

(171)

# Immunologiczne aspekty reakcji odrzucania przeszczepów rogówek

## Corneal transplantation – immunological mechanisms of rejection episode

Łukasz Cwalina, Ewa Mrukwa-Kominek

Z Katedry i Kliniki Okulistyki Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Ariadna Gierek-Łapińska

**Summary:** Organ transplantation including cornea is often only the one method of treatment in case of their irreversible destruction. The genetic difference between donor and graft recipient makes the immunological system recognizes foreign antigens and triggers off a rejection episode. This article reviews corneal graft rejection immunology and indicates possible future options for the clinical evaluation of more specific therapeutic agents that modulate the immunological mechanisms of allograft rejection. It discusses also the role of HLA matching in the survival of corneal grafts especially in „high risk” eyes.

**Słowa kluczowe:** keratoplastyka drażąca, alloantygeny, reakcja odrzucania, ACAID, komórki prezentujące antygen, główny układ zgodności tkankowej.

**Key words:** penetrating keratoplasty, alloantigens, rejection episode, ACAID, antigen presenting cells, major histocompatibility complex.

### Wstęp

Historia transplantologii rogówek sięga ponad 150 lat wstecz. Początkowo były to nieudane próby przeszczepiania ludziom rogówek zwierzęcych: świńskich i króliczych. Brak powodzenia wiązano wówczas z niedoskonałą techniką operacyjną. Pierwszy udokumentowany przeszczep ludzkiej rogówki wykonał Zirm w 1905 r. Obecnie w Stanach Zjednoczonych wykonuje się ponad 43 tysięcy przeszczepów rogówek rocznie, co czyni ten zabieg jedną z najczęściej wykonywanych transplantacji tkanki litej. Powikłania po keratoplastyce drażącej (penetrating keratoplasty – PKP) spowodowane są zarówno przyczynami immunologicznymi, jak i nieimmunologicznymi. Są to: reakcja odrzutu, zmiany powierzchni i zrębu rogówki o charakterze zapalnym, jaskra oraz nawrót schorzenia podstawowego. Obie grupy mogą współistnieć, a podobny obraz kliniczny nieraz stwarza trudności w postawieniu właściwej diagnozy i wprowadzeniu odpowiedniego leczenia. Należy jednak podkreślić, że odsetek zabiegów udanych, zwłaszcza w dystrofiach takich jak stożek rogówki, jest bardzo wysoki (17), często mimo braku typowania antygenów HLA i systemowej immunosupresji. Początkowo uważano, że tak dobre rezultaty spowodowane są nieobecnością naczyń limfatycznych drenujących wewnątrz oka i beznacyniową istotą zrębu rogówki, co zapobiega prezentacji obcych antygenów w regionalnych węzłach chłonnych biorcy. Jednakże wykryto, że tkanki oka mają wyjątkowy mechanizm uprzywilejowania immunologicznego, będącego w przypadku narządu o niewielkiej zdolności do regeneracji ważnym procesem adaptacyjnym dla zachowania

efektywnego widzenia. W tym mechanizmie kluczową rolę odgrywa ujemna regulacja odpowiedzi immunologicznej limfocytów pomocniczych Th<sub>1</sub>. Pojawia się ona w odpowiedzi na antygeny dostarczone do wnętrza gałki ocznej. Zjawisko to nazwano „dewiacją immunologiczną związaną z przednią komorą” (anterior chamber – associated immune deviation, w skrócie ACAID) (32). W połączeniu z beznacyniową istotą zrębu rogówki dewiacja immunologiczna sprawia, że keratoplastyka drażąca bez obecności dodatkowych czynników ryzyka wiąże się z bardzo wysokim odsetkiem zabiegów udanych, sięgającym po roku nawet ponad 90% (38).

W przeszczepach rogówki wykonanych z powodu schorzeń takich jak stożek, inne typy dystrofii rogówki, blizna nieuacyniona rogówki czy dekompenacja śródbłonna po operacji zaćmy nieodwracalna reakcja odrzutu jest zjawiskiem rzadkim. Najczęściej jest to łagodna reakcja śródbłonkowa stwierdzana w badaniu w mikroskopie szczelinowym, skutecznie poddająca się miejscowej terapii steroidami. Należy jednak pamiętać, że w przypadku zmian unaczynionych lub przewlekłego stanu zapalnego rogówki odsetek 10-letniego przeżycia jest niższy niż 35% i ustępuje pod tym względem przeżyciu narządów mięszzowych, takich jak nerka czy wątroba (46). Co więcej, mimo znacznego postępu, jaki dokonał się w immunologii transplantacyjnej w ostatnim okresie, odsetek udanych przeszczepów rogówki, niestety, nie poprawił się znacząco w ciągu ostatnich 10 lat (42).

