

장기이식에서 면역관용의 감시

경희대학교 의과대학 강동경희대병원 신장내과

문주영 · 이상호

Immunological Tolerance Monitoring in Solid Organ Transplantation

Ju-Young Moon, M.D. and Sang-Ho Lee, M.D.

Department of Nephrology, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea

In organ transplantation, achieving an operational tolerance is the ultimate goal. However, inducing this tolerance with a minimal dose of anti-rejection drugs can only be safely achieved when guided by biomarkers reflecting the immune reactivity in patients. We review recently described biomarkers and assays for the identification of patients for their risk of organ rejection and their suitability for drug weaning. The clinical assessment of tolerance has been attempted with immunological tools, including the analysis of immune cell subsets, regulatory T cells, ELISPOT, and *trans-vivo* delayed-type hypersensitivity assays. These methods are promising tools for diagnosis; however, their ability to determine the presence and persistence of responsiveness to their transplant is not available. As the "omics" technologies advance, comprehensive and high-throughput biomarker studies have become more accessible, more affordable, and more customizable. Validating the use of microarray analysis has important implications for monitoring patients for the development of tolerance following transplantation as well as for determining the mechanisms by which tolerance is induced and maintained. Finally, collaborative efforts are needed to design and perform prospective multicenter trials to validate the identified biomarkers across different laboratories.

Key Words: Transplantation, Immune tolerance, Biological markers

중심 단어: 이식, 면역관용, 생물학적 표지자

서 론

지난 반세기 동안 신장이식과 간이식은 말기신부전과 급, 만성간부전 환자에서 최선의 치료로 자리매김하게 되었다. 또한 면역억제제의 개발은 급성 거부반응의 발생률을 낮추고 이식장기의 단기 생존을 증가에 큰 기여를 담당하였으나 아직 이식장기의 장기 생존율은 크게 향상되지 못한 상태이다. 이는 장기생존에 영향을 미치는 급, 만성 거부반응에 대한 완전한 해결책이 존재하지 못하는 현실에서 다양한 부작용을 가지고 있는 면역억제요법을 평생 지속해야 하기 때문이다.

이식 항원에 대한 면역반응의 기능적 또는 분자생물학

적 반응을 측정하는 면역 감시(immune monitoring)는 급성 거부반응과 면역관용 상태를 사전에 예측함으로써 환자에 따른 맞춤치료에 활용할 수 있을 것이다. 급성 거부반응을 예측하는 여러 방법이 개발되고 소개되고 있지만 면역관용을 예측할 수 있는 효과적인 면역 감시 방법은 아직까지 그 효과가 증명되지는 못한 상태이다(1).

최근에 발전을 거듭하고 있는 면역억제제의 개발에도 불구하고 면역억제제의 장기적인 사용은 약제 독성, 감염, 악성 종양의 발병 위험성 등의 부작용을 피할 수는 없다. 따라서 면역관용은 모든 이식 전문의의 궁극적 목표라 할 수 있다. 면역관용은 임상적으로 두 가지 측면에서의 접근이 가능하다. 첫째는 효과적인 면역관용의 유도 방법을 개발하는 것이며, 둘째는 면역억제치료를 받고 있는 환자에서 관용 상태에 있는 환자를 구별해내는 것이다. 특히 면역관용 상태의 환자를 효과적으로 감시할 수 있다면 선택된 환자들에서 면역억제제를 감량하거나 중단할 수 있을 것이다(2). 또한 면역관용의 감시 방법의 개발은 보다 효과적인 면역관용 유도요법을 개발하는 합

책임저자 : 이상호, 서울시 강동구 동남로 892
경희대학교 강동경희대학교병원 신장내과, 134-727
Tel: 02-440-6119, Fax: 02-440-8150
E-mail: rulale@dreamwiz.com

접수일 : 2012년 12월 4일, 심사일 : 2012년 12월 6일
게재승인일 : 2012년 12월 12일

에 있어서도 유용하게 활용될 수 있을 것이다.

