

## ***L* Le récepteur de type 3 des FGF (FGFR3) : de la chondrodysplasie... au cancer de la vessie**

Le FGFR3 (*fibroblast growth factor receptor 3*) appartient à une famille de récepteurs à activité tyrosine kinase codés par 4 gènes différents *FGFR1-4*. Ces récepteurs sont des glycoprotéines transmembranaires comportant dans leur région extracellulaire deux à trois domaines de type immunoglobuline et, dans leur région intracellulaire, un domaine tyrosine kinase. Les FGFR sont inactifs sous forme de monomère. L'interaction avec le ligand conduit à la dimérisation du récepteur et à la transphosphorylation des domaines kinases. Le récepteur activé devient capable de lier et de phosphoryler des protéines effectrices déclenchant ainsi dans la cellule différentes cascades de signalisation [1]. La voie du FGF-FGFR est impliquée dans de nombreux processus biologiques au cours du développement embryonnaire et dans le tissu adulte.

Des mutations ponctuelles dans différents domaines des récepteurs FGFR1-3 sont responsables de syndromes autosomiques dominants affectant particulièrement la croissance osseuse (craniosténoses et chondrodysplasies) (*m/s* 1996, n° 12, p. 44). Ces mutations conduisent à une activation constitutive du récepteur, soit par une stabilisation du dimère, soit par un changement de conformation dans le domaine tyrosine kinase. Tandis que les trois récepteurs FGFR1-3 sont impliqués dans les syndromes de craniosténose, FGFR3 est le seul parmi eux à être impliqué dans différents syndromes de chondrodysplasie : hypochondroplasie, achondroplasie, SADDAN (achondroplasie sévère avec retard du développement et *acanthosis nigricans*) et nanisme thanatophore

(forme la plus sévère, létale à la naissance). Le ciblage d'un récepteur FGFR3 activé au niveau du cartilage de croissance ainsi que l'introduction dans le gène *Fgfr3* murin de mutations activatrices en utilisant une approche de *knock-in* conduisent à un nanisme chez la souris. A l'opposé, l'inactivation du gène *Fgfr3* murin entraîne une croissance exagérée des os longs. Ces différentes observations montrent que le FGFR3 contrôle de façon négative la croissance osseuse [2, 3].

De façon tout à fait surprenante, il a été montré récemment que, parallèlement à son rôle inhibiteur dans le développement osseux, *FGFR3* est un protooncogène. Le rôle oncogénique de FGFR3 a été proposé pour la première fois dans le myélome multiple. Une translocation t(4;14)(16.3;32.3) dont les points de cassure en 4p16.3 sont situés à 50-120 kb de *FGFR3*, associée à une surexpression de ce récepteur, est en effet observée dans 20 % de ces tumeurs. Dans de rares cas (trois lignées cellulaires et une tumeur primitive) des mutations activatrices de FGFR3, toujours associées à la translocation, ont été identifiées [4-6]. La contribution réelle de *FGFR3* à la pathogénie du myélome multiple n'est cependant pas clairement établie. En effet, les points de cassure en 4p16.3 se produisent dans un autre gène, WHSCI/MMSET, conduisant à des transcrits de fusion entre ce gène et le locus IgH (*immunoglobulin heavy chain*) situé en 14q32.3 [7, 8].

Plus récemment, nous avons apporté l'évidence que FGFR3 pourrait jouer un rôle majeur dans les carcinomes de la vessie [9-11].

Le cancer de la vessie représente en

fréquence le quatrième cancer chez l'homme et le neuvième chez la femme. Plus de 90 % de ces tumeurs sont des carcinomes dérivés de l'épithélium vésical (l'urothélium). Lors du diagnostic initial, 80 % des carcinomes de la vessie sont confinés à l'urothélium (tumeurs pTa et carcinomes *in situ*) ou à la lamina propria (tumeurs pT1) tandis que les 20 % restants envahissent le plan musculaire (tumeurs pT2, pT3 et pT4). Les tumeurs pTa, forme la plus commune des tumeurs de vessie, sont des tumeurs papillaires pour la plupart bien différenciées (grade G1 ou G2). Les carcinomes *in situ*, tumeurs planes toujours dédifférenciées (grade G3), sont rarement isolés et le plus souvent associés à d'autres tumeurs vésicales. Des évidences cliniques suggèrent qu'il existe deux voies de progression dans les carcinomes de vessie, l'une passant par les tumeurs pTa et l'autre par les carcinomes *in situ*. Ces deux types de tumeurs confinées à l'urothélium ont des évolutions très différentes. Les tumeurs pTa récidivent très fréquemment (dans 50 à 75 % des cas) et ont une faible probabilité de progresser vers des tumeurs invasives. Les carcinomes *in situ* sont considérés comme le principal précurseur des tumeurs invasives pour deux raisons : d'une part, ils ont une forte tendance à progresser (40 à 50 % des cas), et d'autre part la majorité des tumeurs invasives surviennent sans histoire préalable de tumeurs pTa [12]. Ces observations cliniques sont confortées par des études moléculaires indiquant que les carcinomes *in situ* et les tumeurs invasives ont en commun les mêmes altérations génétiques (mêmes délétions chromosomiques

et fréquence élevée de mutations de p53) [13].

