



CP-499336

Роль FGFR мутаций и абераций в патогенезе рака мочевого пузыря (РМП)

Skin cells at 20x magnification

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников

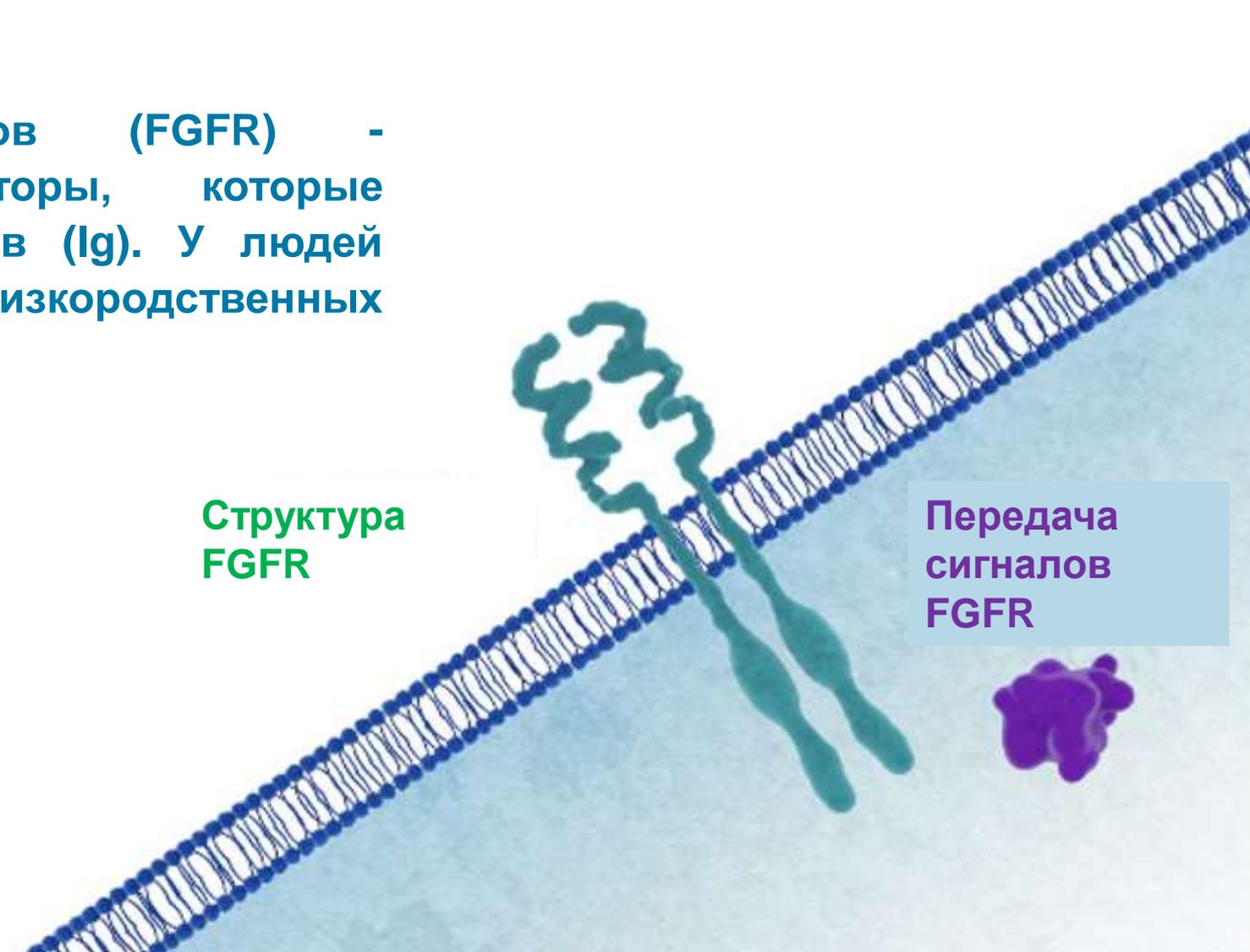
Дата подготовки материала 22.01.2025

ТОО «Джонсон & Джонсон Казахстан»
050040, г. Алматы,
ул. Тимирязева, 42, пав. 23А
Тел.: (727) 356 - 88 - 11

Johnson & Johnson

Что такое FGFR?

