícióját. Végül, *kontroll csoportba* soroltuk azokat a betegeket, akiknél sem a műtétet megelőzően, sem azt követően nem jelentkezett szénhidrát-anyagcsere zavar.

A 4.2. pontban megfogalmazott paramétereken felül a következő, víruskiújulással összefüggő adatokat vizsgáltuk: C vírus kiújulás ideje (szövetten alapján), HCV-PCR értékek, HCV RNS szint „cut-off” értéke: 8.78×10^6 kópiaszám/ml, (96), a májgraft percutan biopszia alapján számolt Knodell score és Fibrózis score.

4.2.2. Primer Sclerotizáló Cholangitis és májátültetés

4.2.2.1. Rekurrens PSC májátültetés után

A végstádiumú PSC miatt transzplantált betegek általános pre-, és posztoperatív adatait (más indikációk miatt végzett májátültetések eredményeivel összehasonlítva) az 1995 és 2012 közötti időszakban vizsgáltuk. A PSC kiújulással kapcsolatos vizsgálatok során az 1995 és 2011 között végzett, 511 májátültetés adatait elemeztük. A vizsgált időszak alatt végstádiumú PSC miatt 49 májátültetést végeztek (511/49, 10%), melyből 43 primer OLT volt. A PSC kiújulását a Mayo Klinika munkacsoportja, *Graziadei és munkatársai* ajánlása alapján mondtuk ki (5. ábra) (72). Ezek alapján az adatfeldolgozás során 24 eset kizárásra került, 8 eset artéria hepatica trombózis/sztenózis (HAT/HAS), 5 eset epeúti anasztomózis szűkület, 3 eset krónikus duktopeniás rejekció, 1 eset posztOLT 90 napon belül kialakuló többszörös nem anasztomózis szűkület, 7 eset hiányzó utánkövetési időszak (általában korai

posztoperatív időszakban bekövetkező mortalitás) miatt. Klinikai, radiológiai és szövettani kép alapján 6 betegnél igazolódott rekurrens PSC (6/25, 24%), míg 19 beteg (76%) alkotta a kontroll csoportot. A 4.2. pontban felsorolt paramétereken felül a PSC asszociált gyulladásos bélbetegség (IBD) súlyosságát, lokalizációját, igényelt terápiáját vizsgáltuk a májátültetés előtt és azt követően. A PSC asszociált IBD aktivitását a Mayo score segítségével határoztuk meg (lásd alább) (97). Vizsgáltuk továbbá az atípusos p-anti-neutrophil cytoplazmatikus autoantitest (p-ANCA) szeropozitivitást is a májátültetéssel összefüggésben.

5. ábra. Rekurrens PSC definíciója (72)

GRAZIADEI ET AL. 1051

TABLE 1. Definition of PSC Recurrence Following Liver Transplantation

<i>Diagnosis</i>	
Confirmed diagnosis of primary sclerosing cholangitis prior to liver transplantation	
	AND
<i>Cholangiography</i>	
Intrahepatic and/or extrahepatic biliary stricturing, beading, and irregularity >90 days	
	OR
<i>Histology</i>	
Fibrous cholangitis and/or fibro-obliterative lesions with or without ductopenia, biliary fibrosis, or biliary cirrhosis	
<i>Exclusion criteria</i>	
Hepatic artery thrombosis/stenosis	
Established ductopenic rejection	
Anastomotic strictures alone	
Nonanastomotic strictures before posttransplantation day 90	
ABO incompatibility between donor and recipient	

4.2.2.2. Gyulladásos bélbetegség és májátültetés PSC-s betegek körében

411 májátültetés adatait vizsgáltuk 1995 és 2010 között. A vizsgált időszakban 41 beteg került májátültetésre végstádiumú PSC miatt (10%). Közülük 31 beteg esetében (75%) igazolódott IBD a májátültetést megelőzően. Közülük 26 betegnél (84%) igazolódott colitis ulcerosa (CU), míg 5 betegnél Crohn betegség. A homogenitás és jobb összehasonlíthatóság érdekében a Crohn betegeket és a proctocolectómián átesett betegeket kizártuk a további összehasonlításból. Vizsgálati anyagunkban kizárólag preOLT diagnosztizáltak colorectális daganatot (CRC) (2 betegnél), míg de novo CRC nem alakult ki. A 4.2. pontban felsorolt

paramétereken felül vizsgáltuk a PSC asszociált gyulladásos bélbetegség (IBD) súlyosságát, lokalizációját, igényelt terápiáját a májátültetést megelőzően és azt követően, valamint, hatását a beteg-, és grafttúlélésre. A CU aktivitását a Mayo score segítségével határoztuk meg (2. táblázat (97)). 0-3 pont esetén inaktív, 4-6 esetén enyhe, 7-9 esetén mérsékelt, míg 9 feletti pontszám esetén súlyos aktivitású colitist állapítottunk meg.

2. Táblázat. Colitis Ulcerosa aktivitása (Mayo score)

	0	1	2	3
Hasmenés	-	1-2/nap	3-4/nap	>5/nap
Véres széklet	-	Vércsík	Egyértelmű	Többségben vér
Nyálkahártya endoszkópos képe	Negatív	Enyhén sérülékeny	Közepesen sérülékeny	Spontán vérzés
Általános megítélés	Normális	Enyhe	Közepes	súlyos

4.2.3. Hepatocelluláris carcinoma és májátültetés

A dolgozat megírásáig (2012-ig) végzett transzplantációk (N=545) adatait is elemeztük. Ez alatt az idő alatt 64 esetben (11,7%) történt tumoros alapbetegség miatt májátültetés, és további 9 esetben (összesen 75, 13,8%) akcidentálisan igazolódott a malignus folyamat az explantátum szövettani feldolgozása során. Ezekből az esetekből 59 HCC, 4 CCC, 6 carcinoid metasztázis, és 1-1 stróma tumor, leiomyosarcoma, primer carcinoid, epehólyag adenocarcinoma került diagnosztizálásra.

Közleményünkben (2010-ig) 412 májátültetett beteg adatait tekintettük át, akik közül 49 esetben (11,8%) igazolódott malignus májdaganat. Ebből 41 esetben maga a májtumor képezte a transzplantációs indikációt, 8 esetben pedig az explantátum szövettani feldolgozása során került utólag diagnosztizálásra. A vizsgált betegek 37,4%-a (154/412) HCV pozitív volt.

A 4.2. pontban megfogalmazott paramétereken felül vizsgáltuk az explantált máj utólagos szövettani feldolgozása alapján az alábbi paramétereket: HCC góc(ok) száma (>7 esetén

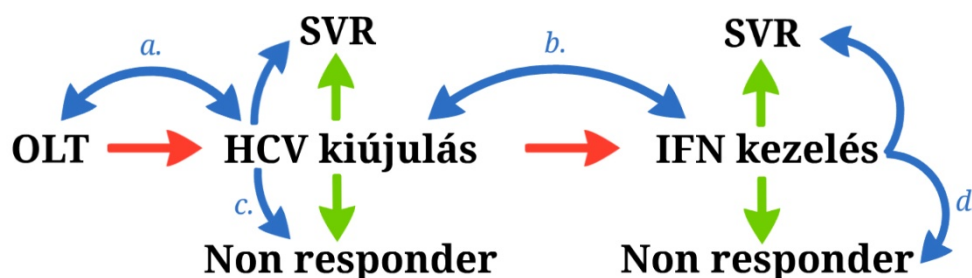
multifokális HCC), legnagyobb góc átmérője (mm), nyirokcsomó (hilus) érintettség, érinvázió, differenciáltság mértéke (grade), de novo tumorok és rekurrens HCC előfordulása, lokalizációja. Vizsgáltuk a Milánói kritériumok (szolid tumor esetén legfeljebb 5 cm átmérő, legfeljebb 3 góc esetén egyik góc sem haladja meg a 3 cm-t), valamint, a HCC góc(ok) számának és a legnagyobb góc átmérőjének, és preOLT down-staging technikák (TACE, RFA) hatását a posztoperatív kimenetelre.

4.3. Hepatikus microRNS expresszió vizsgálata HCV pozitív májátültetett betegekben az antivirális kezelés előtt és után

4.3.1. Vizsgált betegek és mintagyűjtés

Prospektív vizsgálatunk során 28 HCV pozitív májátültetett beteg májbiopsziás mintáit dolgoztuk fel. A mintavételek a HCV rekurrencia igazolódásakor, és az egy éves antivirális (IFN/RBV) kezelést követően történtek. Normál májszövetként 13 cadaver donorból eltávolított, majd beültetésre került donormájból, a donorműtét során az aorta abdominalis lekötése és a reperfüzió indítása előtt vett sebészi biopsziát vizsgáltunk. A májbiopsziák 10%-os formalinban pufferolt, paraffinba ágyazott blokkok voltak. A 6. ábra mutatja vizsgálatunk klinikai végpontjait, melyek alapján a következő csoportokban vizsgáltuk a hepatikus microRNS expressziókat: a, normál máj vs. HCV kiújulás; b, HCV kiújulás vs. antivirális kezelést követő első év, c. kezelés előtt, később a beteg jól reagált a kezelésre vs. később rosszul reagált a kezelésre; d. kezelés után, a beteg jól reagált a kezelésre vs. később rosszul reagált a kezelésre. 22 beteg esetében (78,6%) a HCV kiújulás a májátültetést követően egy éven belül észleltük. A szövettani kiértékelés során a hepatitis aktivitás (grading) a HAI (módosított Ischak score) score (0-18), a fibrózis mértéke (staging) a Fibrózis score (0-6) segítségével lett meghatározva.

6. Ábra. MicroRNS expresszió vizsgálata során összehasonlított klinikai végpontok



4.3.2. Antivirális kezelés és kezelésre adott válasz

A vizsgált betegek a HCV kiújulás szövettani diagnózisát követően egy éven át tartó IFN- α /RBV kezelésben részesültek, megszakítás nélkül. Azok a betegek, akik jó vesefunkcióval rendelkeztek, IFN-a 2b kezelést, míg beszűkült vesefunkció esetén IFN- 2a készítményt kaptak. Hat /6/ betegnél (21%) sikerült elérni a tartós vírusmentességet (SVR) (lásd 4.1. pont, 21. oldal). Huszonkét /22/ beteg (79%) alkotta a kezelésre rosszul reagálók (Non-responder) csoportját. A betegek mindkét csoportban 1b genotypusú C vírus fertőzésben szenvedtek.

4.3.3. MicroRNS target predikció

Vizsgálatunk tárgyát képező HCV receptorok mRNS-éhez (claudin-1, occludin, scavenger receptor 1B típusa, CD81) kapcsolódó microRNS-ek (miR) kiválasztása *in silico* történt a microRNA.org (<http://www.microRNA.org>) internetes target predikciós adatbázis és Tömböl és mtsai által kifejlesztett target predikciós software alkalmazásával (98). Ez utóbbi software három target predikciós adatbázis adataival dolgozik: TargetScan 6.0 (<http://www.targetscan.org>), PicTar (<http://pictar.mdc-berlin.de>) és MicroCosm Targets Version 5 (<http://www.ebi.ac.uk/enright-srv/microcosm/htdocs/targets/v5/>). Az adatbázisok kb. 550 HCV receptorra specifikus miR-t adtak ki keresési eredményként, amelyekben claudin-1-re (CLDN1) 39, occludinra (OCLN) 13, CD81-re (miR-194) 1 és Scavenger receptor 1B típusára (SCARB1) 8 miR azonosan volt megtalálható. A találatokból azokat a miR-eket választottuk ki, amelyek vagy mindegyik adatbázisban szerepeltek egy adott HCV receptor targetjeként, vagy egyszerre több HVC receptor mRNS-hez is kötődhetnek, vagy az

irodalomból ismertén részt vettek a C vírus fertőzés szabályozásában. Végül, target predikció alapján a következő HCV receptorra ható microRNS-eket választottuk ki: CLDN1: **21, 34a, 96, 194**, 195; OCLN: **122**, 194, 224; CD81: 23a, 125b, **194**; SCARB1: **96**, 99a*, **125b, 195** (mind a négy - 1+3 - adatbázis alapján egységes találatokat kiemeltük).

4.3.4. RNS izolálás és RTqPCR

Az RNS izolálást RNeasy FFPE Mini Kit-tel (QIAGEN, Hilden, Germany) végeztük a gyártó utasításai szerint, a miR-eket is izoláló módosított protokollal, majd az izolált RNS-t -80°C-on tároltuk. A genomiális DNS szennyeződést Turbo DNase emésztéssel távolítottuk el (Ambion, Life Technologies, Carlsbad, CA, USA), a gyártó utasításai szerint.

A miR expressziót az alábbi TaqMan MicroRNA Assays-ekkel (Applied Biosystems, Carlsbad, CA, USA) mértük: miR-21 (ID:000397), miR-23a (ID:000399), miR-34a (ID:000426), miR-96 (ID:000186), miR-99a* (ID:002141), miR-122 (ID:002245), miR-125b (ID:000449), miR-181a-2* (ID:002317), miR-194 (ID:000493), miR-195 (ID:000494), miR-217 (ID:002337), miR-221 (ID:000524), miR-224 (ID:002099). A reverz transzkripciót TaqMan MicroRNA Reverse Transcription Kit-tel végeztük (Applied Biosystems) szintén a gyártó utasításai szerint 7,5 µL végtérfogatban, mely 10 ng összemennyiségű RNS-t tartalmazott. A valós idejű PCR kivitelezése TaqMan Universal PCR Master Mix No AmpErase UNG (Applied Biosystems) használatával történt, a gyártó előírásai szerint 10 µL össztérfogatban, mely 0.65 µL cDNS-t tartalmazott. A reakciót ABI PRISM 7000 real-time PCR system (Applied Biosystems) berendezésen futtatuk le. A mintákat duplikátumokban mértük. A relatív expressziót $2^{\Delta Cq}$ ($\Delta Cq = Cq_{ref} - Cq_{minta}$) módszerrel határoztuk meg, mely során a miR-23a és a miR-34a Cq átlag értéke volt a referencia. A legstabilabb referenciát kiválasztó NormFinder kalkuláció alapján (99) ezen miR-ek expressziója volt a legstabilabb a vizsgált mintákban, mivel a referenciaként általánosan használt U6 snRNS (ID:001973) mennyisége nagy változatosságot mutatott a vizsgált mintákban, így azt elvetettük.

4.4. Statisztikai feldolgozás

A statisztikai vizsgálatokat SPSS 15. verzió (SPSS, Inc., Chicago, III) szoftware segítségével végeztük. A statisztikai elemzésnél a folytonos adatokat átlagérték $\pm$ standard deviációban, a 22. ábrán az átlagot és standard error of mean-t (SEM) ábrázoltuk, a kategorikus változókat abszolút érték $\pm$ százalék formátumban adtuk meg. Egyvariációs összehasonlítások esetén a folytonos adatokat a populáció homogenitásának vizsgálata után (Levene-teszt) kétmintás t-próbával, ANOVA teszttel (Scheffe és Bonferroni posthoc tesztekkel), illetve Mann-Whitney féle U-teszttel, a kategorikus adatokat χ^2 - próbával elemeztük. A túlélést Kaplan-Meier metodikával vizsgáltuk. A folytonos változók közötti kapcsolatot korreláció elemzéssel vizsgáltuk, Pearson korrelációs koefficiens használatával. Az eredményeket valamennyi statisztikai próbánál akkor tekintettük szignifikánsnak, ha $p < 0.05$ volt.

5. Eredmények

5.1 Hepatitis C vírus májátültetés után

5.1.1. Hepatitis C vírus kiújulás májátültetés után: az elmúlt tíz év tapasztalatai

A vizsgált időszakban 156 beteg került transzplantációra végstádiumú HCV cirrózis miatt. A betegek átlagéletkora $52,2 \pm 6$ év, átlagos testtömeg-indexük $27,7 \pm 4$ kg/m² volt, nagyobb számban férfi (N=105, 67%), mint a nőbeteg (N=51, 33%). A májdonorok átlagéletkora 40 ± 13 év, átlagos testtömeg-indexe 24 ± 3 kg/m² volt. A HCV és más indikációk miatt végzett májátültetések adatainak összefoglalását a 3. táblázat tartalmazza. A HCV pozitív betegek idősebbek és elhízottabbak, mint az egyéb alapbetegségben szenvedő recipiensek.

3. Táblázat. HCV pozitív és negatív betegek körében végzett májátültetések preoperatív adatainak összehasonlítása (2003-2012)

	HCV+ N=156	HCV- N=253	P
Donor adatok			
Életkor (évek)	40 $\pm$ 13	38,8 $\pm$ 14	NS
Testtömeg-index (kg/m ²)	24,1 $\pm$ 3	23,2 $\pm$ 4	0,004
ECD (%)	45 (18%)	28 (18%)	NS
Recipiens preoperatív adatok			
Életkor (évek)	52,2 $\pm$ 6	41,1 $\pm$ 16	<0,0001
Életkor > 55 év (%)	57 (36,5%)	56 (22%)	0,002
Testtömeg-index (kg/m ²)	27,7 $\pm$ 4	24,6 $\pm$ 5	<0,0001
Férfi/nőbeteg (%)	67%/33%	53%/47%	0,005
MELD score	14,2 $\pm$ 5	14,6 $\pm$ 7	NS
PreOLT DM	36 (23%)	39 (15,4%)	0,06

A vizsgált időszakban nem volt szignifikáns különbség a retranszplantációk (3,8% vs 6%, p=NS), és az általános szövődmények (akut rejekció, vérzés, infekciók, vaszkuláris és

epeúti szövődmények, veseelégtelenség) gyakoriságában a HCV pozitív és negatív betegcsoportban. A HCV pozitív recipiensek közül 6 betegnél történt retranszplantáció, minden esetben a közvetlen posztoperatív időszakban, 3 betegnél elsődleges graftműködési zavar (PNF), 2 betegnél artéria hepatica trombózis (HAT), 1 betegnél vénás kiáramlási zavar (VOTO), tehát egyik esetben sem a hepatitis C vírussal összefüggő ok miatt. Gyakrabban alakult ki NODAT a HCV pozitív betegekben. A betegek döntően TAC alapú immunszuppressziós kezelésben részesültek mindkét csoportban 2003 és 2012 között, a HCV pozitív betegek azonban kisebb arányban (4. táblázat).

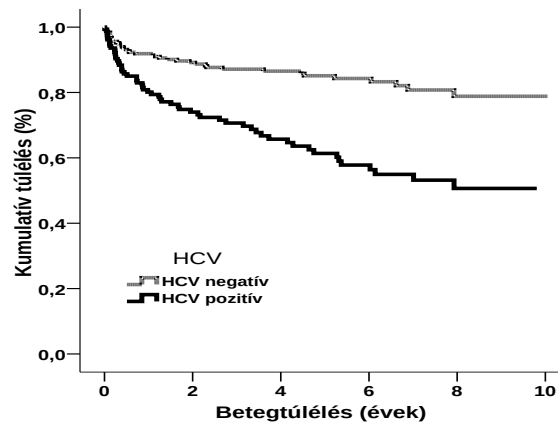
4. Táblázat. HCV pozitív és negatív betegek körében végzett májátültetések posztoperatív adatainak összehasonlítása (2003-2012)

Posztoperatív adatok	HCV+ N=156	HCV- N=253	P
Immunszuppresszió: TAC/CyA (%)	80%/20%	94%/6%	<0,001
NODAT	44 (28%)	20 (8%)	<0,001
Retranszplantációk száma	6 (3,8%)	15 (6%)	NS
Primary non-function	3 (1,9%)	3 (1,2%)	NS
Initial poor function	24 (15%)	51 (20%)	0,06
Akut rejekció	40 (26%)	72 (28,5%)	NS

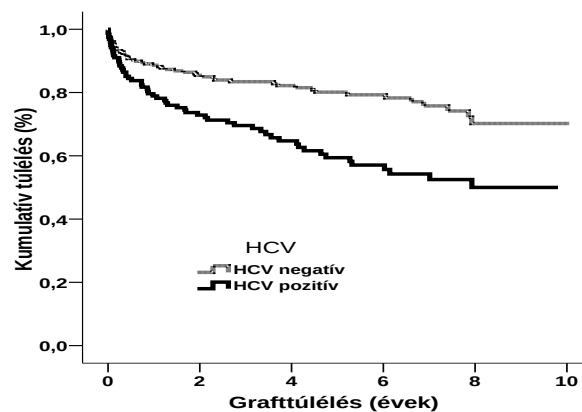
A HCV okozta májcirrózis miatt transzplantáltak közül 55 beteget (55/156, 35%) elvesztettünk a vizsgálat lezártáig terjedő időszakban. Gyakoribb haláloki tényezők a HCV pozitív betegcsoportban: rekurrens betegség következtében fokozatosan, vagy fulmináns jelleggel kialakuló májgraftelégtelenség (25,5%, N=14), többszervi elégtelenség (multiorgan failure, MOF) (25,5%, N=14), tumoros betegség (15%, N=8: 7 esetben tumor rekurrencia, 1 esetben de novo tumor). Az egyéb alapbetegségben szenvedő betegek leggyakoribb haláloki tényezői a többszervi elégtelenség (37%) és a tumoros betegség (23%) voltak (50-50% tumor rekurrencia és de novo tumor). A HCV talaján kialakult májcirrózis miatt transzplantált betegek kumulatív túlélése lényegesen elmarad a HCV negatív májátültetett betegekéhez képest. Az 1, 5, 10 éves beteg túlélés a HCV-s betegek körében 80%, 61%, 51%, a HCV negatív betegekénél a megfelelő értékek 92%, 85%, 79% (7. ábra). A kumulatív grafttúlélés is

szignifikánsan rosszabb: a HCV csoportban 1, 5, 10 éves kumulatív grafttúlélés 79%, 59% és 50%, a HCV negatív csoportban a megfelelő értékek 89%, 80% és 70% (8. ábra).

7. ábra. Kumulatív betegtúlélés HCV és egyéb indikációk miatt végzett májátültetések esetén ($p < 0,001$)



8. ábra. Kumulatív grafttúlélés HCV és egyéb indikációk miatt végzett májátültetések esetén ($p < 0,001$)



A 156 HCV pozitív beteg közül 14 beteg (9%) a víruskiújulás igazolása előtt, a közvetlen posztoperatív időszakban, egyéb okból meghalt. Tíz betegnél (6,4%) a vizsgálati

időszak lezártáig nem észleltünk víruskiújulást, 132 betegnél (84,6%) a HCV okozta hepatitis szövettanilag igazolható volt. A továbbiakban ezzel a betegcsoporttal foglalkoztunk részletesebben. A rekurrens HCV-ben szenvedő 132 beteg döntő többségében (N=110, 83%) egy éven belül észleltük a víruskiújulást. Hat hónapon belül 71 betegnél (53,8%) újult ki a HCV. Korai, 3 hónapon belüli kiújulás igazolódott 26 beteg (26/132, 19,7%) esetén. Az ún. betegségmentes túlélés, (a májátültetéstől a vírus kiújulásáig eltelt idő) átlagosan 243 (21-1159) nap volt. A továbbiakban azokat a betegeket hasonlítottuk össze, akiknél korai (3 hónapon belüli) és késői (> 3 hónap) víruskiújulás igazolódott.

Korai és késői rekurrencia esetén a preoperatív, epidemiológiai adatokat és a posztoperatív, HCV kiújulással kapcsolatos paramétereket (vírustiter, szövettan) a 5. és a 6. táblázat tartalmazza. Három hónapon belüli HCV fertőzés kiújulás esetén (1. csoport) mind donorok és recipiensek testtömeg-indexe alacsonyabb volt, gyakrabban alakult ki a korai posztoperatív időszakban bakteriális infekció, majd szepszis, és később NODAT, mint késői kiújulás esetén.

5. Táblázat. Donor-, és recipiens preoperatív adatok. 1. csoport: HCV kiújulás 3 hónapon belül. 2. csoport: HCV kiújulás 3 hónapon túl

	1. csoport	2. csoport	P
	N=26	N=106	
Donor adatok			
Életkor (évek)	40±12	39,8±13	NS
Testtömeg-index (kg/m ²)	22,8±3	24,5±2	0,026
Férfi/nőbeteg (%)	50%/50%	60%/40%	NS
ECD (%)	5 (19%)	18 (17%)	NS
Recipiens preoperatív adatok			
Életkor (évek)	53±5	51,4±6	NS
Testtömeg-index (kg/m ²)	25,8±4	28,4±4	0,017
Férfi/nőbeteg (%)	58%/42%	73%/27%	NS
MELD score	12,7±2	14,5±6	NS

Nem volt statisztikai különbség a két csoport között az alábbiakban: marginális (ECD) donormájak aránya, donorok és a recipiensek átlagéletkora, preOLT átlagos MELD score,

hideg-, és melegizskémiás idők, intraoperatív vérkészítmények és folyadékpótlás mennyisége, a májátültetés típusa (PB vs CROSS) bázis immunszuppressziós kezelés típusa (TAC vs CyA). Májátültetés után a kezdeti graftműködés zavarát jelző paraméterek (IPF, PNF) és az általános szövődmények (vérzés, infekciók, vaszkuláris és epeúti szövődmények, veseelégtelenség) hasonló arányban fordultak elő korai és késői kiújulás esetén. Jelen vizsgálatunkban nem volt különbség az akut rejekció előfordulási gyakoriságában sem: korai C vírus kiújulás esetén 7 betegnél (27%), késői kiújulás esetén 28 betegnél (26,4%, $p = \text{NS}$) észleltünk akut rejekciót.

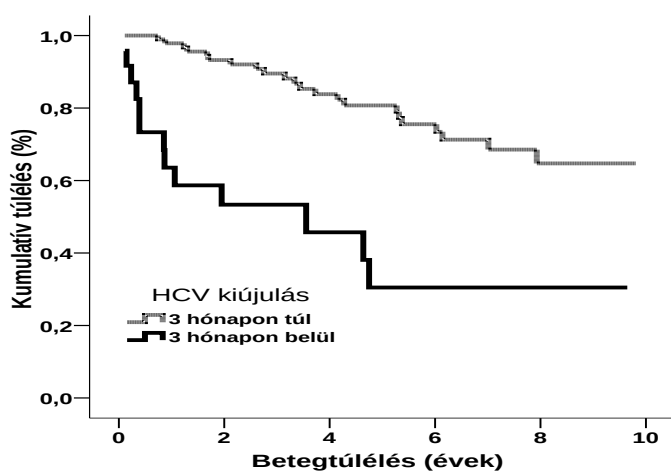
6. Táblázat. Perioperatív és víruskiújulással kapcsolatos adatok. 1. csoport: HCV kiújulás 3 hónapon belül. 2. csoport: HCV kiújulás 3 hónapon túl

	1. csoport	2. csoport	P
	N=26	N=106	
ITO kezelés (napok)	16,6±17	9,5±12	NS
Posztoperatív szepszis	3 (11,5%)	3 (2,8%)	0,05
NODAT (%)	11 (42%)	32 (30%)	0,008
Víruskiújulásig eltelt idő (napok)	60±21	290±251	<0,001
Víruster maximuma 1-6 hónapban ($10^6/\text{ml}$)	21,5±31	9,6±12	NS
HCV PCR ($10^6/\text{ml}$) preOLT	3,7±4,7	1,8±2,8	NS
postOLT 1 hónap	13,1±11	4±5,8	0,008
postOLT 3 hónap	16,3±14	8±10	NS (0,056)
postOLT 6 hónap	20±47	6,5±9,6	NS
Víruster 1-6 hónapban $>8.78 \times 10^6/\text{ml}$	16 (61,5%)	35 (33%)	0,015
Knodell score maximum 1-6 hónapban	3,7±1,3	2,9±1,7	NS (0,09)
Fibrózis score a kiújulás idején	0,72±0,75	1±0,8	NS

Korai kiújulás esetén szignifikánsan magasabb átlagos vírustitert mértünk a korai posztoperatív időszakban, a legmagasabb vírustiter gyakrabban lépte át munkacsoportunk által korábban megállapított és többször közölt „cut-off” értéket (8.78×10^6 kópiaszám/ml), és magasabb volt a percutan vett májgraft biopsziák szövettani vizsgálata során, a rekurrens C vírus hepatitiszt jelző átlagos Knodell-score (HAI, histology activity index, 0-18). A rekurrencia idején vizsgált Fibrózis index (0-6) tekintetében azonban nem volt különbség a

két csoport között. A 9. ábra a kumulatív betegtúlélést mutatja korai és késői kiújulás esetén. Az 1, 3, 5 és 10 éves betegtúlélés 3 hónapon túl észlelt kiújulás esetén 98%, 89,5%, 81% és 65% volt, míg 3 hónapon belüli kiújulás esetén 64%, 53%, 30,5% és 30,5%. Látható, hogy 3 hónapon belül észlelt kiújulás a prognózist lényegesen rontja, a rövid időn belül megkezdett antivirális kezelés ellenére.

9. Ábra. Kumulatív betegtúlélés korai és késői HCV kiújulás esetén ($p < 0,001$)

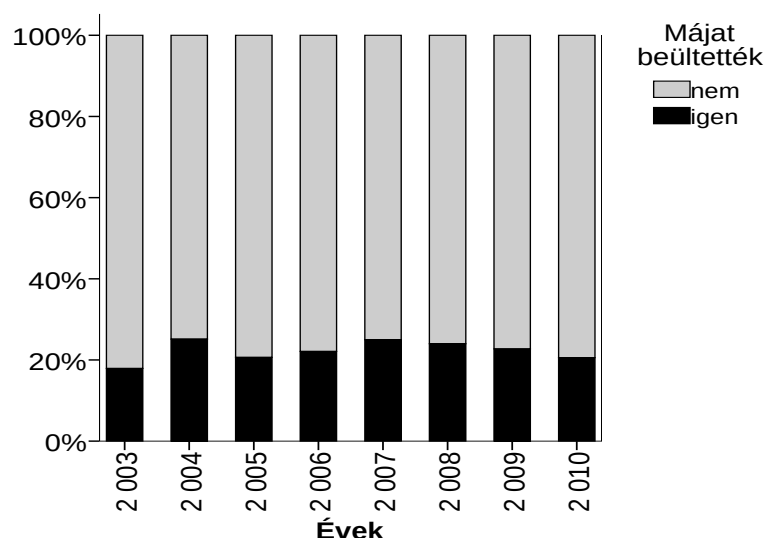


Érdekes, hogy amennyiben a tíz éves intervallumból csak az elmúlt öt évben végzett transzplantációkat elemeztük, a víruskiújulás még korábbi megjelenését észleltük. 2007 és 2012 között 94 beteg került transzplantációra végstádiumú HCV cirrózis miatt. A 94 HCV pozitív beteg közül 8 beteg (8,5%) a víruskiújulás igazolása előtt, attól független okból meghalt. 11 betegnél (12%) a vizsgálat lezártáig nem észleltünk víruskiújulást, 75 betegnél (79,5%) a víruskiújulás igazolható volt. A rekurrens HCV-ben szenvedő betegek döntő többségében (N=70, 93%) egy éven belül észleltük a víruskiújulást. Hat hónapon belül a betegek 70,6%-ánál (N=53) újult ki a HCV. Korai, 3 hónapon belüli kiújulás igazolódott 16 beteg (16/75, 21%) esetén. Az ún. betegségmentes túlélés átlagosan 155 (21-804) nap volt.

5.1.2. Marginális (ECD) donorok szerepe a HCV kiújulásban

A vizsgált időszak alatt 1078 donációból összesen 243 esetben (22.6%) találták alkalmasnak a donormáját transzplantációra. 2003 és 2010 között a májátültetésre alkalmas illetve alkalmatlan donorok százalékos megoszlását a 10. ábra mutatja. A hazánkban jelentett összes cadaver donor közül konstans módon átlagosan 23% volt alkalmas a beültetésre. A 2005-2006-os évben valamivel több donort jelentettek, a beültethető májgraftok aránya azonban nem növekedett.

10. Ábra. Májátültetésre alkalmas és alkalmatlan donorok százalékos megoszlása 2003 és 2010 között (az adott évben összesen jelentett donor adja a 100%-ot)

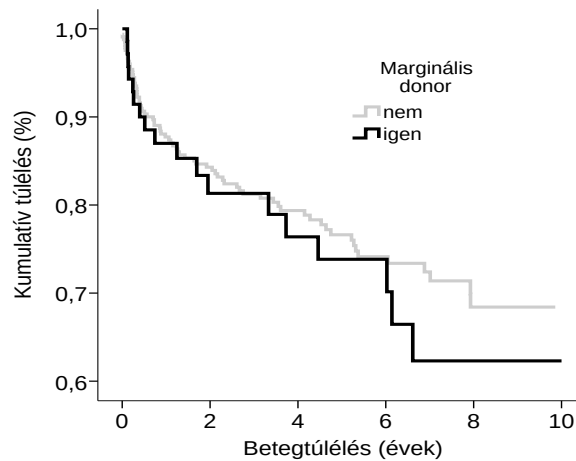


2003 és 2008 között 243 donor közül, akiknél a májat beültetésre alkalmasnak találták, 42 (16.4 %) került az ECD (marginális) csoportba, 203 donor az SCD (kontroll) csoportba (83.6 %). Az adatok 2010-ig történő frissítése után 50 marginális donorral végzett májátültetés adatait vizsgáltuk. Nem volt szignifikáns különbség az ECD és SCD májgraft átültetésében részesült recipiensek között a perioperatív (demográfiai adatok, MELD score, műtéti indikációk, cirrózis szövödményeinek gyakorisága, immunszuppressziós kezelés) paraméterek tekintetében. HCV fertőzés talaján kialakult májcirrózis az ECD betegcsoportban a betegek felét érintette. A nullbiopszia szövettani feldolgozása ECD graftok esetén átlagosan 5-10%-os makroszteatózist igazolt. 10%-nál nagyobb illetve kisebb mértékű elzsírosodást mindkét csoport esetén egyaránt 30%-70%-ban írtak le a patológusok. Az ECD graftok

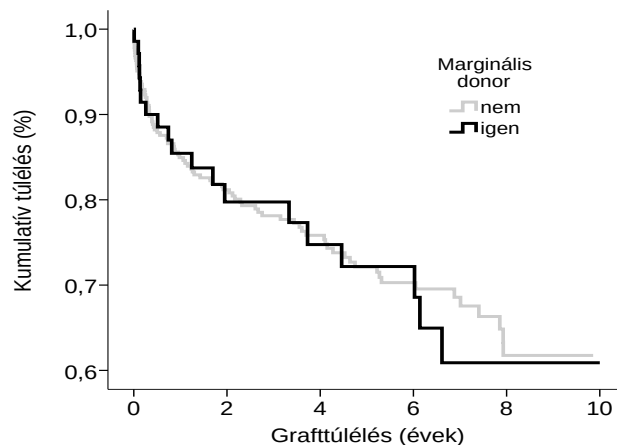
elzsírosodása tehát nem volt súlyosabb. Megjegyzendő, hogy nullbiopszia vétel és szövettani feldolgozás csak a kezdeti időszakban történt.

Az ECD és SCD májgraftban részesült betegek kumulatív túlélését a 12. ábra mutatja. Az ECD betegcsoport 1, 3, 5 és 8 éves túlélése 87%, 81%, 73% és 62%, az SCD (kontroll) csoporté 88%, 81%, 77% és 68%. Nem volt érdemi különbség a kumulatív graft túlélés tekintetében sem (13. ábra). Az 1, 3, 5 és 8 éves grafttúlélés az ECD betegcsoportban 85%, 78%, 72% 61%, az SCD csoport esetén 85%, 78%, 72%, 62%. Az ECD graft beültetése tehát nem rontja a beteg-, és grafttúlélést.

