

Pigmentation et réparation de l'ADN aux agressions par les ultraviolets

Pigmentation

Les mélanocytes constituent 5 p. 100 des cellules totales de l'épiderme. Ils sont localisés dans la couche basale de l'épiderme et sont en contact avec les kératinocytes environnants grâce à de nombreuses dendrites (environ 36 kératinocytes pour un mélanocyte : c'est l'unité épidermique de mélanisation). La présence de mélanocytes dans l'épiderme et le follicule pileux résulte d'un phénomène de migration et de différenciation de certaines cellules de la crête neurale dérivée de l'ectoblaste au cours de l'embryogenèse. Le moment à partir duquel ces cellules de la crête neurale s'engagent dans une voie de différenciation pigmentaire n'est pas connu avec précision. Les précurseurs des mélanocytes sont dénommés mélanoblastes et atteindront leur stade final de différenciation dans l'épiderme. Une partie des mélanoblastes migre de l'épiderme vers les follicules pileux. Ils constituent alors un réservoir de mélanocytes pour le follicule pileux. Un compartiment de mélanocytes souches semble exister dans ce follicule pileux.

La coloration initiale de la peau est la résultante de 3 composants : les mélanines, l'hémoglobine et, à moindre degré, le carotène. Ce sont les mélanocytes différenciés qui produisent du pigment mélanique. La mélanogenèse est un processus qui permet de transformer de la tyrosine en mélanine grâce à une cascade enzymatique faisant intervenir 3 enzymes : la tyrosinase, la tyrosinase related protein-1 et la daupachrometautomérase (voir *fig. 16*, page 7S13). Chez l'homme, la mutation du gène de la tyrosinase entraîne l'apparition d'un albinisme oculo-cutané de type 1 caractérisé par une absence totale de pigment dans les yeux, les cheveux et la peau. La mélanogenèse assure un niveau basal de pigmentation de la peau dès la naissance et constitue par la suite un processus évolutif et adaptatif capable de répondre à certains stimuli extérieurs comme les rayonnements ultraviolets de la lumière solaire. La formation de pigments mélaniques se fait dans les mélanosomes, organelles formés dans le mélanocyte et migrant le long des dendrites mélanocytaires pour être ensuite transférés aux kératinocytes environnants. Les mélanines sont obtenues par mélange de quantité variable de deux sortes de pigments : les phaeomélanines et les eumélanines. Sous l'effet des UV, plus précisément les UVB, la mélanogenèse est stimulée et le transfert des mélanosomes vers les kératinocytes est accéléré. Les deux types de pigments synthétisés jouent un rôle différent. Les eumélanines sont des pigments de couleur noire ou brune, absorbant totalement la lumière et exerçant donc un réel pouvoir pho-

toprotecteur. Lors d'une irradiation prolongée, les eumélanines se regroupent au-dessus du noyau des kératinocytes afin de protéger le matériel génétique de la cellule. Les phaeomélanines sont des pigments jaunes orangés qui n'ont, au contraire, pas ou peu de rôle photoprotecteur et peuvent même générer des radicaux libres potentiellement mutagènes pour l'ADN. Ceci est bien illustré par le fait que le risque de formation de cancers cutanés UV induit est bien supérieur chez les sujets roux chez qui la phaeomélanine est prépondérante à celui des sujets à peau noire mieux protégés par des quantités importantes d'eumélanine. La synthèse d'eumélanine est sous la dépendance de l'alpha Melanocyte Stimulating Hormone (α -MSH) et de l'ACTH (Adreno CorticoTropic Hormone). Celles-ci agissent en se fixant à des récepteurs membranaires : les récepteurs aux mélanocortines de type 1 (MC1R), ce qui va entraîner l'augmentation de l'AMP cyclique intracellulaire. Actuellement, les processus moléculaires contrôlant la mélanogenèse sont de mieux en mieux connus et on peut espérer à terme être capable de réguler plus finement la pigmentation cutanée pour diminuer le risque carcinogène de l'irradiation solaire.