현재까지 면역관용 감시에 활용되거나 제안된 방법은 크게 두 가지 접근으로 나누어 볼 수 있다(1). 첫째는 면역검사법을 이용한 면역관용 감시 방법이다. 하지만 대부분의 방법들이 급성 거부반응의 사전 예측에 어느 정도 유용성이 제시되고 있지만 면역관용 상태의 감시 측면에서는 유용성이 떨어지는 것이 현실이다. 둘째는, 최근 단백질체학 및 전사체학의 발전으로 이식환자의 혈액 및 소변을 이용한 면역관용 바이오마커를 개발하는 노력이 활발히 이루어지고 있다. 본 논평에서는 신장이식과 간이식에서 면역관용을 예측하기 위해 그 동안 연구되었던 면역감시 방법들을 소개하고 향후 임상적 적용을 위한 고려사항을 고찰하고자 한다.

장기이식에서 면역관용과 모니터링

고형 장기 이식에서 외부 장기의 주조직적합복합체(major histocompatibility complex, MHC)에 대한 직, 간접적인 인식은 면역반응을 필연적으로 수반하게 되므로 이식장기의 장기생존을 위해서는 3가지 전략이 가능하다. 첫째 공여자, 수용자 간의 완전한 조직적합성 항원의 일치, 둘째 비특이적 면역억제제의 사용, 마지막이 면역관용의 유도이다.

공여자과 수용자 간의 완전한 조직적합성 항원의 일치는 임상적으로 불가능하고 면역관용 유도 프로토콜은 현재까지 개발 단계에 머물러 있으므로 임상에서는 고형장기 이식에서 비특이적 면역억제제를 사용할 수밖에 없다.

또한 장기 이식은 시행 순간부터 면역학적 손상의 시작을 의미하고 이를 예방하고자 하는 면역억제제의 사용은 약물 부작용의 시작을 동시에 의미하기 때문에 이식장기는 이식 시점부터 지속적인 손상에 노출되게 된다. 따라서 현재 장기이식의 가장 큰 문제는 환자 개개인의 면역반응의 정도에 대한 고려 없이 획일적인 비특이적 면역억제제를 사용함에 있다고 규정지을 수 있다. 따라서 환자의 면역관용 상태를 적절하게 감시할 수 있다면 면역억제요법의 수준을 조절하여 거부반응과 불필요한 면역억제제의 부작용을 예방할 수 있을 것이다.

이식 관용(transplantation tolerance)은 개념적으로 이식장기에 대한 파괴적 면역반응이 선택적으로 소실됨을 뜻한다. 동물 모델, 특히 설치류 모델에서는 이식 관용이 실험적으로 성공하였으며 이를 통해 획득된 이식 관용은 공여자 선택적이며 단지 이식장기에 대한 면역반응의 실패가 아닌, 보다 선택적으로 면역반응이 일어나지 않게 하는 활동적 과정으로서, 다양한 기전이 작용한다는 사실

들이 밝혀지고 있다(3). 반면에 영장류 실험에서는 개념적 이식 관용이 아직 성공하지 못하였고 임상적으로 면역억제제를 사용하지 않고도 의미 있는 이식장기의 손상 증거 없이 장기간의 생존을 유지하는 상태, 즉 operational tolerance 상태의 환자를 우연히 발견하는 정도에 그치고 있다(4).

이러한 operational tolerance는 다른 병적 상황에 따라 의사가 의도적으로 또는 환자가 자의적으로 면역억제제를 중단하는 경우에만 발견되므로 임상에서는 아직 활용되기 힘든 상태이다.

이러한 배경에서 1999년 미국 보건기구가 주축이 되어 Immune Tolerance Network가 결성되었으며 이후 임상 이식 분야에서 operational tolerance를 유도하고 이를 효과적으로 감시하고자 하는 시범 연구들이 간 및 신장 이식 분야에서 활발히 진행되기 시작하였다.

면역관용유도 연구로는 신장이식 분야에서는 mixed chimerism을 이용한 방법, Campath-1H, tacrolimus, sirolimus 복합 면역억제제 사용, 공여자 줄기세포 주입법, LEA29Y 이용 등이 연구되었다(4). 간이식 분야에서는 비교적 operational tolerance의 유도가 용이하여 거부반응의 위험도가 적을 것으로 예상되면서 동시에 약제의 부작용이 문제가 되는 C형 간염 환자를 주로 대상으로 하였고, 소아 환자에서는 경험적 시도 또는 Campath-1H 유도법 등이 주로 시도되었다.

