



ELSEVIER

MISE AU POINT

**Néphrologie
& Thérapeutique**

www.elsevier.com/locate/nephro

Cancers et immunosuppression : effet pro- et antitumoral des traitements immunosuppresseurs

Cancer and immunosuppression: pro- and antitumoral effects of immunosuppressive drugs

Olivier Thaunat ^a, Emmanuel Morelon ^{b,*}

^a Inserm U 430, institut biomédical des Cordeliers, Paris, France

^b Service de néphrologie et transplantation, hôpital Édouard-Herriot, 5, place d'Arsonval,
69437 Lyon cedex 03, France

MOTS CLÉS

Cancer ;
Immunosuppresseurs ;
Carcinogenèse ;
Transplantation
d'organe ;
Inhibiteurs de la
calcineurine ;
Inhibiteurs de la
protéine mTOR

Résumé L'augmentation de l'incidence des cancers après la transplantation d'organe en est une des principales complications et une cause importante de morbidité et de mortalité. Elle est due en partie à l'immunosuppression non spécifique qui favorise la réplication de virus oncogènes. Elle pourrait aussi être favorisée par un effet cancérogène propre des traitements immunosuppresseurs. Autant il y a peu d'arguments pour impliquer les corticoïdes dans la genèse des cancers post-transplantation, autant l'effet de l'azathioprine sur les mécanismes de réparation de l'ADN est bien connu et pourrait favoriser l'apparition des cancers, en particulier cutanés. Les inhibiteurs de la calcineurine, ciclosporine et tacrolimus, pourraient favoriser le développement des cancers via des cytokines comme l'IL6 en cas de lymphoprolifération post-transplantation, ou en interférant avec les mécanismes de réparation de l'ADN. Des données récentes in vitro et chez l'animal suggèrent qu'ils favorisent aussi la capacité des cellules tumorales à métastaser. Le mycophénolate mofétil pourrait avoir des propriétés antitumorales in vitro, ne semblant pas se confirmer in vivo. Les inhibiteurs de la protéine mTOR, sirolimus et everolimus, ont des propriétés antitumorales liées à un blocage de la prolifération des cellules tumorales, à une augmentation de leur apoptose et à la diminution des métastases qui passe en partie par le VEGF. Si ces propriétés, confirmées in vivo dans différents modèles animaux, sont aussi retrouvées chez l'homme, nous disposons enfin d'immunosuppresseurs également efficaces dans la prévention d'une des complications majeures de la transplantation.

© 2005 Elsevier SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

Abréviations : LPT, Lymphome Post Transplantation ; HHV8, Human herpes virus de type 8 ; HBV, Human hepatitis B virus ; HCV, Human hepatitis C virus ; EBV, Epstein Barr virus ; MDR, Multidrug resistance ; VEGF, Vascular endothelial growth factor ; UV, Ultra-violet ; CsA, Ciclosporine A ; MMF, mycophénolate mofétil ; MPA, acide mycophénolique ; IMPDH, Inosine monophosphate deshydrogénase ; mTOR, mammalian Target of Rapamycin.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : emmanuel.morelon@chu-lyon.fr (E. Morelon).

1769-7255/\$ - see front matter © 2005 Elsevier SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

doi: 10.1016/j.nephro.2005.01.003

KEYWORDS

Cancer;
Immunosuppressive
drugs;
Carcinogenesis;
Organ transplantation;
Calcineurin inhibitors;
mTOR inhibitors

Abstract Malignancies are an important cause of morbidity and mortality among transplant patients. Tumor genesis is the consequence of non-specific immunosuppression that enhanced oncogenic virus replication, but may also be due to direct effects of immunosuppressants. Steroids are believed not to be involved in cancer genesis, in contrast to azathioprine, well known to reduce DNA repair ability, particularly in skin cells exposed to UV irradiation. Calcineurin inhibitors, cyclosporine and tacrolimus, are involved in tumor development through various mechanisms: they promote B-cell proliferation by increasing T lymphocyte IL6 secretion, decrease DNA repair ability and may be able to promote metastasis spreading by a direct cellular effect that is independent of their effect on the host's immune cells. In vitro anti-tumoral properties of mycophenolate mofetil have not been validated in animal models or in human. The last developed immunosuppressant mTOR inhibitors, sirolimus and everolimus, effectively control the proliferation of various tumor cell lines, promote tumor cell apoptosis and inhibit metastatic tumor growth and angiogenesis in in vivo mouse models by affecting VEGF production and effect. If these antitumoral features are confirmed in human, this new immunosuppressive family will offer the unique opportunity to reduce both the incidence of rejection and cancer in organ transplant recipients.

© 2005 Elsevier SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

Introduction

La survenue de cancers est une complication redoutée et fréquente chez le patient transplanté rénal, les cancers constituant la deuxième cause de mortalité de cette population après les causes cardiovasculaires [1]. Le risque moyen de développer une tumeur, d'après le registre de Cincinnati est estimé à environ trois à quatre fois celui de la population générale après ajustement à l'âge [2,3].

