

M/S : médecine sciences



Voie Patched/Sonic Hedgehog et carcinomes basocellulaires Patched/Sonic Hedgehog pathway and basal cell carcinoma

Nicole Basset-Seguin et Nadem Soufir

Volume 20, numéro 10, octobre 2004

URI : <https://id.erudit.org/iderudit/009337ar>

[Aller au sommaire du numéro](#)

Éditeur(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (imprimé)
1958-5381 (numérique)

[Découvrir la revue](#)

Citer cet article

Basset-Seguin, N. & Soufir, N. (2004). Voie Patched/Sonic Hedgehog et carcinomes basocellulaires. *M/S : médecine sciences*, 20(10), 899–903.

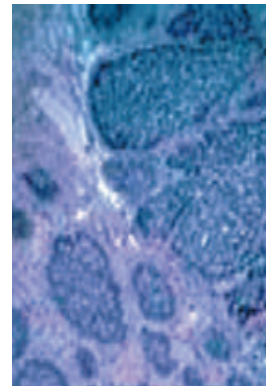
Résumé de l'article

La découverte récente de la voie Patched/Sonic Hedgehog et de son rôle dans la prédisposition génétique et dans l'oncogenèse du carcinome basocellulaire ont permis des avancées majeures dans la compréhension de la genèse de cette tumeur. Pour la première fois, des modèles murins de carcinome basocellulaire ont été développés, qui devraient permettre, d'une part, de mieux comprendre les autres mécanismes moléculaires impliqués et, d'autre part, de tester de nouvelles stratégies thérapeutiques préventives ou curatives, pour tenter de maîtriser les formes multiples de carcinome basocellulaire, souvent invalidantes.

> La découverte récente de la voie Patched/Sonic Hedgehog et de son rôle dans la prédisposition génétique et dans l'oncogenèse du carcinome basocellulaire ont permis des avancées majeures dans la compréhension de la genèse de cette tumeur. Pour la première fois, des modèles murins de carcinome basocellulaire ont été développés, qui devraient permettre, d'une part, de mieux comprendre les autres mécanismes moléculaires impliqués et, d'autre part, de tester de nouvelles stratégies thérapeutiques préventives ou curatives, pour tenter de maîtriser les formes multiples de carcinome basocellulaire, souvent invalidantes. <

Voie Patched/Sonic Hedgehog et carcinomes basocellulaires

Nicole Basset-Seguin, Nadem Soufir



N. Basset-Seguin :
 Inserm U.532,
 Institut de recherche sur la peau,
 Hôpital Saint-Louis,
 1, avenue Claude-Vellefaux,
 75010 Paris, France.
 N. Soufir : Laboratoire de
 biochimie hormonale
 et génétique,
 Hôpital Bichat-Claude-Bernard,
 46, rue Henri-Huchard,
 75018 Paris, France.
nbs@chu-stlouis.fr

Anomalies génétiques et CBC avant la découverte de la voie Sonic Hedgehog

Anomalies cytogénétiques

Le CBC est caractérisé par un faible nombre d'anomalies chromosomiques. En effet, l'essentiel (75%) des anomalies est retrouvé en 9q22, zone de localisation du gène *ptc* [4] et, à un degré moindre, en 9p et 1q. Quelques études plus récentes sont venues nuancer cette notion, d'autres anomalies cytogénétiques ayant été identifiées en 6q, 4q, 13q, 8q,7 et X dans les tumeurs les plus agressives [5]. Ainsi, outre le gène *ptc*, d'autres gènes suppresseurs de tumeurs pourraient jouer un rôle dans la physiopathologie du CBC.