이러한 임상적 면역관용 유도를 위한 지속적인 노력은 또 다른 큰 숙제를 동시에 남기게 되었다. 바로 면역관용이 이미 유도된 환자를 감별해내고 또 유도 가능성이 있는 환자를 선별하는 방법의 개발이 면역관용의 임상 적용을 위해 선행되어야 한다는 점이다. 따라서 효과적인 면역관용의 감시 방법의 개발은 보다 효과적인 면역관용 유도요법의 개발에 있어서도 유용하게 활용될 수 있을 것이다.

면역관용의 면역학적 감시

면역학적 감시의 이해를 돕기 위해 Table 1에 이식 면역에 관여하는 면역세포의 종류와 각각의 기능에 대한 전반적 개괄을 기술하였다(5,6). 이 같은 면역세포의 수와 기능을 분석함으로써 장기이식 환자의 장, 단기 예후를 평가하고자 하는 노력은 현재까지 진행된 임상 이식과 역사를 같이 한다. 각각의 선천면역과 적응면역에 작용하는 면역세포들은 면역 활성화 및 염증 유도 작용 외에 면역조절에도 동시에 관여하고 있음이 역시 잘 알려져 있다. 게다가 이들 면역세포의 절대 또는 상대적인 수가

Table 1. Overview on immune cells and respective functions

	Innate		Adaptive	
	Dendritic cells	NK cells	T cells	B cells
Regulatory subpopulation	Lin ⁻ , CD123 ⁺ , HLA ⁻ DR ⁺ plasmacytoid DCs	CD56 ^{bright} CD16 ⁻ cytokine producing NKs	CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ^{low} Tregs	CD27-IgM ⁺ /IgD ⁺ naïve B cells
Inflammatory subpopulation	Lin ⁻ , CD11c ⁺ , BDCA1 ⁺ myeloid DCs	CD56 ^{dim} CD16 ⁺ cytotoxic NKs	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ CDRA/RO ⁺ CCR7 ⁻ T _{eff}	CD27 ⁺⁺ , CD38 ⁺⁺ plasma cells
Regulatory function	Type I IFN, IL27, IL10	Kill APC, T _{eff} TGF β , IL-10	TGF β , IL-10	IL-10
Inflammatory function	IL-12, 23, TNF- α , IL-6	Kill tissue IFN- γ	IFN- γ , IL-17	Anti-donor Ab

Adapted from Fig. 1 of reference [6].

Table 2. Immune tolerance monitoring assay

Donor Ag specific assay
Mixed lymphocyte reactiona
ELISPOT
Tetramer staining
<i>Trans-vivo</i> delayed-type hypersensitivity (DTH) assay
Anti-HLA Ab monitoring
Non-specific assay
TCR repertoire
Treg monitoring
Dendritic cell subset monitoring
ImmuKnow assay
Peripheral blood gene expression assay
Urine proteomic assay
Histopathology

변화 없다 하더라도 공여자 항원에 대한 세포의 활성 및 사이토카인 분비능은 크게 달라질 수 있어 면역검사법을 이용한 면역관용의 감시는 해석에 주의를 요한다(6).

현재까지 면역관용 감시에 활용되거나 제안된 면역학적 검사 방법은 역시 크게 두 가지 접근으로 나누어 볼 수 있다. 첫째는 공여자 항원에 특이적 면역반응을 실험실 또는 동물 모델을 이용하여 직간접적으로 측정하는 방법으로 mixed lymphocyte reaction을 이용한 방법, ELISPOT (single cell enzyme linked immunosorbent assay), *trans-vivo* DTH 분석, hematopoietic chimerism 분석 등이 이에 속한다(1,6). 둘째는 공여 항원 비특이적 면역관용 감시방법이며 CD30을 포함한 각종 soluble marker의 측정법, immuknow 측정법, 말초혈액 T cell (Treg) 분석법 또는 관해 유도 dendritic cell 분석법 등이 이에 속한다(1).

하지만 대부분의 방법들이 급성 거부반응의 사전 예측

에 어느 정도 유용성이 제시되고 있지만 면역관용 상태의 감시 측면에서는 유용성이 떨어지는 것이 현실이다. Table 2에는 면역관용 감시에 활용 가능한 주요 면역 감시법들을 기술하였다.

