

Syndrome de DiGeorge : au cœur du problème

Comme nous le rappelions dans une *mini-synthèse* récente [1], les anomalies les plus graves des syndromes de délétion en 22q11 sont des cardiopathies cono-troncales responsables de la quasi-totalité des décès de la période néonatale [2]. Les principales autres composantes cliniques du syndrome de DiGeorge – qui représente l'expression la plus fréquente de ces délétions – comprennent une hypoplasie de la glande thyroïdienne qui peut se compliquer – dans quelques rares cas – de déficit immunitaire, une hypoplasie des glandes parathyroïdes, qui suscite des anomalies du métabolisme phosphocalcique, une fente palatine, diverses anomalies oto-laryngées, une dysmorphologie de la face et des difficultés d'apprentissage. Dans la grande majorité des cas, les malades atteints de syndrome de DiGeorge présentent une grande délétion sur l'un de leurs deux chromosomes 22 [3]. Typiquement, cette délétion emporte plus de 20 gènes dispersés sur environ 3 mégabases d'ADN génomique dont la séquence a été entièrement déterminée. L'hypothèse la plus fréquemment évoquée est celle d'une réduction à une seule dose d'au moins un de ces gènes qui est responsable – par un phénomène d'haplo-insuffisance – d'une partie ou de l'ensemble des anomalies du syndrome. La conséquence serait une migration ou un comportement anormal de cellules originaires de la crête neurale dans la région pharyngée embryonnaire.

L'équipe d'Antonio Baldini à Houston (TX, USA) franchit un pas important puisqu'elle a réussi, par un réel tour de force technologique, à créer un modèle murin reproduisant la plupart des malformations cardiovasculaires du syndrome de

DiGeorge [4]. Observant qu'une partie des gènes du fragment du chromosome 22q, délété chez les malades, sont conservés sur un fragment du chromosome 16 de la souris, Lindsay *et al.* ont utilisé la technique *cre/lox* de recombinaison ciblée (*m/s* 1995, n° 8, p. 1154) pour produire, par ingénierie chromosomique, une délétion de 1,2 mégabase sur l'un des deux chromosomes 16 murins, l'autre restant normal. D'un seul coup, 14 des homologues murins des gènes humains communément réduits à une simple dose chez les malades syndromiques ont été ainsi rendus hémizygotes chez le rongeur. Onze des 42 embryons hétérozygotes (soit 26 %), mais aucun des embryons témoins, présentaient des malformations cardiovasculaires à 18 jours de vie embryonnaire. Des malformations du même type étaient retrouvées chez 10 souris hétérozygotes adultes sur 56, une augmentation de la mortalité étant de plus constatée à la période néonatale. Les chercheurs de Houston ont en outre démontré que ces anomalies étaient bien liées à la perte d'une information génétique emportée par la délétion et non à un effet secondaire au remaniement du chromosome : ils ont en effet engendré des souris dont un des chromosomes 16 présentait un fragment délété, et l'autre une duplication en tandem de la même région, restaurant ainsi un nombre normal de copies (deux) pour tous les gènes sauf *ES2* et *UFDIL*, placés aux bornes de la délétion, et dont une seule copie figure dans la duplication. Or, ces souris sont indemnes de toute anomalie cardiovasculaire. Lindsay *et al.* aboutissent ainsi à une double conclusion : d'une part, cette région du chromosome 16 murin, et par extrapolation la région homo-

logue humaine en 22q11, contient un gène dont l'haplo-insuffisance est responsable de la plupart des cardiopathies observées dans le cadre syndromique ; d'autre part, les souris porteuses d'une seule copie fonctionnelle du gène *UFDIL* ne souffrent d'aucune anomalie cardiovasculaire. Or, ces résultats contredisent l'hypothèse, très médiatisée par la revue *Science* [5] il y a quelques mois seulement, d'un rôle éminent du gène *UFDIL* dans l'étiologie du syndrome de DiGeorge. Cette hypothèse reposait sur l'appartenance d'*UFDIL* à une cascade moléculaire associée à l'organogenèse cardiaque, sur son profil d'expression embryonnaire et surtout sur l'existence, chez un malade unique présentant un syndrome de DiGeorge typique, d'une toute petite délétion de 20 kb qui avait emporté la partie 5' du gène. Cette hypothèse est ici réfutée, ce que confirme Lindsay *et al.* chez des embryons de souris rendues hétérozygotes pour le seul gène *UFDIL*. Deux publications récentes avaient d'ailleurs déjà émis des réserves importantes sur une éventuelle implication directe et fréquente de *UFDIL* dans l'étiologie du syndrome [6, 7]. Rappelons également à cet égard que la délétion caractérisée chez ce malade unique avait aussi emporté la partie 5' du gène adjacent, *CDC45L2*, dont l'homologue de souris fait partie des gènes délétés par l'équipe de Baldini, bien qu'à ce jour, aucun indice ne suggère le rôle causal d'une haplo-insuffisance de *CDC45L2* dans le syndrome de DiGeorge. Enfin, il est peut-être pertinent de mentionner à nouveau le gène *GSCL* [8], dont la responsabilité avait aussi été évoquée, bien qu'il apparaisse aujourd'hui hors de cause [9].