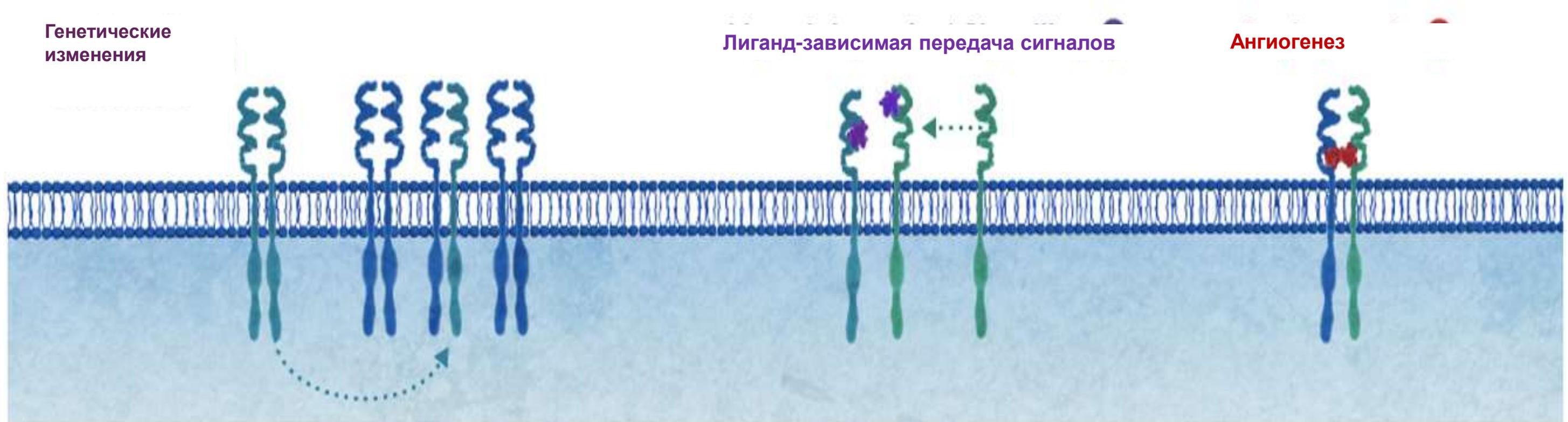
- Рецепторы фактора роста фибробластов (FGFR) - семейство тирозинкиназных рецепторов, помогающих регулировать ряд важных биологических процессов, включая восстановление тканей, заживление ран и ангиогенез.
- Рецепторы фактора роста фибробластов (FGFR) - трансмембранные тирозинкиназные рецепторы, которые принадлежат суперсемейству иммуноглобулинов (Ig). У людей семейство FGFR состоит из четырех близкородственных тирозинкиназных рецепторов - FGFR1-4.



Ahmad, I., Iwata, T., et al. (2012). Mechanisms of FGFR-mediated carcinogenesis. *Biochim Biophys Acta*. 1823(4): 850-60.

