




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



ÉTAT DES CONNAISSANCES

Microchimérisme foetal : soi et non soi, finalement qui sommes-nous ?

Fetal microchimerism: Self and non-self, finally who are us?

C. Boyon^{a,b}, D. Vinatier^{b,*}

^a FRE 3249 CNRS, cité scientifique, université Lille 1, 59650 Villeneuve d'Ascq, France

^b Service de chirurgie gynécologique, hôpital Jeanne-de-Flandre, CHRU de Lille, 59037 Lille cedex, France

Reçu le 6 novembre 2010 ; avis du comité de lecture le 22 janvier 2011 ; définitivement accepté le 26 janvier 2011

Disponible sur Internet le 26 février 2011

MOTS CLÉS

Microchimérisme
foetal ;
Grossesse ;
Cancer ;
Tolérance ;
Soi et non soi

KEYWORDS

Fetal
microchimerism;

Résumé Durant la grossesse, des passages bidirectionnels de cellules nucléées sont observés entre la mère et son fœtus. Dans l'immédiat ces cellules fœtales passant chez la mère posent le problème de leur tolérance. Ces cellules fœtales, retrouvées parfois des décennies dans différents tissus après leur transfert, vont se nicher dans des sites privilégiés (*home*) où elles seront l'abri des mécanismes de rejet. Elles sortiront de leur niche sous l'action de stimuli encore incompris. Longtemps seuls des effets négatifs du microchimérisme foetal avaient été retenus en particulier dans la pathogénie des maladies auto-immunes et certaines situations d'avortement à répétition. Mais l'attribution à ces cellules fœtales passées chez la mère d'effets bénéfiques comme la participation à la tolérance pendant la grossesse vis-à-vis du fœtus, l'élargissement du répertoire immunologique et antigénique, la transmission de certains caractères non acquis par des mécanismes génétiques classiques ; la réparation tissulaire et leur participation devraient encourager à les comprendre pour les utiliser en thérapeutiques. Les théories de l'évolution devront être réexaminées à la lumière de ces nouvelles connaissances qui élargissent les mécanismes de transmission des caractères puisqu'un individu par le biais des mécanismes de microchimérisme foetal et maternel pourra posséder des allèles de ses ancêtres, de sa mère, de ses frères et sœurs aînés. Ce brassage cellulaire conduit à s'interroger sur la validité relative de la notion de soi et non soi, chère aux immunologistes.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary For a long time, the conventional view was that the fetus and maternal vascular system are kept separate. In fact there is a two-way traffic of immune cells through the placenta and the transplacental passage of cells is in fact the norm. The fetal cells can persist in a wide range of woman's tissue following a pregnancy or an abortion and she becomes a chimera.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : denis.vinatier@chru-lille.fr (D. Vinatier).

Cancer;
Tolerance;
Pregnancy;
Self;
Non-self

Fetal cells have been found in the maternal circulation and they were shown to persist for almost three decades in humans, thus demonstrating long-term engraftment and survival capabilities. Microchimerism is a subject of much interest for a number of reasons. Studies of fetal microchimerism during pregnancy may offer explanations for complications of pregnancy, such as preeclampsia, as well as insights into the pathogenesis of autoimmune disease which usually ameliorates during pregnancy. The impact that the persistence of allogenic cells of fetal origin and the maternal immunological response to them has on the mother's health and whether it is detrimental or beneficial to the mother is still not clear. Although microchimerism has been implicated in some autoimmune diseases, fetal microchimerism is common in healthy individuals. On the beneficial side, it has been proposed that genetically disparate fetal microchimerism provides protection against some cancers, that fetal microchimerism can afford the mother new alleles of protection to some diseases she has not, that fetal microchimerism can enlarge the immunological repertoire of the mother improving her defense against aggressor. Fetal cells are often present at sites of maternal injury and may have an active role in the repair of maternal tissues.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Le microchimérisme se définit par la présence en faible quantité dans un organisme, sur le long terme, de cellules ou d'ADN provenant d'un autre individu sans qu'il n'y ait apparemment de réaction de greffon contre l'hôte (GvDH) ou de rejet de greffe. Il survient à l'occasion d'une transfusion sanguine, d'une transplantation d'organe et durant la grossesse. Les cellules étrangères peuvent circuler et se loger dans divers tissus [1].

Le passage de cellules transplacentaire est un phénomène fréquent, bidirectionnel et physiologique commençant vers la quatrième semaine de grossesse [2]. Le transfert cellulaire se faisant dans les deux directions, deux types de microchimérisme sont rencontrés [3]: (1) microchimérisme fœtal (transfert fœtomaternel); (2) microchimérisme maternel (transfert maternofœtal). La situation se brouille dans la mesure où au cours de la grossesse, le fœtus peut acquérir des cellules maternelles d'origine fœtale provenant d'une grossesse ou d'un avortement antérieur. C'est ainsi que des hépatocytes masculins ont été identifiés dans le foie de fillettes n'ayant jamais reçu de produit sanguin [4].

La signification biologique de ce phénomène n'est pas entièrement comprise. Longtemps seul un aspect négatif était retenu en particulier son association avec des pathologies gravidiques comme la pré-éclampsie et la survenue des maladies auto-immunes. Récemment des aspects bénéfiques de ce microchimérisme ont été envisagés avec: (1) participation à la tolérance pendant la grossesse vis-à-vis du fœtus indispensable pour le bon déroulement de la grossesse; (2) élargissement du répertoire immunologique par l'intermédiaire des cellules microchimériques fœtales lymphocytaires; (3) transmission de certains caractères non acquis par des mécanismes génétiques classiques mais par le biais d'allèles portés par le fœtus et son géniteur et dont la mère est dépourvue; (4) réparation tissulaire grâce à ce que possèdent ces cellules fœtales microchimériques de se différencier, de participer à la réparation tissulaire en cas de lésions et enfin pourraient aider à lutter contre les tumeurs.

Le microchimérisme fœtal a même été invoqué pour expliquer l'espérance de vie plus importante des femmes [5].

Les notions de soi et de non soi décrites par les immunologistes sont relativisées puisqu'un individu peut acquérir pendant sa vie fœtale ou ses grossesses des cellules étrangères portant des antigènes et des allèles qu'il ne devrait pas posséder si l'on se limite aux règles de transmission classique. Les cellules impliquées dans le microchimérisme pourront, grâce aux mécanismes de microchimérisme fœtal et maternel, provenir des ancêtres, des frères et sœurs aînés et des descendants.

Le microchimérisme fœtal (MCF) (cellules fœtales → compartiment maternel)

Il y a 100 ans, le pathologiste allemand Schorml avait suggéré que dans l'éclampsie il y avait présence dans la circulation maternelle de cellules fœtales. La technologie disponible à l'époque ne lui a pas permis de confirmer cette théorie [6,7]. Le microchimérisme fœtal a été décrit il y a 30 ans lorsque des cellules fœtales étaient régulièrement mises en évidence dans la circulation maternelle à distance de l'accouchement [8]. Avec les techniques d'hybridation in situ fluorescente et de la *polymerase chain reaction* (PCR) apparues dans les années 1990, il a pu être montré que dans la circulation maternelle environ une cellule sur un million sont d'origine fœtale. En 1996 Bianchi et al. identifient chez les humains des cellules souches hématopoïétiques de fœtus mâle, exprimant l'antigène CD34 dans la circulation sanguine de femmes, jamais transfusées, jusqu'à 27 ans après la naissance d'un garçon [9]. Ces cellules XY d'origine fœtale sont semi-allogéniques pour la mère, il est donc prévisible qu'une réponse immunitaire vis-à-vis des antigènes fœtaux s'installe [10] et que des mécanismes de tolérance active soient enclenchés.

Mise en évidence du microchimérisme fœtal

Comme il est plus facile de détecter des cellules masculines XY parmi les cellules maternelles XX que de faire la

distinction entre cellules adultes et cellules fœtales, l'approche la plus commune pour étudier le microchimérisme fœtal repose sur l'identification de cellules XY chez les femmes ayant accouché d'un enfant de sexe masculin. Ces techniques reposant sur l'identification de cellules XY auront tendance à minimiser l'impact du microchimérisme, également présent en cas de fœtus féminin. Plusieurs techniques, mettant en évidence un chromosome Y, sont utilisées pour documenter le microchimérisme fœtal :

Hybridation in situ fluorescente (FISH)

Hybridation in situ fluorescente (FISH) avec des sondes spécifiques des chromosomes Y et X pour identifier les cellules XY circulantes et tissulaires en visualisant les noyaux mâles XY parmi les noyaux femelles XX. Cette technique peut être appliquée sur des coupes tissulaires permettant de déterminer à la fois le phénotype et l'origine tissulaire des cellules [11–13].

Amplification par PCR

Amplification par PCR de l'ADN des chromosomes Y. Les ADN sont extraits des cellules sanguines et/ou tissulaires. Cette technique, la plus sensible, permet de détecter une cellule XY parmi 100 000 cellules XX [2]. Les cellules mâles pouvant provenir des spermatozoïdes du partenaire, d'un frère aîné, d'un jumeau masculin décédé en cours de grossesse, la preuve définitive que les cellules XY identifiées chez une femme proviennent de son fœtus sera obtenue par l'analyse du polymorphisme génétique hérité du père. Quand le génotype du polymorphisme d'origine paternel est connu, un PCR spécifique de l'allèle peut être utilisé. Par exemple les polymorphismes des gènes des antigènes leucocytaires de transplantation (HLA), des GST, RgD, GppSTM1, et des ACE ont été ciblés pour une détection PCR du microchimérisme [2,3,14,15].