En réalité, ce risque est très hétérogène selon le type de tumeur considéré. En effet, alors que l'incidence des tumeurs comme les adénocarcinomes pulmonaires, mammaires ou prostatiques est identique à celle de la population générale, certaines tumeurs voient leur incidence multipliée plusieurs dizaines de fois. Les cancers cutanés, notamment les carcinomes spinocellulaires, sont les cancers les plus fréquents chez les greffés rénaux [4]. Ils représentent à long terme un facteur de morbidité important puisque le risque de cancer cutané augmente avec la durée de l'immunosuppression. La plupart des études montrent qu'après vingt ans de transplantation 50 % des patients des pays occidentaux et 70 à 80 % des patients australiens développent au moins un cancer cutané [5-7].

L'incidence d'autres tumeurs est aussi augmentée chez les patients transplantés rénaux : celle des lymphoproliférations post-transplantation (LPT) par 28 à 49, des sarcomes de Kaposi par 400 à 500 après ajustement à l'origine ethnique, des carcinomes du col de l'utérus et anogénitaux par 14 à 16 et enfin celle des hépatocarcinomes par 20 à 38 [2].

Outre cette variation dans l'incidence des tumeurs, il faut souligner que leur évolution ou leur présentation peuvent être dans certains cas différentes chez le patient transplanté, vitesse de crois-

sance augmentée et dissémination plus fréquente. C'est, par exemple, le cas des LPT volontiers extraganglionnaires atteignant le cerveau ou le greffon [8].

L'immunosuppression est le principal facteur responsable de ces différences d'incidence. La dépression du système immunitaire favorise les infections virales qui sont souvent directement en cause dans la carcinogenèse : Herpes virus humain de type 8 (HHV8) et sarcome de Kaposi, virus de l'hépatite B (HBV), de l'hépatite C (HCV) et hépatocarcinome, papillomavirus 16, 18 et carcinomes du col ou anogénitaux, virus Epstein Barr (EBV) et LPT. L'immunosuppression intervient également en déprimant l'immunité antitumorale du patient, expliquant possiblement l'évolution plus agressive de ces tumeurs. Toutes ces considérations indiquent que c'est le déficit immunitaire induit par les immunosuppresseurs qui est l'élément principal intervenant dans la survenue d'un cancer, ce d'autant qu'il n'existe pas de différence marquée entre les profils de tumeurs des patients traités par des combinaisons différentes d'immunosuppresseurs [9,10]. Cependant, de plus en plus d'arguments expérimentaux suggèrent que certains immunosuppresseurs pourraient avoir un effet carcinogène direct, tandis que d'autres pourraient avoir un effet protecteur.

Cette revue se propose de présenter les effets pro- et anticarcinogènes des principales molécules utilisées en transplantation d'organe. Rappelons en préambule que la plupart des résultats cités ici proviennent d'études réalisées in vitro ou sur le petit animal, et qu'un effet pro- ou anticarcinogène direct n'a pu être encore être démontré chez l'homme pour aucune molécule immunosuppressive.

Les glucocorticoïdes

Bien que de moins en moins utilisés en transplantation rénale en raison de leurs effets secondaires, ils font partis du traitement d'entretien dans de nombreux protocoles immunosuppresseurs et restent le traitement de première intention du rejet aigu sous forme de bolus intraveineux. Ils ne semblent pas avoir de propriétés carcinogènes. On connaît surtout leur puissant effet cytotoxique dans les leucémies et les lymphomes. Ils sont utilisés dans la plupart des protocoles de chimiothérapie en hématologie où ils semblent capables d'induire l'apoptose des cellules tumorales d'origine hématopoïétique via une voie indépendante de la TP 53 [11]. Leur efficacité dans le traitement de la douleur, de l'inflammation, et de l'anorexie les fait prescrire chez les malades présentant des tumeurs solides à un stade avancé ; de plus, ils ont été longtemps les seuls antiémétiques efficaces capables d'améliorer la tolérance aux chimiothérapies. Ces éléments rassurants en font souvent la seule classe d'immunosuppresseurs maintenue sans arrière-pensée à un malade transplanté chez lequel on découvre une tumeur.

Des données expérimentales récentes *in vitro* pourraient faire réviser ce jugement [12]. Les glucocorticoïdes agissent en se fixant à un récepteur intracellulaire qui, après translocation dans le noyau, reconnaît des séquences d'ADN (Glucocorticoid Responsive Element) dans les régions régulatrices de nombreux gènes. Selon le type cellulaire, ils activent ou suppriment la transcription de différents gènes. Parmi ceux-ci, certains interviennent dans la carcinogenèse en contrôlant la prolifération cellulaire, ou la sensibilité au traitement des cellules tumorales. Dans cette dernière catégorie, on trouve les gènes codant pour des produits tels que le glutathion ou la métallothionine (diminuant l'efficacité des chimiothérapies), le gène qui code pour la pompe effluente MDR (multidrug resistance) [13], ou encore le gène d'une enzyme chargée de la réparation de l'ADN : O-6-méthyl guanine DNA méthyltransférase. Par ces mécanismes, les glucocorticoïdes sont capables d'induire l'apparition d'un phénotype chimio- et radio-résistant chez les cellules tumorales [12]. Enfin, ils pourraient également agir directement en inhibant l'apoptose par des mécanismes variables selon le type tumoral : augmentation de Bcl 2 dans les gliomes et les astrocytomes ou induction d'une sérine-thréonine kinase dans les cellules épithéliales mammaires [14]. Cependant, ces effets *in vitro* sont observés à des concentrations supérieures à celles obtenues lors du traitement immunosuppresseur d'entretien et aucune étude randomisée n'a pour le moment per-

