

souris dépourvues de ce gène ont des membres très courts, qui ne se développent correctement ni selon l'axe antéro-postérieur ni selon l'axe proximo-distal.

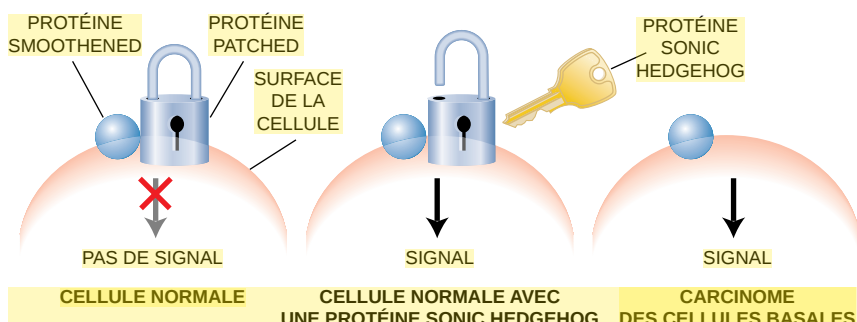
Les souris qui ne produisent pas la protéine Sonic hedgehog présentent d'autres déficits : dans le cerveau et dans la moelle épinière, la protéine indique aux cellules nerveuses primitives de devenir soit des neurones moteurs, soit des neurones sensoriels. Ainsi, les souris dépourvues du gène *Sonic hedgehog*, en plus de leurs pattes trop courtes, n'ont qu'un seul œil et une grave malformation du cerveau, une holoprosencéphalie : le cerveau antérieur n'est pas divisé en deux lobes. Ainsi, le développement normal de neurones moteurs et sensoriels, la formation des deux yeux et celle d'un cerveau bilobé dépendent de l'activité de la protéine Sonic hedgehog dans le tube neural – le précurseur du système nerveux central de l'adulte – et dans les cellules sous-jacentes.

Chez l'homme, l'holoprosencéphalie est l'anomalie congénitale du cerveau la plus fréquente. Elle survient généralement de façon sporadique, mais, parfois aussi, c'est une maladie héréditaire. Le degré d'holoprosencéphalie varie notablement selon les personnes : certaines ont des déficiences cognitives légères, d'autres un handicap grave, et des déformations du squelette du crâne et de la face.

Des mutations inactivant le gène *Sonic hedgehog* sont responsables de certaines formes sporadiques et héréditaires d'holoprosencéphalie. En l'absence d'une protéine Sonic hedgehog fonctionnelle, qui détermine l'axe dorso-ventral du cerveau en développement, les tissus cérébraux et oculaires ne forment pas de structures bilatérales.

Protéines hedgehog et cancer

Qu'un gène, tel *Sonic hedgehog*, intervenant dans la régulation du développement soit responsable de malformations n'a rien d'étonnant. En revanche, les biologistes ont découvert avec surprise des relations entre ce gène et le cancer. La protéine Sonic hedgehog est une protéine de signalisation : elle se lie à une protéine de surface des cellules basales de l'épithélium qui est impliquée dans le déclenchement de carcinomes, des cancers de la peau.



4. LA PROTÉINE SONIC HEDGEHOG active une protéine nommée Patched, qui, à son tour, module l'activité d'une autre protéine, nommée Smoothed ; cette dernière envoie des signaux de croissance à des cellules cutanées. Dans les carcinomes des cellules basales, la protéine Patched est absente ou non fonctionnelle, ce qui permet aux cellules de la peau de se multiplier jusqu'à former des tumeurs.

La plupart des molécules interagissent avec leurs cellules cibles en se fixant à des protéines de surface, nommées récepteurs. La fixation de ces molécules sur leurs récepteurs spécifiques déclenche, dans les cellules, une série de réactions qui conduit à l'activation ou à l'inhibition de certains gènes.

Les récepteurs de la protéine Sonic hedgehog sont constitués de deux sous-unités : l'une, Smoothed, transmet les signaux vers l'intérieur des cellules, et l'autre, Patched, empêche Smoothed d'agir. Lorsque la protéine Sonic hedgehog se fixe sur Patched, la sous-unité de signalisation Smoothed est activée. Néanmoins, dans des cellules dont le génome muté les empêche de fabriquer des protéines Patched fonctionnelles, la protéine Smoothed est activée en permanence, comme si la protéine Sonic hedgehog inondait sans fin les cellules. Toutefois, on ignore encore comment Sonic hedgehog intervient dans le développement normal de la peau et comment la signalisation ininterrompue de Smoothed rend les cellules basales tumorales.

Le carcinome des cellules basales est un cancer de l'épiderme ou des cellules qui tapissent les follicules pileux ; il résulte souvent de mutations provoquées par une surexposition aux rayonnements solaires ultraviolets. Un cancer se déclenche quand les deux exemplaires du gène *Patched* sont mutés dans les cellules de follicules pileux. Ces mutations peuvent apparaître après la naissance, mais certaines personnes naissent avec une mutation dans l'un des deux exemplaires, ce qui augmente les risques de carcinome des cellules basales, puisqu'une seule mutation dans l'autre exemplaire suffit alors à déclencher la maladie. Le carcinome des cellules basales se traite bien, mais les récives sont fréquentes.

Si l'on parvenait à bloquer l'activité de la protéine Smoothed, on réussirait à prévenir ces cancers.

A posteriori, le rôle de la protéine Sonic hedgehog dans les cancers n'est pas surprenant : les biologistes moléculaires ont montré que les mécanismes du développement et ceux du cancer se ressemblent souvent. Ainsi, les facteurs de la régulation de la croissance cellulaire et du développement chez l'embryon interviennent aussi chez l'adulte. Lorsque, chez l'embryon, les gènes codant ces facteurs sont mutés, des malformations de naissance surviennent ; lorsque ces mutations apparaissent chez l'adulte, des tumeurs risquent de se développer.

La surprise vient plutôt de la variété des effets de la protéine Sonic hedgehog. Le gène *Sonic hedgehog* est apparu il y a longtemps : tant la drosophile que les vertébrés utilisent de plusieurs façons les protéines codées par ce gène et par d'autres gènes du développement. Une fois qu'une voie de signalisation moléculaire est tracée, la nature trouve souvent différentes façons de l'utiliser. L'un des thèmes récurrents de la symphonie de la vie pourrait être la partition de la protéine Sonic hedgehog...

Robert RIDDLE est professeur à la Faculté de médecine de Pennsylvanie ; il a travaillé dans le laboratoire que dirige Clifford TABIN à la Faculté de médecine de Harvard.

Scott F. GILBERT, *Developmental Biology*, 5^e édition, Sinauer Associates, 1997.

Neil SHUBIN, Cliff TABIN et Sean CARROLL, *Fossils, Genes and the Evolution of Animal Limbs*, in *Nature*, vol. 388, pp. 639-648, 14 août 1997.

John GERHARD et Marc KIRSCHNER, *Cells, Embryos and Evolution*, Blackwell Science, 1998.