



Agnieszka Cegielska, Alicja Dębska-Ślizień

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny

Rola czynników genetycznych i immunologicznych w patogenezie raków skóry u pacjentów po przeszczepieniu narządów unaczynionych

The role of genetic and immunological factors in the pathogenesis of skin cancers in patients after solid organ transplantation

ABSTRACT

Skin cancers are the most common malignancies diagnosed in the population of patients after solid organ transplantation. It is estimated that 10 years after transplantation up to 35% of the patients develop this type of tumor. The more risk factors for skin cancer development we recognize, the better preventive actions we will be able to undertake.

Therefore, many studies are still being conducted to explain the mechanisms of etiopathogenesis of this disease. The following paper describes the pathogenesis of skin cancers that specifically focuses on genetic and immunological factors.

Forum Nefrol 2018, vol 11, no 4, 256–262

Key words: skin cancers, organ transplantation, human leukocyte antigens, immunosuppression, regulatory lymphocytes

WSTĘP

Wzrost zapadalności na nowotwory złośliwe jest jednym z najczęstszych późnych powikłań po przeszczepieniu narządów unaczynionych. W porównaniu z populacją ogólną u chorych po przeszczepieniach znacząco wzrasta ryzyko zachorowania na nowotwory złośliwe skóry, mięsaka Kaposiego, chłoniaki, potransplantacyjną chorobę limfoproliferacyjną oraz raka szyjki macicy i okolic anogenitalnych [1, 2]. Wśród zmian nowotworowych rozpoznawanych *de novo* po przeszczepieniu zdecydowaną większość stanowią nowotwory złośliwe skóry, z czego 95% to raki skóry: pod-

stawokomórkowy (BCC, *basal cell carcinoma*) i płaskonabłonkowy (SCC, *squamous cell carcinoma*) [3]. Szacuje się, że w niektórych rejonach geograficznych wzrost zapadalności na ten typ nowotworu wśród biorców narządów może być nawet 200-krotnie wyższy niż w populacji ogólnej. Ocenia się, że nowotwory złośliwe skóry wystąpią u 1–6,5% pacjentów po 5 i 6–35% pacjentów po 10 latach po transplantacji [4, 5]. Dodatkowo przebieg choroby w tej grupie chorych jest znacznie bardziej agresywny, a rokowanie dużo bardziej niekorzystne.

Należy spodziewać się narastania problemu z uwagi na fakt, że wzrasta liczba wykonywanych przeszczepień, że do przeszczepiania na-

Adres do korespondencji:

lek. Agnieszka Cegielska
Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
e-mail: aggah@wp.pl

rządów są kwalifikowani coraz starsi pacjenci, a także fakt, że dzięki coraz efektywniejszej i bezpieczniejszej terapii immunosupresyjnej wydłuża się czas przeżycia przeszczepionego narządu, a wraz z nim czas życia biorcy.

Dlatego tak ważne jest stworzenie skutecznych schematów zarówno profilaktyki, jak i terapii chorych na raki skóry w tej grupie. Niezbędne do tego jest jak najlepsze poznanie czynników ryzyka rozwoju *de novo* nowotworów złośliwych po transplantacji.

W niniejszej pracy opisano etiopatogenezę raków skóry, że szczególnym uwzględnieniem czynników genetycznych i immunologicznych u chorych po przeszczepieniach narządów unaczynionych.

ETIOPATOGENEZA RAKÓW SKÓRY U CHORYCH PO PRZESZCZEPIENIU NARZĄDÓW UNACZYNIONYCH

Czynniki ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe skóry częściowo pokrywają się z czynnikami charakterystycznymi dla populacji ogólnej, częściowo są od nich różne (tab. 1).

Wśród specyficznych dla osób po przeszczepieniu narządu czynników sprzyjających powstaniu nowotworu wymienia się, jako najistotniejsze, czas trwania leczenia i ogólną siłę działania immunosupresji, infekcje wirusowe, czas dializoterapii przed przeszczepieniem oraz przyczynę niewydolności narządu.

Wspólne z populacją ogólną czynniki ryzyka rozwoju raków skóry to przede wszystkim środowiskowa ekspozycja na czynniki fizyczne, takie jak promieniowanie ultrafioletowe (UV) i promieniowanie jonizujące, a także na czynniki chemiczne, na przykład pochodne smoły dziegiowej czy związku arsenu. Do tej grupy zalicza się również predyspozycje genetyczne.

Najlepiej poznanym czynnikiem patogenetycznym raków skóry jest promieniowanie UV. Jego wpływ na rozwój nowotworów złośliwych skóry potwierdza fakt, że zdecydowana większość raków skóry, zarówno w populacji ogólnej, jak i biorców narządów, rozwija się na częściach ciała ekspozowanych na działanie UV. Dodatkowo zapadalność na ten typ nowotworu rośnie wraz ze wzrostem szerokości geograficznej, największą wartość osiągając w Australii i Nowej Zelandii [6, 7].

