

Maladies  
génétiques

Maladies du  
développement

**Hedgehogopathies : perturbations de la voie de signalisation Sonic Hedgehog et maladies humaines**

Sonic Hedgehog est un morphogène dont l'importance dans le développement des invertébrés et des vertébrés a récemment été illustré par un grand nombre d'articles dont médecine/sciences s'est faite l'écho ([1, 2] et *m/s* n° 4, vol. 12, p. 514 ; n° 10, vol. 12, p. 1111). Outre ce rôle de Sonic Hedgehog dans le développement, c'est son importance en pathologie humaine qui se révèle maintenant. Plusieurs maladies humaines viennent en effet d'être associées à des anomalies dans la transmission du signal de Sonic Hedgehog. Nous les regrouperons ici sous le terme d'« hedgehogopathies ».

Nous avons déjà vu que des mutations du gène *PATCHED* (*PTC*), codant pour un récepteur de Sonic Hedgehog, étaient à l'origine de la naevomatose basocellulaire de Gorlin [2]. Plus récemment, des souris déficientes en Sonic Hedgehog ont été obtenues par recombinaison homologue, entraînant un phénotype assez prévisible d'après les sites de synthèse de ce facteur au cours du développement et son rôle établi par des expériences de gain de fonction ou d'expression ectopique: la mutation homozygote entraîne une mortalité néonatale due à des malformations multiples, notamment de l'extrémité céphalique (absence de massif nasal, cyclopie) [3]. Le phénotype des souris mutantes rappelle celui des holoprosencéphalies humaines, malformations observées dans 1/16 000 naissances et 1/250 avortements. Les malformations les plus frappantes intéressent la tête avec une absence presque complète de développement de la face remplacée par une protrusion antérieure et des désordres variés