La technique du PCR multiplexe

La technique du PCR multiplexe (la PCR multiplexe est un protocole qui amplifie plus d'un amplicon à la fois, par l'utilisation d'au moins trois amorces par réaction de PCR) permet la discrimination de 99,9% des individus. Les marqueurs Short-Tandem-Repeat (STR) sont des loci d'ADN polymorphiques qui contiennent des motifs répétés de séquences nucléotidiques (deux à sept nucléotides) qui diffèrent d'un individu à l'autre. L'amplification des STR en PCR est utilisée pour l'étude des microchimérismes en s'affranchissant du sexe du fœtus [16].

Circonstances de survenue et fréquence du microchimérisme fœtal

Les aortes thoraciques de 47,5% femmes donneuses de greffon cardiaque contiennent des cellules XY dont l'origine n'a pas été précisée [17]. Des cellules XY ont pu être identifiées dans les prélèvements de cellules souches sanguines prélevées pour transplantation chez plus d'un tiers des donneuses [18]. Cinquante-sept pour cent de femmes multipares non malades possèdent des cellules XY circulantes [19]. Les transfusions sanguines et les transplantations d'organe [20] ont été les premières situations de

microchimérisme observées. La majorité des microchimérismes fœtaux serait secondaire à une grossesse.

Au cours de la grossesse menée à terme

Les cellules fœtales franchiraient le placenta pour s'installer parfois durablement chez la mère. Des cellules fœtales se retrouvent dans la circulation maternelle dès la quatrième semaine après la conception [21]. Un microchimérisme XY est objectivé dans le sang périphérique de 22 à 75% des multipares en bonne santé [9,22–25]. Le microchimérisme a été mis en évidence dans la peau [26], la glande thyroïde [27,28], l'intestin [29] et le foie [13] de femmes en bonne santé ou non. Une étude récente chez 51 femmes âgées de 47 ans à 81 ans ayant accouché d'au moins un garçon a objectivé un microchimérisme tissulaire (thyroïde, poumon, peau, ganglions lymphatiques) chez 35% des femmes. Le poumon serait l'organe le plus souvent visé. Certaines cellules masculines identifiées pourraient se différencier puisque des cellules épithéliales tubulaires XY sont présentes dans les reins, des hépatocytes XY dans le foie et des cardiomyocytes XY dans le cœur [30]. Lors des grossesses obtenues après don d'ovocytes, pourtant allogéniques, la fréquence, l'importance et la durée du microchimérisme sont identiques à celui des grossesses spontanées semi-allogéniques [31].

Le passage transplacentaire des cellules fœtales débute très tôt au cours de la grossesse [32] et se prolonge pendant toute la grossesse pour être à son maximum dans les derniers mois de grossesse [33].

Au cours des avortements spontanés ou induits

La naissance d'un enfant à terme n'est pas une condition obligatoire pour installer un microchimérisme fœtal XY. Chez la femme des antécédents d'interruptions de grossesse spontanées ou provoquées entraînent un risque accru d'installation de microchimérisme [34,35]. 59,7% des patientes souffrant d'avortements à répétition auraient un microchimérisme. Vingt et un pour cent d'un groupe de 120 femmes (49 en bonne santé et 71 avec un rhumatisme articulaire) présentaient un microchimérisme fœtal alors qu'elles n'avaient pas engendré de garçon. Aucune différence entre les femmes saines et les femmes malades n'a été objectivée. En comparant quatre groupes de femmes (groupe A : naissances uniquement de fille ; groupe B : avortements spontanés ; groupe C : interruptions volontaires de grossesse ; groupe D : nulligeste), les auteurs ont montré un microchimérisme fœtal chez respectivement 8%, 22%, 57% et 10% des femmes [36]. Deux raisons sont invoquées pour expliquer cette plus grande fréquence : (1) une migration quantitativement importante au moment de l'interruption. Une évaluation, utilisant une technique de PCR, a estimé que plus de 500 000 cellules fœtales nucléées migraient dans le compartiment maternel lors d'une interruption volontaire de grossesse [37] ; (2) les cellules souches hématopoïétiques fœtales susceptibles de migrer seraient proportionnellement plus nombreuses en début de grossesse [38].

Autres situations

D'autres sources peuvent expliquer les microchimérismes XY chez les femmes qui n'ont jamais eu de garçons, voire jamais de grossesse. En cas de grossesse dizygote mixte, des

cellules XY d'un fœtus mâle évanescents pourraient migrer vers le fœtus fille, expliquant l'observation de microchimérisme XY chez certaines femmes [39]. Récemment un patient de 40 ans souffrant d'une sclérodémie possédait des cellules XX acquises lorsqu'il était fœtus, d'un fœtus féminin évanescents [40].

De 7 à 10% des « vraies » nulligestes présenteraient un microchimérisme [19,36]. Dans ces cas les spermatozoïdes apporteraient leur ADN qui intégrerait les cellules somatiques de la femme [41].

Facteurs modulant l'importance du microchimérisme

L'histocompatibilité entre la mère et le fœtus faciliterait l'installation du microchimérisme fœtal. Dans le système murin, le microchimérisme est plus fréquent et plus important dans les grossesses syngéniques que les grossesses allogéniques [42]. Les cellules microchimériques disparaissent moins rapidement après une grossesse syngénique [43]. Chez la femme, le microchimérisme est plus fréquent lorsqu'elle présente une compatibilité HLA soit avec le père, soit avec sa propre mère. L'influence de la compatibilité avec sa mère s'expliquerait par l'acquisition de cellules maternelles (microchimérisme maternel) durant sa propre vie fœtale [33]. Le génotype HLA de la source de microchimérisme peut également influencer la présence ou non de ces cellules microchimériques. Les femmes qui ont un enfant portant un allèle HLA-DQ1*0501 ont plus souvent du microchimérisme dans leur cellules T que les femmes dont l'enfant ne porte pas cet allèle [44].

Le microchimérisme est plus important en cas de dysfonctionnement placentaire comme cela est rencontré dans certaines aneuploidies fœtales [45] dans la pré-éclampsie [46] et dans certains retards de croissance intra-utérin [47].

L'importance du microchimérisme pourrait dépendre de la présence chez la mère et/ou le fœtus de certains allèles des gènes d'histocompatibilité (HLA). Les cellules T microchimériques seraient plus nombreuses si la mère exprime le génotype HLA-DQA1*0501 et plus encore si le fœtus partage lui aussi ce génotype [44]. Dans certaines formes de sclérodémies, le microchimérisme fœtal serait plus fréquent en cas d'une compatibilité HLA-DRB1 [48].

Les cellules impliquées dans le microchimérisme fœtal

L'échange maternofoetal de cellules nucléées (Tableau 1) pendant la grossesse est un phénomène connu impliquant plusieurs types de cellules, dont certains possèdent le phénotype de cellule souche.

La nature des cellules impliquées dans le microchimérisme fœtal est encore imprécise [49,50]. Des cellules d'origine fœtale ont été trouvées dans les populations hématopoïétiques et immunitaires [51,52], dans les cellules mésenchymateuses de la moelle [53] et dans des organes comme le cœur, le foie, la rate et la thyroïde [12,51,54].

Pour persister après l'accouchement, les cellules microchimériques doivent posséder des caractères particuliers avec une capacité d'autorenouvellement, une propension à se localiser dans des niches maternelles dédiées aux cellules

Tableau 1 Les échanges entre la mère et son fœtus concernent plusieurs types de cellules qui incluent des cellules possédant le phénotype de cellules souches.
Different cells exchanged between the mother and her fetus.

Cellules de cytotrophoblaste extravillousitaire
Érythroblastés nucléés
Plaquettes
Cellules souches mésenchymateuses
Cellules progénitrices hématopoïétiques CD34+
Cellules progénitrices lymphocytaires CD34+ et CD38+
Cellules souches lymphocytaires CD19+ et IM+
Cellules T CD8+
Cellules T régulatrices CD4+, CD25+ et FOXP3+
Cellules lymphocytaires CD45+
Monocytes CD3+ et CD14+
Cellules NK CD56+ et CD16+

souches (*homing*) où elles resteront quiescentes [55], et une capacité à se différencier en plusieurs lignées cellulaires. Des cellules souches fœtales multipotentes (CD34+) rassemblent ces propriétés. Ces cellules CD34+ retrouvées chez la mère ont été baptisées, par leurs découvreurs, *pregnancy-associated progenitor cells* (PAPC) [11]. Ces cellules partagent des caractères propres à la fois aux cellules souches embryonnaires et aux cellules souches adultes [56].

Il est utile de définir les cellules souches fœtales à la source du microchimérisme. La cellule souche hématopoïétique (HSC), la plus étudiée de toutes les cellules souches, descendrait de l'hémangioblaste précurseur des cellules sanguines et endothéliales et serait identifiée dans le sang, le foie et la moelle fœtale. Elle est définie par des propriétés biologiques (capacité à former des colonies *in vitro*), par l'expression du marqueur « hématopoïétique » CD34 et par l'absence d'expression des antigènes HLA de classe II. Le nombre de ces cellules, dans le sang fœtal, est maximum au deuxième trimestre. Elles représentent 2–10% des cellules fœtales médullaires [57].

