

새로운 면역억제제의 임상적 경험 - Tacrolimus와 Mycophenolate Mofetil -

계명대학교 의과대학 내과학교실

박 성 배

서 론

1954년 Murray 등에 의해서 최초로 성공적인 신이식이 시행되었으며, 거부반응의 장벽 제거를 위해서 1959년 azathioprine이 개발된 이후에 본격적인 장기이식의 시대가 열렸다. 1976년 Borel이 개발한 cyclosporine을 장기이식에 Calne 등이 임상응용을 하여서 장기 이식분야에 지대한 공헌을 하였다. 그 이전의 azathioprine시대의 성적을 월등히 상회하여 장기이식을 일반적인 의료분야로 정착 시켰다. Cyclosporine은 장기이식 후 안심하고 보편적으로 사용할 수 있게 되었다. Cyclosporine은 안전하고 유효한 약제이지만, 신독성과 같은 일부의 부작용 문제가 있었다. 다른 한편으로는 신이식 후 발생하는 재발성 사구체신질환과 만성 거부반응 등의 다양한 문제들을 함께 해결하기 위해서 새로운 면역억제제를 찾기 위한 많은 노력들을 하였다. 그중에서 최근에 개발된 새로운 형태의 면역억제제중에서, 이미 국내에서도 실제 임상에 사용되기 시작한 Tacrolimus(FK 506)와 Mycophenolate Mofetil에 대한 임상적 경험에 대해서 고찰하고자 한다.

1. Tacrolimus

1982년 경부터 후지사과 제약 소속의 Tsukuba 탐색연구소 Goto와 Kino 등이 미생물 산생물에서 새로운 면역억제제를 찾기 위한 연구를 시작하여 1984년 3월 Tsukuba 산록에서 채취한 토양에서 분리한 방선균의 배양액 *Streptomyces tsukubaensis* No. 9993의 발효배지 중에서 FK 506을 발견 하였다. 1985년에 시험관 및 실험동물에서 면역억제효과를 확인 하였으며, 1987년 입체구조를 확인 후에 임상시험을 개시하였다¹⁾. 1989년 Starzl 등²⁾ 이 간이

식, 신이식의 임상적 사용을 개시 하였다.

Tacrolimus의 T세포 활성을 억제하는 면역억제 활성도는 cyclosporine에 비해서 약 100배 정도 강력하다. 다양한 실험 동물모델에서 이식장기 거부반응 방지를 위해서는 cyclosporine 보다 10-100배 낮은 용량으로 가능하였다³⁾. Tacrolimus는 일차적으로 장기이식 치료에 사용되어지며, 또한 자가면역성 질환 치료에도 사용이 가능하다.

Cyclosporine과는 전혀 다른 구조를 지니지만, tacrolimus는 현재 비슷한 성질의 면역억제효과를 가지고 있는 것으로 생각된다. Tacrolimus는 일차적으로 이식장기 거부와 관련된 세포독성 임파구의 형성을 억제 한다. 분자단계에서 거부반응 방지 효과는 세포간 축적 물질에 관련이 있는 세포형질성 단백질(FKBP-12)에 결합에 의해서 나타난다⁴⁾. 이 FKBP-12-tacrolimus 복합체는 특이적 및 경쟁적으로 calcineurin에 결합하여서 그 활성을 억제 한다. 이것이 칼슘 의존성 T세포 신호전달 경로의 억제의 원인이 되어 분리되어 있는 lymphokine 유전자의 전사를 방지한다. 이 결과 tacrolimus는 T세포 활성화와 T-helper 세포 의존성 B세포 증식을 방지 한다^{4,5)}. 아직도 작용기전에 대한 연구는 계속 진행중이며, FKBP-12는 또한 TGF- β type I receptor 와 결합하여 TGF- β family ligand들의 전달신호 경로를 차단하는 것으로 알려져 있다⁶⁾.

