

SYNDROME DE WILLIAMS : ASPECTS GENETIQUES

Dr Nicole Revencu
Centre de Génétique Humaine
Cliniques universitaires Saint-Luc, UCL, Bruxelles

Le syndrome de Williams ou syndrome de Williams-Beuren est une affection génétique rare avec une incidence (nombre de nouveaux cas par an) d'environ 1/10.000. Environ 10 à 12 enfants avec un syndrome de Williams naissent donc en Belgique chaque année. Le syndrome se caractérise principalement par des traits particuliers au niveau du visage, un retard psychomoteur, une atteinte cardio-vasculaire, un profil cognitif et comportemental spécifique, une atteinte endocrinienne. D'autres problèmes peuvent être localisés au niveau des reins, de l'audition, de la vision, du squelette, etc. Le syndrome est causé par l'absence (délétion) d'une toute petite partie de matériel génétique sur le bras long du chromosome 7. Cette délétion est trop petite pour être vue au microscope (analyse des chromosomes ; caryotype ; Figure 1), raison pour laquelle on dit que le syndrome de Williams est un syndrome microdélétionnel.

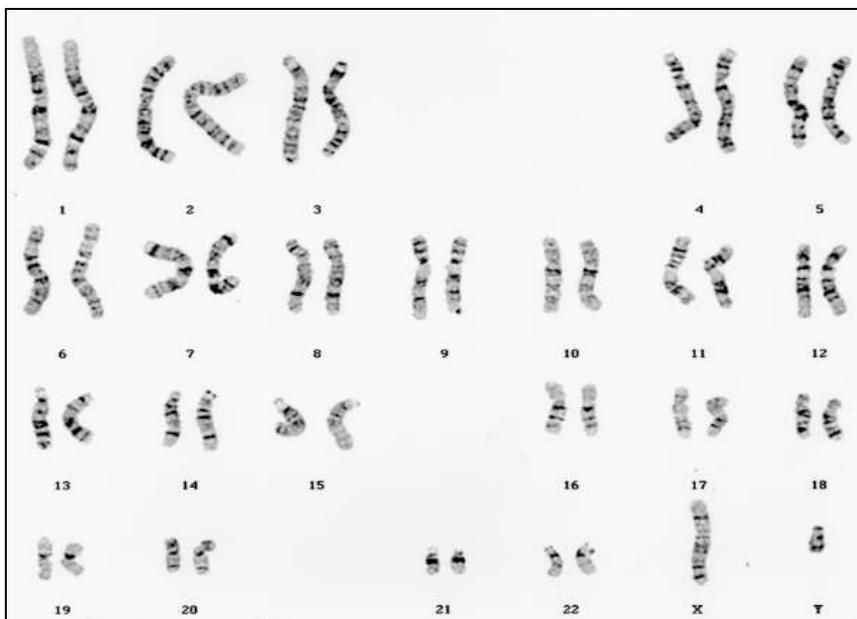


Figure 1 : analyse des chromosomes – caryotype normal de sexe masculin

Le diagnostic nécessite donc une reconnaissance clinique suivie d'un test ciblé. La reconnaissance clinique n'est pas toujours facile car il s'agit d'une affection rare avec une certaine variabilité clinique entre les patients. Le diagnostic de certitude est posé

par la recherche de la délétion par : FISH (fluorescence in situ hybridization ; Figure 2), MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification), caryotype moléculaire, ...
. Le diagnostic nécessite une prise de sang.