Gène *p53* et CBC

C'est le gène le plus fréquemment muté dans les cancers, en général, et dans les CBC, en particulier (plus de 50 % des cas) [6]. Les mutations observées sont localisées dans les exons 5 à 8 codant pour le domaine central de la protéine impliqué dans la liaison à l'ADN. Il existe plusieurs points chauds mutationnels (codons 177, 179, 196 et 278) spécifiques des cancers cutanés. De plus, le spectre de mutation est différent selon la localisation de ces cancers : dans les CBC situés en peau photo-exposée, les

Les carcinomes cutanés sont les cancers les plus fréquents chez les sujets caucasiens (30% des cancers de l'adulte), deux tiers environ étant des carcinomes basocellulaires (CBC). Ces derniers ont essentiellement un pouvoir invasif local et métastasent rarement. Le facteur carcinogène majeur est l'exposition solaire, ce qui est bien illustré par leur relative photodistribution. Des études épidémiologiques ont montré que le lien entre CBC et soleil était fortement lié à l'exposition UV intermittente dans l'enfance, à l'instar du mélanome [1], et beaucoup moins à l'exposition solaire cumulée au cours de la vie. L'incidence des CBC, estimée à 50 000 nouveaux cas chaque année en France, augmente avec le degré d'ensoleillement et la latitude, avec un maximum en Australie, où les taux peuvent atteindre 788/100 000 habitants. La plupart des CBC sont sporadiques, mais de rares individus ont une maladie héréditaire prédisposant à leur survenue, le syndrome des hamartomes basocellulaires, ou syndrome de Gorlin. Depuis 1996, l'identification du gène responsable de cette génodermatose, le gène suppresseur de tumeur *patched* (*ptc*) situé en 9q22, a permis de faire un grand pas dans la physiopathologie de cette tumeur [2, 3].

mutations sont, dans plus de 80% des cas, de type UVB-induit (transitions C → T ou mutations en tandem CC → TT à des sites dypirimidiques), alors que, dans les zones non photo-exposées, on observe plus souvent des transversions, suggérant d'autres facteurs que les UVB comme agents carcinogènes [7].

Voie Patched/Sonic Hedgehog et oncogénèse des carcinomes basocellulaires

Le gène *ptc*, dont les mutations sont à l'origine du syndrome de Gorlin, code pour la protéine Patched appartenant à la voie Sonic Hedgehog (Figure 1). De mieux en mieux caractérisée, cette voie de signalisation, impliquée dans le contrôle du développement embryonnaire et de la prolifération cellulaire, apparaît également capitale dans l'oncogénèse des CBC.

La voie Patched/Sonic Hedgehog

La protéine Patched, codée par le gène *ptc*, est un récepteur membranaire composé de douze segments transmembranaires et de deux grands segments extracellulaires requis pour la liaison du ligand Sonic Hedgehog [8]. Au moins deux homologues de Patched ont été décrits : Patched 2 [9] et TCR8, identifié dans les cancers du rein [10]. La protéine Sonic Hedgehog, codée par le gène *shh* localisé en 7q36, est une protéine sécrétée de 45 kDa, clivée en deux domaines : un domaine aminoterminal de 20 kDa ayant une activité Zn hydrolase, et un domaine carboxyterminal de 25 kDa, autocatalytique, doué d'une activité cholestérol transférase. Le troisième acteur de la voie Sonic Hedgehog est Smoothened (Smo), codée par le gène *Smoothened* localisé en 7q31-32. Il s'agit d'une protéine de 787 acides aminés appartenant à la famille des serpentes, récepteurs couplés à des protéines G, et qui présente une homologie avec la famille des récepteurs WNT [11]. Elle comprend un domaine aminoterminal et deux domaines (3^e boucle intracellulaire et 7^e domaine transmembranaire) impliqués dans la signalisation.

Activateur de la voie Sonic Hedgehog, Smo se comporte comme un protooncogène. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer l'activation de Smo et la transduction du signal : changement conformationnel [13] et, plus récemment, régulation non stœchiométrique par Patched [14]. Patched présente en effet une homologie avec les transporteurs bactériens de protons, et la mutation, au cours du syndrome de Gorlin, de résidus conservés que l'on sait requis pour l'activité de ces transporteurs inhibe la fonction de Patched. La fonction suppresseur de tumeur de Patched sur Smo pourrait donc être indirecte, et il a été suggéré qu'elle passerait par une modification de la concentration d'une petite molécule [14].