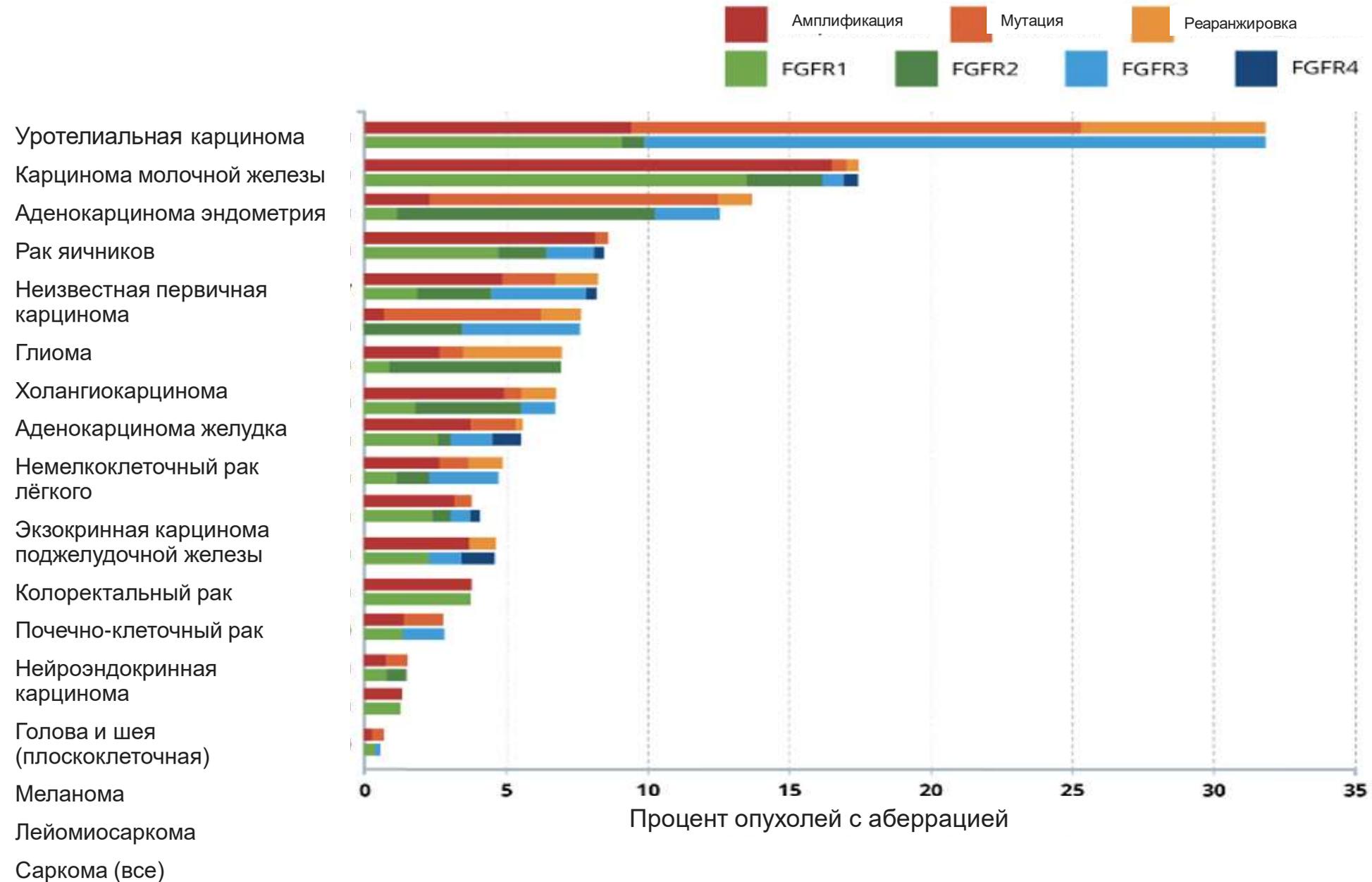
Hallinan, N., Finn, S., et al. (2016). Targeting the fibroblast growth factor receptor family in cancer. *Cancer Treat Rev*. 46: 51-62.

Мутации FGFR и рак мочевого пузыря



Аберрантная передача сигналов FGFR может способствовать развитию и прогрессированию рака, напрямую стимулируя пролиферацию и выживание злокачественных клеток и способствуя ангиогенезу опухоли, который имеет решающее значение для роста и метастазирования опухоли.

