



# Retards mentaux liés au chromosome X

## Jamel Chelly

J. Chelly : Laboratoire de génétique et physiopathologie des retards mentaux, Inserm U. 129, ICGM, CHU Cochin, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

► Grâce à des efforts concertés entre cliniciens, généticiens et biologistes, les bases génétiques et moléculaires des retards mentaux liés au chromosome X commencent à être élucidées. Outre les retombées et les perspectives médico-sociales, ces progrès très significatifs offrent la possibilité d'étudier les bases cellulaires de certaines formes de retards mentaux non spécifiques et de les conceptualiser. En effet, sur la base des données actuelles, il est raisonnable de penser que les déficits cognitifs associés aux dysfonctionnements de certains gènes seraient dus à des perturbations de l'organisation du cytosquelette cellulaire. En effet, le rôle crucial du cytosquelette dans la croissance des neurites ainsi que dans la plasticité synaptique et neuronale est devenu une donnée incontestable. ◀

**L**e retard mental est défini par l'Association Américaine de Psychiatrie [1], comme « un fonctionnement intellectuel général significativement inférieur à la moyenne, qui s'accompagne de limitations significatives du fonctionnement adaptatif dans les secteurs d'aptitude, tels que la communication, l'autonomie, l'apprentissage scolaire, la vie sociale, la responsabilité individuelle, le travail, le loisir, la santé et la sécurité. Le tout doit survenir avant l'âge de 18 ans ». Le fonctionnement intellectuel global est défini par le quotient intellectuel (QI) : 100 étant la moyenne générale du QI et 15 la valeur d'une déviation standard (DS), le retard mental est défini par un QI < 70, soit la valeur moyenne minorée de 2DS. Le diagnostic d'un retard mental et sa sévérité sont donc appréciés de manière approximative par la mesure des performances intellectuelles grâce à des tests psychométriques standardisés, dont le résultat est exprimé par le quotient intellectuel. Le fonctionnement adaptatif fait référence à la façon dont l'individu fait effectivement face aux exigences de la vie courante et à sa capacité à atteindre le degré d'autonomie personnelle attendu selon son âge, son contexte socioculturel et son environnement.

En d'autres termes, le fonctionnement adaptatif est relatif à « l'intelligence pratique » de l'individu. Ces définitions masquent en réalité des difficultés majeures d'interprétation sur le plan diagnostique et nosologique. Elles dissimulent également une méconnaissance des bases moléculaires et cellulaires ainsi que des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la majorité des formes des retards mentaux d'origine génétique. En effet, dans la pratique médicale courante, lorsqu'une cause évidente n'est pas identifiée par l'anamnèse ou l'examen clinique, le diagnostic étiologique d'un retard mental devient un art d'une grande complexité qui requiert souvent la collaboration de neuro-pédiatres, généticiens cliniciens, cytogénéticiens et biologistes moléculaires. Malgré une approche diagnostique multidisciplinaire, la majorité des retards mentaux légers (définis par un QI entre 50 et 70) et un quart des retards mentaux sévères (QI < 50) restent inexpliqués, et le conseil génétique est alors particulièrement délicat. Le problème est d'autant plus sérieux que l'incidence de ces formes de retards mentaux est très élevée (voir *figure 1* et *Tableau I*). Diverses études épidémiologiques ont montré que la fréquence de ces retards mentaux inexpliqués est plus grande

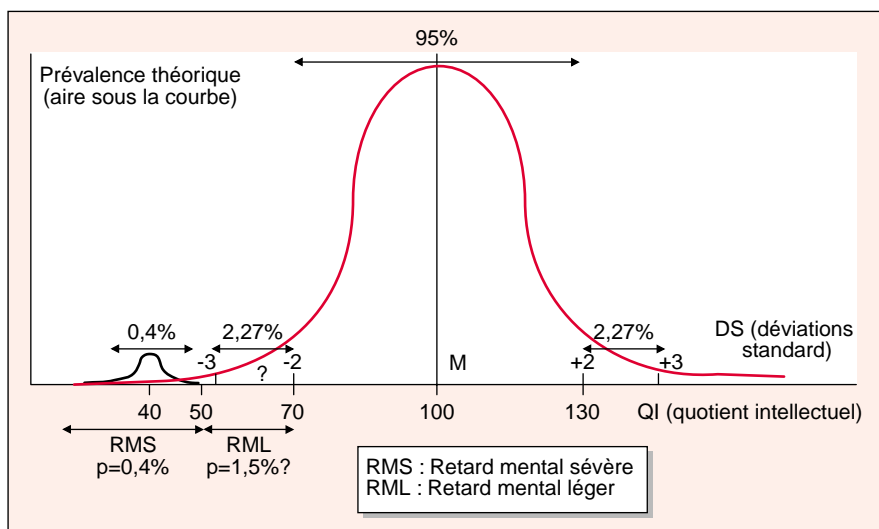


Figure 1. **Prévalence des retards mentaux.** La prévalence des retards mentaux est difficile à évaluer, son estimation dépendant en général de la qualité et de l'organisation des systèmes de santé. Si l'on admet que la distribution du QI dans la population générale suit une courbe « gaussienne », la moyenne étant 100, les sujets ayant un QI < 70 devraient représenter 2,5 % de la population. Suivant le même raisonnement, la prévalence des retards mentaux sévères (RMS) (QI < -3DS, soit QI < 50-55), serait théoriquement de 0,23%, soit 2,3 pour 1 000. Or, toutes les études épidémiologiques convergent vers une prévalence des RMS plus élevée, entre 3 et 4 pour 1 000 [32, 33]. Cet excès de sujets ayant un QI < 50 par rapport au taux théorique attendu a suggéré que la distribution des QI suivait en fait une courbe bimodale. Les retards mentaux liés à l'X (RMLX) proprement dits, que l'on peut définir par un retard mental fixé, sans régression psychomotrice, touchent exclusivement les garçons (hérédité récessive), et affectent aussi, plus modérément, les filles vectrices (hérédité dominante). Dans ce groupe, on distingue les retards mentaux spécifiques (MRXS) et les retards non spécifiques (MRX). En utilisant des extrapolations fondées sur le déséquilibre des fréquences des retards mentaux entre garçons et filles, Herbst et Miller [34] ont estimé la fréquence des RMLX à environ 1,8 pour 1 000 garçons. Cette étude, qui s'appuie sur le sex ratio des retards mentaux, ne tient pas compte des nombreux retards mentaux semi-dominants liés à l'X, dans lesquels les filles vectrices sont elles-mêmes déficientes, comme dans le syndrome de l'X fragile dont la prévalence est de l'ordre de 1/5 000 garçons [35]. Cependant, toutes ces données épidémiologiques suggèrent que les RMLX sont au moins aussi fréquents que la trisomie 21, dont l'incidence oscille entre 0,9 et 1,4/1 000 naissances.

chez les garçons que chez les filles, le sex ratio variant de 1,3 à 1,9 selon les séries. Il est actuellement admis que ce déséquilibre est lié à la présence de gènes localisés sur le chromosome X, qui seraient responsables de 25 % à 50 % des retards mentaux inexplicés. L'incidence des retards mentaux liés à l'X (RMLX) serait de l'ordre de 1,8/1 000 naissances masculines (voir légende de la figure 1).

