

# IL PATHWAY DI HEDGEHOG: LA NUOVA TARGET THERAPY

V. De Giorgi

Università di Firenze

La via di Hedgehog (dall'inglese, riccio) è stata scoperta nel moscerino della frutta (*Drosophila*) ed è stata chiamata così perché le mutazioni che ne determinano l'attività incontrollata danno origine ad una larva di moscerino con aspetto "spinoso".

La via di trasduzione del segnale di Hedgehog svolge un ruolo fondamentale durante il normale sviluppo embrionale. È coinvolta nella crescita e nel differenziamento cellulare esercitando un'attività di controllo sulla formazione degli organi durante lo sviluppo embrionale. Negli adulti la via di Hedgehog rimane solitamente inattiva, tranne nel mantenimento e nella riparazione dei tessuti.

L'attivazione anomala della via di trasduzione del segnale di Hedgehog gioca un ruolo importante nella patogenesi di alcuni tipi di tumore, compreso il BCC.

Due diversi meccanismi guidano la trasduzione anomala del segnale di Hedgehog nei diversi tipi tumorali.

o 1. Trasduzione del segnale indipendente dal ligando indotta da mutazioni (ad es. BCC e medulloblastoma). Mutazioni nei regolatori chiave delle vie di trasduzione del segnale (ad es. PTCH o SMO) e/o perdita dell'eterozigosi di PTCH fanno sì che SMO si trovi in uno stato costitutivamente attivo.

o 2. Trasduzione del segnale dipendente dal ligando indotta dalla sovraespressione del ligando Hh da parte delle cellule tumorali (ad es. carcinoma ovarico, coloretale e pancreatico).

Gli studi nei pazienti affetti da sindrome di Gorlin hanno contribuito alla comprensione della patogenesi del BCC.

In più del 90% dei casi di BCC è stata riscontrata una mutazione che attiva il pathway di Hedgehog. Generalmente si tratta di una mutazione inattivante la proteina transmembrana PTCH, per cui l'effetto inibitorio sul trasduttore del segnale SMO viene a mancare e SMO si sposta sulla superficie della cellula. Quindi SMO attiva un complesso proteico citoplasmatico, determinando l'attivazione dei fattori di trascrizione della famiglia Gli, che poi si spostano al nucleo. La fosforilazione delle proteine Gli e la loro traslocazione al nucleo determinano l'espressione dei geni bersaglio che promuovono l'oncogenesi, la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule tumorali.

L'inibizione del pathway di Hedgehog rappresenta il bersaglio terapeutico degli inibitori di SMO che rappresentano una valida opzione per i pazienti per cui la chirurgia e la radioterapia risultano inappropriate.