



# Nouvelles du Chromosome 21

Association Française pour la  
Recherche sur la Trisomie 21

Université Paris -Diderot, 35 rue Hélène Brion, case 7088, 75205 PARIS Cedex 13  
Tél : 01 57 27 83 61, Mobile : 06 42 92 26 46, Fax : 01 57 27 83 55,  
Email : [afrt@univ-paris-diderot.fr](mailto:afrt@univ-paris-diderot.fr) site:<http://www.afrt.fr>

**Numéro 19**

**Octobre 2011**

## **Editorial**

L'AFRT a été, au cours de cette année, active à la mesure de ses forces. Merci à tous ceux qui nous font toujours confiance. Cette confiance réitérée et exprimée par les messages et les dons nous poussent à continuer et à essayer dans ce monde qui change d'être plus performant. Pour cela, nous avons décidé de rejoindre le Collectif « des amis d'Eléonore », et la présence de Jacques Costils le 8 octobre 2011, à l'inauguration des « Appartements intergénérationnels » à Arras et au lancement magnifique du livre « Emotions d'Ame, un chromosome en plus », concrétise l'engagement de l'AFRT.

L'engagement de l'AFRT a été aussi (le 4 février 2011 : 1<sup>er</sup> colloque national du diagnostic anténatal ) de donner des informations sur la trisomie 21 indispensables aux familles et à ceux qui agissent professionnellement en faveur d'une meilleure technique pour détecter la trisomie 21 « in utero ». L'AFRT a montré que la trisomie 21 n'est pas, dans la majorité des cas, une maladie si grave et que des progrès très importants en termes de rééducations précoces, d'insertion scolaire et sociétale et bientôt de traitements pharmacologiques aident déjà et aideront encore mieux à ce que les personnes atteintes de trisomie 21 aient une très belle vie. Plusieurs essais cliniques basés sur des recherches fondamentales menées grâce aux modèles animaux sont en cours en Europe et en France.

L'AFRT a aussi soutenu activement des projets de recherche, dont vous trouverez les résumés ci-joints, pour faire avancer les connaissances et les pistes thérapeutiques

Merci à tous pour votre fidélité

**J. LONDON**

Présidente

# Nos activités au cours du 1<sup>er</sup> semestre 2011

## Journée Mondiale 2011 de la Trisomie 21 à Lyon

**Historique** : La journée mondiale de la Trisomie 21 a été créée par l'AFRT en 2005, et est maintenant l'objet de manifestations dans de nombreux pays du monde, le 21 mars ou un jour proche,

Cette année, elle a eu lieu à Lyon, grâce à notre collaboration avec l'association Reflet 21, à la Mairie de Lyon et son Député Maire, Monsieur Gérard Colomb que nous remercions pour la mise à disposition de la salle des fêtes de la Mairie Centrale, mais également grâce aux jeunes de l'IDRAC, École supérieure de Commerce que nous remercions vivement pour le prêt de son amphithéâtre et la participation active des jeunes qui nous ont accompagnés durant ces deux jours.

Nos remerciements vont également aux associations suivantes: Enfants soleil, ADAPEI du Rhône, APAET 21, Trisomie 21 France, ARIST, ALGED, UNAPEI, Trisomie 21 Loire Trisomie 21 GEIST Rhône, et le groupe APICIL mutuelle principale dans le domaine de la santé sans lesquelles cette belle réalisation n'aurait pu avoir lieu.

C'est sous un soleil printanier que s'est déroulé ce colloque après la diffusion du film « Défi Pérou », dont vous trouverez les éléments dans ce numéro.

### Le thème de ce Colloque:

#### L'entrée dans la vie affective des personnes atteinte de la Trisomie 21

Souvent ignoré, pas abordé ou mal abordé, ce thème a donné lieu à des échanges pertinents entre les différentes personnes qui sont intervenues lors de cette journée dont voici un bref compte rendu afin de vous tenir informé de ce qui se passe en France mais aussi dans nos pays Européens limitrophes.

**Régine SCELLES** : Professeur de psychopathologie de l'Université de Rouen et également membre du laboratoire PRIS de l'Université de Rouen.