11. Ábra. Kumulatív betegtúlélés az ECD és az SCD betegcsoportban (p=NS)



12. Ábra. Kumulatív betegtúlélés az ECD és az SCD betegcsoportban (p=NS)



Feltételezhető, hogy a marginális graft működése kezdetben nem lesz megfelelő. A korai graftfunkciót jelző paraméterek (IPF, PNF) nem léptek fel gyakrabban ECD graft beültetése esetén, és nem tapasztaltunk érdemi különbséget az általános posztoperatív szövődmények gyakoriságában sem (7. táblázat)

7. Táblázat. Általános posztoperatív szövődmények ECD és SCD májgraftok alkalmazásával végzett májátültetések során

	M+ (N=50)	M- (N=267)	P
Posztoperatív graftfunkció			
IPF	8 (17,4%)	47 (19,7%)	NS
PNF	1 (2%)	3 (1.1%)	NS
Szövődmények			
Infekció	12 (24%)	61 (23%)	NS
Szepszis	4 (8%)	19 (7,2%)	NS
Vaszkuláris szövődmény	6 (12%)	50 (18,9%)	NS
Epeúti szövődmény	12 (24%)	75 (28,2%)	NS
Veseelégtelenség	14 (28,6%)	60 (22,8%)	NS
Akut rejekció	17 (34%)	81 (30,8%)	NS

8. Táblázat. C vírus kiújulással kapcsolatos paraméterek ECD és SCD májgraftok alkalmazásával végzett májátültetések során

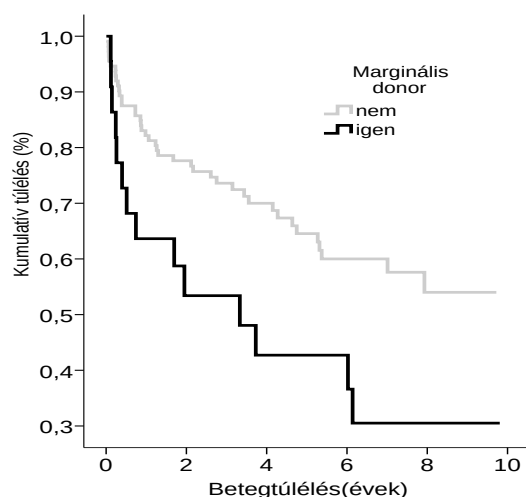
HCV rekurrencia	M+ (N=20)	M- (N=102)	P
1 éven belül	79%	83%	NS
4 hónapon belül	47%	27%	0,07
5 hónapon belül	65%	42%	0,055
6 hónapon belül	63%	50%	NS
Fibrózis index: HCV rekurrencia	1,18 ±0,8	0,95 ±0,7	NS
Knodel score: HCV rekurrencia	4 ±0,632	3,32±1,435	0.02

Knodel score (3 hónappal az OLT után)	4	3,6±1,776	NS
Knodel score (6 hónappal OLT után)	3,67 ±0,6	1,58 ±2,1	NS

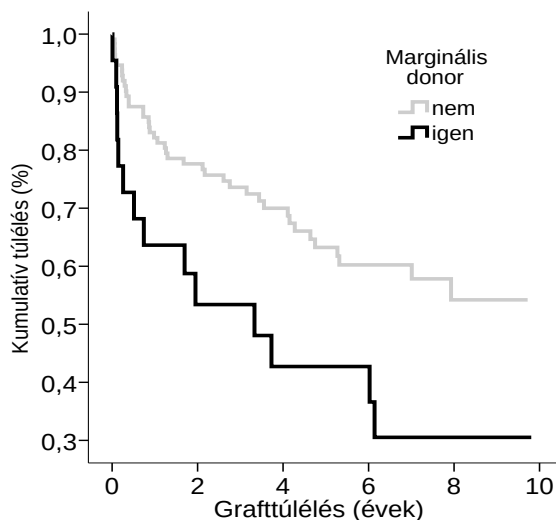
A HCV talaján kialakult májcirrózis az ECD és SCD betegcsoportban egyaránt 38%-os volt. Az egy éven belüli C vírus kiújulásban nem volt különbség. Gyakoribb volt az ECD betegcsoportban a korai, 4-6 hónapon belüli víruskiújulás (8. Táblázat), magasabb volt a májátültetés után 3 és 6 hónappal vett perkután májbiopsziák elemzésekor rögzített Histology Aktivitási Index (Knodel score) és a HCV rekurrencia megállapításának időpontjában rögzített Fibrózis index is, valamint gyakoribb a szövettani mintában a cholestasis jelenléte. Az ECD májgraftok esetén a recipiensek között 47%-ban észleltünk tízszeresnél nagyobb HCV-RNA titer emelkedést a szérumban a preOLT értékhez képest, míg az SCD graftok esetén ez csak 28%-ban következett be. Mindezen különbségek azonban nem szignifikánsak.

Kiemelendő az ECD graft beültetésének hatása a beteg-, és grafttúlélésre a HCV pozitív betegek körében. Az eredményeket a 13. és 14. ábrák mutatják. Az ECD graftban részesülő HCV pozitív betegek 1, 3, 5 és 8 éves túlélése 63,6%, 53,4%, 43% és 30,5%, az SCD graftban részesülő HCV pozitív betegeké a megfelelő értékek 82%, 73,6%, 64,5% és 54%. Hasonlóan, az ECD - HCV pozitív betegek körében az 1, 3, 5 és 8 éves grafttúlélés 63,6%, 53,4%, 43% és 30,5%, az SCD - HCV pozitív betegeknél a megfelelő értékek 82%, 73,6%, 63% és 54%.

13. Ábra: Betegtúlélés az ECD és SCD csoportban HCV pozitív májátültetett betegek körében (p=0,021)



14. Ábra: Grafttúlélés az ECD és SCD csoportban HCV pozitív májátültetett betegek körében (p=0,017)



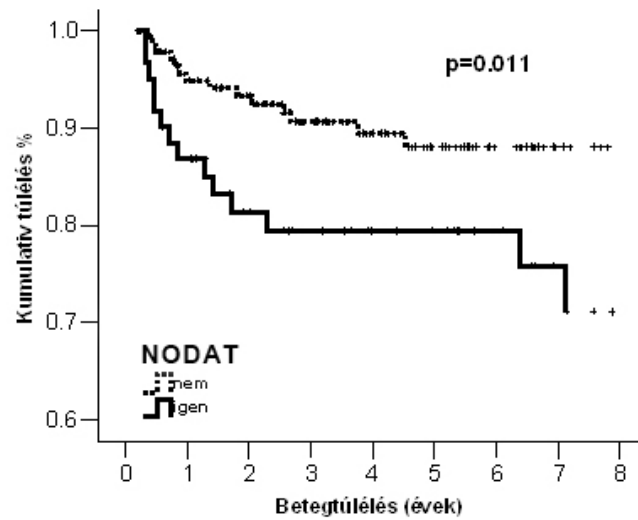
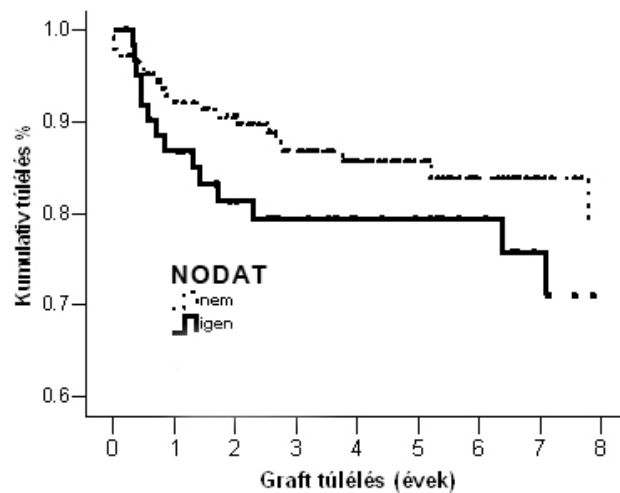
5.1.3. NODAT kialakulása, összefüggések a C vírus kiújulással

A vizsgált időszak alatt 310 májátültetést történt. Hatvan beteg a májátültetést megelőzően diabéteszes volt (preOLT DM, 19%), 24 beteg került az IFG csoportba (7,7%), 20 betegnél T-DM (6,4%), 63 betegnél pedig NODAT (20,3%) alakult ki a májátültetés után. Összességében, a betegek több mint felénél (N= 143, 46%) nem állt fenn sem a műtétet megelőzően, sem azt követően szénhidrát anyagcsere-zavar, ők alkották a kontroll csoportot. Az 11. táblázat a releváns különbségeket tartalmazza donor, és recipiens preoperatív adatok tekintetében a NODAT és a kontroll csoport között. Elhízott, férfi donorból származó graft esetén gyakrabban alakult ki NODAT. Ebben a betegcsoportban a recipiensek átlagosan 10 évvel idősebbek, elhízottabbak és több közöttük a férfi, mint a kontroll csoportban. NODAT esetén a műtéti indikációk kétharmadát HCV talaján kialakult májcirrózis alkotta, ezzel szemben choleztatikus májbetegségek (PBC, PSC) lényegesen ritkábbak voltak, mint a kontroll csoportban (9. táblázat).

9. Táblázat. Preoperatív adatok a NODAT és a kontroll csoportban

	NODAT	Kontroll	P
	N=63 (%)	N=143 (%)	
Donor életkor (évek)	38,8 ±11,2	36,1 ±14	NS
Donor testtömeg-index (kg/m ²)	24 ±3	22,4 ±3,6	0,003
Donor neme férfi	37 (58%)	47 (33,3%)	0,002
Donor GOT (U/l)	37,5 ±29,6	28 ±23	0,034
ECD (extended criteria donor)	10 (16%)	20 (14%)	NS
Recipiens életkor (évek)	47,6 ±7,2	38,3 ±14,6	<0,001
Recipiens testtömeg-index (kg/m ²)	26,7 ±3,8	23,3 ±5,6	<0,001
Recipiens neme férfi	38 (60%)	63 (44%)	0,031
Műtéti indikáció			
HCV	42 (66%)	33 (23%)	<0,001
ALD	10 (16%)	14 (10%)	NS
Cholesztatikus májbetegség (PBC, PSC)	4 (6%)	44 (31%)	<0,001

A NODAT csoportban a betegek kumulatív túlélése szignifikánsan rosszabb volt, mint a kontroll csoportban. Az 1, 3, 5 és 8 éves beteg túlélés a kontroll csoportban 95%, 91%, 88% és 88%, NODAT esetén a megfelelő értékek 87%, 79%, 79% és 64% (15. ábra). A graft túlélés esetén nem volt szignifikáns a különbség: a kontroll csoportban az 1, 3, 5, és 8 éves kumulatív graft túlélés 92%, 87%, 86% és 79%. A NODAT csoportban a megfelelő értékek 87%, 79%, 79% és 65% (16. ábra).

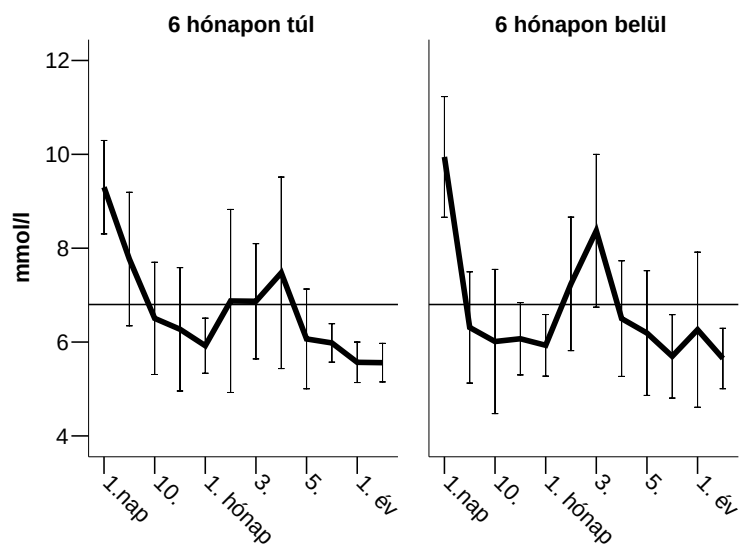
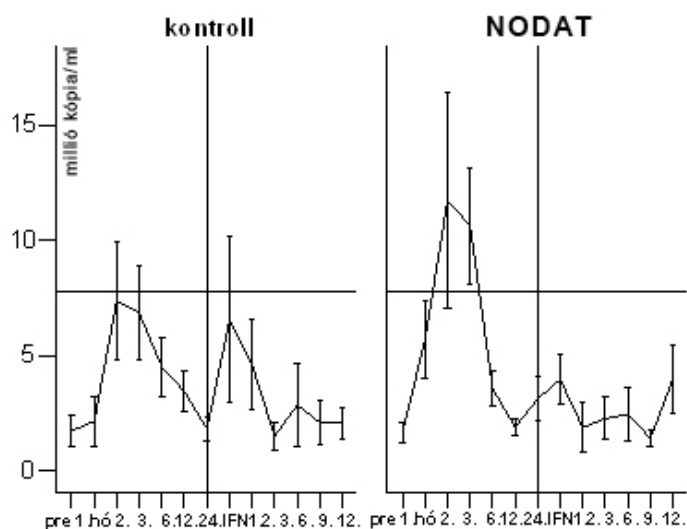
15. ábra. Kumulatív betegtúlélés a NODAT és a kontroll csoportban ($p=0,011$)**16. ábra. Kumulatív grafttúlélés a NODAT és a kontroll csoportban ($p=NS$)**

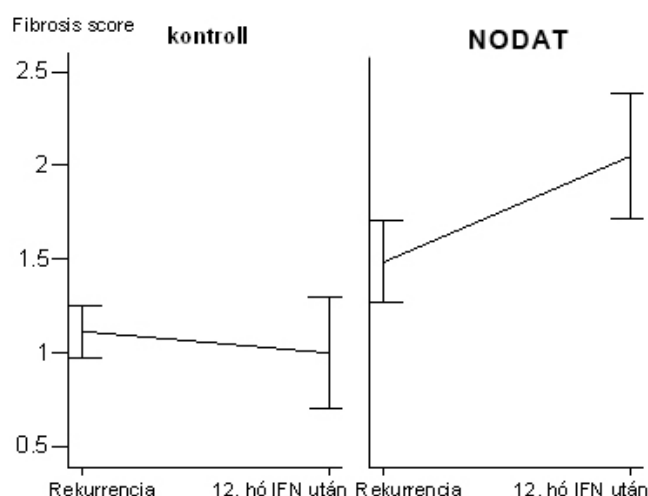
A HCV kiújulást jelző paraméterekben tapasztalt különbségeket az 10. táblázatban foglaltuk össze. A NODAT csoportban a korai, 4-6. hónap előtt észlelt HCV rekurrenciát gyakrabban észleltük, mint a kontroll csoportban. Amennyiben a HCV pozitív betegeket a víruskiújulás korai (6 hónapon belüli), vagy késői (6 hónapon túli) megjelenése alapján vizsgáltuk, kiderült, hogy korai rekurrencia esetén a betegek legnagyobb részében NODAT alakult ki (NODAT 74% vs kontroll 26%, $p=0,03$).

10. Táblázat. C vírus kiújulás megjelenése, progressziója a NODAT és a kontroll csoportban

	NODAT N=63 (%)	Kontroll N=143 (%)	P
HCV pozitív beteg	43 (65%)	34 (23%)	<0,001
PosztOLT HCV-PCR (10^6/ml)			
1 hónap postOLT	5,67 $\pm$ 7	2,12 $\pm$ 3	NS
3 hónap postOLT	10,64 $\pm$ 12	6,8 $\pm$ 9	NS
HCV recurrencia (N=71)			
< 3 hónap	7 (100%)	0%	0,019
< 4 hónap	9 (90%)	1 (10%)	0,026
< 5 hónap	16 (80%)	4 (20%)	0,017
< 6 hónap	30 (48%)	33 (23%)	0,029
< 12 hónap	43 (68%)	84 (58%)	NS
Knodell score IFN kezelés előtt	4,35 $\pm$ 1,7	3,65 $\pm$ 2,4	NS
1 éves kezelés után	3,25 $\pm$ 2	1,69 $\pm$ 1,2	0,019
2 éves kezelés után	4 $\pm$ 3	1,8 $\pm$ 0,8	NS
Fibrózis score IFN kezelés előtt	1,48 $\pm$ 1,2	1,12 $\pm$ 1	NS
1 éves kezelés után	2,05 $\pm$ 1,5	1 $\pm$ 1	0,039

Korai és a késői HCV kiújulás alapján csoportosított HCV pozitív betegek posztoperatív éhomi szérum glukóz átlagértékeit a 17. ábra mutatja. Fél éven belül észlelt kiújulás esetén magasabb vércukor értékeket mértünk a posztoperatív 2. és 4. hónap között, és a legmagasabb átlagérték meghaladta a 8 mmol/l-t. Magasabb HCV PCR értékeket mértünk a NODAT csoportban, különösen a posztoperatív 2. és 3. hónap között (18. ábra). Magasabb volt a Knodell score és a Fibrózis score a rekurrencia felfedezésekor azoknál a betegeknél, akiknél NODAT alakult ki. Az egy éves antivirális kezelést követően vett májbiopsziák értékelése során a Fibrózis score-t illetően kétszeres átlagérték különbséget tapasztaltunk a kontroll csoporttal összehasonlítva (19. ábra, NODAT vs. kontroll: 2,05 $\pm$ 1,53 vs. 1,00 $\pm$ 1,08, p=0,039).

17. ábra. Posztoperatív szérum glukóz értékek korai vagy késői HCV rekurrencia esetén**18. ábra. Posztoperatív HCV PCR (10^6 /ml) titer a NODAT és kontroll csoportban, és az antivirális kezelést követő hónapokban**

19. ábra. Fibrózis score májátültetés után a NODAT és a kontroll csoportban

A preOLT DM csoportba tartozó betegek legnagyobb része alkoholos eredetű, illetve HCV talaján kialakult májcirrózis (42% ill. 38%) miatt került transzplantációra (kontroll csoportban a megfelelő értékek 10% ill. 23%, $p=0,001$). Ezek a betegek szignifikánsan idősebbek, elhízottabbak voltak a kontroll csoporthoz képest, és több volt közöttük a férfibeteg. Gyakrabban dokumentáltak körükben kardiovaszkuláris megbetegedést és HRS-t (11. táblázat). A preOLT DM-ben szenvedő betegek kumulatív túlélése rosszabb volt a kontroll csoporttal összehasonlítva (1, 3, 5, 8 éves túlélés preOLT DM csoportban 91%, 86%, 75%, 65%, kontroll csoportban 95%, 91%, 88%, 88%, $p=0,017$).

Azok a betegek, akiknél a májátültetés után IFG alakult ki, szintén jóval idősebbek, elhízottabbak voltak, és túlnyomórészt szintén férfiak (11. táblázat). Az IFG-s betegek 96%-át transzplantálták parenchymás májbetegség miatt, míg a kontroll csoportban a betegek 53%-át ($p=0,009$). HCV rekurrenciát jelző paraméterekben a 4. hónapig bekövetkezett kiújulás gyakrabban igazolódott az IFG csoportban ($p=0,04$).

A kontrollokhoz képest a TDM csoport betegek lényegesen hosszabb időt töltöttek májátültetést követően az intenzív osztályon, hosszabb ideig szorultak gépi lélegeztetésre. Májátültetést követően magasabb szérumszintű kreatinin, GOT, GPT értékeket találtunk ebben a csoportban. Körükben szignifikánsan gyakrabban lépett fel a műtét után szepszis, vaszkuláris komplikáció, veseelégtelenség (11. táblázat), és graft működési zavar: PNF 10% vs 2,8%, IPF 30% vs. 21% (utóbbiak nem szignifikáns különbségek).

11. Táblázat. Preoperatív adatok a preOLT DM, az IFG és a TDM csoportban vs. kontroll csoportban

	preOLT DM (N=60)	Kontroll (N=143)	P
Életkor (évek)	51±6,6	38,3±14,5	<0,001
Testtömeg-index (kg/m ²)	28±4,3	23,3±5,6	<0,001
Férfibeteg (%)	(73%)	(44%)	0,001
Kardiovaszkuláris betegség (%)	38%	16%	0,002
HRS (%)	25,4%	9,8%	0,013
	IFG (N=24)	Kontroll (N=143)	
Életkor (évek)	51±11	38±15	<0,001
Testtömeg-index (kg/m ²)	27,2±3,7	23,6±5,6	0,002
Férfibeteg (%)	67%	44%	0,038
	TDM (N=20)	Kontroll (N=143)	
ITO kezelés (napok)	28	8	0,024
Gépi lélegeztetés (napok)	11	1	0,031
PosztOLT szepszis (%)	20%	5%	0,013
PosztOLT vaszkuláris szövődmény (%)	35%	13,5%	0,015
PosztOLT veseelégtelenség (%)	40%	17%	0,018

5.1.4. Hepatikus microRNS expresszió vizsgálata az antivirális kezelés előtt és után HCV pozitív májátültetett betegekben

A betegek általános klinikai adatait a 12. táblázat tartalmazza. A vizsgált 28 beteg közül 6 beteg (21%) reagált tartósan az IFN/RBV kezelésre és lett HCV PCR negatív (SVR), 22 beteg alkotta a non-responder (NR) csoportot. A Knodell score mindkét betegcsoportban szignifikánsan csökkent a kezelés végére: a NR csoportban 3,74±1 vs 1,6±1 (p<0,0001), az SVR csoportban 4±1 vs 1±1,3 (p=0,002). A klinikai adatok (vírustiter, HAI és Fibrózis score,

szérum GOT, GPT, GGT) közül a vírustiter és a Knodell score esetén találtunk összefüggést a microRNS-ek expressziójával: a HCV rekurrencia idejében a medián feletti ($>3,4 \times 10^6$ /ml) vírustiter esetén magasabb hepatikus miR-122 expressziót mértünk (relatív expresszió medián alatt $132,8 \pm 79$ vs medián felett $2252,6 \pm 2663$, $p=0,025$); korrelációanalízis alapján a miR-221 expresszió negatívan korrelált a Knodell score-ral ($r=-0,313$, $p=0,036$).

12. Táblázat. Vizsgált betegek összesített, általános perioperatív és kiújulással kapcsolatos adatai

Életkor	50± 5,4
Nem (férfi/nő)	18/10
MELD score	13,5±5
HCV RNS (10^6 /ml) a rekurrencia idején	8,2±10,7
HCV RNS (10^6 /ml) kezelés után	1,9±4,5
Tacrolimus alapú immunszuppresszió	20 (71,4%)
Cyclosporin A alapú immunszuppresszió	8 (28,6%)
HAI (Knodell score) 1-8*	
rekurrencia idején 1-4/5-8	21/7
kezelés után 1-4/5-8	27/1
Fibrózis score 0-6	
rekurrencia idején 0-1/2-3/4-6	21/6/1
kezelés után 0-1/2-3/4-6	20/5/3
Kezelésre adott válasz	
NR	22 (78,6%)
SVR	6 (21,4%)

*anyagunkban max. 8 érték szerepelt

Első lépésben (6. ábra/a., 30. oldal) a normál májszövetben mérhető miRNS expressziót hasonlítottuk a HCV rekurrencia idején mérhető expressziókkal. A HCV kiújuláskor magasabb miR-99a* és miR-224, és alacsonyabb miR-21 és miR-194 expressziót mértünk normál májszövethez viszonyítva (számadatok 13. táblázat, 20/A. ábra).

Vizsgáltuk, hogy az egy éves IFN/RBV terápiát követően változik-e a microRNS profil a kezelés előtti (rekurrencia) állapothoz képest (**6. ábra/b**). A kezelés előtti és utáni májbiopsziák összesített vizsgálata alapján kezelés után emelkedett a miR-221, miR-224 és miR-217 expresszió (14. táblázat, 20/B. ábra). Az összehasonlítást leszűkítettük az SVR-es betegek csoportjára. Ekkor azt tapasztaltuk, hogy a miR-221 hepatikus expressziójának kezelés előtti ($0,664 \pm 0,82$) értéke kezelés után tízszeresére emelkedett ($6,728 \pm 10$). A változás szignifikáns volt ($p=0,017$). Tapasztaltuk továbbá, hogy a miR-122 kezelés előtti értéke ($1557,6 \pm 3005$) is csaknem tízszeresére emelkedett a kezelés hatására ($11103,8 \pm 16666$) szintén szignifikánsan ($p=0,038$).

A továbbiakban a terápiára adott válaszkészség (SVR vs. NR) és a microRNS expressziók közötti összefüggést vizsgáltuk. Elsőként csak a kezelés előtti, tehát a víruskiújulás idején vett májbiopsziákban mérhető microRNS expressziókat vizsgáltuk, és a terápiára adott válasz alapján alkotott betegcsoportokat (SVR vs. non responder) hasonlítottuk össze. A kezelés előtti májbiopsziák vizsgálata során nem találtunk olyan microRNS-t, amely szignifikánsan különbözött volna a későbbi SVR-es és NR csoportokban, tehát nem sikerült a vizsgált microRNS-ek közül terápia szempontjából prediktív értékű miR-t azonosítani (**6. ábra/c**). Amennyiben csak a kezelést követően vett májbiopsziákat vizsgáltuk és a terápiára adott válasz alapján alkotott csoportokat (SVR vs. non responder) hasonlítottuk össze, több microRNS expresszióban is szignifikáns különbséget találtunk az SVR és a non responder betegek között: emelkedett volt a miR-96, miR-99a*, miR-122, miR-181a-2*, miR-217 és miR-221 szint azokban a betegekben, akik tartósan reagáltak az IFN/RBV kezelésre (**6. ábra/d**) (15. táblázat, 20/C. ábra).

13. Táblázat. MicroRNS expresszió C vírus kiújuláskor és normál májszövetben

microRNS	Relatív expresszió		Mean ratio (r/d)	P
	Donor máj	HCV kiújulás		
miR-21	198,7±89,6	46,8±30,6	0,23	<0,001
miR-96	0,0045±0,0044	0,0018±0,0016	0,4	NS
miR-99a*	0,25±0,13	0,82±0,74	3,28	0,002
miR-122	2005±1586	1280±1910	0,63	NS

miR-125b	28,7±13,7	35,5±35,3	1,18	NS
miR-181a-2*	0,15±0,15	0,19±0,16	1,2	NS
miR-194	157,3±89,8	37,6±35,2	0,24	<0,001
miR-195	15±8	11,2±10,8	0,74	NS
miR-217	0,018±0,01	0,013±0,02	0,72	NS
miR-221	0,64±0,48	0,34±0,35	0,53	NS
miR-224	0,12±0,1	0,24±0,23	2,18	0,039

14. Táblázat. MicroRNS expresszió C vírus kiújulásakor és az antivirális kezelést követően

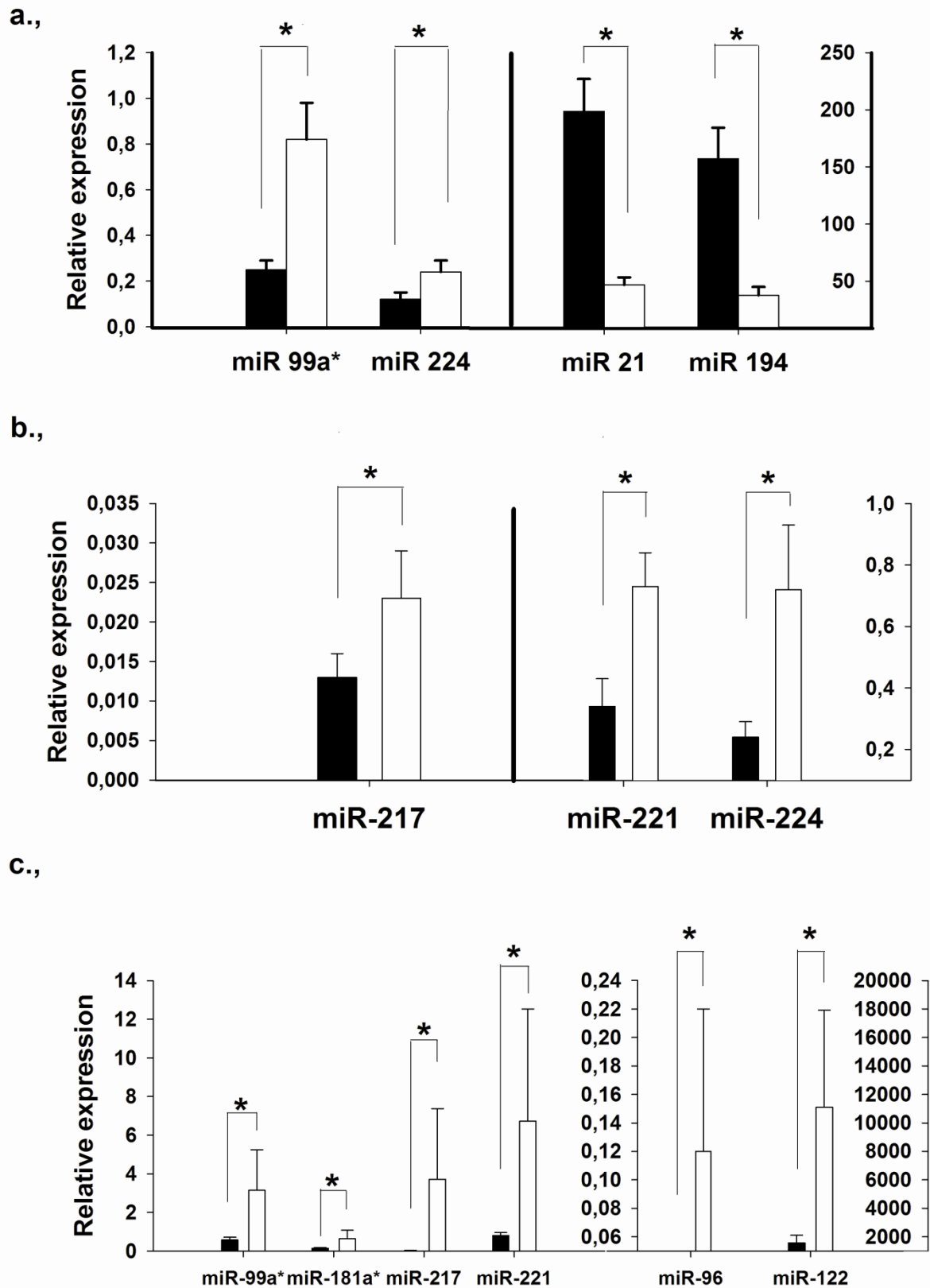
microRNS	Relatív expresszió		Mean ratio (a/b)	P
	Előtt	Után		
miR-21	46,8±25,6	32,17±37,3	0,68	NS
miR-96	0,0018±0,0018	0,008±0,007	4,4	NS
miR-99a*	0,8±0,64	1,1±1,3	1,3	NS
miR-122	1280±1717	1219±1914	0,9	NS
miR-125b	35,5±36,8	43,8±42,3	1,2	NS
miR-181a-2*	0,19±0,18	0,26±0,27	1,3	NS
miR-194	37,6±36,4	46±38,2	1,2	NS
miR-195	11,2±11	7,86±9,9	0,7	NS
miR-217	0,013±0,1	0,023±0,02	1,77	0,042
miR-221	0,34±0,36	0,73±0,43	2,1	0,006
miR-224	0,24±0,2	0,72±0,88	3	0,022

15. Táblázat. MicroRNS expresszió az antivirális kezelést követően SVR-es és NR betegekben

microRNS	Relatív expresszió		Mean ratio (svr/nr)	P
	NR	SVR		
miR-21	30,8±36	70,1±110	2,3	NS
miR-96	0,006±0,005	0,12±0,18	20	0,01
miR-99a*	0,57±0,57	3,14±4,7	5,5	0,034
miR-122	1565,3±2039	11103,8±16666	7	0,014
miR-125b	39,2±43,4	14,4±12,4	0,36	NS
miR-181a-2*	0,14±0,19	0,63±0,76	4,5	0,017
miR-194	35,7±27,4	50,8±57,2	1,4	NS
miR-195	6,4±7,2	22,9±49,5	3,6	NS
miR-217	0,024±0,025	3,7±7,3	185	0,045
miR-221	0,8±0,6	6,72±10	8,4	0,003
miR-224	0,72±0,8	0,51±0,3	0,7	NS

20. Ábra. Hepatikus microRNS expresszió normál májszövetben, a HCV kiújulás idején és az egy éves antivirális kezelés után májátültetett betegekben

1/a. MicroRNS expresszió normál májszövetben és a HCV kiújuláskor (6. ábra/a.). Fekete oszlopok a donormájokban, fehér oszlopok a HCV rekurrenciás májmintákban mért expressziót mutatják. **1/b.** MicroRNS expresszió az antivirális kezelés előtt vs. után (6. ábra/b. összehasonlítás). Fekete oszlopok a kezelés előtt, fehér oszlopok a kezelés után mért expressziót mutatják. **1/c.** MicroRNS expresszió az antivirális kezelés után az SVR-es és a NR betegcsoportban (6. ábra/d.). Fekete oszlopok a NR csoportban, fehér oszlopok az SVR csoportban mért expressziót mutatják.

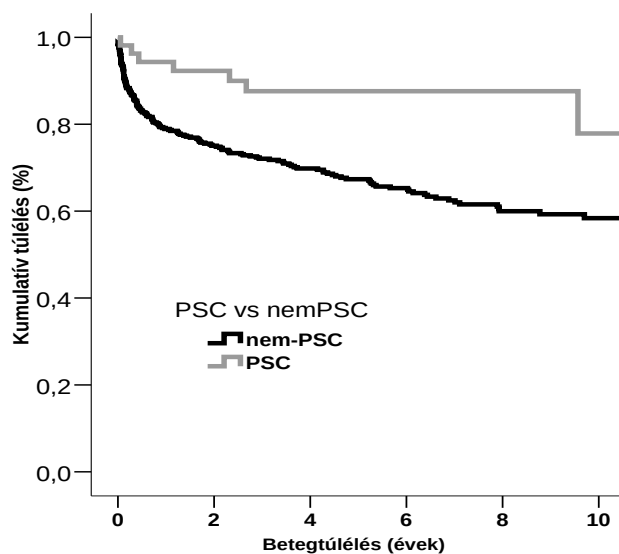


5.2. Primer Sclerotizáló Cholangitis és gyulladásos bélbetegség májátültetés után

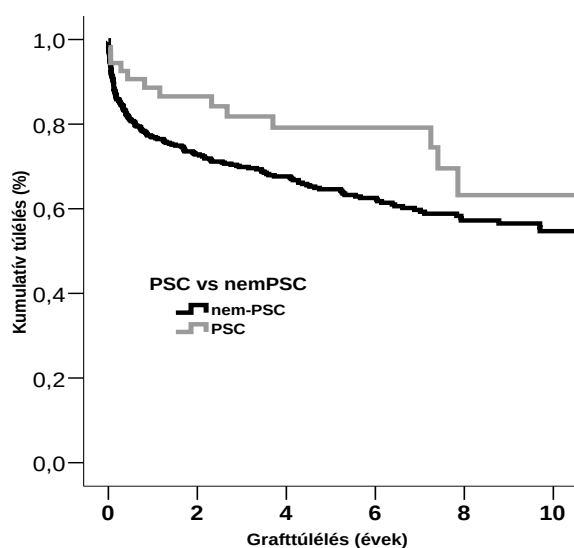
5.2.1. PSC kiújulása májátültetés után

2012-ig 49 végstádiumú PSC-s beteg primer májátültetésére, és hét beteg retranszplantációjára került sor. A PSC-s betegek nagyobb arányban voltak férfiak (66% vs 55%, $p=0,09$ NS), fiatalabbak ($34,8\pm11$ vs $44,6\pm14$, $p<0,001$), soványabbak (22 ± 3 vs $25,5\pm5$, $p<0,001$), mint az egyéb májbetegségben szenvedő betegek. A CIT és WIT idő, a preOLT MELD score tekintetében a PSC és a nem PSC csoport között nem volt különbség. A PSC-s betegek hosszútávú túlélése szignifikánsan jobb, mint az egyéb (köztük HCV) indikációval végzett májátültetett betegeké: az 1, 5, 10 éves kumulatív túlélés 94%, 87%, 78% a PSC csoportban; 79%, 67%, 58% a nem PSC-s betegcsoportban (21. ábra). A hosszútávú grafttúlélés PSC betegcsoportban 1, 5 és 10 évben 87%, 79%, 63% , tehát közelít a nem PSC miatt transzplantált betegek csoportjához (77%, 65%, 55%) (22. ábra). A posztoperatív szövődmények tekintetében kevés szignifikáns különbség adódott (16. táblázat). Az általános posztoperatív szövődmények közül egyedül az artéria hepatica sztenózis/trombózis (HAS/HAT), akut rejekció és epeúti szövődmények fordultak elő valamivel gyakrabban a PSC betegcsoportban.