Réparation de l'ADN aux agressions par les ultraviolets (*fig. 2 et fig. 3*)

Le rayonnement solaire est indispensable à la vie. Cependant, certaines longueurs d'onde de ce rayonnement, les UV, peuvent avoir à la fois des effets positifs et des effets néfastes sur la peau. Les effets positifs du soleil sont la stimulation de la synthèse de la vitamine D, l'effet antidépresseur, et le bien-être qu'il procure. Les effets négatifs sont à court terme, le coup de soleil, les phénomènes de photosensibilisation à des molécules endogènes ou exogènes, et à plus long terme, le vieillissement et surtout l'induction de cancers cutanés (carcinomes et mélanomes). Les effets immunosuppresseurs des UV peuvent être à la fois néfastes par la baisse de vigilance immunitaire vis-à-vis de nos tissus, mais aussi être exploités à des fins bénéfiques et thérapeutiques dans des pathologies cutanées inflammatoires chroniques comme le psoriasis et l'eczéma atopique.

Les UV arrivant sur la peau sont les ultraviolets A et B. Ces rayonnements sont absorbés par des chromophores qui vont être activés et engendrer diverses altérations cellulaires. Les UVA (320-400 nm) représentent 98 p. 100 des rayonnements UV. Ils pénètrent dans l'épiderme et le derme et sont responsables de réactions photo-oxydatives diverses et peu-

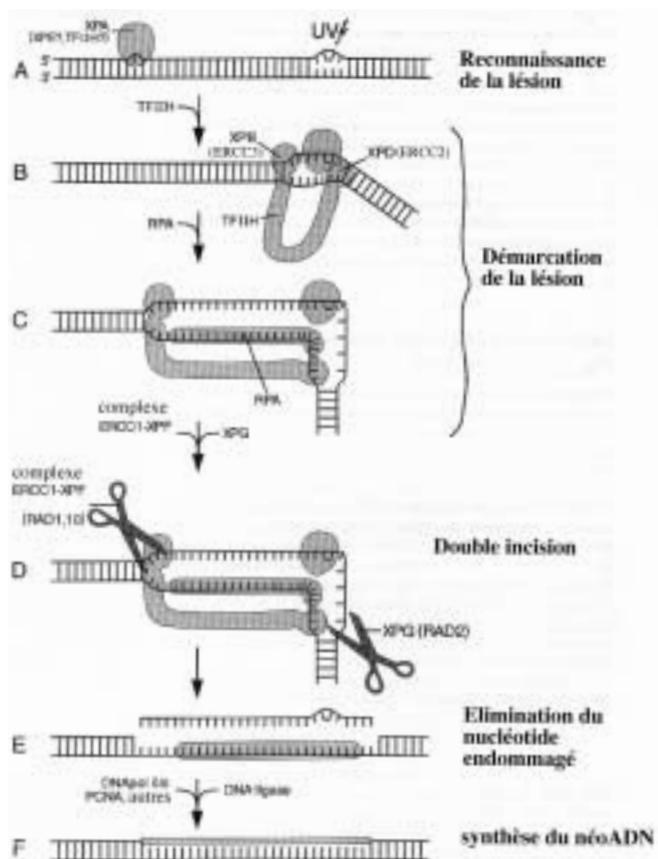


Fig. 2. Système de réparation de l'ADN

vent être mutagènes sur l'ADN indirectement via la libération d'espèces oxygénées. Leur pénétration dans le derme les rend en grande partie responsables des phénomènes de vieillissement photo-induit, mais ils participent également beaucoup au risque de cancers cutanés par leur effet mutagène indirect et immunosuppresseur. Les UVB (290-320 nm) représentent seulement 2 p. 100 des UV, mais sont beaucoup plus énergétiques. Ils pénètrent essentiellement dans l'épiderme et agissent directement sur l'ADN en créant des photo-produits qui, s'ils ne sont pas réparés correctement, peuvent entraîner des mutations. Si ces mutations sont situées sur des gènes-clés du fonctionnement cellulaire, cela peut entraîner la transformation cancéreuse de la cellule.