Promieniowanie UV swój efekt kancerogeny wywołuje poprzez bezpośrednie uszkodzenia nici DNA w komórkach skóry, a pośrednio także poprzez działanie immunosupresyjne. Mutagenne działanie promieniowania UV wynika z indukowania fotoproduktów prowadzących do powstania punktowych mutacji DNA, polegających na zamianach pojedynczych zasad w miejscu zasad pirymidynowych bądź mutacji tandemowych [8, 9]. Działanie immunosupresyjne wywierane przez ten rodzaj promieniowania ma zarówno charakter lokalny, jak i ogólnoustrojowy i wynika między innymi z wpływu na morfologię i funkcjonowanie komórek Langerhansa czy uwalniania hamujących odpowiedź immunologiczną cytokin, takich jak interleukina-1 (IL-1) i -10 (IL-10) lub czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF- α , *tumor necrosis factor alpha*) [10–12].

Oba działania promieniowania słonecznego promujące kancerogenezę skórną u osób po przeszczepieniach są wzmacniane dodatkowo przez leki immunosupresyjne. Udokumentowano, że azatiopryna i cyklosporyna blokują procesy naprawcze uszkodzeń DNA wywołanych przez UV [13, 14].

Wspólnymi czynnikami ryzyka dla populacji ogólnej i po transplantacji narządu są również czynniki genetyczne. W obu grupach

▶▶Wśród specyficznych dla osób po przeszczepieniu narządu czynników sprzyjających powstaniu nowotworu wymienia się, jako najistotniejsze, czas trwania leczenia i ogólną siłę działania immunosupresji, infekcje wirusowe, czas dializoterapii przed przeszczepieniem oraz przyczynę niewydolności narządu◀◀

▶▶Oba działania promieniowania słonecznego promujące kancerogenezę skórną u osób po przeszczepieniach są wzmacniane dodatkowo przez leki immunosupresyjne. Udokumentowano, że azatiopryna i cyklosporyna blokują procesy naprawcze uszkodzeń DNA wywołanych przez UV◀◀

Tabela 1. Czynniki ryzyka zachorowania na raki skóry w populacji ogólnej i po przeszczepieniu narządu unaczynionego

Czynniki ryzyka wspólne z populacją ogólną	Czynniki ryzyka specyficzne dla osób po przeszczepieniu narządu
Wiek	Przyczyna niewydolności narządu (wielotorbielowatość nerek, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, nefropatia analgetyczna)
Fototyp skóry	Przetoka służąca do dializ
Płeć męska	Czas trwania dializoterapii
Ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe i promieniowanie jonizujące	Przyjmowanie leków immunosupresyjnych przed przeszczepieniem
Obecność blizn, przewlekłych owrzodzeń i przetok	Wystąpienie ogniska NMSC w okresie przed transplantacją
Infekcja wirusem brodawczaka ludzkiego	Rodzaj przeszczepionego narządu
Infekcje bakteryjne (przewlekła gruźlica skóry)	Rodzaj i czas trwania leczenia immunosupresyjnego
Polimorfizm genu <i>p53</i>	po przeszczepieniu
Polimorfizm genu promotorowego interleukiny 10	
Polimorfizm genu glutationo-S-transferazy	

NMSC (*non-melanoma skin cancer*) — nowotwór nieczerniakowy

▶▶ Genetycznym czynnikiem ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych, specyficznym dla osób po przeszczepieniach, jest niezgodność w głównym układzie zgodności tkankowej (HLA) między dawcą a biorcą◀◀

▶▶ W badaniach przeprowadzonych w ośrodku gdańskim stwierdzono częstsze występowanie antygeny HLA DR15 u chorych po przeszczepieniu nerki z rozpoznaniem NMSC oraz częstsze występowanie antygeny HLA B18 u osób po przeszczepieniu z rozpoznaniem SCC◀◀

▶▶ Za najistotniejszy czynnik ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u chorych po przeszczepieniach uznaje się leczenie immunosupresyjne. Znaczenie ma zarówno czas jego trwania (w tym terapia przed transplantacją), jak i rodzaj stosowanych leków, w tym stosowanie indukcji i leczenie epizodów odrzucania◀◀

nowotwory skóry rozwijają się częściej u osób z jasnym fototypem skóry ze skłonnością do poparzeń słonecznych.