Tacrolimus는 macrolide lactone 구조를 가지고 있고 일차적으로 공장과 십이지장에서 빠르게 흡수 되고, 경구 흡수율은 매우 다양하다(10-50%). 특히 음식물 섭취에 많은 영향을 받으므로, 약제 복용은 식사 1시간 전 혹은 식 후 2-3시간 후에 해야 한다. 일부 환자간에 경구흡수율 차이가 많이 나므로 혈중 trough 농도치를 반드시 측정해야되며, 특히 투석초기에는 매우 중요하다. 혈중 반감기는 12시간으로 주

로 간에서 대사되므로 간기능장애가 있는 경우에는 증가 되어진다. 간기능장애 있는 경우에는 혈중농도 증가 방지를 위해서 감량투여가 필요하다. 신기능장애가 있는 환자에서는 용량조절이 필요하다.

Tacrolimus의 신이식에 대한 일차적인 면역억제 치료에 대한 예비연구들이 유럽, 미국 및 일본에서 시행 되었고, 이 중 일부는 표준적인 cyclosporine 면역억제치료와 비교되었다. 첫 예비연구는 일본에서 시행되어 이식 후 첫 12주 동안 각각 54.3, 63.8%에서 급성 거부반응 없이 지냈다^{7,8}. 미국에서 처음으로 두 개의 비교연구가 시행되었다^{9,10}. 첫 번째 연구에서는 tacrolimus가 cyclosporine보다 급성 거부반응 방지에 월등히 우수하며, 환자 생존율(96, 89%)과 이식신 생존율(82, 79%)로 효과적이었다. 그러나 약제 병용치료에서는 의미있는 차이를 관찰하지 못했다. 또한 tacrolimus의 trough 농도치와 효능의 최대화 및 독성의 최소화를 위한 6주간의 미국내 연구가 130명의 신이식 환자에서 시행되었다¹¹. 그 결과 tacrolimus가 cyclosporine과 비교하여 급성 거부반응 발생빈도가 의미있게 낮았다(14, 32%; $p=0.048$). 하지만 높은 tacrolimus의 혈중농도로 인한 부작용 발생으로 투여용량의 감소를 해야 했다. 결과적으로 tacrolimus의 위험과 이익 비율을 적정화 할 수 있는 유지 혈중농도 범위는 5-15ng/ml로 결정되었다. 6주간 유럽 다기관 공동연구에서 tacrolimus 치료군이 cyclosporine군에 비해서 급성 거부반응 발생 빈도를 감소시켰다(19.4, 31.3%)¹². 이 연구에서 Tacrolimus의 초기에 일일 용량을 0.30mg/kg로 투여하고 점차적으로 혈중 trough 농도치가 10-20ng/ml가 되도록 조정하였다.

예비연구에서 추천된 용량과 관찰된 효과를 배경으로 유럽과 미국에서 12개월 동안 다기관 및 평행된 환자군에서 연구를 시행하였다. 유럽연구¹³에서는 7개국 15개 연구센터가 참가하여 448명의 신이식 환자를 대상으로 하였다. Tacrolimus의 평균 초기용량은 0.26mg/kg를 투여 하였고, cyclosporine은 6.9mg/kg였다. 혈중 trough 농도치는 각각 10-20, 100-300ng/ml를 초기 3개월간 유지 하였다. 3개월에서 12개월까지는 목표 trough 농도치를 5-15, 100-150ng/ml로 유지 하였다. 미국 연구¹⁴에서 Tacrolimus의 평균 초기용량은 0.2mg/kg를 투여하였고, 혈중 tacrolimus trough 농도치는 각각 10-25ng/ml으로

처음 3개월 동안 유지 하였다. Cyclosporine은 9.2mg/kg였으며, 모든 환자들이 항입파구 유도치료, azathioprine 및 스테로이드를 투여하였다. 유럽 및 미국공동연구 모두에서 tacrolimus 치료가 신생검 확인된 급성거부반응의 발생빈도를 현저히 감소시켰다. 유럽연구에서는 tacrolimus 치료군에서 스테로이드저항성 거부반응이 현저히 적었다. 환자 및 이식신 생존율은 차이가 없으나, 미국공동연구에서 tacrolimus 치료군에서 이식신 부전이 적었다(4.9, 9.2%). 결론적으로 예비 연구 및 다기관 공동연구에서 tacrolimus 치료군이 cyclosporine 치료군에 비해서 급성거부반응 발생빈도 낮았으나, 환자 및 이식신 생존율에는 차이가 없었다.