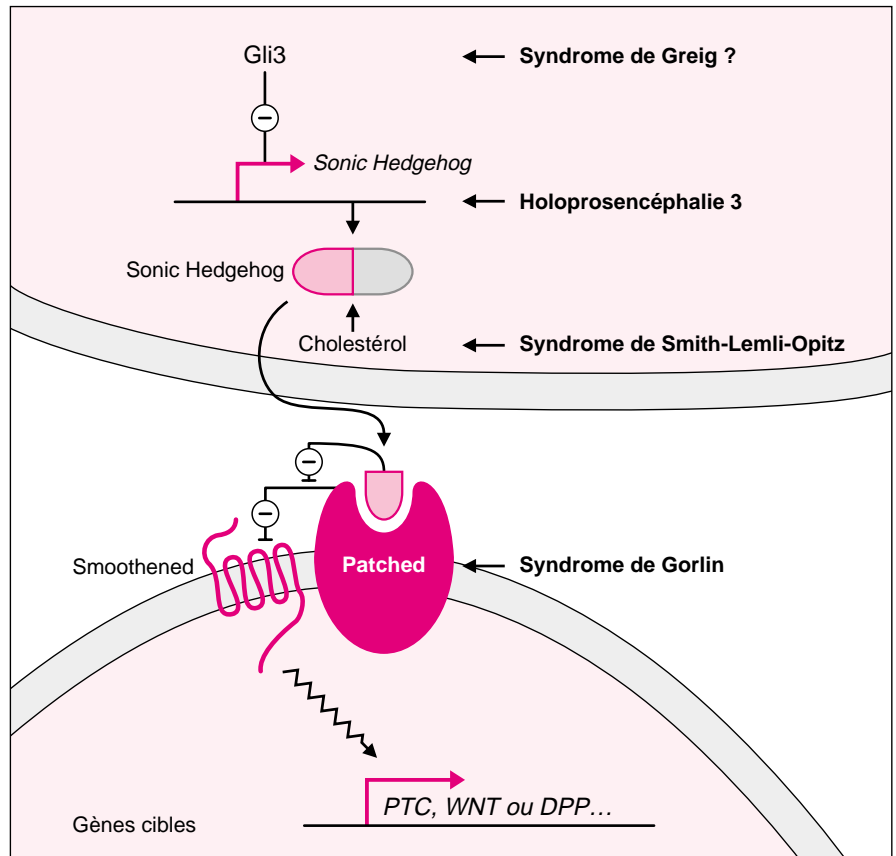


Figure 1. **Le signal Hedgehog et sa pathologie.** Le précurseur de Sonic Hedgehog subit une maturation autoprotéolytique par liaison de cholestérol. La partie amino-terminale de Sonic Hedgehog se fixe au récepteur Patched complexé à la protéine Smoothed. L'interaction de Patched avec Smoothed inhiberait le signal issu de Smoothed et cette inhibition serait levée par la fixation de Sonic Hedgehog à Patched. Parmi les gènes cibles, on trouve *PATCHED* lui-même et un gène codant pour un facteur sécrété de type Wnt ou Dpp (decapentaplegic, un membre de la famille TGFβ). Gli3 participerait à deux reprises au signal Hedgehog, étant à la fois inhibiteur de sa synthèse dans la cellule émettrice et relais de sa transmission dans la cellule réceptrice. Ce signal est interrompu par des mutations du gène SHH (holoprosencéphalie de type 3) et par un défaut de synthèse du cholestérol (syndrome de Smith-Lemli-Opitz). Il pourrait être dé-réprimé par des mutations de *PTC* (syndrome de Gorlin) et, de manière plus spéculative, de *GLI* (syndrome de Greig).

des divisions postérieures du cerveau. Deux équipes viennent de montrer que le gène humain *SHH*, localisé en 7q36, était très probablement le gène de l'holoprosencéphalie 3 (HPE3) [4, 5]. En revanche, les gènes présents à au moins trois autres locus impliqués dans cette maladie restent inconnus. Il serait intéressant de déterminer s'ils peuvent coder pour d'autres partenaires du signal adressé par Sonic Hedgehog à la cellule. A noter que l'holoprosencéphalie 3 est une maladie à transmission dominante, ce qui contraste avec le phénotype normal des souris hétérozygotes *Shh*<sup>-/+</sup>. Les mutations observées chez cinq malades avec holoprosencéphalie semblent aboutir à des pertes de fonction plutôt qu'à des protéines mutées inhibitrices, ce qui suggère que la quantité de la protéine Shh nécessaire au développement humain pourrait être supérieure à celle requise pour le développement murin [5]. Quoi qu'il en soit, la symptomatologie malformative semble en rapport avec une insuffisance de signal Shh comme, peut-être, dans le syndrome de Smith-Lemli-Opitz où l'absence de cholestérol endogène diminuerait la maturation autoprotéolytique normale de la protéine Sonic Hedgehog ([6] et *m/s* n° 2, vol. 13, p. 229).

A l'inverse, le syndrome de Gorlin secondaire à une mutation de *PATCHED* serait la conséquence d'une exagération de ce signal. En effet, on vient d'établir que si Patched est bien le récepteur de Hedgehog, l'effet principal de l'interaction entre ce récepteur et ce ligand est de lever l'inhibition exercée par Patched sur Smoothed, une molécule membranaire à sept segments hydrophobes rappelant les récepteurs couplés aux protéines G [7-9] (*figure 1*). Le signal Hedgehog équivaldrait donc à celui issu de Smoothed,

constitutif en l'absence de récepteur Patched fonctionnel. Le syndrome de Greig pourrait, peut-être, être, lui aussi, rangé dans la catégorie des hedgehogopathies par exagération du signal. Ce désordre congénital autosomique dominant associe des malformations des membres (polysyndactylie) et de la tête et est dû à des mutations du gène *GLI3*, homologue du gène *ci* de drosophile et, de manière complexe, à la fois inhibiteur de la synthèse et relais de la transmission du signal Hedgehog [2, 10, 12]. Il est d'ailleurs intrigant d'observer qu'un autre type de polysyndactylie congénitale humaine a été attribuée à un locus localisé en 7Q36, c'est-à-dire à proximité du gène *SHH* [11]. De nombreux autres composants de la signalisation par Hedgehog ont été identifiés grâce à l'étude génétique de la drosophile (*figure 1*) et leur étude biochimique permettra de suivre le chemin du signal jusqu'au noyau : ils sont autant de candidats à la responsabilité des maladies humaines malformatives ou prolifératives.

