

Anomalies du récepteur de facteurs de croissance FGFR2 dans la crâniodyostose de Crouzon

La crâniodyostose, fusion prématurée des sutures crâniennes, provient de causes multiples, génétiques ou non. La plupart des formes génétiques sont autosomiques dominantes. Parmi elles, le syndrome de Crouzon se distingue par la forme anormale du crâne, et des yeux proéminents dans des orbites peu profondes. Il n'y a pas d'anomalies digitales telles que des syndactylies. La base moléculaire de la plupart des crâniodyostoses restait à définir. Seul avait été élucidé (*m/s* n° 2, vol. 10, p. 225) le type Boston, décrit dans une seule famille, dont le gène siège en 5q ; on connaît aussi le siège, en 7p, d'une anomalie un peu moins rare, le syndrome de Saethre-Chotzer. La localisation du gène du syndrome de Crouzon vient d'être trouvée en 10q25-26 [1]. Dans cette région plusieurs gènes candidats sont possibles ; l'un d'eux, un récepteur de facteurs de croissance, a été exploré par une équipe de Londres (GB) [2].

On sait que les récepteurs des facteurs de croissance des fibroblastes sont du type à tyrosine kinase, possédant trois domaines immunoglobuline (Ig) dans la région extracellulaire et un seul segment transmembranaire ; on en connaît actuellement quatre ; une mutation de l'un d'eux, FGFR3, vient d'être rendue responsable de l'achondroplasie (*m/s* n° 8-9, vol. 10, p. 936). Le gène de FGFR2 (appelé aussi Bek, *bacterially expressed kinase*) a été, comme le syndrome de Crouzon, assigné à 10q 25-26 [3, 4]. Il possède une phase ouverte de lecture, chez l'homme, de 821 acides aminés, y compris un peptide signal de 21 acides aminés [5, 6]. Sa structure (*figure 1*) comporte trois domaines Ig,

une région transmembranaire, deux domaines tyrosine kinase. Un épissage alternatif porte sur 49 acides aminés occupant la seconde moitié de la troisième boucle Ig ; on distingue ainsi le FGFR2 lui-même ou Bek, portant un exon spécifique appelé B, et un KGFR (*keratinocyte growth factor receptor*) avec son exon K. KGFR intervient surtout dans le développement de la peau, tandis que Bek est surtout exprimé lors de l'ostéogenèse.

Partant de la connaissance de l'ADNc [5, 6], Reardon *et al.* [2] ont choisi d'étudier la zone de l'exon B, où se trouve l'épissage alternatif, dans la troisième boucle immunoglobuline, et les jonctions d'épissage voisines. Les produits d'amplification ont été examinés par SSCP [7] (*single stranded conformational polymorphism*). Sur vingt sujets non apparentés atteints de syndrome de Crouzon, neuf ont montré des anomalies, et aucun des témoins. Ces anomalies ont été observées aussi

bien dans des formes familiales (cinq cas) que dans des formes nouvelles, dont les deux parents ont été trouvés indemnes ; le *Tableau 1* montre les mutations identifiées, toutes de type faux-sens, et qui toutes siègent dans la même région de la molécule, entre les acides aminés 342 et 354 ; on remarquera que c'est la cystéine 342 qui est en cause cinq fois, mutée trois fois en Tyr, une fois en Arg, une fois en Ser. On notera aussi que dans les deux derniers cas la mutation n'entraîne pas de changement d'acide aminé, mais que la transition G → A peut révéler un site cryptique d'épissage.