Mutations du gène *ptc* et syndrome de Gorlin

Le syndrome de Gorlin est une affection rare, dont la prévalence est de 1/57 000 individus [15]. De transmission autosomique dominante, cette maladie est caractérisée par l'apparition de multiples CBC (avec un âge moyen de survenue de 20 ans), mais également d'autres tumeurs : médulloblastomes, fibromes ovariens et, plus rarement,

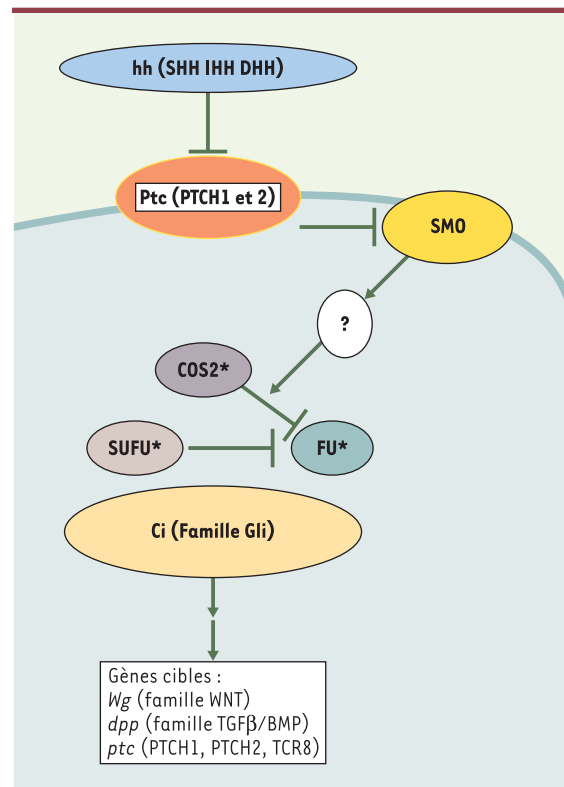


Figure 1. Voie Patched/Sonic Hedgehog. La liaison de Hedgehog (SHH, IHH ou DHH) sur Patched (PTCH) s'accompagne d'une endocytose des complexes Hedgehog/Patched avec, en corollaire, une diminution de la concentration de Patched dans la cellule, probablement *via* sa dégradation lysosomiale [1]. En l'absence de Hedgehog, Smo est inactif. La liaison de Hedgehog à Patched permet l'activation de Smo et la transduction du signal vers le noyau. Si la voie précise de transduction du signal *via* Smo n'est pas connue, la cible finale est représentée par l'activation du facteur de transcription Gli, homologue de *Cubitus interruptus* (Ci) chez la drosophile. Dans ce modèle, Ci forme, en l'absence de Hedgehog, un complexe tétramérique avec d'autres protéines comme Costal 2 (COS2), Fused (FU) et le facteur suppresseur de fused (SUFU). Ci est alors clivé en un fragment aminoterminal qui peut réprimer les gènes cibles dans le noyau. En présence du ligand Hedgehog, le complexe se dissocie et Ci entier joue son rôle d'activateur transcriptionnel. Chez les vertébrés, la réponse transcriptionnelle à Sonic Hedgehog est assurée par trois homologues de Ci, Gli1 et Gli2 (activateurs transcriptionnels), et Gli3 (répresseur transcriptionnel), qui agissent de concert afin de moduler l'expression des gènes cibles *Wg*, codant pour les membres de la famille WNT, *dpp*, codant pour les *bone morphogenic protein* (BMP) et *ptc*, codant pour Patched. HH : Hedgehog ; SHH : Sonic Hedgehog ; DHH : Desert Hedgehog ; IHH : Indian Hedgehog ; Fu : *Fused* ; SUFU : suppresseur de *Fused* ; * démontré chez la drosophile (d'après [8]).

fibrosarcomes, méningiomes, rhabdomyosarcomes et fibromes cardiaques. Une caractéristique de ce syndrome est l'association avec différentes malformations [16] : kystes maxillaires (74 %), pits palmo-plantaires (87 %), macrocéphalie (50 %), hypertélorisme (42 %), bosse frontale (27 %), élargissement du visage (54 %), calcification de la faux du cerveau (65 %), côte bifide (26 %), anomalies vertébrales (25 %).