### Données génétiques sur les RMLX

Les études cliniques et génétiques ont montré que les RMLX représentent en

fait un groupe de maladies extrêmement hétérogènes que l'on peut subdiviser en deux grands groupes : les retards mentaux spécifiques (MRXS), qui associent un retard mental et des anomalies morphologiques, viscérales ou biochimiques caractéristiques ; et les retards mentaux non spécifiques (MRX), plus fréquents que les MRXS, qui sont définis par un retard mental non progressif isolé, sans autre anomalie clinique. Ces MRX ayant un phénotype non spécifique, il sont répertoriés selon leur localisation génétique, établie par des analyses de liaisons réalisées sur de grandes familles (figure 2).

Dans la dernière compilation publiée, Lubs *et al.* [2] ont répertorié 98 types de RMLX : 42 MRX et 56 MRXS, la plupart liés à des gènes localisés sur des régions plus ou moins larges du chromosome X. Des données plus récentes non publiées font état de plus de 60 familles MRX et de plus de 100 familles MRXS.

### Retards mentaux spécifiques : de nombreux gènes connus

Grâce à des signes cliniques caractéristiques propres à chaque syndrome, des analyses de liaisons génétiques peuvent être effectuées en regroupant les données de plusieurs familles atteintes d'une même maladie. C'est ainsi qu'au cours de ces dernières années, de nombreux gènes responsables de retards mentaux présentant des syndromes ont été identifiés. Le premier d'entre eux, et non des moindres, est responsable du syndrome de l'X fragile, dont la dysmorphie caractéristique a été décrite par Martin Bell dès 1943. Plus tard, une fragilité du chromosome X a été rapportée par Harvey puis par Sutherland [3]. C'est l'équipe de Jean-Louis Mandel à Strasbourg qui découvrit le mécanisme original de mutation par amplification du triplet CCG [4], associée à une inactivation du gène *FMR-1* (*fragile X mental retardation-1*). Outre la mise en évidence de ce mécanisme de mutation fascinant, le premier d'une série de mutations « dynamiques » impliquées en pathologie humaine, l'étude de ce gène a révélé que certaines femmes atteintes de retard mental sont vectrices hétérozygotes, permettant d'élargir aux filles le champ des retards mentaux liés à l'X, jusque-là réservé aux seuls garçons. Depuis la découverte du gène *FMR-1*, plusieurs autres gènes impliqués dans des MRXS ont été identifiés. Les principaux syndromes pour lesquels la molécule défectueuse est désormais connue sont résumés dans le Tableau II [4-13]. L'identification de ces gènes a ouvert de nouvelles perspectives quant à la compréhension des mécanismes pathogéniques impliqués dans de nombreux syndromes cliniques décrits depuis des décennies ; par ailleurs, la nosologie de ces MRXS est peu à peu démantelée par la découverte d'anomalies géniques communes à des entités cliniquement

Tableau I  
ÉTIOLOGIES DES RETARDS MENTAUX SELON DEUX ÉTUDES

Étiologies	RM sévère * (AP/HP, France) N = 470 13-27 ans	RM sévère [36] (Suède) N = 73 10-13 ans	RM léger [36] (Suède) N = 91 10-13 ans
<b>Connue</b>	<b>77 %</b>	<b>82 %</b>	<b>45 %</b>
<i>Anténatale</i>	43 %	55 %	23 %
chromosomique	9 %		
dont trisomie 21			
génétique non chromosomique	6 %		
maladie métabolique			
et/ou familiale			
Total :	15 %	31 %	5 %
malformation cérébrale	10 %		
dont neuroectodermoses			
syndrome polymalformatif	9 %		
(non chromosomique)			
Total :	19 %	12 %	10 %
fœtopathie			
infections, alcool,	9 %	12 %	8 %
pathologie maternelle			
<i>Périnatale</i>	21 %	15 %	18 %
prématurité	8 %		
souffrance à terme	13 %		
infection du SNC,			
anoxo-ischémie (SFA)			
Total :	21 %	15 %	18 %
<i>Postnatale</i>	13 %	12 %	4 %
(infection, traumatisme)			
<b>Inconnue</b>	<b>23 %</b>	<b>18 %</b>	<b>55 %</b>
		<b>1/4 familiaux</b>	<b>1/2 familiaux</b>

\*Boutin AM et al., 1990, non publié.

Un travail très récent de l'équipe de Flint a montré que la prévalence des réarrangements chromosomiques subtiles (telles que les délétions sous-télomériques) est de l'ordre de 2,1/10 000 [37]. SNC: système nerveux central; RM: retard mental.

distinctes, telles le syndrome ATR-X ( $\alpha$ -thalassémie et retard mental) et le Juberg-Marsidi, ou encore l'hydrocéphalie liée à l'X et le MASA (paraplégie spastique avec pouce adductus).

### Retards mentaux non spécifiques de nombreux locus mais seulement sept gènes connus

A la différence des MRXS, les données collectées à partir de familles atteintes de retard mental non spécifique (MRX) ne peuvent pas être « additionnées » pour des études de liaisons génétiques. Ainsi, pour chaque famille, le gène impliqué est localisé de manière indépendante (figure 2).

C'est pourquoi les intervalles génétiques, définis à partir de familles uniques, sont souvent de grande taille et parfois chevauchants, suggérant que certains de ces locus sont liés au même gène. Si l'on tient compte des intervalles génétiques déterminés à partir de 60 familles MRX, pour lesquelles les localisations géniques ont été réalisées par analyses de liaisons génétiques, il pourrait y avoir un minimum de 15 gènes impliqués dans les MRX, dont sept sont actuellement connus (figure 2, Tableau III [14-21]). Le gène *FMR2*, dont l'expression est altérée en cas d'amplification du site fragile FRAXE, est longtemps resté le seul marqueur de retard mental non

spécifique identifié [14]. Les cas de retard mental non spécifique associés à un dysfonctionnement du site FRAXE restent exceptionnels, représentant environ 0,1 % des retards mentaux inexpliqués.