W oczach wysokiego ryzyka wciąż główną przyczyną niepowodzeń keratoplastyk jest reakcja odrzucania przeszczepu (10,25,39).

W przybliżeniu u 25% biorców przeszczepów allogenicznych rogówki występuje co najmniej jeden epizod odrzutu, z czego w blisko 20% jest on nieodwracalny (4). Większość reakcji odrzutu pojawia się przed upływem dwóch lat po zabiegu. Później reakcje immunologiczne są rzadkie, co wynika z wcześniej opisanego mechanizmu dewiacji immunologicznej związanej z przednią komorą i wytworzenia tolerancji na alloantygeny przeszczepu. Predyspozycja do wystąpienia reakcji immunologicznych po przeszczepie rogówki i związane z tym jego rokowanie są szeroko dyskutowane w wielu publikacjach (24,25,40). Bez wątpliwości powtórny przeszczep, duża średnica samego krążka, stan zapalny i unaczynienie rogówki odgrywają tutaj ważną rolę. Wśród czynników zapalnych szczególnego znaczenia nabiera infekcja wirusem *Herpes Simplex* (10). Opryszkowe zapalenie rogówki może pojawić się w każdej przeszczepionej rogówce niezależnie od schorzenia podstawowego. Natomiast odsetek nawrotów *keratitis herpetica*, która była przyczyną przeszczepu, według różnych autorów waha się między 9,4% a 15% w pierwszym roku od zabiegu (7,41) i bez wątpliwości zwiększa się przy zastosowaniu kortykosteroidów (5).

Zdania dotyczące kwestii, czy keratoplastyka w drugim oku może wzbudzić reakcję immunologiczną w oku pierwotnie operowanym, są podzielone, część autorów wskazuje na większe ryzyko odrzutu (37), inni nie potwierdzają tych doniesień (20,22).

### Odpowiedź układu odpornościowego na alloantygeny przeszczepu

Odpowiedź na antygeny przeszczepu wywołana różnicami genetycznymi między dawcą a biorcą opiera się na aktywacji swoistych klonów limfocytów T pomocniczych ( $Th_1$ ). Z kolei limfocyty  $Th_1$  zwiększają aktywność limfocytów T cytotoksycznych (Tc), makrofagów i komórek NK (natural killers) oraz limfocytów  $Th_2$ , które aktywują limfocyty B wytwarzające swoiste przeciwciała o wysokim powinowactwie wobec tkanek przeszczepu.

We wstępie niniejszej pracy wspomniano, że wewnątrz oka tworzy specyficzne środowisko, w którym dochodzi do aktywnego hamowania procesów zapalnych, co nazwano dewiacją immunologiczną (ACAID). ACAID opiera się na hamowaniu mechanizmu nadwrażliwości typu opóźnionego (delayed type hypersensitivity – DTH), opartej na wzmożonej aktywności limfocytów  $Th_1$ . Hamowanie tej aktywności zachodzi poprzez wydzielane z limfocytów  $Th_2$  interleukinę 4 i 10 (IL-4 i IL-10). Optymalnemu rozwojowi odpowiedzi typu komórkowego towarzyszy na ogół brak odpowiedzi typu humoralnego i odwrotnie (23). „Przełączenie” układu immunologicznego na odpowiedź realizowaną głównie przez limfocyty  $Th_2$  może zapobiegać procesom ostrego odrzucania, co wykazał na modelu mysim Yamada (49). Wiele prac na zwierzętach wykazuje, że te, u których nie stwierdza się nasilonej nadwrażliwości typu późnego, generalnie przyjmują allografty rogówki w przeciwieństwie do tych z nasiloną DTH (16,31). Aktywacja tego procesu przed ekspozycją na tkanki przeszczepu może znacząco wydłużyć przeżycie transplantu (29). Jedną z hipotez inicjacji ACAID mówi o tym, że komórki prezentujące antygeny dawcy (antigen presenting cells – APC), obecne w zębieniu rogówki, migrują przez beleczkowanie do regionalnych węzłów chłonnych lub śledziony, gdzie uczestniczą w tworzeniu różnych populacji komórek T regulatorowych (Treg, Ts) (44). Proces ten zachodzi przy ważnym współdziałaniu komórek B. Stwierdzono bowiem, że u myszy pozbawionych limfocytów B nie powstawały populacje supresorowych limfocytów T hamujących nadwrażliwość typu opó-