mis d'affirmer la réduction d'efficacité de la chimiothérapie chez les patients recevant des corticoïdes. De plus, certains auteurs suggèrent que les corticoïdes, en réduisant la production du facteur de croissance vasculaire (VEGF), pourraient avoir une activité antitumorale via la réduction de l'angiogenèse [15].

Par conséquent, dans l'attente d'arguments cliniques, ces données *in vitro* ne permettent pas pour l'instant de leur attribuer d'effet carcinogène chez l'homme, aux doses utilisées.

L'azathioprine

L'azathioprine est utilisée depuis plus de 40 ans, seul, ou en association avec d'autres immunosuppresseurs, pour le traitement de pathologies auto-immunes dermatologiques et rhumatologiques et fait partie des plus anciens traitements d'entretien des patients transplantés. L'azathioprine est un dérivé imidazolé de la mercaptopurine. Un de ses métabolites, la 6-thioguanine, s'incorpore à l'ADN comme analogue nucléosidique au moment de la phase de synthèse. Ceci provoque des lésions de la chromatine avec cassure de l'ADN permettant à la molécule d'exercer son action immunosuppressive en empêchant l'expansion des lymphocytes [16].

De nombreuses études cliniques suggèrent que l'azathioprine est impliquée dans la survenue de carcinomes spinocellulaires. Ces derniers surviennent sous azathioprine chez des patients non transplantés [17] mais sont beaucoup plus fréquents chez les transplantés. Ils n'apparaissent qu'à partir des premières années après la transplantation et leur fréquence augmente ensuite linéairement de 7,5 % par an pour atteindre jusqu'à 100 % à 16 ans. Cette cinétique est évocatrice d'une carcinogenèse en deux temps [18].

Un certain nombre d'arguments expérimentaux éclairent les mécanismes de la carcinogenèse induite par cette molécule. La technique des « sister chromatid exchange » consiste à analyser le génome des lymphocytes circulants de patients exposés à une substance à la recherche d'échange de matériel génétique entre chromosomes, la survenue de ces échanges étant corrélée au risque carcinogène de la substance [19]. Ces échanges chromatiniens sont augmentés chez tous les patients traités par azathioprine au long cours. Ils sont beaucoup plus importants chez les transplantés, quand un ajustement est fait pour les autres paramètres, mais cette différence n'est pour l'instant pas expliquée [20]. Un autre élément influence la survenue de ces anomalies chromosomiques : l'exposition aux UV. En effet, après incorporation à l'ADN (no-

tamment au niveau des cellules de l'épiderme en renouvellement), la 6-thioguanine va subir une oxydation de son groupement thiol par les UV (longueur d'onde de 320 à 360 nm). Cette oxydation va augmenter les cassures d'ADN et les échanges de matériel génétique entre chromosomes pouvant conduire à un cancer cutané [21]. Une autre étude met en avant les perturbations dans les processus de réparation de l'ADN induites par l'azathioprine [22]. Sa combinaison aux corticoïdes pourrait potentialiser ce mécanisme et renforcer son pouvoir mitogène et carcinogène au niveau cutané.

La ciclosporine

Cet immunosuppresseur puissant a été au cœur de tous les protocoles immunosuppresseurs depuis son introduction en transplantation rénale au début des années 1980 jusqu'aux années 2000. Son mode d'action s'est précisé au cours des années 1990, mais ce n'est que vers la fin des années 1990 que ses effets potentiellement cancérogènes se sont fait connaître.

En effet, si une partie de l'augmentation de l'incidence des cancers chez les transplantés sous ciclosporine est imputable à une augmentation globale du niveau d'immunosuppression, des travaux expérimentaux plaident aussi en faveur d'un rôle direct carcinogène de la molécule.

Un traitement immunosuppresseur comportant de la ciclosporine augmente le risque de développer un PTLT (26 % des cancers *de novo* sous Csa vs 0 à 12 % sans Csa) ainsi que sa rapidité de survenue (15 mois post-transplantation en moyenne sous Csa vs 48 mois sans Csa) par rapport à un régime immunosuppresseur d'entretien utilisant l'azathioprine et les glucocorticoïdes [23].