Il existe donc face aux agressions de nos cellules et en particulier de notre génome des systèmes de réparation permettant de maintenir l'intégrité de nos cellules. En effet, une base endommagée dans notre ADN va être repérée et induire une réaction cellulaire activant les mécanismes de réparation. Il est estimé qu'environ 25 000 bases sur les 3×10^9 sont endommagées quotidiennement. Plusieurs systèmes de réparation existent dans nos cellules, les plus importants faisant appel à la réparation par excision de la lésion. Ainsi, des complexes enzymatiques de mieux en mieux connus se mettent en place pour éliminer la lésion, puis la réparer. Il s'agit du système de réparation par excision de base ou BER, qui va réparer des lésions de bases

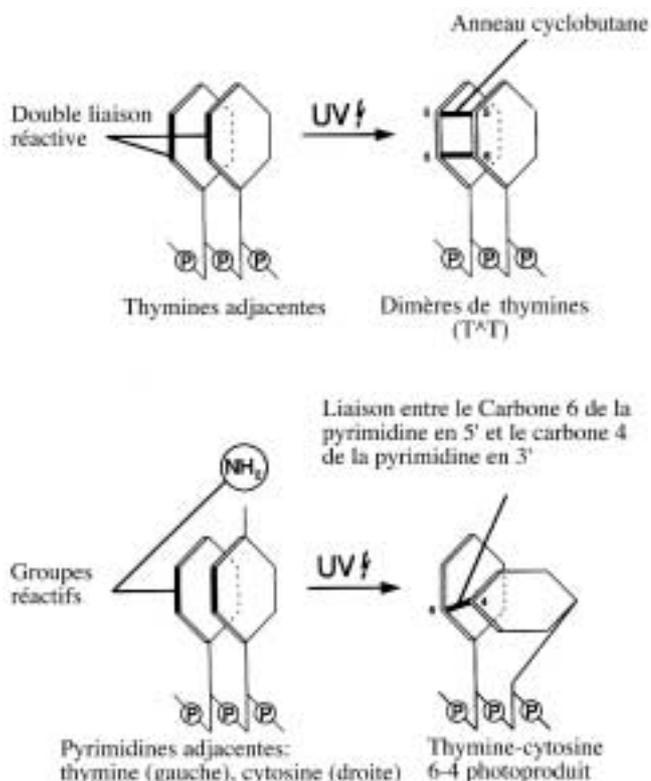


Fig. 3. Lésions induites par les UV sur l'ADN

mineures, et du système de réparation par excision de nucléotides ou NER qui excise et répare des lésions plus importantes entraînant des distorsions dans la molécule d'ADN. L'existence de maladies génétiques (par exemple, le *xeroderma pigmentosum*) liées à un déficit germlinal dans certaines enzymes de réparation de l'ADN et exposant plus ou moins au risque de cancers cutanés et à une photosensibilité a permis de bien avancer dans la connaissance des mécanismes de réparation de l'ADN.

Les écrans solaires anti-UVA et anti-UVB permettent de diminuer la pénétration des UV dans la peau et donc les dommages induits sur l'ADN. Les recherches actuelles visent à introduire des enzymes de réparation ou des molécules capables d'activer les système de réparation de l'ADN pour augmenter leur effet protecteur anti-carcinogène.

Les gènes clés touchés lors de la transformation des kératinocytes appartiennent à la classe des oncogènes (activateurs de la prolifération cellulaire) ou des gènes suppresseurs de tumeurs (inhibant la prolifération cellulaire). Les premiers sont activées et les seconds sont inactivés dans la processus de cancérisation. L'étude des mutations des divers gènes dans les cancers cutanés humains a montré une nette prédominance de signatures UV induites comme les transitions C>T à des sites dipyrimidiques ou des double tandem CC>TT. Ce type de mutation est encore plus fréquemment retrouvé dans les carcinomes cutanés provenant de patients atteints de *xeroderma pigmentosum* qui souffrent d'une

hypersensibilité aux UV. Par ailleurs, le pattern de mutations observées dans les carcinomes cutanés provenant de zones non photo-exposées est clairement distinct.

