Journées dermatologiques 2007
Quoi de neuf ?
Ann Dermatol Venerol
2007;134:8S16-8S23

Quoi de neuf en recherche dermatologique ?

F. CAUX

RÉSUMÉ

Le *Quoi de neuf en recherche dermatologique* présenté chaque année au congrès annuel de la Société Française de Dermatologie consiste en l'analyse de la littérature scientifique sur une période d'un an. Cet article fait la revue des données publiées en 2006 qui ont une importance notable dans la compréhension de la biologie cutanée, de la physiopathologie des maladies dermatologiques et des thérapeutiques propres à la dermatologie. Il traite des voies de signalisation Wnt, des génodermatoses, de la rosacée, de l'acné, du prurit, des dermatoses bulleuses auto-immunes, de la fonction barrière épidermique, du psoriasis et des thérapeutiques nouvelles.

Mots-clés : Voies de signalisation Wnt • Génodermatoses • Rosacée • Acné • Prurit • Dermatoses bulleuses auto-immunes • Fonction barrière épidermique • Psoriasis • Thérapeutiques.

ABSTRACT

What's new in dermatological research? Contributions from the 2006 literature

A lecture is given every year at the annual meeting of the French Society of Dermatology in Paris by a dermatologist who has reviewed the scientific literature for the previous year. This manuscript is based on the 2007 lecture and reviews topics felt to be of potential interest to understanding of cutaneous biology, pathophysiology of skin diseases and treatments related to dermatology. It includes the following areas of interest: Wnt signaling, genetic disorders, rosacea, acne, itch, autoimmune bullous diseases, skin-barrier function, psoriasis and new therapies.

Key-words : *Wnt signaling • Genetic disorders • Rosacea • Acne • Itch • Autoimmune bullous diseases • Skin-barrier function • Psoriasis • Therapy.*

Introduction

Pour réaliser ce *Quoi de neuf en recherche dermatologique*, une sélection d'articles sur une période d'un an a été réalisée à partir des sommaires des revues suivantes : *Science, Nature, Nature Genetics, Nature Medicine, Nature Cell Biology, Nature Immunology, Journal of Experimental Medicine, Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA, Journal of Clinical Investigation, Journal of Immunology, Human Molecular Genetics, European Journal of Human Genetics* et *Journal of Investigative Dermatology*.

Cette sélection a été orientée par la nouveauté des données présentées et leur apport dans la compréhension de la biologie cutanée, de la physiopathologie des maladies dermatologiques et des thérapeutiques propres à la dermatologie. Néanmoins, ce choix d'articles a pu être biaisé par les centres d'intérêt de l'auteur.

Centre de Référence des Maladies Génétiques à Expression Cutanée & Centre de Référence des Dermatoses Bulleuses Acquises Auto-immunes, Service de Dermatologie du Pr Laroche, Hôpital Avicenne, AP-HP, 125, rue de Stalingrad, 93009 Bobigny cedex ;
ERI-18, Université Paris 13, 74, rue Marcel-Cachin, 93017 Bobigny.

Correspondance : frederic.caux@avc.aphp.fr

Voie de signalisation Wnt

L'importance de Wnt en pathologie humaine a été illustrée cette année par la description du mécanisme du syndrome de Goltz. Cette maladie liée à l'X, appelée aussi hypoplasie dermique en aire, est caractérisée par des anomalies du développement de l'ectoderme et du mésoderme. Les lésions cutanées consistent en des herniations de l'hypoderme le plus souvent suivant les lignes de Blaschko. Elles s'associent à des anomalies digitales, oculaires et dentaires. Deux études ont retrouvé des mutations hétérozygotes ou en mosaïque d'un gène, *PORCN*, qui code pour des protéines du réticulum endoplasmique intervenant dans la sécrétion des protéines Wnt [1, 2]. Les protéines Wnt participent à une voie de signalisation et jouent un rôle clé dans le développement embryonnaire et l'homéostasie de nombreux tissus adultes. Les protéines Wnt inhibant l'adipogenèse et induisant l'ostéogenèse, une perturbation de cette voie de signalisation est en accord avec le phénotype du syndrome de Goltz ; de plus, l'inactivation fonctionnelle du chromosome X le long des lignes de Blaschko chez la femme explique la distribution des lésions cutanées [3].

Wnt est également impliquée dans le mécanisme moléculaire de l'anonychie congénitale. Cette maladie récessive rare est caractérisée par une hypoplasie ou une absence complète

et isolée des vingt ongles, sans anomalie osseuse sous-jacente. Huit mutations différentes du gène *RSPO4*, qui code pour la R-spondine 4, ont été identifiées chez des patients porteurs de cette anomalie [4]. La R-spondine 4 est une protéine sécrétée qui est capable d'interagir avec un récepteur de Wnt, Frizzled. Son transcrit est spécifiquement exprimé au niveau du mésenchyme qui va donner naissance à l'ongle comme cela a été montré lors du développement embryonnaire de la souris. La R-spondine 4 est donc essentielle à la morphogenèse de l'ongle et possiblement à sa persistance à l'âge adulte.

