

## Peritoneal Dialysis and Epithelial-to-Mesenchymal Transition of Mesothelial Cells

Manuel Lopez-Cabrera and al. [N Engl J Med](#). 2003 Jan 30;348(5):403-13..

Dialyse péritonéale et transition épithélio-mésenchymateuse des cellules mésothéliales

**Résumé:** Dr Odette Carceles, CHT Médipôle, Nouméa

### Introduction :

L'exposition du péritoine au long cours à des dialysats hyperosmotiques, hyperglycémiques et acides entraîne la dénudation des cellules mésothéliales, et en définitive, la fibrose tissulaire et l'échec d'ultrafiltration. Les cellules souches mésenchymateuses du stroma (fibroblastes-like) étaient considérées comme les premières cellules impliquées dans cette fibrose péritonéale. Cependant, une possible implication directe des cellules mésothéliales dans ce phénomène n'a pas été étudiée.

Dans cette étude, nous démontrons in vivo et ex vivo que les cellules mésothéliales s'engagent dans une transition épithélio-mésenchymateuse, ou transdifférenciation, quand elles sont exposées au dialysat. Ce processus ne survient pas normalement en dehors du développement embryonnaire, du phénomène de cicatrisation ou de la progression tumorale.

### Méthode:

Des cellules mésothéliales provenant du dialysat de 54 patients stables en DPCA, ont été isolées et leur phénotype a été caractérisé en cytométrie de flux, immunofluorescence confocale, Western blot et RT-PCR. Ces cellules ont été comparé avec des cellules mésothéliales provenant d'échantillons d'épiploons de patients opérés, et traités par différents stimuli mimant ceux de la différenciation observée en DPCA. Les résultats ont été confirmés in vivo par analyse immunohistochemique de biopsies péritonéales.

### Résultats:

Juste après l'initiation de la DP (6 mois), on observe déjà une transition phénotypique épithélio-mésenchymateuse des cellules mésothéliales, avec une perte progressive de la morphologie épithéliale: la monocouche pavée (cobblestone-like) de cellules mésothéliales disparaît et les cellules rallongées sont retrouvées dans le tissu fibreux (**Figure 6**).

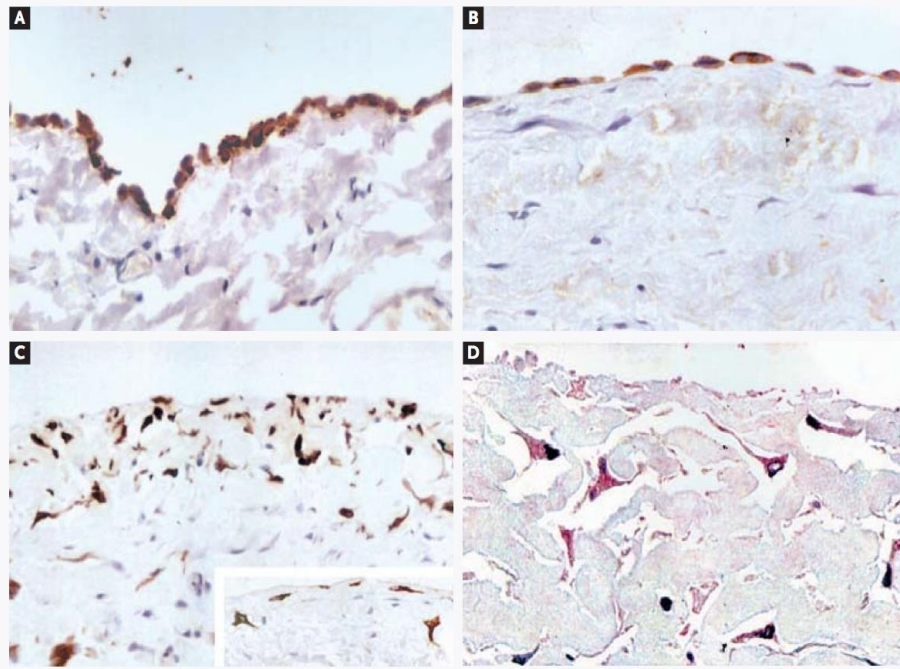
Dans les cellules pavées du mésothélium, il y a une nette diminution de l'expression des cytokératines et de l'E-cadherine (molécule d'adhésion intercellulaire ICAM-1 exprimée de façon constitutive dans les cellules mésothéliales) contrairement aux cellules de l'épiploon (**Figure 2**).

Cette migration phénotypique se fait sous l'induction du facteur de transcription nommé *snail*, qui est un fort répresseur, et sous la régulation positive de l'expression de l'alpha2 intégrine. En effet, l'analyse en RT-PCR montre qu'aucun signal d'ARNm *snail* n'est détecté dans les cellules d'épiploon, alors qu'on voit une augmentation progressive de l'ARNm *snail* dans les cellules provenant d'effluent de patients dialysés.

In vitro, les analyses retrouvent les cytokines inflammatoires et profibrotiques (TGF beta) comme des facteurs qui initient cette différenciation. Les études immunohistochemiques des biopsies péritonéales démontrent l'expression de marqueurs mésothéliaux (cytokératines et E-cadherine) dans les cellules fibroblastiques du stroma. Cela suggère que ces cellules proviennent de la transdifférenciation locale de cellules mésothéliales.

### Conclusion:

Nos résultats suggèrent que les cellules mésothéliales ont un rôle actif dans les altérations structurelles et fonctionnelles du péritoine des patients en DP, générant de nouvelles cellules fibroblastiques conduisant à la fibrose péritonéale. Les cellules mésothéliales passent d'un phénotype épithélial à un phénotype mésenchymateux avec l'induction de l'expression de *snail* et la diminution majeure de l'expression de l'E-cadherine



**Figure 6. Evidence of Epithelial-to-Mesenchymal Transition of Mesothelial Cells in Peritoneal Tissue of Patients Undergoing Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis.**

Images show immunohistochemical analysis of peritoneal-tissue samples stained with anticytokeratin antibodies (Panels A, B, and C,  $\times 150$ ) or with intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) (Panel D,  $\times 180$ ), developed with peroxidase or fast red. Panel A represents control peritoneal tissue from a patient undergoing unrelated abdominal surgery (this sample is representative of eight tissue samples examined). In Panel B, a patient who had been undergoing dialysis for only six months already has a loss of mesothelial-cell polarity (this sample is representative of nine samples from patients who had been undergoing dialysis for nine months or less). Panel C (8 months of dialysis) and the inset (34 months of dialysis) represent the late stages of the transdifferentiation process in patients who have been undergoing dialysis for a long time; at this stage, fibroblast-like mesothelial cells are detected invading the fibrotic tissue (these samples are representative of eight samples obtained from patients who had been undergoing dialysis for 8 to 77 months). Panel D shows the staining with ICAM-1 of the biopsy specimen shown in Panel C.