

M/S : médecine sciences



Le syndrome de Cornelia de Lange Cornelia de Lange syndrome

Simone Gilgenkrantz

Volume 20, numéro 11, novembre 2004

URI : <https://id.erudit.org/iderudit/009690ar>

[Aller au sommaire du numéro](#)

Éditeur(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (imprimé)
1958-5381 (numérique)

[Découvrir la revue](#)

Citer cet article

Gilgenkrantz, S. (2004). Le syndrome de Cornelia de Lange. *M/S : médecine sciences*, 20(11), 954–956.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2004

Cet document est protégé par la loi sur le droit d'auteur. L'utilisation des services d'Érudit (y compris la reproduction) est assujettie à sa politique d'utilisation que vous pouvez consulter en ligne.

<https://apropos.erudit.org/fr/usagers/politique-dutilisation/>

érudit

Cet article est diffusé et préservé par Érudit.

Érudit est un consortium interuniversitaire sans but lucratif composé de l'Université de Montréal, l'Université Laval et l'Université du Québec à Montréal. Il a pour mission la promotion et la valorisation de la recherche.

<https://www.erudit.org/fr/>

les patients. De manière intéressante, un fragment aminoterminal (exon 1 de la huntingtine) n'est pas capable de stimuler le transport de BDNF [2]. Ainsi, une des conséquences de la protéolyse de la huntingtine sauvage pourrait être d'inactiver sa fonction dans le transport. Ce clivage chez les patients pourrait, en réduisant le transport de BDNF, augmenter la toxicité induite par l'allèle polyQ. Une des caractéristiques majeures de la maladie de Huntington est l'agrégation de la huntingtine polyQ dans le noyau comme dans le cytoplasme. Le rôle exact de ces agrégats reste sujet à controverse. Cependant, plusieurs laboratoires ont montré que les agrégats neuritiques de huntingtine polyQ bloquent de façon physique le transport axonal [7]. Ainsi, dans les stades précoces de la maladie, la fonction de la huntingtine dans le transport serait perdue par un effet négatif de l'expansion polyQ sur l'interaction huntingtine (soluble)/HAP1. Dans des stades plus tardifs, les agrégats neuritiques s'accumulent pourraient également contribuer à la diminution du transport axonal (gain de fonction).

La huntingtine a des propriétés anti-apoptotiques

La huntingtine est une protéine enrichie dans le cerveau qui est essentielle au développement embryonnaire et à la neurogenèse [8]. La huntingtine sauvage, au contraire de la huntingtine polyQ, possède des propriétés anti-apoptotiques dans différents modèles cellulaires [3]. De plus, chez les souris mutantes pour la huntingtine, une augmentation de la mort cellulaire programmée est observée au cours du développement [9]. En accord avec ces données, les résultats de L.R. Gauthier *et al.* [2] démontrent que les propriétés anti-apoptotiques de la huntingtine sont liées, au moins en partie, à sa capacité de promouvoir le transport de BDNF dans le cerveau. En situation polyQ, les propriétés anti-apoptotiques liées au transport vésiculaire sont perdues, mais peuvent être compensées par l'expression de la huntingtine sauvage et non de la huntingtine polyQ. Ainsi, l'approche de vidéomicroscopie rapide 3D devrait permettre non seulement de valider si des composés neuroprotecteurs dans la maladie de Huntington sont capables de corriger le

dysfonctionnement de la huntingtine, mais également d'identifier de nouveaux composés à intérêt thérapeutique. ♦

Stimulation of BDNF transport by huntingtin

RÉFÉRENCES

1. Ross CA. Polyglutamine pathogenesis: emergence of unifying mechanisms for Huntington's disease and related disorders. *Neuron* 2002; 35: 819-22.
2. Gauthier LR, Charrin BC, Borell-Pagès M, *et al.* Huntingtin controls neurotrophic support and survival of neurons by enhancing BDNF vesicular transport along microtubules. *Cell* 2004; 118: 127-38.
3. Cattaneo E, Rigamonti D, Goffredo D, *et al.* Loss of normal huntingtin function: New developments in Huntington's disease research. *Trends Neurosci* 2001; 24: 182-88.
4. MacDonald ME, Gines S, Gusella JF, *et al.* Huntington's disease. *Neuromol Med* 2003; 4: 7-20.
5. DiFiglia M. Huntingtin fragments that aggregate go their separate ways. *Mol Cell* 2002; 10: 224.
6. Saudou F, Finkbeiner S, Devys D, *et al.* Huntingtin acts in the nucleus to induce apoptosis but death does not correlate with the formation of intranuclear inclusions. *Cell* 1998; 95: 55-66.
7. Gunawardena S, Her LS, Brusich RG, *et al.* Disruption of axonal transport by loss of huntingtin or expression of pathogenic polyQ proteins in *Drosophila*. *Neuron* 2003; 40: 25-40.
8. White JK, Auerbach W, Duyao MP, *et al.* Huntingtin is required for neurogenesis and is not impaired by the Huntington's disease CAG expansion. *Nat Genet* 1997; 17: 404-10.
9. Zeitlin S, Liu JP, Chapman DL, *et al.* Increased apoptosis and early embryonic lethality in mice nullizygous for the Huntington's disease gene homologue. *Nat Genet* 1995; 11: 155-63.

