



## RÉFÉRENCES

1. Cazalet C, Rusniok C, Brüggeman H, et al. Evidence in the *Legionella pneumophila* genome for exploitation of host cell functions and high genome plasticity. *Nat Genet* 2004; 36: 1165-73.
2. Chien M, Morozova I, Shi S, et al. The genomic sequence of the accidental pathogen *Legionella pneumophila*. *Science* 2004; 305: 1966-8.
3. Aurell H, Farge P, Meugnier H, et al. *Legionella pneumophila* serogroup 1 strain Paris: endemic distribution throughout France. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 3320-2.
4. Cirillo SLG, Lum J, Cirillo JD. Identification of a novel loci involved in entry by *Legionella pneumophila*. *Microbiology* 2000; 146: 1345-59.
5. Conover GM, Derre I, Vogel JP, Isberg RR. The *Legionella pneumophila* LidA protein: a translocated substrate of the Dot/Icm system associated with the maintenance of bacterial integrity. *Mol Microbiol* 2003; 48: 305-21.
6. Walburger A, Koul A, Ferrari G, et al. Protein kinase G from pathogenic mycobacteria promotes survival within macrophages. *Science* 2004; 304: 1800-4.
7. Craig KL, Tyers M. The F-box: a new motif for ubiquitin dependent proteolysis in cell cycle regulation and signal transduction. *Prog Biophys Mol Biol* 1999; 72: 299-328.
8. Bezanson G, Fernandez R, Haldane D, et al. Virulence of patient and water isolates of *Legionella pneumophila* in guinea pigs and mouse L929 cells varies with bacterial genotype. *Can J Microbiol* 1994; 40: 426-31.
9. Brown A, Vickers RM, Elder EM, et al. Plasmid and surface antigen markers of endemic and epidemic *Legionella pneumophila* strains. *J Clin Microbiol* 1982; 16: 230-35.
10. Luneberg E, Mayer B, Daryab N, et al. Chromosomal insertion and excision of a 30 kb unstable genetic element is responsible for phase variation of lipopolysaccharide and other virulence determinants in *Legionella pneumophila*. *Mol Microbiol* 2001; 39: 1259-71.

## NOUVELLE

### Syndrome de Netherton : un modèle d'étude de la régulation de la desquamation

Pascal Descargues, Céline Deraison, Chrystelle Bonnart, Alain Hovnanian

Inserm U.563, Université Paul Sabatier, place du Docteur Baylac, 31059 Toulouse, France.  
[alain.hovnanian@toulouse.inserm.fr](mailto:alain.hovnanian@toulouse.inserm.fr)

> L'épiderme, la couche la plus externe de la peau, assure une fonction de barrière protectrice essentielle pour l'organisme. Il est indispensable à toute vie terrestre car il empêche la perte des fluides corporels et s'oppose aux agressions physiques et chimiques ainsi qu'à la pénétration des agents pathogènes. Ce rempart est assuré par la couche cornée, couche superficielle de l'épiderme en contact avec l'environnement extérieur, constituée de kératinocytes (cornéocytes) énucléés, aplatis, totalement différenciés et inclus dans une matrice lipidique. L'épaisseur de cette couche est finement contrôlée par le processus de desquamation au cours duquel les cornéocytes les plus superficiels se détachent de la surface de la peau. Notre équipe vient de montrer que ce processus est profondément perturbé dans une maladie génétique sévère de la peau, le syndrome de Netherton.

Le syndrome de Netherton (OMIM n° 256500) est une génodermatose rare, à transmission autosomique récessive, caractérisée par une érythrodermie ich-

tyosiforme congénitale, une dysplasie pileuse spécifique (*trichorrhexis invaginata* ou cheveux bambous) et des manifestations atopiques [1, 2]. Les enfants atteints de cette maladie présentent une érythrodermie exfoliative pouvant persister toute la vie pour les cas les plus sévères, ou laisser place à une ichtyose linéaire circonflexe évoluant par poussées [1]. Des complications menaçant le pronostic vital sont fréquentes en période néonatale (infections bactériennes, déshydratation hypernatrémique, perte de poids rapide) et sont associées à une altération sévère de la barrière cutanée [3].

