

## KVLQT1, un même canal potassique pour le cœur et l'oreille

### Le syndrome du QT long congénital

*KVLQT1* a été découvert au début de l'année dernière grâce à la génétique moléculaire d'un trouble du rythme cardiaque, le syndrome du QT long congénital (QTL) [1]. Ce syndrome est une maladie héréditaire caractérisée par des anomalies de la repolarisation dont les plus typiques sont l'allongement de l'intervalle QT et l'apparition de torsades de pointes lors de *stress* émotionnels ou physiques. Deux formes familiales sont connues, le syndrome de Romano-Ward (RW) à transmission autosomique dominante, et le syndrome de Jervell et Lange-Nielsen (JLN), à transmission autosomique récessive et associé à une surdité congénitale. Les arythmies sont responsables de collapsus, de syncopes et de morts subites qui peuvent se manifester tant chez les enfants très jeunes qu'à l'âge adulte. En l'absence de traitements, la mortalité chez les patients présentant des symptômes est élevée mais, si la maladie est diagnostiquée après la première syncope, le traitement par les bêta-bloquants prévient la presque totalité des morts subites. On voit donc toute l'importance que revêt un diagnostic génétique présymptomatique dans ce contexte. L'incidence du syndrome du QTL dans la population générale n'est pas connue avec précision, mais on pense qu'il est une cause non négligeable de l'ensemble des morts subites. Les sujets asymptomatiques sont fréquents, et cette affection est parfois révélée par la prise de médicaments (anti-arythmiques de classe III, certains antidépresseurs, anti-histaminiques...). Les travaux de plusieurs équipes, dont la nôtre, ont clairement montré que le syndrome de RW est hétérogène, non

seulement cliniquement, mais aussi génétiquement. Quatre localisations chromosomiques ont été trouvées entre 1991 et 1995 [2, 3], et trois gènes ont été identifiés: deux canaux potassiques, *KVLQT1* [1] et *HERG* [4], et un canal sodique, *SCN5A* [5]. *HERG* et *SCN5A* étaient connus auparavant, *KVLQT1* ne l'était pas. *KVLQT1* code pour la sous-unité KVLQT1 du canal cardiaque dépendant du potentiel, canal qui est responsable du courant potassique transitoire sortant à inactivation lente, IKs. L'autre sous-unité du canal est la protéine minK ou Isk, comme cela vient d'être simultanément démontré par Barhanin *et al.* [6] et Sanguinetti *et al.* [7]. Près de 20 mutations faux sens de *KVLQT1* sont maintenant connues [1, 8-10], et l'hypothèse est qu'elles induiraient un allongement de la phase de repolarisation du potentiel d'action cardiaque, engendrant de ce fait des réexcitations génératrices d'arythmies.

Deux études récentes révèlent des propriétés inattendues du gène *KVLQT1*: il est responsable du syndrome de JLN, et cela a permis de démontrer qu'il jouerait un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie potassique de l'oreille interne [11], qu'il est soumis à une empreinte parentale dans divers tissus, mais pas dans le cœur, expliquant qu'il pourrait aussi être impliqué dans un syndrome dysmorphique associé à des troubles de la croissance, le syndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS) (*voir aussi p. 716*) [12].

### Le syndrome de Jervell-Lange-Nielsen, ou lorsque l'oreille entre en jeu

Neyroud *et al.* ont étudié quatre familles consanguines atteintes de

JLN. Ces familles avaient été rassemblées dans le contexte du Réseau de Recherches Cliniques Inserm coordonné par Pascale Guicheney (Institut de Myologie, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris), et caractérisées cliniquement avec la collaboration de l'équipe dirigée par Philippe Coumel. Le syndrome de JLN associe allongement de l'espace QT et surdité congénitale de perception, responsable d'une mutité en l'absence de rééducation adéquate. Ce syndrome atteint 0,003 % des nouveau-nés et moins de 1 % des sourds congénitaux. Une observation avait même rapporté dans une même famille l'existence de malades tantôt avec, tantôt sans surdité. Depuis sa description, ce syndrome posait le problème nosologique des formes frontières comportant des allongements de QT avec ou sans syncopes, mais sans surdité. Les premières études de liaison faites en 1992 avaient exclu le marqueur *HRAS* en 11p15.5 [13]. Le gène *HRAS* était considéré à ce moment-là comme le marqueur le plus proche du gène du syndrome du QTL en 11p15.5, ce qui, *a priori*, excluait l'hypothèse d'un même gène responsable des syndromes de RW et de JLN. L'équipe de Pascale Guicheney montra par la suite que ce marqueur était en fait exclu du locus *LQT1* [14], ce qui rendit cette hypothèse de nouveau valable. Par cartographie d'homozygotie fine de la région suivie d'une recherche systématique de mutations par SSCP (*single strand conformation polymorphism*) en utilisant les données connues de séquence de l'ADNc de *KVLQT1*, Neyroud *et al.* ont trouvé une mutation homozygote de type insertion-délétion chez trois individus atteints de deux des