Au cours de ces deux dernières années, six nouveaux gènes dont des mutations sont responsables de retard mental non spécifique ont été identifiés: *oligophrenine 1 OPHN-1* (codant pour une protéine *rhoGAP*), *PAK3*, *RabGDI*, *IL1RAPL*, *TM4SF2* et une protéine de la famille des *Rho-GEF* (figure 2, Tableau III) [14-20]. De manière surprenante, des travaux récents de recherche systématique de mutations de ces gènes ont révélé que

Tableau II

PRINCIPAUX RETARDS MENTAUX SYNDROMIQUES LIÉS À L'X (RMXS)  
DONT LES GÈNES RESPONSABLES ONT ETÉ IDENTIFIÉS

Syndrome	Signes cardinaux	Gène	Fonction protéique	Pathogénie	Références
Aarskog-Scott dysplasie faciogénitale	hypertélorisme, brachydactylie scrotum en châte, petite taille	<i>FGD1</i>	Rho-GEF (règle cdc42) active la voie Ras-MAPkinase	troubles de la croissance cellulaire	[5]
ATR-X	$\alpha$ thalassémie, hypogénitalisme	<i>XH2</i> ou <i>XNP</i>	ADN a hélicase transcription	régulation	[6]
Juberg-Marsidi	petite taille, surdité, microcéphalie		modification de la structure chromatinienne	nombreux gènes	
Coffin-Lowry	{ hypertélorisme, faciès grossier phalanges en baguette, petite taille	<i>Rsk-2</i>	voie Ras-MAPkinase	activateur transcription c-fos, c-jun	[7]
Opitz / G	fente labio-palatine, hypertélorisme anomalies génito-urinaires	<i>MID-1</i>	doigt de Zn (famille B box) régulateur transcriptionnel (?)	Troubles de fusion ligne médiane	[8]
X fragile (FRAXA)	{ faciès allongé, grandes oreilles menton fuyant, macro-orchidie	<i>FMR1</i>	<i>RNA binding protein</i> transport ARNm	anomalies de structure des épines dendritiques ?	[4, 9]
HSAS	{ hydrocéphalie, pouce <i>adductus</i>	L1CAM	molécule d'adhérence	troubles de la migration	[10, 11]
MASA	{ paraplégie spastique, agénésie calleuse				
X-LIS / HLSC	hétérotopies laminaires lissencéphalie, épilepsie	Doublecortine	liaison au cytosquelette	trouble de la migration des neurones	[12]
Lowe	{ cataracte, hypotonie sévère	OCRL-1	transport vésiculaire dans le Golgi	troubles de la migration neuronale	[13]
Syndrome oculo- cérébro-rénal	{ rachitisme vitamino résistant tubulopathie		assemblage cytosquelette	troubles de la différenciation épithéliale	

chacun de ces marqueurs ne peut expliquer que 0,5 % à 1 % des retards mentaux. En outre, aucune mutation n'a été détectée dans plusieurs familles pour lesquelles les intervalles génétiques définis couvrent la position de ces mêmes gènes. Ces résultats suggèrent donc la présence, dans chacun de ces intervalles génétiques, d'au moins un autre gène impliqué dans les retards mentaux non spécifiques. Sur la base de ces nouvelles données, il est vraisemblable que le nombre de gènes impliqués dans les retards mentaux lié à l'X soit, de loin, beaucoup plus important (> 50) que les études de liaison génétique ne l'ont initialement laissé penser. Sur le plan moléculaire, il est intéressant de remarquer que quatre de ces gènes

sont des partenaires de voies de signalisation impliquées dans la régulation de l'organisation du cytosquelette d'actine (figure 4) et que deux d'entre eux sont des effecteurs ou des régulateurs de petites protéines G (voir paragraphe suivant).

**Mécanismes  
physiopathologiques  
impliqués dans les RMXS  
et dans les RMX**

**Fonctions pléiotropes  
et fonctions cellulaires ciblées**

Étant donnée l'extrême complexité de l'ontogenèse et du fonctionnement du système nerveux central, la diversité des gènes potentiellement impliqués

dans les retards mentaux n'est pas une surprise, et l'on est loin de pouvoir comprendre le lien entre la présence d'un gène défectueux et la déficience cognitive observée. Cependant, on distingue plus particulièrement deux grands types de mécanismes physiopathologiques, selon le type de retard mental.

Il semble en effet que dans les retards mentaux présentant des syndromes, les gènes mis en cause participent le plus souvent à des cascades ubiquitaires ayant des effets pléiotropes sur des mécanismes généraux, tels que la régulation transcriptionnelle, pouvant ainsi expliquer l'association de nombreux signes extraneurologiques au retard mental.