공여자와 수용자 간의 면역 반응 감시의 가장 기초적인 방법은 mixed lymphocyte reaction을 이용하는 것이다(1). 이는 공여자와 수용자 사이의 MHC class II의 차이에 의한 면역반응을 알아보는 방법으로 임상에 적용성을 높이기 위해 표적 세포에 Cr51 또는 CFSE를 표지하여 보다 정량적 분석을 가능하게 하고 수용자의 림프구의 농도를 다양한 분획을 주는 희석법도 개발이 되었다. 하지만 이러한 mixed lymphocyte reaction을 기초로 개발된 면역감시 방법은 naïve 또는 memory T 림프구 간의 역할을 감별할 수 없으며 원론적으로 항원 인식과정의 direct pathway에 대한 반응을 검출할 수밖에 없고 실제 *in vivo*의 이식장기에 미치는 영향을 예측할 수 없는 단점들을 가지고 있어 면역관용 감시에서 유용성이 떨어진다.

반면에 ELISPOT은 공여자의 항원에 대한 활성 또는 memory T 림프구 반응으로 분비되는 사이토카인을 정량적으로 분석함으로써 민감도와 재현성이 높고 조합에 따라 indirect pathway에 대한 분석이 가능하므로(7) 급성 거부반응의 예측뿐만 아니라 면역관용 감시에 활용될 가능성이 있다. 향후 면역관용 감시에서 ELISPOT의 유용성에 대한 보다 많은 연구가 필요한 상황이다.

In vivo 실험을 이용한 *trans-vivo* delayed-type hypersensitivity (DTH) assay 역시 공여자 항원에 대한 수용자의 면역 반응 체계를 regulator 및 sensitized 표현형으로 구분할 수 있다. 공여자 특이 tolerance 발생의 진단에 타 면역검사법에 비해 이론적으로 우월하고 이 같은 분석 결과를 통해 면역억제제 감량을 시도하여 효과를 제

시한 연구결과도 보고되었지만(8), 정량화 및 재현성에 한계를 보이며 실제 면역관용 환자를 대상으로 그 유용성이 증명되지는 못한 상태이다.

공여자 항원 비특이적 면역감시법으로는 Treg monitoring과 ImmuKnow assay가 대표적 방법들이다. 고전적 개념상 Treg은 면역관용 유도 및 유지에 핵심 역할을 담당하므로 이식 환자의 말초혈액에서 $CD4^+CD25^{high}$, FOXP3 발현 양상을 모니터링하여 면역관용상태를 파악하고자 하는 노력이 주로 시도되었다(9). 하지만 연구결과들에서 비록 관용환자들의 말초혈액에서 Treg의 분포는 만성거부반응 환자보다는 증가되어 있지만 안정된 면역억제요법을 받고 있는 환자와는 큰 차이가 없어 임상 활용에 유용성은 없는 상태이다(1,6).

ImmuKnow assay법은 면역세포($CD4^+$) 내 adenosine 5-triphosphate 양을 phytohemagglutinin 자극 후 직접 측정하는 방법으로 환자의 $CD4^+$ 에 대한 면역억제 정도를 파악하는 데 유용하며(10) 미국 FDA의 승인도 받은 상태이다. 하지만 Immunknow assay는 장기간 반복 측정을 통한 상대적 변화량이 임상적으로 유용하고 특히 면역관용 상태의 예측에 대해서는 연구된 바가 없다.

Omics를 이용한 면역관용의 감시

장기이식은 개념적으로 수용자와 다른 공여자의 genome을 이식하는 genome 이식으로 규정할 수 있다. 따라서 공여자와 수용자의 면역 또는 비면역계의 다양한 유전자의 다형성이 이식장기의 장기생존 또는 관용 유도에 영향을 미칠 수 있다. 또한 이식 후 면역반응과 다양한 원인에 의한 장기의 손상은 조직 및 말초혈액의 전사체나 단백질에 영향을 미칠 수 있으며 이는 진단적으로 활용이 역시 가능하다(11).

이식 분야에서 임상 양상에 따른 유전적 소인을 분석하려는 노력은 지난 수십 년간 많은 연구자에 의해 시도되었으나 일부 약물 유전체학에 미치는 효과를 제외하고 그 결과는 만족스럽지 않으며(12) 더구나 면역관용에 영향을 미치는 유전자 변이는 아직 보고되지 못한 상태이다.

