

Cancer cutané après transplantation rénale

Contribution des cellules épithéliales du rein greffé

Laurence Verneuil^{1,4,5}, Anne Janin^{1,2,3}

Chimérisme endothélial après greffe de cellules souches hématopoïétiques

La présence de cellules du donneur dans les tissus (autres que le tissu qu'il s'agit de remplacer) de receveurs de transplantations allogéniques - qu'il s'agisse d'organes solides ou de moelle osseuse - est connue depuis longtemps [1]. Ce transfert de cellules du donneur dans les tissus du receveur est favorisé par plusieurs contextes : phénomènes de cicatrisation qui peuvent être secondaires à une inflammation chronique, comme la réaction du greffon contre l'hôte après greffe de moelle osseuse [2], exposition aux rayonnements ultraviolets dans le cas de certains cancers cutanés survenant chez des transplantés de rein, ou encore procédures chirurgicales de transplantation d'organes solides [3]. La présence de vaisseaux chimériques, soit que les cellules endothéliales du donneur participent au réseau vasculaire du receveur, soit que les cellules endothéliales du receveur participent au réseau vasculaire de l'organe greffé, a été bien caractérisée et pourrait contribuer à la tolérance de l'organe greffé [4, 5]. Ce chimérisme peut être aussi favorisé par la cicatrisation du réseau vasculaire post-greffe, qui fait intervenir soit la division de cellules endothéliales adjacentes, soit l'incorporation de cellules endothéliales progénitrices circulantes [6]. Le modèle clinique que représentent les greffes de moelle osseuse est favorable à l'étude du chimérisme car un grand nombre de cellules souches hématopoiétiques

poïétiques sont injectées au receveur par voie intraveineuse, et ces cellules souches peuvent physiologiquement se différencier en cellules des différentes lignées sanguines comme en cellules endothéliales. Il n'est donc pas très surprenant de trouver, dans des biopsies cutanées de patients ayant une réaction du greffon contre l'hôte, des cellules endothéliales exprimant le génotype du donneur. Plus surprenante est l'observation d'un chimérisme dans le compartiment des cellules épithéliales cutanées de ces mêmes biopsies. Celui-ci implique soit que des cellules mésenchymateuses ont été injectées au receveur en même temps que les cellules hématopoïétiques, soit que les cellules hématopoïétiques elles-mêmes ont des capacités de transdifférenciation en cellules épithéliales ou peuvent fusionner avec ces dernières [7].

Proliférations malignes post-transplantation ayant pour origine les cellules du donneur

Dans les observations de proliférations malignes après greffe de moelle osseuse, la survenue chez le receveur de leucémies ayant le génotype du donneur peut s'expliquer par la transformation maligne de cellules hématopoïétiques du donneur [8]. La présence de cellules tumorales épithéliales ayant le génotype du donneur dans un cancer cutané chez le receveur est beaucoup plus compliquée à expliquer, et le type de cellules progénitrices du donneur à l'origine de cellules tumorales épithéliales chez le receveur n'a pas encore pu être élucidé.

¹Inserm, U-728, Paris, F-75010, France ;

²Université Paris-Diderot, Sorbonne Paris Cité, UMR-S-728, F-75010 Paris, France ;

³AP-HP, service d'anatomo-pathologie, Hôpital Saint-Louis, Paris, France ;

⁴CHU de Caen, service de dermatologie, boulevard Georges Clemenceau, 14033 Caen, France ;

⁵Université de Caen Basse Normandie, faculté de médecine, Caen, F-14000, France verneuil-l@chu-caen.fr

Les cancers cutanés sont aussi les cancers les plus fréquents après une transplantation rénale [9]. Le risque de carcinomes épidermoïdes cutanés est augmenté chez les transplantés rénaux. Ces tumeurs sont principalement des carcinomes de type spinocellulaire, alors que les carcinomes basocellulaires sont prédominants dans la population normale. Ces carcinomes épidermoïdes développés chez les transplantés rénaux sont particuliers par leur survenue sur des zones exposées aux UV [9], et par leur multiplicité et leur association à des lésions préneoplasiques. Ils expriment très fréquemment p53, et de nombreuses mutations de *TP53*, principalement induites par les UV, ont été identifiées dans les cellules tumorales [10].