La cellule souche mésenchymateuse (MSC), quelle que soit sa localisation (sang, foie, moelle, poumon, pancréas et rein), n'exprime pas les marqueurs liés à l'hématopoïèse ou à la différenciation endothéliale. Au premier trimestre les cellules MSC représentent 0,4% des cellules nucléées sanguines. Elles deviennent rares après la douzième semaine.

Des travaux récents soulignent l'hétérogénéité du microchimérisme fœtal avec des cellules plus ou moins différenciées et des cellules plus ou moins souches [58]. L'expression par les cellules XY de marqueurs d'épithéliums, de leucocytes et d'hépatocytes souligne le caractère hétérogène de cette population, qui comprend des HSC et des MSC.

Cellules souches hématopoïétiques

Des précurseurs hématopoïétiques microchimériques ont été mis en évidence dans le sang circulant de femmes, par l'identification des antigènes de surface CD34 (CD34+ et CD34+/CD38+) et par leur capacité à former des clones en culture (CFU) [9,18,59]. Les cellules fœtales circulantes obtenues au deuxième trimestre de la grossesse sont

capables de se différencier en de plus nombreuses lignées hématopoïétiques que celles du premier trimestre, traduisant probablement une plasticité différente selon l'âge du transfert [60]. Des cellules fœtales CD34+ sont détectées chez 48% de femmes multipares en bonne santé [18].

La différenciation de ces cellules peut se faire vers la lignée lymphocytaire comme le prouve la présence chez la mère de cellules d'origine fœtales T, B (CD19+), NK (CD56/16+) (cellules *natural killer*), des monocytes et macrophages (CD14+) [9,61,62]. Des lymphocytes T fœtaux CD3+, CD4+ et CB8+ ont été identifiés chez respectivement 70, 31 et 64% des femmes après une grossesse [23].

Cellules souches mésenchymateuses

O'Donohue a montré des cellules d'origine fœtale dans la moelle osseuse de femmes jusqu'à 38 ans après le dernier accouchement. Ces cellules, sur des critères morphologiques et phénotypiques, sur leur capacité d'autorenouvellement et sur leur potentialité de différenciation en cellules osseuses et en adipocytes ont été considérées comme étant des MSC [63].

Durant la grossesse, la mère acquiert des cellules fœtales ayant la capacité de s'orienter vers différentes lignées selon le tissu dans lequel elles ont migré. Deux mécanismes sont proposés : (1) la grossesse aboutit à l'acquisition physiologique de cellules souches embryonnaires, capables ensuite de se différencier en cellules souches circulantes spécifiques de tissus (ces cellules sont à la base du concept de cellules progénitrices associées à la grossesse [PAPC]) [11] ; (2) la seconde hypothèse renvoie à la plasticité des cellules souches dérivées de la moelle. Cette hypothèse repose sur le postulat que les HSC circulantes préprogrammées vers la voie hématopoïétique pourraient dans certaines circonstances sortir de leur voie programmée pour se différencier en une autre lignée [64]. La première hypothèse est privilégiée depuis qu'une sous-population de cellules CD34+, caractérisées par leur capacité d'adhérence et leur expression de marqueurs des cellules embryonnaires (Oct-4, Rex-1, Nanog), a récemment été identifiée. Ces cellules CD34+, quiescentes, qui constituent moins de 1% des cellules CD34+ sanguines et médullaires, sont capables de se différencier en cellules hépatiques, cardiaques, pancréatiques et endothéliales [65,66]. À l'inverse, le fait que la majorité des cellules CD34+ fœtales dans l'espace intervilleux placentaire exprime le marqueur endothélial (vWwf : anti-von Willebrandt factor) serait plutôt un argument en faveur de la seconde hypothèse [67].

Aspects immunologiques du microchimérisme

Après leur passage chez la mère, les antigènes fœtaux sont exposés au système immunitaire maternel qui ne les détruit pas. Le microchimérisme fœtal participe à l'induction d'une tolérance vis-à-vis des antigènes hérités du père. Cette tolérance bien que temporaire dure suffisamment longtemps après l'accouchement pour permettre aux cellules fœtales de se réfugier vers les niches. La capacité des cellules fœtales immunocompétentes pour initier et suspendre les réactions de rejet dépend de plusieurs facteurs : l'expression des antigènes HLA, la présence de molécules co-stimulantes et l'environnement maternel.

Chez la souris les cellules souches lymphocytaires fœtales ayant migré chez la mère bénéficient d'une maturation dans le thymus ou la moelle maternelle pour devenir des cellules T et B fonctionnelles. Dans le thymus de ces souris, des thymocytes d'origine fœtale à différents stades de différenciation témoignent de la maturation locale. En cas d'immunité maternelle déficiente, ces cellules T d'origine fœtale compenseraient le déficit. Dans le thymus maternel, les cellules T fœtales réactives vis-à-vis des allo-antigènes maternels subiraient une délétion induisant une tolérance aux antigènes maternels [68]. La découverte récente de cellules T CD8+ spécifiques des antigènes HY chez la femme témoigne d'une maturation et de la mise en place d'une tolérance vis-à-vis des antigènes fœtaux [69].

Les conséquences tardives du microchimérisme fœtal

L'afflux de cellules fœtales dans la circulation maternelle pourrait être impliqué dans des pathologies gravidiques, comme la pré-éclampsie, la prématurité et certaines maladies spécifiques de la grossesse comme la dermatose polymorphe gravidique. La persistance, à distance de la grossesse, des cellules fœtales pourrait avoir des conséquences tardives bénéfiques et/ou néfastes.

Microchimérisme fœtal et maladies auto-immunes

En 1996, Nelson, observant la prédilection féminine pour les maladies auto-immunes, l'apparition ou l'aggravation de certaines d'entre elles durant ou après les grossesses, suggère qu'il puisse s'agir d'une réaction du greffon contre l'hôte chronique (GvHD) (les cellules fœtales allogéniques réagiraient contre les antigènes maternels) [70]. L'analyse de la littérature soulève plus de questions qu'elle n'apporte de réponses [71].

La première étude prospective impliquant le microchimérisme fœtal dans les maladies auto-immunes compare les taux d'ADN masculin chez des femmes atteintes de sclérodémie ayant donné naissance à au moins un garçon à des témoins en bonne santé. Les taux d'ADN masculin sont plus élevés chez les malades (28 fois plus). Des comparaisons des microchimérismes entre sujets malades et sains retrouvent des différences soit en importance, soit en fréquence dans le sang périphérique [48,72,73], dans le compartiment lymphocytaires [23,61], dans les lésions cutanées [26,72,74] et dans les glandes salivaires de femmes souffrant de sclérodémie [75].

Si la présence cutanée de ces cellules microchimériques n'est pas spécifique de la maladie [26], leur nombre, en particulier celui de cellules T fœtales réactives vis-à-vis des antigènes maternels, serait plus important dans la sclérodémie [76]. Ces observations suggèrent que les cytokines sécrétées par les cellules T ou d'autres cellules immunologiques joueraient un rôle dans la pathologie de la sclérodémie. Les clones de cellules T obtenus à partir du sang et de la peau de patientes atteintes de sclérodémie prolifèrent en présence de cellules autologues plus intensément que les clones de femmes en bonne santé. Ces clones sécrètent également plus de cytokines inflammatoires IL-4 [77]. D'autres travaux infirment l'hypothèse d'une

intervention du microchimérisme [78–80]. La discordance de ces résultats pourrait s'expliquer par l'hétérogénéité des techniques de détection du microchimérisme et des compartiments sanguins étudiés, par la fluctuation temporelle et par l'origine raciale des sujets [81].

Des résultats discordants sont retrouvés pour le lupus, la polyarthrite rhumatoïde et la cirrhose biliaire primitive [82–84]. Dans le foie, des cellules microchimériques ont même été identifiées dans certaines pathologies non auto-immunes (hépatite, déficit en α -antitrypsine) [84].

Les pathologies thyroïdiennes survenant souvent dans le post-partum ont également été l'objet d'intérêt. Un modèle murin d'induction de thyroïdite auto-immune par immunisation contre la thyroglobuline a montré un microchimérisme fœtal impliquant des cellules T et dendritiques dans 50 % des thyroïdites contre 4 % dans les thyroïdes des souris non immunisées [85]. Une première étude, de portée limitée car les antécédents obstétricaux des patientes n'étaient pas connus, a montré une plus grande fréquence du microchimérisme dans les thyroïdites d'Hashimoto que dans les goîtres nodulaires [86]. Les mêmes auteurs utilisant une technique plus sensible de PCR amplifiant la région *DYS14* du chromosome Y ont objectivé de l'ADN masculin dans huit thyroïdites d'Hashimoto sur 21, dans un goitre multinodulaire sur 18 et jamais sur 17 thyroïdes normales [27]. Utilisant la technique du FISH sur des thyroïdes de 49 femmes ayant accouché de garçon, Renne et al. ont objectivé un microchimérisme sur 60 % des thyroïdites d'Hashimoto, 40 % des thyroïdes atteintes de maladies de Basedow, 22 % des adénomes vésiculaires [87]. L'allèle HLA DQA1*0501, que l'on a lié à la fréquence du microchimérisme, est aussi considéré comme un marqueur de susceptibilité à la maladie de Graves et à la thyroïdite d'Hashimoto [87].