면역관용 측면에서 가장 활발히 연구되고 있는 genome 연구 분야는 전사체학이다. 실제로 환자 조직에서의 전사체의 특성 분석은 임상적으로 단일 질병, 심지어 병리학적으로도 단일 질병으로 규명된 질환이라 하더라도 병태생리학적 차이를 보이는 특정 세부 질병군으로 구별하는 데 유용하게 활용되고 있다(13). 이 같은 배경에서 말초혈액 백혈구의 전사체를 분석하여 이식환자의 면역반응상태를 알아보고자 하는 연구들이 최근 10년간 활

발히 진행되었다. 대표적인 결과가 심장이식 환자의 말초혈액 전사체를 분석하여 급성거부반응을 진단하는 Allomap 진단법이며(14), 2008년 미국 FDA의 승인을 받았다.

신장이식에서 처음 말초 전사체 분석을 통한 관용 유도 환자를 구별하고자 하는 노력은 Brouard 등(15)에 의해 처음 보고되었다. 이들은 원저에서 면역관용을 보이는 신장이식 환자의 말초혈액에서 TGF- β 관련 전사체의 발현이 증가되었다고 주장하였으나 이후 후향적 분석에서 B 림프구 관련 유전자들이 주로 면역관용 환자에서 증가되어 있음이 밝혀졌다. 2009년 미국의 Immune Tolerance Network 그룹과(16) 유럽의 Reprogramming the Immune System for the Establishment of Tolerance (RISET) 연구진에 의해(17) 신장이식 관용 환자의 말초 혈액에서 B 림프구 전사체의 발현이 증가되어 있음이 보고되면서 신장이식 면역관용에 B 림프구의 역할이 주목 받게 되었다.

반면에 간이식 분야에서는 2008년 Martínez-Llordella 등(18)이 간이식 관용 환자의 말초혈액에 natural killer 세포와 $\gamma\delta$ T 림프구 관련 전사체의 발현이 증가되어 있다고 보고하였다. 이는 면역관용에 관여하는 병태생리기전과 말초전사체 바이오마커가 이식장기에 따라 다를 수 있음을 시사하는 것이다. Lozano 등(19)은 신장과 간이식 환자를 동시에 말초혈액 전사체 분석을 통해 신장이식은 B 림프구 관련 전사체, 간이식 관용은 natural killer 세포 관련 전사체가 주로 관여함을 역시 증명하였다. 한편, Li 등(20)은 성인뿐 아니라 소아 간이식에서도 natural killer 세포 관련 전사체가 관용 환자에서 증가되어 있음을 보고하였다. 이 같은 연구결과들은 면역관용이 이식장기에 따라 발생 기전이 차이가 있음을 시사함과 동시에 면역관용을 감시하고자 하는 노력이 관용 유도의 새로운 기전을 규명하는 데 유용하게 활용될 수도 있음을 보여준다.

아직 이식 관용 환자에서 관용 특이 단백질을 규명하는 연구는 없는 상태이다. 하지만 단백질 바이오마커, 특히 소변 단백체학을 이용한 면역 감시 연구 역시 활발히 진행되고 있어(21) 가까운 시일에 이식 관용의 진단적 감시에 활용 가능한 단백질이 규명될 것으로 기대되고 있다.

결론

공여자 특이 또는 비특이적 면역반응 검사법을 이용한 대부분의 연구들은 급성 거부반응의 사전 예측에 어느 정도 유용성이 제시되었지만 면역관용 상태의 감시 측면에서는 유용성이 입증되지 못한 것이 현실이다. 하지만 최근 단백체학 및 전사체학의 발전으로 이식환자의 혈액

및 소변을 이용한 면역관용 바이오마커를 개발하는 노력이 활발히 이루어지고 있다. 특히 microarray를 이용한 말초혈액 전사체 분석은 면역관용 바이오마커의 개발에 국한되지 않고 면역관용의 발생 기전을 이해하는 데 새로운 단서를 제공하고 있으며 장기별로 면역관용의 발생 기전에 차이가 있음을 시사하고 있다. 새롭게 발견된 면역관용 바이오마커들이 임상에 적용되기 위해서는 전향적 연구들 통해 바이오마커의 유용성이 먼저 증명되어야 하며 면역관용에 미치는 병태생리학적 기전을 밝히고자 하는 노력이 우선되어야 할 것이다.

