

# 16

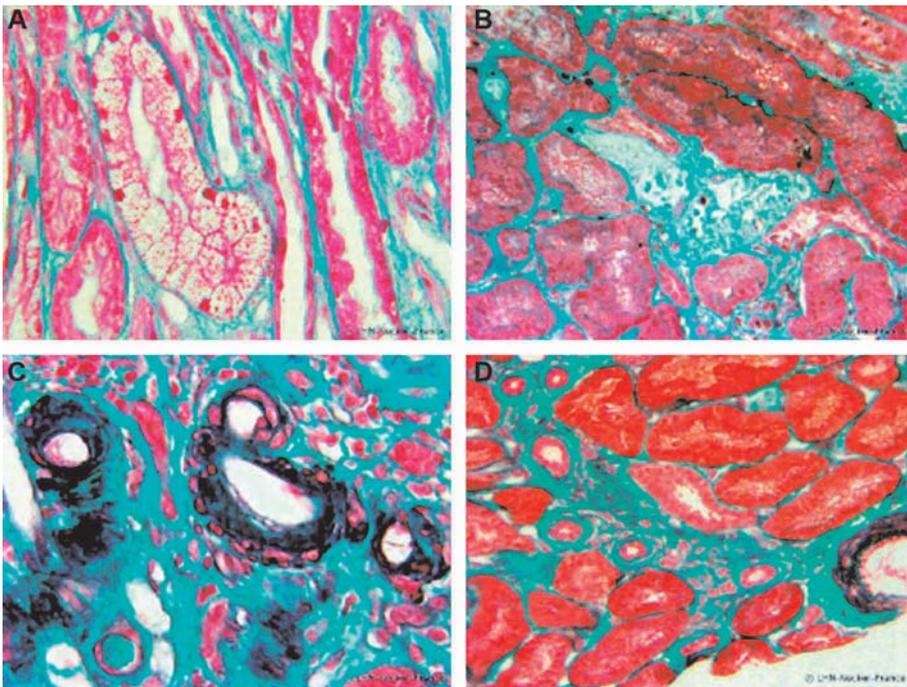
## Néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine

L'introduction des inhibiteurs de la calcineurine (CNI), la ciclosporine (CsA) et le tacrolimus (TRL), dans les protocoles immunosuppresseurs a révolutionné le pronostic des greffes d'organes solides en réduisant significativement l'incidence des rejets aigus. Cependant, le prix à payer pour ce succès est le développement d'une néphropathie vasculaire et tubulo-interstitielle chronique détruisant progressivement le parenchyme rénal et pouvant aboutir à l'insuffisance rénale chronique (Nankivell et coll., 2005). L'étude des mécanismes aboutissant à la survenue de cette néphrotoxicité a déjà donné lieu à une littérature abondante. Si elle a permis de mettre en évidence l'implication de nombreuses voies de signalisation impliquées en particulier dans la régulation du tonus vasculaire et dans la fibrogenèse, l'origine cellulaire et moléculaire de cette toxicité reste encore obscure.

### Expression clinique de la néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine

Les CNI sont responsables de deux formes de néphrotoxicité : une néphrotoxicité aiguë ou fonctionnelle et une néphrotoxicité chronique ou structurale. La néphrotoxicité fonctionnelle, dose-dépendante et réversible, est associée à des altérations de l'hémodynamique intrarénale et une réduction du débit de filtration glomérulaire qui débute très précocement après l'initiation du traitement. Cette vasoconstriction est la conséquence d'une augmentation du tonus sympathique, d'une activation du système rénine-angiotensine, d'une diminution de la production de molécules vasodilatatrices (prostaglandines, monoxyde d'azote) et d'une augmentation de la production d'endothéline I (ET-I). Cette ischémie parenchymateuse a comme conséquence une insuffisance rénale fonctionnelle régressant rapidement à la réduction des posologies de CNI. Il est cependant admis que ces phénomènes ischémiques aigus peuvent induire progressivement des lésions structurelles irréversibles. La néphrotoxicité chronique est caractérisée par une artériolopathie constituée de dépôts hyalins dits « en collier de perle » (figure 16.1C),

une atrophie tubulaire, une fibrose interstitielle en bandes (figure 16.1D) et une glomérulosclérose. La vasoconstriction et les lésions des cellules endothéliales peuvent conduire à une nécrose des cellules musculaires lisses et à une hyalinisation des parois vasculaires, réduisant le diamètre de la lumière du vaisseau à l'origine d'une ischémie chronique, contribuant ainsi à la fibrose en bande (Liptak et Ivanyi, 2006). Cependant, les lésions tubulo-interstitielles peuvent se développer indépendamment de l'artériolopathie. La néphrotoxicité des CNI peut également se manifester sous la forme de microvacuoles isovolumétriques présentes essentiellement dans les cellules tubulaires proximales (figure 16.1A) et de calcifications interstitielles (figure 16.1B).