Nous avons déterminé l'incidence des mutations de *FGFR3* dans une série de 132 tumeurs de vessie de différents stades et grades [10]. Parmi les 132 tumeurs examinées, 48 présentaient une mutation de *FGFR3*. Les 5 mutations différentes identifiées étaient des mutations non-sens identiques aux mutations germinales trouvées dans le nanisme thanatophore (figure 1). En faisant apparaître une cystéine, la plupart de ces mutations permettent, par la création d'un pont disulfure, une dimérisation du récepteur indépendante de la présence du ligand. La mutation S249C localisée dans le domaine extracellulaire entre la 2<sup>e</sup> et la 3<sup>e</sup> boucle immunoglobuline était de loin la plus fréquente (elle représentait 70 % des mutations), mais la raison de l'existence de ce point chaud de mutation n'est pas connue. La fréquence des mutations était très élevée dans les tumeurs pTa (74 %) et beaucoup plus faible dans les tumeurs pT1 (21 %) ou pT2-4 (16 %). En revanche, aucune mutation n'était détectée dans les 20 carcinomes *in situ* analysés. Il existait une corrélation inverse entre le grade et la fréquence des mutations de *FGFR3* puisque 84 % des tumeurs G1, 55 % des tumeurs G2 et seulement 7 % des tumeurs G3 étaient mutées. *FGFR3* est à ce jour le premier gène trouvé préférentiellement muté dans les tumeurs de vessie de bon pronostic (tumeurs pTaG1 et pTaG2). La fréquence élevée de mutations de *FGFR3* dans les tumeurs pTa, leur absence dans les carcinomes *in situ* et leur faible fréquence dans les tumeurs pT1 et pT2-4 apparaissent en accord avec le modèle de progression des cancers de vessie dans lequel la majorité des tumeurs invasives seraient issues des carcinomes *in situ* et non des tumeurs pTa (figure 2).

La fréquence élevée des mutations de *FGFR3* dans les tumeurs pTa qui représentent la forme la plus fréquente des tumeurs de vessie ouvre des perspectives pour les protocoles de prise en charge thérapeutique et de suivi des patients. Les tumeurs pTa bien qu'ayant une faible tendance à progresser vers des tumeurs invasives récidivent avec une très