En revanche, les produits de gènes

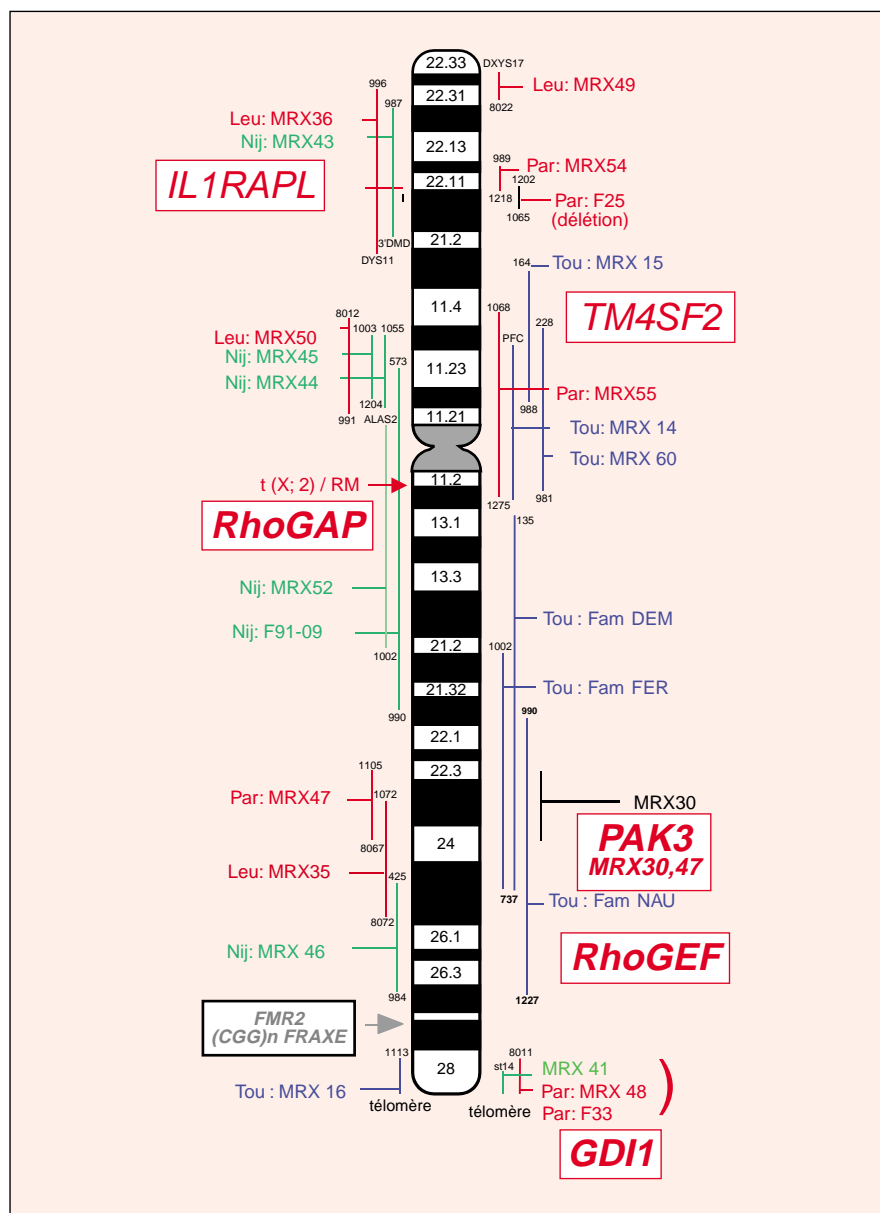


Figure 2. **Retards mentaux non spécifiques liés au chromosome X (MRX).** Les gènes responsables de retard mental sont localisés par analyses de liaisons génétiques effectuées séparément pour chaque famille. Un numéro (MRX 1, 2...) est attribué à chaque famille informative (lodscore > 2). À titre d'exemple, les locus (traits pleins) des 25 familles pour lesquels la localisation a été faite par 4 groupes européens (The European XLMR consortium, Leuven, Belgique; Nijmegen, Pays Bas; Tours et Paris-Cochin, France) sont figurés de part et d'autre du chromosome X. Les 7 gènes identifiés sont en italique et encadrés.

récemment identifiés et impliqués dans les retards mentaux non spécifiques sont associés à des fonctions cellulaires ciblées, *a priori* essentielles pour la morphogenèse et la plasticité neuronale. Ces fonctions incluent l'organisation du cytosquelette (rhoGAP, PAK3, RhoGEF,

TM4SF2), le recyclage des vésicules synaptiques (GDI1) ou la régulation de la synthèse d'un messenger secondaire impliqué dans la plasticité synaptique et neuronale (IL1RAPL). Cette dichotomie, inévitablement réductrice, est actuellement étayée par un certain nombre de données.

## Retards mentaux spécifiques et transcription de l'ADN

Dans le groupe des RMXS, qui associent au retard mental d'autres signes extra-neurologiques, en particulier dysmorphiques, les produits des gènes identifiés sont souvent impliqués dans la régulation transcriptionnelle de l'ADN.

Il peut s'agir de facteurs transcriptionnels « classiques » se fixant directement à l'ADN, comme la protéine XH2, une ADN hélicase et ATPase ADN-dépendante, qui règle l'expression de nombreux gènes par modification de la conformation chromatinienne, et est responsable du syndrome ATR-X ( $\alpha$  thalassémie et retard mental lié à l'X) [6, 22].

De même, des « cofacteurs transcriptionnels » ou facteurs « accessoires », peuvent être impliqués. Par exemple, le gène *CBP* (*CREB binding protein*) responsable du syndrome autosomique de Rubinstein-Taybi, et le gène *rsk-2/p90<sup>sk</sup>* mis en cause dans le syndrome de Coffin-Lowry, ont tous deux un rôle dans la voie Ras-MAP kinase qui aboutit, après une cascade de phosphorylation, à l'activation de *cFos* et *cJun*, impliqués dans la prolifération et la différenciation cellulaire [7, 23] (figure 3).

Le mécanisme pathogénique évoqué dans le syndrome de l'X fragile peut être rattaché à ce groupe. En effet, le produit du gène *FMR1* est une *RNA binding protein*. Elle serait impliquée dans le transport de certains ARN messagers, participant ainsi à la régulation de la fonction de nombreux gènes. Le déficit en protéine FRMP pourrait donc avoir un effet pléiotrope secondaire au dysfonctionnement de plusieurs gènes [24].

## Retards mentaux non spécifiques et petites protéines G

Dans le groupe des MRX, le retard mental est le seul signe cardinal, sans dysmorphie évocatrice. Il est intéressant de remarquer que les quatre gènes *OPHN-1*, *PAK-3*, *RhoGEF* et *TM4SF2* participeraient à la régulation de voies de signalisation impliquant les petites protéines G de la famille Rho dont le rôle dans la morphogenèse et la migration neuronale, la croissance et la guidance des neurites, *via* une action sur

Tableau III  
GÈNES RÉCEMMENT IDENTIFIÉS, IMPLIQUÉS DANS LES RETARDS MENTAUX NON SPÉCIFIQUES LIÉS AU CHROMOSOME X

Gène	Mutations retrouvées	Locus	Fonction protéique	Pathogénie	Références
<i>FMR2</i>	amplification CGG délétions, mutations ponctuelles	Xq28	facteur de transcription	inconnue	[14]
<i>OPHN-1</i>	mutation ponctuelle (1 famille) délétions, translocation X; 12	Xq12	activateur des Rho-GTPases Rho-GAP ( <i>GTPase activating protein</i> )	organisation du cytosquelette signalisation intracellulaire	[15]
<i>PAK3</i>	mutation ponctuelle (2 familles)	Xq22.3	effecteur des Rho-GTPases kinase ( <i>p21-activated kinase</i> )		organisation du cytosquelette signalisation intracellulaire
<i>RabGDI</i>	mutation ponctuelle (3 familles)	Xq28	régulateur des Rab3-GTPase ( <i>Rab GDP-dissociation inhibitor</i> )	transport vésiculaire croissance neuritique (?)	[17, 18]
<i>IL1RAPL</i>	délétions et mutations ponctuelles	Xp21.3	protéine homologue des protéines accessoires des récepteurs de l'IL-1	plasticité synaptique (?)	[19]
<i>TM4SF2</i>	translocation et mutations ponctuelles	Xp11.4	protéine à 4 domaines transmembranaires, forme un complexe avec les intégrines	organisation du cytosquelette signalisation intracellulaire	[20]

l'organisation et la dynamique du cytosquelette, est maintenant bien établi (*figure 4*) [25].

