

Syndrome de DiGeorge et syndrome vélo-cardio-facial : élimination de deux bons gènes candidats

Dans les syndromes des gènes contigus, il est souvent difficile de répertorier tous les gènes impliqués et de déterminer l'exacte responsabilité de chacun d'entre eux dans les diverses manifestations cliniques. Cela est particulièrement vrai pour la délétion 22q11 (jadis désignée aussi sous l'acronyme CATCH 22), dont le large spectre clinique, très variable d'un sujet à l'autre, peut comporter des éléments du syndrome vélo-cardio-facial (VCFS) (voix nasonnée, fente palatine, malformation conotruncale, dysmorphie faciale et troubles de l'apprentissage) et du syndrome de DiGeorge (DGS) (hypoplasie thymique, immunodéficience en cellules T, hypocalcémie). La délétion elle-même, souvent étendue, peut aussi être très réduite. C'est pourquoi, malgré les nombreux travaux sur la délimitation de la région critique, aucun consensus n'a pu être obtenu jusqu'à présent (*m/s* 1995, n° 10, p. 1500) [1, 2]. L'accord existe toutefois sur un point : la délétion entraîne un trouble du développement précoce touchant les cellules de la crête neurale qui interviennent ultérieurement dans le développement de la face, du cou, du thymus, des glandes parathyroïdes, et le la région cono-truncal, c'est à dire dans les tissus et organes atteints dans le syndrome VCFS/DGS. Il restait à trouver quel(s) étai(en)t le ou les gènes intervenant à ce stade et l'haploinsuffisance provoquait cette anomalie du développement de la crête neurale. Ce fut donc une aubaine de découvrir le gène *GOOSECOID-LIKE* (*GSCL*) dans la région 22q11 : il ressemble au gène *Goosecoid* (*Gsc*) de la souris, indispensable au développement normal de la région

crano-faciale et thoracique [3] ; en outre, le gène orthologue *Gscl* de la souris est exprimé dès le jour embryonnaire E8,5, moment de la migration des cellules de la crête neurale et de la différenciation des arcs branchiaux [4]. Deux équipes américaines, l'une de New York, l'autre de Houston (TX) ont voulu créer un modèle murin pour voir quelles étaient les conséquences phénotypiques de l'inactivation du gène *Gscl* à l'état hétérozygote et homozygote. Elles viennent de publier leurs résultats, parfaitement concordants, mais, comme nous l'allons voir, qui ne nous avancent guère [5, 6]. Étant donné la densité des gènes de cette région, très conservée au cours de l'évolution, chacune a pris soin de ne déléter que le gène *Gscl*, sans toucher aux régions promotrices qui pourraient contrôler d'autres gènes adjacents. On sait, en effet, que le gène *ES2*, situé en aval de *Gscl*, a une expression temporo-spatiale identique : à jour E11,5, *Gscl* et *ES2* sont spécifiquement exprimés dans une région de la protubérance contenant les neurones sérotoninergiques, ce qui pouvait laisser supposer qu'ils étaient co-exprimés, avec d'éventuels éléments régulateurs communs [7]. A ce même stade, par hybridation *in situ* de l'ARN chez les embryons de souris, l'expression de *Gscl* est détectée dans le plexus choroïde du quatrième ventricule, dans la partie dorsale du neuro-épithélium du troisième ventricule et dans l'habenula (située juste en dessous). Chez la souris adulte, l'expression de *Gscl* se retrouve dans de nombreux tissus, et en particulier dans le testicule, au sein des cellules germinales [8]. Après obtention de souris

transgéniques, les deux équipes ont fait les mêmes constatations négatives : les souris hétérozygotes *Gscl*^{+/-}, et les souris homozygotes *Gscl*^{-/-} (totalement dépourvues du produit du gène *Gscl*), se développent normalement durant toute la vie embryonnaire. Leur taille et leur poids sont normaux à la naissance. A l'âge adulte, elles ont un phénotype parfaitement normal. Les souris mâles *Gscl*^{-/-} sont capables de se reproduire, y compris avec des femelles *Gscl*^{-/-}, et leur descendance est normale. Chez ces souris *Gscl*^{-/-}, l'absence d'expression du gène *ES2* est bien confirmée, ce qui prouve l'interrelation entre ces deux gènes, mais exclut en même temps son implication dans les signes du syndrome VCFS/DGS. De plus, l'hypothèse d'un rôle complémentaire entre les gènes *Gsc* et *Gscl*, qui avait été envisagée, peut être éliminée. Les souris *Gsc*^{-/-} (qui meurent à la naissance) présentent des dysmorphies cranio-faciales mais pas d'anomalie axiale. Or, chez le xénope, le gène *Gsc* règle la formation de l'axe vertébral. Compte tenu de la présence chez les mammifères de ces deux gènes de structure voisine *Gsc* et *Gscl*, on s'était demandé s'ils n'interagissaient pas dans l'organisation axiale. Il n'en est rien : les souris double homozygotes *Gsc*^{-/-} et *Gscl*^{-/-} ont, à E9,5, une formation normale de l'axe vertébral. Ainsi, ces deux études permettent d'exclure catégoriquement le rôle de deux gènes qui semblaient pourtant d'excellents candidats dans le syndrome VCFS/DGS. Mais elles laissent un modèle animal précieux pour l'étude des interactions avec d'autres gènes de la région, en attendant que

soit enfin trouvée l'explication moléculaire des manifestations cliniques de l'énigmatique syndrome VCFS/DGS.

S.G.

1. Lacombe D, Arveiler B. Schizophrénie et délétions du chromosome 22q11. *Med Sci* 1995; 11: 1727-31.
2. Bonnet D, Rauzier J, Bouvagnet P, Sidi D. Génétique des cardiopathies congénitales et des cardiopathies héréditaires non myocardiques. *Med Sci* 1998; 14 : 1045-53.
3. Zhu CC, Yamada G, Blum M. Correlation between loss of middle ear bones and altered goosecoid gene expression in the branchial region following retinoic acid treatment of mouse embryos *in vivo*. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 235: 748-53.
4. Funke B, Saint-Jore B, Puech A, *et al*. Characterization and mutation analysis of goosecoid-like (GSCL), a homeodomain-containing gene that maps to the critical region for VCFS/DGS on 22q11. *Genomics* 1997; 46: 364-72.
5. Wakamiya M, Lindsay EA, Rivera-Perez JA, Baldini A, Behringer RR. Functional analysis of gscl in the pathogenesis of the DiGeorge and velocardiofacial syndromes. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1835-40.
6. Saint-Jore B, Puech A, Heyer J, Lin Q, Raine C, Kucherlapati R, Skoultschi AI. Goosecoid-like (Gscl), a candidate gene for velocardiofacial syndrome, is not essential for normal mouse development. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1841-9.
7. Lindsay EA, Harvey EL, Scambler PJ, Baldini A. ES2, a gene deleted in DiGeorge syndrome, encodes a nuclear protein and is expressed during early mouse development, where it shares an expression domain with a Goosecoid-like gene. *Hum Mol Genet* 1998; 7 : 629-35.
8. Galili N, Epstein JA, Leconte I, Nayak S, Buck CA. Gscl, a gene within the minimal DiGeorge critical region, is expressed in primordial germ cells and the developing pons. *Dev Dyn* 1998; 212: 86-93.