급성 거부반응 치료를 위해서 고용량 스테로이드치료, ALG, ATG, 및 OKT3 치료 등이 알려져 있으나, 일부 환자에서는 치료에 반응하지 않는다. 최근에 여러연구에서 tacrolimus가 종래의 면역억제제에 불응성인 급성거부반응에 효과적으로 치료될 수 있다는 사실이 보고 되었다^{15,16}. 77명의 신이식환자에서 이식신 구조(rescue)를 시도하기 위해서 cyclosporine 치료에서 tacrolimus로 전환한 결과에서 tacrolimus 치료로 성공적으로 74%(57명)의 환자에서 성공적이었고, 심한 거부반응으로 혈액투석 치료를 하던 환자 18명 중에서 절반정도가 성공적으로 구조되었다¹⁶. 다른 연구에서도 비슷한 결과로 82-85%에서 반응이 있었다^{17,18}. 이들 환자 대부분이 고용량 스테로이드 혹은 OKT3 등으로 치료를 하였으나, 지속적인 저항을 보여서 단순히 tacrolimus 치료로 전환하였다. 이들 결과로 tacrolimus는 스테로이드 저항성 거부반응을 경험한 환자에서 OKT3를 대체할 수 있는 가치있는 방법으로 생각 되어진다.

초기 단계연구의 tacrolimus의 고용량 및 높은 목표 trough 농도치에도 불구하고 cyclosporine 치료에 비해서 부작용 측면에서도 많은 장점이 있었다. Tacrolimus 치료 환자에서는 cyclosporine 치료에서 볼 수 있었던 여드름, 치은증식, 다모증 등이 전혀 없었다^{13,14,19}. Cyclosporine 치료와 비교하여 혈청 콜레스테롤치와 전신혈압이 낮았다($p=0.03$)¹⁴. 유럽공동연구에서 신발생 인슐린의존성 당뇨병이 cyclosporine 치료군에서는 2.2%에 비해서 tacrolimus 치료군에서는 8.3%로 진단되었다($p<0.01$)¹³.

유럽과 미국의 다기관 공동연구에서 tacrolimus는

환자 및 이식신생존율이 cyclosporine과 동등한 효과적인 일차성 면역억제제로 평가 되었다. 특히 이들 연구에서 이식신의 급성거부반응이 tacrolimus 치료군에서 의미있게 감소 되었고, 스테로이드 혹은 OKT 3 치료에 저항하는 급성거부 반응에도 효과적임이 알려졌다. 하지만 tacrolimus 역시 신독성, 신경독성 및 당뇨병발생 등의 합병증을 지니고 있어서, 앞으로 신이식 환자에서 tacrolimus 사용에 있어서 용량결정에 대한 더 많은 임상적 경험을 요구 하고 있다.

2. Mycophenolate Mofetil(MMF)

Mycophenolate Mofetil은 mycophenolic acid (MPA)의 활동성 유도체이다. MPA는 지난 세기말에 *Penicillium*에서 처음으로 분리 되었다. MPA는 당초에는 항진균과 항생제로 연구 되었으나, 점차적으로 항바이러스, 항종양 및 면역억제효과가 발견 되었다²⁰. 1970년대에 MPA는 불용성 건선과 진행성 종양치료에 사용되었다²¹⁻²⁴. MPA가 purine 대사계의 DNA 합성을 억제하므로 T와 B 임파구의 증식을 선택적으로 억제하여 면역억제효과를 나타낸다. MPA가 장기이식 후의 면역억제제로써 새로운 관심이 Allison과 동료연구자들에 의해서 일어났다^{25, 26}. 1990년 Hao 등²⁷이 실험동물에서 RS-61443의 면역억제효과를 확인하였으며, 미국 Syntex Research의 임상의학 연구소에서 장기이식에 대한 RS-61443의 연구가 계속 진행 되었다.