Nous avons précédemment identifié le gène dont les anomalies sont responsables de ce syndrome [4]. Il s'agit de *SPINK5* (*serine protease inhibitor kazal type 5*) qui code pour l'inhibiteur de protéases à sérine LEKTI (*lympho epithelial kazal type inhibitor*), appartenant à la famille des inhibiteurs de type Kazal [5] et fortement exprimé dans la couche granuleuse de l'épiderme [6]. LEKTI est constituée de 15 domaines inhibiteurs de

protéases à sérine et peut inhiber efficacement la trypsine *in vitro* [5]. Toutes les mutations de *SPINK5* identifiées à ce jour chez les patients entraînent l'apparition de codons stop prématurés et conduisent à l'absence d'expression de LEKTI [4, 6]. Une activité de type trypsine anormalement élevée a été mise en évidence dans la couche cornée de patients [7], mais les fonctions de LEKTI restaient encore mal comprises. Afin de mieux comprendre le rôle physiologique de LEKTI dans l'homéostasie de l'épiderme, nous avons développé des souris *Spink5*<sup>-/-</sup> en invalidant le gène par recombinaison homologue [8].

Les souris *Spink5*<sup>-/-</sup> présentent dès la naissance des érosions cutanées superficielles résultant d'une perte d'adhérence de la couche cornée à l'épithélium sous-jacent (Figure 1). Ces souris meurent de déshydratation quelques heures après la naissance en raison d'un défaut sévère de la barrière cutanée. Le détachement de l'épiderme se produit à la transition entre couche granuleuse et couche cornée, par clivage asymétrique

des desmosomes. Ces anomalies sont similaires à celles observées dans la couche granuleuse superficielle des patients atteints de syndrome de Netherton [9]. Nous avons montré chez les souris *Spink5*<sup>-/-</sup> que ces anomalies sont provoquées par la dégradation de la desmogléine 1, protéine desmosomale majoritairement exprimée dans les dernières couches vivantes de l'épiderme et responsable des propriétés d'adhérence des desmosomes. Cette dégradation est la conséquence de l'augmentation de l'activité protéolytique des protéases épidermiques SCTE (*stratum corneum tryptic enzyme*) et SCCCE (*stratum corneum chymotryptic enzyme*). Ces protéases à sérine sont sécrétées à la transition entre la couche granuleuse et la couche cornée, et sont impliquées dans la protéolyse des cornéodesmosomes au cours du processus de desquamation [10]. La SCTE peut dégrader la desmogléine 1 *in vitro*, et LEKTI inhibe la trypsine *in vitro* [5]. La dégradation de la desmogléine 1 chez les souris *Spink5*<sup>-/-</sup> résulte donc très vraisemblablement d'une absence d'inhibition de la SCTE par LEKTI. La SCTE étant aussi impliquée dans l'activation protéolytique de la pro-SCTE, l'augmentation de l'activité de la SCCCE chez les souris *Spink5*<sup>-/-</sup> pourrait être due à l'activation non contrôlée de la pro-SCTE par la SCTE en l'absence de LEKTI.

La perte d'adhérence de la couche cornée chez les souris *Spink5*<sup>-/-</sup> rappelle deux affections humaines: le syndrome d'épidermolyse staphylococcique et le pemphigus foliacé, dans lesquels la desmogléine 1 est la cible, respectivement, de la protéase à sérine staphylococcique ETA et d'auto-anticorps anti-desmogléine 1.

Les souris *Spink5*<sup>-/-</sup> présentent aussi des anomalies majeures de la différenciation terminale de l'épiderme mises en évidence lorsque la peau des souris nouveau-nés est greffée sur des souris immunodéficientes. La peau greffée montre un épaissement marqué de la couche cornée et des couches suprabas-

ales de l'épiderme, associé à une perte d'adhérence de la couche cornée et à la présence d'infiltrats inflammatoires dermiques. Ces lésions reproduisent fidèlement le phénotype du syndrome de Netherton.