quatre familles (1244, -7 +8). On savait que *KVLQT1* était exprimé dans le cœur, le poumon, le rein et le placenta, mais cela n'expliquait pas la surdité des patients. Par hybridation *in situ* chez la souris, l'équipe de Christine Petit (Institut Pasteur de Paris) montra que *KVLQT1* était aussi exprimé dans les cellules marginales de la *stria vascularis*. Ces cellules sécrètent l'endolymphe, liquide riche en potassium de l'oreille interne. Elles expriment également IsK dont on savait (1) qu'il était impliqué dans le transport du potassium à ce niveau et (2) que l'inactivation du gène (souris *IsK<sup>-/-</sup>*) était responsable de défauts de l'oreille interne [16]. Tout devenait alors cohérent, et l'hypothèse est maintenant que le même canal composé de *KVLQT1* et d'IsK est impliqué dans l'homéostasie potassique du cœur et de l'oreille interne. Des mutations hétérozygotes de *KVLQT1* chez l'homme conduiraient donc à un phénotype cardiaque seul (le syndrome de RW) et des mutations homozygotes à un phénotype cardio-auditif (le syndrome de JLN). Il reste maintenant à confirmer les résultats de Neyroud *et al.* dans des familles non consanguines.

### Le syndrome de Beckwith-Wiedemann

L'association de *KVLQT1* à des formes dominantes et récessives du syndrome du QT long congénital a une logique certaine, compte tenu de la similitude du phénotype cardiaque dans les deux formes du syndrome. Beaucoup plus surprenante a été la découverte par Lee *et al.* (Baltimore, MD, USA) de l'implication probable de *KVLQT1* dans le syndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS) [12]. Le syndrome de BWS fait partie d'un groupe d'affections caractérisées par une croissance excessive (*voir aussi p. 716*). Une cardiomyopathie associée, occasionnelle, est très différente des atteintes cardiaques des syndromes de RW et de JLN. On savait que *KVLQT1* était localisé dans la région critique BWSCR1, une des régions du chromosome 11p associée aux réarrangements chromosomiques trouvés chez les patients

atteints du syndrome de BWS [15]. Aucun gène commun aux divers points de cassure n'avait pu être mis en évidence, et Lee *et al.* montrent que tous ces points correspondent, de même qu'un nouveau associé chez le patient à une tumeur embryonnaire, à la région génomique de *KVLQT1*. L'organisation en 5' de *KVLQT1* n'était pas connue, et Lee *et al.* décrivent quatre transcrits produits par épissage alternatif de cette région. De façon surprenante, *KVLQT1* couvre une grande région génomique, 300 kb, l'exon 14 étant situé 40 kb en amont de *p57<sup>KIP2</sup>*, l'extrémité centromérique de BWSCR1, et l'exon 1 à 65 kb du marqueur *D11S551*, l'extrémité télomérique de BWSCR1. Cette région est soumise à empreinte parentale avec expression paternelle du gène *IGF2*, télomérique par rapport au marqueur *D11S551* (*m/s n°3, vol. 12, p. 407*). Comme *KVLQT1* correspond environ à la moitié de l'intervalle soumis à empreinte parentale entre *p57<sup>KIP2</sup>* et *IGF2*, Lee *et al.* ont recherché si l'expression de *KVLQT1* était soumise à l'empreinte. Ils ont pour cela tiré avantage de l'existence d'un polymorphisme C/T qu'ils ont trouvé dans l'exon 14 au niveau du nucléotide 1600. L'expression est monoallélique dans la plupart des tissus fœtaux qu'ils ont analysés, suggérant fortement une empreinte maternelle. Cependant, dans le cœur, l'expression est biallélique, et les auteurs essaient de déterminer quel est le profil d'expression des isoformes de *KVLQT1* qu'ils ont découvertes, l'hypothèse étant que l'empreinte pourrait être spécifique d'une isoforme qui ne serait pas exprimée dans le cœur.

### Conclusion

Les observations de Neyroud *et al.* et de Lee *et al.* suggèrent un mécanisme nouveau permettant de rendre compte de la pénétrance variable d'un gène morbide chez l'homme et qui serait fonction de l'empreinte génomique. Le syndrome du QT long ne dépendrait pas de l'origine parentale de la mutation car l'expression de *KVLQT1* dans le tissu cible, le cœur, n'est pas

soumise à empreinte. En revanche, le syndrome de BWS serait dû au réarrangement du gène maternel dans les autres tissus cibles. Il reste à déterminer (entre autres !) si *KVLQT1* est bien le gène responsable du syndrome de BWS et si la disparition de l'empreinte génomique est liée à l'inactivation des isoformes de *KVLQT1* soumises à empreinte, ou bien à l'inactivation d'un centre intragénique contrôlant l'empreinte maternelle de toute la région.