nionego (9). Wielokrotnie w badaniach wykazano, że antygeny wprowadzane do przedniej komory oka indukują powstawanie populacji komórek pomocniczych  $Th_2$   $CD4^+$ , hamujących powstawanie odpowiedzi immunologicznej zależnej od limfocytów  $Th_1$ , oraz populacji komórek T regulatorowych  $CD8^+$  (Treg, Ts), które hamują ekspresję już istniejącej odpowiedzi zapalnej realizowanej przez komórki  $Th_1$  (49). Wyniki badań eksperymentalnych przeprowadzonych *in vitro* wykazały, że obecność APC w nabłonku i zębieniu graftów rogówkowych nie tylko nie hamuje reakcji odrzutu, ale wręcz gwałtownie zwiększa immunogenność przeszczepu (15). Należy tutaj nadmienić, że ilość komórek dendrytycznych, które stanowią większość APC przebywających w rogówce, jest zmienna i zależy m. in. od wieku. Rogówka dzieci zawiera więcej komórek dendrytycznych niż rogówka osób dorosłych (14). Ich ilość zwiększa się także po urazie, ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe (UV-C), oparzenie chemiczne i w trakcie transplantacji rogówki (45). Ważną rolę w aktywnej modulacji procesów immunologicznych zachodzących w rogówce może odgrywać produkcja antagonisty receptora dla interleukiny 1 (IL-1Ra). Interleukina 1 jest jednym z głównych regulatorów odpowiedzi zapalnej, oddziałującym prawie na wszystkie typy komórek (18). Istnieją próby wykorzystania przeciwciał przeciwko receptorowi dla IL-1, które miejscowo stosowane mogą potencjalnie zapobiegać migracji komórek Langerhansa z tkanki gospodarza do transplantu rogówki (48). Inne badania wskazują na znaczenie ekspresji cząstek o działaniu immunosupresyjnym na powierzchni komórek wnętrza gałki ocznej, takich jak Fas (CD95) i Fas ligand (FasL, CD95L). FasL jest cytokiną należącą do nadrodziny TNF, która ma właściwość indukowania apoptozy naciekających komórek zapalnych mających na swojej powierzchni receptor Fas (CD95, Apo-1) (33). Poza rogówką Fas ligand obecny jest w siatkówce, ciele rzęskowym i tęczówce (11). Stuart wykazał na modelu mysim, że apoptoza indukowana ligandem Fas jest kolejnym z mechanizmów dewiacji immunologicznej, zapobiegającym nadmiernej ekspansji limfocytów T (33). Może więc z jednej strony ograniczać nasilenie procesów zapalnych, z drugiej hamować odrzucanie przeszczepów allogenicznych rogówki. Niestety, zastosowany w terapii ogólnej FasL wykazuje dużą toksyczność, wywołując intensywną apoptozę hepatocytów, które również mają na swojej powierzchni receptor Fas.

Z kolei Hargrave próbował określić rolę przeciwciał w odrzucaniu przeszczepów rogówki (13). Autor stwierdził brak znamiennej statystycznie korelacji pomiędzy pojawieniem się w surowicy swoistych przeciwciał wobec antygenów dawcy a nasileniem mechanizmu odrzucania. Ważną rolę w hamowaniu reakcji immunologicznej i tym samym procesów odrzucania przeszczepów rogówki odgrywa interleukina 10 (IL-10). W badaniach *in vitro* rogówki owiec transfekowane adenowirusem przenoszącym gen dla IL-10 cechowały się znacząco dłuższym przeżyciem po keratoplastyce drążącej w stosunku do rogówek z grupy kontrolnej (19). Podjęto nawet próby zastosowania IL-10 w hamowaniu odrzucania przeszczepów allogenicznych u ludzi. Należy przypomnieć, że IL-10, wytwarzana głównie przez pobudzone limfocyty  $Th_1$ , ma wybitne działanie immunosupresyjne. Hamuje ona odpowiedź typu komórkowego i wytwarzanie cytokin przez limfocyty  $Th_1$ , monocyty i makrofagi. Hamuje również powstawanie komórek  $Th_1$  pobudzonych antygenem oraz ekspresję cząsteczek MHC klasy II i zmniejsza zdolność do prezentacji antygenów.

