

## Le gène KVLQT1 mis en cause dans le syndrome de Beckwith-Wiedemann : un incroyable chef d'orchestre

Les régions soumises à empreinte parentale ont fait l'objet, depuis leur découverte en 1991, d'une intense curiosité (*m/s* n° 3, vol. 7, p. 292 et n° 7, vol. 7, p. 745). Plus encore sans doute que la région du chromosome 15 correspondant aux syndromes Prader-Willi/Angelman (*m/s* n° 2, vol. 9, p. 232), la région du syndrome de Beckwith-Wiedemann, située en 11p15.5, avec cinq gènes au moins soumis à une expression différentielle des allèles parentaux, s'est révélée d'une grande complexité. Les gènes *H19* et *IGF2*, distants de 90 kb ont une expression monoallélique opposée : maternelle pour *H19*, et paternelle pour *IGF2*. Grâce à des modèles murins, le retentissement phénotypique des mutations put être analysé (*m/s* n° 10, vol. 11, p. 1483), l'expression biallélique d'*Igf2* se traduisant par une augmentation de taille des souris de 30 % environ. Chez l'homme, divers remaniements de la région 11p15.5 (translocations en 11p15, perte de l'allèle maternel, disomie uniparentale paternelle, duplication de l'allèle paternel sans perte de l'allèle maternel, entre autres) se manifestent cliniquement par un syndrome de Beckwith-Wiedemann, caractérisé principalement par la triade : omphalocèle, macroglossie, gigantisme (*m/s* n° 3, vol. 12, p. 407). On savait depuis longtemps que le risque d'apparition de tumeurs (rhabdomyosarcomes, carcinomes de la cortico-surrénale et du foie) était considérablement accru dans le syndrome de Beckwith-Wiedemann. Corrélativement, la perte de l'hétérozygotie (LOH *loss of heterozygosity*) de cette même région (perte provenant du chromosome maternel), dans différentes tumeurs de

l'enfant ou de l'adulte, avait conforté l'hypothèse de la présence d'un gène suppresseur de tumeurs dans la région. Le gène *p57<sup>KIP2</sup>* [1] était le candidat idéal. Sa surexpression bloque le cycle cellulaire en G1, c'est un inhibiteur puissant de certains complexes cycline G1/CDK (pour *cyclin dependant kinase*), et la démonstration récente de sa soumission à empreinte paternelle (seul l'allèle maternel est exprimé) venait confirmer son implication dans le syndrome de Beckwith-Wiedemann [2].

Mais, du même coup, la région soumise à empreinte s'allongeait énormément puisque le gène *p57<sup>KIP2</sup>* est distant de 700 kb des principaux gènes connus jusqu'alors : *INS*, *IGF2* et *H19* (figure 1). Il fallait donc explorer cette distance en détail pour recenser tous les gènes qui s'y trouvaient, qu'ils soient soumis à empreinte ou non. Pendant ce temps-là, d'autres généticiens moléculaires, recherchant les gènes responsables des troubles du rythme, s'intéressaient d'assez près au gène