L'identification de mutations du gène *ptc* chez des individus atteints du syndrome de Gorlin [3] a permis de mieux comprendre l'observation des différentes anomalies, étant donné les fonctions de Patched dans le développement. La majorité des mutations sur le gène *ptc* sont des mutations stop aboutissant à une protéine tronquée [2, 3, 17]. Elles concernent la quasi-totalité du gène, sans zone connue de point chaud. Par ailleurs, des individus porteurs de la même mutation peuvent avoir des tableaux cliniques très différents : cette absence de corrélation génotype/phénotype suggère que d'autres facteurs, génétiques ou environnementaux, interviennent dans le développement de la maladie.

Mutations des facteurs de la voie Sonic Hedgehog et CBC sporadiques

Des mutations inhibitrices de *ptc* sont retrouvées dans 30 % à 50 % des CBC sporadiques. Il s'agit dans plus de 50 % des cas de mutations de type UVB-induit (transitions C → T et CC → TT) [18] et, dans 70 % cas, de mutations stop ou *frameshift* entraînant la synthèse d'une protéine tronquée [19]. Ces mutations lèvent l'inhibition de Patched sur Smoothed, entraînant ainsi l'activation permanente de la voie Sonic Hedgehog. Elles sont très souvent associées à une perte d'hétérozygotie en 9q22 (localisation du gène *ptc*) liée à une délétion du second allèle [20]. Ces données ont permis de confirmer l'importance de *patched* comme gène suppresseur de tumeur et de montrer que le développement du CBC obéit à la théorie de Knudson, l'inactivation du gène *ptc* nécessitant la survenue d'une mutation sur ses deux allèles [21].

Des mutations faux-sens, activatrices, du gène *Smo* ont été caractérisées dans 6 % à 20 % des CBC. Une transformation de fibroblastes primaires peut être obtenue par la cotransfection de la protéine E1A des adénovirus et de l'ADNc de deux mutants distincts de *Smo* (une mutation dans le 7^e domaine transmembranaire, l'autre dans la partie carboxyterminale de la protéine), identifiés dans des CBC. Ces mutants, insensibles à l'inhibition de Patched, activent la voie Sonic Hedgehog [22]. Concernant la protéine Sonic Hedgehog, une seule mutation, activatrice, a été détectée dans une série de 43 cas de CBC sporadiques humains [23]; elle n'a pas été retrouvée ultérieurement [24].

Autres facteurs de la voie de signalisation Sonic Hedgehog et CBC

Récepteur du PDGFR α (*platelet-derived growth factor α*)

Le PDGFR α semble jouer un rôle important dans la formation de CBC induite par l'activation de la voie Sonic Hedgehog. En effet,

l'induction de PDGFR α , l'un des gènes cibles de Gli1, s'accompagne d'une activation de la voie de signalisation ras-ERK impliquée dans la prolifération cellulaire. Par ailleurs, l'expression de PDGFR α est élevée dans les CBC murins et humains et peut être diminuée par la réexpression de *patched* [25].

Protéine FOXM1

Les protéines de types FOX, composant une grande famille de facteurs de transcription, sont caractérisées par la présence d'un motif hélicoïdal conservé de 110 acides aminés englobant le domaine de liaison à l'ADN. Elles sont impliquées dans le développement embryonnaire et dans l'homéostasie des tissus adultes, jouant un rôle important dans la régulation de gènes impliqués dans la prolifération cellulaire, la différenciation et la transformation [26]. Certaines d'entre elles sont des effecteurs de la voie Sonic Hedgehog, notamment l'isoforme FOXM1b, spécifiquement induite dans les CBC par Gli1 : FOXM1b est donc l'un des gènes cibles de Gli1, et la régulation de sa transcription pourrait constituer un mécanisme par lequel l'activation de la voie Sonic Hedgehog exerce ses effets mitogènes sur les kératinocytes [27].