Частота мутаций FGFR при УР и других видах рака



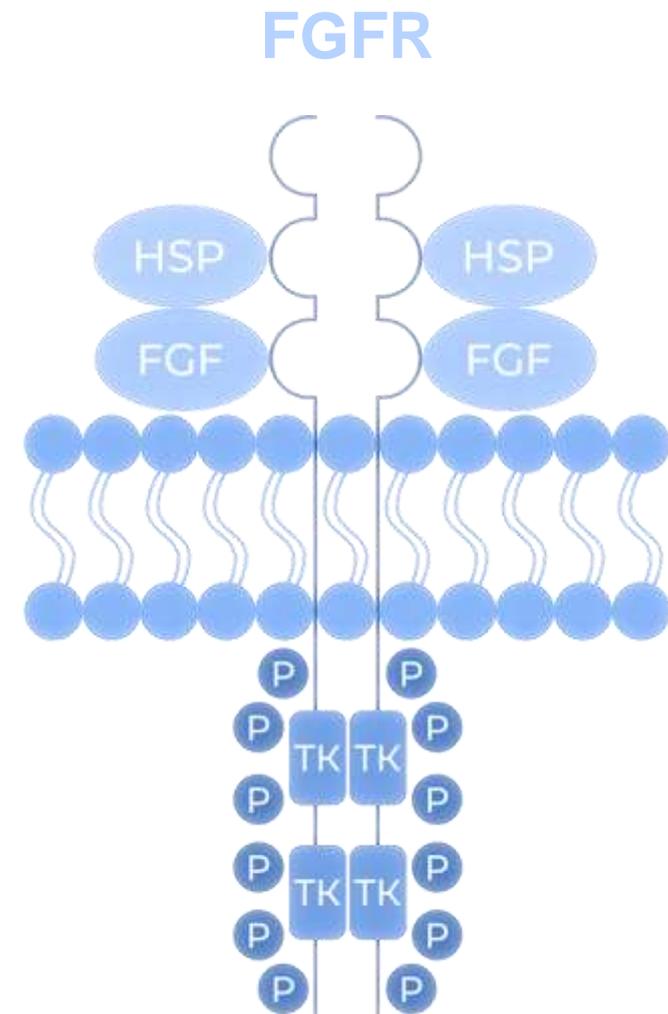
Helsten, T., Elkin, S., et al. (2016). The FGFR landscape in cancer: Analysis of 4,853 tumors by next-generation sequencing. Clin Cancer Res. 22(1): 259-67.

FGFR играют ключевую роль во многих нормальных физиологических процессах

- Сигнальный путь FGF/FGFR играет ключевую роль во многих нормальных физиологических процессах, включая эмбриональные, такие как индукция мезодермы, передне-задняя дифференциация, развитие конечностей, индукция и развитие нервной ткани, а в зрелых тканях – ангиогенез, организация кератиноцитов, заживление ран
- FGFR 1-4 – трансмембранные рецепторы с тирозинкиназными внутриклеточными доменами. Гомология между рецепторами составляет от 75% до 51% (наиболее отличающийся – FGFR4)
- Гены FGFR 1-4 располагаются в хромосомах 8, 10, 4 и 5 соответственно



Известно 22 вида лигандов FGF, но только 18 из них достоверно вызывают активацию и димеризацию рецепторов, что приводит к взаимному фосфорилированию киназных доменов, соединению с адапторными белками и запуску нескольких сигнальных путей, активирующих митогенез, ангиогенез, клеточную дифференциацию, **выживание, подвижность и инвазию**