**Figure 16.1 : Lésions histologiques observées au cours de la néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine**

(A) Vacuoles isovolumétriques dans les tubes proximaux. (B) Calcifications interstitielles. (C) Dépôts hyalins intermyocytaires et sous-intimaux. (D) Fibrose interstitielle en bande. Coloration au Trichrome vert lumière x 250 (A et C) ou x 400 (B et D) (Laure Hélène Noël, Laboratoire d'anatomie pathologique, Hôpital Necker).

## Histoire naturelle de la néphrotoxicité

Les biopsies de routine ou de dépistage ont apporté des éléments de connaissance importants de même que l'étude de la fonction rénale chez les patients transplantés avec un organe différent du rein et recevant comme traitement immunosuppresseur des CNI, ou encore l'étude de la fonction rénale chez des patients non transplantés recevant un CNI dans le cadre du traitement d'une maladie auto-immune.

En transplantation rénale, la néphrotoxicité s'intègre dans le cadre plus général de la néphropathie chronique du greffon, caractérisée par l'apparition d'une fibrose aboutissant à la dégradation de fonction puis à la perte du greffon. Responsable de 30 à 40 % des pertes de greffons après 1 an de greffe, la néphropathie chronique du greffon correspond à la seconde cause de perte de greffons après le décès du patient.

Fait capital, les lésions histologiques précèdent la dégradation fonctionnelle. Dans l'étude princeps de Brian Nankivell et coll. (2005), chez des patients ayant bénéficié d'une double transplantation rein-pancréas, une moyenne de 8 biopsies de routine réalisées sur une période de suivi d'environ 10 ans, a mis en évidence qu'au terme du suivi, alors même que la qualité des reins greffés était excellente, 100 % des biopsies contenaient des lésions de néphrotoxicité attribuées aux CNI. Cette étude n'est certes pas exempte de critique car d'une part, il est bien difficile de comparer l'évolution de transplantations rein-pancréas et de transplantations rénales et d'autre part, les lésions de néphrotoxicité n'ont aucune spécificité et en particulier la fibrose interstitielle et l'atrophie tubulaire peuvent être la conséquence de nombreuses autres lésions comme le rejet chronique. Enfin, il manque des études comparant l'évolution à long terme des lésions histologiques chez des patients ayant reçu des CNI et chez des patients n'en ayant jamais reçu.

Par ailleurs, la néphrotoxicité des CNI est également bien mise en évidence grâce à l'étude de l'insuffisance rénale chez les patients ayant été transplantés avec un autre organe que le rein (Ojo et coll., 2003). Dans ces cas, un pourcentage non négligeable de patients transplantés (par exemple 20 % à 5 ans en transplantation hépatique) présente une insuffisance rénale chronique avérée. À dix ans, environ 10 % des patients transplantés sont en phase terminale de cette insuffisance rénale et nécessitent le recours à la dialyse. La majorité des lésions observées, mais pas toutes, sont liées à la néphrotoxicité des CNI (Pillebout et coll., 2005).

## Données physiopathologiques établies

Différents types cellulaires semblent être simultanément les cibles de la néphrotoxicité des CNI (figure 16.2). L'épithélium tubulaire est impliqué dans la fibrogenèse induite par les CNI, notamment par la production de molécules profibrosantes comme le *Transforming Growth Factor*  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) et l'endothéline I (ET-I) qui activent les fibroblastes interstitiels et induisent la synthèse de matrice extracellulaire, ou par transition épithélio-mésenchymateuse (TEM). L'interstitium rénal est également impliqué dans la survenue de la fibrose lors d'un traitement par CsA, en particulier par l'infiltration macrophagique interstitielle (la CsA induit l'expression de cytokines chémo-attractantes) à l'origine de la sécrétion de TGF- $\beta$ . Enfin, l'atteinte des cellules endothéliales est attestée par la survenue des dépôts endothéliaux typiques de la néphrotoxicité des CNI et par leur rôle dans la synthèse de substances vasoconstrictrices.

