

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 envisageable 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.]