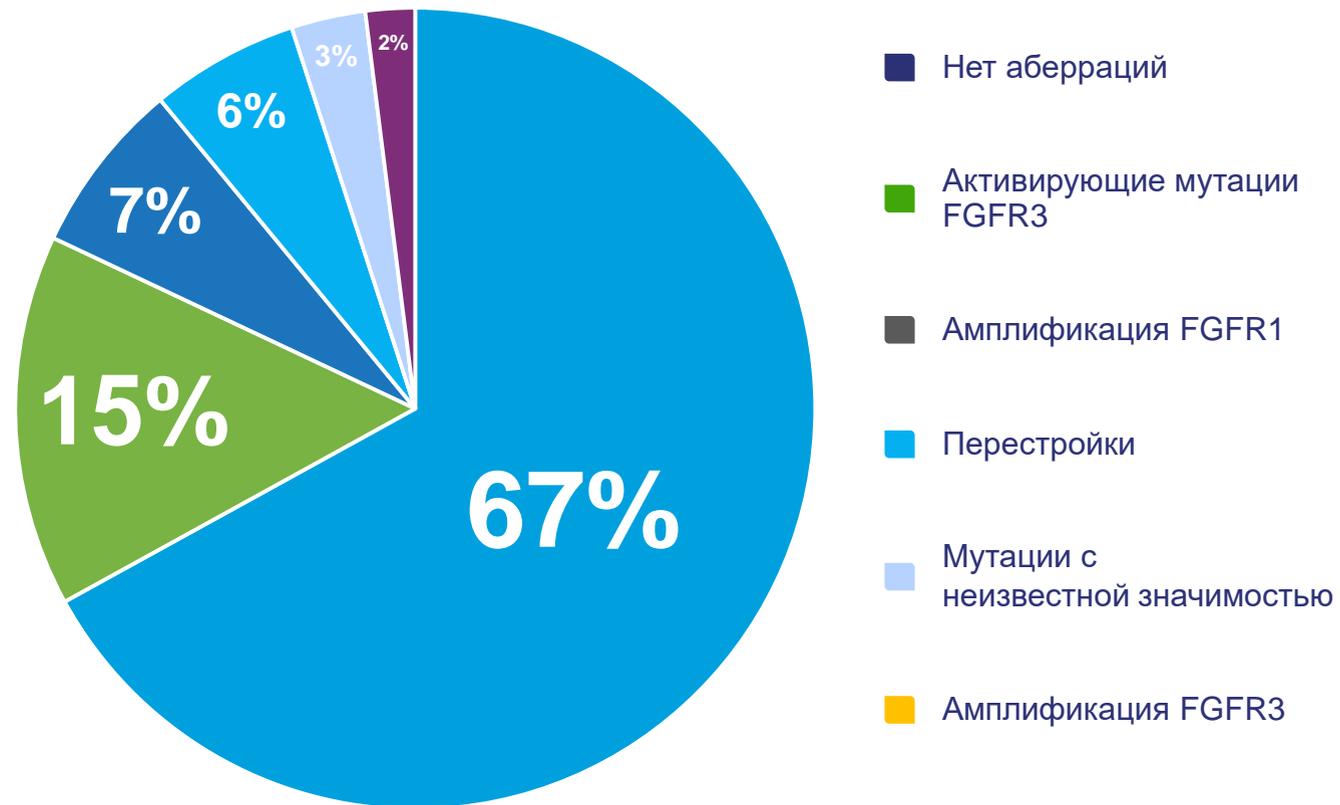
FGFR - рецепторы к факторам роста фибробластов

1. Dieci MV, et al. *Cancer Discov.* 2012;3:1-16. 2. Turner N, et al. *Cancer Res.* 2010;70:2085-2094. 3. Corn PG, et al. *Clin Cancer Res.* 2013;19:5856-5866.

Частота FGFR-Аберраций при распространенном уротелиальном раке – 15-20%

- Общая частота FGFR-аббераций при УР составляет ок. 33%, при стадии Та – до 70%, при T1 – около 42%, а **при мышечноинвазивных и распространенных формах – 15-20%**. Частота FGFR-аббераций при распространенном УРВМВП – до 37%
- Три мутации FGFR3: R248C, S249C и Y373C составляют >85% всех мутаций
- Также высокой онкогенностью обладают химерные белки FGFR3–TACC3 and FGFR3–BAIAP2L1, вызывающие морфологическую трансформацию, независимость от субстрата и рост опухоли (показано на культурах фибробластов)

Уротелиальный рак (126 случаев)



1. Helsten T. et al. Clin Cancer Res. 2016. 2. Knowles MA, Hurst CD. Nat Rev Cancer 2015; 15: 25-41. 3. Li Q et al. Curr Urol Rep 2016; 17: 12. 4. Di Martino E., et al. Future Oncol. 2016

Подтипы FGFR мутаций при уротелиальном раке

- Изменения в передаче сигналов рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) играют решающую роль в пролиферации, миграции, ангиогенезе и выживании раковых клеток
- FGFR3 может изменяться при раке мочевого пузыря, и некоторые из этих мутаций могут приводить к конститутивной активации FGFR2.

† Мутации FGFR3 встречаются в 60-70% при немышечно-инвазивном РМП и в 16-20% при мышечно-инвазивном РМП.