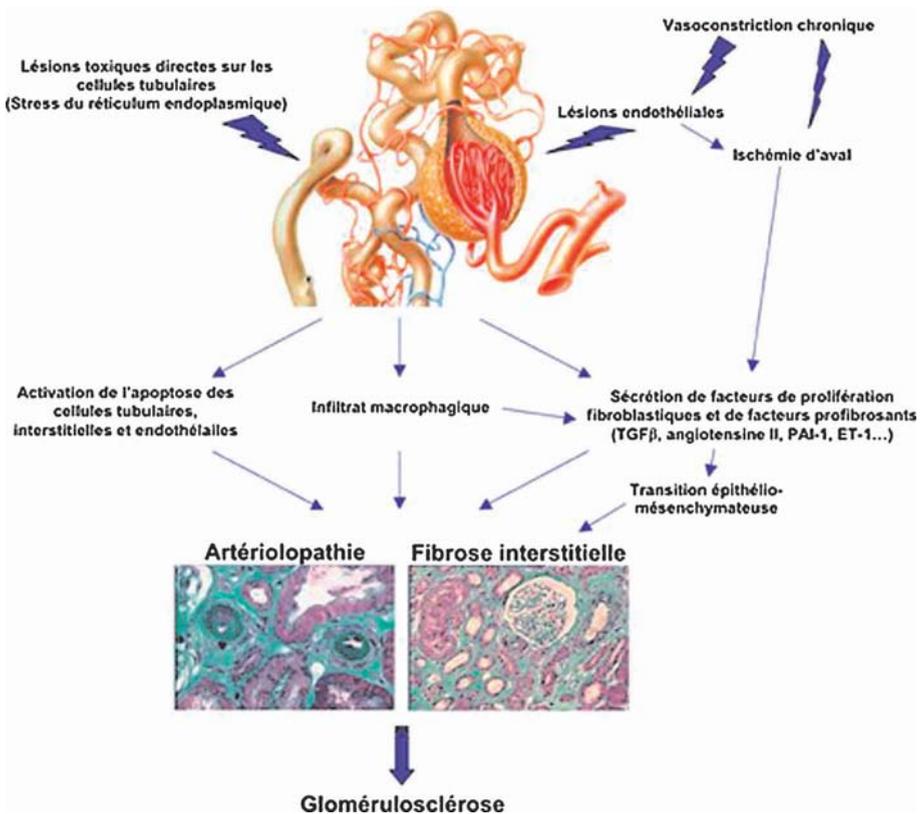


Figure 16.2 : Représentation schématique de la physiopathologie de la néphrotoxicité de la ciclosporine

La néphrotoxicité liée aux CNI est le fruit de multiples mécanismes cellulaires et moléculaires (toxicité directe et lésionnelle ou réponse cellulaire plus complexe impliquant la sécrétion de peptides et l'activation de voies de signalisation sur un mode paracrine et autocrine). Si cette néphrotoxicité est une complication commune aux CNI, sa physiopathologie a surtout été étudiée après traitement par CsA.

### **Endothéline I**

L'ET-I provoque une vasoconstriction de la plupart des vaisseaux rénaux et peut promouvoir une fibrose interstitielle par la synthèse de protéines de la matrice extracellulaire. Il a été montré que la CsA induisait la production d'ET-I dans des cultures de cellules endothéliales et musculaires lisses et augmentait les concentrations plasmatiques d'ET-I chez les transplantés rénaux (Cauduro et coll., 2005). Chez l'animal, la CsA est responsable d'une vasoconstriction, d'une diminution du flux plasmatique et du débit de filtration glomérulaire significativement réversible après l'administration d'un antagoniste du récepteur à l'ET-I ou d'un anticorps anti-ET-I (Perico et coll., 1990 ; Lanese et Conger, 1993).

### **Tonus sympathique**

La CsA pourrait affecter le tonus sympathique intrarénal, conduisant ainsi à une vasoconstriction des petits vaisseaux rénaux. Il a été montré, chez des patients greffés cardiaques, que la CsA augmentait les concentrations sanguines de noradrénaline (Scherrer et coll., 1990). La dénervation rénale ou l'administration d'un antagoniste des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques peuvent prévenir la diminution du débit sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire qui suivent l'administration de CsA à des rats (Murray et coll., 1985).

### **Thromboxanes et prostaglandines**

Une altération de la cascade prostaglandines/thromboxanes pourrait jouer un rôle dans la néphrotoxicité de la CsA en produisant une vasoconstriction des microvaisseaux rénaux (Conger et coll., 1994 ; Darlametsos et Varonos, 2001). Chez le rat, la CsA est responsable d'une augmentation de l'excrétion urinaire de thromboxane B2 et d'une diminution parallèle de la fonction rénale. L'administration d'un inhibiteur de la thromboxane synthétase ou d'un antagoniste du récepteur au thromboxane améliore significativement la fonction rénale sans modifier les concentrations sanguines de CsA et normalise l'excrétion urinaire de thromboxane B2. La diminution de la synthèse de prostaglandines vasodilatatrices (PGE2 notamment) et l'augmentation du ratio PGE2/thromboxane B2 excrété sont impliquées dans la

réduction du débit de filtration glomérulaire chez le rat traité par CsA (Darlametsos et Varonos, 2001).