NOUVELLE



Le syndrome de Cornelia de Lange
Simone Gilgenkrantz

9, rue Basse, 54330
Clerey-sur-Brenon, France.
simone.gilgenkrantz@club-internet.fr

> Le syndrome de Cornelia de Lange (CdLS) est un peu la lanterne rouge des retards mentaux syndromiques, puisque le gène impliqué dans cette maladie génétique vient seulement d'être découvert. Ce syndrome est pourtant connu depuis des décennies et sa symptomatologie est caractéristique, mais la ressemblance clinique avec le syndrome dup (3q) a fait quelque peu errer la découverte du locus que l'on supposait sur le chromosome 3.

Un peu d'histoire

C'est en 1933 que Cornelia de Lange, professeur de pédiatrie à Amsterdam individualisa le syndrome qui porte son nom... et son prénom, car il était exceptionnel à l'époque qu'une femme identifiait un nouveau syndrome. En fait, Cornelia n'était pas la première à avoir décrit cette maladie congénitale qu'elle avait appelé le *typus amstelodamensis*. Personne, sans doute, ne s'en serait rendu compte si John Marius Opitz, généticien d'origine alle-

mande, fort érudit et grand pourvoyeur d'éponymes, ne l'avait redécouvert trente ans plus tard tout à fait par hasard: à l'université d'Utah, la rupture d'une canalisation d'eau avait inondé la bibliothèque. La responsable, pour lui faire part du désastre, lui mit sous les yeux de vieux tomes très abimés du *Jahrbuch für Kinderheilkunde und physische Erziehung*. Quelle ne fut pas la surprise d'Opitz en retrouvant, juste avant les feuilles qui avaient été agglutinées, une excellente

description du CdLS faite en 1916 par un jeune médecin allemand, Winfried R.C. Brachmann. Ce dernier s'excusait, à la fin de son texte, de ne pouvoir poursuivre ses travaux. Mobilisé dans l'armée allemande, son temps était venu de partir à la guerre. Il semble qu'il n'en soit pas revenu. Opitz insista donc pour ajouter au CdLS ce nouvel éponyme, Brachmann, sans y réussir totalement [1].

Données cliniques et épidémiologiques

Le phénotype du CdLS est cliniquement évident en raison de l'aspect caractéris-

tique du visage: synophris¹, implantation basse des cheveux sur le front et dans la nuque avec hirsutisme¹, ensellure nasale profonde, dents petites et espacées, oreilles bas implantées. S'y associent des anomalies des membres pouvant aller d'une discrète malformation des pouces à une phocomélie¹. Les anomalies radiologiques, retard de maturation osseuse, microbrachycéphalie, anomalies thoraciques et réduction des angles acétabulaires¹ complètent le tableau clinique. Malgré la grande variabilité des signes, le diagnostic de ce retard mental syndro-

mique, transmis en dominance mais observé le plus souvent à l'état isolé dans les familles, est relativement facile, d'autant qu'il n'est pas exceptionnel (1/50 000 naissances environ).