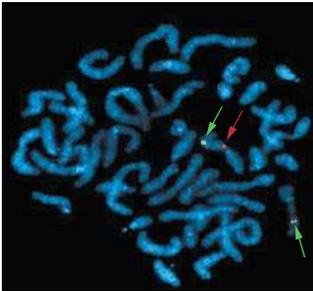


Figure 2 : Diagnostic de syndrome de Williams par FISH. Sonde verte – sonde contrôle pour repérer le chromosome 7 (2 spots) ; sonde rouge – région Williams (1 spot)
(*Pober BR : N Engl J Med. 2010 Jan 21;362(3):239-52*)

Le syndrome de Williams est le plus souvent sporadique, ce qui signifie qu'il est présent chez l'enfant, mais n'a pas été transmis ni par la mère ni par le père. Quelques rares cas familiaux ont été, néanmoins, décrits. Par contre, pour une personne atteinte le risque de transmettre l'affection à la descendance est de 50%. La délétion peut se situer aussi bien sur le chromosome 7 transmis par la mère, que sur le chromosome 7 transmis par le père.

A l'heure actuelle on estime le nombre de gènes délétés à environ 28 (Tableau 1). Ceci signifie que les patients avec un syndrome de Williams ont une seule copie de ces gènes (sur le chromosome 7 normal). Il est bien connu que pour toute une série de gènes une seule copie fonctionnelle est compatible avec une vie normale. Certains gènes inclus dans la délétion n'ont peut-être aucun impact clinique. Chez un faible pourcentage de patients la délétion est plus petite ou plus grande et contient donc moins ou plus de gènes.

Position Chr. 7 in Kb,	LCR block	Genes	Strand	Type	Ampl. qPCR	STS marker
5'						
71.936		<i>TYW1B</i>	-	unknown	71.642	
71.938		<i>SBDSP</i>	+	non-coding		D7S2749
71.977		<i>WBSCR19</i>	-	non-coding		
71.988		<i>POM121</i>	+	coding	72.004	D7S789
72.063	C cen	<i>NSUN5C</i>	-	coding?		
72.078		<i>TRIM74</i>	-	coding		D7S1778
72.078		<i>FKBP6-like</i>	+	non-coding		
72.114		<i>STAG3L3</i>	-	non-coding	72.099	D7S489C
72.115		<i>PMS2L</i>	+	non-coding		
72.138	A cen	<i>WBSCR19</i>	-	non-coding		
72.146		<i>PMS2L</i>	+	non-coding		
72.164		<i>WBSCR19</i>	-	non-coding		
72.207		<i>GTF2IP</i>	+	non-coding		
72.273	B cen	<i>NCF1B</i>	+	non-coding		
72.324		<i>GTF2IRD2P</i>	-	non-coding		
72.347		<i>POM121B</i>	+	non-coding		
72.361	C mid	<i>NSUN5</i>	-	coding		
72.380		<i>TRIM50</i>	-	coding	72.366	D7S1778
72.380		<i>FKBP6</i>	+	coding		
72.486		<i>FZD9</i>	+			D7S489B
72.575		<i>BAZ1B</i>	+		72.496	D7S2024
72.610		<i>BCL7B</i>	-			
72.631		<i>TBL2</i>	-			
72.677		<i>MLXIPL</i>	-			D7S1624
72.720		<i>VPS37D</i>	+			
72.736		<i>DNAJC30</i>	-			
72.736		<i>WBSCR22</i>	+			
72.772		<i>STX1A</i>	-			
72.791		<i>ABHD11</i>	-			
72.823		<i>CLDN3</i>	-	coding	72.874	
72.883		<i>CLDN4</i>	+			
72.795		<i>WBSCR27</i>	+			D7S613
72.913		<i>WBSCR28</i>	+			
73.080		<i>ELN</i>	+		73.091	
73.136		<i>LIMK1</i>	+			
73.227		<i>EIF4H</i>	+			D7S613
73.262		<i>LAT2</i>	+			D7S489
73.307		<i>RFC2</i>	-		73.307	
73.342		<i>CLIP2</i>	+			
73.506		<i>GTF2IRD1</i>	+			D7S2472
73.585		<i>WBSCR23</i>	+	unknown		
73.710		<i>GTF2I</i>	+	coding	73.774	D7S1870
73.826	B mid	<i>NCF1</i>	+	coding		
73.906		<i>GTF2IRD2</i>	-	coding	73.928	
73.945		<i>STAG3L2</i>	-	non-coding		D7S489A
73.945	A mid	<i>PMS2L5</i>	+	non-coding		
73.976		<i>GATS-L</i>	+	non-coding		
74.128		<i>WBSCR16</i>	+	coding	74.119	
74.146		<i>GTF2IRD2B</i>	+	coding		
74.226	B tel	<i>NCF1C</i>	-	non-coding		
74.291		<i>GTF2IP1</i>	-	non-coding		

