

Information presse

Syndrome de Silver-Russel : une anomalie épigénétique en cause dans plus de 50% des cas

Les retards de croissance intra-utérins (RCIU) sont impliqués dans les retards de taille et un risque de complications cardiovasculaires à l'âge adulte. Le syndrome de Silver-Russell fait partie des RCIU les plus sévères. Il associe au RCIU, une croissance postnatale très altérée et différentes anomalies, parmi lesquelles une dysmorphie faciale et une asymétrie corporelle. Jusqu'à récemment, le mécanisme moléculaire responsable du SRS n'était connu que dans environ 10% des cas. Les travaux publiés ce mois-ci dans la revue *Nature Genetics* par les chercheurs de l'Unité Inserm 515 « Croissance, différenciation et processus tumoraux » et le service d'Explorations Fonctionnelles Endocriniennes de l'Hôpital Armand Trousseau de Paris (APHP), établissent un nouveau mécanisme pathogénique, rendant compte de plus de 50% des cas de SRS. Ces résultats sont accessibles en ligne à l'adresse <http://dx.doi.org/10.1038/ng1629>.

Les retards de croissance intrautérins (RCIU) concernent 2,5 à 5 % des naissances. Outre le handicap de taille, ces RCIU comportent un risque de complications cardiovasculaires et métaboliques à l'âge adulte. Parmi les RCIU les plus sévères, le rare syndrome de Silver-Russell (dont la dénomination internationale est RSS, OMIM 180860) associe au RCIU, une croissance postnatale très altérée et différentes anomalies, parmi lesquelles une dysmorphie faciale et une asymétrie corporelle. Jusqu'à récemment, le mécanisme moléculaire responsable du SRS n'était connu que dans environ 10% des cas avec la mise en évidence d'une unidisomie parentale maternelle (perte de l'allèle paternel et présence de deux allèles maternels) du chromosome 7. Deux régions différentes du chromosome 7 (7p11.2-p13 et 7q31-qter), toutes les deux soumises à empreinte parentale ont été impliquées dans le SRS. L'empreinte parentale est un mécanisme de régulation génique responsable de la non équivalence des deux génomes parentaux.

L'activité fonctionnelle d'un gène soumis à empreinte parentale dépend de son origine parentale et son expression sera monoallélique. Les travaux des chercheurs de l'Inserm, coordonnés par Yves Le Bouc, établissent un nouveau mécanisme pathogénique, rendant compte de plus de 50% des cas de SRS. Il apparaît qu'une anomalie épigénétique est en cause, –c'est-à-dire une anomalie qui ne modifie pas la séquence du gène mais l'organisation chromatinienne, et donc l'accessibilité aux facteurs de régulation génique–, de la région 11p15 du chromosome 11 qui est, elle aussi, soumise à empreinte parentale.

L'anomalie en cause est une déméthylation d'un des deux centres d'empreinte de la région 11p15 contrôlant l'expression différentielle des gènes du domaine télomérique de la région 11p15. Cette anomalie est responsable d'une perte d'empreinte (expression bi-allélique) du gène H19, normalement exprimé à partir de l'allèle maternel et de la perte d'expression du facteur de croissance fœtale, Insulin-Like Growth Factor 2, normalement exprimé à partir de

l'allèle d'origine paternelle. Cette anomalie est l'image en miroir d'un des mécanismes moléculaires du syndrome de Wiedemann-Beckwith responsable d'une croissance fœtale et postnatale excessive et comportant aussi une asymétrie corporelle.

Ces travaux contribuent largement à la compréhension de la physiopathologie du SRS et illustrent le rôle fondamental de l'empreinte parentale, et de manière plus générale de la régulation épigénétique, et son implication croissante en pathologie humaine.

➤ **Pour en savoir plus**

Source

“Epimutation of the telomeric imprinting center region on chromosome 11p15 in Silver-Russell syndrome”.

1Christine Gicquel, 1Sylvie Rossignol, 1Sylvie Cabrol, 1Muriel Houang, 1Virginie Steunou, 2Véronique Barbu, 1Fabienne Danton, 1Nathalie Thibaud, 3Martine Le Merrer, 4Lydie Burglen, 5Anne-Marie Bertrand, 1Irène Netchine, 1Yves Le Bouc

1Laboratoire d'Explorations Fonctionnelles Endocriniennes, Unité Inserm 515 et UPMC Paris 6, Hôpital Armand Trousseau, AP-HP, 26 avenue Arnold Netter, 75012 Paris

2 Unité Inserm 680, Faculté Saint-Antoine, 27 rue Chaligny 75012, Paris

3 Département de Génétique, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris

4 Unité de Génétique, Hôpital Armand Trousseau, 26 avenue Arnold Netter, 75012 Paris

5 Service d'Endocrinologie Pédiatrique, Hôpital de Besançon, 2 Place Saint-Jacques, 25030 Besançon; France.

Nature genetics

Accessible à l'adresse <http://dx.doi.org/10.1038/ng1629>

Contacts chercheurs

Yves Lebouc

Directeur Unité Inserm 513

« Croissance, différenciation et processus tumoraux »

Tel : 01 49 28 46 28/30

Mèl : Yves.le-Bouc@st-antoine.inserm.fr

Christine Gicquel

Unité Inserm 513

« Croissance, différenciation et processus tumoraux »

Tel : 01 44 73 64 47

Mèl : christine.gicquel@trs.aphp.fr