Plusieurs mécanismes impliquant les cellules microchimériques dans les maladies auto-immunes ont été proposés : (1) une dérégulation du contrôle des cellules immunitaires de la femme causée par les cellules fœtales ; (2) une réaction de type greffon contre l'hôte (GvH) avec la présence de clones de cellules T fœtales activées qui réagiraient aux antigènes HLA maternels [76]. Ces deux hypothèses sont très discutées. La comparaison avec la réaction du greffon contre l'hôte a ses limites quand on constate la très grande différence quantitative entre les deux situations. Au cours de la sclérodémie, la proportion des cellules microchimériques par apport aux cellules de la mère serait d'un lymphocyte d'origine fœtale pour 500 000 lymphocytes maternels [88] tandis qu'au cours des GvH les cellules du donneur remplacent toutes les cellules de l'hôte. Pour les mêmes raisons de disproportion quantitative, un effet de dérégulation des cellules de la mère qui permettrait aux cellules autoréactives de léser et/ou d'orienter vers la sécrétion des cytokines délétères est peu probable [89].

Une autre hypothèse propose que les cellules microchimériques impliquées seraient activées par un agent extérieur (virus, agent chimique) et induiraient une cascade d'évènement. Une fois sur place elles recruteraient des cellules autologues par l'intermédiaire de cytokines qui déclencheraient les réactions fibroprolifératives et les modifications vasculaires typiques de la maladie auto-immune [90]. Une expérience animale apporte un argument éloquent en faveur des cellules microchimériques. Des souris au

contact du chlorure de vinyl présentent des lésions cutanées et spléniques (splénomégalie) lorsqu'elles sont microchimériques, alors que les souris non microchimériques ne présentent pas de lésion induites par le chlorure de vinyl [91].

Les cellules microchimériques pourraient ne pas avoir de responsabilité dans l'induction des maladies auto-immunes [79,80], mais leur présence ne serait qu'un témoin des réactions inflammatoires [90]. Les cellules microchimériques envahiraient les tissus maternels lorsque les lésions atteignent une certaine gravité. Ces cellules participeraient à la réparation tissulaire [12]. Mais l'afflux secondaire des cellules microchimériques n'explique pas pourquoi la sclérodémie touche plus fréquemment les femmes ayant accouché d'un garçon compatible pour l'antigène HLA-DRB1.

Microchimérisme fœtal et régénération tissulaire

Plusieurs modèles expérimentaux ont suggéré que des cellules fœtales souches puissent avoir des possibilités de régénération tissulaire [92].

Le croisement d'une femelle (rate ou souris) avec un mâle transgénique exprimant une protéine fluorescente (EGFP : *enhanced green fluorescent protein*) permet de suivre visuellement les cellules fœtales ayant émigré chez la mère dans la circulation et dans les tissus. Dans ce modèle, l'induction de lésions rénales et hépatiques par administration d'éthanol et de gentamycine à des rates en post-partum est suivie de l'apparition de cellules tubulaires fœtales dans les reins et d'hépatocytes fœtaux dans le foie [93]. Chez la souris, l'induction de lésion hépatique (nécrose et cirrhose) par le tétrachlorure de carbone (CCl₄) entraîne une augmentation des cellules microchimériques dans les foies malades par apport aux foies sains sans que l'on sache s'il s'agit d'une prolifération de cellules déjà présentes ou au contraire si elles sont attirées dans la lésion. La nature de la lésion aurait une influence puisque les lésions mécaniques chirurgicales dans le modèle murin n'entraîne pas la présence de cellules d'origine fœtale [94]. Le cerveau de souris femelle contient des cellules microchimériques fœtales dès la quatrième semaine après la fin de la gestation. Ces cellules franchissent la barrière hémocérébrale et sont plus abondantes après induction de lésions cérébrales [95]. L'injection intraveineuse de cellules ombilicales à des rats chez qui a été induit des accidents vasculaires cérébraux réduit les conséquences neurologiques de ces accidents [96]. L'injection de cellules souches mésenchymateuses fœtales humaines à des souris atteintes de fragilité osseuse (*osteogenesis imperfecta*) diminue le taux de fractures osseuses [56]. Dans un modèle murin, la présence de PAPC a été prouvée dans le cerveau jusqu'à sept mois après l'accouchement. La population de ces cellules fœtales exprime des marqueurs de cellules souches, de cellules neurologiques immatures et de neurones matures. Ce qui signifie que les PAPC subissent localement la différenciation des neurones. Cette différenciation est confirmée sur le plan fonctionnel puisque progressivement la complexité des réseaux axones–cellules dendritiques s'accroît [97].

Chez un humain, la présence dans le foie, la thyroïde et le cerveau de cellules fœtales ayant le phénotype spécifique

de l'organe donne du poids à cette suggestion [13,28,98,99]. Après induction d'une aplasie médullaire totale (chimiothérapie et irradiation) et greffe de moelle osseuse, 0,3 à 50 % des cellules stromales et épithéliales endométriales de la femme receveur étaient d'origine du donneur [100]. Des cellules souches extraites de placentas humains ont pu être différenciées expérimentalement en cellules neurologiques [101].

Les cellules fœtales persistantes chez la mère après l'accouchement, les PAPC et les cellules de phénotypes lymphocytaires et leucocytaires présentent des caractères morphologiques et immunohistochimiques de plasticité leur permettant de se différencier en cellules spécialisées comme les hépatocytes, les cellules épithéliales thyroïdiennes, cervicales, intestinales et vésiculaires [11,64]. La présence d'un seul exemplaire des chromosomes X et Y, démontrée par fluorescence *in situ*, suggère que ces cellules subissent une transdifférentiation (reprogrammation de l'expression des gènes pour effectuer les fonctions d'une cellule différenciée) plutôt qu'une fusion cellulaire (fusion d'une cellule souche avec une cellule différenciée) [102].

Plusieurs observations cliniques ont conduit Khosrotehrani à attribuer à ces cellules fœtales localisées dans des organes lésés un rôle réparateur [2]. Un foie d'une patiente atteinte d'hépatite C a été repeuplé par un grand nombre de cellules fœtales. Une analyse en polymorphisme de séquences satellites a montré que ces cellules fœtales identifiées dans le foie provenaient d'une grossesse terminée 17 ans auparavant. Les cellules d'origine fœtale ont adopté un phénotype hépatocytaire [51]. Dans la thyroïde d'une femme, un follicule mature complet rattaché au reste de la thyroïde est constitué entièrement de cellules mâles [28]. Des synoviales de patientes atteintes de polyarthrite rhumatoïde contiennent des cellules progénitrices mésenchymateuses d'origine fœtale. Ces cellules sont douées d'un fort potentiel de renouvellement et peuvent se différencier en plusieurs lignées mésenchymateuses dont l'os, le cartilage, la graisse, les tendons et le stroma. Ces cellules participeraient à la réparation du cartilage et de l'os [103]. Dans la sclérodémie localisée, des cellules microchimériques fœtales sont retrouvées dans la peau des patientes en zone saines ou lésées. Le fait que parmi ces cellules ne soient retrouvés que des kératinocytes en l'absence de cellules immunitaires effectrices (cellules T et B) suggère plutôt de leur attribuer un rôle de réparateur [104].

Si ces cellules fœtales microchimériques ont un potentiel thérapeutique, il serait intéressant de savoir comment les stimuler, les attirer sur les lésions afin qu'enfin le fœtus puisse guérir sa mère [105].

Microchimérisme et transmission de facteurs de risque ou protecteur de maladie

Quand des cellules fœtales chez la mère possèdent les gènes de protection ou de risque à certaines maladies, elles pourraient transmettre à la mère ce risque ou cette protection [106]. Une étude chez des femmes françaises ne possédant pas les allèles HLA-DRB1*04 et HLA-DRB1*01, allèles présents dans les familles à risque de polyarthrite rhumatoïde (PR), crédibilise cette théorie. La PR est plus fréquente chez les femmes présentant un microchimérisme fœtal exprimant

ces allèles. Le microchimérisme portant des allèles HLA non liés à la PR n'a pas d'influence [107]. Chez ces femmes le risque de polyarthrite rhumatoïde décroît avec le nombre de grossesses [108]. En définitive un effet bénéfique de la parité sera observé si la somme des allèles des microchimérisme fœtaux successifs, protecteurs ou de risques, sont plutôt protecteurs. Les effets du microchimérisme sont en plus modulés par d'autres facteurs : (1) l'origine du microchimérisme ; (2) l'âge du receveur au moment de l'installation du microchimérisme ; (3) le temps écoulé depuis l'installation du microchimérisme ; (4) les interactions entre les molécules HLA du receveur et celles du fœtus.