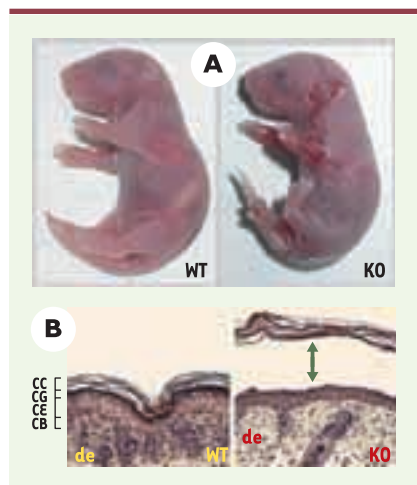
Comme chez les patients atteints du syndrome de Netherton, les altérations de l'épiderme sont associées à des anomalies des follicules pileux. Chez les souris *Spink5*<sup>-/-</sup>, les cellules de la gaine épithéliale interne perdent leurs contacts intercellulaires, compromettant ainsi leur rôle dans l'accompagnement de la croissance de la tige pileuse. Ces anomalies pourraient ainsi expliquer la pathogénie des cheveux bambous, dans lesquels la partie distale du cheveux s'invagine dans sa partie proximale.

En conclusion, ces travaux nous ont permis d'élucider les événements moléculaires pathologiques à l'origine de l'érythrodermie exfoliative sévère que présentent les enfants atteints du syndrome de Netherton. L'absence de LEKTI chez les souris *Spink5*<sup>-/-</sup> provoque l'augmentation de l'activité protéolytique des protéases épidermiques SCTE et SCCCE. L'hyperactivité de ces enzymes conduit à la dégradation de la desmogléine 1, ce qui fragilise les desmosomes et entraîne un défaut de l'adhérence de la couche cornée à l'épithélium sous-jacent. La perte de la barrière cutanée entraîne une déshydratation sévère et facilite la pénétration des pathogènes et des allergènes chez les patients. Nos résultats permettent d'envisager dès à présent le développement de stratégies thérapeutiques visant à réguler l'activité des protéases SCTE et SCCCE afin de restaurer la fonction de barrière cutanée chez ces patients. Ces travaux nous conduisent aussi à étudier la fonction de ces protéases épidermiques et de leurs inhibiteurs dans la pathogénie de maladies cutanées beaucoup plus fréquentes comme la dermatite atopique. ♦

**Netherton syndrome:  
a model for studying the regulation  
of the desquamation process**

## RÉFÉRENCES

1. Comel M. *Ichthyosis linearis circumflexa*. *Dermatologica* 1949; 98: 133-6.
2. Netherton EW. A unique case of *Trichorrexis Invaginata*. *Arch Dermatol* 1958; 78: 483-7.
3. Fartasch M, Williams ML, Elias PM. Altered lamellar body secretion and stratum corneum membrane structure in Netherton syndrome. *Arch Dermatol* 1999; 135: 823-32.
4. Chavanas S, Bodemer C, Rochat A, et al. Mutations in SPINK5, encoding a serine protease inhibitor, cause Netherton syndrome. *Nat Genet* 2000; 25: 141-2.
5. Magert HJ, Standker L, Kreuzmann P, et al. LEKTI, a novel 15-domain type of human serine proteinase inhibitor. *J Biol Chem* 1999; 274: 21499-502.
6. Bitoun E, Micheloni A, Lamant L, et al. LEKTI proteolytic processing in human primary keratinocytes, tissue distribution and defective expression in Netherton syndrome. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 2417-30.
7. Komatsu N, Takata M, Otsuki N, et al. Elevated stratum corneum hydrolytic activity in Netherton syndrome suggests an inhibitory regulation of desquamation by SPINK5-derived peptides. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 436-43.
8. Descargues P, Deraison C, Bonnart C, et al. *Spink5*-deficient mice mimic Netherton syndrome through degradation of desmoglein 1 by epidermal protease hyperactivity. *Nat Genet* 2005; 37: 56-65.
9. Ishida-Yamamoto A, Deraison C, Bonnart C, et al. LEKTI is localized in lamellar granules, separated from KLK5 and KLK7, and is secreted in the extracellular spaces of the superficial stratum granulosum. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 360-6.
10. Madison KC. Barrier function of the skin: «la raison d'être» of the epidermis. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 231-41.



**Figure 1. Décollement de la couche cornée des souris *Spink5*<sup>-/-</sup>.** **A.** Les souris *Spink5*<sup>-/-</sup> (KO) présentent dès la naissance des décollements superficiels étendus de la peau. **B.** La coloration par hématoxyline/éosine de coupes de peau montre une séparation entre la couche granuleuse (CG) et la couche cornée (CC) de l'épiderme chez les souris *Spink5*<sup>-/-</sup>. CB: couche basale; CÉ: couche épineuse; de: derme; WT: souris normale.