

Titre : Les mutations gain de fonction de *KDF1* sont une cause de maladie de Verneuil associée à une dysplasie ectodermique via une stabilisation de IKK α .

Auteurs

Alban Ziegler¹, Frédéric Ebstein², Hanan Shamseldin³, Clément Prouteau¹, Elke Krüger²,
Dominique Bonneau¹, Fowzan Alkuraya³ et Ludovic Martin⁴.

¹ Service de génétique CHU d'Angers, 4 rue Larrey, Angers Cedex 9 49333, France.

² Institut für Medizinische Biochemie und Molekularbiologie (IMBM), Universitätsmedizin Greifswald, Ferdinand-Sauerbruch-Straße, 17475 Greifswald, Germany;

³ Department of Translational Genomics, Center for Genomic Medicine, King Faisal Specialist Hospital and Research Center, Riyadh, Saudi Arabia

⁴ Service de dermatologie CHU d'Angers, 4 rue Larrey, Angers Cedex 9 49333.

Introduction

Une histoire familiale est identifiée chez un tiers des patients souffrant de maladie de Verneuil (hidrosadénite suppurée, HS) mais des anomalies génétiques ne sont retrouvées que chez moins de 10% d'entre eux. La HS peut être une des manifestations de pathologies génétiques complexes, telles que la trisomie 21, ou être monogénique. Ainsi, un article de 2017 a identifié *KDF1* comme un gène causal de dysplasie ectodermique (DE) associée à une HS de sévérité variable dans une grande famille Saoudienne. L'association de *KDF1* avec la DE n'a été répliquée qu'une seule fois sans que le patient rapporté dans l'étude n'ait de signes en faveur d'une HS. En raison de la dysplasie ectodermique présentée par les souris *Kdf1* ko, il a été fait l'hypothèse que les mutations chez l'homme induisent une perte de fonction.

Patient et Méthodes

Nous rapportons l'observation d'un adolescent porteur suivi pour une HS sévère et réfractaire aux traitements associée à une dysplasie ectodermique hypohidrotique.

Nous avons quantifié la réponse Interféron sanguine du patient ainsi que celle d'un des individus de la famille Saoudienne mentionnée plus haut. De plus, nous avons étudié par co-immunoprécipitation l'impact des mutations de *KDF1* sur son interaction avec IKK α à la fois sur un modèle in vitro et dans des cultures de fibroblastes des deux patients.

Résultats

Une mutation *de novo* de *KDF1* a été mise en évidence chez le patient français. Une signature interféron de type 1 a été identifiée dans les prélèvements sanguins des deux patients testés. Une augmentation de l'affinité des mutants *KDF1* pour IKK α a été démontrée. Cet accroissement aboutissait à une stabilisation d'IKK α et donc à une augmentation de son expression.

Discussion

Nos données confirment l'implication de *KDF1* dans une forme syndromique rare de HS, soulignant l'importance de rechercher des signes, même mineurs, de DE chez les personnes présentant une HS. De plus, nos données sont en faveur d'un effet gain de fonction des mutations de *KDF1* entraînant une activation d'IKK α et une réponse Interféron de type 1 systémique. Ces résultats incitent à étudier le rôle de *KDF1* et d'IKK α dans les formes non-syndromiques de maladie de Verneuil et pourraient aboutir à l'identification de nouvelles pistes thérapeutiques.