Une récente étude prospective sur une population américaine (310 malades et 1418 témoins sains) retrouve ces facteurs avec : (1) la survenue d'une grossesse diminue le risque de PR ; (2) la protection diminue progressivement avec le délai depuis la dernière grossesse ; (3) la protection est plus forte chez les femmes jeunes. Parmi les malades possédant le plus grand risque de PR (copie de deux allèles HLA liés au risque), la représentation des multipares serait déséquilibrée au profit des nullipares [109] ; (4) le risque le plus élevé est retrouvé avec les deux combinaisons d'allèles du gène HLA DR : HLA-DRB1*0401^{*hôte} / *0404^{microchimérisme} et HLA-DRB1*0401^{microchimérique} / *0404^{hôte} [110].

Il a été évoqué que les femmes atteintes de sclérodémie sans facteur de risque pourraient l'acquérir par le biais d'un microchimérisme de cellules fœtales portant l'allèle HLA-DQA1*0501. Cet allèle est un facteur de risque chez l'homme et retrouvé en fréquence plus faible chez la femme [44].

Microchimérisme fœtal et cancers

Des données récentes suggèrent une association entre grossesse, microchimérisme et cancers [111,112]. La probabilité d'avoir un cancer serait moindre chez les femmes multipares avec microchimérisme que chez celles sans microchimérisme [113]. Le microchimérisme fœtal serait moins fréquent dans le sang périphérique de femmes présentant certains types de cancers [19,114,115]. Le temps de survie et la réponse aux traitements seraient meilleurs chez les femmes ayant un microchimérisme [19]. Ces constatations portent surtout sur des cancers typiquement féminins comme le cancer du col [116], du sein [117–119] et de la thyroïde [114]. Quelques études plus récentes ont impliqué le microchimérisme fœtal dans des tumeurs pulmonaires [120], des mélanomes et des hémopathies [19].

Microchimérisme fœtal et cancer du col

C'est en étudiant les cancers du col que le microchimérisme fœtal a été suspecté d'être impliqué dans la genèse ou la progression des tumeurs [116].

Le microchimérisme fœtal circulant est moins fréquent et moins important chez les femmes souffrant d'un cancer du col que chez les femmes saines (34 % versus 57 %) [19].

Des cellules présumées être d'origine fœtale sont visualisées dans ou autour des lésions cancéreuses alors qu'elles sont absentes des tissus cervicaux sains. Quarante-quatre pour cent des cellules microchimériques présentes dans le col expriment le marqueur CD45 (marqueurs des leucocytes), 24 % expriment la cytokératine (marqueurs des cellules épithéliales) et aucune cellule n'exprime

simultanément les deux molécules. L'origine de ces cellules est encore discutée puisqu'il pourrait s'agir soit de cellules du sperme migrant dans le col et fusionnant avec des cellules maternelles, soit de cellules d'origine fœtale. L'absence de cellules possédant deux chromosomes X exclut le transfert horizontal par phagocytose d'ADN des spermatozoïdes [121]. Alors que la présence des deux types de cellules leucocytes (CD45+) et épithéliales (cytokératine+) évoque plutôt la migration de cellules fœtales qui se sont différenciées dans le col.

Pour l'instant les travaux publiés sont descriptifs et n'apportent pas de réponse aux questions, concernant l'origine et le rôle des cellules microchimériques présentes dans le cancer du col. Plusieurs pistes sont envisagées : (1) ces cellules induiraient une diminution locale de l'immunité, favorisant la survie et l'agressivité des virus HPV et/ou induisant une tolérance aux cellules cancéreuses ; (2) ces cellules seraient une réponse au cancer pour repeupler et réparer les tissus malades.

Microchimérisme fœtal et cancer du sein

Des facteurs hormonaux et cellulaires expliqueraient que la nulliparité soit un facteur de risque de cancer du sein [122]. Le microchimérisme fœtal pourrait participer à la protection des femmes multipares [123]. Le microchimérisme circulant est plus fréquent chez les femmes saines que chez les victimes du cancer du sein [19,115]. Quand la présence de microchimérisme est retenue comme facteur de protection contre le cancer du sein, l'*odds ratio* a été évalué à 0,23 ($p=0,006$). L'effet protecteur est encore renforcé chez les femmes qui ont accouché de garçon [117]. Une étude confirme cette moindre fréquence (26% versus 56%) du microchimérisme fœtal circulant en cas de cancer du sein, mais souligne que le microchimérisme s'il est installé, est quantitativement moins important. Les formes de cancer sans microchimérisme circulant présenteraient des traits d'agressivité (grade élevé, absence d'expressivité des marqueurs tumoraux) [115].

Les femmes qui développent un cancer auraient un déficit de microchimérisme fœtal. Les cellules chimériques fœtales pourraient s'immuniser contre les antigènes de cancer maternel pour contribuer aux défenses immunitaires. Chez les femmes développant un cancer, la tolérance des cellules fœtales vis-à-vis des antigènes maternels entraînerait un défaut de cette surveillance immunologique. Les preuves de cette hypothèse n'existent pas dans le cancer du sein, en revanche des phénomènes identiques ont été observés lors des greffes de cellules souches où l'importance des différences dans le système HLA entre le receveur et le donneur est corrélée à la réduction du risque de récurrences du cancer (probablement par mécanisme de greffon contre tumeur : GVT) [124]. Il faudrait explorer cette analogie en s'assurant que l'identité relative HLA entre la mère et son fœtus entraîne une immunité allogénique des cellules fœtales moindre.

Les cancers mammaires survenant pendant une grossesse (PABC : *pregnancy associated breast cancer*) sont des tumeurs agressives [125]. Au sein de ces cancers des cellules fœtales sont identifiées dans 90% des cas alors qu'elles sont absentes du sein des femmes enceintes sans cancer ou porteurs d'une tumeur bénigne [118]. Les marqueurs des

cellules fœtales au voisinage des tumeurs montrent qu'il s'agit de cellules d'origine épithéliale ou mésenchymateuse exprimant de la cytokératine ou de la vimentine, et à un moindre degré de cellules endothéliales et jamais des leucocytes [118]. Ces cellules ne feraient pas partie du clone néoplasique car elles sont isolées et non regroupées en foyer [118]. Les cellules fœtales sont disséminées dans le stroma tumoral qui est connu pour influencer le comportement des tumeurs. Par le biais du stroma ces cellules pourraient modifier le pronostic. Les cellules stromales fœtales seraient différentes de leurs homologues adultes en exprimant un plus grand degré de plasticité, en proliférant plus rapidement et possédant un télomère plus long et exprimeraient l'antigène HLA-G. Au cours des grossesses normales, les antigènes HLA-G, exprimés par les tissus fœtaux, participent à la tolérance maternelle vis-à-vis des antigènes d'origine paternelle. Les cellules fœtales exprimant HLA-G attirées dans le stroma, en modulant la réponse immunitaire maternelle, pourraient être impliqués dans le comportement des cancers [126]. Les MSC fœtales possèdent des propriétés immunorégulatrices. Elles n'induisent pas la prolifération de cellules T adultes et sont capables de bloquer la prolifération lymphocytaire induite par des agents mitogènes [127].

La diminution du microchimérisme circulant dans les tumeurs mammaires s'expliquerait par une attirance des cellules fœtales par la tumeur. Plus la tumeur est agressive, plus elle attirerait les cellules fœtales.

Dans l'hypothèse qu'un déficit du microchimérisme est à l'origine du cancer du sein s'expliquerait par l'absence de réactions du greffon contre la tumeur (GVT) qui normalement protégeraient contre la tumeur [117]. Cette hypothèse ne peut pas être retenue en raison de l'absence dans les tumeurs de cellules leucocytaires CD45+ d'origine fœtale chez la femme et dans les modèles murins [119].

Microchimérisme fœtal et cancer de la thyroïde

Une étude sur le microchimérisme dans les pathologies thyroïdiennes a montré la présence de cellules présumées d'origine fœtale chez 50% des carcinomes thyroïdiens [28]. Cette proportion a été confirmée dans les cancers papillaires thyroïdiens (47,5% des cas). La proportion des cellules fœtales était plus élevée dans le tissu pathologique que dans le tissu sain controlatéral [114]. Des cellules fœtales exprimant la thyroglobuline (Tg) ont été localisées dans les tissus sains et pathologiques, alors que les cellules fœtales exprimant l'antigène leucocytaire CD45 ne sont présentes que dans le tissu cancéreux. Des cellules fœtales négatives pour les deux marqueurs (Tg et CD45) sont présentes dans les tissus sains et pathologiques. Les cellules d'origine fœtales exprimant CD45 ou Tg n'expriment pas les antigènes HLA de classe II, contrairement aux cellules maternelles CD45+ ou Tg+. Les oncogènes déclenchent une expression anormale des antigènes HLA II par les cellules tumorales folliculaires [128]. Cette transformation phénotypique avec expression anormale des antigènes HLA II aurait un rôle immunorégulateur. L'absence d'expression de HLA II par les cellules d'origine fœtale traduirait une conservation du phénotype et leur absence d'intervention dans la présentation des antigènes, mais plutôt une fonction de remplacement des cellules endommagées et de réparation du tissu thyroïdien.

