

Paris, le 26 août 2011

Information presse

Une signature moléculaire de la déficience intellectuelle

La déficience intellectuelle (DI) est un handicap fréquent qui concerne près de 3 % de la population générale mais dont les causes sont encore peu connues. Aujourd'hui, les équipes de Laurence Colleaux de l'unité de recherche "génétique et épigénétique des maladies métaboliques, neurosensorielles et du développement"¹ et de Jean Marc Egly de l'"Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire"² ont identifié une mutation sur un gène impliqué dans la transcription de l'ADN en ARN messager, 1^{ère} étape d'un processus complexe aboutissant à la synthèse des protéines. Cette mutation bouleverse l'expression de gènes essentiels à la plasticité cérébrale, l'ensemble des mécanismes par lesquels le cerveau modifie l'organisation de ses réseaux de neurones en fonction des expériences vécues. Selon l'étude, l'anomalie de ces gènes, dits "précoces", serait une des "signatures moléculaires" de la déficience intellectuelle. Ces résultats sont publiés dans la revue [Science](#) datée du 26 août.

La déficience intellectuelle (DI) est définie comme un « fonctionnement intellectuel général inférieur à la moyenne, qui s'accompagne de limitations significatives du fonctionnement adaptatif ». Parmi les DI, les formes dites "non syndromiques" sont caractérisées par une diminution isolée et non progressive des performances intellectuelles. Les chercheurs se sont penchés sur ces formes de déficits car les gènes responsables participent directement aux processus liés aux fonctions cognitives : mémorisation, apprentissage, comportement, etc.

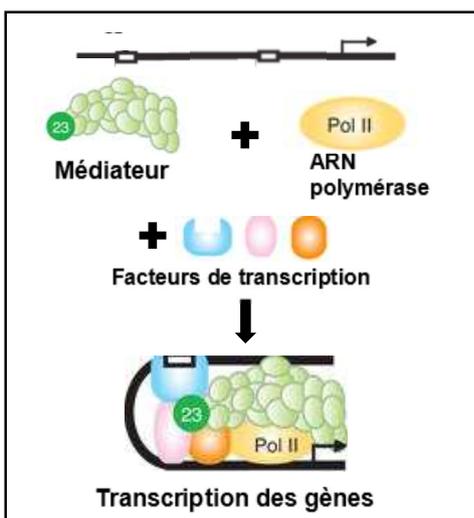


Figure 1 : Rôle du complexe Médiateur dans la transcription des gènes © Inserm

Les équipes de recherche de Laurence Colleaux et Jean Marc Egly, ont identifié une mutation du gène *MED23* qui est liée à une DI isolée. *MED23* code une des sous-unités d'un large complexe multiprotéique : le Médiateur (MED, cf. Figure 1). Ce complexe est connu pour son rôle dans une étape clé de la régulation de l'expression des gènes : la transcription. Il permet aux facteurs de transcription spécifiques d'un gène de s'assembler pour interagir avec l'ARN polymérase, l'enzyme clé de cette étape.

¹ Unité 781 Inserm - Université Paris Descartes - Hôpital Necker-Enfants Malades – Fondation Imagine

² Unité 964 Inserm – CNRS – Université de Strasbourg

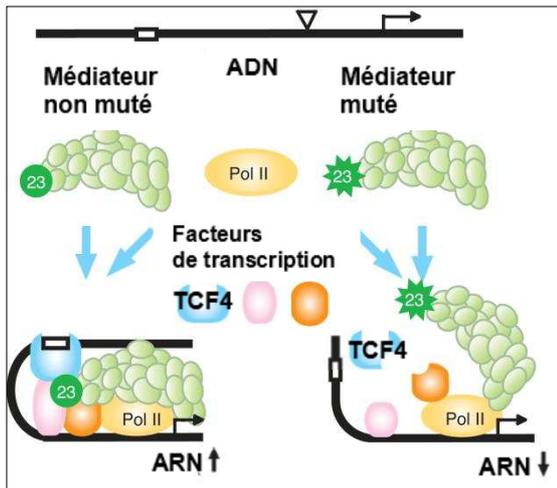


Figure 2 : Dans le cas du gène JUN, la protéine MED23 mutée ne permet plus l'assemblage nécessaire à la transcription ©Inserm

Au cours de ces travaux, les chercheurs ont démontré que les cellules de patients atteints de DI présentent un défaut d'expression de certains gènes parmi lesquels les gènes "précoces" *JUN* et *FOS*. Ces derniers sont impliqués dans l'expression d'une cascade de gènes liés à diverses fonctions cellulaires, notamment au niveau du système nerveux central. Leur activation rapide et transitoire est une étape clé dans le développement et la plasticité cérébrale.

La mutation identifiée conduit à la synthèse d'une protéine MED23 modifiée devenue incapable d'interagir correctement avec les facteurs spécifiques des deux gènes considérés. Par exemple, dans le cas du gène *JUN*, l'assemblage permettant la transcription est défectueux suite à un mauvais contact entre la protéine MED23 mutée et le facteur TCF4 (en bleu cf. Figure 2).

"L'étude de patients DI porteurs de mutations modifiant d'autres protéines impliquées dans la transcription, suggère que cette anomalie d'expression des gènes "précoces" puisse être une "signature moléculaire" de ce trouble", explique Laurence Colleaux. Ces résultats apportent donc un nouvel argument en faveur du rôle majeur des anomalies de l'expression génique dans la recherche des causes de déficiences intellectuelles.

La déficience intellectuelle en chiffres

3 % de la population générale concernée

Entre **6 000 et 8 500** naissances avec un handicap mental par an.

Si **20 %** des DI peuvent être attribuées à des facteurs environnementaux, **40 %** à des causes génétiques connues, les causes de la maladie restent inconnues dans près de la moitié des cas.

Sources

[MED23 Mediator subunit links intellectual disability to dysregulation of immediate early gene expression](#)

Satoru Hashimoto,^{1*} Sarah Boissel,^{2*} Mohammed Zarhrate,² Marlène Rio,²

Arnold Munnich,² Jean-Marc Egly,¹ Laurence Colleaux²

1) Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, CNRS/INSERM–Université de Strasbourg, BP 163, 67404 Illkirch Cedex, C. U. Strasbourg, France.

2) Unité Inserm 781 and Département de Génétique, Fondation IMAGINE, Université Paris Descartes, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris 75015, France.

*These authors contributed equally to this work.

Science, 26 août 2011 <http://dx.doi.org/10.1126/science.1206638>

Contact chercheur

[Laurence Colleaux](#) Phd

U781 "Génétique et épigénétique des maladies métaboliques, neurosensorielles et du développement" (Inserm-Université Paris Descartes-Hôpital Necker-Enfants Malades-Fondation Imagine) 01 44 49 51 52/01 44 49 49 56

[Jean-Marc Egly](#)

Unité mixte "Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire" (Inserm – CNRS – Université de Strasbourg) 06 73 98 19 38

Contact presse

Juliette Hardy / 01 44 23 60 98 / presse@inserm.fr