La dynamique du cytosquelette dépend d'interactions très complexes entre des molécules qui contrôlent les protéines d'actine, de myosine et d'autres composants du cytosquelette. Les membres de la famille des petites protéines G (*guanine nucleotide triphosphate (GTP) - binding proteins*) – parmi lesquels RhoA, Rac et Cdc42 – sont des régulateurs importants de l'organisation du cytosquelette. Les mouvements cellulaires réglés par ces protéines, tels que la migration ou le développement d'un cône de croissance, ont été bien étudiés, et l'on sait désormais que ces protéines semblent fonctionner de manière antagoniste. Rac et Cdc42 favorisent les événements de protrusion et d'avancée *via* la formation de filopodes et de lamellipodes, alors que RhoA favorise les événements de formation de fibres de *stress*, de plaques d'adhérence, d'affaissement et de rétraction. Ainsi, la croissance d'un neurite résulte vraisemblablement de cette dynamique du cône de croissance, qui combine

des mouvements d'avancée et d'affaissement. A la lumière de ces données, l'une des hypothèses physiopathologiques expliquant certaines formes de retard mental serait que la perte de fonction des gènes *OPHN-1*, *PAK3*, *RhoGEF* ou *TM4SF2* conduirait à une perturbation de la dynamique du cône de croissance, contrôlée par les petites protéines G (*figure 4*). En faveur de cette hypothèse, on peut citer des expériences de transgénèse, dans lesquelles l'expression d'une forme mutante constitutivement active de *Rac1* (GTPase de la famille Rho) dans les cellules de Purkinje modifie la croissance des axones et des dendrites. Il y a alors apparition d'un excès d'épines dendritiques de petite taille, formant de nombreuses synapses surnuméraires [26]. Il est intéressant de constater que la perte de fonction de la protéine RhoGAP correspondant à l'oligophrénine 1, aboutirait à une activation constitutive de(s) la petite(s) protéine(s) rho cible(s).

Ainsi, il est tout à fait raisonnable de penser que les déficits cognitifs associés aux dysfonctionnements de ces

gènes pourraient être le reflet d'anomalies touchant les dendrites et les axones entraînant ainsi des perturbations dans les processus de plasticité synaptique et neuronale et dans la mise en place et le remodelage des connexions entre cellules neuronales. De tels processus sont à *priori* cruciaux pour le développement des fonctions cognitives.

Outre ce mécanisme potentiel lié à la perturbation de la régulation du cytosquelette d'actine, la mise en évidence de gènes tels que *Rab-GDI1* et *IL1RAPL* dans des retards mentaux suggère l'existence d'autres mécanismes physiopathologiques. Le produit du gène *Rab-GDI* (*Rab GDP-dissociation inhibitor*) est une protéine régulatrice dont la fonction cellulaire spécifique participerait au recyclage des vésicules synaptiques [27]. Les protéines de cette famille se lient aux GTPases Rab3 dans leur configuration inactive liée au GDP (forme dite Rab3-GDP). Du fait de cette interaction, les RabGDI sont capables de solubiliser les protéines Rab3-GDP à partir des membranes biologiques et d'inhiber l'échange GDP/GTP des

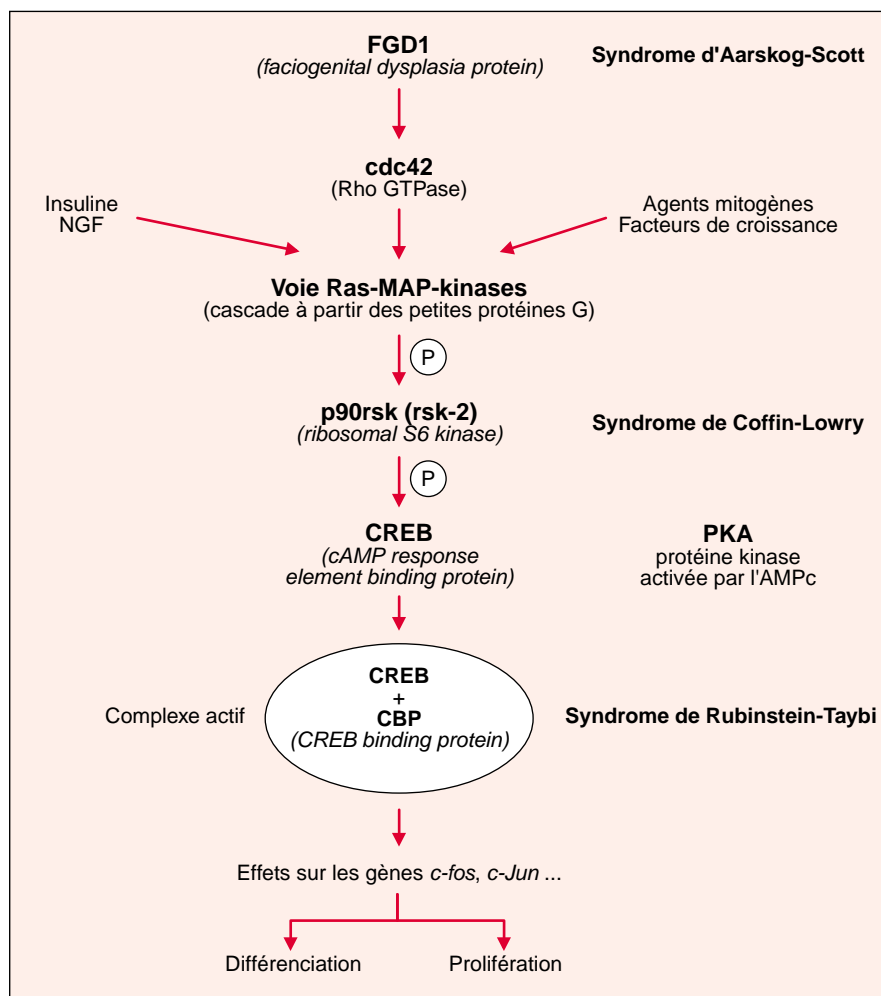


Figure 3. **Exemple de cascade de régulation transcriptionnelle impliquée dans des retards mentaux à syndromes.** Le gène CBP responsable du syndrome autosomique de Rubinstein-Taybi, et le gène rsk-2/p90<sup>rsk</sup>, impliqué dans le syndrome de Coffin-Lowry, ont tous deux un rôle dans la voie Ras-MAP kinase aboutissant, après une cascade de phosphorylation, à l'activation de cFos et cJun, qui contrôlent la prolifération et la différenciation cellulaire. Les effets pléiotropes observés dans ces maladies pourraient résulter du dysfonctionnement de plusieurs gènes régisés par cette voie.

protéines Rab3 (figure 5). Dans le cerveau, rabGDI se lie préférentiellement aux protéines Rab3A et Rab3C, présentes en grandes quantités au niveau des synapses [28]. En cas de mutation du gène *RabGDI*, l'absence de protéine fonctionnelle ou l'altération de l'interaction avec Rab3, perturbe le recyclage des protéines Rab-GDP et altère l'exocytose des vésicules synaptiques. Ainsi, le retard mental secondaire à l'inactivation de Rab-GDI pourrait être lié à un défaut précoce de mise en place des circuits neuronaux et à une altération du

remodelage synaptique lors de l'apprentissage [29].