Oporając się na hamowaniu odpowiedzi komórkowej  $Th_1$ -zależnej, blokując przeciwciałami anty-CD154 szlak aktywacji limfocy-

tów T i B, próbę przedłużania przeżycia allograftów rogówkowych przedstawił Quian (26). Glikoproteina CD154 (CD40L) należy do nadrodziny białek dla TNF. Występuje głównie na aktywowanych limfocytach T CD4+ i jest ligandem dla cząstki CD40 znajdującej się na limfocytach B. Uczestniczy w przełączaniu syntetyzowanych klas i w interakcji limfocytów T z komórkami dendrytycznymi. W swoim eksperymencie Quian wykazał, że podawanie przeciwciał anti-CD154 znacząco przedłuża przeżycie przeszczepów rogówek, i to zarówno u biorców normalnego, jak i wysokiego ryzyka. W badaniach przedklinicznych próby krótkotrwałej terapii przeciwciałami anti-CD4 również hamowały proces odrzucania i znacząco przedłużały przeżycie graftów rogówki (36).

Istotną rolę w immunologii transplantacyjnej rogówki może odgrywać także ligand indukujący apoptozę, związany z czynnikiem martwicy nowotworów (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand – TRAIL). Indukuje on wybiórczo programowaną śmierć komórek mających receptory dla TRAIL, bez znaczącej toksyczności w stosunku do większości prawidłowych komórek. W badaniach eksperymentalnych podejmuje się próby zastosowania tego czynnika do hamowania procesów odrzucania w przeszczepach wysokiego ryzyka (47).

### Typowanie HLA i prognoza dotycząca zabiegu

W dyskusji na temat przyczyn immunologicznie indukowanej reakcji odrzutu nie można pominąć znaczenia głównego układu zgodności tkankowej (Major Histocompatibility Complex- MHC). Cząsteczki MHC, zwane u ludzi cząsteczkami HLA, są glikoproteinami wbudowanymi w błonę komórkową, których najważniejszą funkcją jest wiązanie i prezentacja obcych antygenów limfocytom T. Dzieli się je na dwie klasy. Klasa pierwsza (HLA-ABC) występuje na wszystkich komórkach jądrzastych, w tym na komórkach nabłonka rogówki i keratocytach (43). Klasa druga (HLA-DR, -DQ, -DT) występuje w rogówce głównie na komórkach dendrytycznych (21). Prawidłowe komórki śródbłonka nie zawierają cząsteczek HLA klasy drugiej, które pojawiają się w wyniku aktywacji lub oddziaływania niektórych cytokin, np. IFN-gamma. W badaniach eksperymentalnych wskazuje się na zasadność odpowiedniego przechowywania rogówek dawców. Prowadzi to do zmniejszenia ilości niosących cząsteczki HLA klasy II komórek Langerhansa, a w rezultacie do mniejszej immunogenności przeszczepu (1).

Wielu autorów przedstawia korzystny wpływ zgodności antygenów HLA zarówno klasy I (3,12,27), jak i klasy II (2,3) na wyniki odległego przeżycia przeszczepów rogówki. D'Amaro oszacował wyniki 15-letniego przeżycia transplantów rogówki w oczach wysokiego ryzyka, zgodnych w jednym lub dwóch antygenach HLA klasy I na ok. 80% (8). Z kolei w badaniu Bartelsa retrospektywnie oceniono poddanie dopasowanie względem antygenów HLA rogówek dawców i biorców wśród 248 osób poddanych zabiegowi PKP (3). Pacjentów podzielono na dwie grupy. Grupę badaną stanowiło 21 wyselekcjonowanych chorych z reakcją odrzutu, a grupę kontrolną – odpowiednio 43 pacjentów bez stwierdzanej reakcji odrzutu. W każdej z dwóch grup byli pacjenci wysokiego ryzyka (odpowiednio 57% i 44%). Otrzymane wyniki wskazują na znamienny statystycznie dodatni wpływ zgodności cząsteczek HLA-A na przeżycie graftów rogówki, a w przypadku pacjentów wysokiego ryzyka – dodatkowo HLA-DR. Przy zgodności w obrębie HLA-B nie obserwowano tego korzystnego efektu. Z drugiej strony wyniki pracy

Bradleya wskazują na negatywny wpływ typowania cząsteczek HLA-DR na częstość reakcji odrzucania (6).