Le rôle favorisant de la Csa sur la survenue des PTLT pourrait passer par l'IL6 [24]. Cette cytokine est, en l'absence de Csa, synthétisée par les lymphocytes B infectées par l'EBV et agit de façon autocrine et paracrine comme facteur de croissance pour ces cellules. Sous Csa, les lymphocytes T sécrètent de grandes quantités d'IL6, augmentant la quantité disponible pour les cellules B infectées. Il en résulte :

- une activation du cycle lytique du virus, principalement au niveau de l'oropharynx et au niveau de la tumeur, ce qui conduit à une augmentation du nombre de cellules B infectées ;
- une potentialisation de l'immortalisation des cellules B infectées ;
- un effet inhibiteur sur les lymphocytes cytotoxiques et « natural killer », réduisant les capacités de défense du patient vis-à-vis du PTLT.

D'autres travaux mettent en évidence un rôle direct de la Csa sur le développement des tumeurs solides, indépendamment de son effet sur le système immunitaire.

La Csa peut, par son action sur la calcineurine, inhiber la transcription dépendante du calcium de l'ADN polymérase [25]. Or cette enzyme, la plus petite des cinq ADN polymérases connues chez les eucaryotes, est responsable de la réparation des lésions endogènes de l'ADN les plus fréquentes : les lésions de dépurination. Elle intervient lors de l'étape finale de « gap filling » faisant suite à l'excision des quelques paires de base de la région endommagée. Ce mécanisme pourrait jouer un rôle dans le processus de carcinogenèse chez les patients traités par Csa [25].

En plus de favoriser le développement de tumeurs solides, la Csa pourrait aussi favoriser la dissémination métastatique des cellules cancéreuses. En effet, des cellules d'adénocarcinome pulmonaire humain, cultivées *in vitro* en présence de Csa, se transforment et acquièrent un phénotype propre à favoriser leur migration métastatique : formation de pseudopodes, augmentation de leur mobilité et de leur capacité à migrer à travers une membrane [26]. *In vivo*, ces effets sont confirmés par l'augmentation du nombre de métastases d'adénocarcinome rénal observées sous Csa chez une souris SCID-beige. Ils sont réversibles avec un traitement par anticorps anti-TGFβ, suggérant qu'ils sont en partie médiés par cette cytokine. La souris SCID étant dépourvue de lymphocytes, ces effets observés ne peuvent pas être liés à l'effet immunosuppresseur, mais pourrait résulter d'un effet propre de la Csa sur les cellules tumorales. Un autre mécanisme portant sur l'adhésion cellulaire pourrait expliquer la plus grande fréquence des métastases observées sous Csa. En effet, la culture *in vitro* de cellules cancéreuses en présence de Csa s'accompagne d'un détachement des cellules de la paroi. De plus, la Csa inhibe l'adhésion des cellules d'une lignée d'adénocarcinome colique rendues adhérentes par l'utilisation d'un inhibiteur des tyrosines kinases [27].

Enfin, l'effet antiapoptotique de la Csa pourrait aussi contribuer à la plus grande incidence de tumeurs observées sous ce traitement. Ce mécanisme pourrait intervenir à la fois dans la genèse des PTLT [28] et dans celle des tumeurs solides.

La capacité de la Csa à inhiber l'apoptose de différents types cellulaires a été rapportée par de nombreux auteurs [29,30]. Elle pourrait bloquer la voie endogène en s'opposant à la perte du potentiel transmembranaire mitochondrial.

Le tacrolimus

Le tacrolimus (FK506) est un macrolide produit par *Streptomyces tsukubaensis* utilisé pour ses propriétés immunosuppressives en transplantation d'organe depuis le début des années 1990.

Bien que structurellement proche de la rapamycine et très différent de la ciclosporine, son mécanisme d'action est remarquablement similaire à celui de cette dernière. Il se lie au niveau cytoplasmique à une immunophiline : la *FK binding protein* (essentiellement la FKBP 12) et ce complexe inhibe l'activité phosphatase de la calcineurine.

En raison de ce mécanisme d'action similaire, le tacrolimus partage avec la Csa, la plupart de ses propriétés carcinogènes notamment son effet anti-apoptotique [29,30], le défaut de réparation de l'ADN [25] et l'effet prométastatique par inhibition de l'adhésion cellulaire [27].

Le mycophénolate mofétyl

Le MMF est une prodrogue de l'acide mycophénolique (MPA), un inhibiteur non compétitif de l'Inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH), enzyme clef de la synthèse des bases puriques. Elle catalyse l'étape limitante de la voie de synthèse de novo de la guanine et de l'adénosine. Il existe deux types d'IMPDH : le type I présent constamment dans tous les types cellulaires, et le type II, inducible et présent dans les cellules en cours de prolifération. L'IMPDH de type II est particulièrement sensible à l'inhibition par le MPA [31]. Comme les lymphocytes sont incapables d'utiliser la voie de sauvetage des nucléotides, leur prolifération dépend de leur capacité de synthèse des bases puriques par la voie de novo, ce qui les rend particulièrement sensibles à l'inhibition de l'IMPDH II par le MPA. La constatation d'une inhibition préférentielle de la prolifération des lymphocytes par le MMF a été le point de départ pour son utilisation en transplantation d'organe au début des années 1990.

Dans le même temps, plusieurs travaux signalaient que les taux d'IMPDH II étaient augmentés de façon disproportionnée dans les tissus cancéreux [32], suggérant l'intérêt possible d'une inhibition de IMPDH II en chimiothérapie anticancéreuse.