Les « hedgehogopathies » réunissent donc aujourd'hui un ensemble de syndromes de malformations congénitales multiples qui souligne le rôle crucial de cette voie de transmission du signal dans le développement, notamment des mammifères et de l'homme. De plus, la pathologie du signal Hedgehog pourrait n'être pas limitée à de rares syndromes malformatifs, comme le démontre l'exemple des mutations du gène *PATCHED* dans des épithélioma cutanés basocellulaires apparemment sporadiques [11]. Ainsi, la convergence récente réalisée autour de Hedgehog entre la biologie du développement et la pathologie humaine illustre-t-elle de manière éclatante la valeur heuristique de l'analyse d'organismes

modèles pour la compréhension de processus physiopathologiques complexes chez l'homme.

J.P.C.  
A.K.

1. Concordet JP. Morphogénèse, acide rétinoïque et Sonic Hedgehog. *Med Sci* 1995 ; 10 : 570-3.
2. Gorry P, Lacombe D, Concordet JP. Naevomatoses baso-cellulaires et gène *patched* : un nouveau lien entre cancer et gènes du développement. *Med Sci* 1996 ; 12 : 1105-8.
3. Chiang C, Litingtung Y, Lee E, Young KE, Corcoran JL, Westphal H, Beachy PA. Cyclopia and defective axial patterning in mice lacking *Sonic hedgehog* gene function. *Nature* 1996 ; 383 : 407-13
4. Belloni E, Muenke E, Roessler E, Traverso G, Siegel-Bartelt J, Frumkin A, Mitchell HF, Dominko T, Helms C, Hing AV, Heng HHQ, Koop B, Martindale D, Rommers JM, Tsui LC, Scherer SW. Identification of *Sonic hedgehog* as a candidate gene responsible for holoprosencephaly. *Nature Genet* 1996 ; 14 : 353-6.
5. Roessler E, Belloni E, Gaudens K, Jay P, Berta P, Scherrer SW, Tsui LC, Muenke M. Mutations in the human *Sonic Hedgehog* can cause holoprosencephaly. *Nature Genet* 1996 ; 14 : 357-60.
6. Porter JA, Young KE, Beachy PA. Cholesterol modification of hedgehog signaling proteins in animal development. *Science* 1996 ; 274 : 255-9.
7. Chen Y, Struhl G. Dual roles for patched in sequestering and transducing hedgehog. *Cell* 1996 ; 87 : 553-63.
8. Stone DM, Hynes M, Armanini M, Swanson TA, Gu Q, Johnson RL, Scott MP, Pennica D, Goddard A, Phillips H, Noll M, Hooper JE, de Sauvage F, Rosenthal A. Vertebrate homologues of patched and smoothened compose a receptor for sonic hedgehog. *Nature* 1996 ; 384 : 129-34.
9. Marigo V, Davey RA, Zuo Y, Cunningham JM, Tabin CJ. Biochemical evidence that patched is the hedgehog receptor. *Nature* 1996 ; 384 : 176-9.
10. Vortkamp A, Gessler M, Grzeschik KH. GLI3 zinc-finger gene interrupted by translocation in Greig syndrome families. *Nature* 1991 ; 352 : 539-40.
11. Tsukurov O, Boehmer A, Flynn J, Nicolai JP, Hamel BCJ, Traill S, Zaleske D, Mankin HJ, Yeon H, Ho C, Tabin C, Seidman JG, Seidman C. A complex bilateral polysyndactyly disease locus maps to chromosome 7q36. *Nature Genet* 1994 ; 6 : 282-6.
12. Dominguez M, Brunner M, Hafen E, Basler K. Sending and receiving the Hedgehog signal: control by the Drosophila Gli protein Cubitus Interruptus. *Science* 1996 ; 272 : 1621-5.



INSTITUT COCHIN DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE

**XIV<sup>e</sup> JOURNÉE JEAN-CLAUDE DREYFUS DE GÉNÉTIQUE ET DE PATHOLOGIE MOLÉCULAIRES**  
**RÉCEPTEURS et MALADIES RECEPTORS and DISEASES**

**Vendredi 19 septembre 1997**

Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine Cochin Port-Royal  
 24, rue du Faubourg-St-Jacques - 75014 PARIS, France

**Renseignements et Inscriptions : APEMM CONGRÈS (Axel KAHN)**

Faculté de Médecine COCHIN - 24, rue du Faubourg-St-Jacques - 75014 PARIS - **Téléphone et Télécopie : 01 44 41 24 41**