

## Article

---

« De nouveaux gènes candidats pour les dysplasies ectodermiques anhidrotiques : *TAB2*, *TRAF6* et *TAK1* / New genes candidates for ectodermal dysplasia: *TAB2*, *TRAF6* and *TAK1* »

Aurore Morlon, Asma Smahi et Arnold Munnich

*M/S : médecine sciences*, vol. 22, n° 3, 2006, p. 229-230.

Pour citer cet article, utiliser l'information suivante :

URI: <http://id.erudit.org/iderudit/012767ar>

DOI: 10.7202/012767ar

Note : les règles d'écriture des références bibliographiques peuvent varier selon les différents domaines du savoir.

---

Ce document est protégé par la loi sur le droit d'auteur. L'utilisation des services d'Érudit (y compris la reproduction) est assujettie à sa politique d'utilisation que vous pouvez consulter à l'URI <https://apropos.erudit.org/fr/usagers/politique-dutilisation/>

---

Érudit est un consortium interuniversitaire sans but lucratif composé de l'Université de Montréal, l'Université Laval et l'Université du Québec à Montréal. Il a pour mission la promotion et la valorisation de la recherche. Érudit offre des services d'édition numérique de documents scientifiques depuis 1998.

Pour communiquer avec les responsables d'Érudit : [info@erudit.org](mailto:info@erudit.org)

## De nouveaux gènes candidats pour les dysplasies ectodermiques anhidrotiques : **TAB2, TRAF6 et TAK1**

Aurore Morlon, Asma Smahi, Arnold Munnich

> Les dysplasies ectodermiques forment un groupe de plus de 170 syndromes rares caractérisés par une atteinte des dérivés ectodermiques embryonnaires : follicules pileux, glandes sudorales, dents et ongles. La dysplasie ectodermique anhidrotique (DEA) est la forme la plus fréquente des dysplasies ectodermiques. Elle est caractérisée par une raréfaction des cheveux, des anomalies dentaires et surtout par une absence de sudation (anhidrose), conduisant souvent dans des pays chauds à des hyperthermies, responsables de morts infantiles précoces. Trois modes de transmission ont été décrits pour les DEA. Des mutations dans le gène de l'ectodysplasine, un ligand de type TNF (*tumor necrosis factor*) sont responsables de la forme la plus fréquente de DEA, la DEA liée au chromosome X. Des mutations dans le gène codant le récepteur de l'ectodysplasine EDAR sont associées à des DEA autosomiques dominante et récessive. Des mutations dans le gène codant EDARADD, une protéine adaptatrice se liant à EDAR, sont également responsables de DEA autosomiques récessives et dominantes. Cependant, malgré cette hétérogénéité génétique, il existe une grande homogénéité clinique.

### Dysplasie ectodermique anhidrotique et voie de signalisation EDAR

L'activation du récepteur EDAR par son ligand, l'isoforme EDA-A1 de l'ectodysplasine est essentielle à la morphogénèse des

dérivés ectodermiques comme les follicules pileux, les dents, les ongles et les glandes sudorales [1]. Plusieurs études ont montré qu'une altération de la voie de signalisation du récepteur EDAR est responsable de DEA chez l'homme et chez la souris. EDAR appartient à la famille des récepteurs des ligands TNF (*tumor necrosis factor*). Il possède un domaine DD (*death domain*) qui lui permet d'interagir avec la protéine adaptatrice EDARADD (*EDAR associated death domain*) [2, 3]. Il a été démontré que l'activation du récepteur EDAR conduit à une activation du facteur de transcription NF- $\kappa$ B qui joue un rôle majeur dans l'inflammation, la réponse immunitaire, la prolifération cellulaire, l'apoptose et la morphogénèse [4]. Dans la plupart des types cellulaires, NF- $\kappa$ B est séquestré dans le cytoplasme par les protéines I $\kappa$ B. La stimulation des cellules par des cytokines proinflammatoires ou d'autres agents active le complexe de kinase IKK (I $\kappa$ B kinase) composé de deux sous-unités ayant une activité kinase (IKK1/ $\alpha$  et IKK2/ $\beta$ ) et d'une sous-unité régulatrice (NEMO/I $\kappa$ K $\gamma$ ). L'activation du complexe IKK conduit à la phosphorylation des protéines inhibitrices I $\kappa$ B, leur ubiquitinylation et leur dégradation par le protéasome et donc à la libération de NF- $\kappa$ B qui est alors capable de transloquer dans le noyau pour activer ces gènes cibles (Figure 1). Il a été démontré que l'activation du récepteur EDAR conduit à une activation de NF- $\kappa$ B. En 2001, Doffinger *et al.* ont démontré que l'activation du récepteur EDAR conduit à une activation de

