

# Récepteur de la FSH : un marqueur universel des cancers (et de l'angiogenèse) ?

David Malka

Institut Gustave Roussy, Villejuif

<david.malka@igr.fr>

L'hormone folliculostimuline (FSH), une hormone clé dans la reproduction des mammifères, est produite principalement dans l'hypophyse antérieure. Ses organes cibles sont les ovaires, où elle stimule la maturation folliculaire et la production d'œstrogènes, et les testicules, où elle stimule la prolifération des cellules de Sertoli dans les testicules immatures et maintient une spermatogenèse normale chez l'adulte. Chez l'adulte (humain et mammifère), le récepteur de la FSH, protéine transmembranaire glycosylée appartenant à la famille des récepteurs couplés aux protéines G, est exprimé uniquement dans les cellules de Sertoli des testicules, dans les cellules de la granulosa de l'ovaire et, en faibles concentrations, dans les cellules endothéliales des testicules et des ovaires. Dans le testicule, le récepteur de la FSH permet la translocation de la FSH à travers la barrière endothéliale hémato-testiculaire par un processus de transcytose. Qu'en est-il dans les tumeurs ? C'est l'objet de cet article publié dans le *New England Journal of Medicine* [1].

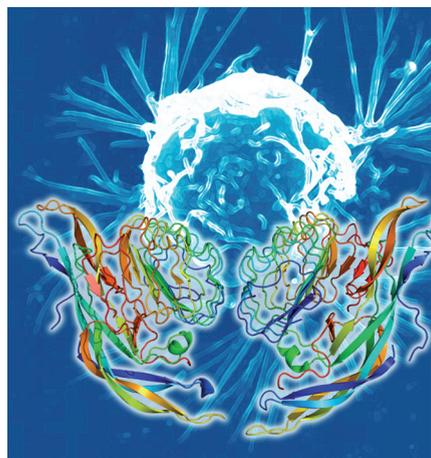
### L'étude

Une équipe de l'Inserm a évalué par immunohistochimie, immunoblotting et hybridation *in situ* l'expression tumorale du récepteur de la FSH chez 1 336 patients opérés de cancers variés. Chez tous les patients, le récepteur de la FSH était fortement exprimé par les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins tumoraux, mais pas par l'endothélium des lymphatiques, quels que soient le grade, le stade ou la localisation de la tumeur (prostate, sein, côlon, pancréas, vessie, rein, poumon, foie, estomac, testicule ou ovaire). Le récepteur de la FSH n'était pas exprimé dans les tissus normaux situés à plus de 10 mm de la tumeur (hormis une faible expression, à peine décelable, dans les vaisseaux sanguins des testicules et des ovaires, connus pour exprimer le récepteur de la FSH). Il n'était pas exprimé non plus au cours d'affections non tumorales

inflammatoires, dégénératives ou prolifératives, telles que la polyarthrite rhumatoïde, la pancréatite chronique, la maladie de Crohn ou le tissu de cicatrisation des plaies. En revanche, le récepteur de la FSH était fortement exprimé par les cellules endothéliales de tous les échantillons placentaires examinés. Un faible signal FSH-récepteur a été visible dans les cellules tumorales de certaines tumeurs (prostate, sein, pancréas exocrine).

Les cellules endothéliales exprimant le récepteur de la FSH étaient situées à la périphérie des tumeurs, au sein d'une couche de 10 mm d'épaisseur en moyenne (extrêmes : 7-15 mm), étendue à la fois dans et en dehors de la tumeur. L'épaisseur de cette couche périphérique ne semblait pas être liée à la taille de la tumeur. Le pourcentage maximal de vaisseaux marqués (40-100 %) était observé à la ligne de démarcation entre la tumeur et le tissu normal, et diminuait progressivement vers des valeurs nulles à la fois vers l'intérieur et vers l'extérieur de la tumeur. Aucun vaisseau sanguin FSH-récepteur-positif n'a été trouvé en profondeur des tumeurs. Cette distribution caractéristique était observée dans les 11 types tumoraux examinés, à l'exception des cancers du rein à cellules claires pour lesquels, dans environ 30 % des cas, le récepteur de la FSH était exprimé de façon uniforme par l'ensemble des vaisseaux tumoraux et, dans environ 40 % des cas, exprimé uniquement à l'extérieur de la tumeur. L'épaisseur de la couche périphérique FSH-récepteur-positif et le pourcentage maximal de vaisseaux FSH-récepteur-positifs variaient selon le type tumoral : faibles dans les tumeurs du pancréas exocrine et les carcinomes hépatocellulaires, intermédiaires dans les tumeurs de la vessie, des ovaires, du poumon et de l'estomac, et les plus élevés dans les tumeurs de la prostate, du rein, du côlon, du sein et des testicules.

Des vaisseaux sanguins FSH-récepteur-positifs ont également été détectés dans environ 20 % des pièces d'hyperplasie



prostatique bénigne, dans les vaisseaux entourant les glandes hyperplasiques. Cependant, contrairement aux résultats obtenus dans les tumeurs, les vaisseaux FSH-récepteur-positifs étaient présents dans toutes les zones hyperplasiques, et pas seulement à leur périphérie. La localisation anatomique de l'hyperplasie bénigne de la prostate différait de celle de la plupart des tumeurs de prostate, une imagerie basée sur les récepteurs de la FSH pourrait permettre de distinguer les deux maladies.