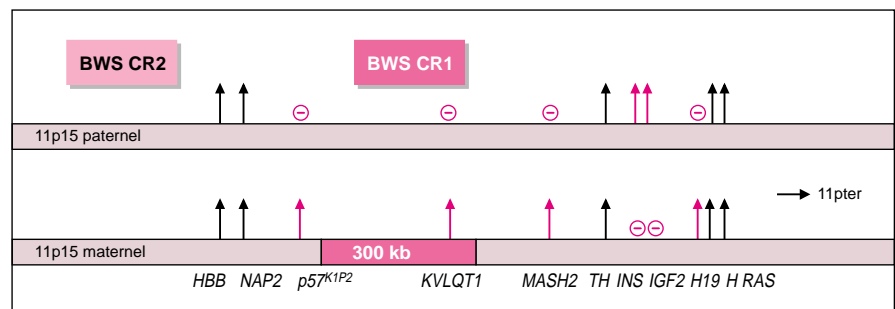


Figure 1. Région du chromosome 11p15 soumise à l'empreinte génomique, impliquées dans le syndrome de Beckwith-Wiedemann. Cette région contient au moins six gènes soumis à l'empreinte. Ces gènes, dont l'expression est indiquée par une flèche rouge, sont entourés de gènes non soumis à l'empreinte, indiqués par des flèches noires. Les gènes réprimés par l'empreinte sont indiqués par un signe négatif dans un cercle rouge. Les expériences d'inactivation de gènes murins ont montré que le gène *H19* non codant réprime en cis l'expression de *IGF2* et d'*INS*. Des translocations dans le gène *KVLQT1* associées à l'expression bi-allélique d'*IGF2* suggèrent qu'il est aussi un régulateur de l'empreinte d'*IGF2*. Cette nouvelle empreinte pourrait avoir pour origine des régions non codantes du gène *KVLQT1* et agir comme un répresseur additionnel en cis de l'expression de *IGF2* et d'*INS*. L'inactivation d'une isoforme de *KVLQT1* normalement synthétisée à partir de l'allèle maternel pourrait aussi entraîner une perturbation globale de l'empreinte de la région, conduisant à une réactivation de l'allèle maternel *IGF2* et à une inactivation de *p57<sup>KIP2</sup>* ; ou, enfin, ce même résultat pourrait être la conséquence du réarrangement en cis du locus *KVLQT1* qui coïnciderait avec le domaine de contrôle de l'empreinte de cette région de 700 kb du chromosome maternel. BWS CR1 et CR2 : BWS critical regions 1 and 2 ; HBB : gène de la chaîne  $\beta$  de la globine.

*KVLQT1* déjà connu pour être impliqué dans le syndrome du QT long, type Romano-Ward, maladie autosomique dominante [3]. Il se trouvait en effet dans la région correspondant au locus d'une autre maladie avec troubles du rythme, le syndrome de Jervell et Lange-Nielsen, comportant aussi une surdité congénitale. Et c'est ainsi que l'unité Inserm dirigée par Ketty Schwartz put prouver que le gène *KVLQT1* était aussi impliqué dans ce syndrome cardio-auditif, pourtant récessif, grâce aux mutations observées chez les malades de plusieurs familles (voir page 718) [4]. Qu'un même gène soit impliqué dans deux maladies génétiques, l'une dominante, l'autre récessive, soit. Mais de là à imaginer que *KVLQT1* était, en outre, la «boîte à empreinte» du syndrome de Beckwith-Wiedemann, il y avait un pas théoriquement impossible à franchir: ce gène code pour un canal potassique qui intervient dans des troubles du rythme de maladies non soumises à empreinte. Et pourtant, nous devons nous rendre à l'évidence. Il vient d'être prouv e, contre toute attente, que ce chef d'orchestre de la conduction cardiaque est aussi celui de l'empreinte parentale de la région Beckwith-Wiedemann. Le groupe de Feinberg, à Baltimore (MD, USA), l'a démonstré en analysant l'intervalle séparant *p57<sup>KIP2</sup>* d'*IGF2*. [5]. Après avoir obtenu des clones chevauchant de cosmides, P1, PAC et BAC (*phage* et *bacterial artificial chromosomes*) d'une région de 800 kb, proximale par rapport aux gènes *NS*, *IGF2* ET *H19*. Il put consta-

ter que 14 des exons pi eg es appartenaient au gène *KVLQT1*, que celui-ci s'étendait sur 300 kb, et qu'il était l es e dans les points de cassure de remaniements d'origine maternelle, distants des gènes *IGF2* et *H19*, mais néanmoins responsables de syndromes de Beckwith-Wiedemann. Mais comment est-il concevable qu'un gène dont les mutations sont responsables de maladies cardiaques non soumises à empreinte puisse en même temps être la boîte d'empreinte d'autres gènes? Aucun problème: depuis la découverte des transcrits alternatifs de *SNRPN*, nous savons que l'empreinte peut avoir une spécificité tissulaire [6]. Or, parmi les quatre isoformes des transcrits de *KVLQT1*, deux ne sont pas traduites (isoformes 3 et 4); l'isoforme 2 est exprimée exclusivement dans le tissu cardiaque et son expression est biallélique. Quant à l'isoforme 1, exprimée dans la plupart des tissus f oetaux, elle risque bien d'être monoall elique, exprimée seulement par le chromosome maternel. La confirmation, attendue avec impatience, ne saurait tarder. Et les régulations épigénétiques nous réservent sans doute encore bien des surprises. Deux hypothèses peuvent, en attendant, être avancées pour expliquer ces résultats. Soit l'inactivation d'une isoforme de *KVLQT1* normalement synthétisée à partir de l'allèle maternel entra ene une perturbation globale de l'empreinte de la région, conduisant à une réactivation de l'allèle maternel *IGF2* et à une inactivation de *p57<sup>KIP2</sup>*; soit ce même résul-