Istotne wydają się wyniki wielośrodkowej, randomizowanej próby klinicznej (The Collaborative Corneal Transplantation Studies), dotyczącej znaczenia typowania antygenów HLA oraz zgodności w układzie ABO na wyniki keratoplastyki drążącej u pacjentów wysokiego ryzyka (34). W badaniu tym jako pacjentów wysokiego ryzyka zdefiniowano osoby z waskularyzacją rogówki w 2 lub więcej kwadrantach i/ lub wcześniejszymi reakcjami odrzucania allograftów rogówki w wywiadzie (35). Stwierdzono brak korzystnego lub negatywnego wpływu typowania w zakresie antygenów HLA-A, HLA-B i HLA-DR zarówno na całkowite przeżycie przeszczepu, częstość epizodów odrzutu, jak i częstość odrzutu niepoddającego się leczeniu. Ponadto wykazano, że w przeciwieństwie do transplantologii innych organów obecność przeciwciał limfocytotoksycznych u biorców przed operacją nie wiąże się z gorszymi wynikami przeżycia graftów rogówki. Inne wnioski dotyczyły wpływu zgodności w układzie grupowym ABO na odległe wyniki zabiegu. Stwierdzono, że zgodność w tym układzie wiąże się z lepszym wynikiem całkowitego przeżycia przeszczepu.

Należy wspomnieć także o tzw. słabych antygenach zgodności tkankowej, o których wiadomo, że mogą doprowadzić do reakcji odrzucenia, nawet przy pełnej zgodności w układzie MHC. Niektóre badania wskazują wręcz, że to one, a nie główny układ zgodności tkankowej odgrywają główną rolę w wywoływaniu odpowiedzi transplantacyjnej (29).

### Podsumowanie

Postęp medycyny, w tym ciągle udoskonalane materiały, techniki operacyjne i bardziej skuteczna antybiotykoterapia, sprawiają, że w przyszłości można oczekiwać obniżenia liczby wykonywanych przeszczepów rogówki. Niestety, potrzeba keratoplastyki pozostanie. Dlatego też należy dążyć do jak najlepszego poznania mechanizmów decydujących o przetrwaniu lub odrzuceniu transplantu. Czynniki o działaniu immunosupresyjnym, ograniczona ekspresja antygenów MHC, brak naczyń krwionośnych i limfatycznych, wyspecjalizowane komórki prezentujące antygeny i tendencja do tworzenia dewiacji immunologicznej po wprowadzeniu antygenów do przedniej komory oka są tym, co jest związane z tworzeniem uprzywilejowania immunologicznego narządu wzroku. Niestety, w przypadkach przeszczepów wysokiego ryzyka wskutek neowaskularyzacji rogówki, procesów zapalnych czy uprzednich reakcji odrzutu dochodzi do załamania tego uprzywilejowania, w wyniku czego rogówka staje się tak samo podatna na wpływ układu odpornościowego jak każda inna tkanka. Większość tego, co wiemy na temat uprzywilejowania immunologicznego, pochodzi z badań eksperymentalnych tkanek oka myszy. Konieczne wydaje się potwierdzenie zdobytej w ten sposób wiedzy na gruncie immunologii człowieka.

Niejednoznaczne wyniki prac poruszających problem typowania cząsteczek MHC można częściowo wyjaśnić. Wiąże się to z odmiennymi technikami typowania HLA w poszczególnych eksperymentach i wpływem tzw. słabych antygenów zgodności tkankowej. Istnieje konieczność przeprowadzenia dalszych badań, które umożliwiłyby jednoznaczną ocenę wpływu układu zgodności tkankowej na prognozę dotyczącą odległego przeżycia po keratoplastyce drążącej. Ten problem może rozwiązać oparcie typowania HLA na technikach izolacji DNA. Prace badawcze dotyczące transplantologii

innych organów dowodzą korzystnego wpływu zgodności cząsteczek HLA zarówno klasy pierwszej, jak i drugiej na odległe wyniki przeżycia przeszczepu. Dane te są tym bardziej istotne, że liczba omawianych tam przypadków jest olbrzymia w porównaniu z danymi dotyczącymi keratoplastyki. Wydaje się, że aby wyjaśnić znaczenie zgodności antygenów MHC w transplantologii rogówki, należy oprzeć się na wynikach prospektywnych badań klinicznych na dużej liczbie przypadków.