**K.S.  
P.G.**

1. Wang Q, Curran ME, Splawski I, Burn TC, Milholland JM, *et al.* Positional cloning of a novel potassium channel gene: *KVLQT1* mutations cause cardiac arrhythmias. *Nature Genet* 1996; 12: 17-23.
2. Roden DM, Lazzara R, Rosen M, Schwartz PJ, Towbin J, Vincent GM. Multiple mechanisms in the Long-QT Syndrome. *Circulation* 1996; 94: 1996-2012.
3. Mercadier J, Hatem S, Coraboeuf E. Le syndrome du QT long congénital: c'est bien une affaire de canaux ioniques ! *Med Sci* 1995; 11: 1453-9.
4. Curran M, Splawski I, Timothy K, Vincent M, Green ED, Keating MT. A molecular basis for cardiac arrhythmia: *HERG* mutations cause long QT syndrome. *Cell* 1995; 80: 795-803.
5. Wang Q, Shen J, Li Z, Timothy K, Vincent GM, Priori SG, Schwartz PJ, Keating MT. Cardiac sodium channel mutations in patients with long QT syndrome, an inherited cardiac arrhythmia. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 1603-7.
6. Barhanin J, Lesage F, Guillemare E, Fink M, Lazdunski M, Romey G. *KVLQT1* and IsK (minK) proteins associate to form the *I<sub>Ks</sub>* cardiac potassium current. *Nature* 1996; 384: 78-80.
7. Sanguinetti MC, Curran ME, Zou A, Shen J, Spector PS, Atkinson DL, Keating MT. Coassembly of *KVLQT1* and minK (IsK) proteins to form cardiac *I<sub>Ks</sub>* potassium channel. *Nature* 1996; 384: 80-3.
8. Russell MW, Dick M, Collins FS, Brody LC. *KVLQT1* mutations in three families with familial or sporadic long QT syndrome. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 1319-24.
9. Tanaka T, Nagai R, Tomoike H, Takata S, Yano K, *et al.* Four novel *KVLQT1* and four novel *HERG* mutations in familial Long-QT syndrome. *Circulation* 1997; 95: 565-7.
10. Donger C, Berthet M, Denjoy I, Neyroud N, Craud C, Richard P, Hainque B, Coumel P, Schwartz K, Guicheney P. Syndrome du QT long congénital: mutations des canaux potassiques *KVLQT1* et *HERG*. Abstract au Congrès du GRRC, Arcachon, 29-30 avril 1997.
11. Neyroud N, Tesson F, Denjoy I, Leibovici M, Donger C, Barhanin J, Fauré 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.

12. 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.  
13. Jeffery S, Jamieson R, Patton MA, Till J. Long QT and Harvey-ras. *Lancet* 1992; 339: 255.  
14. Dausse E, Denjoy I, Kahlem P, Bennaceur M,

Fauré S, Weissenbach J, Fauré S, Weissenbach J, Coumel P, Schwartz K, Guicheney P. Readjusting the localization of long QT syndrome gene on chromosome 11p15. *CR Acad Sci Paris, Life sciences*. 1995; 318: 879-85.  
15. Mannens MM, Hoovers JM, Redeker E, Verjaal M, Feinberg AP, et al. Parental imprinting of human chromosome region 11p15.3-pter invol-

ved in the Beckwith-Wiedemann syndrome and various human neoplasia. *Eur J Hum Genet* 1994; 2: 3-23.  
16. Vetter DE, Mann JR, Wangemann P, Liu J, McLaughlin KJ, Lesage F, Marcus DC, Ladzunski M, Heinemann SF, Barhanin J. Inner ear defects induced by null mutation of the *ish* gene. *Neuron* 1996; 17: 1251-64.