Concernant le produit du gène *IL1RAPL* (*IL-1 receptor accessory protein like*) [19], une protéine potentiellement impliquée dans une voie de signalisation réglée par les interleukines, le mécanisme physiopathologique que nous proposons est résumé dans la figure 6. Brièvement, la perte de fonction d' *IL1RAPL* pourrait agir sur la cascade interleukine/MAP kinase impliquée dans la sécrétion de modulateurs de la neuro-transmission et ayant un effet sur la structure et la

plasticité des synapses. Une telle perte de fonction pourrait entraîner des perturbations de la cascade de transcription impliquant le facteur NF- $\kappa$ B, qui module la monoxyde d'azote synthétase et par conséquent la sécrétion du monoxyde d'azote (NO) [30]. Le NO est un messager secondaire potentiel qui pourrait avoir un rôle dans la LTP (*long term potentiation*) et la plasticité synaptique [31].

L'implication de cette protéine dans les retards mentaux est non seulement une bonne démonstration qui confirme le rôle potentiel, suspecté depuis longtemps, des interleukines dans l'homéostasie neuropsychiatrique et dans le développement des fonctions cognitives, mais elle offre aussi de nouvelles possibilités pour étudier le lien entre la LTP et les capacités d'apprentissage et le développement de la mémoire.

Ces données génétiques semblent montrer que les retards mentaux non spécifiques sont dus à la perturbation de processus cellulaires impliqués dans l'établissement et la stabilisation de connexions entre cellules neuronales ainsi que dans le remodelage et la plasticité synaptique. Ainsi, peu à peu, la genèse des retards mentaux non spécifiques semble reposer sur un véritable système intégré. En effet, malgré l'hétérogénéité génétique des retards mentaux, il est intéressant de constater que les données actuelles concernant les gènes déjà identifiés, ou en cours d'exploration par notre équipe ou par celles du Consortium européen, suggèrent que les différents marqueurs candidats participent à la régulation de voies de transduction qui contrôlent la morphogenèse neuronale, la croissance des neurites ou la plasticité synaptique.

## Conclusions

Il est désormais possible d'associer les progrès récents de la biologie moléculaire avec les données bien établies selon lesquelles les processus de connexion, de remodelage et de plasticité synaptique se poursuivent de manière très active au cours de la période postnatale, sous l'influence de différents stimulus environnementaux. L'ensemble de ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives non seulement pour mieux aborder la compréhension (*suite p. 371*)

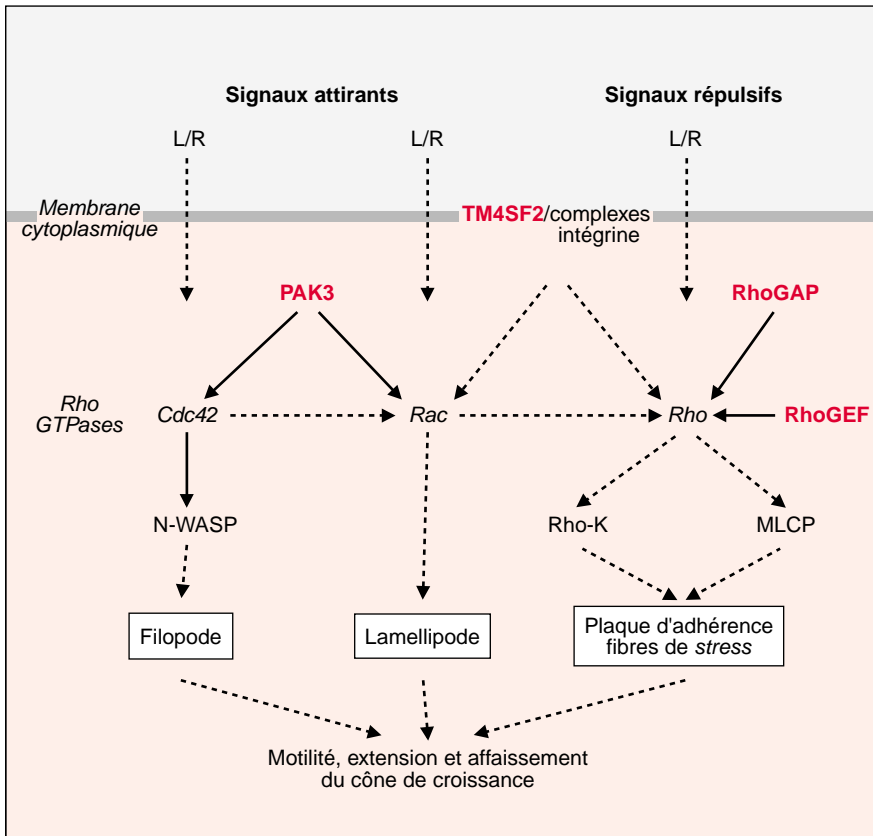


Figure 4. **Régulation des protéines RhoGTPases et de leurs effecteurs PAK. Hypothèse physiopathologique du retard mental lié à un déficit en oligophénine-1 (OPHN-1), PAK3, RhoGEF et TM4SF2.** Les petites protéines G oscillent entre deux états, l'un actif (liaison du GTP) et l'autre inactif (liaison du GDP). Les échanges GTP/GDP sont réglés par les protéines GEF (guanine-nucleotide-exchange factors), GDI (guanine-nucleotide-dissociation factor) et les GAP (GTPase-activating proteins). Ces petites protéines G de la famille Rho sont impliquées dans l'organisation du cytosquelette cellulaire et jouent un rôle très important dans la dynamique du cône de croissance. La perte de fonction des protéines RhoGAP, RhoGEF, PAK3 et TM4SF2 pourrait avoir des effets délétères sur la migration de la cellule neuronale, la morphologie et le développement des dendrites et ainsi entraîner une perturbation de la mise en place de connexions entre cellules neuronales et d'une plasticité synaptique adaptée aux stimulus environnementaux et aux conditions d'apprentissage.

