

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2013.05.007 [http://www.crter.org]

胡建敏, 赵明, 李民, 郭颖, 陈桦, 刘永光. 硼替佐米联合利妥昔单抗和血浆置换治疗高致敏等待肾移植患者[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(5): 805-810.

硼替佐米联合利妥昔单抗和血浆置换治疗高致敏等待肾移植患者[☆]

胡建敏, 赵明, 李民, 郭颖, 陈桦, 刘永光

南方医科大学珠江医院器官移植科, 广东省广州市 510282

文章亮点:

- 1 实验选择单个循环的硼替佐米对高致敏等待肾移植患者行脱敏治疗, 联合血浆置换和利妥昔单抗, 该方案理论基础是: 硼替佐米清除直接产生抗体的浆细胞, 利妥昔单抗针对未成熟 B 细胞、成熟 B 细胞和记忆 B 细胞, 血浆置换清除预存抗体, 多层次多角度脱敏治疗。
- 2 实验结果取得了良好的临床疗效, 说明硼替佐米对高致敏等待肾移植患者脱敏治疗有效, 脱敏持续时间长, 但脱敏治疗对肾移植后急性排斥反应的预防和及其长期疗效还需进一步观察。
- 3 实验采用硼替佐米为基础的三联脱敏治疗方案, 对高致敏等待肾移植受者实施脱敏治疗, 理论依据充分, 治疗方案合理、安全, 国内尚属首次报道硼替佐米用于脱敏治疗, 为高致敏等待肾移植患者和致敏肾移植受者的脱敏治疗提供希望能新的治疗思路。

关键词:

器官移植; 肾移植; 群体反应性抗体; 脱敏; 硼替佐米; 慢性肾小球肾炎; 利妥昔单抗; 免疫球蛋白; 兔抗人淋巴细胞球蛋白; 血浆置换; 特异性抗体

摘要

背景: 高致敏是肾移植成功的障碍, 目前肾移植脱敏治疗方法有静注免疫球蛋白、血浆置换、兔抗人淋巴细胞球蛋白等, 但治疗效果常不满意。

目的: 通过利妥昔单抗和硼替佐米进行肾移植后脱敏治疗, 寻求效果满意的治疗方案。

方法: 1 例高致敏等待肾移植患者接受脱敏治疗, 接受血浆置换 2 次后, 立即给予利妥昔单抗 500 mg 静滴, 2 d 后开始分别在第 1, 4, 8, 11 天给予硼替佐米 1.3 mg/m², 随访观察群体反应性抗体等变化。

结果与结论: 随访的 9 个月中, 患者群体反应性抗体从 92% 下降到 17%, 患者对利妥昔单抗和硼替佐米有良好的耐受性。初步经验表明: 硼替佐米联合利妥昔单抗和血浆置换三联脱敏治疗方案可快速持久降低循环抗体水平, 硼替佐米可能成为脱敏治疗方案中的重要要素。

Bortezomib combined with rituximab and plasmapheresis for the treatment of highly sensitized renal transplant candidates

Hu Jian-min, Zhao Ming, Li Min, Guo Ying, Chen Hua, Liu Yong-guang

Department of Organ Transplantation, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510282, Guangdong Province, China

Abstract

BACKGROUND: Highly sensitized is the barrier to successful renal transplantation. At present, the renal transplant desensitization treatment methods include the intravenous immunoglobulin, plasmapheresis and rabbit anti-human lymphocyte globulin, but the treatment effect is often unsatisfied.

OBJECTIVE: To perform the desensitization treatment through bortezomib and rituximab in order to find a treatment regimen with satisfactory results.

胡建敏[☆], 男, 1979 年生, 江西省新干县人, 汉族, 2010 年南方医科大学毕业, 博士, 主治医师, 主要从事移植免疫和器官移植临床研究。
hjm1226@163.com

通讯作者: 陈桦, 硕士, 主治医师, 南方医科大学珠江医院器官移植科, 广东省广州市 510282
chenhua302@hotmail.com

中图分类号: R318

文献标识码: A

文章编号: 2095-4344

(2013)05-00805-06

收稿日期: 2012-07-10

修回日期: 2012-10-22

(20120710003/D · C)

Hu Jian-min☆, Doctor,
Attending physician,
Department of Organ
Transplantation, Zhujiang
Hospital, Southern Medical
University, Guangzhou
510282, Guangdong Province,
China
hjm1226@163.com

Corresponding author: Chen
Hua, Master, Attending
physician, Department of Organ
Transplantation, Zhujiang
Hospital, Southern Medical
University, Guangzhou
510282, Guangdong Province,
China
chenhua302@hotmail.com

Received: 2012-07-10
Accepted: 2012-10-22

METHODS: One highly sensitized renal transplant candidate was selected to receive triple desensitization treatment. After plasmapheresis treatment, intravenous infusion of 500 mg rituximab was performed immediately. After infusion for 2 days, 1.3 mg/m² bortezomib was injected at 1, 4, 8 and 11 days. The panel reactive antibody was observed during follow-up.