Частота и распределение изменений FGFR при уротелиальном раке (UC)* 3

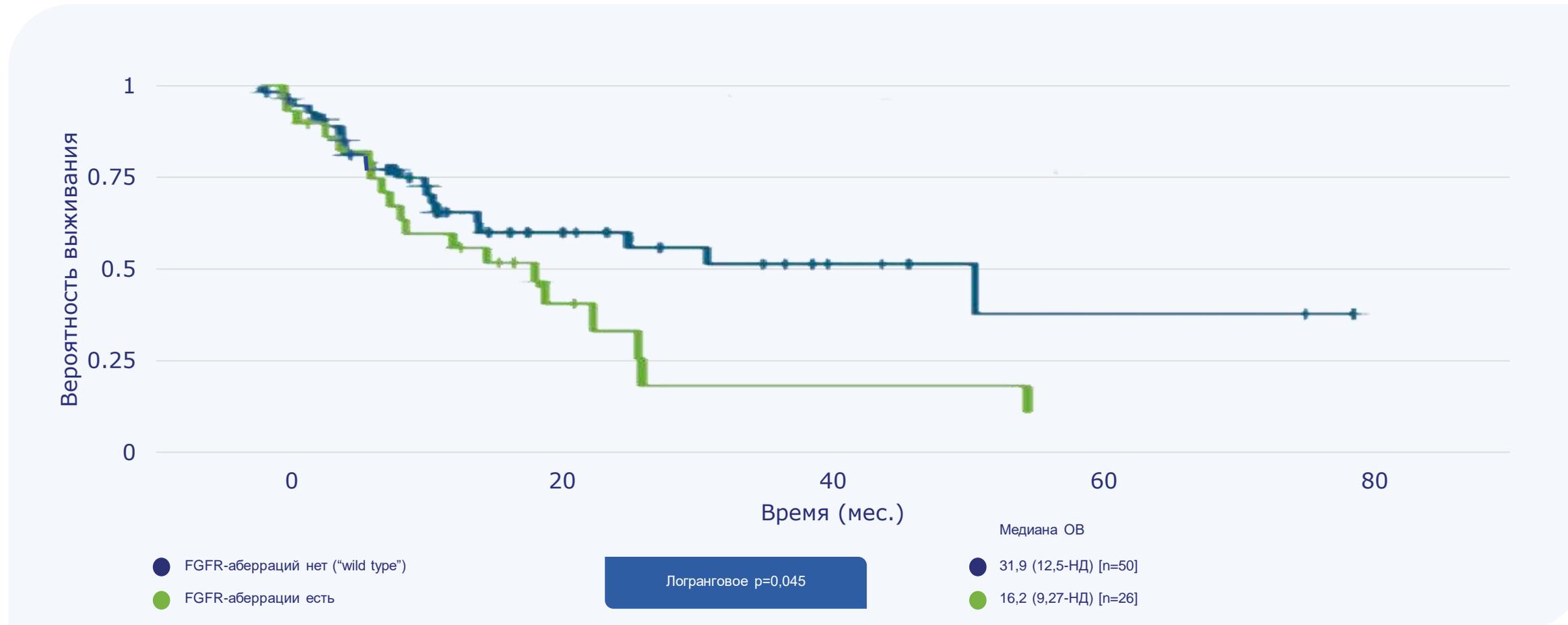
FGFR alteration	31.7%
FGFR1	8.7%
FGFR2	0.8%
FGFR3	22.2% [†]
FGFR4	0%

*This analysis included urothelial cancer of all stages and grades.

†FGFR3 mutations occur in **60% to 70%** of NMIBC and **16% to 20%** of MIBC.²

1. Korc M, Friesel RE. *Curr Cancer Drug Targets*. 2009;9:639-651.
2. Haugsten EM, et al. *Mol Cancer Res*. 2010;8:1439-1452.
3. Helsten T, et al. *Clin Cancer Res*. 2016;22:259-267.

Наличие FGFR-аббераций при распространенном УР связано с ухудшением общей выживаемости



1. Fernández ES et al. J. Clin.Med. 2022, 11, 4483.

Johnson & Johnson