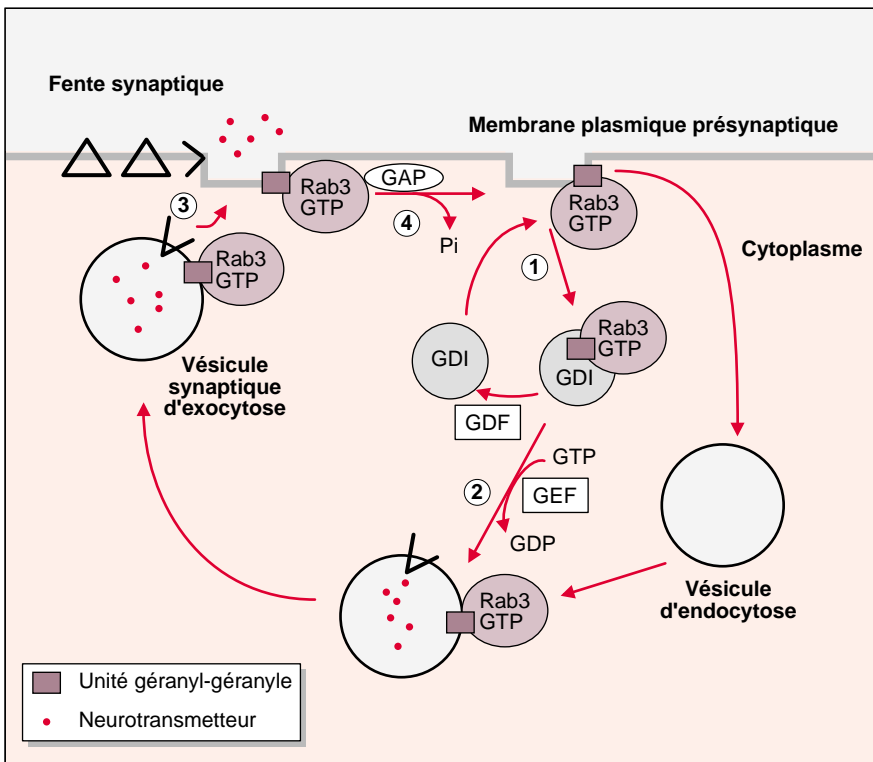
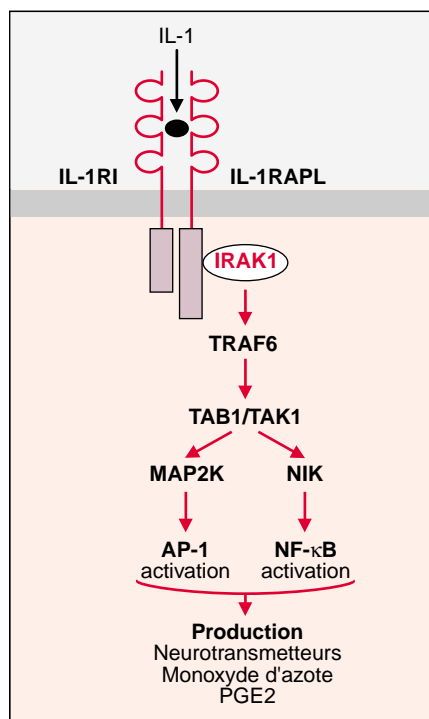


Figure 5. **Rôle de GDI dans le recyclage de la protéine Rab3 et des vésicules synaptiques.** 1. Les protéines Rab3 prénylées forment un complexe avec la protéine Rab-GDI, qui les extrait de la membrane plasmique. 2. L'association de la protéine Rab3 à la membrane de la vésicule d'endocytose s'accompagne de la sortie de la protéine GDI, et le GDP lié à la protéine Rab3 est remplacé par du GTP. 3. La protéine Rab3 liée au GTP, recrutée sur la vésicule synaptique, aurait pour rôle de catalyser l'association d'une protéine vSNARE (V) avec une protéine tSNARE (T) permettant le ciblage de la vésicule vers la membrane plasmique présynaptique. 4. Après la fusion, une protéine GAP stimule l'activité GTPase de la protéine Rab3 et permet le retour à l'état inactif. GDI: GDP dissociation inhibitor; GDF: GDI displacement factor; GEF: GTP exchange factor; GAP: GTPase activating protein; vSNARE et tSNARE: soluble NFS attachment protein receptors: V sur la vésicule, Δ sur la cible.





**Figure 6. Rôle de l'IL1RAPL dans cascade de signalisation IL-1/NF-κB et mécanisme physiopathologique potentiel du RM associé à une perte de fonction de IL1RAPL.** Le produit du gène *IL1RAPL* (IL-1 receptor accessory protein like) est une protéine qui serait impliquée dans une voie de signalisation contrôlée par les interleukines. Cette voie module l'expression de plusieurs protéines impliquées non seulement dans les phénomènes immunitaires et inflammatoires, mais aussi dans la synthèse de neurotransmetteurs, de messagers secondaires tel que le monoxyde d'azote (NO) et des prostaglandines. Cette régulation a lieu via des facteurs de transcription tels que AP1 et NF-κB. La perte de fonction de l'IL1RAPL pourrait, par exemple, entraîner des perturbations de la cascade de transcription impliquée dans la régulation de la monoxyde d'azote synthétase, et par conséquent, dans la sécrétion du monoxyde d'azote. Ce messenger secondaire potentiel semble avoir un rôle dans la LTP (long term potentiation) et dans la plasticité synaptique.

des mécanismes cellulaires et physiopathologiques, mais aussi pour le développement de nouvelles approches thérapeutiques. Dans cette perspective, la création de systèmes d'études cellulaires développés à partir de modèles animaux, pourraient permettre la mise au point de tests biochimiques et/ou fonctionnels. Ces systèmes pourraient également conduire à des criblages de molécules pharmacologiques capables de rétablir ou de compenser les anomalies fonctionnelles associées aux déficits génétiques ■

#### Remerciements

L'auteur remercie tous ses collaborateurs français et européens et en particulier les membres de son équipe: Vincent des Portes, Alain Carrié, Thierry Bienvenu, Philippe Couvert, Philippe Chafey, Nathalie McDonnell, Marie-Claude Vinet, Ramzi Zemni, Francis Fiona, Cherif Beldjord, Pierre Billuart, Gaelle Friocourt, et Fabien Fouchereau, qui ont contribué aux travaux rapportés dans cette article.

#### RÉFÉRENCES

- American Psychiatric Association. DSM-IV, Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Washington DC: The American Psychiatric Association, 1994.
- Lubs H, Chiurazzi P, Arena J, Schwartz C, Tranebjaerg L, Neri G. XLMR genes: update 1998. *Am J Med Genet* 1999; 83: 237-47.
- Sutherland GR. Fragile sites on human chromosomes: demonstration of their dependence on the type of tissue culture medium. *Science* 1977; 197: 265-6.
- Oberlé I, Rousseau F, Heitz D, et al. Instability of a 550-base pair DNA segment and abnormal methylation in fragile X syndrome. *Science* 1991; 252: 1097-102.
- Pasteris NG, Cadle A, Logie LJ, et al. Isolation and characterization of the faciogenital dysplasia (Aarskog-Scott syndrome) gene: a putative Rho/Rac guanine nucleotide exchange factor. *Cell* 1994; 79: 669-78.
- Gibbons R, Picketts DJ, Villard L, et al. Mutations in a putative global transcriptional regulator cause X-linked mental retardation with β-thalassemia (ATR-X syndrome). *Cell* 1995; 80: 837-45.
- Trivier E, De Cesare D, Jacquot S, et al. Mutations in the kinase Rsk-2 associated with Coffin-Lowry syndrome. *Nature* 1996; 384: 567-70.
- Quaderi NA, Schweiger S, Gaudenz K, et al. Opitz G/BBB syndrome, a defect of midline development, is due to mutations in a new RING finger gene on Xp22. *Nat Genet* 1997; 17: 285-91.