Genetycznie jest również uwarunkowana zdolność do metabolizowania wolnych rodników wzbudzonych po naświetlaniach promieniowaniem UV, która zapobiega uszkodzeniom DNA. U chorych po przeszczepieniu nerki wykazano genetycznie zmienne warianty glutationo-S-transferazy, enzymu biorącego udział w eliminacji wolnych rodników [15].

Wśród genetycznych czynników ryzyka zwiększonej zapadalności na nowotwory skóry u biorców narządów wymienia się również mutacje genu supresorowego *p53* oraz zwiększoną produkcję IL-10 związaną z polimorfizmem jej genu promotorowego [16, 17].

Genetycznym czynnikiem ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych, specyficznym dla osób po przeszczepieniach, jest niezgodność w głównym układzie zgodności tkankowej (HLA, *human leukocyte antigens*) między dawcą a biorcą. Niepełna zgodność antygenowa wpływa na wzrost zapadalności na nowotwory złośliwe skóry poprzez bezpośredni wpływ na układ immunologiczny, jego ciągła stymulacja obcymi antygenami prowadzi do jego dysregulacji i prowokuje transformację nowotworową tkanki limfoidalnej [18]. Niezgodność w układzie HLA jest również czynnikiem ryzyka wynikającym z konieczności stosowania silniejszej immunosupresji. Badano również, czy istnieją określone zależności pomiędzy zapadalnością na nowotwory złośliwe skóry a określonymi swoistościami antygenowymi w układzie HLA. Badania takie przeprowadzono zarówno w populacji ogólnej, jak i osób po przeszczepieniach. Ich wyniki są niejednoznaczne i niekiedy sprzeczne. W populacji ogólnej najczęściej opisywano związek pomiędzy występowaniem HLA DR1 i zwiększoną zapadalnością na raki skóry. Takie zależności opisali w swoich badaniach Cerimele i wsp. [19], badający populację Sardynii, oraz Myskowski i wsp. [20], którzy stwierdzili częstsze występowanie HLA DR1 u pacjentów z mnogimi BCC w populacji Ameryki Północnej. Czarnecki i wsp. [21] opisali częstsze występowanie HLA DR1 u osób z BCC poniżej 45. roku życia w populacji australijskiej. Z kolei Glover i wsp. [22] w swoim badaniu wykazali częstsze występowanie HLA DR 1 u pacjentów z mnogimi SCC u osób po 60. roku życia. W tym samym badaniu potwierdzono negatywną korelację antygeny HLADR4 z zapadalnością na raki skóry. Rzadsze występowanie antygeny HLA

DR4 u osób z rozpoznaniem rakiem skóry stwierdzili również Cerimele i wsp. [19].

W badaniach populacji osób po przeszczepieniu narządu najczęściej opisywaną zależnością była większa zapadalność na raki skóry u osób z antygenami zgodności tkankowej HLA A11 i HLA B27. Obecność obu tych antygenów jako czynnika ryzyka rozwoju raków skóry potwierdzili w swoich badaniach Bouwes Bavinck i wsp. [23, 24]. Pozytywną korelację pomiędzy występowaniem HLA A11 a zwiększoną zapadalnością na raki skóry opisał również Bock i wsp. [25]. W badaniach populacji holenderskiej z kolei opisano negatywną korelację między zapadalnością na nowotwory nieczerniakowe (NMSC, *non melanoma skin cancer*) a obecnością HLA A11. Natomiast Dyall-Smith i wsp. [26] nie wykazali żadnej zależności pomiędzy występowaniem tego antygeny a zapadalnością na nowotwory skóry u pacjentów po przeszczepieniu nerki, potwierdzili natomiast związek z obecnością antygeny HLA B27. Znaczenie HLA B27 jako czynnika ryzyka w swoim badaniu potwierdzili także Czarnecki i wsp. [27]. Z kolei Glover i wsp. opisali częstsze występowanie antygeny HLA DQw2 u pacjentów po przeszczepieniu nerki z rozpoznaniem rakiem skóry.

W badaniach przeprowadzonych w ośrodku gdańskim stwierdzono częstsze występowanie antygeny HLA DR15 u chorych po przeszczepieniu nerki z rozpoznaniem NMSC oraz częstsze występowanie antygeny HLA B18 u osób po przeszczepieniu z rozpoznaniem SCC.

Powyższe zależności przedstawiono w tabeli 2.

Za najistotniejszy czynnik ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u chorych po przeszczepieniach uznaje się leczenie immunosupresyjne. Znaczenie ma zarówno czas jego trwania (w tym terapia przed transplantacją), jak i rodzaj stosowanych leków, w tym stosowanie indukcji i leczenie epizodów odrzucania.