Cette hypothèse est confortée par l'observation que les cellules microchimériques Tg+ sont dans les follicules thyroïdiens. Les cellules microchimériques fœtales CD45+, ne pouvant participer à la présentation des antigènes car n'exprimant pas les antigènes HLA II, pourraient être des macrophages ou des cellules NK destinés à détruire les cellules tumorales. À partir de ces constatations les auteurs proposent l'hypothèse que les cellules d'origine fœtales ont un rôle protecteur dans le cancer de la thyroïde. Les cellules CD45 présentes exclusivement dans le tissu tumoral seraient programmées pour attaquer les cellules tumorales, tandis que les cellules Tg+ localisées dans la tumeur et le tissu environnant seraient impliquées dans la réparation tissulaire [129]. Les cellules doublement négatives pour CD45 et Tg seraient des précurseurs des cellules thyroïdiennes, des fibroblastes et des cellules souches migrant à l'occasion d'une grossesse et capable de se différencier en différents types cellulaires, en accord avec l'idée que durant la grossesse, les mères acquièrent des cellules fœtales aux propriétés « pro-génitrice like » [63].

Conclusions

Le microchimérisme fœtal est un phénomène fréquent survenant au cours de toutes les grossesses humaines, qui permet le transfert chez la mère de cellules fœtales de phénotypes variés. Ces cellules fœtales sont capables de déclencher une réponse immunitaire dans certaines situations particulières, mais dans la plupart des cas il s'agit de cellules progénitrices ayant les mêmes propriétés que leurs homologues maternels. L'observation d'une maturation dans le thymus maternel des cellules T fœtales explique pourquoi ces cellules semi-allogéniques ne déclenchent pas systématiquement une réaction du greffon contre l'hôte chez la femme en bonne santé.

L'afflux de cellules fœtales chez la mère pourrait avoir des conséquences immédiates et tardives : (1) pour la grossesse en cours comme cela a été observé dans l'éruption polymorphique de la grossesse (PEP : *polymorphic eruptions of pregnancy*) ou dans l'installation d'une pré-éclampsie ; (2) à long terme les cellules fœtales microchimériques pourraient intervenir dans l'installation de maladies auto-immunes (sclérodémie, PR, thyroïdite), bien que certains pensent que l'afflux de cellules microchimériques sur les zones pathologiques serait une réponse afin qu'elles participent à la réparation des tissus affectés. La même remarque peut être faite pour le développement des cancers féminins (col, sein et thyroïde) souvent liés à des modifications quantitatives et qualitatives du microchimérisme fœtal.

Dans une perspective évolutionniste, le fœtus par le biais du microchimérisme participerait à la bonne santé de sa mère en lui apportant des gènes utiles provenant du père et en envoyant des cellules pluripotentes capables de réparer les tissus lésés par une maladie. Le fœtus se débrouille pour avoir une mère capable de l'élever dans de bonne condition. Le passage bidirectionnel des cellules nucléées pendant la grossesse rend floues les frontières entre le soi et le non soi. Un individu possédera les cellules qui lui sont propres, mais il hébergera des cellules qu'il aura reçu de sa mère qui comprendront les siennes propres, mais aussi celles des fœtus qu'elle aura porté.

À la lumière du microchimérisme fœtal et maternel, le destin des individus n'est plus uniquement déterminé par les caractères transmis par les gènes et/ou la pression de l'environnement, mais aussi par les caractères exprimés par les cellules microchimériques acquises de ses ancêtres et de sa mère, et de ses frères et sœurs pour les hommes. Les femmes pourront, par le microchimérisme fœtal, recevoir des caractères exprimés par sa progéniture. La compréhension des mécanismes bénéfiques de ces mécanismes devrait aboutir à des progrès thérapeutiques dans de nombreux domaines.

Conflit d'intérêt

Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt.

Références

- [1] Liegeois A, Escourrou J, Ouvre E, Charreire J. Microchimerism: a stable state of low-ratio proliferation of allogeneic bone marrow. *Transplant Proc* 1977;9:273–6.
- [2] Khosrotehrani K, Bianchi DW. Fetal cell microchimerism: helpful or harmful to the parous woman? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15:195–9.
- [3] Lo Y, Lau M, Chan TK, Leung LY, Chang AM. Quantitative analysis of the bidirectional fetomaternal transfer of nucleated cells and plasma DNA. *Clin Chem* 2000;46:1301–9.
- [4] Guettier C, Sebah M, Buard J, et al. Male cell microchimerism in normal and diseased female livers from fetal life to adulthood. *Hepatology* 2005;42:35–43.
- [5] Johnson K, Bianchi D. Fetal cells in maternal tissue following pregnancy: what are the consequences? *Hum Reprod Update* 2004;10:497–502.
- [6] Schmorl G. Pathologisch-anatomische untersuchungen über puerperal-eklampsie. Leipzig (Germany): FCW Vogel; 1893.
- [7] Douglas G, Thomas L, Carr M, NM C, Morris R. Trophoblastin the circulating blood during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1959;78:966–73.
- [8] Herzenberg LA, Bianchi DW, Schroder HM, Cann GM. I. Fetal cells in the blood of pregnant women: detection and enrichment by fluorescence-activated cell sorting. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1979;76:1453–5.
- [9] Bianchi D, Zickwolf G, Weill G, Sylvester S, DeMaria M. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years post-partum. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:705–8.
- [10] Verdijk RM, Kloosterman A, Pool J, et al. Pregnancy induces minor histocompatibility antigen-specific cytotoxic T cells: implications for stem cell transplantation and immunotherapy. *Blood* 2004;103:1961–4.
- [11] Khosrotehrani K, Johnson DH, Cha RN, Salomon RN, Bianchi DW. Transfer of fetal cells with multilineage potential to maternal tissue. *JAMA* 2004;292:75–80.
- [12] Khosrotehrani K, Bianchi DW. Multi-lineage potential of fetal cells in maternal tissue: a legacy in reverse. *J Cell Sci* 2005;118:1559–63.
- [13] Stevens AM, McDonnell WM, Mullarkey ME, Pang JM, Leisenring W, Nelson JL. Liver biopsies from human females contain male hepatocytes in the absence of transplantation. *Lab Invest* 2004;84:1603–9.
- [14] Lambert NC, Erickson TD, Yan Z, et al. Quantification of maternal microchimerism by HLA-specific real-time polymerase chain reaction: studies of healthy women and women with scleroderma. *Arthritis Rheum* 2004;50:906–14.