MMF는 MPA의 morpholinoethyl ester이며 활동성 합성MPA로 두배의 생체적합성을 지니고 있다²⁸. MMF는 빠르게 위장관에서 흡수되어서 간장에서 일차적으로 ester 가수분해되어 MPA로 전환된다. MPA는 간장에서 활용되어 불활성 mycophenolic acid glucuronide 되어 담즙을 통해서 광범위한 장간순환이 일어난다. MPA glucuronide는 세포간 효소 β -glucuronidase에 의해서 free MPA로 환원 된다. MPA의 최고 혈장 농도치는 경구섭취 후 1시간 이내 일어나며, 두 번째 혈장내 최고치는 장간순환에 의해서 6-8 시간후에 일어난다. 24시간 이내에 MPA glucuronide의 90%가 소변과 대변을 통해서 배설 된다^{28, 29}.

작용기전은 cyclosporine과 tacrolimus와는 다르게 T 임파구에 의한 cytokine합성 억제에 의해서 항원출현에 대한 임파구의 초기단계 반응을 방해한다.

작용기전의 다른 방식은 cyclosporin 혹은 tacrolimus와 병용투여를 할 수 있는 이론적 근거가 된다. MPA는 inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH)와 guanylate synthetase의 비경쟁적 및 가역적 억제제이다. 이 효소들은 신발생 purine합성 경로에서 주요 역할을 한다. 이들 효소억제는 세포간 GTP 및 deoxy-GTP를 감소시킨다³⁰. 임파구에서 purine 합성은 일차적으로 신생경로에 달려 있다. 이 결핍으로 T 및 B 임파구 모두 세포사이클의 S단계에 고착시켜서 증식하지 못하게 한다. 임파구와 달리 다른 세포들은 purine 합성이 신생경로 뿐만 아니라 구제경로를 통해 purine 염기의 인산화와 재순환이 가능하다. 그러므로 MMF의 항증식작용은 임파구에만 특이적이다. 또 다른 이유는 IMPDH의 type II isoform이 증식하는 임파구에 풍부하다. 대부분 다른 세포들은 type I isoform으로 발현되므로, 임파구가 MPA에 의해서 4배나 더 민감하게 억제 된다³¹. GTP의 감소는 임파구의 증식을 억제할 뿐만 아니라 일부 부착분자로 작용하는 fucose와 mannose가 glycoprotein으로 전환을 억제 한다³². 이 기전에 의해서 MPA가 혈관성 장기이식거부반응에 염증부위로 임파구와 단핵구가 이동하는 것을 방지 한다³². 이 결과로 MMF가 치료에 저항하는 거부반응 위한 구조(rescue)치료에 효과적임이 설명 되어진다. 특히 MMF는 임상적으로 인간 평활근육세포, 섬유아세포 및 내피세포증식을 억제 하므로 만성 이식장기 동맥 병증 발생방지에 중요한 역할을 한다³².

MMF의 신이식 후 지속적인 면역억제 치료 효과를 분석 확인하기 위해서 3개 프로그램의 다국적 다기관 공동연구를 1,500명의 환자를 대상으로 시행하였으며, cyclosporine과 스테로이드를 함께 사체 신이식군에 투여하였다³³⁻³⁵. 유럽 공동연구에서는 대조군으로 cyclosporine, 스테로이드 및 위약을 투여하였고, 미국 및 삼대륙 공동연구군에서는 cyclosporine, azathioprine 및 스테로이드를 투여하였다. 미국 공동연구에서는 모든 환자에게 유도치료로 ATG를 투여하였고, 3개 프로그램 모든 환자에서 MMF의 하루 투여량은 2 혹은 3g으로 사용하였다. 모든 결과에서 MMF는 초기 급성거부반응 발생빈도를 20% 가량 감소시켰다. MMF는 cyclosporine 혹은 tacrolimus와 비교하여 신독성이 없으며, 또한 MMF 치료군에서 혈청 크레아티닌치가 낮게 유지되었다. 부작용

용은 주로 위장관, 혈액학적 및 감염에 대한 것이었다. 위장의 불내성은 최소한 3g이었다. 설사 및 복통이 가장 흔한 위장관 부작용이었다. MMF가 임파구 선택성이지만 유럽 공동연구에서 백혈구감소증과 혈소판감소증이 관찰되었다. 감염성 질환에서는 대조군과 큰차이가 없었으나, 흥미 있는 사실이 대조군에서 *Pneumocystis carinii* 감염이 1-2.4%인 반면에 MMF 치료군에서는 전혀 없었던 것으로 봐서 MMF가 *Pneumocystis carinii* 감염에 대해서 보호 작용이 있는 것 같다.