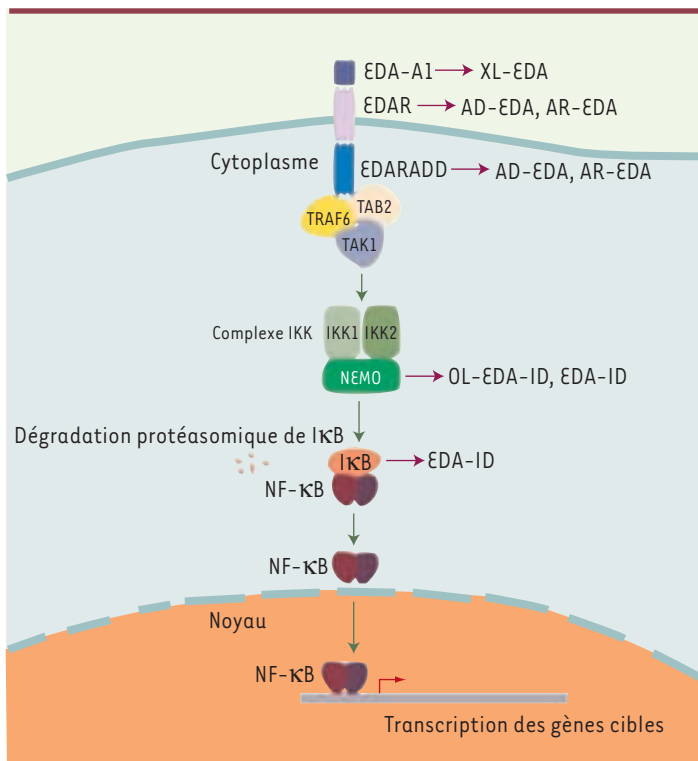
Inserm U393,  
Hôpital Necker-Enfants Malades,  
149, rue de Sèvres,  
75015 Paris, France.  
munich@necker.fr

NF- $\kappa$ B dépendante de IKK. Cependant, les mécanismes moléculaires de cette activation restaient à élucider [5].

### TAB2, TRAF6 et TAK1 sont impliqués dans la voie de signalisation EDAR

Afin de comprendre les mécanismes moléculaires permettant au récepteur EDAR et à sa protéine adaptatrice EDARADD d'activer le complexe IKK, nous avons effectué une expérience de double hybride chez la levure [6]. Nous avons criblé une banque d'ADNc de kératinocytes humains avec comme appât la protéine EDARADD. Cette expérience nous a permis d'isoler la protéine TAB2 (*TAK1 binding protein 2*) comme partenaire d'EDARADD. Dans la voie de signalisation de l'interleukine-1, TAB2 est une protéine adaptatrice qui lie la protéine adaptatrice TRAF6 à la protéine kinase TAK1 (*TGF $\beta$  associated kinase*), ce qui permet l'activation de TAK1 et la phosphorylation du complexe IKK [7, 8]. Nous avons démontré grâce à des tests de co-immunoprécipitation que les protéines TAB2, TRAF6 et TAK1 interagissent avec EDARADD. Enfin, l'implication du complexe TAB2/TRAF6/TAK1 dans la signalisation du récepteur EDAR a été mise en évidence par des expériences de transactivation. En effet, des formes dominantes négatives de TAK1, TRAF6 et TAK1 sont capables de bloquer de manière dose-dépendante l'activation par EDARADD d'un gène rapporteur sous





**Figure 1. Modèle d'activation de NF-κB par la voie de signalisation du récepteur EDAR.**

Le récepteur EDAR, activé par l'isoforme EDA-A1 de l'ectodysplasine, utilise pour sa signalisation une protéine adaptatrice unique, EDARADD. Il a été montré que des mutations sur les gènes codant l'ectodysplasine, EDAR et EDARADD, sont responsables de dysplasie ectodermique anhidrotique (EDA) - liée à l'X (XL-EDA) dans le cas de l'ectodysplasine, - autosomique récessive (AR-EDA) ou dominante (AD-EDA) - dans le cas d'EDAR et EDARADD. Nos études ont montré que EDARADD interagit avec le complexe TAB2/TRAF6/TAK1 et que ce complexe est indispensable à l'activation de NF-κB par EDAR/EDARADD. Cette activation nécessite l'activation du complexe IKK, la phosphorylation, l'ubiquitination et la dégradation par le protéasome des protéines inhibitrices IκB. Des mutations dans les gènes codant la sous-unité NEMO du complexe IKK et IKK $\alpha$  sont impliquées dans des dysplasies ectodermiques anhidrotiques associées à des déficits immunitaires (ID), à des ostéopétroses (O) et des lymphœdèmes (L).

le contrôle de site de fixation à NF-κB. Nos résultats démontrent l'implication du complexe TAB2/TRAF6/TAK1 dans l'activation de NF-κB par le récepteur EDAR. Le rôle essentiel de ce complexe a déjà été démontré dans de nombreuses voies de signalisation activant NF-κB, comme les voies de IL-1R/TLR ou RANK [7-9]. Notre étude participe à la mise en évidence du rôle prépondérant du complexe TAB2/TRAF6/TAK1 dans les voies de signalisation activant NF-κB. En effet, il semble être le point de convergence de la majorité des voies de signalisation NF-κB.