DEUX ACTEURS MAJEURS DU CONTRÔLE DU CYCLE CELLULAIRE SONT IMPLIQUÉS DANS LE DÉVELOPPEMENT DES CBC ET DES CSC

La prolifération cellulaire est sous le contrôle de deux grands acteurs appartenant à la classe des gènes dits suppresseurs de tumeurs, car ils sont inactivés dans les cancers. Il s'agit du gène p53 et du locus p16ink4a/p14ARF qui codent pour deux gènes le gène p16ink4a et le gène p14ARF. Ces gènes sont les gènes les plus souvent mutés dans les cancers humains en général et dans les cancers cutanés en particulier. Les modèles animaux dans lesquels ces gènes sont inactivés développent des CSC, soit spontanément, soit après traitement par un carcinogène chimique (DMBA) ou physique (UV). Si le gène p53 est muté dans > de 50 p. 100 des carcinomes cutanés sans différences notables entre CBC et CSC sporadiques, le locus p16ink4a/p14ARF est altéré dans 12 p. 100 des carcinomes sporadiques et plus particulièrement dans le CSC (22 p. 100). L'altération du gène p53 apparaît comme un phénomène précoce puisqu'elle est déjà détectée dans la peau normale chroniquement exposée au soleil, alors que l'altération du locus p16ink4a/p14ARF semble plus tardive.

Le gène *patched*

Le gène candidat en 9q dans les CBC a été identifié grâce aux études réalisées dans un syndrome de prédisposition aux CBC : la naevomatose basocellulaire. Il s'agit du gène *patched*, un gène du développement codant pour un récepteur membranaire impliqué dans une voie d'activation cellulaire : la voie *patched/sonic hedgehog*. Cette découverte a montré que des gènes du développement ont une activité à l'âge adulte en particulier dans la peau (en effet, ils participent au cycle pileux). Des mutations UV induites du gène *patched* ont été retrouvées dans les CBC sporadiques ou dans ceux provenant de patients atteints de *xeroderma pigmentosum*. L'inactivation de cette voie chez la souris a permis pour la première fois d'obtenir un modèle murin de CBC confirmant son implication dans la physiopathologie des CBC.

Le rôle du gène *ras*

L'oncogène *ras* (qui code pour une G protéine) est un autre gène fréquemment altéré (mais ici par activation et non pas par inactivation, puisqu'il s'agit d'un oncogène) dans les cancers humains en général. Dans les tumeurs cutanées, son rôle a été bien démontré dans les modèles animaux comme événement génétique initiateur des CSC. Cependant, il est rarement retrouvé activé dans les carcinomes humains. Il serait plus souvent impliqué dans les mélanomes.

Qu'est-ce qu'un Caucasien ?

Caucasien est un nom donné à la « race blanche » du genre humain. Bien que la classification scientifique allemande n'utilise jamais ce terme, à l'opposé des langues anglaise en française, espagnole et portugaise, c'est un Allemand, J. Blumenbach (1752-1840), qui a introduit ce terme. Dans sa description des 5 « races humaines », il se réfère à la « beauté d'un peuple dont le nom dérive de celui du mont Caucase, au sud duquel il vit, dans une région appelée la Géorgie ».

Des érudits plus anciens parlaient de leucodermes, de xanthodermes, ou de mélanodermes, c'est-à-dire d'humains à peau blanche, jaune ou noire. Blumenbach parle de 5 variétés : Caucasiens, Mongoliens, Ethiopiens, Américains, Malaisiens. Blumenbach a pu trouver ces références auprès de Jean Chardin (1643-1713), un Français voyageur qui avait traversé la région du Caucase et déclaré : « *le sang de Géorgie est le plus beau de l'Orient* ». On n'y trouve aucune relation directe avec la couleur de peau.

L'expression « Caucasien » est donc utilisée depuis pour désigner les peuples à peau blanche. Pourtant, il existe des peuples caucasiens qui ne sont pas blancs du tout. Dans toutes les « races » humaines, il y a des peuples à peau plus ou moins pigmentée, quelle que soit l'irradiation UV reçue. Blumenbach ne parlait d'ailleurs pas de « races », mais de variétés humaines, c'est-à-dire d'une série graduelle de caractères et de différences qui se forme au sein d'une espèce. Race est un terme dont il a été fait mauvais usage.

Lorsque nous écrivons ou disons « Caucasien », il convient donc de se souvenir de l'origine historique de ce terme et de son emploi dans un sens erroné.

D'après K. Holubar,
Institut d'Histoire de la Médecine de Vienne
Editorial, Ann Dermatol Venereol 1996;123:733-4