

## Etude : Corrélation génotype -phénotype

Le syndrome de Smith-Magenis (SMS) associe un retard psychomoteur avec des troubles du comportement caractéristiques incluant des troubles du sommeil, et des particularités du visage. Ce syndrome caractérisé en 1986 est associé à une délétion (une perte) chromosomique interstitielle de 3,7 Mb (millions de paires de base) en **17p11.2** (sur le bras court d'un des deux chromosomes 17). Une région critique de 1 Mb a été identifiée contenant 20 gènes exprimés.

La perte d'un exemplaire de l'un d'entre eux, **RAI1** (identifié en 2003), semble être responsable des troubles comportementaux ainsi que des caractéristiques craniofaciales et ORL retrouvés dans le SMS avec délétion chromosomique. Grâce à une puce ADN couvrant les 22 Mb du bras court du chromosome 17, nous avons pu mesurer les délétions connues de 30 patients atteints du syndrome de Smith-Magenis avec une résolution moyenne de 300 kb (300 000 paires de base). Trois de ces patients présentaient une délétion plus large, les données de la littérature estiment autour 10% les SMS avec délétion plus large. La corrélation génotype-phénotype (entre les données cliniques et biologiques) a montré que 2 de ces 3 patients présentaient une fente palatine, alors qu'aucun des patients avec une délétion de taille classique (90% des cas) ne présentait de fente palatine. Deux des premiers patients décrits par Smith et Magenis présentaient une fente palatine, l'un des deux présentait une délétion cytogénétiquement plus large que la délétion classique.

A ce jour les études de corrélation génotype-phénotype des patients présentant une délétion inférieure à 1.5 ou supérieure à 9 Mb n'ont pas mis en évidence de variation dans la sévérité du phénotype. La fréquence des fentes palatines dans le SMS peut également être estimée autour de 10% d'après les données de la littérature. La plus petite zone commune des 2 patients SMS présentant une fente palatine est comprise entre 600 kb et 1.6 Mb ce qui donne de 8 à 17 gènes candidats à la jonction 17p11.2-17p12. Une étude de liaison dans une famille présentant un syndrome de van der Woude familial (fente palatine) suggèrent qu'un gène en 17p11.2-11.1 puisse avoir une coresponsabilité en association au gène VWS en 1q32-41 dans la survenue de fentes palatines.

Parmi les gènes candidats, UBB intervient dans la modification de protéines cellulaires par liaison covalente d'ubiquitine et est impliqué dans la progression du cycle cellulaire et la transduction du signal. Il est exprimé fortement durant l'embryogénèse et la perte d'une copie de ce gène semble pouvoir être impliqué dans la survenue de fente palatine.

Dr Joris Andrieux  
Laboratoire de Génétique Médicale  
Hôpital Jeanne de Flandre  
CHRU de Lille