

Chronique génomique

**ÉPIDERMODYSPLASIE VERRUCIFORME « TYPIQUE » : IDENTIFICATION
D'UN COMPLEXE MOLECULAIRE GOUVERNANT L'IMMUNITE
INTRINSEQUE DES KERATINOCYTES**

**"TYPICAL" EPIDERMODYSPLASIA VERRUCIFORMIS: IDENTIFICATION OF A
MOLECULAR COMPLEX GOVERNING KERATINOCYTE-INTRINSIC
IMMUNITY**

O Dereure

Adresse postale : Département de dermatologie et Unité INSERM U1058, hôpital Saint-Eloi, Université Montpellier I, 80 avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier cedex 5, France

Adresse e-mail : o-dereure@chu-montpellier.fr

Conflits d'intérêts : aucun

L'épidermodysplasie verruciforme (EV) est une gnodermatose très généralement autosomique récessive caractérisée par présence persistante de virus HPV du groupe bêta dans la peau. Les manifestations cutanées sont précoces, sous la forme de macules ressemblant à des lésions de pityriasis versicolor associées à des verrues planes. Ultérieurement peuvent apparaître d'authentiques tumeurs cutanées malignes en particulier des carcinomes basocellulaires des maladies de Bowen et des carcinomes épidermoïdes, qui peuvent se développer à partir des lésions initiales ou sur une peau apparemment saine, en particulier sur les zones photo exposées. On distingue deux grands types d'EV : une forme dite typique ou classique où la présence des virus HPV n'est pas associée à une immunodépression lymphocytaire T évidente ni à une fragilité cutanée particulière vis-à-vis des autres infections ou des virus HPV d'autres catégories et une forme atypique non classique avec infections virales bactériennes et fongiques à répétition associées au développement d'hémopathie maligne, dans un contexte d'immunodépression T patente et profonde. Un déficit en protéines EVER1 et EVER2 (faisant partie d'une superfamille de protéines transmembranaires assurant des fonctions de canal, ubiquitaires mais présentes en particulier dans le réticulum endoplasmique des kératinocytes) secondaire à des mutations « nulles » bialléliques des gènes TMC6 et TMC8 respectivement a été identifié il y a quelques années, déficit retrouvé dans environ la moitié des patients et des familles atteintes. Les formes atypiques ont également été

identifiées génétiquement pour certaines d'entre elles et apparaissent comme attendu très composites, causées notamment par des mutations bialléliques inactivatrices d'un certain nombre de gènes incluant STK4, RHOH, CORO1A, TPP2, DCLRE1C, LCK ou encore DOCK8. Par ailleurs, malgré la mise en évidence fréquente de mutations de TMC6 et TMC8 dans les formes typiques, la physiopathologie sous-jacente notamment en ce qui concerne l'absence très spécifique de contrôle des HPV du groupe bêta reste très largement inconnue. C'est pour cette raison que les auteurs américains mais aussi français de cette publication dans le prestigieux *Journal of Experimental Medicine* se sont intéressés à des familles d'EV « classiques » sans mutation des gènes TMC6 et TMC8, afin de découvrir d'autres gènes en cause, ce qui pourrait éclairer la physiopathologie générale de la maladie et de EVER1 et 2 et indirectement les mécanismes physiologiques de contrôle des HPV bêta en particulier par l'immunité innée kératinocytaires (les kératinocytes étant la cible essentielle de ces virus) (1). Pour ce faire, 24 patients issus de 6 familles informatives issues de 5 pays différents ont été étudiées par une méthode assez classique de liaison génotype/phénotype permettant d'identifier une région liée au phénotype pathologique, couplée à un séquençage d'exome. Finalement, ce sont des mutations homozygotes d'un 3^{ème} gène, CIB1 (pour Calcium and Integrin Binding Protein 1), là encore à effet « nul » (c'est à dire avec disparition de la protéine), qui ont été identifiées, mutations qui pouvaient être de divers types (mutations non sens, modification des sites d'épissage, déplacement du cadre de lecture) selon les familles. Cette protéine aux fonctions apparemment assez polymorphes est là encore assez ubiquitaire mais fortement exprimée dans la peau et notamment dans les kératinocytes. Les auteurs ont également montré que CIB1, EVER1 et EVER2 forment un complexe moléculaire qui inhibe en permanence la transcription du minichromosome des HPV en général ; ce complexe interagit avec et est inhibé par les protéines E5 et E8 des HPV α et β , dont la transcription est probablement physiologiquement inhibée en parallèle par d'autres facteurs de restriction virale. Chez les patients EV, l'effet inhibiteur du complexe CIB1/EVER1 ou EVER2 sur les HPV α disparaît spécifiquement et ce finalement quelle que soit la protéine déficitaire (ce qui est attesté par un phénotype identique quel que soit le profil mutationnel) et l'infection spécifiquement liée aux HPV α passe du stade latent au stade clinique tandis que les HPV β et γ restent probablement contrôlés par les autres facteurs de restriction virale. Ce modèle assez convaincant même si il reste quand même en partie déductif et hypothétique a été renforcé par une publication plus récente par la même équipe dans le *Journal of Investigative Dermatology*, qui confirme ces données sur une autre famille et démontre un effet fondateur de la mutation de CIB1 en cause (2).

REFERENCES :

- 1) De Jong SJ et al. The human CIB1–EVER1–EVER2 complex governs keratinocyte-intrinsic immunity to β -papillomaviruses. *J Exp Med* 2018;215:2289-2310
- 2) Vahidnezhad H et al. A CIB1 Splice-Site Founder Mutation in Families with Typical Epidermodysplasia Verruciformis. *J Invest Dermatol* 2019;139:1195-1198