21. Ábra. Kumulatív betegtúlélés a PSC és egyéb indikációval végzett májátültetések esetén 2003 és 2012 között ($p=0,001$)



22. Ábra. Kumulatív grafttúlélés a PSC és egyéb indikációval végzett májátültetések esetén 2003 és 2012 között (p=0,051)



16. táblázat. Általános posztoperatív szövődmények PSC és egyéb indikációval májátültetett betegeknél

	PSC	Nem PSC	P
ITO kezelés (napok)	7±3	14±17	<0,001
PNF	0	10 (2%)	NS
IPF	10 (18%)	86 (17%)	NS
Infekció	11 (20%)	157 (32%)	NS
Vérzés	16 (30%)	153 (31%)	NS
Vaszkuláris szövődmény	14 (26%)	88 (18%)	NS
HAT/HAS	10 (18%)	66 (13%)	NS
Epeúti szövődmény	19 (35%)	133 (27%)	NS
Veseelégtelenség	6 (11%)	143 (29%)	0,005
Akut rejekció	20 (37,5)	153 (31%)	NS

Az 5. ábrán (27. oldal) meghatározott kizárási kritériumok mellett 25 PSC-s májátültetett beteget tudtunk vizsgálni PSC kiújulás tekintetében, 16 férfi és 9 nőbeteget. 24 eset közül 8 esetben artéria hepatica trombózis/sztenózis (HAT/HAS), 5 esetben epeúti anasztomózis szűkület, 3 esetben krónikus duktopeniás rejekció, 1 esetben posztOLT 90 napon belül

kialakuló többszörös nem anasztomózis szűkület, és 7 esetben hiányzó utánkövetési időszak (általában korai posztoperatív időszakban bekövetkező mortalitás) miatt került kizárásra. A betegek átlagéletkora a májátültetéskor $34,7 \pm 11$ év, az átlagos MELD score-juk $14,2 \pm 5$ volt. 19 beteg (76%) már a májátültetést megelőzően IBD-ben szenvedett, 2 betegnél de novo IBD került diagnosztizálásra. A preOLT IBD diagnózisa és a májátültetés között eltelt idő átlagosan 112 ± 100 hónap volt. Rekurrens PSC (rPSC) volt megállapítható 6 betegnél (24%), 19 beteg került kontroll (nPSC) csoportba. A rPSC és a nPSC betegcsoport perioperatív klinikai adatait a 17. táblázat mutatja. Nem találtunk érdemi különbséget a preOLT IBD gyakorisága, átlagos MELD score, CIT és WIT idők, recipiens neme, perfúziós folyadék (UW-Viaspan vs HTK Custodiol), a májátültetés technikája (crossclamp vs piggyback), az immunszuppresszió (TACvs CyA) és az epeúti anasztomózis típusa (vég a véghez vs hepaticojejunosztómia), CMV mismatch (CMV pozitív donor-CMV negatív recipiens) között a két csoportban. A rPSC csoport tagja átlagosan 10 évvel fiatalabbak, mint a nPSC csoportban, és gyakrabban részesültek elhízottabb donorból származó májgraftban. Magasabb mortalitást és graftvesztést (retranszplantációs rátát) tapasztaltunk a rPSC csoportban, és valamivel gyakrabban alakult ki körükben akut rejekció, igaz nem szignifikáns mértékben. Azoknál a betegeknél, akiknél később kiújult a PSC, nem végeztek májátültetést megelőzően colectomiát, májátültetés után azonban két esetben (33%), mindkét esetben súlyos, terápia rezisztens colitis miatt. A nPSC csoportban négy colectomia történt preOLT, két esetben májátültetést követően.

17. táblázat. Rekurrens PSC és a kontrol csoport összehasonlítása során tapasztalt különbségek

	rPSC N=6	No-rPSC N=19	p
Donor életkor (évek)	39±14	35.5±11	NS
Donor BMI (kg/m ²)	24,8±2	22,3±2	0,075
Recipient életkor (évek)	27,7±7	37±12	0,09
Retranszplantáció	2 (33%)	0 (0%)	0,009
Összmortalitás	2 (33%)	0 (0%)	0,009
Akut rejekció	4 (67%)	8 (42%)	NS

PreOLT IBD	5 (83%)	14 (73%)	NS
PreOLT IBD időtartama (évek)	3,9±6	11,5±8	0,089
Colectomia ideje			
PreOLT	0 (0%)	4 (21%)	
PostOLT	2 (33%)	2 (10%)	NS
Nem történt	4 (67%)	13 (68%)	
IBD aktivitás posztOLT*			
Súlyosbodott	5/5 (100%)	5/10 (50%)	
Javult	0/5 (0%)	1/10 (10%)	NS
Nem változott	0/5 (0%)	4/10 (40%)	
*preOLT aktivitáshoz viszonyítva			

A 23/A és B. ábrák a vizsgált PSC-s betegek körében az ANCA szerostátusz változását mutatják 2008 és 2012 közötti időszakban. A betegek többségében májátültetést követő évek alatt fokozatosan emelkedő ANCA titert tapasztaltunk. Azoknál a betegeknél, akiknél kiújult az alapbetegség (rPSC), kivétel nélkül (egy beteg esetén nem állt rendelkezésre adat) emelkedő ANCA titert mértek. 4 betegnél képalkotó vizsgálat alapján felmerült az alapbetegség kiújulásának lehetősége, melyet a klinikum azonban egyértelműen nem támasztott alá (ábrán PSC compatibilis, cPSC). Közülük 2 betegnél mértek ANCA pozitivitást. Azoknál a betegeknél, akik esetén a vizsgálat lezártáig nem volt gyanú az alapbetegség kiújulására, az ANCA pozitívitas 2/3-ad részben volt kimutatható. Megjegyzendő, hogy a 2008 után transzplantált betegek esetén biztonsággal nem lehet megállapítani, hogy elkezdődött-e a később manifesztálódó PSC kiújulás folyamata. Az ábrákon az ANCA titert szürke árnyalatban jelöltük. A negatív eredményt fehér szín, a gyenge pozitívítást világosszürke szín, a pozitív eredményt sötétszürke, az erős pozitívítást fekete színárnyalat jelöli. A hiányzó adatokat a megfelelő cellában "nincs adat" (n. a.) felirattal jelöltük.

23/A. Ábra. ANCA szerostátusz változása a posztoperatív időszakban PSC-s betegek körében. A májátültetés idejét és a társuló IBD aktivitását is feltüntettük.

	OLT	ANCA 2008-2012				IBD
rPSC	1997	n.a.	n.a.			aktív
rPSC	2002	n. a.				Súlyos aktív
rPSC	2009 /Retx					Súlyos aktív
rPSC	2004					igen
rPSC	2005					Súlyos-colect. post OLT
rPSC	2008					aktív
cPSC	2005					igen
cPSC	2006	n.a.	n.a.			igen
cPSC	2007		n.a.			nem
cPSC	2008	n.a.				igen

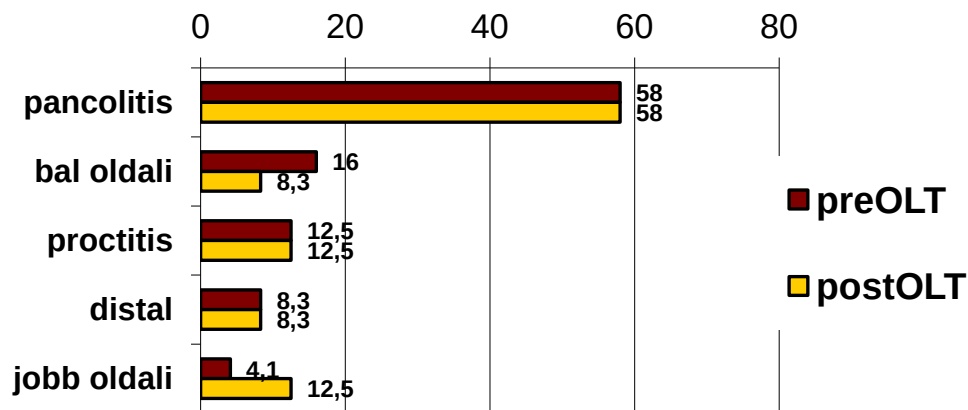
23/B. Ábra. ANCA szerostátusz változása a posztoperatív időszakban kontroll PSC-s betegek körében. A májátültetés idejét és a társuló IBD aktivitását is feltüntettük

	OLT	ANCA 2008-2012				IBD/colectomia
nPSC	1997.					igen/preOLT
nPSC	1999.					súlyos/postOLT
nPSC	2000.					de novo (2005)
nPSC	2003.					igen/postOLT (hemi-)
nPSC	2005.					igen, aktív
nPSC	2006.					nincs
nPSC	2006.					nincs
nPSC	2006.					Igen
nPSC	2007.					Igen
nPSC	2008.					nincs
nPSC	2009.	n.a.	n.a.			igen/preOLT
nPSC	2010.	n.a.	n.a.			Igen
nPSC	2010.	n.a.	n.a.	n.a.		Igen
nPSC	2011.	n.a.	n.a.	n.a.		igen/preOLT
nPSC	2011.	n.a.	n.a.	n.a.		igen/preOLT (hemi-)

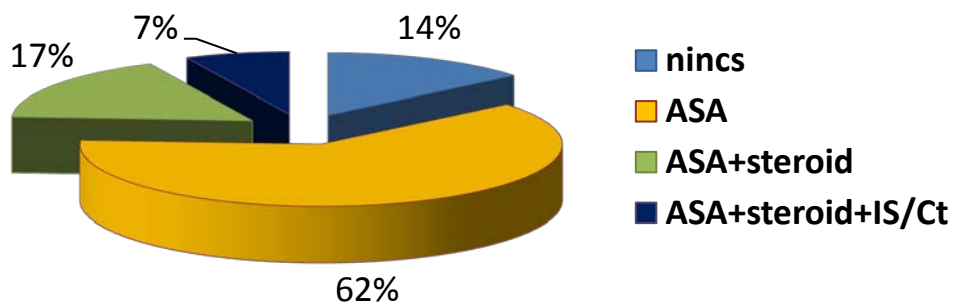
5.2.2. Gyulladásos bélbetegség májátültetés előtt és után PSC-s betegekben

Az IBD aktivitással összefüggő vizsgálatainkba 20 PSC asszociált IBD-s (CU) beteget tudtunk bevonni, 13 férfi és 7 nőbeteget. A betegek átlagéletkora $34,5 \pm 11$ év, az átlagos MELD score $13,3 \pm 5,6$ volt. A preOLT IBD diagnózisa és a májátültetés között átlagosan 7,4 év telt el (0-17). A betegek többsége tacrolimus alapú immunszuppressziós kezelésben részesült (TAC 68% vs CyA 32%). Az IBD lokalizációját májátültetés előtt és után, valamint a májátültetést megelőzően igényelt gyógyszeres terápiát az 24. és 25. ábrák mutatják. Látható, hogy a PSC asszociált IBD az esetek kb. kétharmadában a teljes vastagbelet érintette, és kb. 75%-ban legfeljebb acetylszalicilsav (ASA) készítménnyel egyensúlyban volt tartható a májátültetést megelőző időszakban. A 26. ábra és a 18. táblázat az IBD aktivitását (Mayo stádiumok, átlagos Mayo score) mutatja a transzplantáció előtt és azt követően. Májátültetés előtt egy eset kivételével az inaktív, vagy enyhe aktivitás volt jellemző (95%), ezzel szemben transzplantációt követően a betegek kétharmadánál súlyos vagy mérsékelt aktivitás volt megállapítható. Vizsgáltuk az IBD hatását a posztoperatív kimenetelre. Az általános posztoperatív szövődmények tekintetében nem volt érdemi különbség azok között a PSC-s betegek között, akik IBD-ben is szenvedtek, mint azok között, akik nem (19. táblázat). Az 1, 5, 10 éves kumulatív betegtúlélés a PSC-IBD-s betegek körében 95%, 86% és 75% volt, a PSC-s betegek esetében 92%, 92% és 92% (27. ábra, NS). Ugyanakkor, retranszplantáció csak a PSC-IBD-s betegcsoportban vált szükségessé (N=5). Az 1, 5, 10 éves grafttúlélés ennek megfelelően PSC-IBD esetén rosszabb, 87%, 78%, 58%; míg PSC esetén a betegtúléléssel azonos (92%, 80% és 80%) (28. ábra, p=NS). Retranszplantációs indikációk az alábbiak voltak: HAT (N=2), krónikus rejekció (N=1), VOTO (N=1), PSC rekurrencia (N=1).

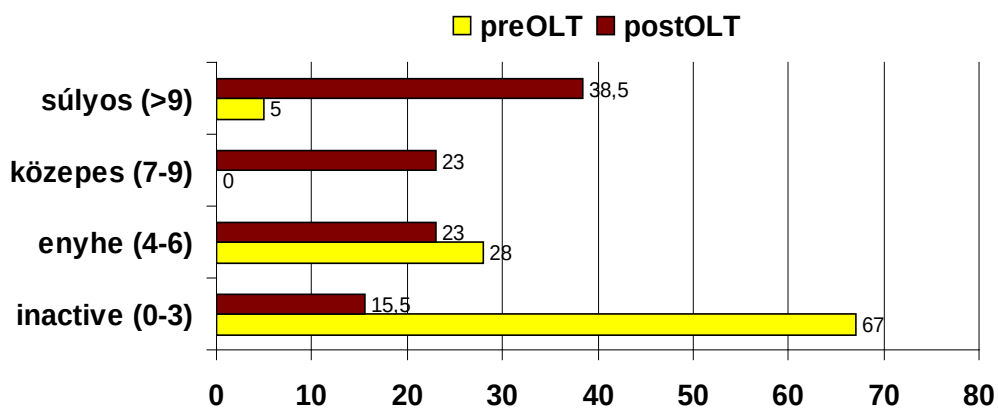
24. Ábra. Gyulladásos bélbetegség lokalizációja májátültetés előtt és után PSC-s betegekben



25. Ábra. Gyulladásos bélbetegség terápiája májátültetés előtt PSC-s betegekben
IS/Ct=immunszuppressziós kezelés/cytotoxikum



26. Ábra. Gyulladásos bélbetegség aktivitása májátültetés előtt és után PSC-s betegekben



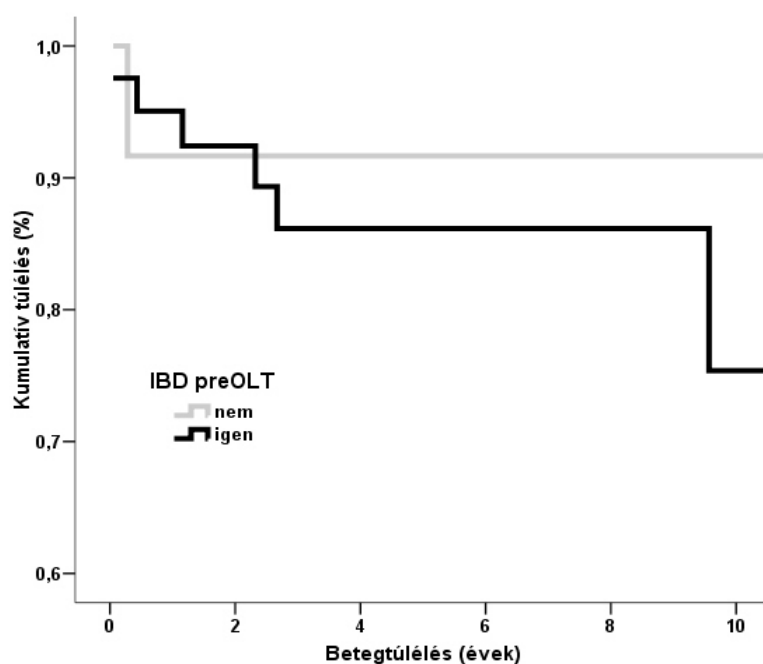
18. Táblázat. Gyulladásos bélbetegség aktivitása májátültetés előtt és után PSC-s betegekben

	preOLT	posztOLT	p
Disease Activity Index (Mayo score)			
Inaktív	13 (65%)	2 (10%)	0,005
Enyhe	6 (30%)	5 (25%)	NS
Mérsékelt	0	5 (25%)	0,032
Súlyos	1 (5%)	8 (40%)	0,022
Átlagos Mayo score	2,91±0,9	6,64±3,7	0,009

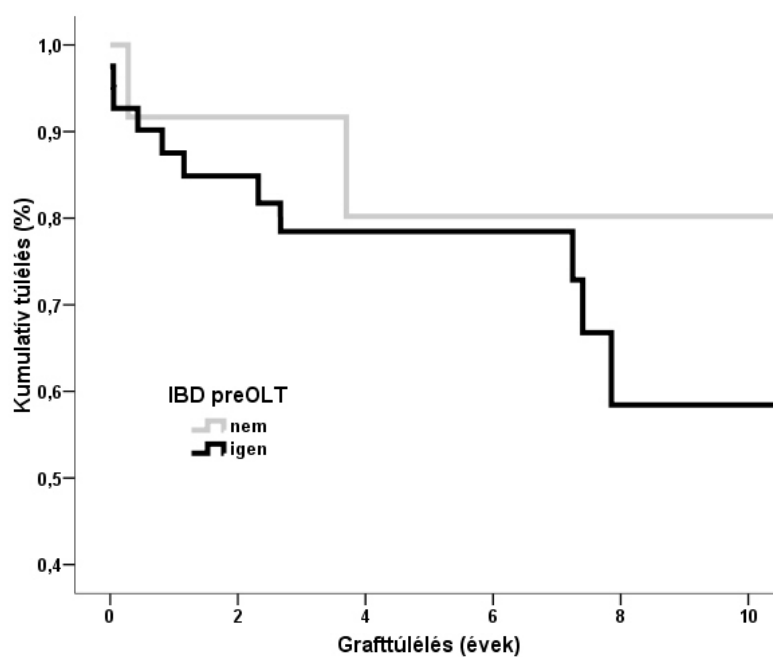
19. Táblázat. Általános posztoperatív szövődmények PSC-s betegek körében társuló gyulladásos bélbetegségtől függően

Szövődmény	PSC (N=10)	PSC/IBD (N=30)	P
PNF	0%	0%	NS
IPF	2 (20%)	9 (33%)	NS
Szepszis	1 (10%)	2 (6%)	NS
Vérzés	3 (30%)	8 (26%)	NS
HAT/HAS	1 (10%)	6 (20%)	NS
Epeúti szövődmény	3 (30%)	8 (26%)	NS
Reintervenció	4 (40%)	16 (53%)	NS
Acut rejekció	2 (20%)	11 (37%)	NS
Krónikus rejekció	0%	1 (3%)	NS
Retranszplantáció	0%	5 (16%)	NS

27. Ábra. Kumulatív betegtúlélés PSC-s betegekben társuló gyulladásos bélbetegségtől függően



28. Ábra. Kumulatív grafttúlélés PSC-s betegekben társuló gyulladásos bélbetegségtől függően

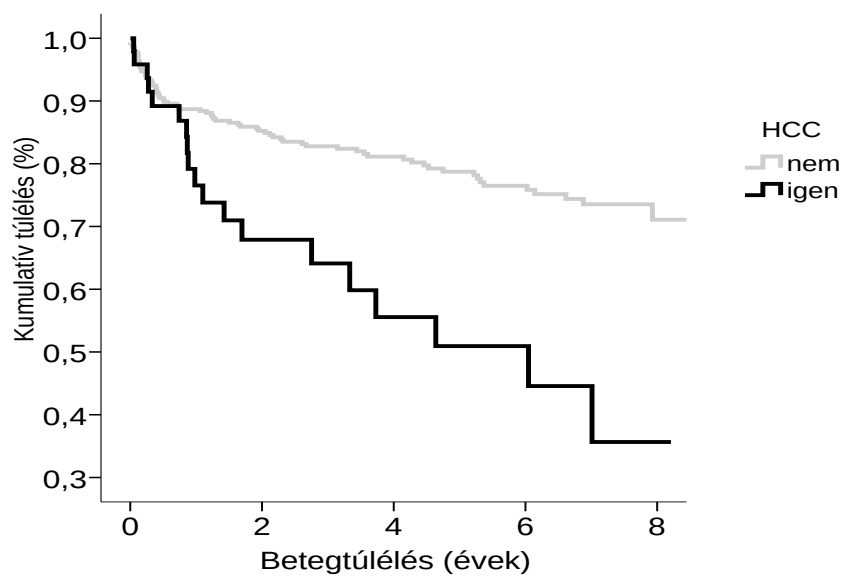


5.3. Hepatocelluláris carcinoma és májátültetés

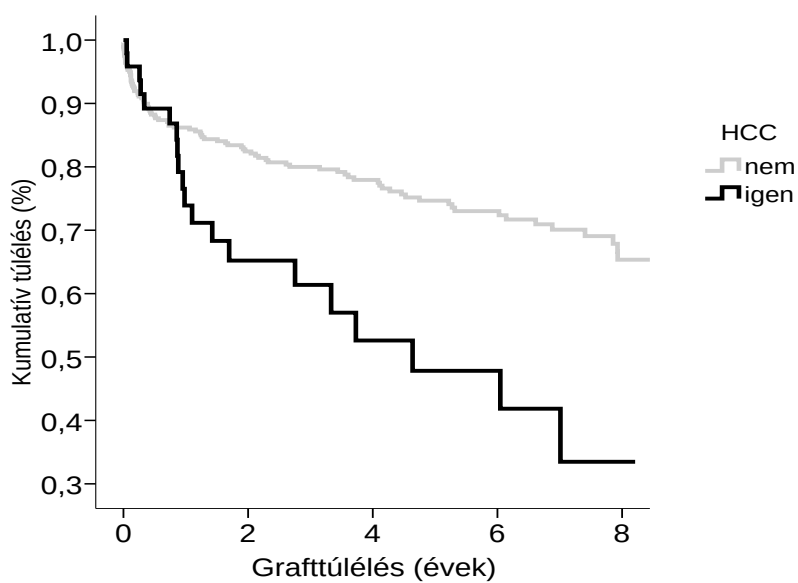
545 májátültetésből 64 esetben a malignus májtumor már ismert volt a transzplantáció előtt, míg 11 esetben az explantátum utólagos szövettani vizsgálata során került diagnosztizálásra a májtumor (többnyire HCC). Ezekből 6 esetben voltak tumor pozitívak a lokális nyirokcsomók, 30 esetben nem volt lokális nyirokcsomó áttét és 28 esetben nem volt adat a lokális propagáció tekintetében. 59 esetben szövettanilag HCC igazolódott (80%), 38 esetben (64%) a Milánói kritériumokon belül transzplantáltak, 21 beteg esetében a Milánói kritériumok nem teljesültek (az utóbbi betegcsoportot többségben 2003 előtt transzplantálták). A HCC-s betegek többségben (75%) HCV talaján kialakult májcirrózisban szenvedtek, 3 betegnél alkoholos eredetű májcirrózis, egy-egy esetben HBV, PBC, AIH, Budd-Chiari szindróma volt az alapbetegségük. PreOLT down-staging kezelést összesen 25 betegnél alkalmaztak, RFA-t 11 esetben, TACE kezelést 13 esetben, alkoholos infiltrálást 4 esetben (egy beteg tehát több kezeléssel is átesett). Tumor recidíva a HCC miatt transzplantáltak közül 9 esetben igazolódott májátültetést követően (15%), közülük 7 beteg HCV pozitív volt, és mindegyikük a Milánói kritériumoknál előrehaladottabb állapotban került transzplantációra. 3 hepatikus, 3 multiplex, 1-1 nyirokcsomó és összeális recidíva jelent meg. 13 esetben de novo tumor került felfedezésre, az összes tumoros beteg közül (többségben PTLT, ezen kívül hypernephroma, pancreas adenocarcinoma, cholangiocarcinoma, Kaposi sarcoma). A preOLT down-staging technika alkalmazása mellett meglepő módon gyakrabban észleltünk tumor recidívát: down-staging technika esetén a betegek 43%-ánál (N=6/14), az abban nem részesült betegekénél 11%-ban (N=3/27, $p=0,02$). (A HCC recidíva hosszútávú utánpótlására 41 beteg esetén volt lehetőség.) Betegtúlélés tekintetében nem találtunk szignifikáns eltérést a preOLT beavatkozáson átesett betegek és abban nem részesült betegek között.

A 29. ábra 2003 és 2012 között transzplantált HCC-s betegek túlélését, a 30. ábra a grafttúlélést mutatja. Az 1. 5, 8 éves kumulatív beteg túlélés nem HCC-s betegek körében 89%, 79%, 71%, HCC esetén szignifikánsan rosszabb, 76,5%, 51%, 36% volt ($p<0,001$). Az 1. 5, 8 éves kumulatív grafttúlélés nem HCC-s betegek körében 86,2%, 75%, 65%, HCC esetén szignifikánsan rosszabb, 74%, 48%, 33,5% volt ($p=0,002$).

29. Ábra. Kumulatív betegtúlélés HCC és egyéb indikációval végzett májátültetések esetén 2003 és 2012 között

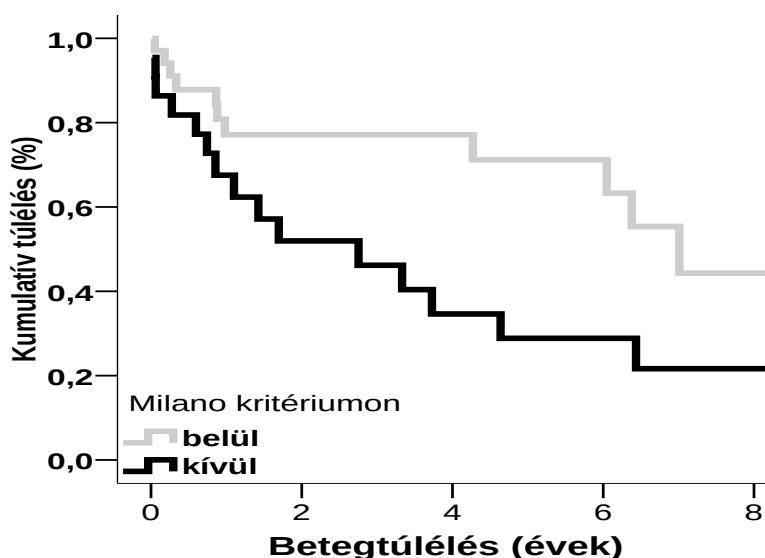


30. Ábra. Kumulatív grafttúlélés HCC és egyéb indikációval végzett májátültetések esetén 2003 és 2012 között

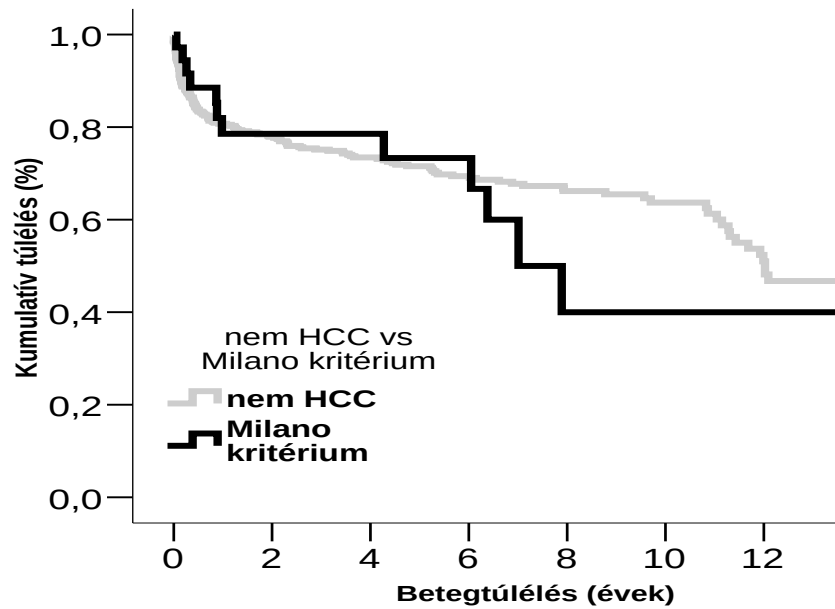


Amennyiben az 1995 és 2010 közötti időszakban transzplantált betegeket vizsgáltuk, az 1, 3, 5 éves betegtúlélés HCC-s betegek esetén 62%, 54% és 43% volt, míg a nem HCC-s csoportban 74%, 67% és 61% ($p = \text{NS}$). A túlélési mutatók tekintetében tehát az utóbbi évek során javulás tapasztalható, de a HCC (és többnyire HCV-s) betegek túlélése összesítve továbbra is elmarad az egyéb transzplantációk túlélési mutatóitól. Vizsgáltuk a Milánói kritériumok alkalmazásának hatását utólagosan a túlélésekre. A kritériumrendszeren kívül eső betegek túlélése szignifikánsan rosszabb, mint a kritériumoknak megfeleltethető HCC-s betegeké (31. ábra). Számszerűen, az 1, 5 és 8 éves túlélés a Milánói kritériumon belül eső recipiensek körében 77%, 71% és 44%, míg az azon kívül eső betegeké 67%, 29% és 22% volt ($p=0,029$). A Milánói kritériumok alkalmazásának előnye még szembetűnőbb, amennyiben a kritériumoknak megfelelő betegek túlélését összehasonlítottuk a nem HCC-s betegek túlélésével. Az 1, 5, 10, 15 éves kumulatív túlélés a nem HCC-s betegcsoportban 81%, 71%, 64% és 44%, a kritériumoknak megfelelő HCC-s betegeké 77%, 73%, 40% és 40% volt, a különbség nem szignifikáns (32. ábra).

31. Ábra. Kumulatív betegtúlélés a Milano kritériumokon belül és azon kívül transzplantált HCC-s betegek körében ($p=0,029$)



32. Ábra. Kumulatív betegtúlélés a Milano kritériumokon belül transzplantált HCC-s betegek és a nem HCC-s betegek körében (p=NS)



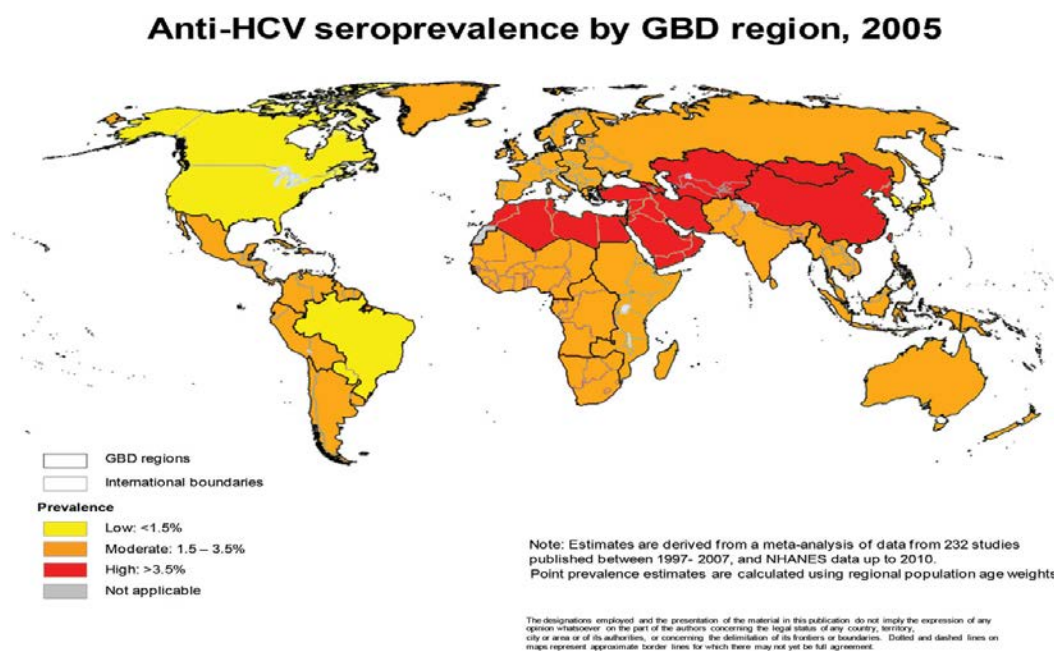
6. Megbeszélés

6.1. Hepatitis C vírus fertőzés és májátültetés

6.1.1. Epidemiológiai, virológiai jellemzők

Becslések szerint a C vírus fertőzés kb. 170 millió beteget érint világszerte (100). Az anti-HCV szeropozitivitás háttérében legnagyobb részben (~80%) krónikus fertőzés, kb 15-20%-ban korábbi fertőzés és spontán vírus elimináció, néhány esetben akut fertőzés áll (16). A 33. ábra egy amerikai tanulmány (Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2010 (GBD2010) Study) alapján becsült anti-HCV szeropozitivitás prevalenciáját mutatja világszerte (101).

33. Ábra. Anti-HCV szeroprevalenciája Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2010 (GBD2010) Study



A WHO adatai szerint a HCV fertőzés prevalenciája az afrikai és kelet-ázsiai országokban a legmagasabb (>10%), a közép-európai térségben a prevalencia kb. 4,7%-os (101). Az új fertőzések számának pontos felmérése nehéz, mert az akut HCV fertőzés az esetek csupán 20-30%-ban szimptomatikus és kerül azonnal felismerésre (17). Becslések

szerint a fejlett nyugati országokban (USA, Európa) csökken a friss fertőzések száma (102). Mindezek ellenére, a C vírus okozta májcirrózis és HCC esetek száma feltételezések szerint drámaian növekedni fog az elkövetkezendő években az 1970-80-as években bekövetkezett friss esetek nagy száma miatt (17). Becslések szerint a HCV fertőzés világszerte kb. 350 000 halálesetért tehető felelőssé évente (103). Közlemények alapján a C vírus fertőzöttek életkor specifikus éves mortalitása 1999 és 2007 között átlagosan 0,18 haláleset/100 000 fővel nőtt, ezzel szemben a humán immunodeficiency vírus (HIV) fertőzöttek mortalitása 0,21 haláleset/100 000 fővel csökkent, így 2007-re a HCV fertőzés több halálesetért volt felelős, mint a HIV fertőzés (16).