9. Verkerk AJ, Pieretti M, Sutcliffe JS, et al. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell* 1991; 65: 905-14.

10. Rosenthal A, Jouet M, Kenwrick S. Aberrant splicing of neuronal adhesion molecule L1 mRNA in a family with X-linked hydrocephalus. *Nat Genet* 1992; 2: 107-12.

11. Vits L, Van Camp G, Coucke P, et al. MASA syndrome is due to mutations in the neuronal adhesion gene L1CAM. *Nat Genet* 1994; 7: 408-12.

12. des Portes V, Pinaud JM, Billuart P, et al. Identification of a novel CNS gene required for neuronal migration and involved in X-linked subcortical laminar heterotopia and lissencephaly syndrome. *Cell* 1998; 92: 51-61.

13. Zhang X, Jefferson AB, Auethavekiat V, Majerus PW. The protein deficient in Lowe syndrome is a phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 5-phosphatase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 4853-6.

14. Gecz J, Gedeon A, Sutherland G, Mulley J. Identification of the gene FMR2, associated with FRAXE mental retardation. *Nat Genet* 1996; 13: 105-8.

15. Billuart P, Bienvenu T, Ronce N, et al. Oligophrenin 1, a novel gene encoding a rho-GAP protein involved in X-linked non-specific mental retardation. *Nature* 1998; 392: 923-6.

16. Allen KM, Gleeson JG, Bagrodia S, et al. PAK3 mutation in nonsyndromic X-linked mental retardation. *Nat Genet* 1998; 20: 25-30.

17. d'Adamo P, Menegon A, Lo Nigro C, et al. Mutations in GDI1 are responsible for X-linked non-specific mental retardation. *Nat Genet* 1998; 19: 134-9.

18. Bienvenu T, des Portes V, de Saint Martin A, et al. Non-specific X-linked semidominant mental retardation by mutations in a Rab GDP-dissociation inhibitor. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1311-5.

19. Carrié A, Jun L, Bienvenu T, et al. Novel member of the IL-1 receptor family highly expressed in hippocampus and involved in X-linked mental retardation. *Nat Genet* 1999; 23: 25-31.

20. Zemni R, Bienvenu T, Vinet MC, et al. Identification of a novel gene involved in X-linked mental retardation through investigation of an X;2 balanced translocation. *Nat Genet* 2000 (sous presse).

21. Chelly J. Breakthroughs in molecular and cellular mechanisms underlying X-linked mental retardation. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1833-8.

22. Cardosa C, Timsit S, Villard L, Khrestchatisky M, Fontes M, Calleaux L. Specific interaction between the XNP/ATR-X gene product and SET domain of the human EZH2 protein. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 679-84.

**RÉFÉRENCES**

23. Petrij F, Giles R, Dauwerse H, *et al.* Rubinstein-Taybi syndrome caused by mutations in the transcriptional co-activator CBP. *Nature* 1995; 376: 348-51.

24. Eberhart D, Malter H, Feng Y, *et al.* The fragile X mental retardation protein is a ribonucleoprotein containing both nuclear localization and nuclear export signals. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 1083-91.

25. Hall, A. RhoGTPases and the actin cytoskeleton. *Science* 1998; 279: 509-14.

26. Luo L, Hensch T, Ackerman L, Barbel A, Jan L, Jan YN. Differential effects of the Rac GTPase on Purkinje cell axons and dendritic trunks and spines. *Nature* 1996; 379: 837-40.

27. Südhof T. Function of Rab3 GDP-GTP exchange. *Neuron* 1997; 18: 519-22.

28. Novick P, Zerial M. The diversity of Rab proteins in vesicle transport. *Curr Opin Cell Biol* 1997; 9: 496-504.

29. Castillo PE, *et al.* Rab3 is essential for mossy fiber long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1997; 388: 590-3.

30. Da Silva J, Pierrat B, Mary JL, Lesslauer W. Blockade of p38 Mitogen-activated protein kinase pathway inhibits inducible nitric-oxide synthase expression in mouse astrocytes. *J Biol Chem* 1997; 272: 28373-80.

31. Bliss TVP, Collingridge LG. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993; 361: 31-9.

32. Mlika A, du Mazaubrun C, Rumeau-Rouquette C. Prévalence des retards intellectuels sévères et des trisomies 21 dans 3 générations: 1972, 1976 et 1981. *Rev Épidémiol et Santé Publ* 1993; 41: 44-52.

33. Glass IA. X linked mental retardation. *J Med Genet* 1991; 28: 361-71.

34. Herbst DS, Miller JR. Nonspecific X-linked mental retardation II: the frequency in British Columbia. *Am J Med Genet* 1980; 7: 461-9.

35. Turner G, Webb T, Wake S, *et al.* Prevalence of fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 64: 196-7.

36. Hagberg B, Kyllerman M. Epidemiology of mental retardation-a Swedish survey. *Brain Dev* 1983; 5: 441-9.

37. Knight SJL, Regan R, Nicod A, *et al.* Subtle chromosomal rearrangements in children with unexplained mental retardation. *Lancet* 1999; 354: 1676-81.

**TIRÉS À PART**

J. Chelly.

**ms2000**

**Summary**

**X-linked mental retardation**

Although the genetic causes of X-linked mental retardation (XLMR) are heterogeneous and complex, recent concerted efforts between physicians and biologists allowed to overcome major difficulties in the identification of a number of genes involved in these diseases. Over the past two years, significant progress was made in the understanding of the molecular basis underlying both XLMR, which can be distinguished by specific phenotypic or genetic markers (« syndromal » forms of XLMR), and MRX, or nonspecific (or idiopathic) mental retardation. Major breakthroughs include the discovery that the genes responsible for these conditions encode proteins involved in signaling pathways regulating

cytoskeleton organization, synaptic vesicular transport, and maybe other cellular functions. These data also suggest a provocative picture in which MRX can be regarded as disorders resulting from defects in genes required for processes such as the remodeling, establishment, stabilization of connections between neuronal cells. Such processes are crucial for the development of intellectual and cognitive functions. As these functions evolve mainly in post-natal stages through contact with various types of stimulus and environments, a potential therapeutic approach could be based on the development of drugs that target cellular signaling pathways shown to be implicated in MRX.



**Lyon 2000**