Modèles murins de CBC

La découverte du rôle de la voie de signalisation Sonic Hedgehog dans la survenue des CBC a entraîné la mise au point de plusieurs modèles murins, qui ont permis de souligner l'importance de cette voie dans la physiopathologie de ces tumeurs.

Souris transgéniques Sonic Hedgehog

Les souris transgéniques surexprimant dans l'épiderme Sonic Hedgehog sous le contrôle du promoteur de la kératine 14 développent des anomalies du développement proches de celles observées au cours du syndrome de Gorlin, ainsi que des tumeurs CBC-like [23]. De même, la greffe, chez des souris *nude*, de kératinocytes humains exprimant constitutivement le facteur Sonic Hedgehog entraîne l'apparition de tumeurs CBC-like au niveau de la peau greffée [28].

Souris hétérozygotes *ptc*^{+/-}

Ces souris développent spontanément de nombreuses anomalies du développement et des tumeurs multiples (médulloblastomes, rhabdomyosarcomes) [29]. Plusieurs modèles *ptc*^{+/-}, porteurs de délétions dans divers exons du gène, ont été développés, qui entraînent des phénotypes différents, liés au type de délétions comme au fond génétique. Sur le plan cutané, on retrouve des tumeurs folliculaires microscopiques proches des trichoblastomes humains, mais pas de CBC. Cependant, après irradiation par des rayonnements UV ou des radiations ionisantes, ces tumeurs se multiplient, grandissent et changent d'aspect histologique, ressemblant alors aux CBC humains, confirmant expérimentalement l'hypersensibilité aux UV et aux

radiations des malades atteints de syndrome de Gorlin. Ce *switch* tumoral s'accompagne souvent de la perte de l'allèle restant de *ptc* et de mutations de *p53* dans les tumeurs [30]. Ces souris développent également des carcinomes épidermoïdes et des fibrosarcomes, dans lesquels il n'y a toutefois pas de perte d'expression de l'allèle sauvage de *ptc*, contrairement à ce qui est observé dans les CBC. Cependant, l'inactivation du second allèle de *ptc* est inconstante dans les CBC, la perte d'un seul allèle (haplo-insuffisance) donnant un avantage sélectif de croissance aux cellules.

Souris transgéniques K5-Gli2 et K5-Gli1

Des souris transgéniques surexprimant Gli2 sous le contrôle du promoteur de la kératine 5 développent des CBC multiples [31], suggérant que Gli2 est un effecteur important de la voie Sonic Hedgehog au cours des CBC. L'hyperexpression de Gli1 dans le même modèle entraîne, quant à elle, un phénotype différent, caractérisé par l'apparition de multiples tumeurs cutanées, principalement des trichoépithéliomes, mais d'une minorité seulement de CBC [32]. En fait, Gli2 possède un domaine fonctionnel aminoterminal ayant un effet répresseur sur l'expression de certains gènes, absent dans Gli1 [33]; ce domaine serait responsable des différences phénotypiques observées entre les souris transgéniques Gli1 et Gli2.

Un espoir de traitement médical des CBC ?

Le traitement des CBC le plus couramment utilisé et le plus sûr à l'heure actuelle est la chirurgie. Cependant, 20 % à 30 % des patients présentent des CBC multiples, et il serait très intéressant de disposer d'un traitement médical (préventif ou curatif) évitant des exérèses chirurgicales multiples, fondé sur l'utilisation d'inactivateurs de la voie Sonic Hedgehog.

Les rétinoïdes, inhibiteurs de la voie Sonic Hedgehog, sont depuis longtemps proposés comme traitement préventif chez les sujets à risque de carcinomes cutanés, mais cet effet n'est réel qu'à des doses peu tolérées en pratique ce qui en limite l'utilisation.

