

Vers la compréhension moléculaire des hyperkératoses héréditaires

Nous avons la chance d'avoir une enveloppe corporelle imperméable et souple, et ce, grâce à un processus biochimique prodigieusement complexe et parfaitement orchestré, dont l'organisation séquentielle n'est pas encore complètement connue. L'étape finale en est le dépôt, à la surface interne de la membrane plasmique des kératinocytes les plus superficiels, d'une enveloppe cornée. Celle-ci est rendue insoluble grâce à la formation de liaisons croisées (*cross-links*) des γ -glutamyl-lysine isopeptides qui sont catalysées par les transglutaminases épidermiques. La plupart des protéines intervenant dans l'épaississement et l'imperméabilité de la couche superficielle de l'épiderme sont codées par trois familles de gènes situées dans une région d'environ 2 Mb en 1q21, que l'on appelle le complexe de différenciation épidermique (EDC) [1]. La carte physique de ce complexe est connue (*figure 1*). La première famille comporte les gènes codant pour la loricrine (Lor), l'involucrine (Inv), ainsi que les nombreux gènes regroupés sur 300 kb qui codent

pour les petites protéines riches en proline: SPRR (*small prolin rich protein*). Leur fonction n'a pas été démontrée chez l'homme, mais chez le lapin, on sait qu'elles participent à la formation de l'enveloppe cornée d'où leur nom de «cornifines». La seconde famille contient les gènes codant pour la famille des petites protéines liant le calcium (famille S100), dont certains s'expriment pendant la phase terminale de différenciation des kératinocytes comme ceux de la calcycline, des calgranulines et de la chaîne légère de la calpactine (S100A10 ou CALIL). Enfin, les gènes de la troisième famille codent pour les protéines associées aux filaments intermédiaires, profilaggrine (Flg) et trichohyaline (Thh). Les protéines Lor, Inv, et Sprr qui ont des analogies de structure au niveau de leurs extrémités -C et -N terminales [2] sont les substrats des transglutaminases épidermiques avec lesquelles elles doivent aussi se lier pour conférer l'imperméabilité à l'enveloppe cornée cellulaire. La profilaggrine et la trichohyaline sont exprimées tardivement dans les cellules

granuleuses. La profilaggrine se transforme en 10 à 12 molécules de filaggrine qui servent de matrice à l'empaquetage des filaments de kératine. Rappelons que les kératines se répartissent en deux types, les kératines acides ou de type I numérotées de 9 à 20 et codées par des gènes groupés dans la région 17q12-q21 et des kératines basiques ou de type II, numérotées de 1 à 8 et codées par des gènes groupés dans la région 12q11-q13 (*m/s n° 10, vol. 7, p. 1096*). Les molécules de filaggrine interagissent avec les kératines 1, 2 et 10 dans la formation de l'enveloppe cornée. Enfin, certaines petites protéines fixant le calcium servent de ligand à l'annexine II.

La co-localisation des gènes qui s'expriment tardivement dans les cellules épidermiques avec les gènes codant pour les protéines fixant le calcium n'est certainement pas l'effet du hasard. On sait en effet que la différenciation des cellules épithéliales et la synthèse des protéines de structure de l'épiderme sont sous l'étroite dépendance des concentrations de calcium. On n'a pas encore trouvé dans cette région de coordonnateur contrôlant l'expression de l'ensemble de ces gènes, mais, en raison du caractère séquentiel du processus de différenciation épidermique, on s'attendait à trouver tôt ou tard des mutations de ceux-ci dans des troubles de la kératinisation. Les mutations connues jusqu'à présent étaient celles du gène de la transaminase 1 (*TGM1*) présente dans les kératinocytes, responsables de l'ichthyose lamellaire [3], et celles des kératines, les mutations de la K5 et la K14 étant impliquées dans l'épidermolyse bulleuse simplex [4]. Mais aucune mutation

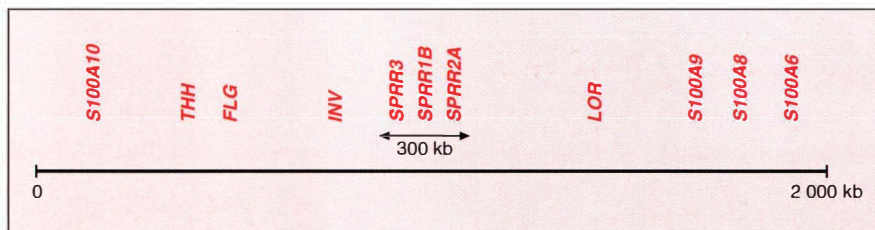


Figure 1. **Ordre des gènes du complexe de différenciation épidermique.** S100A10 (ou CALIL codant pour la chaîne légère de la calpactine1) de la famille S100 codant pour des petites protéines fixant le calcium. THH : trichohyaline ; FLG : filaggrine ; INV : involucrine ; SPRR : gènes codant pour de petites protéines riches en proline ; LOR : loricrine ; S100A9, S100A8, S100A6 de la famille S100.

d'un gène du complexe de différenciation épidermique n'avait encore été trouvée dans une génodermatose. C'est chose faite. Des équipes de chercheurs de divers pays, dont celle d'Anthony Monaco au *Wellcome Trust Center* (Oxford, UK) viennent de découvrir qu'une mutation dans le gène codant pour la loricrine est responsable d'une hyperkératose autosomique dominante, le syndrome de Vohwinkel [5].