La voie de signalisation Wnt intervient également dans l'induction du développement des follicules pileux. Son action est inhibée par Dkk. Sick et al. ont démontré chez la souris que l'espacement entre les follicules pileux est sous le contrôle de Wnt et de son inhibiteur, Dkk, par le biais d'un phénomène de diffusion confirmant l'hypothèse d'Alan Turing faite en 1952 [5]. Par ailleurs, lors de la cicatrisation, des follicules pileux peuvent se reformer à partir d'une population de cellules souches originaires non pas des cellules souches pilaires, mais des cellules épidermiques [6]. Cette folliculogenèse originaire de l'épiderme va contre la notion habituellement admise que les follicules ne se forment que pendant l'embryogenèse et que la perte de follicules pileux à l'âge adulte est définitive. Ce phénomène survenant lors de la cicatrisation est contrôlé par la voie Wnt comme le montre le blocage possible par des inhibiteurs de Wnt et l'augmentation du nombre de follicules pileux régénérés en cas de surexpression de ligands de Wnt dans l'épiderme. Cette folliculogenèse provenant de l'épiderme et liée à l'utilisation d'activateurs de la voie Wnt pourrait être mise à profit pour traiter l'alopécie.

Enfin, Wnt pourrait participer à la physiopathologie du psoriasis. Dans un travail étudiant l'expression différentielle des ARN entre la peau lésée et la peau saine de patients atteints de psoriasis, 16 gènes impliqués dans les voies Wnt/β-caténine et Wnt/Ca^{2+} ont été retrouvés exprimés de façon différente entre les deux types d'échantillons [7]. Ainsi, l'expression de Wnt5a est 4 fois plus élevée dans la peau lésée que dans la peau saine, tandis que deux inhibiteurs de cette voie de signalisation sont sous-exprimés. Cependant, il reste à savoir si cette surexpression de Wnt5a est un élément causal du psoriasis ou s'il ne s'agit que d'un phénomène secondaire tendant à contrebalancer l'anomalie initiale responsable du psoriasis.

Génodermatoses

La porphyrie cutanée tardive (PCT) est une photodermatose résultant d'une activité hépatique anormale de l'uroporphyrinogène décarboxylase (Uro-D). Ce défaut enzymatique est rencontré dans environ un tiers des cas correspondant aux PCT familiales et est liée à un défaut de production de l'Uro-D. Cependant, dans les deux tiers restants et correspondants aux formes sporadiques de PCT, un inhibiteur généré par les hépatocytes était suspecté. Une étude réalisée à la fois chez l'homme et chez l'animal a démontré que cette hypothèse était juste. En effet, il existe bien un inhibiteur qui est l'uroporphométhène et qui est produit par une oxydation fer-dépendante de l'uroporphyrinogène [8].

Un tableau clinique proche de la neurofibromatose de type 1 (NF1) et caractérisé par des taches café au lait, des éphélides axillaires, une macrocéphalie et parfois une dysmorphie proche du syndrome de Noonan a été nouvellement décrit. Cette maladie transmise de façon autosomique dominante n'est pas associée à des nodules de Lisch, à des neurofibromes ou à des tumeurs du système nerveux central. Parmi les membres atteints de 5 familles ayant cette nouvelle maladie et chez 7 sujets présentant un tableau proche de la NF1, mais sans mutation du gène *NF1*, des mutations du gène *SPRED1* ont été identifiées [9]. La protéine codée par le gène *SPRED1* intervient dans la voie de signalisation RAS-MAPK (comme la neurofibromine) en inhibant l'interaction RAS-RAF. De plus, elle présente un domaine central de fixation à c-KIT, protéine bien connue pour son rôle dans la pigmentation. Les souris invalidées pour *SPRED1* présentent certaines manifestations de la maladie humaine comme une dysmorphie faciale et des dépôts mélaniques dans la rate.

Les étiologies moléculaires des hypotrichoses et des alopécies familiales sont mal connues. Trois gènes seulement, ceux de la cornéodesmosine, la desmogléine 4 et la protéine hairless, ont été impliqués dans ces maladies. Dans une étude portant sur 50 familles russes atteintes d'hypotrichose, une mutation du gène *LIPH* codant pour une phospholipase a été identifiée [10]. Le phénotype était caractérisé par des cheveux rares et courts dès la naissance et dont la chute s'aggravait avec l'âge. Les poils axillaires et du corps étaient rares ou absents et les sourcils, le plus souvent absents chez l'enfant, étaient visibles chez l'adulte. Il n'y avait pas de pathologie associée. En lumière polarisée, les cheveux étaient dystrophiques et histologiquement, il existait un bouchon parakératosique à la partie basse de l'infundibulum pilaire. L'analyse moléculaire retrouvait une délétion de 985 nucléotides emportant tout l'exon 4 du gène *LIPH* et conduisant à une perte de 34 acides aminés de la protéine. Cette perte peptidique emportant en particulier un acide aspartique qui participe à la triade catalytique des lipases aboutit certainement à une perte de fonction de la protéine. L'ARN_m de *LIPH* est présent dans le follicule pileux, en particulier dans le bulge contenant les cellules souches du poil, mais est absent de la papille dermique. Cette phospholipase H catalyse la production d'acides lysophosphatidiques qui ont un rôle de médiateurs lipidiques intervenant certainement dans la prolifération et la différenciation des kératinocytes du follicule pileux.

Une nouvelle maladie associant un tableau clinique proche du pseudoxanthome élastique et un déficit en facteurs de la coagulation a été rapportée. Six malades présentaient des papules jaunâtres ou des plaques avec un aspect de peau d'orange, ainsi qu'un aspect proche du *cutis laxa* avec des grands plis épais du tronc et des membres [11]. L'atteinte extra-dermatologique consistait en des anomalies ophtalmologiques mineures à type de stries angioïdes et de troubles de la coagulation. L'analyse histologique cutanée retrouvait des fibres élastiques fragmentées et calcifiées, mais dont l'aspect était différent de

Download English Version:

https://daneshyari.com/en/article/3190157

Download Persian Version:

https://daneshyari.com/article/3190157

Daneshyari.com