RESULTS AND CONCLUSION: During a nine-month follow-up period, cytotoxic panel reactive antibody decreased from 92% to 17%. The patient represented no adverse effects. Our initial experience suggests that triple desensitization treatment of plasmapheresis, rituximab and bortezomib was effective to reduce circulating antibodies against human leucocyte antigen. Bortezomib may be useful in desensitization protocols.

Key Words: organ transplantation; renal transplantation; reactive antibody; desensitization; bortezomib; chronic glomerulonephritis; rituximab monoclonal antibody; immunoglobulin; rabbit anti-human lymphocyte globulin; plasmapheresis; specific antibodies

Hu JM, Zhao M, Li M, Guo Y, Chen H, Liu YG. Bortezomib combined rituximab and plasmapheresis for the treatment of highly sensitized renal transplant candidates. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2013;17(5): 805-810.

0 引言

肾移植受者体内存在的抗人类白细胞抗原抗体可增加抗体介导的急性排斥反应的风险, 尽管有报道称减少抗人类白细胞抗原抗体的方法有血浆置换、静注免疫球蛋白和利妥昔单抗^[1-2], 可使患者受益, 实践中这些措施也经常是有效的, 但是, 这些干预手段并不能影响可产生抗体的成熟浆细胞。硼替佐米是一种水解酶抑制剂, 可有效地抑制有活性的浆细胞, 该药物在肾移植受者的脱敏治疗国外偶有报道^[3-5], 所取得的疗效也不同, 但在国内无相关报道。南方医科大学珠江医院器官移植中心使用硼替佐米联合利妥昔单抗和血浆置换治疗1例高致敏等待肾移植患者, 疗效较为满意。

1 病历介绍

病历资料: 男性患者, 48岁, 该患者原发病为慢性肾小球肾炎, 9年前行第1次肾移植, 移植前群体反应性抗体阴性, 微量淋巴细胞毒试验阴性, 人类白细胞抗原2错配。

移植后免疫诱导方案: 为兔抗人淋巴细胞球蛋白25 mg×5支, 免疫抑制方案为: 他克莫司(Astellas Pharma Manufacturing生产, 0.5 mg/片)+吗替麦考酚酯(Roche生产, 0.25 g/粒)+泼尼松(浙江仙琚制药, 5 mg/片), 他克莫司浓度维持在5-8 μg/L, 吗替麦考酚酯维持剂量为1 g/d, 泼尼松维持剂量为5 mg/d。

血液透析治疗: 3年前移植失败, 移植肾活检提示移植肾失败原因为慢性移植肾损伤、慢性体液性排斥反应, 目前保留移植肾行规律血液透析, 每周3次。

免疫抑制方案: 他克莫司(0.5 mg/d)+吗替麦考酚酯胶囊(1 g/d), 他克莫司浓度维持3 μg/L。

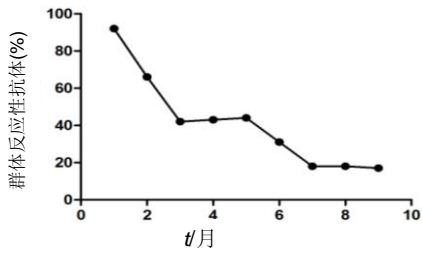
入院检查: 体温36.5 ℃, 心率85次/min, 呼吸18次/min, 血压138/85 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa), 体质量64.5 kg, 一般情况好, 右下腹可触及移植肾, 大小75 cm×43 cm, 质地硬, 无压痛, 实验室检查: 白细胞计数 $7.2 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 红细胞计数 $3.0 \times 10^{12} \text{ L}^{-1}$, 血红蛋白85 g/L, 血清肌酐877 μmol/L, 尿素氮21.7 mmol/L, 肝功能正常, 移植肾B超提示移植肾萎缩, 结构紊乱。