Jak sugeruje wielu autorów, kluczowe znaczenie ma czas trwania leczenia immunosupresyjnego [29–31]. Trudniej jest ocenić wpływ poszczególnych grup leków na powstawanie zmian nowotworowych, gdyż na przestrzeni lat zmieniły się protokoły leczenia immunosupresyjnego. Niemniej opisuje się częstsze występowanie raków skóry u pacjentów leczonych azatiopryną [1, 32]. Lek ten bezpośrednio uszkadza nici chromosomalne poprzez włączanie do DNA 6-tioguaniny (6-TG). Powstałe w ten sposób tiopurynowe nukleotydy

Tabela 2. Wpływ antygenów zgodności tkankowej (HLA, *human leukocyte antigens*) na kancerogenezę skórną — przegląd piśmiennictwa w populacji ogólnej i u chorych po transplantacji (Tx)

Rodzaj antygeny	Wpływ na kancerogenezę	Publikacje
HLA DR1	Pozytywna korelacja w populacji ogólnej	Cerimele i wsp. [19] Myskowski i wsp. [20] Czarnecki i wsp. [21] Glover i wsp. [22]
HLA DR4	Negatywna korelacja w populacji ogólnej	Cerimele i wsp. [19] Glover i wsp. [22]
HLA A11	Pozytywna korelacja w populacji osób po Tx	Bouwes Bavinc i wsp. [23] Bouwes Bavinc i wsp. [24] Bock i wsp. [25]
HLA A11	Negatywna korelacja w populacji osób po Tx	Bouwes Bavinc i wsp. [24]
HLA A11	Brak związku w populacji osób po Tx	Dyall-Smith i Ross [26]
HLA B27	Pozytywna korelacja w populacji osób po Tx	Bouwes Bavinc i wsp. [23] Bouwes Bavinc i wsp. [24] Dyall-Smith i Ross [26] Czarnecki i wsp. [27]
HLA DQw2	Pozytywna korelacja w populacji osób po Tx	Glover i wsp. [22]
HLA DR15	Pozytywna korelacja w populacji osób po Tx	Cegielska i wsp. [28]
HLA B18	Pozytywna korelacja w populacji osób po Tx	Cegielska i wsp. [28]

są prekursorem uszkodzeń DNA, usuwanych w powiązonym z procesem apoptozy mechanizmie naprawy błędnie sparowanych zasad — tak zwanym MMR (*mismatch repair*). Komórki wykazujące defekt MMR tolerują inkorporowaną 6-TG w ich DNA, co prowadzi do dalszej replikacji uszkodzonego materiału genetycznego i kumulacji mutacji. Jednocześnie proces MMR zaangażowany jest w naprawę uszkodzeń DNA wywołanych promieniowaniem UV, stąd u pacjentów po przeszczepieniu leczonych azatiopryną znacząco wzrasta ryzyko zachorowania na raki skóry [33, 34]. Azatiopryna hamuje również procesy naprawy DNA w tak zwanym mechanizmie NER (*nucleotide-excision repair*), to jest naprawy „wytnij i wklej”, umożliwiającą rozpoznanie i wyci-

nanie oligomerów zawierających uszkodzenia oraz wypełnianie luk w nici DNA.

Podobnie wielokierunkowy wpływ na proces nowotworzenia mają leki z grupy inhibitorów kalcyneuryny, szczególnie cyklosporyna. Działanie to jest wynikiem: 1) hamowania cytotoksycznych limfocytów T i indukowania tym samym stanu immunosupresji, 2) wpływu na cytokiny odpowiedzialne za regulację podziałów komórkowych, 3) upośledzenia procesów naprawczych DNA, 4) promowania angiogenezy [13, 14, 35–37].

Z kolei rzadsze występowanie nowotworów opisuje się wśród pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu i inhibitorami sygnału proliferacji [PSI (*proliferation signal inhibitor*), inhibitory mTOR (mTORi)] [38, 39]. Obserwowano również, że konwersja leczenia immunosupresyjnego do inhibitorów mTOR u pacjentów z już rozpoznany nowotworem prowadziła w niektórych przypadkach do regresji mięsaka Kaposiego i również, sporadycznie, do remisji potransplantacyjnej choroby proliferacyjnej [40–42]. Być może część tych efektów była skutkiem odstawienia silniejszego leku immunosupresyjnego i zastąpienia go przez słabszy, jakim jest mTORi. Część z kolei była skutkiem przeciwnowotworowego działania leków z tej grupy, które wynika z hamowania proliferacji komórkowej oraz angiogenezy, czyli procesów, w które zaangażowany jest szlak mTOR [43–45].

Wpływ poszczególnych grup leków na kancerogenezę przedstawiono w tabeli 3.