- [15] Lo YM, Hjelm NM, Fidler C, et al. Prenatal diagnosis of fetal RHD status by molecular analysis of maternal plasma. *N Engl J Med* 1998;339:1734–8.
- [16] Lapiere V, Auperin A, Robinet E, et al. Immune modulation and microchimerism after unmodified versus leukoreduced allogeneic red blood cell transfusion in cancer patients: results of a randomized study. *Transfusion* 2007;47:1691–9.
- [17] Vymetalova Y, Bohuslavova R, Hubacek JA, et al. High prevalence of microchimerism in female patients. *Transplant Proc* 2008;40:3685–7.
- [18] Adams KM, Lambert NC, Heimfeld S, et al. Male DNA in female donor apheresis and CD34-enriched products. *Blood* 2003;102:3845–7.
- [19] Gilmore GL, Haq B, Shaddock RK, Jasthy SL, Lister J. Fetal-maternal microchimerism in normal parous females and parous female cancer patients. *Exp Hematol* 2008;36:1073–7.
- [20] Lee TH, Paglieroni T, Ohto H, Holland PV, Busch MP. Survival of donor leukocyte subpopulations in immunocompetent transfusion recipients: frequent long-term microchimerism in severe trauma patients. *Blood* 1999;93:3127–39.
- [21] Thomas M, Williamson R, Craft I, et al. Y chromosome sequence DNA amplified from peripheral blood of women in early pregnancy. *Lancet* 1994;343:413–4.
- [22] Bianchi DW. Fetal cells in the mother: from genetic diagnosis to diseases associated with fetal cell microchimerism. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;92:103–8.
- [23] Evans PC, Lambert N, Maloney S, Furst DE, Moore JM, Nelson JL. Long-term fetal microchimerism in peripheral blood mononuclear cell subsets in healthy women and women with scleroderma. *Blood* 1999;93:2033–7.
- [24] Lambert NC, Lo YM, Erickson TD, et al. Male microchimerism in healthy women and women with scleroderma: cells or circulating DNA? A quantitative answer. *Blood* 2002;100:2845–51.
- [25] Zhong XY, Holzgreve S, Hahn S. Direct quantification of fetal cells in maternal blood by real-time PCR. *Prenat Diagn* 2006;26:850–4.
- [26] Ohtsuka T, Miyamoto Y, Yamakage A, Yamazaki S. Quantitative analysis of microchimerism in systemic sclerosis skin tissue. *Arch Dermatol Res* 2001;293:387–91.
- [27] Klintschar M, Immel UD, Kehlen A, et al. Fetal microchimerism in Hashimoto's thyroiditis: a quantitative approach. *Eur J Endocrinol* 2006;154:237–41.
- [28] Srivatsa B, Srivatsa S, Johnson KL, Samura O, Lee SL, Bianchi DW. Microchimerism of presumed fetal origin in thyroid specimens from women: a case-control study. *Lancet* 2001;358:2034–8.
- [29] Johnson KL, Nelson JL, Furst DE, et al. Fetal cell microchimerism in tissue from multiple sites in women with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1848–54.
- [30] Koopmans M, ICL KH, HJ B, et al. Chimerism occurs in thyroid, lungs, skin and lymph nodes of women with sons. *J Reprod Immunol* 2008;78:68–75.
- [31] Williams Z, Zepf D, Longtine J, et al. Foreign fetal cells persist in the maternal circulation. *Fertil Steril* 2009;91:2593–5.
- [32] Sunami R, Komuro M, Tagaya H, Hirata S. Migration of microchimeric fetal cells into maternal circulation before placenta formation. *Chimerism* 2010;1:1–3.
- [33] Adams Waldorf KM, Gammill HS, Lucas J, et al. Dynamic changes in fetal microchimerism in maternal peripheral blood mononuclear cells. CD4+ and CD8+ cells in normal pregnancy. *Placenta* 2010;31:589–94.
- [34] Cadavid A, Rugeles MT, Pena B, et al. Cell microchimerism in patients with recurrent spontaneous abortion. Preliminary results. *Early Pregnancy* 1997;3:199–203.
- [35] Khosrotehrani K, Johnson KL, Lau J, Dupuy A, Cha DH, Bianchi DW. The influence of fetal loss on the presence of fetal cell microchimerism: a systematic review. *Arthritis Rheum* 2003;48:3237–41.
- [36] Yan Z, Lambert NC, Guthrie KA, et al. Male microchimerism in women without sons: quantitative assessment and correlation with pregnancy history. *Am J Med* 2005;118:899–906.
- [37] Bianchi DW, Farina A, Weber W, et al. Significant fetal-maternal hemorrhage after termination of pregnancy: implications for development of fetal cell microchimerism. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:703–6.
- [38] Shields L, Andrews R. Gestational age changes in circulating CD34+ hematopoietic stem/progenitor cells in fetal cord blood. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:931–7.
- [39] Vabres P, Malinge MC, Larregue M, Bonneau D. Microchimerism from a dizygotic twin in juvenile ulcerative lichen planus. *Lancet* 2002;359:1861–2.
- [40] de Bellefont L, Heiman P, Kanaan S, et al. Cells from a vanished twin as a source of microchimerism 40 years later. *Chimerism* 2010;1:1–5.
- [41] Brodsky SV, Ivanov I. Spermatozoa-somatic cell fusion: a mechanism for microchimerism formation. *J Theor Biol* 2009;259:190–2.
- [42] Kaplan J, Land S. Influence of maternal-fetal histocompatibility and MHC zygosity on maternal microchimerism. *J Immunol* 2005;174:7123–8.
- [43] Bonney E, Matzinger P. The maternal immune system's interaction with circulating fetal cells. *J Immunol* 1997;158:40–7.
- [44] Lambert NC, Evans PC, Hashizumi TL, et al. Cutting edge: persistent fetal microchimerism in T lymphocytes is associated with HLA-DQA1*0501: implications in autoimmunity. *J Immunol* 2000;164:5545–8.
- [45] Bianchi DW, Williams JM, Sullivan LM, Hanson FW, Klinger KW, Shuber AP. PCR quantitation of fetal cells in maternal blood in normal and aneuploid pregnancies. *Am J Hum Genet* 1997;61:822–9.
- [46] Holzgreve W, Ghezzi F, Di Naro E, Ganshirt D, Maymon E, Hahn S. Disturbed fetomaternal cell traffic in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1998;91:669–72.
- [47] Leung TN, Zhang J, Lau TK, Hjelm NM, Lo YM. Maternal plasma fetal DNA as a marker for preterm labour. *Lancet* 1998;352:1904–5.
- [48] Rak JM, Pagni PP, Tiev K, et al. Male microchimerism and HLA compatibility in French women with scleroderma: a different profile in limited and diffuse subset. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:363–6.
- [49] Bianchi D. Fetomaternal cell trafficking: a story that begins with prenatal diagnosis and may end with stem cell therapy. *J Pediatr Surg* 2007;42:12–8.
- [50] Lapaire O, Hosli I, Zanetti-Daellenbach R, et al. Impact of fetal-maternal microchimerism on women's health: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;20:1–5.
- [51] Johnson KL, Samura O, Nelson JL, McDonnell MdWM, Bianchi DW. Significant fetal cell microchimerism in a nontransfused woman with hepatitis C: evidence of long-term survival and expansion. *Hepatology* 2002;36:1295–7.
- [52] Khosrotehrani K, Johnson KL, Guegan S, Stroh H, Bianchi DW. Natural history of fetal cell microchimerism during and following murine pregnancy. *J Reprod Immunol* 2005;66:1–12.
- [53] O'Donoghue K, Choolani M, Chan J, et al. Identification of fetal mesenchymal stem cells in maternal blood: implications for non-invasive prenatal diagnosis. *Mol Hum Reprod* 2003;9:497–502.
- [54] Bayes-Genis A, Bellosillo B, de la Calle O, et al. Identification of male cardiomyocytes of extracardiac origin in the hearts of women with male progeny: male fetal cell microchimerism of the heart. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:2179–83.
- [55] Schofield R. The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic cell. *Blood* 1978;4:7–25.

- [56] Guillot P, Abbass O, Duncan Bassett J, et al. Intrauterine transplantation of human mesenchymal stem cells from first-trimester blood repairs bone and reduces fractures in osteogenesis imperfecta mice. *Blood* 2008;111:1717–25.
- [57] Campagnoli C, Fisk N, Bennett P, Overton T, Roberts I. Circulating multipotent haemopoietic progenitors in first trimester fetal blood. *Blood* 2000;95:1967–72.
- [58] Fujiki Y, Johnson K, Peter ITH, Bianchi D. Fetal cells in the pregnant mouse are diverse and express a variety of progenitor and differentiated markers. *Biol Reprod* 2009;81:26–32.
- [59] Guetta E, Gordon D, Simchen MJ, Goldman B, Barkai G. Hematopoietic progenitor cells as targets for non-invasive prenatal diagnosis: detection of fetal CD34+ cells and assessment of post-delivery persistence in the maternal circulation. *Blood Cells Mol Dis* 2003;30:13–21.
- [60] Valerio D, Altieri V, FR A, Aiello R. Characterization of foetal haematopoietic progenitors circulating in maternal blood of seven aneuploid pregnancies. *Prenat Diagn* 1997;17:1159–69.
- [61] Artlett CM, Cox L, Ramos R, et al. Increased microchimeric CD4+ T lymphocytes in peripheral blood from women with systemic sclerosis. *Clin Immunol* 2002;103:303–8.
- [62] Fanning P, Jonsson J, Clouston A, et al. Dyection of male DNA in the liver of female patients with primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2000;33:690–5.
- [63] O'Donoghue K, Chan J, de la Fuente J, et al. Microchimerism in female bone marrow and bone decades after fetal mesenchymal stem-cell trafficking in pregnancy. *Lancet* 2004;364:179–82.
- [64] Tran S, Pillemer S, Dutra A, et al. Differentiation of human marrow-derived cells into buccal epithelial cells in vivo. A molecular analytical study. *Lancet* 2003:361.
- [65] Gordon M, Levicar N, Pai M, et al. Characterization and clinical application of human CD34+ stem/progenitor cell populations mobilized into the blood by granulocyte colony-stimulating factor. *Stem Cells* 2006;24:1822–30.
- [66] Mikhail M, M'Hamdi H, Welsh J, et al. High frequency of fetal cells within a primitive stem cell population in maternal blood. *Hum Reprod* 2008;23:928–33.
- [67] Parant O, Dubernard G, Challier J, et al. CD34+ cells in maternal placental blood are mainly fetal in origin and express endothelial markers. *Lab Invest* 2009;89:915–23.
- [68] Khosrotehrani K. Pregnancy allows the transfer and differentiation of fetal lymphoid progenitors into functional T- and B-cells in mothers. *J Immunol* 2008;180:889–97.
- [69] Piper K, McLarnon A, Arrazi J, et al. Functional HY-specific CD8+ T-cells are found in a high proportion of women following pregnancy with a male foetus. *Biol Reprod* 2007;76:96–101.
- [70] Nelson JL. Maternal-fetal immunology and autoimmune disease: is some autoimmune disease auto-alloimmune or allo-autoimmune? *Arthritis Rheum* 1996;39:191–4.
- [71] Lambert N, Nelson JL. Microchimerism in autoimmune disease: more questions than answers? *Autoimmun Rev* 2003;2:133–9.
- [72] Artlett CM. Microchimerism and scleroderma: an update. *Curr Rheumatol Rep* 2003;5:154–9.
- [73] Nelson JL. Microchimerism and the pathogenesis of systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 1998;10:564–71.
- [74] Sawaya HH, Jimenez SA, Artlett CM. Quantification of fetal microchimeric cells in clinically affected and unaffected skin of patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:965–8.
- [75] Aractingi S, Sibilia J, Meignin V, et al. Presence of microchimerism in labial salivary glands in systemic sclerosis but not in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46:1039–43.
- [76] Scaletti C, Vultaggio A, Maggi E, Romagnani S, Piccinni MP. Microchimerism and systemic sclerosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;125:196–202.
- [77] Scaletti C, Vultaggio A, Bonifacio S, et al. Th2-oriented profile of male offspring T cells present in women with systemic sclerosis and reactive with maternal major histocompatibility complex antigens. *Arthritis Rheum* 2002;46:445–50.
- [78] Gannage M, Amoura Z, Lantz O, Piette JC, Caillat-Zucman S. Feto-maternal microchimerism in connective tissue diseases. *Eur J Immunol* 2002;32:3405–13.
- [79] Murata H, Nakauchi H, Sumida T. Microchimerism in Japanese women patients with systemic sclerosis. *Lancet* 1999;354:220.
- [80] Selva-O'Callaghan A, Mijares-Boeckh-Behrens T, Prades EB, et al. Lack of evidence of foetal microchimerism in female Spanish patients with systemic sclerosis. *Lupus* 2003;12:15–20.
- [81] Lambert NC. Microchimerism in scleroderma: ten years later. *Rev Med Interne* 2010;31:523–9.
- [82] Corpechot C, Barbu V, Chazouilleres O, Poupon R. Fetal microchimerism in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2000;33:696–700.
- [83] Invernizzi P, De Andreis C, Sirchia SM, et al. Blood fetal microchimerism in primary biliary cirrhosis. *Clin Exp Immunol* 2000;122:418–22.
- [84] Tanaka A, Lindor K, Gish R, et al. Fetal microchimerism alone does not contribute to the induction of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1999;30:833–8.
- [85] Imaizumi M, Pritsker A, Unger P, Davies TF. Intrathyroidal fetal microchimerism in pregnancy and postpartum. *Endocrinology* 2002;143:247–53.
- [86] Klintschar M, Schwaiger P, Mannweiler S, Regauer S, Kleiber M. Evidence of fetal microchimerism in Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2494–8.
- [87] Renne C, Ramos Lopez E, Steimle-Grauer S, et al. Throid fetal male microchimerism in mothers with thyroid disorders: presence of Y-chromosomal immunofluorescence in thyroid-infiltrating lymphocytes is more prevalent in Hashimoto's thyroiditis and Grave's disease than in follicular adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5810–4.
- [88] Nelson JL. Microchimerism and autoimmune disease. *N Engl J Med* 1998;338:1224–5.
- [89] Suzuki K, et al. Mechanism of the induction of autoimmune disease by graft versus host reaction. Role of CD8+ cells in the development of hepatic and ductal lesions induced by CD4+ cells in MHC class I plus II different host. *Lab Invest* 1994;70:609–19.
- [90] Artlett CM. Pathophysiology of fetal microchimeric cells. *Clin Chim Acta* 2005;360:1–8.
- [91] Christner P, et al. Increased numbers of microchimeric cells of foetal origin are associated with dermal fibrosis in mice following injection of vinyl chloride. *Arthritis Rheum* 2000;43:2598–605.
- [92] Jlang Y, Jahagirdar B, Reinhadt R, et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature* 2002;418:41–9.
- [93] Wang Y, Iwatani H, Ito T, et al. Fetal cells in mother rats contribute to the remodelling of liver and kidney after injury. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;325:961–7.
- [94] Khosrotehrani K, Reyes R, Johnson K, et al. Fetal cells participate over time in the response to septic types of murine maternal hepatic injury. *Hum Reprod* 2007;22:654–61.
- [95] Tan XW, Liao H, Sun L, Okabe M, Xiao ZC, Dawe GS. Fetal microchimerism in the maternal mouse brain: a novel population of fetal progenitor or stem cells able to cross the blood-brain barrier? *Stem Cells* 2005;23:1443–52.
- [96] Chen J, Sandberg P, Li Y, et al. Intravenous administration of human umbilical cord blood reduces behavioral deficits after stroke in rats. *Stroke* 2001;32:2682–3268.