La tiazofurine (inhibiteur nucléosidique de l'IMPDH II) qui avait montré des capacités intéressantes sur plusieurs modèles cancéreux animaux, fut la première à être testée chez l'homme [33]. Malgré une activité intéressante, ses effets indésirables majeurs, myélosuppression, cardio- et neurotoxicité, ont conduit à son abandon. Cependant, une bonne partie d'entre eux étaient imputables à son

manque de spécificité pour l'IMPDH II, la génération d'un dérivé 1-thiazole-4 carboxamide adénine dinucléotide inhibant un grand nombre d'enzymes [34]. L'acide mycophénolique présente l'avantage d'une très bonne spécificité le rendant peu toxique au long cours.

L'activité antitumorale du MMF a été testée sur diverses lignées de cellules cancéreuses humaines. In vitro, il exerce une activité cytostatique sur toutes les lignées testées. In vivo, dans un modèle de xénogreffe de cellules tumorales humaines chez des souris athymiques irradiées, il est capable de réduire la vitesse de croissance tumorale. Son activité est d'autant plus grande que la vitesse de croissance des cellules est importante. Cette activité est mal corrélée avec les observations in vitro, elle dépend de paramètres tels que la vascularisation de la tumeur (il faut que la concentration locale de MPA soit suffisante), sa capacité à glucuronider le MPA ou à faire appel à la voie de sauvetage pour la synthèse des bases puriques [35]. Malgré ces données intéressantes chez l'animal, nous ne disposons pas encore d'argument clinique permettant de confirmer ces propriétés antitumorales chez l'homme.

Les inhibiteurs de la mTOR : sirolimus et everolimus

Le sirolimus (rapamycine) et ses dérivés sont les immunosuppresseurs qui paraissent présenter les caractéristiques les plus intéressantes dans le domaine des cancers associés aux transplantations car ils ont des propriétés à la fois immunosuppressives et antitumorales. Ceci n'est pas une surprise si on se réfère à l'histoire de la molécule. La rapamycine, un macrolide produit par la bactérie *Streptomyces hygroscopicus*, vivant dans le sol de l'île de Pâques (Rapa Nui), a été découverte il y a 30 ans environ. Déjà à cette époque, les travaux de Sehgal signalaient une activité anti-tumorale intéressante jugée prioritaire par le *National Cancer Institute* [36]. Depuis cette période, le sirolimus a été développé comme immunosuppresseur et est utilisé en transplantation d'organe depuis 1996. Dans le même temps, les travaux sur son potentiel antitumoral ont été relancés. La synthèse de centaines de dérivés a permis d'identifier un ester de rapamycine (CCI 779) présentant des caractéristiques pharmacodynamiques et une hydrosolubilité permettant son utilisation dans différentes études cliniques dont les résultats semblent prometteurs [37].

Les effets antitumoraux et immunosuppresseurs de la rapamycine sont liés à un mécanisme d'action

commun et original. La rapamycine se fixe à une cible intracytoplasmique identique à celle du tacrolimus, la FKBP (essentiellement FKBP12). Alors que le complexe tacrolimus/FKBP12 agit sur la calcineurine, celui formé par rapamycine/FKBP12 agit sur une kinase appelée mTOR (mammalian Target Of Rapamycin). La kinase mTOR appartient à la famille des PIKKs (phospho-inositide 3 kinase related kinases) qui sont impliquées dans le couplage des signaux de croissance avec le cycle cellulaire. La PI3 kinase joue un rôle central dans la régulation de la prolifération, la mobilité, la néovascularisation et la viabilité cellulaire [38]. L'activation de la PI3 kinase abouti à l'activation de mTOR qui contrôle deux voies en aval : l'activité de la protéine kinase S6 de la sous-unité ribosomiale 40S (p70^{S6k}) et le fonctionnement du facteur eucaryote d'initiation 4E-BP1 [39]. La rapamycine intervient également pour empêcher l'activation des kinases dépendantes de la cycline (cdk), inhiber la phosphorylation de la protéine du rétinoblastome (pRb) et accélérer la dégradation de la cycline D1, ce qui conduit à un déficit en complexe cdk/cycline D1 [39]. Au total, ceci se traduit par l'arrêt des cellules en phase G1 précoce. C'est par cet effet antiprolifératif que s'exerce l'effet immunosuppresseur de la rapamycine qui interrompt la transduction du signal de l'IL2 dans les lymphocytes, mais aussi une partie de son efficacité antitumorale.

L'effet antitumoral pourrait aussi être lié au blocage de l'effet de facteurs de croissance comme le VEGF. En effet, dans un modèle murin, le développement de cellules syngéniques d'adénocarcinome est retardé par l'adjonction de rapamycine via un effet anti-angiogénique. La rapamycine, en inhibant p70^{S6k}, semble capable de réduire la sensibilité des cellules endothéliales au VEGF, empêchant le développement d'une néovascularisation indispensable à la croissance et à la dissémination de la tumeur [40].