Podsumowując, można stwierdzić, że użycie tkanki typowanej pod względem zgodności antygenów HLA, odpowiednia kwalifikacja do zabiegu, lepsza technika operacyjna, jak również bardziej intensywne immunosupresja po zabiegu mogą skutecznie obniżyć odsetek niepowodzeń po keratoplastyce drążącej.

**PIŚMIENNICTWO:** 1. Armitage W. J.: *The effects of storage of corneal tissue on Langerhans cells.* Eye, 1995, 9, 228-232. 2. Baggesen K., Ehlers N., Lamm L. U.: *HLA-DR/RFLP compatible corneal grafts.* Acta Ophthalmol., 1991, 69, 229-233. 3. Bartels M. C., Otten H. G., van Gelderen B. E. et al.: *Influence of HLA-A, HLA-B, and HLA-DR matching on rejection of random corneal grafts using corneal tissue for retrospective DNA HLA typing.* Br. J. Ophthalmol., 2001, 85, 1341-1346. 4. Baun O., Gregersen E., Prause J. U.: *Irreversible immune reactions following keratoplasty.* Acta Ophthalmol., 1987, 65, 641-647. 5. Beyer C. F., Hill J. H., Byrd T. J., Kaufman H. E.: *Herpes simplex dendritic keratitis after Keratoplasty (letter).* Am. J. Ophthalmol., 1991, 112 (3), 355-356. 6. Bradley B. A., Vail A., Gore S. M. et al.: *Negative effect of HLA-DR matching on corneal transplant rejection.* Transplant. Proc., 1995, 1, 1392-1394. 7. Coster D. J.: *Factors affecting the outcome of corneal transplantation.* Ann. Ro. Coll. Surg. Eng., 1981, 63, 91-97. 8. D'Amaro J., Volker-Dieben H. M., Kruit P. J. et al.: *HLA matching and other factors in corneal transplantation: a single centre experience with more than 1800 consecutive transplants in 15 years.* (In:) Tsuji K., Aizawa M., Sasazuki T., eds. HLA-1991. Proceedings of the eleventh international histocompatibility workshop and conference. Vol. 2. Oxford: Oxford University Press, 1991, 478-479. 9. D'Orazio T. J., Niederkorn J. Y.: *Splenic B cells are required for tolerogenic antigen presentation in the induction of anterior chamber-associated immune deviation (ACAID).* Immunology, 1998, 95 (1), 47-55. 10. Ficker L. A., Kirkness C. M., Rice N. S., Steele A. D.: *Long-term prognosis for corneal grafting in herpes simplex keratitis.* Eye, 1988, 2, 400-408. 11. Griffith T. S., Brunner T., Fletcher S. M., Green D. R., Ferguson T. A.: *Fas ligand-induced apoptosis as a mechanism of immune privilege.* Science, 1995, 270, 1189-1192. 12. Gronemeyer U., Westphal E., Böke W.: *Prognostic value of histocompatibility testing in corneal grafting. A prospective study.* Dev. Ophthalmol., 1985, 11, 55-60. 13. Hargrave S. L., Mayhew E., Hegde S., Niederkorn J.: *Are corneal cells susceptible to antibody-mediated killing in corneal allograft rejection?* Transplant. Immunol., 2003, 11 (1), 78-89. 14. Hazlett L. D., Grevengood C., Berk R. S.: *Change with age in clinical conjunctival epithelial Langerhans cells.* Current Eye Res., 1983, 2, 423-425. 15. He Y. G., Niederkorn J. Y.: *Depletion of donor-derived Langerhans cells promotes corneal allograft survival.* Cornea, 1996, 15 (1), 82-89. 16. Joo C. K., Pepose J. S., Stuart P. M.: *T-cell mediated responses in a murine model of orthotopic corneal transplantation.* Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1995, 36, 1530-1540. 17. Keats R., Falkenstein S.: *Keratoplasty in keratoconus.* Am. J. Oph-