- [97] Zeng X, Tan K, Yeo A, et al. Pregnancy-associated progenitor cells differentiate and mature into neurons in the maternal brain. *Stem Cells Dev* 2010;10:1819–30.
- [98] Cogle C, Yachnis A, Laywell E, et al. Bone marrow transdifferentiation in brain after transplantation: a retrospective study. *Lancet* 2004;363:1432–7.
- [99] Kowalick L, Artlett CM, Thoss K, et al. Chronic graft-versus-host-disease-like dermatopathy in a child with CD4+ cell microchimerism. *Dermatology* 2005;210:68–71.
- [100] Taylor H. Endometrial cells derived from donor stem cells in bone marrow transplant recipients. *JAMA* 2004;292:81–5.
- [101] Portmann-Lanz C, Schoeberlein A, Portmann R, et al. Turning placenta into brain: placental mesenchymal stem cells differentiate into neurons and oligodendrocytes. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202.
- [102] Harris R, Herzog E, Bruscia E, Grove J, Van Haman J, Krause D. Lack of fusion requirement for the development of bone marrow derived epithelia. *Science* 2004;305:90–3.
- [103] Hromadnikova I, Zlacka D, Nguyen T, Sedlackova L, Zejskova L, Sosna A. Cellules foetales mésenchymateuses dérivées de tissu synovial et de peau atteints de polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum* 2008;75:835–8.
- [104] McNallan K, Aponte C, El-Azhary R, et al. Immunophenotyping of chimeric cells in localized scleroderma. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:382–3.
- [105] Polan M, Yao M. Stem cell transfer and the uterus. The egg teaches the chicken. *J Am Med Womens Assoc* 2004;292:104–5.
- [106] Nelson JL. Naturally acquired microchimerism: for better or for worse. *Arthritis Rheum* 2009;60:5–7.
- [107] Rak JM, Maestroni L, Balandraud N, et al. Transfer of the shared epitope through microchimerism in women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:73–80.
- [108] Hazes J, Dijkmans B, Vandenbroucke J, de Vries R, Cats A. Pregnancy and risk of developing rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1770–5.
- [109] Guthrie KA, Dugowson CE, Voigt LF, Koepsell TD, Nelson JL. Does pregnancy provide vaccine-like protection against rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2010;62:1842–8.
- [110] Azzouz D, Rak J, Balandraud N, Auger I, Martin M, Roudier J. How microchimerism can impact HLA susceptibility to rheumatoid arthritis. *Chimerism* 2010;1:23–5.
- [111] Gadi VK. Fetal microchimerism and cancer. *Cancer Lett* 2009;276:8–13.
- [112] Sawicki JA. Fetal microchimerism and cancer. *Cancer Res* 2008;68:9567–9.
- [113] Yu J, Ren X, Cao S, Li H, Hao X. Beneficial effects of fetal-maternal microchimerism on the activated haplo-identical peripheral blood stem cell treatment for cancer. *Cytherapy* 2008;10:331–9.
- [114] Cirello V, Recalcati MP, Muzza M, et al. Fetal cell microchimerism in papillary thyroid cancer: a possible role in tumor damage and tissue repair. *Cancer Res* 2008;68:8482–8.
- [115] Gadi VK, Malone KE, Guthrie KA, Porter PL, Nelson JL. Case-control study of fetal microchimerism and breast cancer. *PLoS ONE* 2008;3:e1706.
- [116] Cha D, Khosrotehrani K, Kim Y, Stroh H, Bianchi DW, Johnson KL. Cervical cancer and microchimerism. *Obstet Gynecol* 2003;102:774–81.
- [117] Gadi VK, Nelson JL. Fetal microchimerism in women with breast cancer. *Cancer Res* 2007;67:9035–8.
- [118] Dubernard G, Aractingi S, Oster M, et al. Breast cancer stroma frequently recruits fetal derived cells during pregnancy. *Breast Cancer Res* 2008;R14.
- [119] Dubernard G, Oster M, Chareyre F, et al. Increased fetal cell microchimerism in high grade breast carcinomas occurring during pregnancy. *Int J Cancer* 2009;124:1054–9.
- [120] O'Donoghue K, Sultan H, Al-Allaf F, Anderson J, Wyatt-Ashmead N. Microchimeric fetal cells cluster at sites of tissue injury in lung decades after pregnancy. *Reprod Biomed Online* 2008;16:382–90.
- [121] Holmegren L, Szeles A, Rajnavolgyi E, et al. Horizontal transfer of DNA by the uptake of apoptotic bodies. *Blood* 1999;93:3956–63.
- [122] Velie E, Nechuta S, Osuch J. Lifetime reproductive and anthropometric risk factors for breast cancer in postmenopausal women. *Breast Dis* 2005;24:17–35.
- [123] Frank R. Fetal microchimeric cells and breast cancer. *JAMA* 2004;292:1552–3.
- [124] Horowitz M, Gale R, Sondel P, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 1990;75:555–62.
- [125] Vinatier E, Merlot B, Poncelet E, Collinet P, Vinatier D. Breast cancer and pregnancy. *Gynecol Obstet Fertil* 2009;37:495–503.
- [126] Lefebvre S, Antoine M, Uzan S, et al. Specific activation of the non-classical class I histocompatibility HLA-G antigen and expression of the ILT2 inhibitory receptor in human breast cancer. *J Pathol* 2002;196:266–74.
- [127] Gotherstrom C, Ringden O, Tammik C, Zetterberg E, Westgren M, K LB. Immunologic properties of human fetal mesenchymal stem cells. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:239–45.
- [128] Jo Y, Lee J, Li S, et al. Significance of the expression of major histocompatibility complex class II antigen. HLA-DR and -DQ, with recurrence of papillary thyroid cancer. *Int J Cancer* 2007;122:785–90.
- [129] Fugazzola L, Cirello V, Beck-Peccoz P. Fetal cell microchimerism in human cancers. *Cancer Lett* 2010;287:136–41.