### **Système rénine-angiotensine**

Les effets toxiques de la CsA sont observés plus rapidement chez le rat sous un régime pauvre en sodium, ce régime stimulant l'activité rénine et la production d'angiotensine II (ATII). L'activité rénine plasmatique est alors très augmentée par la CsA, parallèlement à la décroissance de la fonction rénale et au développement d'une hypertension, modifications prévenues par l'administration d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (Pichler et coll., 1995). *In vitro*, la CsA augmente la sécrétion de TGF- $\beta$  et l'administration concomitante d'un IEC prévient cet effet. Un antagoniste des récepteurs de l'ATII améliore les lésions fibreuses en diminuant la production de TGF- $\beta$  et l'expression de protéines matricielles chez le rat. Chez le transplanté rénal présentant une néphrotoxicité chronique de la CsA, le niveau de TGF- $\beta$  est augmenté et le traitement par un antagoniste des récepteurs de l'ATII fait diminuer significativement les concentrations sanguines de TGF- $\beta$  (Campistol et coll., 1999).

### **TGF- $\beta$**

Le TGF- $\beta$  joue un rôle fondamental dans la fibrogenèse rénale et dans l'évolution des néphropathies du transplant par ses actions sur la prolifération fibroblastique, la synthèse de matrice extracellulaire et la TEM. De nombreux travaux ont souligné le rôle du TGF- $\beta$  comme médiateur de la néphrotoxicité des CNI. En particulier, les CNI augmentent la production de TGF- $\beta$  *in vitro* et *in vivo* chez les patients transplantés, de façon ATII dépendante et indépendante (Campistol et Sacks, 2000 ; Ozdemir et coll., 2005). Le rôle pathogène du TGF- $\beta$  dans la néphrotoxicité de la CsA est soutenu par l'utilisation d'anticorps anti-TGF- $\beta$  réduisant la fibrogenèse rénale dans un modèle de néphrotoxicité de CsA chez le rat (Khanna et coll., 2004).

### **Stress oxydant**

La formation d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) contribue au développement des lésions de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire au cours des néphropathies chroniques du transplant par l'intermédiaire de la TEM, de l'apoptose et de l'inflammation. La CsA peut induire la production d'ERO *in vitro* et *in vivo* par l'activation du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), de la NADPH oxydase ainsi que de l'inhibition de la glutathion synthétase (Buetler et coll., 2000). De nombreux travaux expérimentaux rendent compte d'un effet néphroprotecteur des anti-oxydants au cours d'un

traitement par CsA mais la contribution précise de la production d'ERO et du rôle des antioxydants dans la survenue de la néphrotoxicité chronique liée à la CsA en clinique reste à déterminer.

### Apoptose

Il est bien établi que la CsA peut induire l'apoptose des cellules tubulaires et interstitielles constituant ainsi un mécanisme possible de néphrotoxicité. La détection de l'apoptose induite par la CsA corrèle avec l'atrophie tubulaire et la fibrose interstitielle. Les mécanismes pouvant aboutir à l'apparition de l'apoptose lors d'un traitement par CsA sont variés : dysrégulation de l'homéostasie intracellulaire du calcium, stress oxydant, stress du réticulum endoplasmique, et font intervenir au moins deux voies : la voie mitochondriale et celle médiée par le réticulum endoplasmique (Justo et coll., 2003).