Inhibitory mTOR również odmiennie modulują odpowiedź immunologiczną niż pozostałe grupy leków. Indukcja stanu immunosupresji, niezbędna w celu utrzymania przy życiu przeszczepionego narządu, skutkuje powikłaniem, jakim jest zwiększona zapadalność na choroby infekcyjne i nowotworowe. Stan immunosupresji w organizmie można osiągnąć zarówno poprzez hamowanie aktywności komórek cytotoksycznych, jak i aktywację komórek regulatorowych układu odpornościowego. Optymalne byłoby osiągnięcie takiego stanu równowagi pomiędzy oboma ramionami odpowiedzi immunologicznej, który zapobiegałby odrzucaniu przeszczepionego narządu przy jak najmniejszym ryzyku rozwoju nowotworu. Stąd w ostatnich latach wzrosło zainteresowanie komórkami regulatorowymi. Limfocyty regulatorowe to różne subpopulacje limfocytów T, które wywołują stan anergii w układzie immunologicznym, i w ten sposób indukują tolerancję wobec różnych antygenów. W prawidłowych warunkach aktywność

►►Działanie kancerogenne azatiopryny jest wielokierunkowe i wynika z:
1) bezpośredniego uszkodzenia nici chromosomalnych,
2) promocji przetrwania klonów komórek z wadliwym mechanizmem naprawy MMR i tym samym bardziej narażonych na mutagenne działanie promieniowania UV,
3) hamowania naprawy DNA w procesie NER◀◀

►►Stan immunosupresji w organizmie można osiągnąć zarówno poprzez hamowanie aktywności komórek cytotoksycznych, jak i aktywację komórek regulatorowych układu odpornościowego. Optymalne byłoby osiągnięcie takiego stanu równowagi pomiędzy oboma ramionami odpowiedzi immunologicznej, który zapobiegałby odrzucaniu przeszczepionego narządu przy jak najmniejszym ryzyku rozwoju nowotworu◀◀

Tabela 3. Rola przewlekle stosowanych leków immunosupresyjnych w procesie nowotworzenia

Grupa leków	Mechanizmy promujące	Mechanizmy hamujące
Inhibitory kalcyneuryny	Nieprawidłowa produkcja cytokin regulujących wzrost i proliferację komórek Wzrost TGF- β Stymulacja VEGF Wzrost aktywności interleukiny-6	Hamowanie glikoproteiny MDR w komórkach nowotworowych
Azatiopryna	Uszkodzenie nici chromosomalnych Zaburzenie podziałów komórkowych Hamowanie syntezy i naprawy DNA Powstawanie klonów komórek z nienaprawionymi błędami i kumulacja mutacji (efekt tzw. MMR — <i>mismatch repair</i>) Zaburzenie tzw. NER (<i>nucleotide-excision repair</i>): naprawa „wytnij, wklej”	
Mykofenolan mofetylu	Działanie immunosupresyjne i promowanie infekcji wirusowych (CMV)	Hamowanie angiogenezy Hamowanie molekuł adhezyjnych biorących udział w procesie rozsiewu guza Działanie antyproliferacyjne w stosunku do komórek mięśni gładkich i mezangium Indukowanie apoptozy aktywowanych limfocytów T
Inhibitory sygnału proliferacji (mTORI)		Działanie antyproliferacyjne Hamowanie angiogenezy Hamowanie wzrostu guzów Hamowanie proliferacji zakażonych EBV limfocytów Potencjalny mechanizm antywirusowy

TGF- β (*transforming growth factor β*) — transformujący czynnik wzrostu β ; VEGF (*vascular endothelial growth factor*) — czynnik wzrostu śródbłonki naczyniowej; CMV — cytomagalowirus; EBV — wirus Epsteina-Barr

►►W porównaniu z inhibitorami kalcyneuryny mTORI wykazują pewną selektywność w swoim działaniu. O ile leki z tej pierwszej grupy supresjonują zarówno działanie ramienia cytotoksycznego, jak i regulatorowego, to wykazano, że po wprowadzeniu mTORI wzrasta poziom limfocytów regulatorowych◄◄

układu regulatorowego zapobiega rozwojowi chorób autoimmunologicznych, alergii oraz chorób z nadwrażliwości. Z kolei jego zbyt wysoka aktywność sprzyja infekcjom i chorobom nowotworowym. Limfocyty regulatorowe to heterogenna populacja limfocytów T, z których najszerszej w literaturze jest opisana ta o fenotypie CD4+CD25highFoxP3+. Limfocyty regulatorowe powstają w grasicy, skąd wywędrują do krwi obwodowej, węzłów chłonnych i śledziony. Są to tak zwane limfocyty regulatorowe naturalne, które stanowią niewielki, kilkuprocentowy, odsetek wszystkich limfocytów CD4+. Oprócz nich we krwi obwodowej pojawiają się indukowane limfocyty regulatorowe będące odpowiedzią na kontakt z komórkami prezentującymi antygen i dlatego — w odróżnieniu od komórek regulatorowych naturalnych — cechują się swoistością antygenową [46]. Jest to cecha, która sprawia, że komórki te mogą odegrać dużą rolę w transplantologii. Wyindukowanie antygenowo swoistych wobec antygenów przeszczepionego narządu limfocytów regulatorowych pozwoliłoby na osiągnięcie tolerancji wobec graftu przy mniejszym hamowaniu limfocytów cytotoksycznych.