La manière dont la famille aborde l'âge adulte dépend de la façon dont l'enfance puis l'adolescence a été vécue par les parents, les enfants et la famille. A l'âge adulte, il convient de faire en sorte que la dépendance du fait des déficiences n'implique pas une négation de l'autonomie psychique qui doit être reconnue et soutenue afin de permettre à la personne de devenir acteur de son devenir d'adulte suscitant des questions dans l'entourage familial avec notamment la protection de la personne devenue adulte. Il peut y avoir des réactions au moment où l'un des frères ou sœurs quittent le foyer pour se marier ou ont des enfants. Les frères et sœurs peuvent se sentir coupables, ce qui peut être évité si les dispositions d'informations et si les bonnes décisions sont prises lors du décès des parents. Quelle place sera donnée à la personne handicapée dans son entourage, ce qui ne doit en aucun cas les conduire à ne pas se marier ni à avoir des enfants. Une bonne préparation de ces questions existentielles doit permettre à l'ensemble de coexister et s'épanouir. Toutes les questions abordées doivent faire l'objet d'échanges entre la famille, les professionnels et la personne, avec la priorité de ne jamais entraver le déploiement des compétences de la personne handicapée.

#### L'entrée dans la vie, affective et sexuelle:

Pour **Shella WAREMBOURG**, diplômée en sexologie et santé publique, L'entrée dans la vie intime, affective et sexuelle implique de s'y réparer.

Nous savons que les personnes atteintes d'une trisomie 21 ont :

- une vulnérabilité particulière,

- une sensibilité particulière,

- un besoin particulier de temps pour acquérir et établir les apprentissages,

Ils ont une réalité biologique d'homme et de femme ordinaire et un désir de s'inscrire dans notre société de manière ordinaire. Il est donc obligatoire de prendre en compte ces considérations lors de mises en place de groupes de paroles. L'ignorance n'ayant jamais protégé personne, il faut commencer les initiatives d'apprentissages à l'âge de l'enfance et de l'adolescence, afin que jeunes ils prennent connaissances de leur corps et il faut prévoir du temps au moment de la puberté. Le statut d'éternel bébé ou enfant a laissé l'adulte atteint de la Trisomie 21 dans des situations de vulnérabilité, violences sexuelles, etc. En conclusion, prenons du temps pour les aider à grandir dans leurs pensées à dire oui « Moi je ... », je souhaite, je désire, j'aime, je n'aime pas, etc.,

Par ces paroles, vous êtes témoin de leur autodétermination:

## **Comment accompagner l'autodétermination:**

Pour **Mélanie BARA** du Service d'OrthoPédagogie, Clinique de l'Université de MONS.

Ces journées devraient être destinées à des jeunes parents, car nos enfants qui ont plus de 30 ans sont déjà « formés » et il est difficile de changer leurs comportements, mais des travaux récents permettent de révéler que l'autodétermination peut se travailler à tout âge. Car bien plus qu'une méthodologie à suivre, il s'agit d'une philosophie qui guide chacune de nos actions. Si l'objectif est bien de rendre les personnes autodéterminées afin qu'elles aient les habiletés et les attitudes requises pour agir sur leur propre vie et faire les choix de leurs actions. Être autodéterminé comme tout un chacun, les personnes atteintes d'une trisomie 21 sont aussi capables de prendre des décisions riches. C'est davantage la démarche active que l'issue qui importe car elle est toujours riche d'enseignements et permet d'évoluer dans une vie qui satisfait pleinement.

## **Contraception chez les adolescents atteints de trisomie 21**

Pour **Lieve CHRISTIANENS** : gynécologue aux Pays Bas impliquée pour divers types de handicap, nous a présenté, en partant d'un exemple concret, celui de la jeune fille venue consulter plusieurs fois pour différents problèmes:

la puberté, les premières règles, l'hygiène intime,

la prise de contraceptifs hormonaux, les différents dosages,

l'oubli de prise de contraceptifs quotidien, les troubles de menstruation associés,

les contraceptifs réversibles autres que la pilule,

les autres contraceptifs mécaniques

la contraception postcoïtale,

l'hystérectomie

le choix de la personne atteinte de la trisomie 21 et le rôle des parents et de l'entourage

Toutes ces questions doivent recevoir une réponse en adéquation avec la personne en tenant compte des « considérations générales et des besoins spécifiques ».