thalmol., 1972, 74, 442-444. 18. Kennedy M. C., Rosenbaum J. T., Brown J. et al.: *Novel production of interleukin-1 receptor antagonist peptides in normal human cornea.* J. Clin. Invest., 1995, 95, 82-88. 19. Klebe S., Sykes P. J., Coster D. J., Krishnan R., Williams K. A.: *Prolongation of sheep corneal allograft survival by ex vivo transfer of the gene encoding interleukin-10.* Transplantation, 2001, 71 (9), 1214-1220. 20. Malbran E. S., Fernandez-Meijide R. E.: *Bilateral versus unilateral penetrating graft in keratoconus.* Ophthalmology, 1982, 89, 38-40. 21. McCallum R. M., Cobo L. M., Haynes B. F.: *Analysis of corneal and conjunctival microenvironments using monoclonal antibodies.* Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1993, 34, 1793-1803. 22. Mush D. C., Meyer R. F.: *Risk of endothelial rejection after bilateral penetrating Keratoplasty.* Ophthalmology, 1989, 96, 1139-1143. 23. Paul W. E., Seder R. A.: *Lymphocyte responses and cytokines.* Cell, 1994, 76, 241. 24. Pleyer U., Rieck P., Ritter T., Hartmann C.: *Immune reaction after penetrating keratoplasty. II. Prevention and therapy.* Ophthalmologie, 1998, 95 (6), 444-59. 25. Price F. W., Whitson W. E., Collins K. S., Marks R. G.: *Five year corneal graft survival. A large single-center patient cohort.* Arch. Ophthalmol., 1993, 111, 799-805. 26. Qian Y., Boisgerault F., Benichou G., Dana M. R.: *Blockade of CD40-CD154 costimulatory pathway promotes survival of allogeneic corneal transplants.* Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2001, 42 (5), 987-994. 27. Sanfilippo F., MacQueen J. M., Vaughn W. K., Foulks G. N.: *Reduced graft rejection with good HLA-A and B matching high-risk corneal transplantation.* N. Engl. J. Med., 1986, 315, 29-35. 28. Sano Y., Ksander B. R., Streilein J. W.: *Minor H, rather than MHC alloantigens offer the greater barrier to successful orthotopic corneal transplantation in mice.* Transplant. Immunol., 1996, 4, 53. 29. Sano Y., Okamoto S., Streilein J. W.: *Induction of donor-specific ACAID can prolong orthotopic corneal allograft survival in „high risk” eyes.* Curr. Eye Res., 1997, 16, 1171-1174. 30. Severin M., Bartz-Schmidt K. U.: *Penetrating Keratoplasty. Diagnosis and treatment of postoperative complications.* Springer-Verlag, Berlin, 2000. 31. Sonoda Y., Streilein J. W.: *Impaired cell-mediated immunity in mice bearing healthy orthotopic corneal allografts.* J. Immunol., 1993, 150, 1727-1734. 32. Streilein J. W., Yamada J., Dana M. R. et al.: *Anterior chamber-associated immune deviation, ocular immune privilege and orthotopic corneal allografts.* Transplant. Proc., 1999, 31, 1472-1475. 33. Stuart P. M., Griffith T. S., Usui N., Pepose J., Yu X., Ferguson T. A.: *CD95 Ligand (FasL)-induced apoptosis is necessary for corneal allograft survival.* J. Clin. Invest., 1997, 99 (3), 396-402. 34. *The Collaborative Corneal Transplantation Studies (CCTS) Effectiveness of histocompatibility matching in high-risk corneal transplantation.* Arch. Ophthalmol., 1992, 110, 1392-1403. 35. *The Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group Design and methods of the Collaborative Corneal Transplantation Studies.* Cornea, 1993, 12 (2), 93-103. 36. Thiel M. A., Takano T., Hawksworth N., Coster D. J., Williams K. A.: *Low-dose, short term treatment with anti-CD4 monoclonal antibody prolongs corneal allograft survival.* Transplant. Proc., 2001, 33 (1-2), 635-636. 37. Thuft S. J., Gregory W. M., Davison C. R.: *Bilateral penetrating Keratoplasty for keratoconus.* Ophthalmology, 1995, 102 (3), 462-468. 38. Vail A., Gore S. M., Bradley B. A. et al.: *Conclusions of the corneal transplant follow up study.* Br. J. Ophthalmol., 1997, 81, 631-636. 39. Vail A., Gore S. M., Bradley B. A. et al.: *Corneal graft survival and visual outcome: multicenter study.* Ophthalmology, 1994, 101, 120-127. 40. Volker-Dieben H. J., D'Amaro J., Kruit P. J., Lange P.: *Interaction*