Dans une série de 21 cancers cutanés diagnostiqués chez des transplantés rénaux, nous avons eu l'opportunité d'étudier le chimérisme des cellules tumorales épithéliales cutanées par deux méthodes indépendantes : l'étude du polymorphisme génétique par des marqueurs microsatellites, et celle de l'ADN mitochondrial en PCR-HRM (*high resolution melting*). Les cellules étaient obtenues par microdissection et nous avons comparé les cellules du donneur, du receveur et les cellules tumorales épithéliales exprimant p53 [11]. Chez deux des femmes ayant reçu un greff-



fon rénal masculin, des cellules exprimant le génotype du donneur ont été retrouvées parmi les cellules tumorales. Un criblage par PCR-HRM comparant l'ADN des cellules tumorales à un ADN contrôle incluant le gène sauvage *TP53*, a montré, chez une des deux patientes greffées, des variations dans les exons 5 à 8 de *TP53*. Le séquençage de ce fragment a identifié une mutation (G>A) du codon 175 dans les cellules tumorales exprimant p53 [11]. Or cette mutation n'appartenait pas au groupe de mutations connues pour être induites par les ultraviolets. Nous avons donc réétudié les biopsies rénales (du transplant) faites chez la patiente greffée avant l'apparition du cancer cutané. Sur une biopsie du rein greffé réalisée sept ans auparavant, nous avons trouvé une expression de p53 par immunohistochimie dans les cellules tubulaires, et nous avons identifié dans ces cellules épithéliales tubulaires microdisséquées la même mutation de *TP53* (codon 175) que dans les cellules épithéliales du cancer cutané de la receveuse. Cette observation privilégiée permet d'établir pour la première fois la nature épithéliale des cellules issues du donneur qui contribuent au cancer cutané du receveur. Il est impossible dans ce contexte de savoir s'il existe une cellule

progénitrice commune aux cellules épithéliales du rein et des cellules épithéliales du cancer cutané du receveur, ou s'il existe une dédifférenciation d'une cellule épithéliale rénale qui aurait migré et serait à l'origine des cellules tumorales cutanées chez le receveur. Toutefois, le fait qu'aucun cancer rénal ne se soit développé pendant les sept ans de suivi de la malade, alors qu'un cancer cutané a émergé portant les mêmes mutations de *TP53* implique la survenue d'événements oncogéniques supplémentaires au niveau de la peau. La localisation de ces cancers dans une zone exposée au soleil peut suggérer un rôle des radiations UV, dont on sait qu'elles favorisent l'oncogenèse cutanée et l'expression de p53. Un génotype étendu par biopuces (Oncoscan) nous a permis de détecter une mutation *KRAS* dans le cancer cutané, que ne révélait pas une analyse par PCR quantitative en temps réel (TaqMan) dans la biopsie rénale.

Cette étude faite dans une situation clinique privilégiée démontre l'amplitude des échanges cellulaires entre tissus greffés et tissus du receveur, qu'il s'agisse de régulations physiologiques ou de processus de cancérisation. ◇

Human skin carcinoma arising from kidney transplant-derived epithelial cells

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Kashiwagi N, Porter KA, Penn I, et al. Studies of homograft sex and of gamma globulin phenotypes after orthotopic homotransplantation of the human liver. *Surgical Forum* 1969 ; 20 : 374-6.
2. Murata H, Janin A, Leboeuf C, et al. Donor-derived cells and human graft-versus-host disease of the skin. *Blood* 2007 ; 109 : 2663-5.
3. Lagaaj EL, Cramer-Knijenburg GF, van Kemenade FJ, et al. Endothelial cell chimerism after renal transplantation and vascular rejection. *Lancet* 2001 ; 357 : 33-7.
4. Murata H, Ratajczak P, Meignin V, et al. Endothelial cell chimerism associated with graft rejection after human lung transplantation. *Transplantation* 2008 ; 85 : 150-4.
5. Ildstad ST, Wren SM, Bluestone JA, et al. Characterization of mixed allogeneic chimeras. Immunocompetence, in vitro reactivity, and genetic specificity of tolerance. *J Exp Med* 1985 ; 162 : 231-44.
6. Woywodt A, Bahlmann FH, De Groot K, et al. Circulating endothelial cells : life, death, detachment and repair of the endothelial cell layer. *Nephrol Dial Transplant* 2002 ; 17 : 1728-30.
7. Rovo A, Gratwohl A. Plasticity after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Chem* 2008 ; 389 : 825-36.
8. Flynn CM, Kaufman DS. Donor cell leukemia : insight into cancer stem cells and the stem cell niche. *Blood* 2007 ; 109 : 2688-92.
9. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 1681-91.
10. Queille S, Luron L, Spatz A, et al. Analysis of skin cancer risk factors in immunosuppressed renal transplant patients shows high levels of UV-specific tandem CC to TT mutations of the p53 gene. *Carcinogenesis* 2007 ; 28 : 724-31.
11. Verneuil L, Varna M, Ratajczak P, et al. Human skin carcinoma arising from kidney transplant-derived tumor cells. *J Clin Invest* 2013 ; 123 : 3797-801.

Bon de commande

À retourner à EDK, 25, rue Daviel - 75013 Paris
Tél. : 01 58 10 19 05 - Fax : 01 43 29 32 62 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Cancers de l'hypopharynx - Carcinomes épidermoïdes de la pyramide nasale** : 35 € + 3 € de port = **38 € TTC**

en exemplaire, soit un total de €

- Par chèque, à l'ordre de EDK
 Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n°

Signature :

Date d'expiration :

N° de contrôle au dos de la carte :