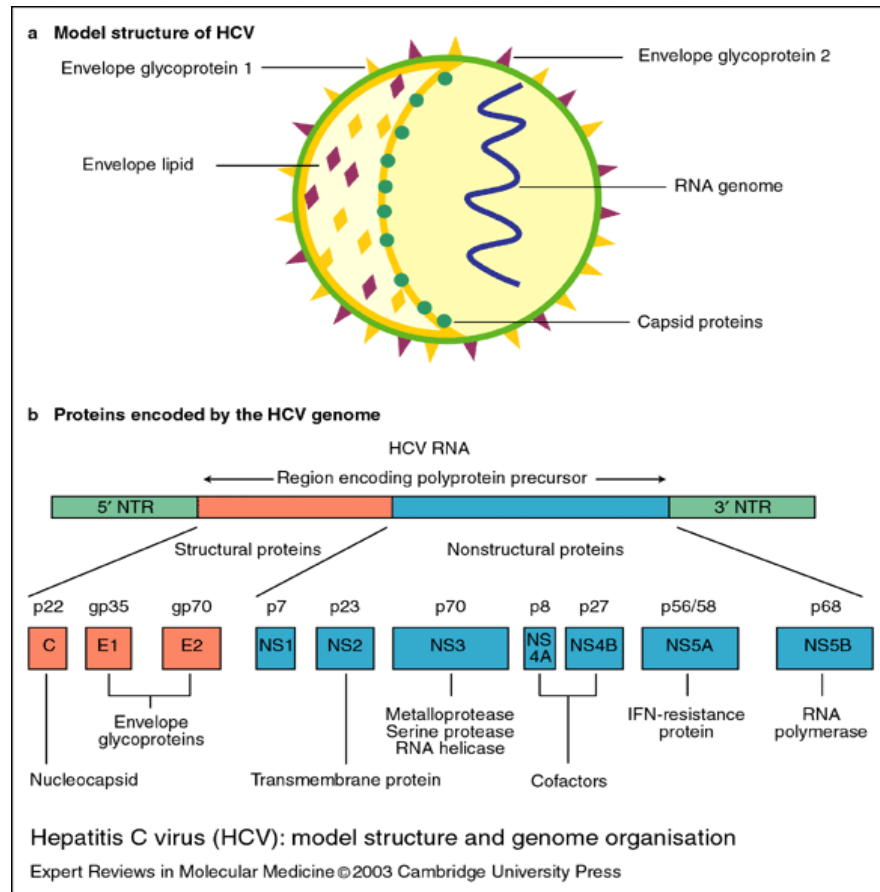
A HCV fertőzés klasszikusan parenterálisan terjedő betegség. Az anti-HCV ellenanyag szűrés bevezetése előtt a fertőzés elsődleges módja a fertőzött donorokkal végzett vérátömlesztés és szervtranszplantáció volt (16). A donorok szűrése óta a friss fertőzések legfőbb forrása a fejlett országokban az intravénás droghasználat lett (104). Emellett, - elsősorban a fejletlen országokban - továbbra is fennáll az egészségügyi ellátás során bekövetkező infekció (pl. endoszkópos beavatkozások, stb.), ritkán a szexuális úton történő terjedés, tetoválás, piercing beültetése során bekövetkező transzmisszió, de előfordulhat transzplacentáris terjedés is (16,105). A HCV-nek 6 genotypusát és több subtípusát ismerjük. Az 5-ös és 6-os genotypusok Arika egyes régióiban endémiásak, míg a 1-es, 2-es és 3-as genotypusok világszerte megtalálhatók (106). Utóbbiak közül a rossz prognózisú 1-es genotypus a fertőzések kb 73%-áért tehető felelőssé, míg jól kezelhető 2-es és 3-as genotypus ennél lényegesen ritkább (16,101). Hazánkban a fertőzöttek >90%-ában az 1-es genotypus mutatható ki, többségben a kezelésre nehezen reagáló, rossz prognózisú 1b genotypus (107).

A Hepatitis C vírus egy hepatotrop vírus, a Flaviviridae családba tartozó Hepacivirus genus egyik tagja. A HCV RNS kb. 9600 bázispár hosszúságú, pozitív sodrású RNS vírus. A C vírus szerkezetét és az általa kódolt géneket a 34. ábra mutatja.

34. Ábra. Hepatitis C vírus szerkezete

Forrás: http://journals.cambridge.org/fulltext_content/ERM/ERM5_28/S1462399403006926sup002.htm

a. HCV szerkezeti felépítése. Bal oldalon a vírus felszínét alkotó lipid és glycoprotein borítás (envelope). A jobb oldalon a **capsid** fehérjék által borított RNS. **b. HCV RNS által kódolt fehérjék.**



A HCV genom ORF (open reading frame) régiója egy kb. 3000 bázispárból álló polyprotein prekuzort kódol. A transzláció folyamata a kb 340 nukleotid hosszúságú 5' végen található nem transzlálódó régió (UTR), az IRES (internal ribosome entry site) segítségével történik. Az IRES biztosítja a riboszóma ORF start codonhoz való kötődését. A HCV polyprotein az átírás során, és azt követően celluláris és virális proteázok hatására tíz szerkezeti egységre bomlik: a struktúrális Core és E1, E2 fehérjékre, melyek az N terminális oldalán helyezkednek el; és a nem struktúrális (p7, NS2, NS3, NS4B, NS5A and NS5B) fehérjékre, melyek a genom C terminális részén találhatóak, és a replikáció szabályozói (34. ábra). Struktúrális szerepükön kívül az E1 és E2 glycoproteinek a vírus sejtbelépését, a core protein a virális és celluláris génexpressziót szabályozzák (108). A nem-struktúrális fehérjék közül az NS2 és NS3 proteázok, és a polyprotein lánc hasításában vesznek részt (109). A HCV struktúrális és non-struktúrális fehérjéi egyaránt modulálják a gazdaszervezet

immunrendszerét és így nemcsak a krónikus fertőzés létrejöttében van szerepük, hanem a fertőzés következtében létrejövő immunszuppresszióban is (110).

6.1.2. A C vírus sejtbelépése, microRNS-ek szerepe

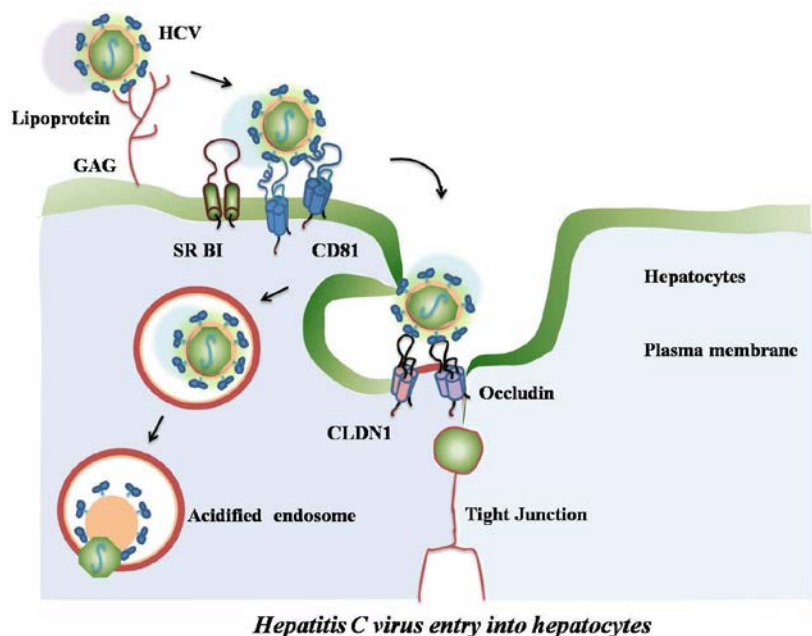
A vírus *in vivo* csak a csimpánzt és az embert betegíti meg, és *in vitro* is igen nehezen tenyésztethető (kevés az ún. HCV permisszív sejttenyészet), a C vírus fertőzés létrejöttének tanulmányozása csak az utóbbi évek során nyílt lehetőség. A HCV sejtbelépésének (entry) tanulmányozására különböző *in vitro* modellek segítségével történik. Ilyen pl. a rekombináns E2 glycoprotein, HCV szerű partikulumok (HCV-like particles-Lp), HCV pszeudopartikulumok (HCVpp), rekombináns sejt kultúrában termelt HCV (HCVcc) és vérből izolált HCV (serum-derived HCV-sHCV) (41). A modellek alkalmazásával lehetőségünk nyílt a HCV partikulum és a humán hepatoma sejtek, vagy primer human hepatocyták interakciójának tanulmányozására.

A HCV fertőzés első lépése vírus belépése a hepatocytákba (entry). A víruspartikulum a véráramban lipid frakciókhoz (főleg very-low density lipoprotein, VLDL) kötődve éri el a májsejtek szinuszoszoidális (basolateralis) felszínét (111). A HCV partikulumok az E2 glycoprotein és a sinusoidok endothel sejtjein, és a környezetükben található Kupffer sejteken expresszálandó dendritic cell-specific intracellular adhesion molecule-3-grabbing non-integrin (DC-SIGN) és liver-specific (L-SIGN) receptor fehérjék között létrejövő interakció („horgonyzás”) révén kerülnek közel a hepatocytákhoz (112). Ezután a vírus a glycosaminiglikánok (GAG) családjába tartozó heparán-szulfáthoz kötődik (113). A HCV sejtbe jutásához (még az entry korai fázisában) szükséges továbbá az alacsony sűrűségű lipoprotein receptor (low-density lipoprotein receptor-LDL-R) is. Miután az előbbi, ún. alacsony affinitású receptorok segítségével a HCV partikulum közvetlenül a hepatocyták plazmamembránja mellé került, magas affinitású, erős kötést biztosító, specifikus receptorokhoz kötődik. A magas affinitású receptorok közül a HCV elsőként a tetraspanin CD81-hez kötődik. A tetraspanin fehérjék a sejtek migrációjában, adhéziójában, fúziójában, proliferációjában töltenek be kulcsfontosságú szerepet. A CD81 négy transzmembrán domaint, két kicsi és egy nagy extracelluláris hurkot (small and large extracellular loops- SEL és LEL), illetve egy N- és egy C-terminális intracelluláris domaint tartalmaz. Elsőként *Pileri és munkacsoportja* vetette fel, hogy a CD81 a HCV receptoraként funkcionálhat, miután kísérleteikben a CD81 LEL régiójához hozzákötődött az sE2 (42). A HCV fajpecifitásaért

részben az tehető felelőssé, hogy a HCV csak az emberi és csimpánz CD81 LEL régiójához képes hozzákötődni (114). A CD81 a legnagyobb mértékben a sinusoidalis endothel sejteken, illetve a polarizált májsejtek basolateralis felszínén expresszálódik (50). A HCV partikulum kötésén kívül, GTP-áz aktiváción keresztül - aktin filamentumok átrendeződésével - részt vesz a HCV-receptor komplex a hepatocytá sinusoidalis felszínéről az apikális felszínére történő transzlokációjában, valamint, különböző jelátviteli utak aktiválása révén a gyulladás és az immunválasz szabályozásában is (40). Szintén az entry korai fázisában tölt be szerepet a scavenger receptor B1 (SR-B1). Az SR-B1 két citoplazmatikus domaint, két transzmembrán domaint és egy nagy extracelluláris hurkot tartalmaz, legfontosabb feladata a koleszterin felvétele a HDL-ből. Elsőként *Scarelli és munkatársai* fedezték fel 2002-ben, hogy az SR-B1-hez hozzákötődik az E2 protein (43). A CD81-hez hasonlóan az SR-B1 is az entry korai fázisában tölt be szerepet, és a májsejt sinusoidális felszínén található meg legnagyobb mennyiségben *in vivo* (49). A CD81 és az SR-B1 is a hepatocytá koleszterinben gazdag régiójában helyezkedik el. Kimutatták, hogy a plazmamembrán koleszterin tartalmának csökkentése alacsonyabb CD81 expresszióhoz vezet, ezáltal befolyásolja a C vírus fertőzés iránti fogékonyságot is (115). Bár az sE2 kötődik az SR-B1-hez, ezidáig nem sikerült az E1-E2 heterodimer és SR-B1 közötti direkt kötődést bizonyítani, ezért elképzelhető, hogy az SR-B1 szerepe az entry során épp a CD81 expresszióhoz szükséges plazmamembrán koleszterin tartalom fenntartása (40). A CD81-gyel és SR-B1-gyel történt interakció után a HCV a hepatocytá basolateralis felszínéről az apikális felszín felé migrál, az ún tight-junction (TJ) struktúrákhoz (35. ábra). A TJ-ök biztosítják az intercelluláris terek különválasztását, a hámsejtek barrier funkcióját, megakadályozva a molekulák paracelluláris transzportját. A hepatocyták esetén ennek példája az epcanaliculusok lezárása a hepatocytá apikális felszínén. Gátolják továbbá a plazmamembrán alkotóelemeinek laterális diffúzióját, ezzel biztosítják a polarizált sejtek basolateralis és apikális oldalának különbözőségét (szerkezet, funkció). Ezen felül, receptor funkciót látnak el, jelátviteli utakat indukálnak, és szabályozzák különböző molekulák abszorpcióját (116). A TJ-öket az occludin, claudin fehérjecsalád, és a tricellulin alkotja.

35. Ábra. C vírus hepatocytába történő belépésének (entry) folyamata

A vírus a véráramban lipid frakciókhoz kötődve éri el a májsejtet, majd elsőként az alacsony affinitású receptorok segítségével a sinusoid endothelhez "horgonyzódik". Ezután kapcsolódik az ún. magas affinitású receptorokkal, elsőként a CD81-el, és az SR-B1-el. Ezután a vírus a hepatocytá felszínén migrál, az ún. tight-junction (TJ) struktúrákhoz. Itt a CLDN1 és OCLN receptorokkal történő kapcsolódást követően a vírus-receptor komplex endocytosis révén jut be a májsejtbe. (kép forrása: www.chemeng.iisc.ernet.in)



A claudin fehérjecsaldnak ezidáig 24 tagja ismert. A claudin-1 (CLDN1) legnagyobb mennyiségben a májban expresszálódik, túlnyomó többségben a hepatocytá apikális felszínén és a cholangiocytá luminalis felszínén (49). A CLDN1 négy transzmembrán helix-ből, három intracellularis domainből és két extracellularis hurokból áll (117). A HCV entry-ben betöltött kulcsfontosságú szerepét elsőként *Evans és munkatársai* igazolták 2007-ben. *In vitro* vizsgálatok során nem HCV permisszív sejtenyészeten exogén CLDN1 expresszióval sikerült a HCVpp felvételét indukálni, és fordítva, CLDN1 ellenes antitesttel az infekciót hatékonyan tudták gátolni (44). A TJ fehérjék további tagja, mely részt vesz a HCV entry folyamatában, az occludin (OCLN). *In vitro* kísérletek során igazolták, hogy eredetileg HCV-vel nem fertőzhető sejtek exogén OCLN expressziót követően képesek voltak felvenni a HCV-t, valamint, HCV permisszív (Huh-7,5) sejtekben az OCLN expresszió gátlásával megakadályozták a HCV fertőzést (45). Feltételezések szerint a CD81 mellett az OCLN a másik HCV receptor, mely a HCV fajspecifitását okozza, és ezért a fehérje második extracellularis hurok régiója felelős (45). A glukokortikoidok *in vitro* növelik a Huh-7,5 sejtek fogékonyságát a HCVcc és sHCV fertőzés iránt, egyúttal fokozzák az occludin és SR-B1 expresszióját (118). Tekintettel arra, hogy a szteroidok a transzplantációt követő bázis

immunszuppresszió részei, szerepük a HCV rekurenciában a fenti mechanizmus révén érvényesülhet, igaz, *in vivo* adatokkal ezt eddig még nem támasztották alá (40).

A HCV receptorokkal történt interakciót követően a HCV-receptor komplex a TJ területén clathrin-mediált endocytosis révén bejut a májsejtbe (46). Megjegyzendő, hogy a HCV fertőzés során direkt sejt-sejt infekciót is kimutattak, melyben a CLDN1, CD81 és SR-B1 szerepe egyaránt felmerült (119).

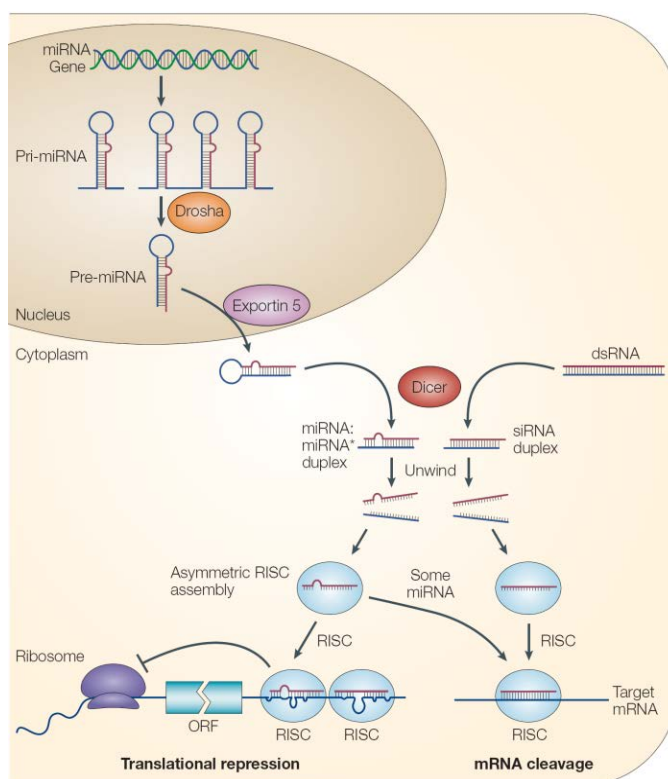
A HCV replikációja a virális RNS polymeráz (NS5B fehérje) által katalizált, az ún. ribonukleoprotein komplexben történik a hepatocytá endoplazmatikus reticulum (ER) rendszerével szoros asszociációban: a képződő polyprotein lánc az ER lumenébe kerül (47,120). Az ER-ben a HCV fehérjéinek nem megfelelő konformáció változása ("folding") kórosan "csomagolt", nagy mennyiségben termelődő HCV fehérje termékek (főleg az E1 és E2) felszaporodásához vezet (121). Ez a kóros folyamat a sejt számára végzetes, ún. unfolded protein response-t (UPR), endoplazmatikus reticulum stresszt vált ki (121). Ennek során, részben a hibásan csomagolt fehérjék konformáció változását javító fehérjék (hősokk fehérjék, chaperonok) hatására, részben a sejt calcium homeosztázisának károsodása miatt egy sor jelátviteli út aktiválódik, melyek a sejt apoptózisához vagy nekrozishoz vezetnek.

HCV pozitív betegek körében végzett májtranszplantációt követően lehetőségünk nyílik az akut (korábban nem fertőzött) C vírus hepatitis fertőzés *in vivo* vizsgálatára. Bár egymásnak ellentmondó eredmények születtek a HCV receptorok expressziójával kapcsolatban *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok során, úgy tűnik, hogy a HCV receptor CLDN1 és OCLN fehérjék expressziója megemelkedik C vírus fertőzéskor, normál májszövethez képest (48,49). *Mensa és munkacsoportja* 42 HCV cirrózis miatt transzplantált beteg májbiopsziás mintáit vizsgálta transzplantációt követően. Vizsgálataik alapján a HCV receptor SRB1, CLDN1 és OCLN expressziója összefüggést mutatott a korai posztoperatív időszakban a HCV fertőzés kinetikájával, továbbá, a HCV rekurenciás mintákban szignifikánsan magasabb CLDN1 és OCLN expressziót mértek (50). Hasonlóan, japán és angol kutatócsoport is emelkedett CLDN1 és OCLN fehérje expressziót mért HCV fertőzött humán májakban (48,49). Ugyanakkor, a vizsgálatok során a HCV receptorok expressziója transzkripció (mRNS) és transzláció (fehérje) szinten nem korreláltak egymással (48,50). Mindezek felvetik a C vírus receptorok kifejeződésének poszttranszkripció szintű szabályozását.

A microRNS-ek rövid, 19--23 bázispárból álló RNS molekulák, melyek a génexpressziót poszttranszkripció szinten - alapvetően - gátolják. A miR-ek a cél mRNS 3'

végéhez kötődve annak degradációját és/vagy transzlációs egységről történő leválasztását indukálják (36. ábra) (51). A microRNS-ek génje többségben a genom fehérjét nem kódoló (kivágásra kerülő) intron régiójában helyezkedik el, de önálló transzkripciók egységeiben is megtalálhatók a genomban (122). Az első, egyedfejlődést és sejt differenciálósást szabályzó microRNS-eket (1993: lin-4, 2000: let-7) egy fonálféregben fedezték fel (51). Ma már több, mint 800 humán microRNS-t ismerünk, és számuk folyamatosan növekszik (123,124).

36. Ábra. MicroRNS-ek érési folyamata és funkciója (forrás: www.microrna.ic.cz)



Átíródásukat követően a miR-ek egy érési folyamaton mennek keresztül. A hosszú, akár 1000 bázispárból álló elsődleges miR-t (pri-miR) a Drosha endonukleáz 60-70 nukleotidból álló pre-microRNS-re hasítja (98). Az exportin-5 segítségével a citoplazmába kerülve válik érett, 19-23 bázispár hosszúságú miRNS molekulává a Dicer endonukleáz által, majd a kettős szálú RNS helikázaktivitás hatására egyláncúvá bomlik fel és a RISC-Ago2 (RISC: RNA induced silencing complex, Ago: argonauta) komplexben a cél mRNS-hez kötődve annak poszttranszkripciók gátlását okozza (51).

A miR-ek esetén a teljes komplementaritás nem feltétele az mRNS gátlásának (125), melynek következtében egy miR-nek akár 200 különböző mRNS targetje lehet (pl. a miR-122 esetén a szekvencia alapú target kereső software-ek kb 1000 cél mRNS-t azonosítanak) (51). Fordítva, egy mRNS 3' UTR régiójában több 100 különféle miR kötőhely található (51). Ennek következtében a génexpresszió microRNS-ek általi szabályozása igen komplex, nehezen feltérképezhető folyamat. Mindezek ellenére, a szövetek microRNS profilja jellemzően változik egyes kóros biológiai folyamatokban, mely mind diagnosztikus, mind terápiás szempontból jól hasznosítható megfigyelés.

A máj miR profiljának legnagyobb részét a hepatocyták miR készlete adja (51). A májsejtekben néhány kifejezett expressziót mutató microRNS a miR-122, let-7a, miR-22, miR-125b, miR-143, miR-194, miR-24, miR-199a, miR-21, miR-3c, miR-321 (51). A miR-ek fontos szerepet töltenek be a HCV fertőzés szabályozásában is. A májban legnagyobb mennyiségben megtalálható miR-122 a máj microRNS készletének kb. 70%-át adja (126). Úgy tűnik, hogy a miR-122 hepatikus expressziója változik a C vírus fertőzés és az IFN kezelés hatására. *In vitro* vizsgálatok során igazolták, hogy a miR-122 a HCV RNS 5' végéhez kötődve annak replikációját serkenti, és a miR-122 antisense oligonukleotiddal történő gátlása csökkenti a HCV replikációt (57,58,60). Ugyanakkor, az eredmények ellentmondásosak, hiszen humán májbiopsziás minták vizsgálatakor nem találtak egyértelmű összefüggést a hepatikus miR-122 expresszió, a szérumban HCV titer és a hepatikus HCV RNS mennyisége között (127,128). Másrészt, az IFN- β csökkentette a miR-122 expressziót Huh-7 májsejtkultúrán, továbbá, az IFN kezelés több, mint 30 különböző miR expresszióját szignifikánsan módosította (129). Feltételezések szerint a gazdaszervezetben a HCV fertőzés elleni küzdelem részeként megemelkedik egyes, vírusszaporodást gátló, és csökken egyes, a vírusszaporodást stimuláló microRNS expressziója (53). Kiemelendő az a tanulmány, melyben krónikus HCV fertőzésben szenvedő csimpánzok körében a miR-122 gátlásával - intravénás anti-miR-122-vel - a viraemia hatékonyan csökkentését érték el (szérumban és a májban is) (61). Áttörő eredményük volt továbbá, hogy csökkent a legtöbb IFN indukálta gén (ISG) expressziója, így sikerült a - krónikus HCV fertőzöttek körében kórosan - maximálisan indukált IFN jelátviteli utat normalizálni. Ez fontos megfigyelés, hiszen így elméletben elérhető az exogén IFN kezelésre (az IFN jelátviteli út maximális aktivitása miatt) nem reagáló betegek IFN iránti "érzékenyítése" (61). A szoros összefüggések következtében a miR-122 gátlása reménykeltő terápiás lehetőségnek ígérkezik krónikus HCV fertőzött betegek körében (57). Az anti-miR-122 Mirvasin SPC3649-t azóta humán klinikai vizsgálatokban tesztelik (130).

Saját vizsgálatunkban nem találtunk szignifikáns különbséget a hepatikus miR-122 expresszióban a HCV kiújulásakor, normál (donor) májszövetben mért expresszióhoz képest. Ugyanakkor, magasabb (medián feletti) szérumban HCV titer magasabb miR-122 expresszióval járt.

Vizsgálataink során a miR-21 és a miR-194 csökkent expresszióját észleltük a HCV kiújulásakor vett májbiopsziákban a normális májszövetéhez képest. Ezzel szemben, a miR-99a* és a miR-224 expressziója emelkedett volt a HCV kiújulásakor. Szekvencia alapú targetkereső szoftver alapján mind a miR-21, mind a miR-194 targetje a CLDN1 mRNS-e, a

miR-99a* az SR-B1, a miR-224 pedig az OCLN expresszióját befolyásolhatja (igaz, az utóbbi két microRNS esetén a keresőprogram csak részleges egyezést talált). A miR-194 ugyanakkor, több HCV receptor, így az OCLN és a CD81 fehérjék expresszióját is szabályozza. **Ezek alapján, a HCV rekurrencia során megfigyelt TJ fehérje CLDN1 és OCLN expressziós változását magyarázhatja a csökkent miR-194 és miR-21 expresszió.** Fiziológias körülmények között a májban magas miR-194 expresszió mérhető (131). A miR-194 többek közt részt vesz a csillagsejtek (hepatic stellate cells, HSC) aktivációjában (132) - ezáltal a máj fibrinogenezis szabályzásában -, valamint, az N-cadherin expresszió gátlásával a sejtek migrációjának, adhéziójának - ezáltal a HCC sejtek metasztatikus képességének - szabályzásában (131). A miR-21 a legtöbb malignus szövetben (pl. mellrák, vastagbélrák, hepatocelluláris carcinoma) kórosan expresszálódik, mely miatt gyakran oncomiR-ként említi az irodalom (133). Rekurrens HCV fertőzésben észlelt expressziós változása ezidáig nem ismert, feltételezhetően egyéb - gyulladásal, fibrózissal stb. összefüggő - folyamatok szabályzásában is részt vesz. A miR-224 expresszió upregulált HCC sejtvonalakban és humán HCC szövetben (134). Egy olasz munkacsoport vizsgálatai alapján a miR-224 a lipopolyszacharid (LPS), lymphotoxin- α és a tumor nekrosis factor- α (TNF- α) gyulladásos útvonalak hatására aktiválódik (135). Továbbá, a p65/NF κ B útvonalat a miR-224 expresszió direkt szabályozójaként azonosították. Ezek alapján, a HCV rekurrencia során általunk mért magas miR-224 expresszió feltételezésünk szerint a HCV fertőzésben kulcsfontosságú szerepet játszó NF κ B által mediált gyulladásos folyamat következménye (121).

Vizsgálataink során az egy éves antivirális kezelést követően emelkedett miR-221, miR-224 és miR-217 expressziót mértünk a HCV kiújulás idején vett májbiopsziákban mért expresszióhoz képest. Korábbi közlemények szerint a miR-221 expresszió megváltozik HCC-ben, továbbá a HCV fertőzés, valamint az IFN kezelés hatására (136). *Liu és munkatársai in vitro* kísérleteik során igazolták, hogy HCV expozíció során csökken a miR-221 expresszió (53). *Zhang és munkatársai* glioblastoma sejtek vizsgálata alapján a miR-221 gátlásával többségében az IFN jelátviteli útban részt vevő fehérjék expressziós változását észlelték (137). A miR-217 feltételezések szerint tumoros sejtek differenciációjában vesz részt, HCV fertőzésben betöltött szabályozási szerepe ezidáig nem ismert (138).

Májátültetést követően az SVR-re hajlamosító, azzal összefüggő genetikai és klinikai vizsgálatok aktívan zajlanak. Egyes kutatók a hepatikus microRNS expresszió és a terápiára adott válaszkészség között is találtak összefüggést. *Murakami és munkatársai* vizsgálata alapján az antivirális (IFN/RBV) kezelést megelőzően több microRNS eltérően expresszálódott azokban a betegekben, akik később tartósan reagáltak a kezelésre (62).

Sarasin-Filipowicz és munkacsoportja a kezelés előtt mért alacsony miR-122 expresszió és az antivirális kezelés sikertelensége között talált összefüggést (128). Egy francia munkacsoport eltérő miR-99a*, miR-181a-2*, miR-23a és miR-217 szintet mért a később SVR-es és nem reagáló betegcsoport között (139). **Saját vizsgálataink során magasabb miR-96, miR-99a*, miR-122, miR-181a-2*, miR-217 és miR-221 szinteket mértünk a kezelést követően az SVR-es betegek körében, a non-responder csoporttal összehasonlítva. A terápia előtt, a HCV kiújuláskor vett minták vizsgálatakor azonban nem találtunk különbséget egyik microRNS expressziójában sem a tekintetben, hogy a beteg később jól reagált-e a kezelésre, tehát nem sikerült a kezelés hatékonyságával összefüggő, prediktív értékű microRNS-t azonosítani.**

Érdekes módon, a kezelés hatására elsősorban az SVR csoportban észleltünk szignifikáns miR expressziós változást, a NR csoportban a miR expressziót a kezelés kevésbé befolyásolta. Véleményünk szerint ez a megfigyelés összefügghet a korábban említett, non responder betegek körében észlelt IFN stimulálta gének (ISG) ismert overexpressziójával, IFN iránti érzéketlenséggel (140).

6.1.3. Immunológiai vonatkozások

A C vírus az immunválaszt (veleszületett és szerzett) befolyásoló mechanizmusok révén az esetek többségében (~80%) krónikus, perzisztáló fertőzést okoz immunkompetens betegekben is (141). A HCV elleni küzdelem során az immunválasz egyrészt antivirális hatású citokinek termelése révén, másrészt, apoptózis és cytolysis útján igyekszik a vírusreplikációt gátolni, és a fertőzött hepatocytákat eltávolítani. Eközben felelőssé tehető a C vírus fertőzésben észlelhető májkárosodásért (141). Ugyanakkor, ismert a HCV direkt cytopátiás hatása is (142). A parenchyma károsodásért elsősorban a szerzett immunválasz sejtjei (aktivált CD8+ és CD4+ T sejtek) tehetők felelőssé, ugyanakkor, a veleszületett immunválasz sejtjei - natural killer (NK) sejtek, dendritikus sejtek (DC) - antigénprezentálás, kemokin-, és citokintermelés, cytolysis, valamint a szerzett immunválasz aktiválása révén aktívan részt vesznek a gyulladásos folyamat elindításában és fenntartásában (143). Ismert, hogy az akut fertőzést követő multispecifikus T sejt válasz mértéke összefügg a C vírus eliminációjával: krónikus fertőzés kialakulásakor a T sejt válasz késik, vagy tranziens jellegű (141). A HCV fertőzés előnytelenül befolyásolja a helper T sejtek arányát és a vírusok ellen hatékonyabb Th1 túlsúlyú immunválasz helyett a vírusszaporodás számára kedvezőbb Th2

immunválasz dominanciája alakul ki (144). A C vírus igen magas mutációs képességével az antivirális humorális immunitás nem tud lépést tartani (40). A fertőzés során észlelhető erős NK sejt válasz gátlása a vírus E2 fehérje és az NK sejt plazmamembránjában található CD81 receptor közötti interakció következménye (145). A core fehérje a T sejt aktivációt, proliferációt és az IFN- γ termelést gátolja (146). A core és az E1 fehérje gátolják továbbá a DC sejtek érését és ezáltal az antigénprezentációt, valamint, a DC sejtek apoptózisát is indukálhatják (147). Kimutatták továbbá, hogy a T sejt választ gátló regulátor T sejtek mennyisége fokozódik HCV fertőzés során (148).

A rekurrens C vírus hepatitisnek, a nem májátültetett betegeknel észlelt HCV fertőzéstől eltérő klinikuma és dinamikája - a gyors progresszió - elsősorban az immunszupprimált állapotra vezethető vissza (18). Májtranszplantált betegekben a HCV fertőzés indukálta sejtes immunválasz nem képes protektív immunitás elindítására. A nem transzplantált krónikus HCV fertőzött betegektől eltérően, a kiújulás 25-45%-ban akut hepatitis képében jelentkezik - általában a posztoperatív 4. és 12. hét között -, mely vagy fatális kimenetelű, vagy - spontán víruselimináció hiányában - krónikus HCV hepatitisbe megy át (18,23). A posztoperatív első évben a betegek 70-90%-ában igazolódik szövettanilag a krónikus hepatitis, 5 év után a betegek 90-95%-ában (18). Transzplantált betegekben a májátültetéstől a cirrózis kialakulásáig átlagosan 9,5 év (7-12) telik el, míg a nem transzplantált betegcsoportban átlagosan 30 év (20-50) (18). A HCV kinetikáját vizsgáló tanulmányok kimutatták, hogy májátültetés alatt, a beteg máj explantációja során csökken a vírustiter, de a betegek szérumból már 12 órával a reperfúzió után kimutatható a vírus. A vírustiter néhány nap alatt eléri, vagy akár meghaladja a májátültetés előtti értéket. Ennek a korai replikációnak az oka feltételezhetően nem csak az immunszupprimált állapot, hanem a vírusreplikáció szempontjából kedvező ép celluláris környezet (149).

A májtranszplantációt követő immunszuppresszió hatása a rekurrens C vírus fertőzés kinetikájára és a progresszióra aktívan vizsgált terület. A legtöbb evidencia a C vírus rekurenciát kedvezőtlenül befolyásoló kortikoszteroid (CS) terápia alkalmazását illetően ismert. A HCV pozitív betegeknel a korai posztoperatív időszakban fellépő akut rejeckció és a kezelésekként alkalmazott szteroid bóluskezelés súlyos viraemiát, korai, progresszív kiújulást eredményez (150). A korábbi állásponttól eltérően, újabb *in vitro* vizsgálatok alapján a CS kedvezőtlen hatása elsősorban nem a vírusreplikáció stimulációjában, hanem a HCV receptorok overexpressziójának indukálásában, így a C vírus entry mechanizmusának kiterjesztésében, felgyorsításában rejlik (141). Emiatt, törekszünk a korai posztoperatív

időszakban az akut rejekció, és következményes szteroid bóluskezelés kerülésére, a korai posztoperatív időszakban - paradox módon - a bázis immunszuppresszió megfelelően magas szintjének fenntartásával (24,151). Nehézség, hogy a korai posztoperatív időszakban a víruskiújulás és az akut rejekció hasonló klinikai - és sajnos még biopsziavétel esetén is, hasonló szövettani - képet mutat, a terápiának viszont döntő hatása van a beteg sorsát illetően. Ezért, HCV pozitív betegeknél az empirikusan megkezdett szteroid bóluskezelés lehetőleg kerülendő, csak szövettani lelet birtokában helyes dönteni a kezelésről. Emellett, bár az alacsony dózisú CS terápia hatásával kapcsolatban ellentmondásos az irodalom, 2003 óta cél a tartós, per oralis szteroidkezelés fokozatos, de korai leépítése, és az ún. „szteroid-free” immunszuppresszió alkalmazása. A bázis immunszuppressziós gyógyszerek, a calcineurininhibítorok (CyA és TAC) alkalmazásával kapcsolatban nincs egységes álláspont. Egyes közlemények szerint a TAC alkalmazása előnyösebb HCV pozitív betegek körében, mert kisebb arányban alakul ki mellette akut rejekció, mint CyA mellett (151). Ugyanakkor, *in vitro* vizsgálatok során igazolódott, hogy a CyA direkt módon csökkenti a HCV replikációt a HCV RNS polimeráz gátlásán keresztül, igaz, ez a hatás nem bizonyította a hazánkban előforduló 1b genotípus esetén (152). Ráadásul, a Tacrolimus a STAT-1 foszforilációján és nukleáris transzlokációján keresztül gátolja az interferon jelátviteli utat, ezáltal növeli a vírusreplikációt (153). Összességében, nagy, randomizált, klinikai vizsgálatok nem találtak érdemi különbséget HCV pozitív májátültetett betegek körében a kumulatív beteg-, és grafttúlélésben TAC vagy CyA alkalmazása esetén (154). Saját klinikai vizsgálatunkban (2003-2012) a HCV pozitív betegek közül többen részesültek CyA alapú immunszuppressziós kezelésben, mint a HCV negatív betegek (20% vs 6%), összességében és döntően azonban a bázisimmunszuppressziós kezelés ebben azt időszakban mindkét csoportban TAC alapú volt. Továbbá megállapíthatjuk, hogy a C vírus korai vagy késői kiújulása tekintetében nem volt különbség az alkalmazott bázisimmunszuppressziót illetően.