Les résultats que nous venons de relater ont un grand intérêt, à la fois en soi et par comparaison avec les récentes découvertes concernant l'achondroplasie. Les deux exemples comportent des ressemblances et des différences. Les deux récepteurs, FGFR2 et 3 ont des structures similaires ; leur lésion donne naissance à des anomalies osseuses ; dans

Forme	Changement de base	acide aminé
S	G1037 → A	Cys342Tyr
F	G1037 → A	Cys342Tyr
F	G1037 → A	Cys342Tyr
S	T1036 → C	Cys342Arg
S	T1036 → A	Cys342Ser
F	T1030 → C	Tyr340His
S	T1073 → G	Ser354Cys
F	G1044 → A	Ala344Ala
F	G1044 → A	Ala344Ala

F: forme familiale, S: forme sporadique. La numérotation des bases et des acides aminés est celle des réf. [5 et 6]. D'après [2].

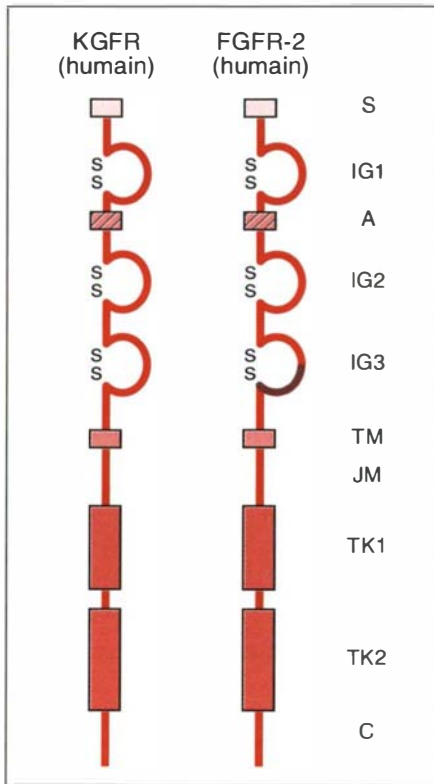


Figure 1. **Schéma de la structure de KGFR et de FGFR2.** S = peptide signal ; IG 1, 2, 3 = boucles immunoglobuline ; A = zone acide ; TM = segment transmembranaire ; JM = domaine juxtamembranaire ; TK1 et 2 = domaines tyrosine kinase ; C = partie C-terminale. La zone bistré dans la boucle IG3 correspond à celle de l'épissage différentiel, d'après [6].

les deux cas les mutations décrites sont limitées à une zone étroite de la molécule. Mais les divergences sont frappantes : dans l'achondroplasie, c'est un même acide aminé qui est le siège de la mutation dans tous les cas examinés, et cet acide aminé réside dans le segment transmembranaire ; dans le syndrome de Crouzon, les mutations sont, non pas dans la membrane, mais dans une boucle Ig ; bien que restreintes à une zone étroite, elles ne siègent pas toutes exactement au même endroit, malgré leur prédilection pour la Cys 342 ; les contraintes ne sont sans doute pas aussi fortes dans une boucle Ig que dans la zone transmembranaire ; enfin, et surtout, ces mutations ne couvrent que 9 des 20 malades explorés ; du fait que

seule la région de l'exon B a été analysée, on peut penser que des mutations pourront être trouvées en d'autres régions de la molécule. Enfin, pour expliquer la dominance, deux interprétations opposées peuvent être envisagées. La première est par défaut : les mutations entraînent la formation de combinaisons anormales, non fonctionnelles, avec les produits de l'allèle normal. La deuxième postule un gain de fonction : la protéine mutée aurait une activité tyrosine kinase activée en permanence. Le fait qu'il s'agisse dans tous les cas, jusqu'à présent, de mutations faux-sens, et la nature des symptômes – suture prématurée du crâne – plaideraient plutôt en faveur de la deuxième hypothèse. Il n'est pas actuellement possible de trancher ; on peut regretter que l'intérêt exclusif porté aux acides nucléiques fasse négliger totalement les recherches sur la présence et la nature des protéines mutées.

Une conclusion générale est que les récepteurs des facteurs de croissance sont à l'origine d'anomalies génétiques importantes, dont on est probablement loin d'avoir épuisé le catalogue.