between prognostic factors for corneal allograft survival. Transplant. Proc., 1989, 21, 3135-38. 41. Völker-Dieben H. J., Kok-van Alphen C. C., D'Amato J., de Lange P.: *The effect of prospective HLA-A and -B matching in 288 penetrating keratoplasties for herpes simplex keratitis*. Acta Ophthalmol., 1984, 62-513-523. 42. Waldock A., Cook S. D.: *Corneal transplantation: how successful are we?* Br. J. Ophthalmol., 2000, 84, 813-815. 43. Whitsett C. F., Stulting R. D.: *The distribution of HLA antigens on human corneal tissue*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1984, 25, 519-524. 44. Wilbanks G., Mammolenti M., Streilein J. W.: *Studies on the induction of anterior chamber-associated immune deviation (ACAID). II Eye derived cells participate in generating blood-borne signals that induce ACAID*. J. Immunol., 1991, 146, 3018-3024. 45. Williams K. A., Mann T. S., Lewis M., Coster D. J.: *The role of resident accessory*

*cells in corneal allograft rejection in the rabbit*. Transplantation, 1986, 42, 667-671. 46. Williams K. A., Muehlberg S. M., Lewis R. F. et al.: *The Australian corneal graft registry 1996 report*. Adelaide, Mercury Press, 1997. 47. Xie L., Shi W., Guo P.: *Roles of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in corneal transplantation*. Transplantation, 2003, 76 (11), 1556-1559. 48. Yamada J., Dana M. R., Zhu S. -N. et al.: *Interleukin-1 receptor antagonist suppresses allosensitization in corneal transplantation*. Arch. Ophthalmol., 1998, 116, 1351-1357. 49. Yamada J., Yoshida M., Taylor A. W., Streilein J. W.: *Mice with Th2-biased immune systems accept orthotopic corneal allografts placed in „high risk” eyes*. J. Immunol., 1999, 162, 5247-5255.

Praca wpłynęła do Redakcji 19.04.2004 r. (576).

Adres do korespondencji (Reprint requests to):  
dr n. med. Ewa Mrukwa-Kominek  
Katedra i Klinika Okulistyki Ś. A. M. w Katowicach  
ul. Ceglana 35  
40-952 Katowice

## Redakcja przypomina terminy najbliższych zjazdów krajowych:

- 16.10.2004 r. – Sympozjum Sekcji Stabologicznej PTO – Kraków – organizator: dr med. Ewa Wójcik (nowy, aktualny termin po zmianie)
- 05-06.11.2004 r. – X Jubileuszowe Sympozjum Sekcji Zapobiegania Ślepotcie PTO i VII Sympozjum Sekcji Ergoftalmologii PTO – organizator: dr hab. med. Dariusz Kęćik
- 14-16.04.2005 r. – Sympozjum Sekcji Retinologicznej PTO Poznań (nowy, aktualny termin po zmianie) – organizator: prof. dr hab. n. med. Krystyna Pecold
- 06-07.05.2005 r. – III Forum Okulistyczne Łódź – organizator: prof. dr hab. n. med. Roman Goś
- 19-21.05.2005 r. – II Sympozjum Sekcji Okulistyki Wojskowej PTO Kraków – organizator: ppłk dr n. med. Tadeusz Januszewski

### Informacje: Kliniczny Oddział Okulistyczny

5. Wojskowego Szpitala Klinicznego  
30-006 Kraków, ul. Wrocławska 1/3,  
tel. (0-71) 63 08 175, 63 08 178  
e-mail: okoiantad@interia.pl  
dk5wszk@poczta.pl

### Tematy główne Sympozjum:

1. Postępy w diagnostyce i terapii jaskry.
2. Urazy oczodołu i wnętrza gałki.
3. Tematy wolne.

Komitet Naukowy Sympozjum pod przewodnictwem prof. dr. hab. n. med. Andrzeja Stankiewicza planuje opublikowanie zgłoszonych prac w postaci suplementu do „Kliniki Ocznej”. Szczegółowe informacje udostępnimy w późniejszym terminie.

- 27-28.05.2005 r. – I Sympozjum Sekcji Elektrofizjologii i Neurookulistyki, Międzyzdroje – organizatorzy: prof. dr hab. n. med. Danuta Karczewicz, prof. dr hab. n. med. Olgierd Palacz