A C vírus cirrózis miatt transzplantált betegek körében ritkán (<10%) ún. choleztatikus típusú rekurrencia alakul ki (20). Ennek során az obstrukciós és parenchymás májenzimek rövid idő alatt a normális értékhatár ötszörösére emelkednek (nyilvánvaló epeúti obstrukció vagy egyéb szövödmény nélkül), súlyos viraemia (30-50 millió víruskópia/ml) mellett (20). A choleztatikus kiújulás többnyire a korai posztoperatív időszakban jelentkezik, gyakran túl (over-) immunszupprimált betegekben (155). Feltételezések szerint a choleztatikus kiújulás kialakulásában szerepet játszik a masszív HCV replikáció indukálta direkt cytopátiás hatás, és a csökkent hatékonyságú immunválasz (156). A szövettani

feldolgozás során a hepatocyták ballon degenerációja, a gyulladás, immunsejtek hiánya, epeútróproliferáció és súlyos cholestázis képe látható (157). Cholesztatikus kiújulásban az antivirális kezelés többnyire hatástalan, a retranszplantáció pedig a magas mortalitási mutatók következtében kontraindikált. A korai, cholesztatikus C vírus kiújulás továbbra is a HCV pozitív májátültetett betegek egy éven belüli magasabb mortalitásának egyik vezető oka.

6.1.4. HCV pozitív betegek utánkövetése májátültetést követően

Az elmúlt 10 évben (2003-2012) végzett májátültetések adatainak feldolgozása alapján elmondhatjuk, hogy hazánkban továbbra is a májátültetés vezető indikációja a HCV okozta májcirrózis. 2003 és 2012 között a betegek 38%-a került transzplantációra C vírus okozta májelégtelenség miatt. Egyes centrumokban eltérő a rekurrens HCV prevalenciája és időbeni megjelenése, abban azonban egységes az álláspont, hogy a korai, néhány hónapon belüli víruskiújulás gyakran agresszív természetű, korán graftelégtelenséghez és a beteg halálához vezet (29). Az utóbbi évtizedben a májátültetési program fejlődésének következtében a HCV negatív betegeknél végzett májátültetés után a transzplantált betegek túlélése javult, és egyértelművé vált, hogy a HCV pozitív májtranszplantált betegek túlélése ettől lényegesen elmarad (158-160). Munkacsoportunk korábbi közlése alapján, a HCV-pozitív májtranszplantált populáció kumulatív betegtúlélése a 4. év után vált rosszabbá, mint a HCV-negatív betegeké, ugyanakkor, nem volt statisztikai különbség a graft túlélésben (95). **Az elmúlt 10 év adatainak feldolgozása során a HCV alapbetegség egyértelműen negatív hatása igazolódott mind a beteg-, mind a grafttúlélésre.**

A C vírus rekurrencia okozta graftkárosodás esetén a retranszplantáció megfontolandó, indikációja nem minden esetben egyértelmű. Közlések alapján, az esetek nem több, mint 3-5%-ában tartják indokoltnak, elsősorban a második májátültetés lényegesen rosszabb kimenetele miatt (24,161). Ráadásul, a retranszplantációra várakozók várólista halálozása a dekompenzált HCV okozta cirrózisban kiemelkedően magas, 50-80%-os (18). Egyes közlemények nem találtak lényeges különbséget a C vírus rekurrencia és az egyéb indikációval végzett retranszplantációk kimenetele között, mely azonban az eltérő vizsgálati feltételekkel magyarázható (162,163). Rekurrens C vírus esetén a retranszplantációs mortalitást befolyásoló tényezőnek bizonyult a beteg általános állapotát jelző MELD pontszám, a beteg és a donor életkora, a graftkárosodás kialakulásának a májátültetéstől

számított ideje, valamint, a graftban kialakult májcirrózishoz társuló veseelégtelenség (164,165). Hazánkban a korábbi (1995-2007) vizsgálati időszak alatt a 89 HCV pozitív beteg közül csak 3 esetben, a betegek 3,4%-ában lett volna igény a reOLT elvégzésére, azonban, a C vírus kiújulását követő rapid progresszió és következményes állapotromlás ezt nem tette lehetővé (95). A jelenleg vizsgált időszak alatt 14 beteget veszítettünk el rekurrens C vírus betegség következtében kialakuló graftelégtelenség miatt, ez a HCV pozitív csoportban az összes haláleset 25,5%-a volt. 2003 és 2012 között retranszplantáció a HCV pozitív betegek 4%-ában volt szükséges, kizárólag a korai posztoperatív időszakban, ez azonban minden esetben a C vírustól független okok (pl. HAT) miatt történt. Megállapodás szerint retranszplantációt C vírus kiújulás esetén akkor indikálnak, ha a recipiens nem esett a korai (3 hónapon belüli) kiújulással, cholesztázissal és magas szérumszintű HCV-RNS titerrel járó csoportba, illetve, ha az antivirális kezelés hatásos volt, de ennek ellenére lassú progresszió során alakult ki a graft károsodása, fibrózisa. A késői, és lassú graftkárosodást elszenvedő, így retranszplantációra elvileg alkalmas betegek a primer májátültetéshez hasonló kivizsgálás után ugyanúgy várólistára kerülhetnek. A nemzetközi ajánlásoknak megfelelően a listárahelyezés - a nem májátültetett cirrotikus betegekhez képest - már a parenchymás és/vagy vascularis dekompenzáció jóval korábbi stádiumában, alacsonyabb MELD (Child) pontszám mellett indokolt. Ezzel együtt a HCV pozitív betegeket illetően a lehetőségeink továbbra is beszűkültek a rossz prognózis, és a reOLT előtti magas listahalálozás miatt. A jövőben számíthatunk víruskiújulás következtében kialakuló graftkárosodás következményeként dekompenzálódó májcirrózisban szenvedő májátültetett betegek számának növekedésével, és a késői, tervezett retranszplantációk iránti igény fokozódásával.

Saját eredményeink alátámasztják azt a nemzetközi álláspontot, miszerint a víruskiújulásnak a májátültetés után észlelt időpontja, és annak súlyossága szorosan összefügg a posztoperatív kimenetellel. Munkacsoportunk korábbi vizsgálatában a korai és a késői kiújulást a posztoperatív első év alapján határoztuk meg. 1995 és 2007 között a 89 HCV pozitív májátültetett beteg közül 73-nál volt igazolható a kiújulás (>80%), ezen belül 40 betegnél 1 éven belül (56 %), 32 betegnél 1 éven túl (44%) (95). A májátültetéstől a víruskiújulást követő első antivirális kezelésig eltelt idő 1995 és 2002 között átlagosan 20 hónap, 2003 és 2007 között átlagosan 8 hónap volt. **Az elmúlt 10 év (2003-2012) adatainak feldolgozása során a legszembetűnőbb újdonság a C vírus kiújulásának lényegesen korábbi időszakban történt észlelése.** Jelen vizsgálatban a rekurrens HCV-ben szenvedő betegek döntő többségében (83%) egy éven belül észleltük a víruskiújulást, 56%-ban fél éven

belül. Korábbi, és jelen vizsgálatunkban is súlyosabb viraemiával járt a 3 hónapon belül kialakult víruskiújulás, és súlyosabb volt a rekurrens HCV hepatitis aktivitása (Knodell score, HAI) a (95). Korábbi vizsgálatunktól eltérően jelenleg a fibrózis mértékét jelző fibrózis score (0-6) tekintetében nem találtunk különbséget a korai és a késői kiújulás között. A korai víruskiújulás és rapid progresszió hátterében egyes donor-, recipiens pre-, és postOLT tényezők, virális faktorok tehetők felelőssé, melyeket részletesen az alábbiakban tárgyalok.

6.1.5. Korai víruskiújulás, rosszabb prognózis kockázati tényezői

Számos donor-, és recipiens, valamint, perioperatív tényező függ össze a rekurrens HCV fertőzés progressziójával. Az alábbiakban ezeket a tényezőket összegzem, különös tekintettel munkacsoportunk által vizsgált területekre.

Donor tényezők

A krónikus szervhiány megoldásának egy lehetősége az idősebb donorból származó, szteatotikusabb, "rosszabb minőségű" marginális (ECD) donormájak beültetése. A *donor életkora* meghatározó a májgraft minősége és a posztoperatív kimenetel szempontjából (166,167). A donoralkalmasságról való döntés során az életkor felső határértékére vonatkozóan nincs egységes álláspont nemzetközi orvosi gyakorlatban. Az 1980-as évekig az 50 év feletti donorokat csak kivételes, sürgős esetekben fogadták el májátültetés céljából. Az elmúlt 10 év során, a beültethető májgraftok hiányának kompenzálása érdekében több centrum rugalmasabban kezelte az életkor felső elfogadható határértékét, és 2002-re a 65 év feletti donorpopuláció alapvető forrását képezte a májtranszplantációknak (1988-ban a májdonorok 0.1%-a volt idősebb 65 évnél, ez 8.5%-ra növekedett 2002-után) (168). Mindemellett a műtéti eredményesség nem romlott. *Nardo és munkatársai* 2004-ben 80 év feletti donorokból származó májgraftokkal végzett transzplantációk eredményességéről írnak (168). A hazai kritériumrendszer megalkotásakor a 60 év feletti életkort határoztuk meg marginális kritériumként. Az utóbbi évek során idősebb (>65-70 év) donorokat is elfogadtak hazánkban májátültetésre, azonban, a 65-70 év feletti donorokból eltávolított májgraft beültetésével kapcsolatban egyelőre nincs széleskörű tapasztalatunk. A jó általános posztoperatív eredmények ellenére, a donor életkora elsődleges kockázati tényezője a C vírus kiújulásnak. *Lake és munkacsoportja* (amerikai adatok) több, mint 3000 HCV pozitív

májátültetett beteg adatainak feldolgozása során a donor 40 év feletti életkorát a posztoperatív graftvesztés és mortalitás legfontosabb tényezőjének találta (169). Nagy európai adatbázis alapján végzett tanulmány szintén a 40 év feletti életkor járt rosszabb prognózissal HCV pozitív betegekben (20). *Wali és munkacsoportja* a 40 évnél fiatalabb donorból származó graftok beültetése esetén a fibrózis score 0,6 egység/év növekedését mérték, ezzel szemben, az 50 év feletti donorok esetén a progresszió mértéke 2,7 egység/év volt (170). Az akcelerált progresszió és a donor életkora közötti szoros összefüggést számtalan vizsgálat alátámasztja (20,151,156). A megfigyelések háttérében az életkor előrehaladtával - egészségesekben is - megfigyelhető nagyobb mértékű szteatózis, vasraktárak, változó immunológiai válaszreakciók és a külső tényezőkre (iszkémiás, reperfüziós károsodás) bekövetkező fokozottabb károsodás szerepét feltételezik (20).

A májgraftban észlelt szteatózis az egyik leggyakoribb oka a transzplantációt követő elégtelen graft működésnek (171,172). Az utóbbi években több publikációban sikeres májátültetési eredményekről olvasni mérsékeltén zsíros graft beültetése esetén (173,174). A *graft szteatózisa* azonban kedvezőtlenül befolyásolja a HCV pozitív betegek prognózisát. *Briceno és munkatársai* korábbi víruskiújulást és súlyosabb fibrózist észleltek azoknál a C vírus pozitív betegeknek, akik 30%-nál szteatótikusabb májgraftban részesültek, mely egyértelműen rontotta a betegek és a graft túlélését is (175). Mindezek alapján szoros összefüggést várunk a korai kiújulás és az olyan - ECD - májgraftok beültetése között, ahol a mikro- és makroszteatózis mértéke jelentős. Az utóbbi években nem történik hazánkban rutinszerűen szövettani mintavétel a beültetésre kerülő donormájából, ezért a kevés adat a statisztikai összehasonlítást lehetetlenné tette.

Hazai eredményeink alapján önmagában a marginális (ECD) donormáj beültetése nem rontotta a posztoperatív kimenetelt, és nem befolyásolta a szövődmények rátáját. Amennyiben csak a HCV pozitív betegek körében vizsgáltuk a marginális graftok beültetésének hatását a posztoperatív kimenetelre, láthatóvá vált, hogy a C vírus pozitív betegek túlélése és a grafttúlélés is rosszabb volt, amennyiben marginális donormájban részesültek. Víruskiújulást jelző paraméterek (kiújulás ideje, szövettani aktivitás) igazodtak a nemzetközi megfigyelésekhez, ennek ellenére, saját anyagunkban nem tapasztaltunk egyértelmű statisztikai összefüggést az ECD graftok beültetése és a korai, súlyos víruskiújulás között. Megjegyzendő, hogy saját marginális kritériumrendszerünk konzervatívabb a nemzetközi kritériumrendszereknél, a legtöbb tanulmány a hazainál jóval kockázatosabb donorokat tekint marginálisnak (30-32,89,176,177). Saját csoportosításunk

alapján a marginális csoportba került donorok a szigorú hazai alkalmassági kritériumoknak megfelelő (beültetett) donorokon belüli, magasabb kockázatú, „rizikósabb” csoport. A magyar „kockázatos” donor tehát pl. egy amerikai tanulmányban valószínűleg az optimális csoportba kerülne.

Marginális donorból származó májgraft beültetésekor különösen fontos a megfelelő recipiens kiválasztása (89,167,176,177). 2002 óta a májgraftok elosztása során a betegek MELD score-ral jellemzett általános állapotát veszik figyelembe. A MELD érában a magasabb MELD score-ral rendelkező beteg élvez prioritást az elosztás során. Alapvető nemzetközi álláspont az, hogy az ECD májgraftokat alacsony MELD score-ral rendelkező beteg kapja (178-180). Ugyanakkor, *Maluf és munkatársai* úgy találták, hogy a rosszabb állapotú (magas MELD pontszámmal rendelkező) betegek túlélése nem rosszabb a jobb állapotú betegek túlélésénél marginális graftok beültetése esetén (181). Hasonlóan, *Amin és munkatársai* szerint magas MELD esetén egy elérhető marginális májgrafttal a transzplantációt indokolt elvégezni (182). Összességében, bár jelenleg nincs határozott előírás a marginális májgraftok allokációjával kapcsolatban, úgy tűnik, kerülendő kockázatos donációkból származó graft beültetése súlyos állapotú, és HCV pozitív recipiens esetén.

Recipiens tényezők

A szervátültetést követően megjelenő *diabetes mellitus (NODAT)* csökkent graft működéssel, rosszabb beteg-, és grafftúléléssel jár (183). A májátültetést követő NODAT incidenciája tág határok között változik, mely elsősorban a különböző diagnosztikus kritériumokra és utánkövetési időkre vezethető vissza. Általánosságban elmondható, hogy májátültetett betegek kb. 9-38%-ában alakul ki (94,184). Saját felméréseink alapján hazánkban minden ötödik májátültetett beteget érinti (20%). Tanulmányok a NODAT-t elhúzódó hyperglykaemiával, antidiabetikus kezelés megindításával, vagy mindkettővel definiálják (91,92,185). Saját adatok feldolgozása során ez utóbbi, kettős definíciót alkalmaztuk. A NODAT diagnózisát a WHO orális glukózterheléses teszt (OGTT) elvégzéséhez köti (91,185). A májátültetett betegek rutin utánkövetésének nem része a betegek orális glukóz terhelése. Más tanulmányokhoz hasonlóan, eddigi vizsgálataink retrospektív jellege miatt OGTT elvégzése nem történt, munkacsoportunk által tavaly indított prospektív vizsgálat folyamatban van.

A HCV fertőzés és a NODAT kialakulása közötti összefüggés jól ismert (35,184,186,187). A HCV pozitivitás több mint tízszeresre növeli a NODAT kialakulásának kockázatát (36,37). *Khalili és munkatársai* a DM-et a HCV fertőzés extrahepatikus manifesztációjaként említik (94). A hazai adatok feldolgozása során mi is jelentős összefüggést találtunk: a HCV pozitív betegek 66%-ában, HCV negatív betegek 23%-ában alakult ki NODAT. Az összefüggés hátterében álló pontos patomechanizmus egyelőre nem tisztázott. A HCV fertőzés és a nem inzulindependens diabétesz mellitusz (NIDDM) közötti összefüggésre utal, hogy a C vírus pozitív betegek elhízottabbak, idősebbek, és statin terápia mellett ritkábban alakul ki körükben NODAT (37,154,186). Másrészt, a HCV kimutatható a pancreas acinusokból és ductusokból is. A β -sejt destrukció direkt cytotoxicitás, vagy az immunválasz következménye is lehet (37,185). Ugyanakkor, *Piquer S és munkatársai* vizsgálataik során nem találtak több szigetsejt-ellenes antitestet HCV pozitív betegek körében (188). Egyes közlemények szerint az antivirális kezelés elősegíti az IDDM kialakulását: növeli a szigetsejt ellenes autoimmun választ, ezáltal negatívan befolyásolja a glukóz-metabolizmust (egészségesekben is) (37). *Bigam és munkatársai* tanulmányukban az autoimmun mechanizmus ellen szólnak, megállapításuk szerint a szigetsejt ellenes antitestekkel rendelkezők többsége egyúttal IFN kezelésben részesült, ami a levonható következtetések értékét korlátozza (186). *AlDolsary és munkatársai* szerint a NODAT az NIDDM-re is, IDDM-re is hasonlít. Utóbbi mellett szól, hogy a HCV fertőzés gyakran társul más autoimmun kórképekkel, mint Sjögren szindróma, Hashimoto thyreoiditis, cryoglobulinaemia (35). A HCV inzulinrezisztenciát (IR) indukáló hatása egyértelműnek látszik (36,189). *Delgado és munkatársai* vizsgálatukban 77%-kal magasabb HOMA IR-t mértek HCV pozitív betegek körében 1 évvel a májátültetés után (függetlenül a BMI-től). Tanulmányukban összefüggést találtak továbbá az IR mértéke és viraemia között: magasabb vírustiter szignifikánsan magasabb HOMA IR-val járt együtt (36).

Nem tisztázott, hogy az IR oka vagy következménye a szteatózis, fibrosis kialakulásának HCV fertőzésben (190). *Hui és munkatársai* szerint az emelkedett IR más tényezőktől függetlenül kapcsolódik a vírus-mediálta portális gyulladáshoz és súlyosabb fibrosis progresszióhoz (191). Ez a munkacsoport az inzulin érzékenység és a szérum GOT, HAI, és a fibrosis előrehaladottságának mértéke közötti összefüggést is megállapította nem diabéteszes HCV-s betegek körében (192). **Saját eredményeink alapján azok között a betegek között, akiknél a HCV korai kiújulását észleltük, magasabb volt a posztoperatív első hat hónapban mért vírustiter átlaga, és gyakrabban alakult ki NODAT. Korai HCV kiújulás esetén a posztoperatív 2-4. hónapban magasabb szérum glukóz értékeket**

mértünk. A NODAT csoportban a vírustiter csúcsértéke a posztoperatív 2-3. hónapra tehető. A műtét utáni 3. hónap kiemelt abból a szempontból, hogy ekkor mértük a legmagasabb vércukorértékeket is a NODAT csoportban. A magas vírustiter tehát kapcsolatban állhat a NODAT megjelenésével. Ezt megerősíti *Delgado és munkatársainak* vizsgálata, mely alapján az IR összefügg a viraemia mértékével (36). *Foxton és munkatársai* saját eredményeinkhez hasonlóan súlyosabb mértékű fibrózissal járó kiújulás esetén szintén gyakrabban észleltek NODAT-ot (38). Egyes közlemények szerint a hyperinzulinaemia a hepatikus stellata sejtekben (HSC) az fibrózis növekedési faktor (FGF) fokozásán keresztül okoz fibrózisprogressziót (193). HCV fertőzésben a szteatózist mind virális (főleg 3a genotípus), mind metabolikus tényezők elősegítik. IR miatt FFA túláramlás jön létre a máj felé. A mechanizmus az NAFLD kialakulásához hasonló, részben azonban attól független (pl. sovány HCV-sek körében is létrejön) (36). A szteatózis és az IR csökkentik az IFN kezelésre adott válaszkészséget (39). **Munkánk során a NODAT csoportban magasabb volt a fibrózis score az antivirális kezelés indítása után 1 évvel.** Megfigyelésünk nem az jelenti, hogy a NODAT a HCV rekurrenciáját segíti elő, hanem azt, hogy a fenti mechanizmusokon keresztül maga is a fibrózis irányába hat.

Egyéb tényezők

A májátültetést követő *immunszuppressziós kezelés* és a víruskiújulás közötti összefüggést a korábbiakban részleteztem.

A kezdeti félelmekkel ellentétben az *élődonoros, splitting transzplantáció, és az ún. szívmegállás utáni donorok* (donation after cardiac death, DCD) alkalmazása nem rontja a rekurrens HCV fertőzés progresszióját (194). Sőt, az élődonoros májátültetést követően kedvezőbb eredményeket is tapasztaltak C vírus pozitív betegek körében, melynek oka feltehetőleg a donorok fiatalabb átlagéletkora (195,196). Másrészt, choleztatikus típusú kiújulást gyakrabban észlelt *Gaglio és munkacsoportja* élődonoros májátültetést követően (197).

A klinikai vizsgálatokban megfigyelt *iszkémiás-reperfúziós és prezervációs károsodás* káros hatása C vírus pozitív májátültetett betegek körében feltehetőleg az allograft regenerációs mechanizmusában keresendő, hiszen a proliferálódó hepatocytákban a HCV könnyen replikálódik (198). Ezen a mechanizmuson keresztül a hosszabb WIT ugyancsak

rizikótényezőnek bizonyult. Egy tanulmányban 30 perces melegizskémiás idő esetén 19%-nak, míg 90 perces WIT idő esetén 65%-nak találták a HCV rekurrencia gyakoriságát (198). Saját vizsgálatainkban nem találtunk egyértelmű összefüggést a CIT, WIT idők és a C vírus kiújulás ideje között.

Egyes közlemények szerint *nőbetegekben* akcelerált a rekurrens HCV fertőzés lefolyása, mint férfi betegtársaik körében (199,200). Ráadásul, a donor idősebb (60 év feletti) életkora nőbetegek körében additív tényezőnek bizonyult az agresszív HCV kiújulás szempontjából (201). A jelenség oka nem tisztázott, különösen érdekes annak tükrében, hogy a nem transzplantált krónikus C vírus fertőzésben szenvedő betegek körében egyébként a férfi nem jelent prognózist rontó tényezőt (194).

Virológiai tényezők közül kiemelendő a HCV genotypusa, melyek közül - a hazánkban elterjedt - 1b genotypus jelent kockázatot a súlyosabb hepatitist, gyorsabb progressziót és a terápiarezisztenciát illetően (202). Májátültetés előtt, és a korai posztoperatív időszakban mért magas vírustiter mellett is súlyosabb C vírus kiújulást tapasztalt több - köztük hazai - tanulmány (96,203-205). Továbbá, összefüggést találtak az explantátum patológiai feldolgozása során mért hepatitis súlyossága és a C vírus kiújulás progressziója között, mely elsősorban a recipiens vírus elleni immunválaszára enged következtetni (206,207).

6.1.6. Antivirális kezelés, kezelésre adott válasz

A kombinált IFN α -ribavirin kezelés célja a tartós vírusmentesség (sustained virological response-SVR) elérése. A Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium által 2012-ben kiadott „Ajánlás a C-vírus hepatitisz diagnosztikájára és vírusellenes kezelésére” közleménye alapján SVR esetén kezelés befejezését követően 24 héttel a HCV-RNS nem mutatható ki (15 IU/ml alatti a HCV-RNS mennyisége a szérumban) (93). A kezelés hatására bekövetkező HCV-RNS változás dinamikáját az SVR-en kívül még három további definícióval jelölik, melyek egyben megjósolják a későbbi virológiai választ. Gyors (rapid) vírusválasz (RVR): A HCV-RNS a kezelés megkezdését követően 4 héttel érzékeny PCR-módszerrel negatív. Teljes korai vírusválasz (cEVR): A HCV-RNS a kezelés megkezdését követően 12 héttel negatív. Részleges korai vírusválasz (pEVR): A HCV-RNS-szint a kezelés során 12 hét elteltével legalább 2-log₁₀ mértékben csökken, de kimutatható. A harmadik pedig az „end of treatment response-ETR”, mely a kezelés befejezésekor igazolt HCV negativitást jelenti.

A korábban még nem kezelt betegek kezelése pegilált interferon és ribavirin kettős kombinációval végzendő (93). Ennek hatástalansága esetén az igazoltan 1-es genotípussal fertőzötteknél a kezelést a 4. vagy 12. héten proteáz inhibitorral (boceprevir vagy telaprevir) egészítik ki. A kezelés időtartama általában 48 hét. A korábban sikertelenül kezelt 1-es genotípussal fertőzöttek proteáz-gátló alapú hármas kombinációval ("triple therapy") kezelendők.

Májátültetést követően az antivirális kezelés stratégiája eltér a nem transzplantáltak kezelési protokolljától. Ebben a betegcsoportban jelenleg továbbra is a standard pegilált IFN α/β és ribavirin (RBV) kombinációból áll a kezelés. A rekurrens HCV fertőzés esetén alapvetően kétféle kezelési séma alkalmazható. Az ún. pre-emptív kezelés során a kezelést a közvetlen posztoperatív szakban megkezdik, melynek célja a HCV rekurrencia megelőzése és az enyhébb lefolyású kiújulás (208-210). A tanulmányok alapján a pre-emptív kezelést gyakran kellett megszakítani a súlyos mellékhatások miatt, és az SVR-t elérő betegek száma elmaradt várttól. A másik, hazánkban is alkalmazott kezelési alternatíva a HCV kiújulás szövettani diagnózisát követően megkezdett antivirális kezelés. Az IFN/RBV kombináció esetén az SVR aránya a legtöbb közlés alapján 20-30% közötti (211-213).

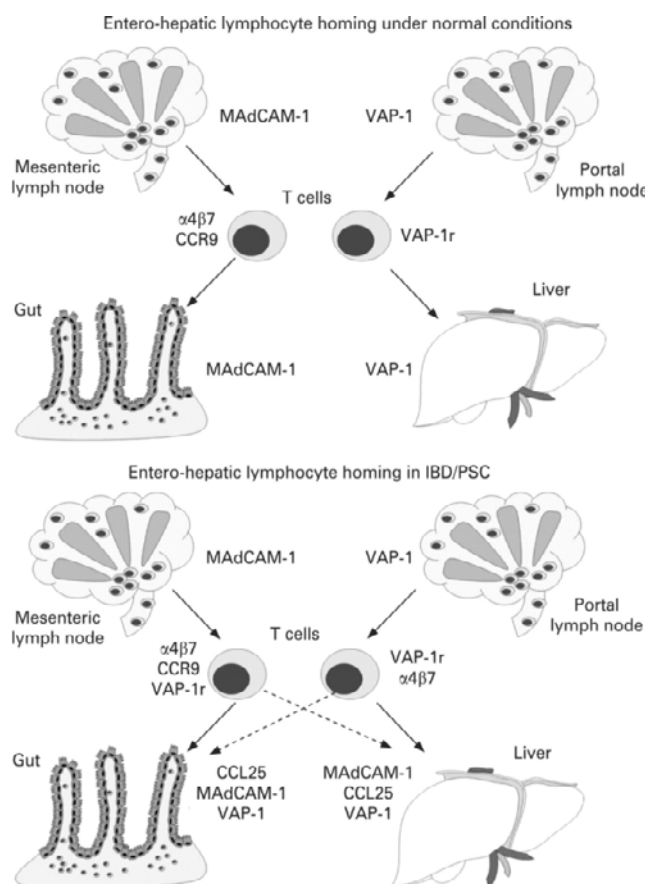
Rekurrens C vírus fertőzés esetén nem érvényes az ún. „stopszabály”. Miután, igazolt, hogy a szérumban HCV-RNS alacsony szinten tartásával is csökkenthető a májgraft fibrózisának progressziója (214), ez a kompromisszum lehetővé teszi, hogy az antivirális kezelés ellenére továbbra is HCV-RNS pozitív májátültetett betegek sem esnek ki a további kezelésből. A vírusmentesség (SVR) igazoltan lassítja a rekurrens HCV progresszióját, a dekompenzáció esélyét és javítja a túlélést (215). Májátültetés után azonban a kezelésre adott kedvező válasz lényegesen elmarad a nem transzplantált betegek adataihoz képest. A kezelés sikeressége igazoltan összefügg a HCV genotípussal, életkorral, a beteg nemével, testtömegével, genetikai tényezőkkel (pl. recipiens és donor IL28B polymorphismus, szteatózis és fibrózis jelenléte, korai és rapid válasz mértéke (62,216-218). Hazánkban a C-vírus kiújulás okozta a graftkárosodást, antivirális kezelést csak 1998 óta tudunk alkalmazni (95). 2002-ig a májátültetést követően átlagosan 20 hónappal indítottuk a kezelést, 2003 után általában már az első évben belül elkezdjük. Jelenleg, a C vírus rekurrencia szövettani igazolását követően - kontraindikáció hiányában- azt egy hónapon belül az antivirális kezelés megkezdése követi.

6.2. Primer Sclerotizáló Cholangitis és gyulladásos bélbetegség májátültetés után

Végstádiumú PSC-s betegek körében az egyetlen kuratív beavatkozás a májátültetés. A többségben fiatal betegekben megjelenő betegség progresszióját lassító gyógyszeres terápia pontos patomechanizmus ismeretének hiányában egyelőre nem áll rendelkezésre. A PBC-s betegek körében alkalmazott ursodezoxycolsav (UDCA) jótékony hatása a túlélésre PSC-s betegek körében egyértelműen nem igazolódott (219). A PSC patomechanizmusával kapcsolatos hipotéziseket az alábbiakban röviden ismertetem.

A korábban elsődlegesnek vélt *autoimmun hipotézis* mellett szólt a PSC betegcsoport szérumban kimutatható autoantitestek (p-ANCA, stb) jelenléte (220), a HLA asszociáció (221), patkánykísérletek során kimutatott autoreaktivitás (222), valamint, egyes betegekben autoimmun betegségekkel (AIH) való társulás (67). Ugyanakkor, a férfi predominancia, az immunszuppresszív gyógyszerek (pl. CS) hatástalansága és a specifikus autoantitestek hiánya az autoimmun elméletet nem erősítik meg (64). A *"leaky gut" hipotézis* szerint a PSC indukciójában a tápcsatorna kóros barrierfunkciója és a bakteriális transzlokáció tehető felelőssé (64,67). E mellett szól, hogy patkányok májában a bakteriális transzlokáció PSC-szerű léziókat okozott (223), hogy az LPS aktiválja a biliáris epithel Toll-like receptorait (224), továbbá, hogy metronidazol hatására egyes betegekben az obstrukciós enzimek normalizálódását észlelték (225). Az elmélettel összefügg a PSC és az IBD erős asszociációja: a tápcsatorna gyulladásos folyamata során a bélfal fokozottan áteresztővé válik, melynek következtében nő az aktivált lymphocyták száma portális régióban (64). A PSC és a társuló IBD közötti patogenetikai kapcsolatot erősíti az ún. *"abberant lymphocyte homing"* hipotézis, melynek elméleti alapját a 37. ábra mutatja.

37. Ábra. Entero-hepatikus lymphocyt homing normál körülmények között és IBD-ben



Fiziológias körülmények között (felső ábra) - a mesenterális nyirokcsomók dendritikus sejtjei (DC) által - a tápcsatorna antigénjeire aktiválódó lymphocyták felszínén expresszálódó, kemokin (CCR9) és integrin receptorok révén a bélalba visszairányítódnak, és ott a megfelelő ligandjaikkal (CCL25 és MadCAM-1) kapcsolódnak. A hepatikus antigének által aktivált lymphocyták adhézíós receptoraik révén a májba jutnak. PSC-IBD-ben (alsó ábra) megváltozik a homing molekulák expressziója, és a bél specifikus homing receptorok megjelennek a májban (és fordítva). Ezek következtében az IBD során a bélfal antigénjei révén aktiválódó lymphocyták a májba kerülnek, gyulladást és epeúti destrukciót indukálnak (226).

A "toxic bile" hipotézis szerint a kóros összetételű epe és a biliáris epithel közötti barrier károsodása a gyulladásos folyamatok elindítója (67). Állatkísérletek során megfigyelték, hogy az epe összetételének módosítása diffúz epeúti fibrózist indukál (227). Ezzel összefüggésbe hozható a nemrég közölt "HCO₃⁻ umbrella hipotézis", mely szerint a biliáris epithelsejtek által szecernált HCO₃⁻ védőrétege biztosítja a barrier az érzékeny cholangiocyták és a káros hatású, toxikus epesavak között, megakadályozva azok plazmamenbránon keresztüli transzportját (228). Ennek magyarázata lehet az a genetikai vizsgálat, melyben PSC-s betegek körében kimutatták a TGR5 receptor mutációját, és a PSC kialakulásában szerepet játszó genetikai variánsként azonosították. Ez a receptor az epithelsejtek HCO₃⁻ szekrécióját szabályzó receptor (221), melynek a feltételezés szerint szerepe lehet a kóros védőréteg, ezáltal a biliáris károsodás kialakulásában.

Az elmélet gondolatmenetéhez igazodó feltevésem szerint a biliáris epithelsejtek közötti, barrier biztosító, a HCV entry folyamán ismertett sejtkapcsoló struktúrákat (TJ)

alkotó fehérjéknek is szerepe lehet a biliáris epithel integritásának a károsodásában és a gyulladásos, fibrotikus folyamatok elindításában. Egereken végzett állatkísérletek során a CLDN-1 knock-out (-/-) állatok a születésüket követő első napon belül elpusztultak a bőr barrier funkciójuk károsodása miatt bekövetkező excesszív folyadékvesztés következtében (229). A Neonatal Ichtyosis and Sclerosing Cholangitis (NISCH) szindróma, melyet a CLDN-1 mutációja okoz, születéskori PSC-vel és ichtyosissal jár (elvékonyodott, száraz, pikkelyes bőrelváltozás) (230). Svéd családokban - ahol magas a PSC prevalenciája - leírt, másik frameshift CLDN-1 mutáció következtében kialakuló NISCH szindrómás betegek májában nem expresszáldott a CLDN-1 (231). Mindezek alapján felmerül, hogy a PSC-s betegekben a gyulladásos folyamatok elindítója a kóros (keves) CLDN-1 expresszió és az ennek következtében kialakuló biliáris epithel barrier károsodás. Későbbiekben tervezzük PSC-s májátültetett betegek körében a CLDN-1 expresszió vizsgálatát, mely irányú korábbi leírások ezidáig - irodalmi áttekintés alapján - nem történtek.