De plus en plus de travaux signalent également d'autres mécanismes mettant en évidence des propriétés antitumorales de la rapamycine :

- la rapamycine pourrait exercer un effet antitumoral sur des cellules carcinomateuses en restaurant l'effet inhibiteur du TGFβ sur leur croissance [41]. Nous avons vu plus haut que le TGFβ semblait être un médiateur impliqué dans l'effet protumoral de la ciclosporine en favorisant l'acquisition d'un phénotype invasif par les cellules cancéreuses. Il ne faut cependant pas oublier que cette même molécule exerce aussi des effets suppresseurs de tumeurs importants sur les cellules épithéliales. Ce mécanisme inhibiteur de croissance est perdu dans la plupart

des carcinomes et la rapamycine semble capable de le restaurer. Les mécanismes qui sous-tendent cet effet ne sont pas encore clairement élucidés ;

- l'effet antitumoral de la rapamycine peut aussi être indépendant de son action sur le cycle cellulaire. Dans un modèle de lignée d'adénocarcinome rénal injectée à une souris SCID-beige, la rapamycine, en plus de bloquer les cellules en phase G1, et donc de réduire leur vitesse de croissance, peut transformer le phénotype d'une cellule tumorale, d'invasif en non-invasif [42]. En effet, in vitro l'exposition à la rapamycine provoque la disparition de l'aspect en dôme et des pseudopodes des cellules, qui prennent une forme cuboïde et deviennent jointives. In vivo, on observe une réduction du nombre de métastases pulmonaires. Cet effet pourrait dépendre de l'augmentation de l'expression de molécules d'adhésion comme la E-cadherin par la cellule tumorale exposée à la rapamycine, empêchant la dissémination métastatique ;
- contrairement à la ciclosporine et au tacrolimus, qui inhibent l'apoptose, la rapamycine peut renforcer la mort cellulaire programmée d'un grand nombre de lignées cellulaires en bloquant les signaux de survie dépendant de p70^{S6k}. Certaines applications cliniques paraissent prometteuses : de petites doses de rapamycine peuvent augmenter l'apoptose de cellules de leucémie promyélocytaire et de cancers de l'ovaire provoqués par une dose sub-optimale de cisplatine [43]. Connaissant la grande toxicité de cette molécule, ceci suggère d'associer la rapamycine dans certains protocoles chimiothérapeutiques afin d'obtenir une efficacité comparable avec des doses non toxiques ;
- in vitro un dérivé de la rapamycine, l'everolimus, supprime la prolifération de plusieurs lignées lymphocytaires B immortalisées par l'EBV [44]. Cet effet a été confirmé in vivo avec une inhibition de la croissance tumorale chez la souris SCID. Le mécanisme impliqué fait non seulement intervenir un blocage de la prolifération en phase G1, mais aussi un effet pro-apoptotique. Ce dernier explique l'efficacité de la molécule même quand elle est donnée après le début de la prolifération tumorale. Si ces données étaient confirmées in vivo chez l'homme, les inhibiteurs de mTOR pourraient être les immunosuppresseurs de choix en cas de LPT : ils permettraient de prévenir leurs développements et, en cas de prolifération monoclonale lymphocytaire B, de provoquer la mort des cellules tumorales. Ceci permettrait d'éviter la diminution de l'immunosuppression chez le re-

ceveur d'un organe vital (cœur par exemple) atteint de LPT, avec les risques de rejet qu'une telle modification de l'immunosuppression comporte. Il n'y a cependant pas encore de données cliniques chez l'homme suggérant que l'usage de la rapamycine a diminué l'incidence des LPT.

Conclusion

Historiquement, le premier problème auquel ont été confrontés les transplantateurs d'organe a été le rejet aigu. La mise au point d'immunosuppresseurs puissants comme la ciclosporine a permis de le prévenir efficacement et d'améliorer le pronostic à court terme des greffes d'organe. Cependant, cette lourde immunosuppression non spécifique au long cours s'est compliquée d'une augmentation impressionnante de l'incidence de certains cancers. Ceux-ci sont liés surtout à la suppression de la réponse anti-virale et anti-tumorale, mais aussi possiblement à un effet protumoral des immunosuppresseurs *per se*. La tendance actuelle, liée aux progrès réalisés dans la compréhension de la carcinogenèse, est de privilégier le développement de nouvelles molécules immunosuppressives ayant aussi des propriétés antitumorales comme la rapamycine et ses dérivés. On a en effet déjà des données sur l'effet anti-cancéreux de molécules immunosuppressives n'ayant pas encore obtenue d'autorisation de mise sur le marché [45]. Il reste cependant à démontrer que les propriétés antitumorales de ces nouveaux immunosuppresseurs, mise en évidence sur des lignées cellulaires et des modèles animaux, induiront une diminution de l'incidence des cancers post-transplantation. Des études prospectives, notamment chez les patients ayant développés des cancers spinocellulaires, sont actuellement en cours et pourront peut-être répondre à cette question majeure en transplantation d'organe.