### Rôle de la P-glycoprotéine

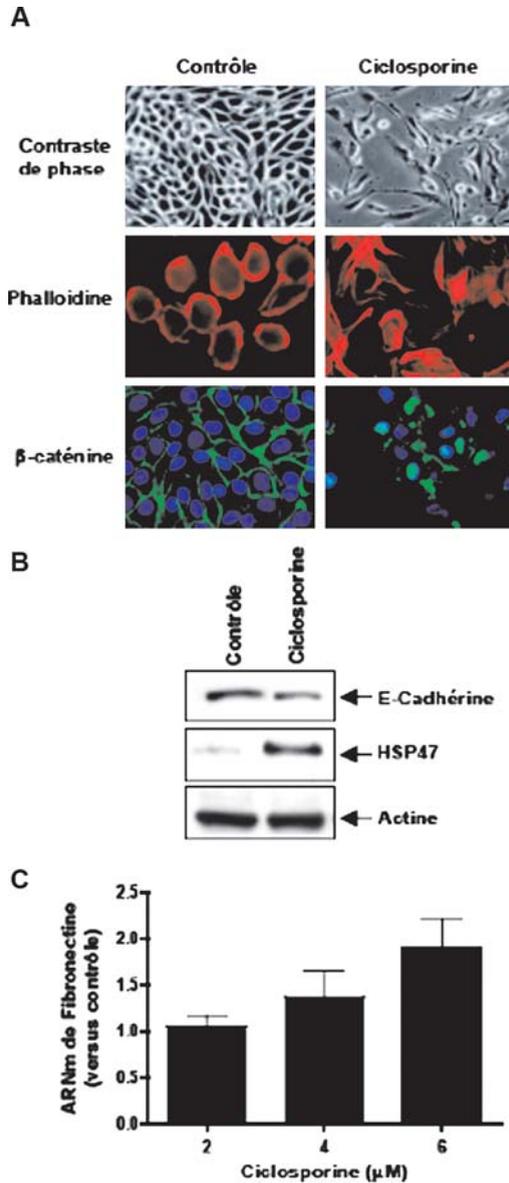
La P-glycoprotéine (Pgp) est une pompe membranaire ATP-dépendante exprimée par les cellules épithéliales du tube digestif et du rein et par les cellules endothéliales des barrières hémato-encéphaliques, hémato-testiculaires, hémato-placentaires... Cette protéine qui joue le rôle de pompe d'efflux a de très nombreux substrats, dont la CsA et le TRL. Dans un modèle de culture primaire de cellules épithéliales tubulaires rénales, nous avons montré que la cytotoxicité de la CsA était dépendante de l'activité de la Pgp (Anglicheau et coll., 2006). Cette hypothèse est corroborée par une autre étude suggérant qu'un polymorphisme génétique du gène *ABCB1*, codant la Pgp, évalué sur l'ADN du donneur de greffon rénal était associé au risque de néphrotoxicité *in vivo*, chez l'homme (Hauser et coll., 2005).

## Mécanismes émergents

Si de nombreux facteurs impliqués dans la néphrotoxicité des CNI sont maintenant identifiés, les mécanismes cellulaires et moléculaires intimes qui conduisent à leur mise en jeu demeurent mal connus. Le développement de techniques nouvelles comme par exemple celle des puces à ADN, permettant de déterminer les modifications du transcriptome en réponse à un toxique, a conduit à développer de nouvelles hypothèses physiopathologiques.

### Transition épithélio-mésenchymateuse

Les myofibroblastes constituent une source majeure de matrice extracellulaire. Bien que leur rôle au cours de la fibrogenèse rénale soit reconnu, une controverse existe quant à leur origine (Liu, 2004). Environ 30 % de myofibroblastes présents dans le rein auraient comme origine les cellules tubulaires et seraient générés par un processus de TEM (Iwano et coll., 2002). La TEM existe chez l'homme au cours de diverses néphropathies mais sa contribution à l'évolution de la fibrose rénale est encore peu étudiée chez l'homme (Liu, 2004), même si de forts arguments expérimentaux l'impliquent dans la progression de la fibrose interstitielle. La TEM se caractérise par l'acquisition par les cellules tubulaires d'un phénotype myofibroblastique au cours d'un processus dynamique comportant : la perte d'adhésion intercellulaire et d'expression membranaire de protéines constituant les jonctions intercellulaires, l'expression *de novo* de marqueurs mésenchymateux, la réorganisation du cytosquelette d'actine permettant la migration cellulaire et la production de composants de la matrice extracellulaire. La TEM est déclenchée par de nombreux stimuli extracellulaires avec comme acteur central le TGF- $\beta$ . Il a été récemment montré *in vitro* que la CsA pouvait induire une TEM sur des cellules tubulaires rénales proximales humaines, et que ce phénomène était lié à la sécrétion de TGF- $\beta$  et à son action autocrine (Slattery et coll., 2005). Il a également été montré *in vitro* (figure 16.3) et *in vivo* dans un modèle de néphrotoxicité de CsA chez le rat qu'une TEM pouvait survenir précocement et qu'elle précédait l'apparition de lésions de fibrose (Pallet et coll., 2008). Enfin, il existe des arguments expérimentaux en faveur de l'induction par les inhibiteurs de la calcineurine de lésions de transition, cette fois-ci non plus épithélio-mésenchymateuse, mais endothélio-mésenchymateuse.