A PSC és a gyulladásos bélbetegség szoros összefüggése lehetőséget ad a két betegség patomechanizmusának feltérképezésére. PSC-hez társuló IBD jellemző módon inaktív, vagy enyhe aktivitású, igaz, többségében (55-85%) a teljes vastagbél érintett, vagy - a tipikus colitis ulcerosától eltérően - jobb oldali colitis látható (232). PSC-s betegek körében gyakran, 20-52%-ban észlelhető az ileum érintettsége (backwash ileitis), valamint, 28-65%-ban a rectum épsége (rectal sparing) (76-78). Továbbá, PSC-IBD-s betegekben kb. öt-tízszeres kockázattal kell számolnunk a colorectális carcinoma kialakulását tekintve (70). A szövettani vizsgálat többnyire (80-90%-ban) colitis ulcerosát, ritkábban Crohn betegséget, vagy atipikus colitist ír le (67). Az aspecifikus megjelenés következtében a PSC-IBD-t a gyulladásos bélbetegségek külön entitásaként említik (233). Ráadásul, úgy tűnik, minél előrehaladottabb stádiumú a PSC, annál enyhébb aktivitású az IBD: *Marelli és munkacsoportja* lényegesen enyhébb aktivitású IBD-t talált végstádiumú, májátültetésre szoruló PSC-s betegek körében, mint korábbi stádiumú májbetegek körében (233). **A hazai adatok is ezt támasztják alá: a májátültetés előtt 95%-ban inaktív vagy enyhe aktivitású IBD-ben szenvedett, 75%-ban legfeljebb per orális acetylsalicilsav (ASA) terápiában részesült. Az irodalommal egybehangzóan, a betegek kétharmadában mi is pancolitist észleltünk.** Érdekes adatokat nyerhetünk a két betegség egymásra hatásáról olyan klinikai esetekben, mely során a PSC-IBD-s betegben az egyik érintett szerv eltávolításra kerül (proctocolectomia, májátültetés). A colectomiát követően nem tapasztaltak érdemi javulást a PSC-s betegek májfunkciós értékeiben (234), igaz, egy tanulmány szerint a PSC lassabban

progreál proctocolectomizált betegek körében (235). Ellentmondásos az irodalom a tekintetben, hogy hogyan változik a PSC-hez társuló gyulladásos bélbetegség (IBD) aktivitása májtranszplantációt követően. Több tanulmány hangsúlyozza, hogy a PSC-IBD klinikuma súlyosbodik májátültetést követően a tartós immunszuppressziós kezelés ellenére (78,236,237), és ez kedvezőtlenül befolyásolja a transzplantáció kimenetelét (lásd alább). **Saját vizsgálatunkban a preOLT enyhe aktivitást mutató IBD májátültetést követően súlyosbodott, egyes esetekben terápiarezisztens, életet veszélyeztető, szövődményes colitis miatt kellett a preolectomiát elvégezni.** A végstádiumú májbetegség "protektív" hatását az IBD-t illetően a máj és a bél közös lymphocita készletével magyarázzák. E szerint részben a korábban említett, kóros homing molekula expresszió, részben a májba vont hatalmas lymphocita tömegek tehetők felelőssé az enyhe IBD aktivitásért végstádiumú PSC-s betegekben (233). Májátültetést követően, a "fiziológiás állapot" paradox módon kedvezőtlenül hat a gyulladásos bélbetegségre, és a felszabadult immunológiai tartalék megtámadja a vastagbél nyálkahártyát (233).

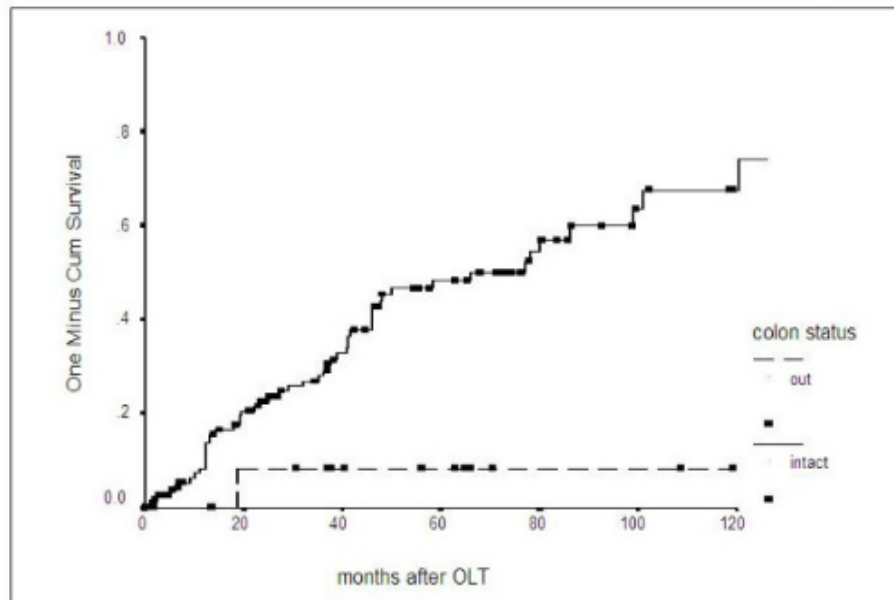
A PSC kiújulás prevalenciája az utánkövetési időszaktól és a diagnosztikai kritériumoktól függően tág határok között változik (5,7-59%), nagyjából minden ötödik májátültetett beteget érint (68). Hazánkban a PSC-s betegek 12%-ában észleltük az alapbetegség egyértelmű, klinikai jelekkel kísért, képalkotó és szövettani vizsgálattal alátámasztott kiújulását. A rekurrens PSC jellemzően a posztoperatív 4-5. évben jelenik meg (238). Az egyre hosszabb ideje utánkövetett, növekvő számú májátültetett beteg következtében a rekurrens PSC és az annak következtében kialakuló graftkárosodás napjainkra fontos klinikai kórképpé vált (68). **Hazai adatok alapján a rekurrens PSC negatív hatása igazolódott mind a beteg-, mind a grafttúlélésre.** A rekurrens PSC diagnózisát - és ezáltal a klinikai vizsgálatokat - nehezíti, hogy egy lassan progrediáló, aspecifikus jeleket mutató betegségről van szó. Például, transzplantációt követően számtalan - főleg iszkémiás eredetű - káros behatás vezethet nem anasztomózisos epeúti szűkületekhez, és hasonlóan megtevesztő lehet a szövettani kép is (72). 1999-ben *Grazaidei és munkacsoportja* publikálta azt kritériumrendszert, mely azóta is irányadó a rekurrens PSC diagnosztikáját illetően (72). E szerint a rekurrens PSC diagnózisának feltétele a PSC alapbetegség, a képalkotó vizsgálattal (MRCP, ERCP, cholangiográfia) igazolt többszörös, nem anasztomózisos epeúti szűkület a transzplantációt követő 90 napon túl; valamint, a PSC szövettani jeleinek igazolása (72).

Fontos tehát azoknak a PSC-s betegeknek a mielőbbi kiszűrése, akik esetében nagyobb valószínűséggel lehet számítani a PSC kiújulásra. PSC-s betegek kb. 80-96%-ában kimutatható atípusos, perinukleáris (p)- antineutrophil cytoplazmatikus autoantitest (p-ANCA) (239). Ezidáig nem sikerült a p-ANCA szerepét igazolni a PSC patomechanizmusában, és úgy tűnik, hogy a betegségaktivitás követésére sem alkalmas: vaszkulitiszes betegek szérumában kimutatható c-ANCA-val ellentétben a p-ANCA titere nem függ össze a PSC aktivitásával, progressziójával (240). Megjegyzendő, hogy *De Riva és munkatársai* vizsgálatában krónikus májcirrózisban szenvedő betegek vizsgálata során úgy találta, hogy a MELD score emelkedésével korrelált a betegek szérumában kimutatható (különböző típusú) ANCA titer (241). Mégis, PSC gyanúja esetén (a diagnosztikus képalkotó, szövettani vizsgálaton felül) az ANCA pozitivitást inkább immunológiai markerként alkalmazzák, és a differenciáldiagnosztika során nyújt segítséget (240). Megjegyzendő, hogy a p-ANCA pozitivitás 20-85%-ban colitis ulcerosával is együtt jár (242), továbbá, hogy PSC-ben ritkán egyéb autoantitestek (pl. c-ANCA, ANA, SMA) is kimutathatók (243). A legtöbb tanulmány szerint ugyanakkor az ANCA pozitivitás gyakorisága nem különbözik PSC és PSC-IBD-s betegek körében (240). Elnevezése óta kiderült, hogy a p-ANCA nem is a neutrophil sejtek cytoplazmájában, hanem a sejtmagban festődik, ezért újabb közleményekben p-ANNA-ként említik (antineutrophil nuklear autoantibodies) (240). Májátültetést követő időszakra vonatkozóan kevés adat áll rendelkezésre. Korábbi, kis esetszámon végzett vizsgálati eredmények alapján a transzplantációt követő első hónapban csökken az ANCA titer, azt követően többnyire visszaáll az eredeti értékre, és proctocolectomián átesett betegekben is kimutatható (244). Ráadásul, gyakran éppen májtranszplantációt, vagy proctocolectomiát követően lesz pozitív (239). Gyakorlatilag lehetetlen elkülöníteni, hogy májátültetést követően PSC-IBD-s betegeknél a visszatérő ANCA pozitivitás a PSC vagy az IBD jelenlétével függ-e össze. Rekurrens PSC-vel kapcsolatos vizsgálataink során felmerült a kérdés, vajon a p-ANCA szeropozitivitás összefügg-e a betegség kiújulásával májátültetést követően. Transzplantációt követően a PSC-s betegek túlnyomó többségében bekövetkezett a p-ANCA fokozatos, évek alatt bekövetkező szerokonverziója. Azoknál a betegeknél, akiknél kiújult a PSC, gyakrabban észleltük a növekvő p-ANCA titert. Megjegyzendő, hogy kevés adat állt rendelkezésre, ezért érdemi következtetést nem tudunk levonni az ANCA pozitivitás és a PSC kiújulás összefüggésével kapcsolatban. A jövőben tervezzük az esetleges összefüggés további vizsgálatát.

A rekurrens PSC kockázati tényezőjeként számtalan klinikai (donor-, és recipiens) adatot azonosítottak, sajnos azonban a legtöbb tényezőt nem sikerült későbbi tanulmányok során reprodukálni (68). A vizsgálatok alapján a donor és recipiens életkora (fiatal és idős), a recipiens férfi neme, marginális májgraft beültetése, CMV mismatch, akut rejekció és következményes szteroid bóluskezelés játszhat szerepet a PSC kiújulásában (68,75,238,245). Saját vizsgálatunk során a rekurrens PSC csoport lényegesen fiatalabb átlagéletkorát észleltük. A rePSC-s betegek körében mért magasabb donor BMI összefüggésben lehet *Alabraba és munkatársai* megállapításával, miszerint a szteatotikus, marginális máj beültetése növeli a rePSC kockázatát (238). Ugyanakkor, ez fenntartásokkal kezelendő, mert saját kritériumrendszerünk alapján a marginális donorok aránya nem különbözött a nem rekurrens betegcsoporthoz képest, és szövettani vizsgálat nem állt rendelkezésre a graft szteatózis mértékének vizsgálatára. Úgy tűnik, a transzplantációt követő akut rejekció összefügg a PSC kiújulással, az azonban nem világos, hogy a rePSC a kilökődéssel járó biliáris károsodások következménye-e, vagy egy ismeretlen, közös immunpatológiai tényező tehető-e felelőssé a két folyamat kialakulásáért (68). Saját anyagunkban is gyakrabban észleltük az ARE kialakulását a rePSC csoportban, a különbség azonban nem érte el a statisztikai szignifikanciát.

Több, nagy esetszámú vizsgálat által alátámasztott megfigyelés a társuló aktív gyulladásos bélbetegség szerepe a rekurrens alapbetegség kialakulásában. Elsőként *Vera A és munkatársai* közölték, hogy a májátültetést megelőzően, vagy azzal egyidőben elvégzett colectomia megelőzte a PSC kiújulását PSC-IBD-s betegekben (38. ábra) (75). Ezt a megfigyelést azóta további vizsgálatok is alátámasztották (68,238). Saját anyagunkban azoknál a betegeknél, akiknél kiújult a PSC, nem történt preOLT időszakban colectomia, két esetben végeztek colactomiát májátültetést követően súlyos, terápia rezisztens colitis következtében (másik csoportban preOLT történt colectomia). A rekurrens PSC csoportban továbbá minden beteg súlyos aktivitású gyulladásos bélbetegségben szenvedett a posztoperatív időszakban. **Súlyosbodó, gyakori relapszusokkal járó, fiatal IBD-s betegnél a fokozatosan kialakuló cholestázis és p-ANCA pozitivitás esetén tehát nagy a PSC kiújulás kialakulásának kockázata.** Összességében, bár nem szerepel ajánlásban a májátültetést megelőzően, vagy azzal együlésben, preemptíve elvégzendő colectomia PSC-IBD-s betegek körében, **súlyosbodó IBD-s panaszok esetén minél korábban érdemes elvégezni a vastagbél eltávolítását, mely akut életmentő, hosszútávon a graft védelmét biztosító beavatkozás.**

38. Ábra. PSC kiújulás kockázata májátültetést követően colectomizált és nem colectomizált betegekben



6.3. Hepatocelluláris carcinoma és májátültetés

A hepatocelluláris carcinoma (HCC) az ötödik leggyakoribb rosszindulatú daganat világszerte (80). Évente mintegy fél millió halálesetért tehető felelőssé, mellyel a rosszindulatú daganatok okozta halálozás tekintetében a harmadik helyen áll (81). Egyes földrajzi területeken (Afrika, Ázsia) igen magas a HCC prevalenciája, melynek hátterében a nagy arányú HBV fertőzés és táplálék aflatoxin B szennyezettsége áll (246). A HCC legfőbb etiológiai tényezője a krónikus virális (HCV, HBV) fertőzés talaján kialakult májcirrózis (247,248). A kezelés alapját mai napig a sebészi kezelés (rezekció, májtranszplantáció) jelenti, kuratív sebészi beavatkozásra azonban a HCC-s betegek 30-40%-ban van lehetőség (249,250). Európai és amerikai ajánlás szerint a szoliter HCC-k elsővonalbeli kezelése - megtartott májfunkció mellett - a sebészi rezekció (251). Ugyanakkor, sok beteg a cirrotikus alapbetegség következtében elesik a májrezekció lehetőségétől, továbbá, rezekció esetén magas recidíva arányt észleltek (81). A májátültetés nagy előnye, hogy a HCC-re hajlamosító

cirrotikus máj is eltávolításra kerül. Megfelelő kritériumok alapján válogatott recipiensek esetén a tumor recidiva kockázata minimálisra csökkenthető (252). Percutan ablatív kezelések a nem rezekálható tumorok esetén ajánlhatóak első lépésben (253). Amennyiben kuratív kezelésre nincs mód, úgy több palliatív lokoregionális kezelés (pl. RFA, transarteriális chemoembolisatio; TACE, transarterialis embolisatio) is elérhető, melyek javítják a beteg túlélést (254).

Dekompenzált májcirrózis talaján kialakult, szoliter kis méretű HCC, vagy multinodularis HCC esetén a transzplantáció az elsőként választandó kezelés (255). A HCC rekurrencia egyik legfontosabb rizikófaktor a micro/ vagy macrovascularis invázió (256,257). A tumorméret az egyik legfontosabb prognosztikai tényező a microvascularis invázióra, így közvetve is fontos rizikófaktor a HCC rekurrenciának (256,258). Emellett a HCC grade beosztása szintén független rizikófaktor mind az érinváziónak, mind a HCC kiújulásának (257,259).

Az elmúlt évtizedekben a HCC kezelésekként végzett transzplantációt illetően jelentős szemléletváltás következett be. A kezdetekben - gyakran előrehaladott állapotú - HCC-s betegek körében végzett májátültetések eredményei igen kiábrándítóak voltak: az öt éves beteg túlélés nem érte el 40%-ot, a recidíva arány pedig 32-54%-os volt (260,261). A későbbiekben több kritériumrendszer is megfogalmazódott a májátültetésből leginkább előnyt élvező HCC-s betegcsoporttal kapcsolatban (81). Mérföldkőnek számított egy olasz munkacsoport (Mazzafero és munkatársai) 1996-ban megjelent közleménye, melyben 70%-ot meghaladó 5 éves túlélésről, és 15% alatti recidíva arányról számoltak be (83). Az azóta Milánói kritériumrendszerként ismert ajánlás alapján az 5 cm átmérő alatti szoliter, vagy maximum 3 gócból (egyik sem haladja meg a 3 cm-t) álló HCC esetén végezhető el jó eredménnyel a transzplantáció. Az utóbbi évek során azonban egyes centrumok előrehaladottabb HCC-s betegekre is kiterjesztették a transzplantáció lehetőségét: az UCSF (University of California at San Francisco) kritériumok alapján a maximum 6,5 cm átmérőjű szolid HCC-t és a maximum 3 gócból álló, egyenként 4,5 cm-t meg nem haladó HCC esetén is eredményesen elvégezhető a transzplantáció (262). Yao és munkatársai a kiterjesztett kritériumokat alkalmazták, és a transzplantáció eredményessége nem romlott (262). Európai centrumok is beszámoltak jó eredményekről a Milánói kritériumoktól mérsékelten elrugaszkodott szelekciós kritériumokkal kapcsolatban (263,264), alapvetően azonban az európai megközelítés konzervatív e tekintetben, és továbbra is a milánói rendszert részesíti előnyben (86). Saját anyagunkban a HCC-s betegek többsége (64%) a Milánói kritériumoknak megfelelő stádiumban került transzplantációra, 36%-ban a Milánói

kritériumok nem teljesültek (az utóbbi betegcsoportot többségben 2003 előtt transzplantálták). Tumor recidíva a HCC miatt transzplantált betegek 15%-ában igazolódott, többségük HCV pozitív volt, és mindegyikük a Milánói kritériumoknál előrehaladottabb állapotban került transzplantációra. **Vizsgálataink alapján a HCC-s betegek körében észlelhető rosszabb túlélési adatokért elsősorban az előrehaladott állapotú (Milánói kritériumokon kívül eső) betegek rosszabb prognózisa tehető felelőssé.** Más munkacsoportokhoz hasonlóan mi is a recidíva gyakori extrahepatikus, és disszeminált formáját észleltük (82).

A HCC-s betegek körében tervezett transzplantáció során probléma, hogy a várólistán való tartózkodás folyamán bekövetkező progresszió miatt a beteg listárahelyezés után elesik a transzplantáció lehetőségétől. Ennek megoldásaként a HCC-s betegek listára kerüléskor extra MELD pontszámot kapnak, és így előnyt élveznek a nem tumoros krónikus májelégtelenségben szenvedő betegekkel szemben. Az Egyesült Államokban 24 MELD pontot kapnak a betegek akkor, ha egy 2 cm-nél kisebb gócuk van, és 29-et, ha ennél nagyobb a szoliter góc, vagy többgócú a HCC (265). Magyarországon egységesen 22 többletpontszámot kapnak a HCC-s betegek a várólistára kerüléskor. A várakozás közben bekövetkező progresszió csökkentésének további lehetséges módja a preOLT down-staging technikák alkalmazása (pl. RFA, TACE). A két eljárás alkalmazásáról elsősorban a tumor mérete és száma alapján döntenek: szolid, kisebb (<3 cm) góc esetén az RFA, míg nagyobb, multifokális lézió esetén a TACE részesítendő előnyben (81). Hosszútávú túlélés tekintetében a preOLT RFA kezelés tűnik hatékonyabb eljárásnak (266). A down-staging technikák egyben szelektálják is a betegeket a májátültetésre, ugyanis a sikeres preoperatív kezelés kedvezőbb tumor biológiát és ezáltal kisebb arányú HCC rekurrenciát feltételez (267). Saját anyagunkban meglepő módon gyakrabban alakult ki tumor recidíva azokban a betegekben, akik preOLT down-staging eljárásban részesültek, és nem tapasztaltunk érdemi különbséget a betegtúlélés tekintetében kezelésen átesett betegek és abban nem részesült betegek között. Mindezek magyarázata lehet, hogy down-staging technikát eleve az előrehaladottabb állapotú betegek esetén alkalmaztak.

7. Következtetések

HCV pozitív betegek vizsgálata alapján az alábbi következtetéseket vonhatjuk le:

- A végstádiumú HCV cirrózis a májátültetések vezető indikációja hazánkban. HCV pozitív májátültetett betegek rosszabb prognózisra számíthatnak mint az egyéb májbetegségben szenvedő betegtársaik.
- A víruskiújulást az elmúlt 10 év során a májátültetés után egyre korábbi időszakban észleltük. A 3 hónapon belül észlelt kiújulás a prognózist lényegesen rontja, a rövid időn belül megkezdett antivirális kezelés ellenére.
- Hazánkban a jelentett donorok kb. 20%-a alkalmas májdonációra. Marginális donorból származó májgraft (ECD) beültetése nem rontotta a májátültetés kimenetelét, ezért hazánkban is hatékony módja lehet a szervhiány csökkentésének. Rossz általános állapotú, C vírus pozitív betegek esetén azonban kerülendő a marginális májgraft beültetése.
- Májátültetést követően kialakuló diabétesz a betegek kb. 20%-ánál jelentkezik, leggyakrabban HCV pozitív betegek körében. A NODAT rontja a betegek túlélését, és a grafttúlélést. A diabéteszes HCV-s betegek körében korábban észleltük a víruskiújulást, és súlyosabb volt a rekurrens betegség progressziója.
- HCV kiújulás során, és az antivirális kezelés hatására változik egyes, HCV receptorokat szabályzó microRNS-ek expressziója. A miR-194 és miR-21-nek szerepe lehet a vírusreceptor claudin-1 és occludin expressziós szabályozásában rekurrens HCV fertőzés során. Az általunk vizsgált microRNS-ek nem jelezték előre a későbbi terápiára adott válaszkészséget a C vírus kiújulásakor. Súlyosabb viraemia esetén magasabb hepatikus miR-122 expressziót észleltünk.

PSC-s betegek vizsgálata alapján az alábbi következtetéseket vonhatjuk le:

- Végstádiumú PSC-s betegek körében a májátültetés után kevés szövődményre, jó prognózisra számíthatunk.
- Az alapbetegség kiújulása és a következményes graftkárosodás ugyanakkor rontja a betegek túlélését, növeli a retranszplantációs igényt.

- Súlyosbodó, gyakori relapszusokkal járó, fiatal PSC-IBD-s betegek körében a fokozatosan kialakuló cholestázis és p-ANCA pozitivitás jelezheti a PSC kiújulását.
- A PSC-hez társuló IBD rontja a transzplantált betegek prognózisát.
- Májátültetést megelőzően PSC-IBD-s betegek körében jellemzően inaktív, teljes vastagbelet érintő gyulladásos bélbetegség észlelhető.
- Transzplantációt követően e betegek többségében súlyosbodik az IBD aktivitás.
- Súlyosbodó, terápiaerezisztens IBD esetén minél korábban érdemes elvégezni a vastagbél eltávolítását.

HCC-s betegek vizsgálata alapján az alábbi következtetéseket vonhatjuk le:

- Hepatocelluláris carcinoma miatt májátültetett betegek rosszabb prognózisra számíthatnak, mint tumormentes betegtársaik.
- HCC recidíva a transzplantált betegek 15%-ában jelent meg. A HCC-s májátültetett betegek körében a Milánói kritériumok alkalmazása csökkenti a tumor recidívát, javítja a túlélést.
- A Milánói kritériumokon belül transzplantált betegek túlélése nem különbözik egyéb indikációval végzett májátültetések eredményeitől.

8. Összefoglalás

Végstádiumú májcirrózis esetén életmentő, életminőséget javító beavatkozás a májátültetés. A megnyúlt utánkövetési időknek köszönhetően az alapbetegség kiújulása jelenti az elsődleges problémát a májtranszplantált betegek gondozása során. Az alapbetegség kiújulásával összefüggő tényezők tudatos befolyásolása a perioperatív időszakban tovább javíthatja a májtranszplantáció hosszútávú eredményeit. A *hepatitis C vírus* kiújulása és annak kezelése a legnagyobb kihívás májátültetést követően. HCV pozitív betegek esetén a transzplantáció eredményei elmaradnak a HCV negatív betegcsoportban tapasztaltaknál észlelttől. Saját, korábbi közlésünkhöz képest az utóbbi tíz évben a víruskiújulást a májátültetés után korábban észleltük. A 3 hónapon belül észlelt kiújulás a prognózist lényegesen rontja, a rövid időn belül megkezdett antivirális kezelés ellenére. Marginális májgraftok alkalmazása hatékony módja a szervhiány csökkentésének, C vírus pozitív betegek esetén azonban nem javasolt marginális májgraft beültetése. Májátültetést követően kialakuló de novo diabétesz többnyire HCV pozitív betegekben észlelhető, és rontja a transzplantált betegek prognózisát. A korai víruskiújulás, súlyosabb viraemia és fibrózis összefügg a de novo diabétesz kialakulásával. HCV kiújulás során, és az antivirális kezelés hatására megváltozik egyes, HCV receptorokat szabályzó microRNS-ek expressziója. A miR-194 és miR-21-nek szerepe lehet a vírusreceptor claudin-1 és occludin expressziós szabályozásában rekurrens HCV fertőzés során. Magasabb vírustiterrel járó HCV rekurrencia magasabb hepatikus miR-122 expresszióval jár. *Primer Sclerotizáló Cholangitis* (PSC) miatt májátültetett betegek körében a kedvező túlélési mutatók ellenére az alapbetegség kiújulása hosszútávon grafitkárosodáshoz vezet. A beteg fiatalabb életkora és az aktív gyulladásos bélbetegség hajlamosít a PSC kiújulására. A szérumban p-ANCA pozitivitás segítségünkre lehet a PSC rekurrencia differenciáldiagnosztikája során. PSC-s betegekben transzplantációt megelőzően a nyugvó IBD aktivitás, pancolitis jellemző. A PSC-IBD többségben súlyosbodik májátültetés után, és rontja a transzplantált betegek prognózisát. Súlyosbodó, terápia rezisztens IBD esetén minél korábban érdemes elvégezni a vastagbél eltávolítását. *Hepatocelluláris carcinoma* miatt májátültetett betegek rosszabb prognózisra számíthatnak, mint tumormentes betegtársaik. A HCC-s májátültetett betegek esetén a Milánói kritériumok alkalmazása csökkenti a tumor recidívát, javítja a túlélést.

9. Angol nyelvű összefoglalás

Liver transplantation is a life-saving procedure in patients with end-stage liver disease. Due to the growing number of transplanted patients and longterm follow-up, disease recurrence have become the main challenge after OLT. Identification and modification of factors associated with disease recurrence in the perioperative setting may further improve the outcome of liver transplantations. Poor outcome of liver transplantations in *hepatitis C virus* positive patients is still a challenge. Recently, HCV recurrence is observed earlier after liver transplantation in comparison to our previous report. Despite the immediate start of antiviral treatment, early recurrence has a significant negative impact on the outcome of transplantation. There is no significant difference in morbidity and mortality of patients receiving marginal or non-marginal graft. The use of marginal grafts should be avoided in Hepatitis C virus positive recipients. The occurrence of de novo diabetes in hepatitis C positive patients is associated with early recurrence, more severe viraemia and fibrosis after antiviral therapy. Liver biopsies of the hepatic allograft at recurrence of HCV and after antiviral therapy revealed different expression profile of HCV-related microRNAs and those potentially targeting mRNAs of HCV receptors. In particular, miR-194 and miR-21 might be involved in expressional regulation of HCV receptor proteins during HCV infection and antiviral therapy. High HCV titer at recurrence was associated with higher level of miR-122. Excellent results have been shown after liver transplantation in patients with *Primary Sclerosing Cholangitis* (PSC). However, recurrence of the disease have a significant negative impact on longterm graft survival. Younger age at OLT and severe active IBD may be associated with PSC recurrence. p-ANCA seropositivity might be helpful in the diagnosis of recurrent PSC. Quiescent course of PSC associated IBD have been shown in patients with end-stage PSC before liver transplantation. After OLT, the activity of inflammatory bowel disease worsens in the majority of patients after liver transplantation. Therefore, total colectomy prior to OLT or early after liver transplantation is a life-saving intervention and it seems to have a protective effect for recurrent PSC. Patients with hepatocellular carcinoma (HCC) have poor prognosis after liver transplantation due to HCV recurrence. Application of Milan criteria for the selection of patients with HCC associated with lower rate of HCC recurrence and better survival after OLT.

10. Irodalomjegyzék

- 1 Starzl, TE., Marchioro, TL., Vonkaulla, KN., Hermann, G., Brittain, RS., Waddell, WR. 1963. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg. Gynecol. Obstet.* 117:659-676.
- 2 Alqahtani, SA. 2012. Update in liver transplantation. *Curr.Opin.Gastroenterol.* 28:230-238.
- 3 Engelmann, G., Schmidt, J., Oh, J., Lenhartz, H., Wenning, D., Teufel, U., Buchler, MW., Hoffmann, GF., Meyburg, J. 2007. Indications for pediatric liver transplantation. Data from the Heidelberg pediatric liver transplantation program. *Nephrol.Dial.Transplant.* 22 Suppl 8:viii23-viii28.
- 4 Starzl, TE., Ishikawa, M., Putnam, CW., Porter, KA., Picache, R., Husberg, BS., Halgrimson, CG., Schroter, G. 1974. Progress in and deterrents to orthotopic liver transplantation, with special reference to survival, resistance to hyperacute rejection, and biliary duct reconstruction. *Transplant.Proc.* 6:129-139.
- 5 Ahmed, A., Keeffe, EB. 2007. Current indications and contraindications for liver transplantation. *Clin.Liver Dis.* 11:227-247.
- 6 Calne, RY., White, DJ., Evans, DB., Thiru, S., Henderson, RG., Hamilton, DV., Rolles, K., McMaster, P., Duffy, TJ., MacDougall, BR., Williams, R. 1981. Cyclosporin A in cadaveric organ transplantation. *Br.Med.J.(Clin.Res.Ed).* 282:934-936.
- 7 Perner, F. 1996. [Liver transplantation in Hungary]. *Orv.Hetil.* 137:2358-2362.
- 8 Steadman, RH. 2004. Anesthesia for liver transplant surgery. *Anesthesiol.Clin.North America.* 22:687-711.
- 9 Klupp, J., Pfitzmann, R., Langrehr, JM., Neuhaus, P. 2005. Indications of mycophenolate mofetil in liver transplantation. *Transplantation.* 80:S142-S146.
- 10 Jain, A., Marcos, A., Reyes, J., Mazariagos, G., Kashyap, R., Eghtesad, B., Marsh, W., Fontas, P., De Vera, M., Costa, G., Patel, K., Gadowski, M., Starzl, T., Fung, J. 2005. Tacrolimus for primary liver transplantation: 12 to 15 years actual follow-up with safety profile. *Transplant.Proc.* 37:1207-1210.
- 11 Neuberger, J. 2009. What is the real gain after liver transplantation? *Liver Transpl.* 15 Suppl 2:S1-S5.

- 12 Barber, K., Blackwell, J., Collett, D., Neuberger, J. 2007. Life expectancy of adult liver allograft recipients in the UK. *Gut*. 56:279-282.
- 13 Beckebaum, S., Cicinnati, VR., Broelsch, CE., Gerken, G. 2006. [Recurrent disease after liver transplantation. A therapeutic dilemma or treatable?]. *Med.Klin.(Munich)*. 101:939-950.
- 14 Petrovic, LM. 2012. Recurrent diseases following liver transplantation: current concepts. *Curr.Opin.Organ Transplant*. 17:293-302.
- 15 Choo, QL., Kuo, G., Weiner, AJ., Overby, LR., Bradley, DW., Houghton, M. 1989. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 244:359-362.
- 16 Klevens, RM., Hu, DJ., Jiles, R., Holmberg, SD. 2012. Evolving epidemiology of hepatitis C virus in the United States. *Clin.Infect.Dis*. 55 Suppl 1:S3-S9.
- 17 Papatheodoridis, G., Hatzakis, A. 2012. Public health issues of hepatitis C virus infection. *Best.Pract.Res.Clin.Gastroenterol*. 26:371-380.
- 18 Gane, EJ. 2008. The natural history of recurrent hepatitis C and what influences this. *Liver Transpl*. 14 Suppl 2:S36-S44.
- 19 Nemes, B., Sarvary, E., Kobori, L., Gerlei, Z., Fehervari, I., Gorog, D., Perner, F., Ther, G., Varga, M., Szonyi, L., Telegdy, L., Schuller, J., Weszelits, V., Jaray, J. 2005. [The demographic, perioperative and mortality characteristics of the Hungarian Liver Transplant Program]. *Orv.Hetil*. 146:1423-1432.
- 20 Germani, G., Tsochatzis, E., Papastergiou, V., Burroughs, AK. 2013. HCV in liver transplantation. *Semin.Immunopathol*. 35:101-110.
- 21 Carbone, M., Lenci, I., Baiocchi, L. 2012. Prevention of hepatitis C recurrence after liver transplantation: An update. *World J.Gastrointest.Pharmacol.Ther*. 3:36-48.
- 22 Yilmaz, N., Shiffman, ML., Stravitz, RT., Sterling, RK., Luketic, VA., Sanyal, AJ., Mills, AS., Contos, MJ., Coterell, A., Maluf, D., Posner, MP., Fisher, RA. 2007. A prospective evaluation of fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C virus following liver transplantation. *Liver Transpl*. 13:975-983.
- 23 Berenguer, M., Prieto, M., Rayon, JM., Mora, J., Pastor, M., Ortiz, V., Carrasco, D., San Juan, F., Burgueno, MD., Mir, J., Berenguer, J. 2000. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology*. 32:852-858.
- 24 Burra, P. 2009. Hepatitis C. *Semin.Liver Dis*. 29:53-65.

- 25 Carmiel-Haggai, M., Fiel, MI., Gaddipati, HC., Abittan, C., Hossain, S., Roayaie, S., Schwartz, ME., Gondolesi, G., Emre, S., Schiano, TD. 2005. Recurrent hepatitis C after retransplantation: factors affecting graft and patient outcome. *Liver Transpl.* 11:1567-1573.
- 26 Bizollon, T., Pradat, P., Mabrut, JY., Chevallier, M., Adham, M., Radenne, S., Souquet, JC., Ducerf, C., Baulieux, J., Zoulim, F., Trepo, C. 2005. Benefit of sustained virological response to combination therapy on graft survival of liver transplanted patients with recurrent chronic hepatitis C. *Am.J.Transplant.* 5:1909-1913.
- 27 Nemes, B., Gelley, F., Zadori, G., Kiss, A., Nagy, P., Gerlei, Z., Lengyel, G., Sarvary, E. 2012. Predictive factors of sustained virological response for recurrent hepatitis C virus after liver transplantation: the hungarian experience. *Transplant.Proc.* 44:2162-2163.
- 28 Berenguer, M. 2008. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J.Hepatol.* 49:274-287.
- 29 Nemes, B. 2008. [Some factors, with an impact on the outcome of the Hungarian Liver Transplant Program, with special consideration of the hepatitis C virus]. *Magy.Seb.* 61:42-47.
- 30 Schemmer, P., Nickkholgh, A., Hinz, U., Gerling, T., Mehrabi, A., Sauer, P., Encke, J., Friess, H., Weitz, J., Buchler, MW., Schmidt, J. 2007. Extended donor criteria have no negative impact on early outcome after liver transplantation: a single-center multivariate analysis. *Transplant.Proc.* 39:529-534.
- 31 Tector, AJ., Mangus, RS., Chestovich, P., Vianna, R., Fridell, JA., Milgrom, ML., Sanders, C., Kwo, PY. 2006. Use of extended criteria livers decreases wait time for liver transplantation without adversely impacting posttransplant survival. *Ann.Surg.* 244:439-450.
- 32 Gruttadauria, S., Vizzini, G., Biondo, D., Mandala, L., Volpes, R., Palazzo, U., Gridelli, B. 2008. Critical use of extended criteria donor liver grafts in adult-to-adult whole liver transplantation: a single-center experience. *Liver Transpl.* 14:220-227.
- 33 Montalti, R., Nardo, B., Bertelli, R., Beltempo, P., Puviani, L., Vivarelli, M., Cavallari, A. 2004. Donor pool expansion in liver transplantation. *Transplant.Proc.* 36:520-522.