Obecnie wiadomo, że leki z różnych grup odmiennie oddziałują na poszczególne komponenty odpowiedzi immunologicznej.

Zarówno inhibitory kalcyneuryny, jak i mTORI to leki, które bezpośrednio zmniejszają produkcję cytokin z grupy interleukiny-2 pobudzającej aktywność proliferacyjną limfocytów. W porównaniu z inhibitorami kalcyneuryny mTORI wykazują pewną selektywność w swoim działaniu. O ile leki z tej pierwszej grupy supresjonują zarówno działanie ramienia cytotoksycznego, jak i regulatorowego, to wykazano, że po wprowadzeniu mTORI wzrasta poziom limfocytów regulatorowych [47–50].

To wybiórcze działanie mTORI, szczególnie jeśli skutkowałoby indukcją antygenowo swoistych limfocytów regulatorowych, mogłoby w przyszłości pozwolić na redukcję dawek pozostałych leków stosowanych w schematach leczenia immunosupresyjnego. To z kolei zwiększyłoby bezpieczeństwo tej terapii w sensie ochrony przeciwnowotworowej.

PODSUMOWANIE

Etiologia nowotworów złośliwych skóry w populacji chorych po przeszczepieniach

narządowych jest złożona i wieloczynnikowa. Określenie istotności poszczególnych czynników ryzyka jest trudne, gdyż często pacjenci pozostają pod jednoczesnym wpływem kilku z nich. Trudno jest również porównać takie parametry, jak siła immunosupresji czy stopień ekspozycji na UV pomiędzy poszczególnymi chorymi. Niepodważalne znaczenie mają ekspozycja na UV i leczenie immunosupresyjne. Niekorzystne działanie UV można zminimalizować poprzez edukację dotyczącą ochrony skóry przed wpływem promieniowania słonecznego.

Ryzyka związanego z leczeniem immunosupresyjnym na chwilę obecną nie da się wyeliminować, ale stale pogłębiająca się wiedza o funkcjonowaniu układu odpornościowego i wpływie na nie poszczególnych leków immunosupresyjnych w przyszłości pozwoli stworzyć bezpieczniejsze możliwości zapobiegania odrzucaniu przeszczepionego narządu. Określenie genetycznych czynników ryzyka pozwoliłoby z kolei wyłonić grupę pacjentów wymagającą szczególnego nadzoru onkologicznego.

STRESZCZENIE

Raki skóry to najczęściej rozpoznawane nowotwory złośliwe w populacji osób po przeszczepieniach narządów unaczynionych. Szacuje się, że 10 lat po transplantacji nowotwory te rozwijają nawet do 35% chorych. Im więcej czynników ryzyka rozwoju nowotworu uda się określić, tym bardziej skuteczne będą wdrożone działania profilaktyczne. Stąd nieustannie prowadzone

są badania mające na celu wyjaśnienie mechanizmów etiopatogenezy tego schorzenia u osób po przeszczepieniach. W niniejszym artykule przedstawiono patogenę raków skóry, że szczególnym uwzględnieniem czynników genetycznych i immunologicznych.

Forum Nefrol 2018, tom 11, nr 4, 256–262

Słowa kluczowe: raki skóry, przeszczepianie narządów, antygeny zgodności tkankowej, immunosupresja, limfocyty regulatorowe