La meilleure approche pour éviter les cancers post-transplantation reste l'obtention d'une tolérance à l'allogreffe spécifique, permettant de supprimer à la fois l'effet carcinogène intrinsèque éventuel des immunosuppresseurs, mais aussi celui imputable à l'immunosuppression elle-même.

Références

- [1] Briggs JD. Causes of death after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1545-9.
- [2] Penn I. Post-transplant malignancy: the role of immunosuppression. *Drug Saf* 2000;23:101-13.
- [3] Penn I. Cancers in renal transplant recipients. *Adv Ren Replace Ther* 2000;7:147-56.
- [4] Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003;348(17):1681-91.
- [5] Bouwes Bavinck JN, Hardie DR, Green A, Cutmore S, MacNaught A, O'Sullivan B, et al. The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. A follow-up study. *Transplantation* 1996;61(5):715-21.
- [6] Ramsay HM, Fryer AA, Hawley CM, Smith AG, Harden PN. Non-melanoma skin cancer risk in the Queensland renal transplant population. *Br J Dermatol* 2002;147(5):950-6.
- [7] Webb MC, Compton F, Andrews PA, Koffman CG. Skin tumours posttransplantation: a retrospective analysis of 28 years' experience at a single centre. *Transplant Proc* 1997;29(1-2):828-30.
- [8] Cotran RS. Diseases of whites cells, lymph nodes and spleen. In: Cotran VK RS, Robbins SC, editors. *Pathologic basis of disease*. Philadelphia: Saunders WB; 1994. p. 629-47.
- [9] Wiesner RH. Long-term comparison of tacrolimus versus cyclosporine in liver transplantation. The US FK Study Group. *Transplantation* 1998;66(4):493-9.
- [10] Jonas S, Rayes N, Neumann U, Neuhaus R, Bechstein WO, Guckelberger O, et al. De novo malignancies after liver transplantation using tacrolimus-based protocols or cyclosporine-based quadruple immunosuppression with an interleukin-2 receptor antibody or antithymocyte globulin. *Cancer* 1997;80(6):1141-50.
- [11] Bansal N, Houle A, Melnykowsky G. Apoptosis: mode of cell death induced in T cell leukemia lines by dexamethasone and other agents. *FASEB J* 1991;5(2):211-6.
- [12] Rutz HP. Effects of corticosteroid use on treatment of solid tumours. *Lancet* 2002;360(9349):1969-70.
- [13] Zhao JY, Ikeguchi M, Eckersberg T, Kuo MT. Modulation of multidrug resistance gene expression by dexamethasone in cultured hepatoma cells. *Endocrinology* 1993;133(2):521-8.
- [14] Naumann U, Durka S, Weller M. Dexamethasone-mediated protection from drug cytotoxicity: association with p21WAF1/CIP1 protein accumulation? *Oncogene* 1998;17(12):1567-75.
- [15] Nauck M, Roth M, Tamm M, Eickelberg O, Wieland H, Stulz P, et al. Induction of vascular endothelial growth factor by platelet-activating factor and platelet-derived growth factor is downregulated by corticosteroids. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;16(4):398-406.
- [16] Chan GL, Erdmann GR, Gruber SA, Matas AJ, Canafax DM. Azathioprine metabolism: pharmacokinetics of 6-mercaptopurine, 6-thiouric acid and 6-thioguanine nucleotides in renal transplant patients. *J Clin Pharmacol* 1990;30(4):358-63.
- [17] Kinlen LJ. Incidence of cancer in rheumatoid arthritis and other disorders after immunosuppressive treatment. *Am J Med* 1985;78(1A):44-9.
- [18] Taylor AE, Shuster S. Skin cancer after renal transplantation: the causal role of azathioprine. *Acta Derm Venereol* 1992;72(2):115-9.
- [19] Kuroki T, Matsushima T. Performance of short term tests for detection of human carcinogens. *Mutagenesis* 1987;2(1):33-7.
- [20] Dalton A, Curtis D, Harrington CI. Synergistic effects of azathioprine and ultraviolet light detected by sister chromatid exchange analysis. *Cancer Genet Cytogenet* 1990;45(1):93-9.
- [21] Lennard L, Thomas S, Harrington C, Maddocks J. Skin cancer in renal transplant recipients is associated with increased concentrations of 6-thioguanine nucleotide in red blood cells. *Br J Dermatol* 1985;113(6):723-9.