- 34 Lopez-Navidad, A., Caballero, F. 2003. Extended criteria for organ acceptance. Strategies for achieving organ safety and for increasing organ pool. *Clin.Transplant.* 17:308-324.
- 35 AlDosary, AA., Ramji, AS., Elliott, TG., Sirrs, SM., Thompson, DM., Erb, SR., Steinbrecher, UP., Yoshida, EM. 2002. Post-liver transplantation diabetes mellitus: an association with hepatitis C. *Liver Transpl.* 8:356-361.
- 36 Delgado-Borrego, A., Liu, YS., Jordan, SH., Agrawal, S., Zhang, H., Christofi, M., Casson, D., Cosimi, AB., Chung, RT. 2008. Prospective study of liver transplant recipients with HCV infection: evidence for a causal relationship between HCV and insulin resistance. *Liver Transpl.* 14:193-201.
- 37 Ma, Y., Yan, WW. 2005. Chronic hepatitis C virus infection and post-liver transplantation diabetes mellitus. *World J.Gastroenterol.* 11:6085-6089.
- 38 Foxton, MR., Quaglia, A., Muiesan, P., Heneghan, MA., Portmann, B., Norris, S., Heaton, ND., O'Grady, JG. 2006. The impact of diabetes mellitus on fibrosis progression in patients transplanted for hepatitis C. *Am.J.Transplant.* 6:1922-1929.
- 39 Romero-Gomez, M., Del, M, V., Andrade, RJ., Salmeron, J., Diago, M., Fernandez-Rodriguez, CM., Corpas, R., Cruz, M., Grande, L., Vazquez, L., Munoz-De-Rueda, P., Lopez-Serrano, P., Gila, A., Gutierrez, ML., Perez, C., Ruiz-Extremera, A., Suarez, E., Castillo, J. 2005. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology.* 128:636-641.
- 40 Zádori, G. 2012. Hepatitis C vírus kiújulás molekulárbiológiai vonatkozásai májátültetés után, egyes klinikai tényezők kontextusában. *Ph.D. thesis.*
- 41 Zeisel, MB., Fofana, I., Fafi-Kremer, S., Baumert, TF. 2011. Hepatitis C virus entry into hepatocytes: molecular mechanisms and targets for antiviral therapies. *J.Hepatol.* 54:566-576.
- 42 Pileri, P., Uematsu, Y., Campagnoli, S., Galli, G., Falugi, F., Petracca, R., Weiner, AJ., Houghton, M., Rosa, D., Grandi, G., Abrignani, S. 1998. Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science.* 282:938-941.
- 43 Scarselli, E., Ansuini, H., Cerino, R., Roccasecca, RM., Acali, S., Filocamo, G., Traboni, C., Nicosia, A., Cortese, R., Vitelli, A. 2002. The human scavenger receptor class B type I is a novel candidate receptor for the hepatitis C virus. *EMBO J.* 21:5017-5025.

- 44 Evans, MJ., von Hahn, T., Tscherne, DM., Syder, AJ., Panis, M., Wolk, B., Hatzioannou, T., McKeating, JA., Bieniasz, PD., Rice, CM. 2007. Claudin-1 is a hepatitis C virus co-receptor required for a late step in entry. *Nature*. 446:801-805.
- 45 Ploss, A., Evans, MJ., Gaysinskaya, VA., Panis, M., You, H., de Jong, YP., Rice, CM. 2009. Human occludin is a hepatitis C virus entry factor required for infection of mouse cells. *Nature*. 457:882-886.
- 46 Blanchard, E., Belouzard, S., Goueslain, L., Wakita, T., Dubuisson, J., Wychowski, C., Rouille, Y. 2006. Hepatitis C virus entry depends on clathrin-mediated endocytosis. *J.Virol.* 80:6964-6972.
- 47 Szabo, E., Lotz, G., Paska, C., Kiss, A., Schaff, Z. 2003. Viral hepatitis: new data on hepatitis C infection. *Pathol. Oncol. Res.* 9:215-221.
- 48 Nakamuta, M., Fujino, T., Yada, R., Aoyagi, Y., Yasutake, K., Kohjima, M., Fukuizumi, K., Yoshimoto, T., Harada, N., Yada, M., Kato, M., Kotoh, K., Taketomi, A., Maehara, Y., Nakashima, M., Enjoji, M. 2011. Expression profiles of genes associated with viral entry in HCV-infected human liver. *J.Med.Virol.* 83:921-927.
- 49 Reynolds, GM., Harris, HJ., Jennings, A., Hu, K., Grove, J., Lalor, PF., Adams, DH., Balfe, P., Hubscher, SG., McKeating, JA. 2008. Hepatitis C virus receptor expression in normal and diseased liver tissue. *Hepatology*. 47:418-427.
- 50 Mensa, L., Crespo, G., Gastinger, MJ., Kabat, J., Perez-del-Pulgar, S., Miquel, R., Emerson, SU., Purcell, RH., Forns, X. 2011. Hepatitis C virus receptors claudin-1 and occludin after liver transplantation and influence on early viral kinetics. *Hepatology*. 53:1436-1445.
- 51 Lendvai, G., Kiss, A., Kovalszky, I., Schaff, Z. 2010. [Alterations in microRNA expression patterns in liver diseases]. *Orv.Hetil.* 151:1843-1853.
- 52 Davidson-Moncada, J., Papavasiliou, FN., Tam, W. 2010. MicroRNAs of the immune system: roles in inflammation and cancer. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1183:183-194.
- 53 Liu, X., Wang, T., Wakita, T., Yang, W. 2010. Systematic identification of microRNA and messenger RNA profiles in hepatitis C virus-infected human hepatoma cells. *Virology*. 398:57-67.
- 54 Neilson, JR., Zheng, GX., Burge, CB., Sharp, PA. 2007. Dynamic regulation of miRNA expression in ordered stages of cellular development. *Genes Dev.* 21:578-589.

- 55 Jin, X., Chen, YP., Kong, M., Zheng, L., Yang, YD., Li, YM. 2012. Transition from hepatic steatosis to steatohepatitis: unique microRNA patterns and potential downstream functions and pathways. *J.Gastroenterol.Hepatol.* 27:331-340.
- 56 Chang, J., Guo, JT., Jiang, D., Guo, H., Taylor, JM., Block, TM. 2008. Liver-specific microRNA miR-122 enhances the replication of hepatitis C virus in nonhepatic cells. *J.Virol.* 82:8215-8223.
- 57 Norman, KL., Sarnow, P. 2010. Hepatitis C virus' Achilles' heel--dependence on liver-specific microRNA miR-122. *Cell Res.* 20:247-249.
- 58 Henke, JI., Goergen, D., Zheng, J., Song, Y., Schuttler, CG., Fehr, C., Junemann, C., Niepmann, M. 2008. microRNA-122 stimulates translation of hepatitis C virus RNA. *EMBO J.* 27:3300-3310.
- 59 Jopling, CL., Schutz, S., Sarnow, P. 2008. Position-dependent function for a tandem microRNA miR-122-binding site located in the hepatitis C virus RNA genome. *Cell Host.Microbe.* 4:77-85.
- 60 Randall, G., Panis, M., Cooper, JD., Tellinghuisen, TL., Sukhodolets, KE., Pfeffer, S., Landthaler, M., Landgraf, P., Kan, S., Lindenbach, BD., Chien, M., Weir, DB., Russo, JJ., Ju, J., Brownstein, MJ., Sheridan, R., Sander, C., Zavolan, M., Tuschl, T., Rice, CM. 2007. Cellular cofactors affecting hepatitis C virus infection and replication. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 104:12884-12889.
- 61 Lanford, RE., Hildebrandt-Eriksen, ES., Petri, A., Persson, R., Lindow, M., Munk, ME., Kauppinen, S., Orum, H. 2010. Therapeutic silencing of microRNA-122 in primates with chronic hepatitis C virus infection. *Science.* 327:198-201.
- 62 Murakami, Y., Tanaka, M., Toyoda, H., Hayashi, K., Kuroda, M., Tajima, A., Shimotohno, K. 2010. Hepatic microRNA expression is associated with the response to interferon treatment of chronic hepatitis C. *BMC.Med.Genomics.* 3:48.
- 63 LaRusso, NF., Shneider, BL., Black, D., Gores, GJ., James, SP., Doo, E., Hoofnagle, JH. 2006. Primary sclerosing cholangitis: summary of a workshop. *Hepatology.* 44:746-764.
- 64 Krones, E., Graziadei, I., Trauner, M., Fickert, P. 2012. Evolving concepts in primary sclerosing cholangitis. *Liver Int.* 32:352-369.
- 65 Chapman, R., Fevery, J., Kalloo, A., Nagorney, DM., Boberg, KM., Shneider, B., Gores, GJ. 2010. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 51:660-678.

- 66 Broome, U., Bergquist, A. 2006. Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. *Semin.Liver Dis.* 26:31-41.
- 67 Karlsen, TH., Schrumpf, E., Boberg, KM. 2010. Update on primary sclerosing cholangitis. *Dig.Liver Dis.* 42:390-400.
- 68 Fosby, B., Karlsen, TH., Melum, E. 2012. Recurrence and rejection in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *World J.Gastroenterol.* 18:1-15.
- 69 Goss, JA., Shackleton, CR., Farmer, DG., Arnaout, WS., Seu, P., Markowitz, JS., Martin, P., Stribling, RJ., Goldstein, LI., Busuttil, RW. 1997. Orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. A 12-year single center experience. *Ann.Surg.* 225:472-481.
- 70 Bergquist, A., Ekbom, A., Olsson, R., Kornfeldt, D., Loof, L., Danielsson, A., Hultcrantz, R., Lindgren, S., Prytz, H., Sandberg-Gertzen, H., Almer, S., Granath, F., Broome, U. 2002. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J.Hepatol.* 36:321-327.
- 71 Karlsen, TH., Boberg, KM. 2013. Update on primary sclerosing cholangitis. *J.Hepatol.*
- 72 Graziadei, IW., Wiesner, RH., Batts, KP., Marotta, PJ., LaRusso, NF., Porayko, MK., Hay, JE., Gores, GJ., Charlton, MR., Ludwig, J., Poterucha, JJ., Steers, JL., Krom, RA. 1999. Recurrence of primary sclerosing cholangitis following liver transplantation. *Hepatology.* 29:1050-1056.
- 73 Buis, CI., Verdonk, RC., Van der Jagt, EJ., van der Hilst, CS., Slooff, MJ., Haagsma, EB., Porte, RJ. 2007. Nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation, part 1: Radiological features and risk factors for early vs. late presentation. *Liver Transpl.* 13:708-718.
- 74 Howell, JA., Gow, PJ., Angus, PW., Jones, RM., Wang, BZ., Bailey, M., Fink, MA. 2012. Early-onset versus late-onset nonanastomotic biliary strictures post liver transplantation: risk factors reflect different pathogenesis. *Transpl Int.* 25:765-775.
- 75 Vera, A., Moledina, S., Gunson, B., Hubscher, S., Mirza, D., Olliff, S., Neuberger, J. 2002. Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis of liver allograft. *Lancet.* 360:1943-1944.
- 76 Claessen, MM., Lutgens, MW., van Buuren, HR., Oldenburg, B., Stokkers, PC., van der Woude, CJ., Hommes, DW., de Jong, DJ., Dijkstra, G., van Bodegraven, AA., Siersema, PD., Vleggaar, FP. 2009. More right-sided IBD-associated colorectal cancer in patients with primary sclerosing cholangitis. *Inflamm.Bowel.Dis.* 15:1331-1336.

- 77 Jorgensen, KK., Grzyb, K., Lundin, KE., Clausen, OP., Aamodt, G., Schrumpf, E., Vatn, MH., Boberg, KM. 2012. Inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis: clinical characterization in liver transplanted and nontransplanted patients. *Inflamm.Bowel.Dis.* 18:536-545.
- 78 Wiesner, RH. 2001. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: timing, outcome, impact of inflammatory bowel disease and recurrence of disease. *Best.Pract.Res.Clin.Gastroenterol.* 15:667-680.
- 79 Dvorchik, I., Subotin, M., Demetris, AJ., Fung, JJ., Starzl, TE., Wieand, S., Abu-Elmagd, KM. 2002. Effect of liver transplantation on inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 35:380-384.
- 80 Doyle, MB., Vachharajani, N., Maynard, E., Shenoy, S., Anderson, C., Wellen, JR., Lowell, JA., Chapman, WC. 2012. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: long-term results suggest excellent outcomes. *J.Am.Coll.Surg.* 215:19-28.
- 81 Puneet, P., Perera, MT., Mirza, DF. 2012. Current opinion on the role of resection and liver transplantation for hepatocellular cancer. *Indian J.Gastroenterol.* 31:89-99.
- 82 Kim, HR., Cheon, SH., Rha, SY., Lee, S., Han, KH., Chon, CY., Lee, JD., Sung, JS., Chung, HC. 2011. Treatment of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Asia Pac.J.Clin.Oncol.* 7:258-269.
- 83 Mazzaferro, V., Regalia, E., Doci, R., Andreola, S., Pulvirenti, A., Bozzetti, F., Montalto, F., Ammatuna, M., Morabito, A., Gennari, L. 1996. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N.Engl.J.Med.* 334:693-699.
- 84 Nissen, NN., Menon, V., Bresee, C., Tran, TT., Annamalai, A., Poordad, F., Fair, JH., Klein, AS., Boland, B., Colquhoun, SD. 2011. Recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplant: identifying the high-risk patient. *HPB (Oxford).* 13:626-632.
- 85 Forner, A., Reig, ME., de Lope, CR., Bruix, J. 2010. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Semin.Liver Dis.* 30:61-74.
- 86 Nemes, B., Gelley, F., Piros, L., Zadori, G., Gorog, D., Fehervari, I., Kobori, L., Sarvary, E., Nagy, P., Kiss, A., Doros, A. 2011. The impact of Milan criteria on liver transplantation for hepatocellular carcinoma: first 15 years' experience of the Hungarian Liver Transplant Program. *Transplant.Proc.* 43:1272-1274.
- 87 Nemes, B. 2006. A magyar májátültetési program eredményeit befolyásoló egyes tényezők, különös tekintettel a hepatitis C vírusra. *Ph.D. thesis.*22-34.

- 88 Ferraz-Neto, BH., Zurstrassen, MP., Hidalgo, R., Fonseca, LE., Motta, TD., Pandullo, FL., Rezende, MB., Meira-Filho, SP., Sa, JR., Afonso, RC. 2007. Donor liver dysfunction: application of a new scoring system to identify the marginal donor. *Transplant.Proc.* 39:2516-2518.
- 89 Lucidi, V., Lemye, AC., Baire, L., Buggenhout, A., Hoang, AD., Loi, P., Mboti, F., Mikhailski, D., Closset, J., Gelin, M., Boon, N., Degre, D., Bourgeois, N., Adler, M., Donckier, V. 2007. Use of marginal donors for liver transplantation: a single-center experience within the Eurotransplant patient-driven allocation system. *Transplant.Proc.* 39:2668-2671.
- 90 Nemes, B., Gelley, F., Zadori, G., Gorog, D., Fehervari, I., Jakab, K., Fazakas, J., Mandli, T., Gerlei, Z., Sarvary, E., Doros, A., Kobori, L. 2009. Marginális donorok szerepe a magyar májátültetési programban. *Orv.Hetil.* 150:2228-2236.
- 91 Gabir, MM., Hanson, RL., Dabelea, D., Imperatore, G., Roumain, J., Bennett, PH., Knowler, WC. 2000. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care.* 23:1108-1112.
- 92 Shah, A., Kendall, G., Demme, RA., Taylor, J., Bozorgzadeh, A., Orloff, M., Jain, A., Abt, P., Zand, MS. 2005. Home glucometer monitoring markedly improves diagnosis of post renal transplant diabetes mellitus in renal transplant recipients. *Transplantation.* 80:775-781.
- 93 2012. Ajánlás a C-vírus hepatitis diagnosztikájára és vírusellenes kezelésére. Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium.
- 94 Khalili, M., Lim, JW., Bass, N., Ascher, NL., Roberts, JP., Terrault, NA. 2004. New onset diabetes mellitus after liver transplantation: the critical role of hepatitis C infection. *Liver Transpl.* 10:349-355.
- 95 Nemes, B., Sarvary, E., Gerlei, Z., Fazakas, J., Doros, A., Nemeth, A., Gorog, D., Fehervari, I., Mathe, Z., Galffy, Z., Par, A., Schuller, J., Telegdy, L., Feher, J., Lotz, G., Schaff, Z., Nagy, P., Jaray, J., Lengyel, G. 2007. [The recurrence of hepatitis C virus after liver transplantation]. *Orv.Hetil.* 148:1971-1979.
- 96 Nemes, B., Sarvary, E., Kobori, L., Gerlei, Z., Patonai, A., Perner, F., Weszelits, V., Jaray, J. 2005. Serum hepatitis C virus-ribonucleotide acid monitoring after liver transplantation. The Hungarian experience. *Dig Liver Dis.* 37:68-69.

- 97 Turner, D., Griffiths, AM., Mack, D., Otley, AR., Seow, CH., Steinhart, AH., Silverberg, MS., Hyams, J., Guyatt, GH. 2010. Assessing disease activity in ulcerative colitis: patients or their physicians? *Inflamm Bowel Dis.* 16:651-656.
- 98 Tombol, Z., Szabo, PM., Molnar, V., Wiener, Z., Tolgyesi, G., Horanyi, J., Riesz, P., Reismann, P., Patocs, A., Liko, I., Gaillard, RC., Falus, A., Racz, K., Igaz, P. 2009. Integrative molecular bioinformatics study of human adrenocortical tumors: microRNA, tissue-specific target prediction, and pathway analysis. *Endocr.Relat Cancer.* 16:895-906.
- 99 Andersen, CL., Jensen, JL., Orntoft, TF. 2004. Normalization of real-time quantitative reverse transcription-PCR data: a model-based variance estimation approach to identify genes suited for normalization, applied to bladder and colon cancer data sets. *Cancer Res.* 64:5245-5250.
- 100 Rodriguez-Luna, H., Vargas, HE. 2005. Management of hepatitis C virus infection in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl.* 11:479-489.
- 101 Mohd, HK., Groeger, J., Flaxman, AD., Wiersma, ST. 2013. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology.* 57:1333-1342.
- 102 Williams, IT., Bell, BP., Kuhnert, W., Alter, MJ. 2011. Incidence and transmission patterns of acute hepatitis C in the United States, 1982-2006. *Arch.Intern.Med.* 171:242-248.
- 103 Lavanchy, D. 2009. The global burden of hepatitis C. *Liver Int.* 29 Suppl 1:74-81.
- 104 Cornberg, M., Razavi, HA., Alberti, A., Bernasconi, E., Buti, M., Cooper, C., Dalgard, O., Dillion, JF., Flisiak, R., Forn, X., Frankova, S., Goldis, A., Goulis, I., Halota, W., Hunyady, B., Lagging, M., Largen, A., Makara, M., Manolakopoulos, S., Marcellin, P., Marinho, RT., Pol, S., Poynard, T., Puoti, M., Sagalova, O., Sibbel, S., Simon, K., Wallace, C., Young, K., Yurdaydin, C., Zuckerman, E., Negro, F., Zeuzem, S. 2011. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int.* 31 Suppl 2:30-60.
- 105 Mathei, C., Buntinx, F., van Damme, P. 2002. Seroprevalence of hepatitis C markers among intravenous drug users in western European countries: a systematic review. *J.Viral Hepat.* 9:157-173.
- 106 Simmonds, P. 1999. Viral heterogeneity of the hepatitis C virus. *J.Hepatol.* 31 Suppl 1:54-60.

- 107 Gervain, J., Simon, G, Jr., Papp, I., Szabone, BK. 2001. [Determination of the type and subtype of the hepatitis C virus in chronic viral hepatitis patients in Hungary]. *Orv.Hetil.* 142:1315-1319.
- 108 Pineiro, D., Martinez-Salas, E. 2012. RNA structural elements of hepatitis C virus controlling viral RNA translation and the implications for viral pathogenesis. *Viruses.* 4:2233-2250.
- 109 Bartenschlager, R., Ahlborn-Laake, L., Mous, J., Jacobsen, H. 1994. Kinetic and structural analyses of hepatitis C virus polyprotein processing. *J.Virol.* 68:5045-5055.
- 110 Hiroishi, K., Ito, T., Imawari, M. 2008. Immune responses in hepatitis C virus infection and mechanisms of hepatitis C virus persistence. *J.Gastroenterol.Hepatol.* 23:1473-1482.
- 111 Agnello, V., Abel, G., Elfahal, M., Knight, GB., Zhang, QX. 1999. Hepatitis C virus and other flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 96:12766-12771.
- 112 Cormier, EG., Durso, RJ., Tsamis, F., Boussemart, L., Manix, C., Olson, WC., Gardner, JP., Dragic, T. 2004. L-SIGN (CD209L) and DC-SIGN (CD209) mediate transinfection of liver cells by hepatitis C virus. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 101:14067-14072.
- 113 Barth, H., Schafer, C., Adah, MI., Zhang, F., Linhardt, RJ., Toyoda, H., Kinoshita-Toyoda, A., Toida, T., Van Kuppevelt, TH., Depla, E., Von Weizsacker, F., Blum, HE., Baumert, TF. 2003. Cellular binding of hepatitis C virus envelope glycoprotein E2 requires cell surface heparan sulfate. *J.Biol.Chem.* 278:41003-41012.
- 114 Flint, M., von Hahn, T., Zhang, J., Farquhar, M., Jones, CT., Balfe, P., Rice, CM., McKeating, JA. 2006. Diverse CD81 proteins support hepatitis C virus infection. *J.Virol.* 80:11331-11342.
- 115 Kapadia, SB., Barth, H., Baumert, T., McKeating, JA., Chisari, FV. 2007. Initiation of hepatitis C virus infection is dependent on cholesterol and cooperativity between CD81 and scavenger receptor B type I. *J.Virol.* 81:374-383.
- 116 Visser, J., Rozing, J., Sapone, A., Lammers, K., Fasano, A. 2009. Tight junctions, intestinal permeability, and autoimmunity: celiac disease and type 1 diabetes paradigms. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1165:195-205.
- 117 Van Itallie, CM., Anderson, JM. 2006. Claudins and epithelial paracellular transport. *Annu.Rev.Physiol.* 68:403-429.

- 118 Ciesek, S., Steinmann, E., Iken, M., Ott, M., Helfritz, FA., Wappler, I., Manns, MP., Wedemeyer, H., Pietschmann, T. 2010. Glucocorticosteroids increase cell entry by hepatitis C virus. *Gastroenterology*. 138:1875-1884.
- 119 Timpe, JM., Stamataki, Z., Jennings, A., Hu, K., Farquhar, MJ., Harris, HJ., Schwarz, A., Desombere, I., Roels, GL., Balfe, P., McKeating, JA. 2008. Hepatitis C virus cell-cell transmission in hepatoma cells in the presence of neutralizing antibodies. *Hepatology*. 47:17-24.
- 120 Egger, D., Wolk, B., Gosert, R., Bianchi, L., Blum, HE., Moradpour, D., Bienz, K. 2002. Expression of hepatitis C virus proteins induces distinct membrane alterations including a candidate viral replication complex. *J.Virol*. 76:5974-5984.
- 121 Tardif, KD., Waris, G., Siddiqui, A. 2005. Hepatitis C virus, ER stress, and oxidative stress. *Trends Microbiol*. 13:159-163.
- 122 Liang, Y., Ridzon, D., Wong, L., Chen, C. 2007. Characterization of microRNA expression profiles in normal human tissues. *BMC.Genomics*. 8:166.
- 123 Griffiths-Jones, S., Grocock, RJ., van Dongen, S., Bateman, A., Enright, AJ. 2006. miRBase: microRNA sequences, targets and gene nomenclature. *Nucleic Acids Res*. 34:D140-D144.
- 124 Wang, K., Zhang, S., Marzolf, B., Troisch, P., Brightman, A., Hu, Z., Hood, LE., Galas, DJ. 2009. Circulating microRNAs, potential biomarkers for drug-induced liver injury. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*. 106:4402-4407.
- 125 Carthew, RW., Sontheimer, EJ. 2009. Origins and Mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell*. 136:642-655.
- 126 Lagos-Quintana, M., Rauhut, R., Yalcin, A., Meyer, J., Lendeckel, W., Tuschl, T. 2002. Identification of tissue-specific microRNAs from mouse. *Curr.Biol*. 12:735-739.
- 127 Morita, K., Taketomi, A., Shirabe, K., Umeda, K., Kayashima, H., Ninomiya, M., Uchiyama, H., Soejima, Y., Maehara, Y. 2011. Clinical significance and potential of hepatic microRNA-122 expression in hepatitis C. *Liver Int*. 31:474-484.
- 128 Sarasin-Filipowicz, M., Krol, J., Markiewicz, I., Heim, MH., Filipowicz, W. 2009. Decreased levels of microRNA miR-122 in individuals with hepatitis C responding poorly to interferon therapy. *Nat.Med*. 15:31-33.
- 129 Pedersen, IM., Cheng, G., Wieland, S., Volinia, S., Croce, CM., Chisari, FV., David, M. 2007. Interferon modulation of cellular microRNAs as an antiviral mechanism. *Nature*. 449:919-922.

- 130 Buhler, S., Bartenschlager, R. 2012. New targets for antiviral therapy of chronic hepatitis C. *Liver Int.* 32 Suppl 1:9-16.
- 131 Meng, Z., Fu, X., Chen, X., Zeng, S., Tian, Y., Jove, R., Xu, R., Huang, W. 2010. miR-194 is a marker of hepatic epithelial cells and suppresses metastasis of liver cancer cells in mice. *Hepatology.* 52:2148-2157.
- 132 Venugopal, SK., Jiang, J., Kim, TH., Li, Y., Wang, SS., Torok, NJ., Wu, J., Zern, MA. 2010. Liver fibrosis causes downregulation of miRNA-150 and miRNA-194 in hepatic stellate cells, and their overexpression causes decreased stellate cell activation. *Am.J.Physiol Gastrointest.Liver Physiol.* 298:G101-G106.
- 133 Jazbutyte, V., Thum, T. 2010. MicroRNA-21: from cancer to cardiovascular disease. *Curr.Drug Targets.* 11:926-935.
- 134 Ma, D., Tao, X., Gao, F., Fan, C., Wu, D. 2012. miR-224 functions as an onco-miRNA in hepatocellular carcinoma cells by activating AKT signaling. *Oncol.Lett.* 4:483-488.
- 135 Scisciani, C., Vossio, S., Guerrieri, F., Schinzari, V., De Iaco, R., D'Onorio, dM., Cervello, M., Montalto, G., Pollicino, T., Raimondo, G., Levrero, M., Pediconi, N. 2012. Transcriptional regulation of miR-224 upregulated in human HCCs by NFkappaB inflammatory pathways. *J.Hepatol.* 56:855-861.
- 136 Pineau, P., Volinia, S., McJunkin, K., Marchio, A., Battiston, C., Terris, B., Mazzaferro, V., Lowe, SW., Croce, CM., Dejean, A. 2010. miR-221 overexpression contributes to liver tumorigenesis. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 107:264-269.
- 137 Zhang, C., Han, L., Zhang, A., Yang, W., Zhou, X., Pu, P., Du, Y., Zeng, H., Kang, C. 2010. Global changes of mRNA expression reveals an increased activity of the interferon-induced signal transducer and activator of transcription (STAT) pathway by repression of miR-221/222 in glioblastoma U251 cells. *Int.J.Oncol.* 36:1503-1512.
- 138 Schickel, R., Boyerinas, B., Park, SM., Peter, ME. 2008. MicroRNAs: key players in the immune system, differentiation, tumorigenesis and cell death. *Oncogene.* 27:5959-5974.
- 139 Estrabaud E, BI, Lapalus M,et al. 2011. Hepatic miRNA signiture associated with treatment response in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 54:S315.
- 140 Chen, L., Borozan, I., Feld, J., Sun, J., Tannis, LL., Coltescu, C., Heathcote, J., Edwards, AM., McGilvray, ID. 2005. Hepatic gene expression discriminates responders and nonresponders in treatment of chronic hepatitis C viral infection. *Gastroenterology.* 128:1437-1444.

- 141 Zignego, AL., Giannini, C., Gragnani, L., Piluso, A., Fognani, E. 2012. Hepatitis C virus infection in the immunocompromised host: a complex scenario with variable clinical impact. *J.Transl.Med.* 10:158.
- 142 Choi, J., Ou, JH. 2006. Mechanisms of liver injury. III. Oxidative stress in the pathogenesis of hepatitis C virus. *Am.J.Physiol Gastrointest.Liver Physiol.* 290:G847-G851.
- 143 Guidotti, LG., Chisari, FV. 2006. Immunobiology and pathogenesis of viral hepatitis. *Annu.Rev.Pathol.* 1:23-61.
- 144 Wang, JH., Layden, TJ., Eckels, DD. 2003. Modulation of the peripheral T-Cell response by CD4 mutants of hepatitis C virus: transition from a Th1 to a Th2 response. *Hum.Immunol.* 64:662-673.
- 145 Crotta, S., Stilla, A., Wack, A., D'Andrea, A., Nuti, S., D'Oro, U., Mosca, M., Filliponi, F., Brunetto, RM., Bonino, F., Abrignani, S., Valiante, NM. 2002. Inhibition of natural killer cells through engagement of CD81 by the major hepatitis C virus envelope protein. *J.Exp.Med.* 195:35-41.
- 146 Kittlesen, DJ., Chianese-Bullock, KA., Yao, ZQ., Braciale, TJ., Hahn, YS. 2000. Interaction between complement receptor gC1qR and hepatitis C virus core protein inhibits T-lymphocyte proliferation. *J Clin Invest.* 106:1239-1249.
- 147 Sarobe, P., Lasarte, JJ., Zabaleta, A., Arribillaga, L., Arina, A., Melero, I., Borrascueta, F., Prieto, J. 2003. Hepatitis C virus structural proteins impair dendritic cell maturation and inhibit in vivo induction of cellular immune responses. *J.Virol.* 77:10862-10871.
- 148 Sugimoto, K., Ikeda, F., Stadanlick, J., Nunes, FA., Alter, HJ., Chang, KM. 2003. Suppression of HCV-specific T cells without differential hierarchy demonstrated ex vivo in persistent HCV infection. *Hepatology.* 38:1437-1448.
- 149 Nellore, A., Fishman, JA. 2011. NK cells, innate immunity and hepatitis C infection after liver transplantation. *Clin.Infect.Dis.* 52:369-377.
- 150 Wiesner, RH., Demetris, AJ., Belle, SH., Seaberg, EC., Lake, JR., Zetterman, RK., Everhart, J., Detre, KM. 1998. Acute hepatic allograft rejection: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Hepatology.* 28:638-645.
- 151 Berenguer, M., Lopez-Labrador, FX., Wright, TL. 2001. Hepatitis C and liver transplantation. *J Hepatol.* 35:666-678.

- 152 Ishii, N., Watashi, K., Hishiki, T., Goto, K., Inoue, D., Hijikata, M., Wakita, T., Kato, N., Shimotohno, K. 2006. Diverse effects of cyclosporine on hepatitis C virus strain replication. *J.Virol.* 80:4510-4520.
- 153 Hirano, K., Ichikawa, T., Nakao, K., Matsumoto, A., Miyaaki, H., Shibata, H., Eguchi, S., Takatsuki, M., Ikeda, M., Yamasaki, H., Kato, N., Kanematsu, T., Ishii, N., Eguchi, K. 2008. Differential effects of calcineurin inhibitors, tacrolimus and cyclosporin a, on interferon-induced antiviral protein in human hepatocyte cells. *Liver Transpl.* 14:292-298.
- 154 Levy, G., Grazi, GL., Sanjuan, F., Wu, Y., Muhlbacher, F., Samuel, D., Friman, S., Jones, R., Cantisani, G., Villamil, F., Cillo, U., Clavien, PA., Klintmalm, G., Otto, G., Pollard, S., McCormick, PA. 2006. 12-month follow-up analysis of a multicenter, randomized, prospective trial in de novo liver transplant recipients (LIS2T) comparing cyclosporine microemulsion (C2 monitoring) and tacrolimus. *Liver Transpl.* 12:1464-1472.
- 155 McCaughan, GW., Zekry, A. 2004. Mechanisms of HCV reinfection and allograft damage after liver transplantation. *J.Hepatol.* 40:368-374.
- 156 Wiesner, RH., Sorrell, M., Villamil, F. 2003. Report of the first International Liver Transplantation Society expert panel consensus conference on liver transplantation and hepatitis C. *Liver Transpl.* 9:S1-S9.
- 157 Narang, TK., Ahrens, W., Russo, MW. 2010. Post-liver transplant cholestatic hepatitis C: a systematic review of clinical and pathological findings and application of consensus criteria. *Liver Transpl.* 16:1228-1235.
- 158 Forman, LM., Lewis, JD., Berlin, JA., Feldman, HI., Lucey, MR. 2002. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology.* 122:889-896.
- 159 Mutimer, DJ., Gunson, B., Chen, J., Berenguer, J., Neuhaus, P., Castaing, D., Garcia-Valdecasas, JC., Salizzoni, M., Moreno, GE., Mirza, D. 2006. Impact of donor age and year of transplantation on graft and patient survival following liver transplantation for hepatitis C virus. *Transplantation.* 81:7-14.
- 160 Thuluvath, PJ., Krok, KL., Segev, DL., Yoo, HY. 2007. Trends in post-liver transplant survival in patients with hepatitis C between 1991 and 2001 in the United States. *Liver Transpl.* 13:719-724.
- 161 Neff, GW., O'Brien, CB., Nery, J., Shire, NJ., Nishida, S., delaGarza, J., Montalbano, M., Safdar, K., Ruiz, P., Rideman, E., Gascon, JA., Tzakis, AG., Madariaga, J.,

- Rudich, SM. 2004. Factors that identify survival after liver retransplantation for allograft failure caused by recurrent hepatitis C infection. *Liver Transpl.* 10:1497-1503.
- 162 Ghobrial, RM. 2002. Retransplantation for recurrent hepatitis C. *Liver Transpl.* 8:S38-S43.
- 163 Watt, KD., Lyden, ER., McCashland, TM. 2003. Poor survival after liver retransplantation: is hepatitis C to blame? *Liver Transpl.* 9:1019-1024.
- 164 Burton, JR, Jr., Sonnenberg, A., Rosen, HR. 2004. Retransplantation for recurrent hepatitis C in the MELD era: maximizing utility. *Liver Transpl.* 10:S59-S64.
- 165 Ghabril, M., Dickson, R., Wiesner, R. 2008. Improving outcomes of liver retransplantation: an analysis of trends and the impact of Hepatitis C infection. *Am.J.Transplant.* 8:404-411.
- 166 Feng, S., Goodrich, NP., Bragg-Gresham, JL., Dykstra, DM., Punch, JD., DeRoy, MA., Greenstein, SM., Merion, RM. 2006. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am.J.Transplant.* 6:783-790.
- 167 Busuttil, RW., Farmer, DG., Yersiz, H., Hiatt, JR., McDiarmid, SV., Goldstein, LI., Saab, S., Han, S., Durazo, F., Weaver, M., Cao, C., Chen, T., Lipshutz, GS., Holt, C., Gordon, S., Gornbein, J., Amersi, F., Ghobrial, RM. 2005. Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single-center experience. *Ann.Surg.* 241:905-916.
- 168 Nardo, B., Masetti, M., Urbani, L., Caraceni, P., Montalti, R., Filippini, F., Mosca, F., Martinelli, G., Bernardi, M., Daniele, PA., Cavallari, A. 2004. Liver transplantation from donors aged 80 years and over: pushing the limit. *Am.J.Transplant.* 4:1139-1147.
- 169 Lake, JR., Shorr, JS., Steffen, BJ., Chu, AH., Gordon, RD., Wiesner, RH. 2005. Differential effects of donor age in liver transplant recipients infected with hepatitis B, hepatitis C and without viral hepatitis. *Am.J.Transplant.* 5:549-557.
- 170 Wali, M., Harrison, RF., Gow, PJ., Mutimer, D. 2002. Advancing donor liver age and rapid fibrosis progression following transplantation for hepatitis C. *Gut.* 51:248-252.
- 171 Verran, D., Kusyk, T., Painter, D., Fisher, J., Koorey, D., Strasser, S., Stewart, G., McCaughan, G. 2003. Clinical experience gained from the use of 120 steatotic donor livers for orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 9:500-505.