1. Kasiske B.I., Snyder J.J., Gilbertson D.T. i wsp. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am. J. Transplant.* 2004; 4: 905–913.
2. Penn I. Posttransplant malignancies. *Transplant Proc.* 1999; 31: 1260–1262.
3. Ulrich C., Kanitakis J., Stockfleth E. i wsp. Skin cancer in organ transplant recipients — where do we stand today? *Am. J. Transplant.* 2008; 8: 1–7.
4. Fortina A.B., Piaserico S., Alaibac M. i wsp. Squamous cell carcinoma. W: Ulrich C., Euvard S., Stockfleth E. i wsp. (red.). *Cancer after renal transplantation*. Springer, New York 2009: 241–261.
5. Jensen P., Hansen S., Maller B. i wsp. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimen. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1999; 40: 177–186.
6. Bouwes Bavinck J.N., Hardie D.R., Green A. i wsp. The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. *Transplantation* 1996; 61: 715–721.
7. Euvard S., Kanitakis J., Claudy A. Neoplastic skin disease in organ transplant recipients. *Am. J. Cancer* 2002; 1: 109–120.
8. Mouret S., Baudouin C., Chaveron M. i wsp. Cyclobutane pyrimidine dimers are predominant DNA lesions in whole human skin exposed to UVA radiation. *Proc. Natl. Acad. Sci (USA)* 2006; 103: 13765–13770.
9. Brash D.E., Haseltine W.A. UV induced mutation hotspots. *Nature* 1982; 298: 189–192.
10. Simon J.C., Tigelaar R.E., Bergstresser P.R. i wsp. Ultraviolet B radiation converts Langerhans cells from immunogenic tolerogenic antigen-presenting cells. Introduction of specific clonal energy in CD4+ T helper 1 cells. *J. Immunol.* 1991; 146: 485–489.
11. Beissert S., Hosoi J., Grabbe S. i wsp. IL-10 inhibits tumor antigen presentation by epidermal antigen-presenting cells. *J. Immunol.* 1995; 154: 1280–1286.
12. Moodycliffe A.M., Kimber I., Norval M. Role of tumor necrosis factor- alpha in ultraviolet B light-induced migration of dendritic cells and suppression of contact hypersensitivity. *Immunology* 1994; 81: 79–84.
13. Erman M., Weinstein T., Korzets A. i wsp. Effect of cyclosporine A on DNA repair and cancer incidence in kidney transplant recipients. *J. Lab. Clin. Med.* 2001; 137: 14–20.
14. Hojo M., Morimoto T., Maluccio M. i wsp. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature* 1999; 397: 530–534.
15. Marshall S.E., Bordea C., Haldar N.A. i wsp. Glutathione S-transferase polymorphism and skin cancer following renal transplantation in Queensland, Australia. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003; 49: 397–406.
16. McGregor J.M., Harwood C.A., Brookes I. i wsp. Relationship between skin p53 codon 72 polymorphism and susceptibility to sunburn and skin cancer. *J. Invest. Dermatol.* 2002; 119: 84–90.
17. Alamartine E., Berthoux P., Mariat C. i wsp. Interleukin — 10 promoter polymorphism and susceptibility to skin squamous cell carcinoma after renal transplantation. *J. Invest. Dermatol.* 2003; 120: 99–103.
18. Madej K. Powikłania chirurgiczne po przeszczepieniu nerki. W: Orłowski T. (red.). *Przeszczepianie nerek*. PZWL, Warszawa 1995: 231–246.
19. Cerimele D., Contu L., Carcassi C. i wsp. HLA and multiple skin carcinomas. *Dermatologica* 1993; 176: 176–181.
20. Myskowski P.L., Pollack M.S., Schorr E., Dupont B., Safai B. Human leukocyte antigen associations in basal