## ■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Enfin des souris transgéniques à mutations instables!** On finissait par croire que l'instabilité des séquences nucléotidiques, dont l'expansion est responsable d'une dizaine de maladies, n'existait que chez l'homme et que les souris transgéniques pour des maladies telles que la chorée (*m/s n° 6, vol. 12, p. 804*), l'ataxie spino-cérébelleuse [1] ou la dystrophie myotonique, ne nous apprendraient rien. Nous avons tort d'être pessimistes. Dans le numéro de Février de *Nature Genetics*, trois études démontrent qu'il est désormais possible d'obtenir des souris transgéniques pour ces maladies manifestant une nette instabilité somatique et germinale des séquences trinucleotidiques. L'étude de modèles animaux pour les maladies à expansion de triplets va donc enfin vraiment commencer. Les deux premières publications rapportent l'obtention de souris transgéniques pour la myotonie de Steinert (DM). La partie codante du gène *MDPK* se trouvant dans la séquence 3' non traduite, Monckton *et al* (Glasgow, GB et Houston, TX, USA) [1] utilisèrent un transgène contenant initialement une partie du gène, 162CTG et la région 3' non traduite. Dans cinq lignées obtenues, les auteurs observèrent une instabilité notable, avec délétions, expansions et remaniements, associée à un très curieux phénomène de transmission biaisée en faveur des descendants transgéniques, non expliqué. L'équipe de Claudine Junien (Paris, France), quant à elle, se servit d'un fragment génomique beaucoup plus grand provenant de l'ADN d'un patient contenant

55 répétitions CTG, avec la totalité du gène *DMPK* plus les deux gènes flanquants, *DMR-N9* et *DMAHP* (pour *DM locus associated homeo domain protein*) [2]. A partir de sept souris transgéniques fondatrices, 205 descendantes furent étudiées qui présentaient une instabilité somatique et germinale. Aucune maladie ne s'est manifestée chez elles, mais il faudra peut-être attendre de plus larges expansions. Dans la troisième étude [3], il s'agit de souris transgéniques pour la chorée de Huntington. Le transgène de 1,9 kb inclut l'exon 1 contenant les triplets CAG. L'instabilité somatique augmente avec l'âge de la souris. Elle se produit dans différents tissus. Non seulement la transmission par les mâles a tendance à s'accompagner d'une expansion mais on observe aussi des troubles neurodégénératifs assez voisins de ceux de la maladie humaine [5]. Ces premiers résultats sont donc très prometteurs et on commence à énoncer les critères nécessaires à l'obtention de transgènes efficaces pour obtenir une instabilité, et donc de véritables modèles animaux.

- [1. Burreight EN, *et al. Cell* 1995; 82: 937-48.]
- [2. Monckton D, *et al. Nature Genet* 1997; 15: 193-6.]
- [3. Gourdon G, *et al. Nature Genet* 1997; 15: 190-2.]
- [4. Mangiarini L, *et al. Nature Genet* 1997; 15: 197-200.]
- [5. Mangiarini L, *et al. Cell* 1996; 87: 493-506.]

## Accès à la base de données internationale en Immunogénétique : IMGT

La base de données internationale ImMunoGeneTics, IMGT, initiée et coordonnée par Marie-Paule Lefranc, Montpellier, France, est accessible sur le serveur WWW du CNUSC (<http://imgt.cnusc.fr:8104>). IMGT comprend deux bases de données : LIGM-DB (Immunoglobulines et Récepteurs T) et MHC/HLA-DB. IMGT/LIGM-DB contient à ce jour plus de 19 000 séquences (13 798 séquences d'Immunoglobulines et 5 850 séquences de récepteurs T) de 78 espèces différentes. Les fichiers à plat sont accessibles sur le serveur ftp anonyme d'EMBL-EBI (<ftp.ebi.ac.uk/pub/databases/imgt>).

### Contact :

Prof. Marie-Paule Lefranc, Coordinateur de IMGT  
Tel. : +33 (0)4 67 61 36 34 - Fax : +33 (0)4 67 04 02 31/45  
E-mail : [lefranc@ligm.crbm.cnrs-mop.fr](mailto:lefranc@ligm.crbm.cnrs-mop.fr)



## IMGT NEWS

« Une numérotation unique »

IMGT, the international ImMunoGeneTics database, annonce une numérotation **UNIQUE** pour toutes les régions variables des immunoglobulines (Ig) et récepteurs T (TcR) de toutes les espèces, à partir de mars 1997. Des représentations graphiques de diverses régions variables d'Ig et de TcR sont accessibles à IMGT <http://imgt.cnusc.fr:8104>

### Initiateur et coordinateur de IMGT :

Pr Marie-Paule Lefranc  
Laboratoire d'ImmunoGénétique  
Moléculaire, LIGM  
UMR 5535  
(Cnrs - Université Montpellier II)  
BP 5051, 1919, route de Mende  
34033 Montpellier Cedex 1 - France  
Tél. : 3 33.04.67.61.36.34  
Fax : + 33.04.67.04.02.31  
[lefranc@ligm.crbm.cnrs-mop.fr](mailto:lefranc@ligm.crbm.cnrs-mop.fr)

Référence IMGT :  
Giudicelli *et al.*, *Nucleic Acids Research*,  
25, 206-211 (1997)