诊治过程: 患者拟行第2次肾移植, 检查心肺功能良好, 免疫学评估: 群体反应性抗体阳性(92%), 多次交叉配型阳性, 患者等待肾移植时间3年提出要求行脱敏治疗, 因此给予硼替佐米为主的脱敏治疗方案, 患者及家属签署脱敏治疗知情同意书。

该患者连续2 d接受血浆置换2次后, 按照既往的文献报道治疗方案^[6-7], 立即给予利妥昔单抗500 mg静滴, 2 d后分别在第1, 4, 8, 11天给予硼替佐米1.3 mg/m², 观察患者治疗过

程中的不良反应, 包括: 过敏反应、乏力、食欲下降、恶心、呕吐、腹泻、便秘、血小板减少、周围神经病、发热、贫血等。该患者随访观察了9个月, 定期检测群体反应性抗体、血常规、肝功能。

治疗结果: 该患者经过序贯以血浆置换、利妥昔单抗和一个周期的硼替佐米治疗后, 随访的9个月中群体反应性抗体从92%下降到17%, 见图1。



注: 群体反应性抗体在7个月内从92%降到了17%, 并且在随后的2个月内维持在17%左右

图1 高致敏等待肾移植患者给予血浆置换、利妥昔单抗、硼替佐米三联脱敏方案治疗后群体反应性抗体的变化曲线

Figure 1 Graphic depiction of change in panel reactive antibody after triple desensitization treatment of plasmapheresis, rituximab and bortezomib

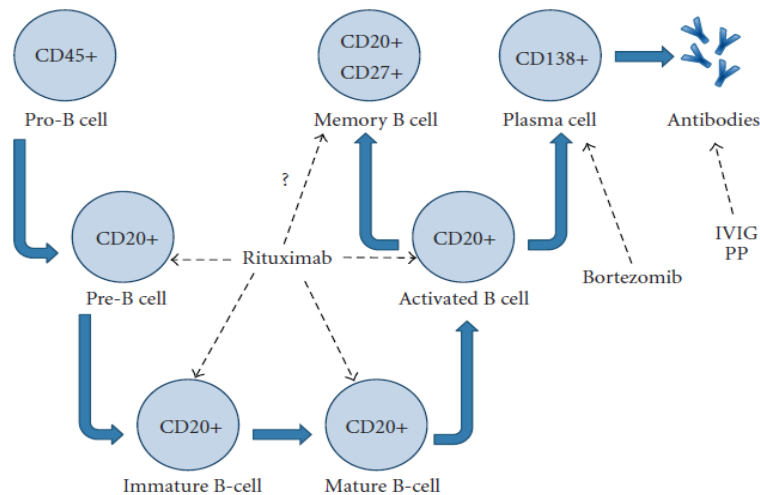
治疗期间无反弹。患者对利妥昔单抗和硼替佐米有良好的耐受性, 未出现过敏反应、乏力、食欲下降、恶心、呕吐、腹泻、便秘、血小板减少、周围神经病、发

热、贫血等不良反应, 外周血淋巴细胞计数、中性粒细胞计数和单核细胞计数无明显减少, 肝功能无异常。

2 讨论

2.1 高致敏受者发生急性排斥反应的治疗 高致敏受者发生急性排斥反应的风险明显升高, 急性排斥反应和移植肾的长期存活也明显有关, 目前急性排斥反应是移植肾丢失的主要始动因素, 尤其是供者特异性抗体的出现。在等待肾移植的受者中, 群体反应性抗体阳性的发生率为20%–30%, 而群体反应性抗体阳性显著增加急性排斥反应发生率^[8-9]。因此在对已致敏的等待肾移植的患者和肾移植后受者进行脱敏治疗有非常重要的意义。

致敏患者的脱敏和急性排斥反应的治疗方法基本相同, 然而, 其治疗方案没有达成共识的指南, 各个中心仍有差别^[10], 临床上实施有效地两种脱敏治疗方法是静脉注射免疫球蛋白、血浆置换和免疫吸附, 除此之外, 某些中心可能增加静滴糖皮质激素、兔抗人淋巴细胞球蛋白或利妥昔单抗, 这些治疗措施的降抗体效果各不相同^[11]。目前这些以产生抗体的浆细胞为中心的治疗手段并不成功, 因为浆细胞不表达CD20, 但利妥昔单抗并不能清除浆细胞^[11], 见图2。