Piśmiennictwo

- cell carcinoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1985; 12: 997–1000.
21. Czarnecki D., Lewis A., Nicholson I., Tait B. Multiple basal cell carcinomas and HLA frequencies in southern Australia. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1991; 24: 559–561.
 22. Glover M.T., Bodmer J., Bodmer W. i wsp. HLA antigen frequencies in renal transplant recipients and non-immunosuppressed patients with non-melanoma skin cancer. *Eur. J. Cancer* 1993; 29A: 520–524.
 23. Bouwes Bavinck J.N., Claas F.H., Hardie D.R., Green A., Vermeer B.J., Hardie I.R. Relation between HLA antigens and skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. *J. Invest. Dermatol.* 1997; 108: 708–711.
 24. Bouwes Bavinck J.N., Kootte A.M., Van Der Woude F.J., Vandenbroucke J.P., Vermeer B.J., Claas F.H. On a possible protective effect of HLA-A11 against skin cancer and keratotic skin lesions in renal transplant recipients. *J. Invest. Dermatol.* 1991; 97: 269–272.
 25. Bock A., Bliss R.L., Matas A., Little J.A. Human leukocyte antigen type as a risk factor for non-melanomatous skin cancer in patients after renal transplantation. *Transplantation* 2004; 78: 775–778.
 26. Dyal-Smith D., Ross J.B. Cutaneous malignancies in renal transplant recipients from Nova Scotia, Canada. *Australas J. Dermatol.* 1995; 36: 79–82.
 27. Czarnecki D., Watkins F., Leahy S. i wsp. Skin cancers and HLA frequencies in renal transplant recipients. *Dermatology* 1992; 185: 9–11.
 28. Cegielska A., Dębska-Ślizień A., Moszkowska G., Imko-Walczyk B., Rutkowski B. Association between HLA type and skin cancer in kidney transplant recipients. *Transplant. Proc.* 2016; 48: 1608–1610.
 29. Behrend M., Kolditz M., Kliem V. i wsp. Malignancies in patients under long-term immunosuppression after kidney transplantation. *Transplant. Proc.* 1997; 29: 834–835.
 30. Dreno B., Mansat E., Legoux B. i wsp. Skin cancer in transplant recipients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 1374–1379.
 31. Tessari G., Naldi L., Boschiero L. i wsp. Incidence and clinical predictors of a subsequent nonmelanoma skin cancer of solid organ transplant recipients with first nonmelanoma skin cancer: a multicenter study. *Arch. Dermatol.* 2010; 146: 294–299.
 32. Kauffman H.M., Cherikh W.S., McBride M.A. i wsp. Post-transplant *de novo* malignancies in renal transplant recipients: the past and present. *Transplant. Int.* 2006; 19: 607–620.
 33. Jensen M.K. Chromosome studies in patients treated with azathioprine and amethopterin. *Acta Med. Scand.* 1967; 182: 445–554.
 34. Offman J., Opelz G., Doehler B. i wsp. Defective DNA mismatch repair in acute myeloid leukemia/ myelodysplastic syndrome after organ transplantation. *Blood* 2004; 104: 822–828.
 35. Fracasso M.E., Barba A., Tessari G. i wsp. Urinary mutagenic activity after different immunosuppressive protocols in renal transplant recipients. *Mut. Res.* 1993; 319: 279–283.
 36. Shihab F.S., Bennett W.M., Isaac J. i wsp. Nitric oxide modulates vascular endothelial growth factor and receptors in chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Kid. Int.* 2003; 63: 522–533.
 37. Walz G., Zankre B., Melton L.B. i wsp. Possible association of the immunosuppressive and B cell lymphoma-promoting properties of cyclosporine. *Transplantation* 1999; 49: 191–194.
 38. Fortina A.B., Piaserica S., Caforio A.L. i wsp. Immunosuppressive level and other risk factors for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in heart transplant recipients. *Arch. Dermatol.* 2004; 140: 1079–2460.
 39. Ramsay H.M., Freyer A.A., Hawley C.M. i wsp. Factors associated with nonmelanoma skin cancer following renal transplantation in Queensland, Australia. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003; 49: 397–406.
 40. Mathew T., Kreis H., Friend P. Two-year incidence of malignancy in sirolimus-treated renal transplant recipients: result from five multicenter studies. *Clin. Transplant.* 2004; 18: 446–449.
 41. Euvrard S., Ulrich C., Lefrançois N. Immunosuppressants and skin cancer in renal transplant patients: focus on rapamycin. *Dermatol. Surg.* 2004; 30: 628–633.
 42. Karst J., Konopka L. Poprzeszczepowa choroba limfoproliferacyjna. *Onkol. Pol.* 2005: 209–216.
 43. Gruba M., Greab C., Jauch K.W. i wsp. Pro- and anti-cancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation. *Transplantation* 2004; 77: 1777–1728.
 44. Guba M., von Breitenbuch P., Steinbauer M. i wsp. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat. Med.* 2002; 8: 128–135.
 45. Luan F.L., Hojo M., Maluccio M. i wsp. Rapamycin blocks tumor progression: unlinking immunosuppression from antitumor efficacy. *Transplantation* 2002; 73: 1565–1572.
 46. Karim M., Kingsley C.I., Bushell A.R. i wsp. Alloantigen-induced CD25+CD24+ regulatory T cells can develop *in vivo* from CD25-CD4+ precursors in thymus-independent process. *J. Immunol.* 2004; 172: 923–928.
 47. San Segundo D., Fernandez-Fresnedo G., Ruiz J.C. i wsp. Calcineurin inhibitors, but not rapamycin, reduce percentages of CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells in renal transplant recipients. *Transplantation* 2006; 82: 550–557.
 48. San Segundo D., Fernandez-Fresnedo G., Gago M. i wsp. Number of peripheral blood regulatory T cells and lymphocyte activation at 3 months after conversion to mTOR inhibitor therapy. *Transplant. Proc.* 2010; 42: 2871–2873.
 49. Carroll R.P., Hester J., Wood K.J., Harden P.N. Conversion to sirolimus in kidney transplant recipients with squamous cell cancer and changes in immune phenotype. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28: 462–465.
 50. Hendriks T.K., Velthuis J.H.L., Klepper M. i wsp. Monotherapy rapamycin allows an increase of CD4+ CD25high FOXP3+ T cells in renal transplant recipients. *Transplant. Int.* 2009; 22: 884–991.