- [22] Kelly GE, Meikle W, Sheil AG. Scheduled and unscheduled DNA synthesis in epidermal cells of hairless mice treated with immunosuppressive drugs and UVB-UVA irradiation. *Br J Dermatol* 1987;117(4):429-40.
- [23] Calne RY, Rolles K, White DJG, Thiru S, Evans DB, Henderson RG, et al. Cyclosporin-A in clinical organ grafting. *Transplant Proc* 1981;13:349-58.
- [24] Tanner JE, Alfieri C. Interactions involving cyclosporine A, interleukin-6, and Epstein-Barr virus lead to the promotion of B-cell lymphoproliferative disease. *Leuk Lymphoma* 1996;21(5-6):379-90.
- [25] Ahlers C, Kreideweiss S, Nordheim A, Ruhlmann A. Cyclosporin A inhibits Ca²⁺-mediated upregulation of the DNA repair enzyme DNA polymerase beta in human peripheral blood mononuclear cells. *Eur J Biochem* 1999;264(3):952-9.
- [26] Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, Asano T, Morimoto K, Lagman M, et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature* 1999;397(6719):530-4.
- [27] Mohri T, Kameshita I, Suzuki S, Hioki K, Tokunaga R, Takatani S. Rapid adhesion and spread of non-adherent colon cancer color201 cells induced by the protein kinase inhibitors, K252a and KT5720 and suppression of the adhesion by the immunosuppressants FK506 and cyclosporin A. *Cell Struct Funct* 1998;23(5):255-64.
- [28] Beatty PR, Krams SM, Esquivel CO, Martinez OM. Effect of cyclosporine and tacrolimus on the growth of Epstein-Barr virus-transformed B-cell lines. *Transplantation* 1998;65(9):1248-55.
- [29] Pritchard DE, Singh J, Carlisle DL, Patierno SR. Cyclosporin A inhibits chromium(VI)-induced apoptosis and mitochondrial cytochrome c release and restores clonogenic survival in CHO cells. *Carcinogenesis* 2000;21(11):2027-33.
- [30] Hortelano S, Lopez-Collazo E, Bosca L. Protective effect of cyclosporin A and FK506 from nitric oxide-dependent apoptosis in activated macrophages. *Br J Pharmacol* 1999;126(5):1139-46.
- [31] Digits JA, Hedstrom L. Drug selectivity is determined by coupling across the NAD⁺ site of IMP dehydrogenase. *Biochemistry* 2000;39(7):1771-7.
- [32] Franchetti P, Grifantini M. Nucleoside and non-nucleoside IMP dehydrogenase inhibitors as antitumor and antiviral agents. *Curr Med Chem* 1999;6(7):599-614.
- [33] Boritzki TJ, Berry DA, Besserer JA, Cook PD, Fry DW, Leopold WR, et al. Biochemical and antitumor activity of tiazofurin and its selenium analog (2-beta-D-ribofuranosyl-4-selenazolecarboxamide). *Biochem Pharmacol* 1985;34(7):1109-14.
- [34] Ahluwalia GS, Cooney DA, Marquez VE, Jayaram HN, Johns DG. Studies on the mechanism of action of tiazofurin (2-beta-D-ribofuranosylthiazole-4-carboxamide). VI. Biochemical and pharmacological studies on the degradation of thiazole-4-carboxamide adenine dinucleotide (TAD). *Biochem Pharmacol* 1986;35(21):3783-90.
- [35] Tressler RJ, Garvin LJ, Slate DL. Anti-tumor activity of mycophenolate mofetil against human and mouse tumors in vivo. *Int J Cancer* 1994;57(4):568-73.
- [36] Sehgal SN, Baker H, Vezina C. Rapamycin (AY-22, 989) a new antifungal antibiotic. II. Fermentation, isolation and characterization. *J Antibiot (Tokyo)* 1975;28(10):727-32.
- [37] Elit L. CCI-779 Wyeth. *Curr Opin Investig Drugs* 2002;3(8):1249-53.
- [38] Shayesteh L, Lu Y, Kuo WL, Baldocchi R, Godfrey T, Collins C, et al. PIK3CA is implicated as an oncogene in ovarian cancer. *Nat Genet* 1999;21(1):99-102.
- [39] Hidalgo M, Rowinsky EK. The rapamycin-sensitive signal transduction pathway as a target for cancer therapy. *Oncogene* 2000;19(56):6680-6.
- [40] Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M, Koehl G, Flegel S, Hornung M, et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis : involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med* 2002;8(2):128-35.
- [41] Law BK, Chytil A, Dumont N, Hamilton EG, Waltner-Law ME, Aakre ME, et al. Rapamycin potentiates transforming growth factor beta-induced growth arrest in nontransformed, onogene-transformed, and human cancer cells. *Mol Cell Biol* 2002;22(23):8184-98.
- [42] Luan FL, Hojo M, Mallucio M, Yamaji K, Suthanthiran M. Rapamycin blocks tumor progression: unlinking immunosuppression from antitumor efficacy. *Transplantation* 2002;73(10):1565-72.
- [43] Shi Y, Frankel A, Radvanyi LG, Penn LZ, Miller RG, Mills GB. Rapamycin enhances apoptosis and increases sensitivity to cisplatin in vitro. *Cancer Res* 1995;55(9):1982-8.
- [44] Majewski M, Korecka M, Kossev P, Li S, Goldman J, Moore J, et al. The immunosuppressive macrolide RAD inhibits growth of human Epstein-Barr virus-transformed B lymphocytes in vitro and in vivo : A potential approach to prevention and treatment of posttransplant lymphoproliferative disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(8):4285-90.
- [45] Tanaka T, Takahara S, Hatori M, Suzuki K, Wang J, Ichimaru N, et al. A novel immunosuppressive drug, FTY220, prevents the cancer progression induced by cyclosporine. *Cancer Lett* 2002;181(2):165-71.

Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®