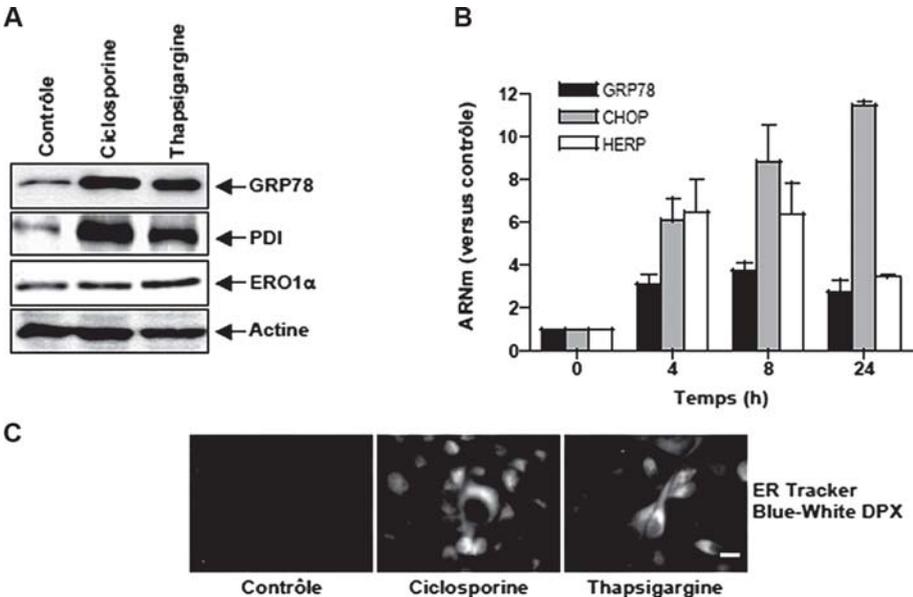


**Figure 16.3 : Transition épithélio-mésenchymateuse induite par la ciclosporine**

Des cellules tubulaires rénales humaines traitées pendant 48 heures par 6  $\mu$ M de ciclosporine s'allongent, se détachent, et prennent une morphologie « myofibroblastique ». En microscopie à fluorescence, la phalloïdine montre le cytosquelette d'actine qui forme des fibres de stress, témoignant de la perte de la polarité basolatérale (A). La redistribution nucléocytoplasmique de la  $\beta$ -caténine (A), la diminution de l'expression de E-cadherine (B, *western-blot*), l'augmentation de l'expression de HSP47 (*Heat Shock Protein 47*) (B) et la synthèse de fibronectine (C, PCR quantitative) caractérisent les altérations phénotypiques de la transition épithélio-mésenchymateuse (modifié d'après Pallet et coll., 2008).

## Stress du réticulum endoplasmique

De nombreuses situations comme des perturbations de l'homéostasie du calcium ou du statut redox, une carence en glucose ou une glycosylation altérée perturbent le fonctionnement du réticulum endoplasmique (RE) et induisent l'accumulation de protéines non ou insuffisamment matures, ce qui constitue pour la cellule une situation dite de stress du RE (SRE). Face à ces conditions stressantes, la cellule s'adapte en produisant une réponse qui se caractérise par une diminution globale de la synthèse protéique, l'augmentation de la capacité de maturation et de sécrétion protéique et enfin l'augmentation de la capacité de dégradation protéique (Xu et coll., 2005). Si ces mesures de régulation sont dépassées, le SRE peut conduire à l'apoptose. Il a été montré dans un modèle de cellules de cancer du col de l'utérus, ainsi que dans un modèle de culture d'hépatocytes que la CsA induisait un SRE. Il a été montré *in vitro* et *in vivo* que la CsA induisait un SRE dans les cellules tubulaires rénales, ce qui constitue un mécanisme original de néphrotoxicité (figure 16.4) (Pallet et coll., 2008). Or, le stress du réticulum endoplasmique est une des explications de la transition épithélio-mésenchymateuse. Expérimentalement, le blocage du stress du réticulum endoplasmique par le salubrinal fait disparaître les phénomènes de transition épithélio-mésenchymateuse sur les cellules tubulaires.



**Figure 16.4 : Stress du réticulum endoplasmique induit par la ciclosporine**

Des cellules tubulaires rénales humaines traitées pendant 48 heures par 6  $\mu$ M de ciclosporine augmentent l'expression de nombreux médiateurs de la réponse au stress du réticulum endoplasmique, GRP78, PDI, ERO1 $\alpha$ , CHOP et HERP (A : western blot ; B : PCR en temps réel). La lumière du réticulum endoplasmique est également augmentée de taille comme en témoigne l'accumulation de la sonde fluorescente ER tracker® (C : immunofluorescence). La thapsigargine est utilisée comme contrôle positif (modifié d'après Pallet et coll., 2008).

## Cibles cellulaires des inhibiteurs de la calcineurine

La compréhension des mécanismes de néphrotoxicité des CNI implique l'étude du rôle de l'inhibition de leurs cibles cellulaires, la cyclophiline A (CyPA), la *FK Binding Protein 12* (FKBP12) et la calcineurine. En effet, la CsA et le TRL se lient à des protéines cytoplasmiques. La CsA se fixe sur la CyPA tandis que le TRL se fixe sur la FKBP12, et c'est ce complexe ainsi formé qui inhibe l'activité phosphatase de la calcineurine.