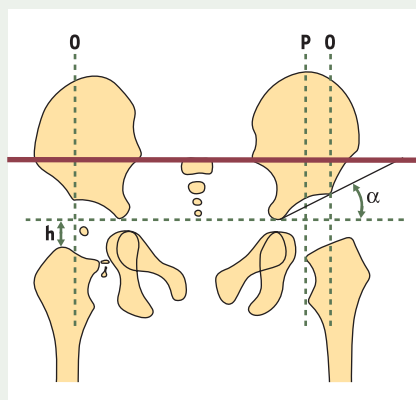
Un gène qui vient de loin

Pourtant, la recherche du locus fut laborieuse, en raison de plusieurs cas de CdLS avec remaniements chromosomiques, en particulier sur le bras long du chromosome 3. Ce n'est donc que tout récemment que le locus a été trouvé, en 5p13, et le gène identifié [2, 3]. Appelé *NIPBL* (*nipped-B like*), il code pour une protéine qui a été baptisée delangine. Chez la drosophile, le gène *Nipped-B* est un régulateur majeur de la voie Notch et des gènes *Cut* et *Ultrabithorax*. La protéine codée par *Nipped-B* appartient à la famille des adhérences chromosomiques qui, en modifiant l'architecture, facilite à longue distance les interactions entre les promoteurs et les séquences stimulatrices. *Ubx* réprime le gène *Dll* (*distal-less*) indispensable au développement des membres. Il est donc possible que les troubles du développement des membres dans le CdLS soient en relation avec une anomalie de régulation des gènes *DLX* (homologues de *Dll* de la drosophile chez les mammifères). Grâce à une recherche *in silico*, des homologues de *NIPBL* ont été retrouvés dans de nombreuses espèces, en particulier dans les levures où ils appartiennent à la famille des *Scc2* intervenant dans la cohésion des chromatides sœurs. Une étude récente vient de démontrer le double rôle de *Nipped-B* chez la drosophile: il intervient à la fois en maintenant la cohésion des chromatides sœurs et en facilitant l'activation à distance du gène *Cut* [4].

Le type de mutations observées chez les sujets atteints de CdLS semble avoir pour conséquence la production d'une protéine tronquée, ou la perte de celle-ci. La maladie est donc due à une haplo-insuffisance¹. L'observation d'un enfant porteur d'une grande délétion de la

GLOSSAIRE

Angles acétabulaires. La radiographie du bassin permet de calculer les angles (α) formés par l'orientation des cavités cotyloïdes par rapport à l'horizontale (voir schéma ci-



dessous).

Dysostose spondylocostale. Syndrome malformatif pouvant relever de plusieurs origines génétiques avec anomalies des vertèbres (hémivertèbres, blocs vertébraux) associées à des malformations des côtes.

Ectromélie. Hypoplasie ou agénésie d'une partie d'un membre, ou de l'ensemble d'un ou de plusieurs membres.

Haplo-insuffisance. Absence d'une des deux copies d'un gène.

Hirsutisme. Excès de pilosité, en particulier dans des zones habituellement glabres.

Phocomélie. Forme extrême d'ectromélie avec agénésie des membres supérieurs et inférieurs, les mains et les pieds semblant s'insérer directement sur le tronc.

Séparation prématurée des chromatides sœurs. Dans la cellule, au cours de la mitose, les deux chromatides sœurs se séparent de façon prématurée avant la télophase au niveau du centromère.

Syndrôme d'Alagille. Maladie génétique transmise en dominance, avec dysplasie des artères et des canaux hépatiques causée par des mutations du gène *Jagged-1* (signifiant « dentelé ») découvert chez la drosophile en 1995 [6].

Syndrôme de Roberts. Syndrome malformatif congénital caractérisé principalement par une hypoplasie des membres associée à une fente labiale ou labiopalatine, dans lequel on observe une séparation prématurée des centromères.

¹ Voir Glossaire.

région, englobant le gène *NIPBL*, et ayant des manifestations cliniques particulièrement sévères corrobore cette hypothèse. Sur la cinquantaine de cas étudiés, 50% environ sont porteurs d'une mutation. Il est encore trop tôt pour dire s'il existe une hétérogénéité génétique ou si certaines mutations dans le gène *NIPBL* n'ont pu être mises en évidence.

Comme il existe une ressemblance clinique entre le syndrome de Roberts¹ (OMIM 268300) et le CdLS, les auteurs [2] ont eu l'idée de rechercher dans les cellules des patients atteints de CdLS une séparation prématurée des chromatides sœurs¹ (SCP): l'examen des mitoses en bandes C s'est révélé négatif. Toutefois, on pouvait peut-être s'y attendre. Le syndrome de Roberts est récessif, et il faudrait donc plutôt étudier un modèle

animal avec invalidation du gène à l'état homozygote pour voir si la perte des deux copies de *Nipbl* entraîne une SCP.