Common deletion size of 1.5 Mb with variable breakpoints within the LCR block B

Deletion size of 1.8 Mb with variable breakpoints within the LCR block A (~ 5% of WBS patients)

Tableau 1. Gènes inclus dans la délétion (Schubert C. *Cell Mol Life Sci.* 2009 Apr;66(7):1178-97)

La caractérisation des gènes inclus dans la délétion est importante pour la compréhension des mécanismes de l'affection, une corrélation avec la clinique et le développement des traitements ciblés. Le gène le plus étudié est le gène de l'élastine (ELN ; Tableau 2). Ce gène joue un rôle important dans le tissu de soutien (tissu conjonctif) et il est responsable de l'atteinte vasculaire et probablement du risque augmenté d'hernie inguinale et de vieillissement précoce observé chez les patients avec un syndrome de Williams.

Le rôle des autres gènes est déduit soit sur base des symptômes des patients avec une délétion plus petite soit sur base des études réalisées chez les animaux (souris). Il a été proposé que :

- *BAZ1B* pourrait contribuer à l'hypercalcémie
- *STX1A* pourrait jouer un rôle dans l'intolérance glucidique qui peut apparaître avec l'âge

- *LIMK1* semble intervenir dans les anomalies de repère dans l'espace, mais cette hypothèse est controversée à l'heure actuelle
- *CLIP2* pourrait jouer un rôle dans le développement moteur et cognitif
- *GTF2IRD1* et *GTF2I* semblent jouer un rôle dans le développement dentaire, développement de la face, le comportement et le déficit cognitif

Table 2. Human Genes That Are Hemizygous in Patients with Williams–Beuren Syndrome with a Putative Effect on Phenotype.*

Hemizygous Gene and Putative Effect	Likelihood of Effect	Data Sources†
FZD9 Osteopenia	Possible	Mouse models
BAZ1B Hypercalcemia, intracardiac malformations	Possible	Mouse models
STX1A Impaired glucose tolerance	Possible	Mouse models, other human populations
ELN Arteriopathy with vascular stenoses, hypertension, vascular smooth-muscle-cell overgrowth Soft skin with premature aging, hoarse voice, inguinal hernias Facial dysmorphology	Definite Probable Possible	Mouse models, other human populations, and atypical deletions Other human populations Other human populations
LIMK1 Impaired visuospatial abilities	Possible	Mouse models, atypical deletions
CLIP2 Impaired visuospatial and motor abilities	Possible	Mouse models, atypical deletions
GTF2I family, including GTF2IRD1 Craniofacial abnormalities, dental abnormalities, growth retardation, behavioral abnormalities, intellectual disability, WBS cognitive profile, decreased retinal thickness, impaired visual responses	Possible	Mouse models, atypical deletions
NCF1 Reduced risk of hypertension	Possible	Fine mapping of WBSCR

Tableau 2 : Gènes actuellement impliqués dans le phénotype associé au syndrome de Williams.

(Pober BR, N Engl J Med. 2010 Jan 21;362(3):239-52)

Références :

1. Williams-Beuren syndrome. Pober BR, N Engl J Med. 2010 Jan 21;362(3):239-52
2. The genomic basis of the Williams-Beuren syndrome. Schubert C. Cell Mol Life Sci. 2009 Apr;66(7):1178-97.