注: 虚线箭头表示治疗的作用位点, 硼替佐米(Bortezomib)清除浆细胞, 利妥昔单抗(Rituximab)针对未成熟B细胞、成熟B细胞和记忆B细胞, 静注免疫球蛋白(IVIG)和血浆置换(PPH)清除预存抗体

图2 目前常用脱敏治疗方案的作用位点图

Figure 2 Diagram of the targets of current therapeutic modalities for desensitization

而在急性排斥反应的移植物组织中, 30%组织浸润细胞为浆细胞, 一旦确诊, 移植肾存活时间少于1年^[12], 因此针对浆细胞的治疗措施是脱敏和急性排斥反应治疗策略的重要组成部分。硼替佐米可以直接清除产生抗体的浆细胞, 临床上已用于移植前脱敏和急性排斥反应的治疗, 该药物从一个新的层次和角度治疗大量致敏等待肾移植患者和肾移植受者, 针对存在供者特异性抗体的受者可以采取新的治疗策略, 从目前的应用上看, 在硼替佐米在脱敏和急性排斥反应的治疗领域经验有限, 但这些治疗措施对这些患者来说显得弥足珍贵。Perry等^[13]观察并分析兔抗人淋巴细胞球蛋白、免疫球蛋白、利妥昔单抗和硼替佐米在体外对获取的骨髓中浆细胞中的作用, 发现只有硼替佐米成功的诱导浆细胞凋亡, 并完全抑制抗-人类白细胞抗原 IgG抗体的产生。因此硼替佐米和其他脱敏治疗方法(血浆置换, 免疫球蛋白和利妥昔单抗)相比, 其地位是不可或缺的。

2.2 硼替佐米在肾移植排斥反应领域的应用 目前硼替佐米在肾移植领域的应用主要集中在肾移植后急性排斥反应的治疗。同类文献见表1。

2008年Everly等^[14]第一个使用硼替佐米治疗急性排斥反应, 6例急性排斥反应和急性排斥反应肾移植受者, 使用血浆置换, 免疫球蛋白和兔抗人T-淋巴细胞免疫球蛋白/利妥昔单抗无效后给予硼替佐米, 在几天至几周内加快了急性排斥反应的逆转, 改善了移植肾功能, 供者特异性抗体降低, 除此之外, 在14 d内抗人类白细胞抗原抗体下降了超过50%, 并且维持了超过5个月, 这是一次重大意义的尝试, 取得了良好的效果。

之后, Trivedi等^[15]报道了11例肾移植后抗人类白细胞抗原抗体升高但无急性排放反应的患者, 使用血浆置换和硼替佐米脱敏治疗, 在治疗后平均24 d内, 9例患者抗人类白细胞抗原抗体均明显下降, 仅有2例因抗体滴度极高, 抗人类白细胞抗原 抗体无下降, 尽管在文章并未阐明硼替佐米在降低供者特异性抗体水平的可能机制, 但也说明硼替佐米可以在尽量减少毒性作用的前提下可降低供者特异性抗体水平, 可能用于治疗急性排斥反应。2008年Idica等^[16]报道13例高致敏患者接受了硼替佐米后, MFI检测的供者特异性抗体都有不同程度的下降, 其中10例明显下降, 在给予硼替佐米治疗后, 群体反应性抗体明显下降, 2周后下降到原来的20%。尽管这些尝试性的治疗样本量小, 取得了一定的效果,

但这些经验对多层次多角度治疗急性排斥反应有重要意义。

表 1 近年硼替佐米在器官移植脱敏治疗方面的文献分析

Table 1 Articles on the organ transplant desensitization treatment with bortezomib in recent years

文献来源	文章题目	脱敏方案	实验结果
Transpl Immunol. 2012;26(4):171-175. ^[17]	Proteasome inhibition by bortezomib: Effect on HLA-antibody levels and specificity in sensitized patients awaiting renal allograft transplantation	硼替佐米联合治疗方案	单独使用效果不佳
Clin Transpl. 2009;323-337. ^[18]	A summary of bortezomib use in transplantation across 29 centers	硼替佐米为基础的的方案	群体反应抗体在短期内降低
Transplantation. 2009;87(10):1555-1561. ^[15]	Abrogation of anti-HLA antibodies via proteasome inhibition	硼替佐米, 血浆置换	良好
Clin Transpl. 2008:229-239. ^[16]	Elimination of post-transplant donor-specific HLA antibodies with bortezomib	硼替佐米	良好
Clin Transpl. 2009:415-420. ^[19]	Proteasome inhibition for recipient desensitization? A report of two sensitized kidney transplant candidates subjected to bortezomib treatment	硼替佐米	良好
Transplantation. 2010;89(3):277-284. ^[20]	Proteasome inhibitor-based primary therapy for antibody-mediated renal allograft rejection	硼替佐米	大幅度降低患者循环 HLA 抗体和抗 ABO 血型抗体