- 172 Afonso, RC., Saad, WA., Parra, OM., Leitao, R., Ferraz-Neto, BH. 2004. Impact of steatotic grafts on initial function and prognosis after liver transplantation. *Transplant.Proc.* 36:909-911.
- 173 Nikeghbalian, S., Nejatollahi, SM., Salahi, H., Bahador, A., Sabet, B., Jalaeian, H., Geramizadeh, B., Dehghani, SM., Malek-Hosseini, SA. 2007. Does donor's fatty liver change impact on early mortality and outcome of liver transplantation. *Transplant.Proc.* 39:1181-1183.
- 174 Angele, MK., Rentsch, M., Hartl, WH., Wittmann, B., Graeb, C., Jauch, KW., Loehe, F. 2008. Effect of graft steatosis on liver function and organ survival after liver transplantation. *Am.J.Surg.* 195:214-220.
- 175 Briceno, J., Ciria, R., Pleguezuelo, M., de la, MM., Muntane, J., Naranjo, A., Sanchez-Hidalgo, J., Marchal, T., Rufian, S., Lopez-Cillero, P. 2009. Impact of donor graft steatosis on overall outcome and viral recurrence after liver transplantation for hepatitis C virus cirrhosis. *Liver Transpl.* 15:37-48.
- 176 Renz, JF., Kin, C., Kinkhabwala, M., Jan, D., Varadarajan, R., Goldstein, M., Brown, R, Jr., Emond, JC. 2005. Utilization of extended donor criteria liver allografts maximizes donor use and patient access to liver transplantation. *Ann.Surg.* 242:556-563.
- 177 Cameron, AM., Ghobrial, RM., Yersiz, H., Farmer, DG., Lipshutz, GS., Gordon, SA., Zimmerman, M., Hong, J., Collins, TE., Gornbein, J., Amersi, F., Weaver, M., Cao, C., Chen, T., Hiatt, JR., Busuttil, RW. 2006. Optimal utilization of donor grafts with extended criteria: a single-center experience in over 1000 liver transplants. *Ann.Surg.* 243:748-753.
- 178 Avolio, AW., Agnes, S., Gasbarrini, A., Nure, E., Siciliano, M., Castagneto, M. 2006. Prognostic value of MELD score and donor quality in liver transplantation: implications for the donor recipient match. *Transplant.Proc.* 38:1059-1062.
- 179 Gastaca, M. 2009. Extended criteria donors in liver transplantation: adapting donor quality and recipient. *Transplant.Proc.* 41:975-979.
- 180 Gordon, BS., Busuttil, RW. 2009. Optimal utilization of extended hepatic grafts. *Surg.Today.* 39:746-751.
- 181 Maluf, DG., Edwards, EB., Kauffman, HM. 2006. Utilization of extended donor criteria liver allograft: Is the elevated risk of failure independent of the model for end-stage liver disease score of the recipient? *Transplantation.* 82:1653-1657.

- 182 Amin, MG., Wolf, MP., TenBrook, JA, Jr., Freeman, RB, Jr., Cheng, SJ., Pratt, DS., Wong, JB. 2004. Expanded criteria donor grafts for deceased donor liver transplantation under the MELD system: a decision analysis. *Liver Transpl.* 10:1468-1475.
- 183 Davidson, JA., Wilkinson, A. 2004. New-Onset Diabetes After Transplantation 2003 International Consensus Guidelines: an endocrinologist's view. *Diabetes Care.* 27:805-812.
- 184 Baid, S., Cosimi, AB., Farrell, ML., Schoenfeld, DA., Feng, S., Chung, RT., Tolkoff-Rubin, N., Pascual, M. 2001. Posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipients: risk factors, temporal relationship with hepatitis C virus allograft hepatitis, and impact on mortality. *Transplantation.* 72:1066-1072.
- 185 Marchetti, P. 2005. New-onset diabetes after liver transplantation: from pathogenesis to management. *Liver Transpl.* 11:612-620.
- 186 Bigam, DL., Pennington, JJ., Carpentier, A., Wanless, IR., Hemming, AW., Croxford, R., Greig, PD., Lilly, LB., Heathcote, JE., Levy, GA., Cattral, MS. 2000. Hepatitis C-related cirrhosis: a predictor of diabetes after liver transplantation. *Hepatology.* 32:87-90.
- 187 Thuluvath, PJ. 2007. Is there a link between hepatitis C virus and new onset of diabetes mellitus after liver transplantation? *Liver Transpl.* 13:5-7.
- 188 Piquer, S., Hernandez, C., Enriquez, J., Ross, A., Esteban, JL., Genesca, J., Bonifacio, E., Puig-Domingo, M., Simo, R. 2001. Islet cell and thyroid antibody prevalence in patients with hepatitis C virus infection: effect of treatment with interferon. *J.Lab Clin.Med.* 137:38-42.
- 189 Cua, IH., Hui, JM., Bandara, P., Kench, JG., Farrell, GC., McCaughan, GW., George, J. 2007. Insulin resistance and liver injury in hepatitis C is not associated with virus-specific changes in adipocytokines. *Hepatology.* 46:66-73.
- 190 Fartoux, L., Poujol-Robert, A., Guechot, J., Wendum, D., Poupon, R., Serfaty, L. 2005. Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut.* 54:1003-1008.
- 191 Hui, JM., Sud, A., Farrell, GC., Bandara, P., Byth, K., Kench, JG., McCaughan, GW., George, J. 2003. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression [corrected]. *Gastroenterology.* 125:1695-1704.

- 192 Hui, JM., Kench, JG., Chitturi, S., Sud, A., Farrell, GC., Byth, K., Hall, P., Khan, M., George, J. 2003. Long-term outcomes of cirrhosis in nonalcoholic steatohepatitis compared with hepatitis C. *Hepatology*. 38:420-427.
- 193 Paradis, V., Perlemuter, G., Bonvoust, F., Dargere, D., Parfait, B., Vidaud, M., Conti, M., Huet, S., Ba, N., Buffet, C., Bedossa, P. 2001. High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potential mechanism involved in progression to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 34:738-744.
- 194 Sheiner, P., Rochon, C. 2012. Recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Mt.Sinai J.Med*. 79:190-198.
- 195 Jain, A., Singhal, A., Kashyap, R., Safadjou, S., Ryan, CK., Orloff, MS. 2011. Comparative analysis of hepatitis C recurrence and fibrosis progression between deceased-donor and living-donor liver transplantation: 8-year longitudinal follow-up. *Transplantation*. 92:453-460.
- 196 Selzner, N., Girgrah, N., Lilly, L., Guindi, M., Selzner, M., Therapondos, G., Adeyi, O., McGilvray, I., Cattral, M., Greig, PD., Grant, D., Levy, G., Renner, EL. 2008. The difference in the fibrosis progression of recurrent hepatitis C after live donor liver transplantation versus deceased donor liver transplantation is attributable to the difference in donor age. *Liver Transpl*. 14:1778-1786.
- 197 Gaglio, PJ., Malireddy, S., Levitt, BS., Lapointe-Rudow, D., Lefkowitz, J., Kinkhabwala, M., Russo, MW., Emond, JC., Brown, RS, Jr. 2003. Increased risk of cholestatic hepatitis C in recipients of grafts from living versus cadaveric liver donors. *Liver Transpl*. 9:1028-1035.
- 198 Baron, PW., Sindram, D., Higdon, D., Howell, DN., Gottfried, MR., Tuttle-Newhall, JE., Clavien, PA. 2000. Prolonged rewarming time during allograft implantation predisposes to recurrent hepatitis C infection after liver transplantation. *Liver Transpl*. 6:407-412.
- 199 Berenguer, M. 2003. Host and donor risk factors before and after liver transplantation that impact HCV recurrence. *Liver Transpl*. 9:S44-S47.
- 200 Lai, JC., Verna, EC., Brown, RS, Jr., O'Leary, JG., Trotter, JF., Forman, LM., Duman, JD., Foster, RG., Stravitz, RT., Terrault, NA. 2011. Hepatitis C virus-infected women have a higher risk of advanced fibrosis and graft loss after liver transplantation than men. *Hepatology*. 54:418-424.
- 201 Belli, LS., Burroughs, AK., Burra, P., Alberti, AB., Samonakis, D., Camma, C., De Carlis, L., Minola, E., Quaglia, A., Zavaglia, C., Vangeli, M., Patch, D., Dhillon, A.,

- Cillo, U., Guido, M., Fagiuoli, S., Giacomoni, A., Slim, OA., Airolidi, A., Boninsegna, S., Davidson, BR., Rolles, K., Pinzello, G. 2007. Liver transplantation for HCV cirrhosis: improved survival in recent years and increased severity of recurrent disease in female recipients: results of a long term retrospective study. *Liver Transpl.* 13:733-740.
- 202 Berenguer, M., Ferrell, L., Watson, J., Prieto, M., Kim, M., Rayon, M., Cordoba, J., Herola, A., Ascher, N., Mir, J., Berenguer, J., Wright, TL. 2000. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J.Hepatol.* 32:673-684.
- 203 Charlton, M., Seaberg, E., Wiesner, R., Everhart, J., Zetterman, R., Lake, J., Detre, K., Hoofnagle, J. 1998. Predictors of patient and graft survival following liver transplantation for hepatitis C. *Hepatology.* 28:823-830.
- 204 Ciccorossi, P., Maina, AM., Oliveri, F., Petruccelli, S., Leandro, G., Colombatto, P., Moriconi, F., Mosca, F., Filipponi, F., Bonino, F., Brunetto, MR. 2007. Viral load 1 week after liver transplantation, donor age and rejections correlate with the outcome of recurrent hepatitis C. *Liver Int.* 27:612-619.
- 205 Pelletier, SJ., Iezzoni, JC., Crabtree, TD., Hahn, YS., Sawyer, RG., Pruett, TL. 2000. Prediction of liver allograft fibrosis after transplantation for hepatitis C virus: persistent elevation of serum transaminase levels versus necroinflammatory activity. *Liver Transpl.* 6:44-53.
- 206 Khettry, U., Huang, WY., Simpson, MA., Pomfret, EA., Pomposelli, JJ., Lewis, WD., Jenkins, RL., Gordon, FD. 2007. Patterns of recurrent hepatitis C after liver transplantation in a recent cohort of patients. *Hum.Pathol.* 38:443-452.
- 207 Ghabril, M., Dickson, RC., Krishna, M., Machicao, V., Aranda-Michel, J., Bonatti, H., Nguyen, JH. 2011. Explanted liver inflammatory grade predicts fibrosis progression in hepatitis C recurrence. *Liver Transpl.* 17:685-694.
- 208 Chalasani, N., Manzarbeitia, C., Ferenci, P., Vogel, W., Fontana, RJ., Voigt, M., Riely, C., Martin, P., Teperman, L., Jiao, J., Lopez-Talavera, JC. 2005. Peginterferon alfa-2a for hepatitis C after liver transplantation: two randomized, controlled trials. *Hepatology.* 41:289-298.
- 209 Shergill, AK., Khalili, M., Straley, S., Bollinger, K., Roberts, JP., Ascher, NA., Terrault, NA. 2005. Applicability, tolerability and efficacy of preemptive antiviral therapy in hepatitis C-infected patients undergoing liver transplantation. *Am.J.Transplant.* 5:118-124.

- 210 Singh, N., Gayowski, T., Wannstedt, CF., Shakil, AO., Wagener, MM., Fung, JJ., Marino, IR. 1998. Interferon-alpha for prophylaxis of recurrent viral hepatitis C in liver transplant recipients: a prospective, randomized, controlled trial. *Transplantation*. 65:82-86.
- 211 Picciotto, FP., Tritto, G., Lanza, AG., Addario, L., De Luca, M., Di Costanzo, GG., Lampasi, F., Tartaglione, MT., Marsilia, GM., Calise, F., Cuomo, O., Ascione, A. 2007. Sustained virological response to antiviral therapy reduces mortality in HCV reinfection after liver transplantation. *J.Hepatol*. 46:459-465.
- 212 Rodriguez-Luna, H., Khatib, A., Sharma, P., De Petris, G., Williams, JW., Ortiz, J., Hansen, K., Mulligan, D., Moss, A., Douglas, DD., Balan, V., Rakela, J., Vargas, HE. 2004. Treatment of recurrent hepatitis C infection after liver transplantation with combination of pegylated interferon alpha2b and ribavirin: an open-label series. *Transplantation*. 77:190-194.
- 213 Samuel, D., Bizollon, T., Feray, C., Roche, B., Ahmed, SN., Lemonnier, C., Cohard, M., Reynes, M., Chevallier, M., Ducerf, C., Baulieux, J., Geffner, M., Albrecht, JK., Bismuth, H., Trepo, C. 2003. Interferon-alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study. *Gastroenterology*. 124:642-650.
- 214 Tanaka, T., Selzner, N., Therapondos, G., Renner, EL., Lilly, LB. 2013. Virological response for recurrent hepatitis C improves long-term survival in liver transplant recipients. *Transpl.Int*. 26:42-49.
- 215 Rubin, A., Aguilera, V., Berenguer, M. 2011. Liver transplantation and hepatitis C. *Clin.Res.Hepatol.Gastroenterol*. 35:805-812.
- 216 Firpi, RJ., Abdelmalek, MF., Soldevila-Pico, C., Cabrera, R., Shuster, JJ., Theriaque, D., Reed, AI., Hemming, AW., Liu, C., Crawford, JM., Nelson, DR. 2004. One-year protocol liver biopsy can stratify fibrosis progression in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C infection. *Liver Transpl*. 10:1240-1247.
- 217 Gerlei, Z., Sarvary, E., Lengyel, G., Gorog, D., Fehervari, I., Nemes, B., Kobori, L., Langer, RM. 2012. Measurement and clinical significance of interleukin 28B in hepatitis C virus-infected liver transplant patients. *Transplant.Proc*. 44:2154-2156.
- 218 Asselah, T., Bieche, I., Sabbagh, A., Bedossa, P., Moreau, R., Valla, D., Vidaud, M., Marcellin, P. 2009. Gene expression and hepatitis C virus infection. *Gut*. 58:846-858.
- 219 Olsson, R., Boberg, KM., de Muckadell, OS., Lindgren, S., Hultcrantz, R., Folvik, G., Bell, H., Gangsoy-Kristiansen, M., Matre, J., Rydning, A., Wikman, O., Danielsson,

- A., Sandberg-Gertzen, H., Ung, KA., Eriksson, A., Loof, L., Prytz, H., Marschall, HU., Broome, U. 2005. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study. *Gastroenterology*. 129:1464-1472.
- 220 Saarinen, S., Olerup, O., Broome, U. 2000. Increased frequency of autoimmune diseases in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am.J.Gastroenterol.* 95:3195-3199.
- 221 Karlsen, TH., Franke, A., Melum, E., Kaser, A., Hov, JR., Balschun, T., Lie, BA., Bergquist, A., Schramm, C., Weismuller, TJ., Gotthardt, D., Rust, C., Philipp, EE., Fritz, T., Henckaerts, L., Weersma, RK., Stokkers, P., Ponsioen, CY., Wijnemga, C., Sterneck, M., Nothnagel, M., Hampe, J., Teufel, A., Runz, H., Rosenstiel, P., Stiehl, A., Vermeire, S., Beuers, U., Manns, MP., Schrumpf, E., Boberg, KM., Schreiber, S. 2010. Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 138:1102-1111.
- 222 Ueno, Y., Phillips, JO., Ludwig, J., Lichtman, SN., LaRusso, NF. 1996. Development and characterization of a rodent model of immune-mediated cholangitis. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 93:216-220.
- 223 Lichtman, SN., Keku, J., Clark, RL., Schwab, JH., Sartor, RB. 1991. Biliary tract disease in rats with experimental small bowel bacterial overgrowth. *Hepatology*. 13:766-772.
- 224 Karrar, A., Broome, U., Sodergren, T., Jaksch, M., Bergquist, A., Bjornstedt, M., Sumitran-Holgersson, S. 2007. Biliary epithelial cell antibodies link adaptive and innate immune responses in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 132:1504-1514.
- 225 Farkkila, M., Karvonen, AL., Nurmi, H., Nuutinen, H., Taavitsainen, M., Pikkarainen, P., Karkkainen, P. 2004. Metronidazole and ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology*. 40:1379-1386.
- 226 Adams, DH., Eksteen, B., Curbishley, SM. 2008. Immunology of the gut and liver: a love/hate relationship. *Gut*. 57:838-848.
- 227 Fickert, P., Zollner, G., Fuchsbichler, A., Stumptner, C., Weiglein, AH., Lammert, F., Marschall, HU., Tsybrovskyy, O., Zatloukal, K., Denk, H., Trauner, M. 2002. Ursodeoxycholic acid aggravates bile infarcts in bile duct-ligated and Mdr2 knockout mice via disruption of cholangioles. *Gastroenterology*. 123:1238-1251.

- 228 Beuers, U., Hohenester, S., Buy Wenniger, L.J., Kremer, A.E., Jansen, P.L., Elferink, R.P. 2010. The biliary HCO₃(-) umbrella: a unifying hypothesis on pathogenetic and therapeutic aspects of fibrosing cholangiopathies. *Hepatology*. 52:1489-1496.
- 229 Furuse, M. 2009. Knockout animals and natural mutations as experimental and diagnostic tool for studying tight junction functions in vivo. *Biochim.Biophys.Acta*. 1788:813-819.
- 230 Hadj-Rabia, S., Baala, L., Vabres, P., Hamel-Teillac, D., Jacquemin, E., Fabre, M., Lyonnet, S., De Prost, Y., Munnich, A., Hadchouel, M., Smahi, A. 2004. Claudin-1 gene mutations in neonatal sclerosing cholangitis associated with ichthyosis: a tight junction disease. *Gastroenterology*. 127:1386-1390.
- 231 Feldmeyer, L., Huber, M., Fellmann, F., Beckmann, J.S., Frenk, E., Hohl, D. 2006. Confirmation of the origin of NISCH syndrome. *Hum.Mutat*. 27:408-410.
- 232 Sano, H., Nakazawa, T., Ando, T., Hayashi, K., Naitoh, I., Okumura, F., Miyabe, K., Yoshida, M., Takahashi, S., Ohara, H., Joh, T. 2011. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *J.Hepatobiliary.Pancreat.Sci*. 18:154-161.
- 233 Marelli, L., Xirouchakis, E., Kalambokis, G., Cholongitas, E., Hamilton, M.I., Burroughs, A.K. 2011. Does the severity of primary sclerosing cholangitis influence the clinical course of associated ulcerative colitis? *Gut*. 60:1224-1228.
- 234 Cangemi, J.R., Wiesner, R.H., Beaver, S.J., Ludwig, J., MacCarty, R.L., Dozois, R.R., Zinsmeister, A.R., LaRusso, N.F. 1989. Effect of proctocolectomy for chronic ulcerative colitis on the natural history of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 96:790-794.
- 235 Lepisto, A., Kivisto, S., Kivisaari, L., Arola, J., Jarvinen, H.J. 2009. Primary sclerosing cholangitis: outcome of patients undergoing restorative proctocolecetomy for ulcerative colitis. *Int.J.Colorectal Dis*. 24:1169-1174.
- 236 Papatheodoridis, G.V., Hamilton, M., Mistry, P.K., Davidson, B., Rolles, K., Burroughs, A.K. 1998. Ulcerative colitis has an aggressive course after orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 43:639-644.
- 237 Villamil, A., De Paula, J.A., Galdame, O., Piccioni, H., Ciardullo, M., De Santibanes, E., Gadano, A. 2008. [Clinical course of inflammatory bowel disease in patients transplanted for primary sclerosing cholangitis]. *Acta Gastroenterol.Latinoam*. 38:252-259.

- 238 Alabraba, E., Nightingale, P., Gunson, B., Hubscher, S., Olliff, S., Mirza, D., Neuberger, J. 2009. A re-evaluation of the risk factors for the recurrence of primary sclerosing cholangitis in liver allografts. *Liver Transpl.* 15:330-340.
- 239 Terjung, B., Spengler, U. 2009. Atypical p-ANCA in PSC and AIH: a hint toward a "leaky gut"? *Clin.Rev.Allergy Immunol.* 36:40-51.
- 240 Terjung, B., Worman, HJ. 2001. Anti-neutrophil antibodies in primary sclerosing cholangitis. *Best.Pract.Res.Clin.Gastroenterol.* 15:629-642.
- 241 De, R, V., Celadin, M., Pittoni, M., Plebani, M., Angeli, P. 2009. What is behind the presence of anti-neutrophil cytoplasmatic antibodies in chronic liver disease? *Liver Int.* 29:865-870.
- 242 Iskandar, HN., Ciorba, MA. 2012. Biomarkers in inflammatory bowel disease: current practices and recent advances. *Transl.Res.* 159:313-325.
- 243 Bogdanos, DP., Invernizzi, P., Mackay, IR., Vergani, D. 2008. Autoimmune liver serology: current diagnostic and clinical challenges. *World J.Gastroenterol.* 14:3374-3387.
- 244 Haagsma, EB., Mulder, AH., Gouw, AS., Horst, G., Meerman, L., Slooff, MJ., Kallenberg, CG. 1993. Neutrophil cytoplasmic autoantibodies after liver transplantation in patients with primary sclerosing cholangitis. *J.Hepatol.* 19:8-14.
- 245 Khettry, U., Keaveny, A., Goldar-Najafi, A., Lewis, WD., Pomfret, EA., Pomposelli, JJ., Jenkins, RL., Gordon, FD. 2003. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: a long-term clinicopathologic study. *Hum.Pathol.* 34:1127-1136.
- 246 Sun, Z., Lu, P., Gail, MH., Pee, D., Zhang, Q., Ming, L., Wang, J., Wu, Y., Liu, G., Wu, Y., Zhu, Y. 1999. Increased risk of hepatocellular carcinoma in male hepatitis B surface antigen carriers with chronic hepatitis who have detectable urinary aflatoxin metabolite M1. *Hepatology.* 30:379-383.
- 247 Liu, JH., Chen, PW., Asch, SM., Busuttil, RW., Ko, CY. 2004. Surgery for hepatocellular carcinoma: does it improve survival? *Ann.Surg.Oncol.* 11:298-303.
- 248 Parkin, DM., Bray, F., Ferlay, J., Pisani, P. 2001. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int.J.Cancer.* 94:153-156.
- 249 Poon, RT., Fan, ST. 2004. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: patient selection and postoperative outcome. *Liver Transpl.* 10:S39-S45.
- 250 Yamazaki, S., Takayama, T. 2008. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: evidence-based outcomes. *World J.Gastroenterol.* 14:685-692.

- 251 Chow, PK. 2012. Resection for hepatocellular carcinoma: is it justifiable to restrict this to the American Association for the Study of the Liver/Barcelona Clinic for Liver Cancer criteria? *J.Gastroenterol.Hepatol.* 27:452-457.
- 252 Lopez, PM., Villanueva, A., Roayaie, S., Llovet, JM. 2006. Neoadjuvant therapies for hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a critical appraisal. *Liver Transpl.* 12:1747-1754.
- 253 Llovet, JM., Burroughs, A., Bruix, J. 2003. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 362:1907-1917.
- 254 Marelli, L., Stigliano, R., Triantos, C., Senzolo, M., Cholongitas, E., Davies, N., Tibballs, J., Meyer, T., Patch, DW., Burroughs, AK. 2007. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc.Intervent.Radiol.* 30:6-25.
- 255 Bruix, J., Llovet, JM. 2002. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 35:519-524.
- 256 Parfitt, JR., Marotta, P., Alghamdi, M., Wall, W., Khakhar, A., Suskin, NG., Quan, D., McAllister, V., Ghent, C., Levstik, M., McLean, C., Chakrabarti, S., Garcia, B., Driman, DK. 2007. Recurrent hepatocellular carcinoma after transplantation: use of a pathological score on explanted livers to predict recurrence. *Liver Transpl.* 13:543-551.
- 257 Zavaglia, C., De Carlis, L., Alberti, AB., Minola, E., Belli, LS., Slim, AO., Airoidi, A., Giacomoni, A., Rondinara, G., Tinelli, C., Forti, D., Pinzello, G. 2005. Predictors of long-term survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Am.J.Gastroenterol.* 100:2708-2716.
- 258 Marelli, L., Grasso, A., Pleguezuelo, M., Martines, H., Stigliano, R., Dhillon, AP., Patch, D., Davidson, BR., Sharma, D., Rolles, K., Burroughs, AK. 2008. Tumour size and differentiation in predicting recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: external validation of a new prognostic score. *Ann.Surg.Oncol.* 15:3503-3511.
- 259 Esnaola, NF., Lauwers, GY., Mirza, NQ., Nagorney, DM., Doherty, D., Ikai, I., Yamaoka, Y., Regimbeau, JM., Belghiti, J., Curley, SA., Ellis, LM., Vauthey, JN. 2002. Predictors of microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma who are candidates for orthotopic liver transplantation. *J.Gastrointest.Surg.* 6:224-232.

- 260 Iwatsuki, S., Starzl, TE., Sheahan, DG., Yokoyama, I., Demetris, AJ., Todo, S., Tzakis, AG., Van Thiel, DH., Carr, B., Selby, R., . 1991. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann.Surg.* 214:221-228.
- 261 Ringe, B., Pichlmayr, R., Wittekind, C., Tusch, G. 1991. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: experience with liver resection and transplantation in 198 patients. *World J.Surg.* 15:270-285.
- 262 Yao, FY., Ferrell, L., Bass, NM., Watson, JJ., Bacchetti, P., Venook, A., Ascher, NL., Roberts, JP. 2001. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology.* 33:1394-1403.
- 263 Cillo, U., Vitale, A., Bassanello, M., Boccagni, P., Brolese, A., Zanusi, G., Burra, P., Fagiuoli, S., Farinati, F., Rugge, M., D'Amico, DF. 2004. Liver transplantation for the treatment of moderately or well-differentiated hepatocellular carcinoma. *Ann.Surg.* 239:150-159.
- 264 Herrero, JL., Sangro, B., Quiroga, J., Pardo, F., Herraiz, M., Cienfuegos, JA., Prieto, J. 2001. Influence of tumor characteristics on the outcome of liver transplantation among patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 7:631-636.
- 265 Freeman, RB, Jr., Wiesner, RH., Harper, A., McDiarmid, SV., Lake, J., Edwards, E., Merion, R., Wolfe, R., Turcotte, J., Teperman, L. 2002. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl.* 8:851-858.
- 266 Lu, DS., Yu, NC., Raman, SS., Lassman, C., Tong, MJ., Britten, C., Durazo, F., Saab, S., Han, S., Finn, R., Hiatt, JR., Busuttil, RW. 2005. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *Hepatology.* 41:1130-1137.
- 267 Otto, G., Herber, S., Heise, M., Lohse, AW., Monch, C., Bittinger, F., Hoppe-Lotichius, M., Schuchmann, M., Victor, A., Pitton, M. 2006. Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 12:1260-1267.

11. Saját publikációk jegyzéke

I. Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények:

Gelley F., Zádori G, Nemes B, Fassan M, Lendvai G, Sarvary E, Doros A, Gerlei Z, Nagy P, Schaff Z, Kiss A.: MicroRNA profile before and after antiviral therapy in liver transplant recipients for Hepatitis C virus cirrhosis. *J.Gastroenterol.Hepatol.*, 2013 Aug 22. doi: 10.1111/jgh.12362.

Gelley F., Gámán Gy, Gerlei Z, Zádori G, Görög D, Kóbori L, Fehérvári I, Schuller J, Szőnyi L, Nagy P, Doros A, Fazakas J, Lengyel G, Schaff Z, Kiss A, Sárváry E, Nemes B.: Hepatitis C vírus fertőzés kiújulása májátültetés után. Mi változott az elmúlt 10 évben? *Orv.Hetil.* 2013. 7;154(27):1058-66. doi: 10.1556/OH.2013.29647.

Gelley F., Miheller P, Péter A, Telkes G, Nemes B: Activity of ulcerative colitis before and after liver transplantation in primary sclerosing cholangitis: the Hungarian experience. *Transplant.Proc.*, 2012. 44(7):2164-5. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.07.098.

Gelley F., Zádori G, Firneisz G, Wagner L, Fehérvári I, Gerlei Z, Fazakas J, Papai S, Lengyel G, Sarvary E, Nemes B.: Relationship between Hepatitis C virus recurrence and de novo diabetes after liver transplantation. The Hungarian experience. *Transplant.Proc.*, 2011. 43(4):1281-2. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.03.065.

Nemes B., **Gelley F.**, Zádori G, Görög D, Fehérvári I, Kóbori L, Sárváry E, Nagy P, Kiss A, Doros A.: The impact of Milan criteria on liver transplantation for hepatocellular carcinoma: first 15 years' experience of the hungarian liver transplant program. *Transplant.Proc.*, 2011. 43(4):1272-4. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.03.077.

Nemes B., **Gelley F.**, Zádori G, Földes K, Firneisz G, Görög D, Fehérvári I, Kóbori L, Gerlei Z, Fazakas J, Papai S, Doros A, Nagy P, Lengyel G, Schaff Z, Sárváry E.: New-onset diabetes mellitus after liver transpalnation. *Orv.Hetil.* 2010, 151: 1062-1071. doi: 10.1556/OH.2010.28902.

Nemes B., **Gelley F.**, Zádori G, Görög D, Fehérvári I, Jakab K, Fazakas J, Mándli T, Gerlei Z, Sárváry E, Doros A, Kóbori L.: The role of marginal donors in liver transplantation. The Hungarian experience. *Orv.Hetil.* 2009, 150: 2228-2236. doi: 10.1556/OH.2009.28743.

Nemes B, Zádori G, Pápai S, Görög D, Fehérvári I, **Gelley F**, Gerlei Zs, Firneisz G, Sárváry E, Kóbori L.: De novo diabetes mellitus following liver transplantation. The Hungarian experience. *Transplant.Int.* 2009, 22:pp. 330-331.

II. Egyéb - nem az értekezés témájában megjelent - eredeti közlemények:

Gámán Gy, **Gelley F**, Gerlei Z, Dabasi E, Görög D, Fehérvári I, Kóbori L, Lengyel G, Zádori G, Fazakas J, Doros A, Sárváry E, Nemes B.: Veseérintettség májátültetés során. *Orv.Hetil.*, 2013. 154(26):1018-25. doi: 10.1556/OH.2013.29641.

Nemes B, **Gelley F**, Zádori G, Kiss A, Nagy P, Gerlei Z, Lengyel G, Sárváry E.: Predictive factors of sustained virological response for recurrent hepatitis C virus after liver transplantation: the Hungarian experience. *Transplant.Proc.*, 2012. 44(7):2162-3. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.07.099.

Zádori G, **Gelley F**, Torzsok P, Sárváry E, Doros A, Deak AP, Nagy P, Schaff Z, Kiss A, Nemes B.: Examination of claudin-1 expression in patients undergoing liver transplantation owing to hepatitis C virus cirrhosis. *Transplant.Proc.*, 2011. 43(4):1267-71. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.03.066.

Gelley F, Doros A, Micsik T, Fazakas J, Fehérvári I, Zádori, G, Müller, Zs, Gelley A, Nemes B.: Acute liver transplantation in a 41 years-old male patient presenting symptoms of of adult-onset Still's disease. *Interventional Medicine & Applied Science*, 2011. 3(1): 9-13. 10.1556/IMAS.3.2011.1.3

Nemes B, **Gelley F**, Zádori G, Piros L, Perneczky J, Kóbori L, Fehérvári I, Görög D.: Outcome of liver transplantation in case of groups based on matching different quality donors and recipients. The Hungarian experience. *Transplant.Proc.*, 2010. 42(6):2327-30. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.05.018.

Nemes B, Zádori G, **Gelley F**, Gámán G, Görög D, Doros A, Sárváry E.: Can we determine a cut off value for Cystatine C in the preoperative setting that predicts postoperative kidney function following liver transplantation? The Hungarian experience. *Transplant.Proc.*, 2010. 42(6):2323-6. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.05.009.

Nemes B, Sotonyi P, Lotz G, A. Heratizadeh, **Gelley F**, Doege C, Hubay M, Schaff Zs, Nashan B.: Localization of apoptosis proteins and lymphocyte subsets in chronic rejection of human liver allograft. *Interventional Medicine & Applied Science*, 2010. 2(2):77-84. 10.1556/IMAS.2.2010.2.6

12. Köszönetnyilvánítás

Köszönet illeti tudományos munkám elvégzését, a disszertáció megírását segítő valamennyi munkatársamat. Hálámat és köszönetemet fejezem ki témavezetőimnek, **Dr. Kiss Andrásnak és Dr. Nemes Balázsnak** szakmai és emberi támogatásukért, hogy lehetőséget adtak Ph.D. tanulmányaim elvégzéséhez, és segítettek orvosi pályám megalapozásában. Köszönet illeti **prof. Dr. Langer Róbertet**, a SE Transzplantációs és Sebészeti Klinika igazgatóját, valamint, **prof. Dr. Schaff Zsuzsa** akadémikus asszonyt, aki tanácsaival mindig segítette és támogatta munkámat és biztosította a tudományos munkámhoz szükséges háttérrel a II. sz. Patológiai Intézetben. Köszönöm **Dr. Zádori Gergelynek** baráti és szakmai, önzetlen segítségét, a közös tudományos munka lehetőségét. Köszönöm továbbá **dr. Gámán Györgynek** a mintavételekben, és adatgyűjtésben nyújtott lelkes segítségét. Köszönöm **Lendvai Gábornak**, a II. sz. Patológiai Intézet munkatársának a molekulárbiológiai vizsgálatok végzése során nyújtott türelmét és segítőkészségét. Hálámat fejezem ki **Dr. Sárváry Enikőnek** és **Dr. Varga Marinának**, akik biztosították a vizsgálatokhoz szükséges laboratóriumi háttérrel. Köszönettel tartozom a SE Transzplantációs és Sebészeti Klinika valamennyi munkatársának a segítségéért. A mintavételek kivitelezésében nyújtott aktív segítséget a klinika sebészeinek (**dr. Dallos Gábor, Dr. Fehérvári Imre, Dr. Görög Dénes, dr. Hamar Mátyás, Dr. Kóbori László, dr. Lázár Norbert, dr. Máthé Zsolt, Dr. Péter Antal, dr. Piros László, dr. Pőcze Balázs, Dr. Telkes Gábor, Dr. Toronyi Éva, Dr. Végső Gyula**), és radiológusainak (**Dr. Doros Attila, Dr. Deák Pál Ákos, dr. Hartmann Erika**); valamint a koordinátorok (**Borsodi Etelka, Kis Andrea, Maléth Anikó, Mező Anikó**) a mintavételek szervezésében nyújtott segítségüket. Köszönet illeti továbbá a májambulancia vezetőjét, **dr. Gerlei Zsuzsannát**, a betegek klinikai adataihoz való hozzáférés biztosításáért. Köszönöm **Dabasi Eszternek** az irodalomgyűjtésben és klinikai adatok gyűjtésében nyújtott lelkes segítségét. Köszönöm továbbá klinikai vizsgálatokhoz szükséges adatgyűjtésben nyújtott segítségét **Balogh Andreának, Pápai Simonnak, Perneczky Júliának**.

Hálásan köszönöm szüleim, különösen édesapám, **Dr. Gelley András**, egész családom és barátaim megértő, lelkesítő támogatását, testvérem számítógépes nehézségek során nyújtott segítségét.