다기관 공동 예비연구에서 ALG 혹은 OKT3 치료에 반응하지 않는 75명의 신생검으로 확진된 급성 세포성 거부반응을 2-3g의 MMF로 치료 하였다³⁶⁾. 이 중 52 혹은 69%에서 성공적인 구조(rescue) 치료가 가능하였다. 보다 최근에 다기관 공동으로 6개월간 MMF와 고용량 스테로이드와 비교하여서, MMF 치료군에서 이식신 상실과 사망을 45% 감소시켰으며, MMF 치료 후에 연이은 거부반응이 현저하게 줄었다³⁷⁾. 다발성 거부반응은 나중에 이식신 상실과 만성거부반응의 주요 위험요소가 된다. 전체적으로 MMF가 초기 급성거부반응에 미치는 영향이 매우 의미있지만, 재발성 거부반응에 미치는 영향은 더욱 더 인상적이다. 유럽 공동연구에서 2과 3g MMF 치료군에서 대조군의 18% 비해서 각각 3와 2.5%로 다발성 거부반응 발생빈도의 감소를 볼 수 있었다³³⁾. 미국 공동연구에서도 다발성 거부반응이 대조군이 21%인데 비해서 2g과 3g MMF 치료군에서는 각각 9%와 3.6%로 다발성 거부반응 발생빈도의 감소를 볼 수 있었다³⁴⁾. 그러므로 MMF는 재발성 급성거부반응 발생의 빈도를 줄일 수 있을 뿐만 아니라, 나중의 만성거부반응 발생에도 유의한 영향을 미친다. 이는 만성거부반응의 증식성 동맥병증의 핵심 병인적 기전의 하나인 신생혈관내막의 평활근육세포 증식에 있다. MMF가 cyclosporine에 비해서 도달할 수 있는 MMF농도에서 인간 동맥 평활근육세포 배양을 억제 할 수 있다³²⁾. 또한 만성거부반응에서 순환 항내피세포 항체의 잠재적인 역할이 알려지므로, MPA가 B 임파구를 억제 가능하므로 새로운 연구분야로 대두 되고 있다. 최근 일부연구에서 MMF가 T 세포 뿐만 아니라 B 세포 활동을 억제할 수 있으므로 cyclosporine 과는 달리 신이식 환자에서 재발성 사구체신염 발생을 억제할 수 있는 가능성을 시사하고

있다. Norwack 등은 42세의 신이식 환자에서 재발성 IgA 신증을 MMF 치료로 임상경과를 안정화 시켰다고 보고 하였다³⁸⁾.

장기이식 환자에서 중양성 질환이 발생 할 수 있는데, 특히 비 호지킨 임파종의 빈도가 증가 하고 있다. 이들 임파종의 발생빈도는 면역억제치료의 강도와 일치하고 있다. B 세포 다클론 증식, 특히 EBV-driven B 세포 증식이 중요한 병인적 역할을 한다^{39), 40)}. Cyclosporine과 tacrolimus 치료 환자에서는, 이 B 세포증식의 T 세포조절이 장애된다. 다클론 B 세포증식에 의해서 염색체 전이가 발생하여 임파종으로 진행된다. 특히 azathioprine 혹은 mizoribine 투여시 염색체 이상의 위험이 더 커진다. 이에 반해서 MMF는 염색체의 이상이나 점돌연변이를 일으키지 않는다. 그래서 991명의 MMF 치료 환자에서 7명이 이식 후 임파종증식 질환이 발생했는데 향후에 더 연구해 볼 과제이다³³⁻³⁵⁾.