Dans cette maladie, dont une trentaine de familles est actuellement répertoriée, l'hyperkératose est surtout palmo-plantaire, mais elle peut se manifester dans d'autres zones cutanées et en particulier à la surface dorsale des mains où s'observent des callosités de couleur saumonée. Outre des anomalies de l'épiderme dont l'aspect histologique est caractéristique, on observe de profonds sillons en anneau enserrant les doigts, parfois les orteils, avec lésions des os sous-jacents, et des anomalies vasculaires pouvant aboutir à une amputation spontanée (d'où le nom de kéréto-dermie héréditaire mutilante qu'on lui donne parfois) [6]. Très fréquemment, une surdité congénitale y est aussi associée.

Les chercheurs ont obtenu des échantillons de sang de 45 personnes issues d'une grande famille dispersée dont l'ancêtre commun vivait en Angleterre au XVIII^e siècle. L'analyse de ségrégation faite sur l'ensemble du génome a d'abord permis d'éliminer les régions des gènes des kératines et orienté vers le chromosome 1, dans la région 1q21 entre

DIS2345 et *DIS305*. Une étude précédente [7] avait montré que l'ordre des gènes dans la région était le suivant: *S100A10-THH-FLG-(INV, SPPR)-LOR*. Des clones de YAC furent analysés et seul le gène *LOR* put être retenu comme se trouvant dans l'intervalle candidat.

Ce gène déjà cloné et séquencé est riche en glycine-sérine-cystéine [8]. Il ne contient qu'un seul intron de 1188 pb dans la région 5' non traduite, et aucun dans la région codante. Dans la famille étudiée, tous les sujets atteints ont une insertion d'une guanine dans une région qui en comprend normalement 6 (codons 230 et 231). La rupture dans le cadre de lecture au codon 232 entraîne un report du codon de terminaison avec une protéine mutante ayant 22 acides aminés supplémentaires.

L'examen au microscope électronique de biopsies cutanées des malades semble montrer une accumulation de la protéine anormale dans les granules intranucléaires. Cette mutation existe-t-elle dans les autres familles de syndrome de Vohwinkel? Il est très important de le savoir car, contrairement aux autres, la famille étudiée est indemne de surdité et l'on ignore donc si des mutations du gène *LOR* sont directement responsables de ce type d'atteinte sensorielle.

Enfin, et bien que de nombreuses hyperkératoses génétiques ne soient pas suffisamment sévères pour justifier un diagnostic prénatal [9], il importe de savoir si certaines ne sont

pas dues à des mutations d'un des autres gènes du complexe de différenciation. Ainsi, nous finirons par connaître avec précision toutes les étapes biochimiques du processus de kératinisation de l'épiderme.

S.G.

1. Mischke D, Korge BP, Marenholz I, Volz A, Ziegler A. Genes encoding structural proteins of epidermal cornification and S100 calcium-binding proteins form a gene complex (« epidermal differentiation complex ») on human chromosome 1q21. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 989-92.
2. Backendorf C, Hohl DA. A common origin for cornified cell envelope proteins? *Nature Genet* 1992; 2: 91-5.
3. Dreyfus J. Transglutaminase I et ichthyose lamellaire. *médecine/sciences* 1995; 11: 765-6.
4. Meneguzzi G, Aberdam D, Vailly J, Ortonne JP. Vers la compréhension moléculaire des épidermolyses bulleuses héréditaires. *médecine/sciences* 1993; 9: 387-95.
5. Maestrini E, Monaco AP, McGrath JA, Ishida-Yamamoto A, Camisa C, Hovnanian A, Weeks DE, et al. A molecular defect in loricrin, the major component of the cornified cell envelope, underlies Vohwinkel's syndrome. *Nature Genet* 1996; 13: 70-6.
6. Gibbs RC, Frank SB. Keratoma hereditaria mutilans (Vohwinkel): differentiating features of conditions with constriction of digits. *Arch Dermatol* 1966; 94: 619-25.
7. Volz A, Korge BP, Compton JG, Ziegler A, Steiner PM, Mischke D. Physical mapping of a functional cluster of epidermal differentiation genes on chromosome 1q21. *Genomics* 1993; 18: 92-9.
8. Yoneda K, Hohl D, McBride OW, Wang M, Cehrs KU, Idler WW, Steinert PM. The human loricrin gene. *J Biol Chem* 1992; 267: 18060-6.
9. Blanchet-Bardon C. Le diagnostic anténatal des génodermatoses. *médecine/sciences* 1993; 9: 396-402.

LE COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE POUR LES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ

a été créé en 1983 par le président de la République et est désormais inscrit dans la loi. Il rassemble une quarantaine de membres venant d'horizons très variés, qui réfléchissent aux dangers que les avancées de la science peuvent susciter. Organisme purement consultatif, sa mission est de « donner des avis sur les problèmes éthiques soulevés par les progrès de la connaissance dans les domaines de la biologie, de la médecine et de la santé et de publier des recommandations sur ces sujets ».

- Le Comité souhaitant participer à l'information du public et de toutes les professions intéressées publie, chaque trimestre, « **Les Cahiers du Comité consultatif national d'éthique** ».
- Chaque numéro des « **Cahiers du Comité** » est centré sur un thème ayant fait l'objet d'un avis récent du Comité. Il diffuse le texte intégral de l'avis accompagné de son rapport. Il présente une bibliographie, une étude de la situation à l'étranger et de libres propos d'intervenants extérieurs au Comité. Cette présentation des travaux du Comité faisant place à des données internationales, à de libres opinions permet d'avoir une appréciation plus globale des problèmes abordés.

L'abonnement aux « Cahiers du Comité consultatif national d'éthique » (4 numéros par an) est de 185 F.

Pour tout renseignement, s'adresser à madame Anne Bernard au Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, 71, rue Saint-Dominique, 75007 Paris. Tél.: 44.42.48.52/53 - Fax: 44.42.48.48.