REFERENCES

- 1) Truong DQ, Bourdeaux C, Wieërs G, Saussoy P, Latinne D, Reding R. The immunological monitoring of kidney and liver transplants in adult and pediatric recipients. *Transpl Immunol* 2009;22:18-27.
- 2) Londoño MC, Danger R, Giral M, Souillou JP, Sánchez-Fueyo A, Brouard S. A need for biomarkers of operational tolerance in liver and kidney transplantation. *Am J Transplant* 2012;12:1370-7.
- 3) Sánchez-Fueyo A, Strom TB. Immunologic basis of graft rejection and tolerance following transplantation of liver or other solid organs. *Gastroenterology* 2011;140:51-64.
- 4) Bishop GA, Ierino FL, Sharland AF, Hall BM, Alexander SI, Sandrin MS, et al. Approaching the promise of operational tolerance in clinical transplantation. *Transplantation* 2011;91:1065-74.
- 5) Wood KJ, Bushell A, Hester J. Regulatory immune cells in transplantation. *Nat Rev Immunol* 2012;12:417-30.
- 6) Sawitzki B, Schlickeiser S, Reinke P, Volk HD. Monitoring tolerance and rejection in organ transplant recipients. *Biomarkers* 2011;16 Suppl 1:S42-50.
- 7) Cox JH, Ferrari G, Janetzki S. Measurement of cytokine release at the single cell level using the ELISPOT assay. *Methods* 2006;38:274-82.
- 8) Warnecke G, Chapman SJ, Bushell A, Hernandez-Fuentes M, Wood KJ. Dependency of the trans vivo delayed type hypersensitivity response on the action of regulatory T cells: implications for monitoring transplant tolerance. *Transplantation* 2007;84:392-9.
- 9) Louis S, Braudeau C, Giral M, Dupont A, Moizant F, Robillard N, et al. Contrasting CD25hiCD4+T cells/FOXP3 patterns in chronic rejection and operational drug-free tolerance. *Transplantation* 2006;81:398-407.
- 10) Pacheco-Silva A. Immune function, as assessed by the ImmunoKnow assay, correlates with clinical outcomes in transplant recipients. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:196-7.
- 11) Roedder S, Gao X, Sarwal MM. The pits and pearls in translating operational tolerance biomarkers into clinical practice. *Curr Opin Organ Transplant* 2012;17:655-62.
- 12) Pallet N, Thervet E. The genetics of kidney transplantation. *Hum Genet* 2012;131:317-23.
- 13) Sarwal M, Chua MS, Kambham N, Hsieh SC, Satterwhite T, Masek M, et al. Molecular heterogeneity in acute renal allograft rejection identified by DNA microarray profiling. *N Engl J Med* 2003;349:125-38.
- 14) Patel JK, Kobashigawa JA. Should we be doing routine biopsy after heart transplantation in a new era of anti-rejection? *Curr Opin Cardiol* 2006;21:127-31.
- 15) Brouard S, Mansfield E, Braud C, Li L, Giral M, Hsieh SC, et al. Identification of a peripheral blood transcriptional biomarker panel associated with operational renal allograft tolerance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:15448-53.
- 16) Newell KA, Asare A, Kirk AD, Gisler TD, Bourcier K, Suthanthiran M, et al. Identification of a B cell signature associated with renal transplant tolerance in humans. *J Clin Invest* 2010;120:1836-47.
- 17) Sagoo P, Perucha E, Sawitzki B, Tomiuk S, Stephens DA, Miquieu P, et al. Development of a cross-platform biomarker signature to detect renal transplant tolerance in humans. *J Clin Invest* 2010;120:1848-61.
- 18) Martínez-Llordella M, Lozano JJ, Puig-Pey I, Orlando G, Tisone G, Lerut J, et al. Using transcriptional profiling to develop a diagnostic test of operational tolerance in liver transplant recipients. *J Clin Invest* 2008;118:2845-57.
- 19) Lozano JJ, Pallier A, Martinez-Llordella M, Danger R, López M, Giral M, et al. Comparison of transcriptional and blood cell-phenotypic markers between operationally tolerant liver and kidney recipients. *Am J Transplant* 2011;11:1916-26.
- 20) Li L, Wozniak LJ, Rodder S, Heish S, Talisetti A, Wang Q, et al. A common peripheral blood gene set for diagnosis of operational tolerance in pediatric and adult liver transplantation. *Am J Transplant* 2012;12:1218-28.
- 21) Sigdel TK, Lee S, Sarwal MM. Profiling the proteome in renal transplantation. *Proteomics Clin Appl* 2011;5:269-80.