### TAB2, TRAF6 et TAK1 sont des gènes candidats pour les dysplasies ectodermiques anhidrotiques

Notre étude a donc permis de mettre en évidence trois nouveaux gènes candidats pour les dysplasies ectodermiques anhidrotiques. Le rôle essentiel des protéines TAB2, TRAF6 et TAK1 dans les voies de l'IL-1/TLR et de RANKL nous donne à penser que des mutations de ces gènes peuvent également conduire à des déficits immunitaires et des ostéopétroses [7-9]. En effet, la voie de l'IL-1 est impliquée dans la réponse immunitaire et inflammatoire alors que la voie RANK est essentielle pour la

physiologie des ostéoclastes. Les gènes TAB2, TRAF6 et TAK1 sont donc candidats pour des DEA pures ou pour des DEA associées à un déficit immunitaire (DI) et/ou à une ostéopétrose (O), et peut être à d'autres symptômes variés selon l'implication éventuelle de ce complexe dans d'autres voies de signalisation. Il est important de noter que des mutations dans les gènes codant IKK $\alpha$  et IKK $\gamma$  sont responsables des syndromes DEA-DI ou DEA-DI-OL [5, 10]. Par ailleurs, l'inactivation du gène TRAF6 chez la souris provoque une dysplasie ectodermique anhidrotique associée à un déficit immunitaire et à une ostéopétrose [11, 12]. La mise en évidence de nouveaux gènes candidats pour des maladies génétiques rares grâce à la technique du double hybride, couramment employée pour mettre en évidence de nouveaux partenaires protéiques, constitue une méthode alternative à la méthode génétique classique. Elle est particulièrement utile lorsque le généticien est en présence de cas sporadiques ou de familles très réduites. ♦

### New genes candidates for ectodermal dysplasia: TAB2, TRAF6 and TAK1

### RÉFÉRENCES

- Mikkola ML, Thesleff I. Ectodysplasin signaling in development. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003; 14 : 211-24.
- Headon DJ, Emmal SA, Ferguson BM, et al. Gene defect in ectodermal dysplasia implicates a death domain adaptor in development. *Nature* 2001; 414 : 913-6.
- Yan M, Zhang Z, Brady JR, et al. Identification of a novel death domain-containing adaptor molecule for ectodysplasin-A receptor that is mutated in crinkled mice. *Curr Biol* 2002; 12 : 409-13.
- Kumar A, Eby MT, Sinha S, et al. The ectodermal dysplasia receptor activates the nuclear factor-kappaB, JNK, and cell death pathways and binds to ectodysplasin A. *J Biol Chem* 2001; 276 : 2668-77.
- Doffinger R, Smahi A, Bessia C, et al. X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency is caused by impaired NF-kappaB signaling. *Nat Genet* 2001; 27 : 277-85.
- Morlon A, Munnich A, Smahi A. TAB2, TRAF6 and TAK1 are involved in NF-κB activation induced by the TNF-receptor, Edar and its adaptor Edaradd. *Hum Mol Genet* 2005; 14 : 3751-7.
- Jiang Z, Ninomiya-Tsuji J, Qian Y, Matsumoto K, Li X. Interleukin-1 (IL-1) receptor-associated kinase-dependent IL-1-induced signaling complexes phosphorylate TAK1 and TAB2 at the plasma membrane and activate TAK1 in the cytosol. *Mol Cell Biol* 2002; 22 : 7158-67.
- Takaesu G, Kishida S, Hiwama A, et al. TAB2, a novel adaptor protein, mediates activation of TAK1 MAPKKK by linking TAK1 to TRAF6 in the IL-1 signal transduction pathway. *Mol Cell* 2000; 5 : 649-58.
- Mizukami J, Takaesu G, Akatsuka H, et al. Receptor activator of NF-kappaB ligand (RANKL) activates TAK1 mitogen-activated protein kinase kinase through a signaling complex containing RANK, TAB2, and TRAF6. *Mol Cell Biol* 2002; 22 : 992-1000.
- Courtois G, Smahi A, Reichenbach J, et al. A hypermorphic IκappaBα mutation is associated with autosomal dominant anhidrotic ectodermal dysplasia and T cell immunodeficiency. *J Clin Invest* 2003; 112 : 1108-15.
- Naito A, Azuma S, Tanaka S, et al. Severe osteopetrosis, defective interleukin-1 signalling and lymph node organogenesis in TRAF6-deficient mice. *Genes Cells* 1999; 4 : 353-62.
- Naito A, Yoshida H, Nishioka E, et al. TRAF6-deficient mice display hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99 : 8766-71.