Il est maintenant bien établi que la CsA et le TRL ont le même potentiel fibrogénique, et *in fine*, partagent le même potentiel néphrotoxique (Roos-van Groningen et coll., 2006). Il est donc logique de supposer que les effets néphrotoxiques des CNI sont liés à l'inhibition de la calcineurine qui comporte deux sous-unités,  $\alpha$  et  $\beta$  exprimées dans le rein. La sous-unité  $\alpha$  de la calcineurine intervient dans le développement rénal normal. La délétion de la sous-unité  $\alpha$  chez la souris induit une augmentation de la synthèse de la matrice extracellulaire et le développement de lésions histologiques analogues à celles induites par la CsA, alors que la perte de la sous-unité  $\beta$  n'induit aucune pathologie (Gooch et coll., 2004). *In vitro*, la délétion de la sous-unité  $\alpha$  dans des fibroblastes induit une augmentation de sécrétion de TGF- $\beta$  et de fibronectine (Gooch et coll., 2007).

Le rôle de l'inhibition des immunophilines dans la survenue de la néphrotoxicité a également été suggéré. La CyPA, ligand endogène de la CsA, constitue la principale isoforme des cyclophilines chez les mammifères. Les cyclophilines sont des isomérases qui induisent des modifications structurales post-traductionnelles des protéines. La CyPA est impliquée dans la différenciation cellulaire, la réplication virale, la transduction du signal et le trafic intracellulaire. La CsA inhibe l'activité isomérase de la CyPA. Les souris surexprimant la CyPA sont résistantes à la néphrotoxicité de la CsA alors que celles exprimant une CyPA mutée développent spontanément des lésions évocatrices de néphrotoxicité de la CsA et sont plus sensibles à l'insuffisance rénale lors d'un traitement par CsA (Hong et coll., 2004). Récemment, il a été montré que l'extinction de l'expression de CyPA par siRNA conduisait à un SRE et à une TEM des cellules épithéliales tubulaires rénales (Pallet et coll., 2008).

Les FKBP partagent certaines fonctions enzymatiques avec les cyclophilines, notamment l'activité isomérase, mais avec un spectre de substrats plus réduit. FKBP12 est l'isoforme majoritaire et se lie à la rapamycine et au TRL. L'inhibition de la FKBP12 ne semble pas capable d'induire une néphrotoxicité. Un analogue du TRL, le L-615,818, inhibiteur de la fonction isomérase de la FKBP12, mais dépourvu d'effet inhibiteur de la CNA, n'est responsable d'aucune néphrotoxicité *in vivo* (Dumont et coll., 1992).

**En conclusion**, la néphrotoxicité des CNI est un phénomène complexe et multifactoriel. Une meilleure compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires aboutissant à la survenue de ces effets toxiques demeure essentielle pour améliorer la prise en charge de cette complication. En particulier, la mise en lumière de nouvelles pistes physiopathologiques pourrait servir à développer des biomarqueurs d'atteinte précoce permettant des modifications thérapeutiques en temps utile.

## BIBLIOGRAPHIE

ANGLICHEAU D, PALLET N, RABANT M, MARQUET P, CASSINAT B, et coll. Role of P-glycoprotein in cyclosporine cytotoxicity in the cyclosporine-sirolimus interaction. *Kidney Int* 2006, **70** : 1019-1025

BUETLER TM, COTTET-MAIRE F, KRAUSKOPF A, RUEGG UT. Does cyclosporin A generate free radicals? *Trends Pharmacol Sci* 2000, **21** : 288-290

CAMPISTOL JM, SACKS SH. Mechanisms of nephrotoxicity. *Transplantation* 2000, **69** : S5-10

CAMPISTOL JM, INIGO P, JIMENEZ W, LARIO S, CLESCA PH, et coll. Losartan decreases plasma levels of TGF-beta1 in transplant patients with chronic allograft nephropathy. *Kidney Int* 1999, **56** : 714-719

CAUDURO RL, COSTA C, LHULIER F, GARCIA RG, CABRAL RD, et coll. Endothelin-1 plasma levels and hypertension in cyclosporine-treated renal transplant patients. *Clin Transplant* 2005, **19** : 470-474

CONGER JD, KIM GE, ROBINETTE JB. Effects of ANG II, ETA, and TxA2 receptor antagonists on cyclosporin A renal vasoconstriction. *Am J Physiol* 1994, **267** : F443-F449

DARLAMETSOS IE, VARONOS DD. Role of prostanoids and endothelins in the prevention of cyclosporine-induced nephrotoxicity. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2001, **64** : 231-239

DUMONT FJ, STARUCH MJ, KOPRAK SL, SIEKIERKA JJ, LIN CS, et coll. The immunosuppressive and toxic effects of FK-506 are mechanistically related: pharmacology of a novel antagonist of FK-506 and rapamycin. *J Exp Med* 1992, **176** : 751-760