对高致敏等待肾移植患者的脱敏治疗研究起步较晚, Wahrmann等^[21]报道了2例肾移植前经过2个循环的硼替佐米脱敏治疗的高致敏受者, 1例群体反应性抗体从87%降低到80%, 另外1例群体反应性抗体从37%降低到13%, 尽管群体反应性抗体仅仅轻微的下降, 但在随访的6个月内, 由抗人类白细胞抗原抗体导致的移植组织C4d沉积下降了50%, 这说明硼替佐米可能减少C4d等补体沉积方面可能扮演着重要的角色, 而C4d是诊断急性排斥反应的不可或缺的重要指标。

3 小结

本次实验选择单个循环的硼替佐米对高致敏等待肾移植患者行脱敏治疗, 联合血浆置换和利妥昔单抗, 该方案理论基础是: 硼替佐米清除直接产生抗体的浆细胞, 利妥昔单抗针对未成熟B细胞、成熟B细胞和记忆B细胞, 血浆置换清除预存抗体, 多层次多角度脱敏治疗, 2周内群体反应性抗体得到明显下降, 随访9个月, 群体反应性抗体仍继续下降无反弹, 取得了良好的疗效, 提示硼替佐米对高致敏等待肾移植患者脱敏治疗效果良好, 脱敏持续时间长, 但脱敏治疗对肾移植后急性排斥反应的预防和及其长期疗效需进一步观察。

总之, 硼替佐米对高致敏等待肾移植患者脱敏治疗的效果和既往的研究一样^[22-26], 受限于无对照观察和样本量小, 但实验设计的硼替佐米联合利妥昔单抗和血浆置换三联脱敏方案的初步研究将为以后进一步的深入研究提供基础。

致谢: 该课题得到了南方医科大学珠江医院器官移植科全体医护人员的鼎力配合, 在治疗方案的实施、临床数据的获取方面给予了极大的支持, 在此表示感谢。

作者贡献: 胡建敏和赵明对该文进行实验设计, 郭颖、李民、刘永光负责实施该课题治疗方案, 陈桦进行实验评估和资料收集, 由胡建敏撰写该文, 陈桦、赵明审校, 胡建敏和陈桦对文章负责。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理要求: 参与实验的患病个体对实验过程完全知情同意, 在充分了解本治疗方案的前提下签署“知情同意书”; 干预及治疗方案获医院伦理委员会批准。