Des récepteurs endothéliaux spécifiques des tumeurs seraient des cibles de choix pour l'imagerie des tumeurs et leur traitement, car ils peuvent être directement accessibles à des ligands administrés par voie intraveineuse, qui peuvent également s'accumuler dans les tumeurs après avoir traversé les cellules endothéliales. Afin d'évaluer si les récepteurs de la FSH endothéliaux sont accessibles à des ligands administrés par voie intraveineuse, les auteurs ont utilisé un modèle de xéno-greffe tumorale humaine chez la souris. Les cellules endothéliales tumorales chez ces souris exprimaient le récepteur de la FSH. Après perfusion de ces souris pendant 20 minutes avec des anticorps anti-récepteur de la FSH couplés à l'or colloïdal, l'immuno-microscopie électronique a montré que, dans les tumeurs, les particules d'or étaient attachées à la face luminale de l'endothélium, et étaient également visibles à l'intérieur des cellules endothéliales dans diverses vésicules, dont des vésicules d'endocytose. Aucun traceur n'a été détecté dans les jonctions intercellulaires de la couche endothéliale, indiquant qu'aucun transport intercellulaire ne s'est produit. Les particules étaient également visibles dans la lumière des canaux qui relient les pôles luminal et tissulaire de l'endothélium et dans l'espace sous-endothélial adjacent à ces structures. Dans les tumeurs, des particules d'or étaient visibles sur toutes les cellules endothéliales examinées dans tous les types de vaisseaux sanguins ; en revanche, dans les testicules, les particules étaient présentes dans environ 10 % seulement des vaisseaux, et à une densité beaucoup

plus faible que dans les vaisseaux sanguins tumoraux. Le récepteur de la FSH est donc exposé à la surface luminale de l'endothélium et peut se lier à, et internaliser, les ligands circulants.

### Commentaires

La localisation des vaisseaux sanguins FSH-récepteur-positifs dans le tissu normal immédiatement adjacent à la tumeur est conforme à l'idée que les cellules tumorales du front d'invasion attirent les vaisseaux sanguins avoisinants vers la tumeur avec, durant ce processus, activation de l'expression du récepteur de la FSH. Une autre possibilité est suggérée par l'observation selon laquelle, dans certaines tumeurs, les cellules endothéliales prolifèrent uniquement à la périphérie des tumeurs. En conséquence, l'expression des récepteurs de la FSH par les cellules endothéliales peut être associée à leur prolifération dans cette région en particulier.

S'il devient possible d'exploiter l'expression du récepteur de la FSH à des fins d'imagerie, la localisation du signal du récepteur de la FSH à la frontière entre la tumeur et les tissus normaux devrait s'avérer utile pour définir le volume cible pour la radiothérapie ou la chirurgie. S'il peut être démontré que les anticorps administrés par voie intraveineuse peuvent détecter des cellules endothéliales tumorales, la présence du récepteur de la FSH à la surface de ces cellules dans un large éventail de tumeurs en fait une cible potentielle à la fois pour l'imagerie des tumeurs et pour leur traitement. La densité du récepteur de la FSH sur les cellules endothéliales des gonades est beaucoup plus faible que celle observée dans les tumeurs, et, par conséquent, il peut être possible de définir une fenêtre thérapeutique de sorte que les vaisseaux gonadiques soient relativement épargnés. Les cellules de Sertoli et de la granulosa, qui expriment des niveaux élevés de récepteur de la FSH, pourraient être épargnées si les agents toxiques ciblant le récepteur de la FSH étaient administrés sous forme de particules ne traversant pas la barrière

endothéliale hémato-gonadique. Le volume qui peut être ciblé par le récepteur de la FSH représente une fraction substantielle du volume des tumeurs de petite taille. Par exemple, une couche périphérique de 3 mm d'épaisseur autour d'une tumeur de 2 cm de diamètre représente 66 % de son volume.

La liaison de la FSH à son récepteur dans les cellules de la granulosa de l'ovaire induit une augmentation de l'expression du facteur inductible par l'hypoxie (HIF-1 $\alpha$ ) dans des conditions normoxiques, qui à son tour induit une up-régulation du facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF) [2]. Ceci suggère que l'expression des récepteurs de la FSH pourrait induire une signalisation du VEGF et de son récepteur de type 2 (VEGF-R2) dans les cellules endothéliales tumorales, et donc favoriser l'angiogenèse. Le fait que la signalisation FSH via son récepteur est connue pour activer la protéine Gq/11 [3] suggère un autre rôle biologique de la présence du récepteur de la FSH dans les cellules endothéliales tumorales. Il a été démontré que la protéine Gq/11 est capable d'induire la signalisation VEGF-R2 dans les cellules endothéliales veineuses ombilicales humaines, y compris en l'absence de VEGF [4]. Cela pourrait augmenter considérablement la prolifération et la migration des cellules endothéliales au cours des cancers, indépendamment de la disponibilité du VEGF. Quel que soit le mécanisme en cause, le blocage de la signalisation via le récepteur de la FSH pourrait être une nouvelle approche thérapeutique pour un large éventail de tumeurs.

### Références

1. Radu A, *et al.* *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 1621-30.
2. Alam H, *et al.* *Endocrinology* 2009 ; 150 : 915-28.
3. Castro-Fernández C, *et al.* *Endocrine* 2004 ; 25 : 49-54.
4. Zeng H, *et al.* *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 20738-45.

**Directeur de la publication :** Gilles Cahn • **Rédacteurs en chef :** Bernard Lévy, Jacques Robert

• **Comité de rédaction :** Gaël Deplanque, Joseph Gligorov, David Malka, Emmanuel Mitry

• **John Libbey Eurotext** 127, avenue de la République, 92120 Montrouge, France - Tél. : 01 46 73 06 60

• **Secrétaire de rédaction :** Fanny Biancale

**Impression :** Corlet Imprimeur SA - 14110 Condé-sur-Noireau

Revue trimestrielle (4 numéros par an). Ne peut être vendu séparément. ISSN : 1951-2252 - ISSN (en ligne) : 2105-2336. Dépôt légal : à parution.

© **John Libbey Eurotext**