Le pouvoir tératogène (anomalies cérébrales du développement, cyclopie dans les cas les plus sévères) de la jervine et de son dérivé, la 11-désoxojervine (ou cyclopatamine), ont été mis en évidence dans les années 1950 [34]. Ces effets sont dus à l'inhibition spécifique de la voie Sonic Hedgehog [35], comme cela a été suggéré par les similitudes entre les anomalies observées et les malformations observées dans l'holoprosencéphalie, maladie génétique associée à des mutations inactivatrices de *Sonic Hedgehog*. Le mécanisme d'action de la cyclopatamine est encore incertain, mais elle agit probablement au début de l'activation de la voie, et impliquerait la protéine Smo indépendamment de Patched. Son action est en effet atténuée chez les mutants de *smo* activés de manière constitutionnelle [36]. En se fixant directement sur Smo [37], la cyclopatamine pourrait modifier son état de phosphorylation, sa localisation cellulaire et, peut-être, sa conformation. La cyclopatamine a montré des vertus thérapeu-

tiques intéressantes dans le traitement du médulloblastome chez la souris [38], tandis que son action sur les CBC est encore en cours d'évaluation dans les modèles murins.

Conclusions et perspectives

Le carcinome basocellulaire est lié avant tout à une anomalie dans la voie de signalisation Patched/Sonic Hedgehog. Les relations entre l'altération de cette voie et le rôle des UV dans la genèse de ces tumeurs mériteraient encore d'être précisés. Les travaux de recherche en cours dans de nombreuses équipes nous permettront sans nul doute de mieux comprendre et de contrôler le développement de ces tumeurs. ♦

SUMMARY

Patched/Sonic Hedgehog pathway and basal cell carcinoma

The recent discovery of the role of the Patched Sonic Hedgehog pathway in the physiopathology of BCC (basocellular carcinoma) and Gorlin's syndrome has greatly improved our knowledge on the mechanism of development of these tumors. For the first time, murine models have been developed allowing to further understand other molecular events implicated in such tumors as well as providing *in vivo* models to search for new curative or preventive therapeutical strategies which would be helpful to control CBC multiple forms, that are often disabling. ♦

RÉFÉRENCES

1. Rosso S, Zanetti R, Martinez C, et al. The multicentre south European study « Helios ». II. Different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer* 1996 ; 73 : 1447-54.
2. Hahn H, Wicking C, Zaphiropoulos PG, et al. Mutations of the human homolog of *Drosophila* patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Cell* 1996 ; 85 : 841-51.
3. Johnson RL, Rothman AL, Xie J, et al. Human homolog of *patched*, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome. *Science* 1996 ; 272 : 1668-71.
4. Quinn AG, Sikkink S, Rees J. Delineation of two distinct deleted regions on chromosome 9 in human non-melanoma skin cancers. *Genes Chrom Cancer* 1994 ; 11 : 222-5.
5. Jin Y, Martins C, Salemark L, et al. Nonrandom karyotypic features in basal cell carcinomas of the skin. *Cancer Genet Cytogenet* 2001 ; 131 : 109-19.
6. Basset-Seguín N, Moles JP, Mils V, et al. TP53 tumor suppressor gene and skin carcinogenesis. *J Invest Dermatol* 1994 ; 103 : S102-6.
7. Matsumura Y, Nishigori C, Yagi T, et al. Characterization of *p53* gene mutations in basal-cell carcinomas: Comparison between sun-exposed and less-exposed skin areas. *Int J Cancer* 1996 ; 65 : 778-80.
8. Bale AE, Yu KP. The Hedgehog pathway and basal cell carcinomas. *Hum Mol Genet* 2001 ; 10 : 757-62.
9. Smyth I, Narang MA, Evans T, et al. Isolation and characterization of human Patched 2 (PTCH2), a putative tumour suppressor gene, in basal cell carcinoma and medulloblastoma on chromosome 1p32. *Hum Mol Genet* 1999 ; 8 : 291-7.
10. Gemmill RM, West JD, Boldog F, et al. The hereditary renal cell carcinoma 3;8 translocation fuses FHIT to a Patched-related gene, TRC8. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 ; 95 : 9572-7.
11. Van den Heuvel M, Ingham PW. Smoothened encodes a receptor-like serpentine protein required for Hedgehog signalling. *Nature* 1996 ; 382 : 547-51.
12. Incardona JP, Lee JH, Robertson CP, et al. Receptor-mediated endocytosis of soluble and membrane-tethered Sonic Hedgehog by Patched-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 ; 97 : 12044-9.