作者声明: 文章为原创作品, 数据准确, 内容不涉及泄密, 无一稿两投, 无抄袭, 无内容剽窃, 无作者署名争议, 无与他

人课题以及专利技术的争执, 内容真实, 文责自负。

4 参考文献

- [1] Stegall MD, Gloor JM. et al. Deciphering antibody-mediated rejection: new insights into mechanisms and treatment. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010;15(1):8-10.
- [2] Liu TL, Liu YG, Zhao M, et al. Qiguan Yizhi. 2012;21(2):83-83. 刘天来, 刘永光, 赵明, 等. 血浆置换联合利妥昔单抗治疗肾移植术后抗体介导的排斥反应1例报告并文献复习[J]. *器官移植*, 2012, 21(2):83-86.
- [3] Wahrmann M, Haidinger M, Drach J, et al. Proteasome inhibition for recipient desensitization? A report of two sensitized kidney transplant candidates subjected to bortezomib treatment. *Clin Transpl*. 2009:415-420.
- [4] Walsh RC, Everly JJ, Brailey P, et al. Proteasome inhibitor-based primary therapy for antibody-mediated renal allograft rejection. *Transplantation*. 2010;89(3):277-284.
- [5] Morrow WR, Frazier EA, Mahle WT, et al. Rapid reduction in donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies and reversal of antibody-mediated rejection with bortezomib in pediatric heart transplant patients. *Transplantation*. 2012; 93(3): 319-324.
- [6] Liang Y, Liu HY. Guoji Shuxue ji Xueyexue Zazhi. 2009;3: 262-264. 梁勇, 刘海燕. 硼替佐米在移植抗宿主疾病治疗中的作用[J]. *国际输血及血液学杂志*, 2009, 3:262-264.
- [7] Sun HY, Geng HY, Zeng LY, et al. Zhonghua Qiguan Yizhi Zazhi. 2011;32(1):11-15. 孙海英, 耿华云, 曾令宇, 等. 硼替佐米对小鼠急性移植抗宿主病的抑制作用[J]. *中华器官移植杂志*, 2011, 32(1):11-15.
- [8] Jia BX, Wu JJ, Tian Y. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2009;13(53):10423-10426. 贾保祥, 武俊杰, 田野. 肾移植患者群体反应性抗体水平与移植肾急性排斥的关系[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009, 13(53):10423-10426.
- [9] Yi HP, Yu LX. Guangdong Yixue. 2008;29(10):1727-1728. 易海鹏, 于立新. 肾移植群体反应性抗体检测及其临床意义[J]. *广东医学*, 2008, 29(10):1727-1728.
- [10] Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int*. 2010;77(4):299-311.
- [11] Tovar N, Cibeira MT, Rosiñol L, et al. Bortezomib/dexamethasone followed by autologous stem cell transplantation as front line treatment for light-chain deposition disease. *Eur J Haematol*. 2012;89(4):340-344.
- [12] Adrogué HE, Soltero L, Land GA, et al. Immunoglobulin therapy for plasma cell-rich rejection in the renal allograft. *Transplantation*. 2006;82(4):567-569.
- [13] Perry DK, Burns JM, Pollinger HS, et al. Proteasome inhibition causes apoptosis of normal human plasma cells preventing alloantibody production. *Am J Transplant*. 2009; 9(1):201-209.
- [14] Everly MJ, Everly JJ, Susskind B, et al. Bortezomib provides effective therapy for antibody- and cell-mediated acute rejection. *Transplantation*. 2008;86(12):1754-1761.
- [15] Trivedi HL, Terasaki PI, Feroz A, et al. Abrogation of anti-HLA antibodies via proteasome inhibition. *Transplantation*. 2009; 87(10):1555-1561.

- [16] Idica A, Kaneku H, Everly MJ, et al. Elimination of post-transplant donor-specific HLA antibodies with bortezomib. *Clin Transpl.* 2008;229-239.
- [17] Guthoff M, Schmid-Horch B, Weisel KC, et al. Proteasome inhibition by bortezomib: effect on HLA-antibody levels and specificity in sensitized patients awaiting renal allograft transplantation. *Transpl Immunol.* 2012;26(4):171-175.
- [18] Everly MJ. A summary of bortezomib use in transplantation across 29 centers. *Clin Transpl.* 2009:323-337.
- [19] Wahrman M, Haidinger M, Drach J, et al. Proteasome inhibition for recipient desensitization? A report of two sensitized kidney transplant candidates subjected to bortezomib treatment. *Clin Transpl.* 2009:415-420.
- [20] Walsh RC, Everly JJ, Brailey P, et al. Proteasome inhibitor-based primary therapy for antibody-mediated renal allograft rejection. *Transplantation.* 2010;89(3):277-284.
- [21] Wahrman M, Haidinger M, Körmöczí GF, et al. Effect of the proteasome inhibitor bortezomib on humoral immunity in two presensitized renal transplant candidates. *Transplantation.* 2010;89(11):1385-1390.
- [22] Sureshkumar KK, Hussain SM, Marcus RJ, et al. Proteasome inhibition with bortezomib: an effective therapy for severe antibody mediated rejection after renal transplantation. *Clin Nephrol.* 2012;77(3):246-253.
- [23] Everly MJ, Terasaki PI. The state of therapy for removal of alloantibody producing plasma cells in transplantation. *Semin Immunol.* 2012;24(2):143-147.
- [24] Guthoff M, Schmid-Horch B, Weisel KC, et al. Proteasome inhibition by bortezomib: effect on HLA-antibody levels and specificity in sensitized patients awaiting renal allograft transplantation. *Transpl Immunol.* 2012;26(4):171-175.
- [25] Morrow WR, Frazier EA, Mahle WT, et al. Rapid reduction in donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies and reversal of antibody-mediated rejection with bortezomib in pediatric heart transplant patients. *Transplantation.* 2012; 93(3):319-324.
- [26] Sureshkumar KK, Hussain SM, Marcus RJ, et al. Proteasome inhibition with bortezomib: an effective therapy for severe antibody mediated rejection after renal transplantation. *Clin Nephrol.* 2012;77(3):246-253.