J.C.D.

1. Preston RA, Post JC, Keats BJB, et al. A gene for Crouzon craniofacial dysostosis maps to the long arm of chromosome 10. *Nature Genet* 1994 ; 7 : 149-53.
2. Reardon W, Winter RM, Rutland P, Pulleyn LJ, Jones BM, Malcolm S. Mutations in the fibroblast growth factor receptor 2 gene cause Crouzon syndrome. *Nature Genet* 1994 ; 8 : 98-103.
3. Mattei MG, Moreau A, Gesnel MC, Houssain E, Breathnach R. Assignment by *in situ* hybridization of a fibroblast growth factor receptor to human chromosome band 10q26. *Hum Genet* 1991 ; 87 : 84-6.
4. Dionne CA, Modi WS, Crumley G, O'Brien SJ, Schlessinger J, Jaye M. BEK, a receptor for multiple members of the fibroblast growth factor (FGF) family, maps to human chromosome 10q25.3-q26. *Cytogenet Cell Genet* 1992 ; 60 : 34-6.
5. Dionne CA, Crumley G, Bellot F, et al. Cloning and expression of two distinct high affinity receptors cross-reacting with acidic and basic fibroblast growth factors. *EMBO J* 1990 ; 8 : 2685-92.
6. Miki T, Bottaro DP, Fleming TP, et al. Determination of ligand-binding specificity by alternative splicing : two distinct growth factor receptors encoded by a single gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 246-50.
7. Dreyfus JC, Akli S, Poenaru L. Maladies de Tay-Sachs et de Sandhoff. Les déficits en β -hexosaminidases, modèles des maladies des lysosomes. *médecine/sciences* 1992 ; 8 : 797-803.

■■■■ **L'aspirine toujours... inhibition du facteur NF κ B.** Les salicylates et l'acide acétylsalicylique sont des anti-inflammatoires extrêmement utilisés et dont on pensait jusqu'à présent tout connaître du mode d'action. Ces produits sont, en effet, des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase et de la prostaglandine H synthase, bloquant ainsi la synthèse de prostaglandines (*m/s n°4, vol. 10, p. 468*). Cependant, tout ne semblait pas clair puisque cet effet sur la production de ces médiateurs est perceptible à très faibles doses, qui sont d'ailleurs suffisantes pour inhiber, par ce mécanisme, l'agrégation plaquettaire. En revanche, des doses nettement plus fortes sont nécessaires à la manifestation du pouvoir anti-inflammatoire. Kopp et Ghosh, de New Haven (CT, USA) [1], indiquent que cet effet pourrait passer par une inhibition de l'activation de NF κ B, un facteur de transcription de la famille *rel* qui est normalement séquestré dans le cytoplasme par l'intermédiaire d'une liaison I κ B [2]. C'est la dissociation entre NF κ B et I κ B induite par des activateurs divers (LPS-lipopolysaccharides) bactériens, esters de phorbol) qui est inhibée en fonction de la dose par le salicylate de sodium et l'aspirine. Ces deux produits inhibent l'activité d'un promoteur dépendant de sites de fixation du facteur NF κ B sans avoir d'effet général sur la transcription. NF κ B est également un facteur de transcription essentiel dans le phénomène d'activation de la transcription du génome d'HIV, agent du SIDA (*m/s n°6, vol. 7, p. 621*). Cela est une justification *a posteriori* d'un essai clinique de l'aspirine conduit chez des malades séro-positifs pour HIV [3]. Voilà peut-être de quoi ajouter à l'impressionnant spectre thérapeutique de l'aspirine, médicament vieux de près d'un siècle.

- [1. Kopp E, Ghosh S. *Science* 1994 ; 265 : 956-9.]
- [2. Israël A. *médecine/sciences* 1991 ; 7 : 67-70.]
- [3. Mac Ilwain C. *Nature* 1993 ; 364 : 369-71.]