Que le gène *NIPBL* soit en cause dans le CdLS, maladie multisystémique, apparaît parfaitement logique. D'autres gènes impliqués dans la voie Notch [5] sont responsables de maladies humaines, comme *JAG1* dans le syndrome d'Alagille¹ (→) ou *DLL3* dans la dysostose spondylocostale¹ (→). Cette découverte, bien que tardive, devrait permettre de comprendre le rôle de la delangine au cours du développement embryonnaire et d'enrichir les connaissances de la voie de signalisation Notch chez l'homme. ♦

Cornelia de Lange syndrome

(→) m/s
1997, n°2,
p. 1481

(→) m/s
2000, n°8-9,
p. 1000

RÉFÉRENCES

1. Opitz JM. The Brachmann-de Lange syndrome. *Am J Med Genet* 1985; 22: 89-102.
2. Tonkin ET, Wang TJ, Lisgo S, et al. *NIPBL*, encoding a homolog of fungal Scc2-type sister chromatid cohesion proteins and fly Nipped-B is mutated in Cornelia de Lange syndrome. *Nat Genet* 2004; 36: 631-5.
3. Krantz ID, McCallum J, DeScipio C, et al. Cornelia de Lange syndrome is caused by mutations in *NIPBL*, the human homolog of *Drosophila melanogaster* Nipped-B. *Nat Genet* 2004; 36: 636-41.
4. Rollins RA, Korom M, Aulner N, et al. *Drosophila* Nipped-B protein supports sister chromatid cohesion and opposes the stromalin/Scc3 cohesion factor to facilitate long-range activation of the cut gene *Mol Cell Biol* 2004; 24: 3100-11.
5. Schweisguth F. Fonctions et régulation de l'activité de signalisation du récepteur Notch. *Med Sci (Paris)* 2000; 16: 186-91.
6. Lindell CE, Shawber CJ, Boulter J, Weinmaster G. Jagged: a mammalian ligand that activates Notch1. *Cell* 1995; 80: 909-17.

NOUVELLE

Une nouvelle cause de maladie génétique : l'inactivation d'un gène par un transcrit d'ARN antisens

Dominique Labie

> Parce que les globules rouges étaient facilement accessibles, les désordres génétiques de l'hémoglobine ont été souvent les modèles exemplaires de mutations, retrouvées ultérieurement dans d'autres gènes. On a ainsi décrit différents types de mutations au niveau des régions codantes ou de leur environnement immédiat, moins fréquemment des délétions impliquant des zones régulatrices majeures situées à distance des gènes qu'elles contrôlent. Quelques cas sont, cependant, toujours restés inexplicables pour lesquels était formulée l'hypothèse d'un effet de position, l'expression d'un gène pouvant être profondément modifiée par son déplacement dans une configuration chromatiniennne «dévavo-

nable» [1, 2]. L'existence de séquences modifiées en *cis*, potentiellement à l'origine de modifications épigénétiques (localisation nucléaire, temps de réplication, profil de méthylation de l'ADN...), et donc de l'inactivation d'un gène, n'avait jusqu'à présent pas été démontrée.

L'équipe d'hématologie moléculaire de D.R. Higgs (*John Radcliffe Hospital*, Oxford, Royaume-Uni) a présenté en 2000 un cas d' α -thalassémie qui ne s'expliquait pas complètement par les mécanismes connus [3]. Chez un sujet d'origine polonaise, les auteurs avaient identifié une délétion d'environ 18 kb, englobant, au niveau du locus α , le gène $\alpha 1$ (*HBA1*) et le gène θ (*HBQ1*), mais

Département de génétique, développement et pathologie moléculaire, Institut Cochin, 24, rue du Faubourg Saint Jacques, 75014 Paris, France. labie@cochin.inserm.fr

respectant le gène $\alpha 2$ (*HBA2*) et la zone régulatrice majeure située en amont, délétion qu'ils ont intitulée (α -^{ZF}) d'après les initiales du patient (*Figure 1*). Le phénotype hématologique $\alpha\alpha/\alpha$ -^{ZF} était cependant nette-

ment plus sévère que ce qu'on attendait d'un sujet exprimant trois gènes α sur quatre. Le chromosome porteur de la délétion a été isolé et analysé en cellules lymphoblastoïdes après hybridation interspécifique avec un chromosome murin. On a alors constaté l'absence complète d'expression d'ARNm humain. Le gène *HBA2* intact - dont les séquences régulatrices étaient présentes - n'était pas exprimé. La question posée était donc le mode par lequel la délétion inactivait ce deuxième gène α . On n'a pu mettre en évidence ni la délétion d'un élément de régulation positive, ni en