결론적으로 MMF는 다른 면역억제제와 동반하여 독성이 심한 약제의 용량을 줄일 수 있다. 그러므로 cyclosporine 유지용량을 줄여서 cyclosporine 관련된 신독성을 줄이고 저용량으로 치료가 가능하게 되었다. 다른 한편 MMF를 투여하여 스테로이드 용량을 줄이거나 때로는 사용을 완전히 배제 시킬 수 있다.

참 고 문 헌

- 1) Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, Nishiyama M, Goto T, Okuhara M, Kohsaka M, Aoki H, Imanaka H: FK 506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. *Antibiotics* 40: 1249-1255, 1987
- 2) Starzl TE, Todo S, Fung J: FK 506 for liver, kidney and pancreas transplantation. *Lancet* 2:1000-1004, 1989
- 3) Peters DH, Fitton A, Plosker GL, Faulds D: Tacrolimus. A review of its pharmacology, and therapeutic potential in hepatic and renal transplantation. *Drugs* 46:746-794, 1993
- 4) Schreiber SL: Chemistry and biology of the immunophilins and their immunosuppressive ligands. *Science* 251:283-287, 1991
- 5) Bierer BE, Mattila PS, Standarter RF, Herzenberg LA, Burakoff SJ, Crabtree G, Schreiber SL: Two distinct signal transmission pathways in T lymphocytes are inhibited complexes formed

- between an immunophilin and either FK 506 or rapamycin. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:9231-9235, 1990
- 6) Wang T, Li BY, Danielson PD, Shah PC, Rockwell S, Lechleider RJ, Martin J, Manganaro T, Donahoe PK: The immunophilin FKBP-12 functions as a common inhibitor of the TGF- β family type I receptors. *Cell* 86:435-444, 1996
 - 7) Japanese FK 506 Study Group: Japanese study of FK 506 on kidney transplantation. Results of an early phase II study. *Transplantation Proc* 23:3071-3074, 1991
 - 8) Japanese FK 506 Study Group: Japanese study of FK 506 on kidney transplantation. Results of an early phase II study. *Transplantation Proc* 25:649-654, 1993
 - 9) Shapiro R, Jordan ML, Santlebury VP, et al.: FK 506 in clinical kidney transplantation. *Transplantation Proc* 23:3056-3067, 1991
 - 10) Shapiro R, Jordan ML, Scantlebury VP, et al.: randomized trial of FK 506/prednisolone vs. FK 506/azathioprine after renal transplantation: Preliminary report. *Transplantation Proc* 25:669-672, 1993
 - 11) Vincenti F, Laskow DA, Neylan JF, Mendez R, Matas AJ: One-year follow-up of an open-label trial of FK 506 for primary kidney transplantation. *Transplantation* 61:1567-1581, 1996
 - 12) Mayer AD, Salabury J, Squifflet JP, et al.: second-year follow-up from the European tacrolimus(FK 506) multicentre renal study(abstract). International Congresson Immunosuppression, Orlando, Dec 1997, p123.
 - 13) Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP, et al.: Multicenter randomized trial comparing tacrolimus(FK 506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: A report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation* 64:436-443, 1997
 - 14) Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Filo RS for the FK 506 Kidney Transplant Study Group: A comparison of tacrolimus(FK 506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 63:977-983, 1997
 - 15) Jordan ML, Shapiro R, Jensen CWB, et al.: FK 506 conversion of renal allografts failing cyclosporine immunosuppression. *Transplantation Proc* 23:3078-3081, 1991
 - 16) Jordan ML, Shapiro R, Vivas CA, et al.: FK 506 'rescue' for resistant rejection of renal allografts under primary cyclosporine immunosuppression. *Transplantation* 57:860-865, 1994
 - 17) Woodle S, Josephson MA, Newell KA, et al.: FK 506 rescue therapy for renal allograft rejection: Experience with an aggressive approach(abstract). Abstr 14th Annual Meeting of the American Society of Transplant Physicians, 1995
 - 18) Eberhard OK, Kliem V, Oldhafer K, et al.: How best to use tacrolimus(FK 506) for treatment of steroid- and OKT3-resistant rejection after renal transplantation. *Transplantation* 61:1345-1349, 1996
 - 19) Fung JJ, Alessiani M, Abu-Emaged K, et al.: Adverse effects associated with the use of FK 506. *Transplant Proc* 23:3105-3108, 1991
 - 20) Mitsui A, Suzuki S: Immunosuppressive effect of mycophenolic acid. *J Antibiotics* 22:358-363, 1969
 - 21) Oshugi Y, Suzuki S, Takagaki Y: Antitumor and immunosuppressive effects of mycophenolic acid derivatives. *Cancer research* 36:2923-2927, 1976
 - 22) Mariani R, Fleischmajer R, Schragger AH, Rosenthal AL: Mycophenolic acid in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 113:930-932, 1977
 - 23) Lynch WS, Hoenigk HH: Mycophenolic acid for psoriasis. *Arch Dermatol* 113:1203-1208, 1977
 - 24) Sweeney MJ: Mycophenolic acid and its mechanism of action in cancer and psoriasis. *Jpn J Antibiotics* 30:5-2, 1977
 - 25) Allison AC, Eugui EM: The design and the development of an immunosuppressive drug. Mycophenolate Mofetil. *Springer Semin Immunopathol* 14:353-380, 1993
 - 26) Allison AC, Hovi T, Watts RWE, Webster ADB: Immunological observations on patients with Lesch-Nyhan syndrome, and on the role of de novo purine synthesis in lymphocyte transformation. *Lancet* 2:1179-1182, 1975
 - 27) Hao L, Lafferty KJ, Allison AC, Eugui EM: RS-61443 allows islet allografting and specific tolerance induction in adult mice. *Transplantation Proc* 22:876-879, 1990
 - 28) Lee WA, Gu L, Kilsztal AR, Chu N, Leung K, Nelson PH: Bioavailability improvement of mycophenolic acid through aminoester derivatization. *Pharm Res* 7:161-166, 1990
 - 29) Sweeney MJ, Hoffman DH, Esterman MA: Metabolism and biochemistry of mycophenolic acid. *Cancer Res* 32:1803-1809, 1972
 - 30) Franklin TJ, Cook JM: The inhibition of nucleic acid synthesis by mycophenolic acid. *Biochem J* 113:515-524, 1969
 - 31) Natsumeda Y, carr SF: Human type I and type II IMP dehydrogenases as drug targets. *Ann NY Acad Sci* 696:88-93, 1993