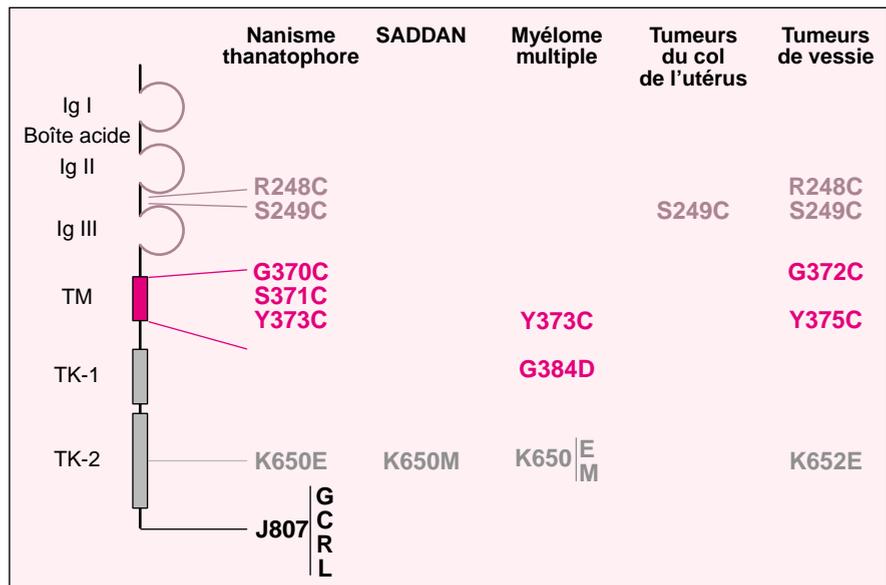


Figure 1. **Mutations de *FGFR3* dans les cancers et les syndromes sévères du développement osseux.** Représentation schématique de la structure de *FGFR3*: IgI-III, domaines de type immunoglobuline; TM, domaine transmembranaire; TK1 et TK2, régions du domaine tyrosine kinase. Les localisations des différentes mutations de *FGFR3* identifiées dans les syndromes sévères du développement osseux (nanisme thanatophore et SADDAN), les carcinomes de la vessie et du col de l'utérus et le myélome multiple sont indiquées. Plus de 95 % des mutations de *FGFR3* retrouvées dans les cancers de vessie correspondent à des mutations déjà identifiées dans le nanisme thanatophore. Pour des raisons de clarté, les mutations qui n'ont été détectées qu'une seule fois dans les tumeurs de vessie ne sont pas indiquées sur le schéma. Il s'agit des mutations A393E et K652Q [14, 15]. La mutation A393E a déjà été identifiée dans un syndrome affectant le développement osseux, le syndrome de Crozon avec acanthosis nigricans. En raison d'un épissage alternatif, il existe deux isoformes de *FGFR3*, *FGFR3b* et *FGFR3c*. L'isoforme *FGFR3b* est retrouvée préférentiellement dans les cellules d'origine épithéliale alors que l'isoforme *FGFR3c* est exprimée préférentiellement dans les cellules d'origine mésenchymateuse. La seconde moitié de la 3<sup>e</sup> boucle de type immunoglobuline est codée par l'exon 8 dans l'isoforme *FGFR3b*, et par l'exon 9 dans l'isoforme *FGFR3c*. Comme l'exon 8 contient 6 bases additionnelles par rapport à l'exon 9, la numérotation choisie correspond à *FGFR3b* pour les mutations retrouvées dans les carcinomes et à *FGFR3c* pour les mutations retrouvées dans l'os et le myélome multiple. Seule exception, la mutation G384D retrouvée dans une lignée de myélome multiple est portée par la forme *FGFR3b* [16]. Les mutations G372C, Y375C, K652E retrouvées dans les carcinomes de vessie correspondent donc aux mutations G370C, Y373C, K650E du nanisme thanatophore.

haute fréquence, ce qui implique une surveillance régulière et prolongée par cystoscopie. Une étude préliminaire indique que les tumeurs pTa avec des mutations de *FGFR3* récidivent beaucoup moins fréquemment que les tumeurs non mutées [14]. Si cette observation était confirmée sur un plus grand nombre de cas, le protocole de suivi par cystoscopie pourrait être allégé chez les patients por-

teurs d'une tumeur présentant une mutation de *FGFR3*. De plus, ces patients pourraient bénéficier d'une surveillance non agressive des récurrences consistant à détecter les mutations de *FGFR3* dans les cellules du sédiment urinaire. En raison du rôle important joué par les récepteurs tyrosine kinase dans la carcinogénèse, des traitements ciblant certains de ces récepteurs (Neu/ErbB2, c-kit,

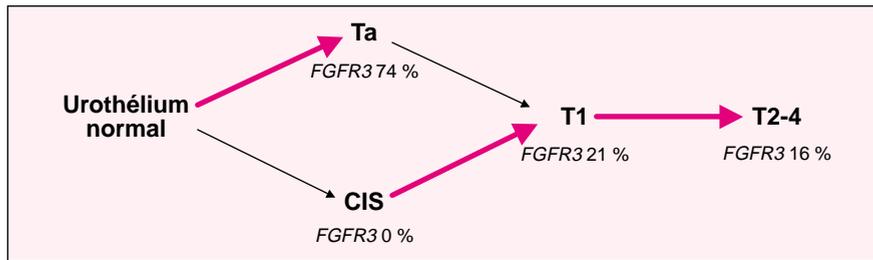


Figure 2. **Mutations de FGFR3 et progression tumorale dans les carcinomes de vessie.** Le schéma de progression tumorale indiqué se fonde sur des évidences cliniques et moléculaires [12, 13]. Les pourcentages de mutations de FGFR3 indiqués ont été obtenus à partir d'une série de 132 tumeurs de vessie comportant 50 pTa, 20 cis, 19 pT1, 43 pT2-pT4. L'épaisseur des flèches rouges correspond à la probabilité de progression. CIS: carcinome in situ.

récepteurs de l'EGF et du VEGF) se mettent actuellement en place. Dans les cancers de vessie, des inhibiteurs de *FGFR3* pourraient être utilisés dans 70 % des tumeurs pTa et 15 à 20 % des tumeurs pT1 et des tumeurs pT2-4.

- Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell* 2000; 103: 211-25.
- Bonaventure J, Rousseau F, Legeai-Mallet L, et al. Récepteurs des facteurs de croissance fibroblastique (FGFR) et anomalies héréditaires de l'ossification enchondrale et membranaire. *Med Sci* 1996; 12: 44-9.
- Webster MK, Donoghue DJ. FGFR activation in skeletal disorders: too much of a good thing. *Trends Genet* 1997; 13: 178-82.
- Chesi M, Nardini E, Brents LA, et al. Frequent translocation t(4;14)(p16.3;q32.3) in multiple myeloma is associated with increased expression and activating mutations of fibroblast growth factor receptor 3. *Nat Genet* 1997; 16: 260-4.
- Richelda R, Ronchetti D, Baldini L, et al. A novel chromosomal translocation t(4; 14)(p16.3; q32) in multiple myeloma involves the fibroblast growth-factor receptor 3 gene. *Blood* 1997; 90: 4062-70.
- Fracchiolla NS, Luminari S, Baldini L, Lombardi L, Maiolo AT, Neri A. FGFR3 gene mutations associated with human skeletal disorders

occur rarely in multiple myeloma. *Blood* 1998; 92: 2987-9.

- Chesi M, Nardini E, Lim RS, Smith KD, Kuehl WM, Bergsagel PL. The t(4;14) translocation in myeloma dysregulates both FGFR3 and a novel gene, MMSET, resulting in IgH/MMSET hybrid transcripts. *Blood* 1998; 92: 3025-34.
- Stec I, Wright TJ, van Ommen GJ, et al. WHSC1, a 90 kb SET domain-containing gene, expressed in early development and homologous to a Drosophila dysmorphia gene maps in the Wolf-Hirschhorn syndrome critical region and is fused to IgH in t(4;14) multiple myeloma. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1071-82.
- Cappellen D, De Oliveira C, Ricol D, et al. Frequent activating mutations of FGFR3 in human bladder and cervix carcinomas. *Nat Genet* 1999; 23: 18-20.
- Billerey C, Chopin D, Aubriot-Lorton MH, et al. Frequent FGFR3 mutations in papillary non-invasive bladder (pTa) tumors. *Am J Pathol* 2001; 158: 1955-9.
- Karoui M, Hofmann-Radvanyi H, Zimmermann U, et al. No evidence of somatic FGFR3 mutation in various types of carcinoma. *Oncogene* 2001; 20: 5059-61.
- Lee R, Droller MJ. The natural history of bladder cancer. Implications for therapy. *Urol Clin North Am* 2000; 27: 1-13, vii.
- Spruck CH, Ohneseit PF, Gonzalez-Zulueta M, et al. Two molecular pathways to transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer Res* 1994; 54: 784-8.
- van Rhijn BW, Lurkin I, Radvanyi F, Kirkels WJ, van der Kwast TH, Zwarthoff EC. The fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) mutation is a strong indicator of superficial bladder cancer

with low recurrence rate. *Cancer Res* 2001; 61: 1265-8.

- Sybley K, Cuthbert-Heavens D, Knowles MA. Loss of heterozygosity at 4p16.3 and mutation of FGFR3 in transitional cell carcinoma. *Oncogene* 2001; 20: 686-91.
- Ronchetti D, Greco A, Compasso S, et al. Deregulated FGFR3 mutants in multiple myeloma cell lines with t(4;14): comparative analysis of Y373C, K650E and the novel G384D mutations. *Oncogene* 2001; 20: 3553-62.

**François Radvanyi**  
**Jean-Paul Thiéry**

UMR 144 Cnrs, Institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75248 Paris Cedex 05, France.

**Claude Billerey**

Service d'anatomie et de cytologie pathologiques, CHU de Rouen, Hôpital Charles-Nicolle, boulevard Gambetta, 76031 Rouen Cedex, France.

**Theo H. van der Kwast**

Department of Pathology, Josephine Nefkens Institute, Erasmus University, PO Box 1738, 3000 DR Rotterdam, Pays-Bas.

**Élie Serge Zafrani**

Service d'anatomie pathologique, CHU Henri-Mondor, 51, rue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil Cedex, France.

**Dominique Chopin**

Service d'urologie, CHU Henri-Mondor et EMI Inserm 99-09, Faculté de médecine, 8, rue du Général-Sarrail, 94010 Créteil Cedex, France.

## Journées Internationales Henri-Pierre-Klotz d'Endocrinologie Clinique 23-24 mai 2002

Société Française d'Endocrinologie

**Une décennie de progrès en thyroïdologie**

**Renseignements:** Dr G. Copinschi,

Laboratoire de médecine expérimentale, Université Libre de Bruxelles, CP 618  
808, route de Lennik, B-1070 Bruxelles, Belgique