tat est la conséquence du réarrangement en *cis* du locus *KVLQT1* qui coïnciderait avec le domaine de contrôle de l'empreinte de cette région de 700 kb du chromosome maternel. Cette dernière hypothèse est peut-être plus probable que la première car l'effet des réarrangements du locus *KVLQT1* dans le syndrome de Beckwith-Wiedemann ne semble s'exercer qu'en *cis*, sur la région 11p15.5 maternelle, alors que l'on pourrait s'attendre à ce que l'inactivation d'une isoforme spécifiquement maternelle puisse également agir en *trans* sur le chromosome paternel.

S.G.

1. Lee MH, Reynisdottir I, Massagué J. Cloning of *p57<sup>KIP2</sup>*, a cyclin-dependent kinase inhibitor with unique domain structure and tissue distribution. *Genes Dev* 1995; 9: 639-49.
2. Hatada I, Ohashi H, Fukushima Y, Kaneko Y, Inoue M, et al. An imprinted gene *p57<sup>KIP2</sup>* is mutated in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Nature Genet* 1996; 14: 171-3.
3. Wang Q, Curan ME, Splawski I, Burn TC, Millholland JM, et al. Positional cloning of a novel potassium channel gene: *KVLQT1* mutations cause cardiac arrhythmias. *Nature Genet* 1996; 12: 17-23.
4. Neyroud N, Tesson F, Denjoy I, Leibovici M, Donger C, Barhanin J, Faur e S, Gary F, Coumel P, Petit C, Schwartz K, Guicheney P. A novel mutation in the potassium channel gene *KVLQT1* causes the Jervell and Lange-Nielsen cardioauditory syndrome. *Nature Genet* 1997; 15: 186-9.
5. Lee MP, Hu RJ, Johnson LA, Feinberg AP. Human *KVLQT1* gene shows tissue-specific imprinting and encompasses Beckwith-Wiedemann syndrome chromosomal rearrangements. *Nature Genet* 1997; 15: 181-5.
6. Paldi A, Jami J. Éléments chromosomiques contrôlant l'empreinte parentale des gènes. *Med Sci* 1996; 12: 189-91.

## LE COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE POUR LES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ

a été cr e e en 1983 par le président de la République et est désormais inscrit dans la loi. Il rassemble une quarantaine de membres venant d'horizons très vari es, qui réfléchissent aux dangers que les avancées de la science peuvent susciter. Organisme purement consultatif, sa mission est de « donner des avis sur les problèmes éthiques soulev es par les progrès de la connaissance dans les domaines de la biologie, de la médecine et de la santé et de publier des recommandations sur ces sujets ».

- Le Comité souhaitant participer à l'information du public et de toutes les professions intéressées publie, chaque trimestre, « **Les Cahiers du Comité consultatif national d'éthique** ».
- Chaque numéro des « **Cahiers du Comité** » est centr e sur un thème ayant fait l'objet d'un avis récent du Comité. Il diffuse le texte intégral de l'avis accompagn e de son rapport. Il présente une bibliographie, une étude de la situation à l'étranger et de libres propos d'intervenants extérieurs au Comité. Cette présentation des travaux du Comité faisant place à des données internationales, à de libres opinions permet d'avoir une appréciation plus globale des problèmes abord es.

**L'abonnement aux « Cahiers du Comité consultatif national d'éthique » (4 numéros par an) est de 185 F.**

Pour tout renseignement, s'adresser à madame Anne Bernard au Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, 71, rue Saint-Dominique, 75007 Paris. Tél.: 01 44 42 48 52/53 - Fax: 01 44 42 48 48.