Des expériences sur les autres gènes inclus dans la délétion de 1,2 Mb sont à l'évidence en cours pour cerner le coupable. Nous apporteront-elles une réponse ? Il est permis d'en douter. Il est frappant de constater qu'aucun cas de *truncus arteriosus* (persistance d'un tronc artériel commun embryonnaire sans séparation entre aorte et artère pulmonaire) n'a été observé chez les souris dont le chromosome 16 a été délété, alors que cette malformation survient chez environ 10 % des malades syndromiques. C'est un autre gène habituellement délété dans la région 22q11, le gène *HIRA*, qui pourrait être incriminé : un risque augmenté de *truncus arteriosus* est en effet observé chez le poulet nouveau-né lorsque l'expression de l'homologue d'*HIRA* chez cette espèce a été artificiellement atténuée au cours de l'embryogenèse [10]. Or, le gène *HIRA* de souris, qui est situé à proximité immédiate mais en dehors des limites de la délétion sur le chromosome 16 murin, n'a pas été réduit à l'hémizygotie dans les expériences du groupe de Baldini. Par ailleurs, aucune des composantes non cardiovasculaires du syndrome n'a encore été reproduite chez la souris. Il est donc envisa-

geable qu'un autre (troisième ?) gène soit à l'origine de ces anomalies, à moins qu'elles ne résultent de perturbations engendrées par le remaniement chromosomique lui-même (il existe en effet d'autres microdélétions rares du chromosome 22q11 qui n'intéressent pas exactement les mêmes fragments). On peut également imaginer que l'haplo-insuffisance d'un même gène n'ait pas la même traduction phénotypique chez l'homme et la souris ou bien dans des souris de fond génétique différent. Les travaux réalisés depuis plus de dix ans ont fait suspecter la région 22q11, mais il semble qu'il faille encore patienter avant que le (ou les) coupable(s) ne soi(en)t définitivement confondu(s).

1. Lipinski M. Syndromes de délétion en 22q11 : fin d'enquête en vue ? *Med Sci* 1999 ; 15 : 999-1002.
2. Bonnet D, Rauzier JM, Bouvagnet P, Sidi D. Génétique des cardiopathies congénitales et des cardiopathies héréditaires non myocardiques. *Med Sci* 1998 ; 14 : 1045-53.
3. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet* 1997 ; 34 : 798-804.
4. Lindsay EA, Botta A, Jurecic V, et al. Congenital heart disease in mice deficient for the DiGeorge syndrome region. *Nature* 1999 ; 401 : 379-83.

5. Yamagishi H, Garg V, Matsuoka R, Thomas T, Srivastava D. A molecular pathway revealing a genetic basis for human cardiac and craniofacial defects. *Science* 1999 ; 283 : 1158-61.
6. Wadey R, McKie J, Papapetrou C, et al. Mutations of *UFD1L* are not responsible for the majority of cases of DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome without deletions within 22q11. *Am J Hum Genet* 1999 ; 65 : 247-9.
7. Saitta SC, McGrath JM, Mensch H, Shaikh TH, Zackai EH, Emanuel BS. A 22q11.2 deletion that excludes *UFD1L* and *CDC45L* in a patient with conotruncal and craniofacial defects. *Am J Hum Genet* 1999 ; 65 : 562-6.
8. Wakamiya M, Lindsay EA, Rivera-Pérez 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.
9. Saint-Jore B, Puech A, Heyer J, et al. Goosecoid-like (*Gscl*), a candidate gene for velocardiofacial syndrome, is not essential for normal mouse development. *Hum Mol Genet* 1998 ; 7 : 1841-9.
10. Farrell MJ, Stadt H, Wallis KT, et al. *HIRA*, a DiGeorge syndrome candidate gene, is required for cardiac outflow tract septation. *Circ Res* 1999 ; 84 : 127-35.

Marc Lipinski

Cnrs UMR 1598, Institut Gustave-Roussy, 39, rue Camille-Desmoulins, 94805 Villejuif Cedex, France.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Hétérogénéité génétique du syndrome de Simpson-Golabi-Behmel.** Parmi les macrosomies, le syndrome de Simpson-Golabi-Behmel (SGBS) avait parfois été confondu avec le syndrome de Beckwith-Wiedeman (BWS). Au gigantisme avec macroglossie, viscéromégalie et risque de tumeurs de Wilms du BWS, s'ajoutent, dans le SGBS, des malformations cardiaques et osseuses. Dans les deux syndromes, on trouve une surexpression d'IGF2 (*insulin growth factor-2*). Mais le SGBS est une maladie liée à l'X, d'où les manifestations particulièrement sévères chez les sujets masculins dont la taille dépasse souvent 195 cm. Dans 30 % des cas,

l'atteinte porte sur le gène *GPC3*, qui code pour un protéoglycane extracellulaire (*m/s* 1996, n°6, p. 815). Ce glypicane 3 interagit avec IGF2 et par conséquent, sa perte entraîne une augmentation d'IGF2 actif [1]. Le locus de *GPC3* est situé en Xp26, dans un cluster de gènes où se trouve aussi *GPC4*. Dans les délétions observées chez certains malades atteints de SGBS, la perte affecte non seulement *GPC3* mais aussi *GPC4*. Il était donc légitime de se demander si l'atteinte simultanée de *GPC3* et *GPC4* ne pouvait pas causer un tableau clinique plus sévère et si l'atteinte isolée de *GPC4* n'était pas responsable de certains cas de SGBS. Jusqu'à présent, aucun

cas de SGBS résultant d'une atteinte isolée de *GPC4* n'a été observé [2]. En revanche, on a désormais la certitude, grâce à l'analyse de ségrégation dans une grande famille comportant plusieurs cas de SGBS très sévères qu'il existe un autre locus en Xq22 [3]. Aucun gène connu actuellement dans cette région ne peut faire un bon candidat, mais la découverte du responsable ne saurait tarder.

- [1. Forné R. *Med Sci* 1997 ; 13 : 711-5.]
- [2. Veugelers M, et al. *Genomics* 1998 ; 53 : 1-11.]
- [3. Brzustowicz M, et al. *Am J Hum Genet* 1999 ; 65 : 779-83.]