GOOCH JL, TORO JJ, GULER RL, BARNES JL. Calcineurin A-alpha but not A-beta is required for normal kidney development and function. *Am J Pathol* 2004, **165** : 1755-1765

GOOCH JL, ROBERTS BR, COBBS SL, TUMLIN JA. Loss of the alpha-isoform of calcineurin is sufficient to induce nephrotoxicity and altered expression of transforming growth factor-beta. *Transplantation* 2007, **83** : 439-447

HAUSER IA, SCHAEFFELER E, GAUER S, SCHEUERMANN EH, WEGNER B, et coll. ABCB1 genotype of the donor but not of the recipient is a major risk factor for

cyclosporine-related nephrotoxicity after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005, **16** : 1501-1511

HONG F, LEE J, PIAO YJ, JAE YK, KIM YJ, et coll. Transgenic mice overexpressing cyclophilin A are resistant to cyclosporin A-induced nephrotoxicity via peptidyl-prolyl cis-trans isomerase activity. *Biochem Biophys Res Commun* 2004, **316** : 1073-1080

IWANO M, PLIETH D, DANOFF TM, XUE C, OKADA H, NEILSON EG. Evidence that fibroblasts derive from epithelium during tissue fibrosis. *J Clin Invest* 2002, **110** : 341-350

JUSTO P, LORZ C, SANZ A, EGIDO J, ORTIZ A. Intracellular mechanisms of cyclosporin A-induced tubular cell apoptosis. *J Am Soc Nephrol* 2003, **14** : 3072-3080

KHANNA AK, PLUMMER MS, HILTON G, PIEPER GM, LEDBETTER S. Anti-transforming growth factor antibody at low but not high doses limits cyclosporine-mediated nephrotoxicity without altering rat cardiac allograft survival: potential of therapeutic applications. *Circulation* 2004, **110** : 3822-3829

LANESE DM, CONGER JD. Effects of endothelin receptor antagonist on cyclosporine-induced vasoconstriction in isolated rat renal arterioles. *J Clin Invest* 1993, **91** : 2144-2149

LIPTAK P, IVANYI B. Primer: Histopathology of calcineurin-inhibitor toxicity in renal allografts. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006, **2** : 398-404

LIU Y. Epithelial to mesenchymal transition in renal fibrogenesis: pathologic significance, molecular mechanism, and therapeutic intervention. *J Am Soc Nephrol* 2004, **15** : 1-12

MURRAY BM, PALLER MS, FERRIS TF. Effect of cyclosporine administration on renal hemodynamics in conscious rats. *Kidney Int* 1985, **28** : 767-774

NANKIVELL BJ, BORROWS RJ, FUNG CL, O'CONNELL PJ, ALLEN RD, CHAPMAN JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2005, **349** : 2326-2333

OJO AO, HELD PJ, PORT FK, WOLFE RA, LEICHTMANN AB, et coll. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003, **349** : 931-940

OZDEMIR BH, OZDEMIR FN, DEMIRHAN B, HABERAL M. TGF-beta1 expression in renal allograft rejection and cyclosporine A toxicity. *Transplantation* 2005, **80** : 1681-1685

PALLET N, BOUVIER N, BENDJALLABAH A, RABANT M, FLINOIS JP, et coll. Cyclosporine-induced endoplasmic reticulum stress triggers tubular phenotypic changes and death. *Am J Transplant* 2008 Sep 9 [Epub ahead of print]

PERICO N, DADAN J, REMUZZI G. Endothelin mediates the renal vasoconstriction induced by cyclosporine in the rat. *J Am Soc Nephrol* 1990, **1** : 76-83

PICHLER RH, FRANCESCHINI N, YOUNG BA, HUGO C, ANDOH TF, et coll. Pathogenesis of cyclosporine nephropathy: roles of angiotensin II and osteopontin. *J Am Soc Nephrol* 1995, **6** : 1186-1196

PILLEBOUT E, NOCHY D, HILL G, CONTI F, ANTOINE C, CALMUS Y, GLOTZ D. Renal histopathological lesions after orthotopic liver transplantation (OLT). *Am J Transplant* 2005, **5** : 1120-1129

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

SCHERRER U, VISSING SF, MORGAN BJ, ROLLINS JA, TINDALL RS, et coll. Cyclosporine-induced sympathetic activation and hypertension after heart transplantation. *N Engl J Med* 1990, **323** : 693-699

SLATTERY C, CAMPBELL E, MCMORROW T, RYAN MP. Cyclosporine A-induced renal fibrosis: a role for epithelial-mesenchymal transition. *Am J Pathol* 2005, **167** : 395-407

XU C, BAILLY-MAITRE B, REED JC. Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions. *J Clin Invest* 2005, **115** : 2656-2664