- 32) Allison AC, Eugui EM: Preferential suppression of lymphocyte proliferation by mycophenolate acid and predicted long-term effects of Mycophenolate Mofetil in transplantation. *Transplantation Proc* 26:3205-3210, 1994
- 33) European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group: Placebo-controlled study of Mycophenolate Mofetil combined with cyclosporine and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 345:1321-1325, 1995
- 34) Sollinger HW for the US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group: Mycophenolate Mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 60:225-232, 1995
- 35) The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplant Trial Study Group: A blinded, randomized clinical trial of Mycophenolate Mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 61:1029-1037, 1996
- 36) Sollinger HW, Belzer FO, Deierhoi MH, et al.: RS-61443 (Mycophenolate Mofetil) A multicenter study for refractory kidney transplantation. *Ann Surg* 216:513-519, 1992
- 37) The Mycophenolate Mofetil Renal Refractory Rejection Study Group: Mycophenolate Mofetil for the treatment of refractory, acute, cellular renal transplant rejection. *Transplantation* 61:722-729, 1996
- 38) Norwack R, Birck R, van derWouder FJ: Mycophenolate mofetil for systemic vasculitis and IgA nephropathy. *Lancet* 349:774, 1997
- 39) Hanto DW, Frizzera G, Gajl-Peczalska KJ, Simmons RL: Epstein-Barr virus, immunodeficiency, and B cell lymphoproliferation. *Transplantation* 39:461-472, 1985
- 40) Parry-Jones N, Haque T, Ismail M, et al.: Epstein Barr virus (EBVV) associated B-cell lymphoproliferative disease following HLA identical sibling marrow transplantation for aplastic anemia in a patient with an EBV seronegative donor. *Transplantation* 67:1373-12375, 1999