## **Vie affective et trisomie 21 en Europe**

**Jacqueline LONDON** : Biologiste, professeur à l'Université Paris-Diderot, Présidente de l'AFRT et vice-Présidente de EDSA (**E**uropean **D**own **S**ndrome **A**ssociation),

Pour elle, le handicap mental ne fait pas bon ménage avec la vie affective et encore moins la vie sexuelle considérée dans la population générale comme l'un des piliers de la vie adulte, permettant d'assurer la continuité de l'espèce, mais aussi l'accomplissement de soi et dans une certaine mesure le bonheur. Les adultes atteints de handicap mental ont longtemps été

considérés comme soit ayant peu ou pas de libido, soit de trop. Je m'interroge sur le pourquoi et le comment de cette « mauvaise acceptation de la libido des personnes atteintes de la trisomie 21 ». De nombreuses pistes peuvent être proposées pour cette réflexion et ces pistes sont certes différentes suivant les cultures des pays européens. Jacqueline LONDON présente différents pays européens et décrit des pistes permettant d'assurer aux personnes atteintes de trisomie 21 la vie affective la plus réussie possible dans chacune de nos sociétés européennes.

## **L'inclusion sociale heureuse et le 8ème jour**

**Clémentine DEFERIERE-BUGGENHOUT** : Présidente du 8ème jour, association dont le siège est à Bruxelles, Belgique.

L'association, Le 8ème jour, est la concrétisation du rêve des personnes atteintes d'un handicap mental léger et de vivre autrement leur différence. Le défi fut relevé en leur proposant un lieu de vie autonome en habitant les uns auprès des autres, dans un lieu qui respecte leur autonomie, leur affectivité et leur vie sexuelle, leur offrir par le biais du logement, le droit à une insertion sociale la plus grande possible. En pratique l'Association propose par la présence **de voisins solidaires actifs**, une alternative à l'hébergement en foyer de ces personnes. De fait, la vie au milieu des autres a permis aux résidents atteints d'un handicap mental d'acquérir les comportements adaptés, nécessaire à une vie sociale.

La stimulation au contact de leurs semblables dans des activités intéressantes, la surveillance de leurs habitudes, de leur look, la pratique d'activités sportives a permis d'améliorer leur tonicité, leur résistance à la fatigue et d'acquérir une confiance en eux. Cet apprentissage réussi a révélé que ce ne sont pas les performances intellectuelles mais l'ensemble des capacités à être et à vivre avec son handicap, au milieu des autres, qui est le plus déterminant pour l'intégration et l'autonomie de la personne handicapée. Après six années d'existence, l'Association a progressé au rythme de l'occupation de 4 maisons individuelles et de 36 appartements destinés à 30 personnes présentant un handicap, 8 familles ayant accepté de vivre en solidarité active. L'association a l'ambition d'être une référence nationale et internationale avec pour objectif d'aider et de guider toute association partageant ses valeurs.

**Compte-rendu rédigé par M. et Mme De Vismes**

## Le film « Défi Pérou »

Une rencontre avec Monsieur LALOUX, Président du collectif « Les amis d'Eléonore » et des membres du bureau de l'AFRT a permis d'instaurer un partenariat et la diffusion du film « Défi Pérou », pour laquelle des contacts avaient au préalable été pris par Jacqueline LONDON et par Marc MARTIN, Vice-président de France-Québec pour que ce film soit diffusé pour la première fois à Paris à l'occasion de la Journée Mondiale de la Trisomie 21. Nous remercions vivement France-Québec et Monsieur Jean-Paul DELEVOYE Président du Conseil Économique, Social et Environnemental, troisième chambre de discussion des lois de la République, d'avoir permis la projection de ce film exceptionnel et une merveilleuse discussion grâce à la présence de Jean François MARTIN à l'origine du projet Défi Pérou et de son fils Karl MARTIN.

Merci à Monsieur LALOUX, ami de Monsieur DELEVOYE, de nous avoir fait connaître ce lieu magnifique, photo ci-dessous ainsi que ce film qui mériterait, et c'est plus qu'un souhait, une diffusion beaucoup plus large ; puisse ce message être entendu par ceux qui partagent comme nous, les valeurs du défi, de l'effort demandé à ces personnes ainsi que la complicité qui a permis la réussite de ce projet!



Ce film a été également diffusé le 18 Mars à Lyon à l'Université Professionnelle Internationale René Cassin à Lyon et l'occasion du colloque organisé par l'association Reflet 21, l'AFRT et de nombreuses autres organisations locales concernées par la trisomie 21, à l'occasion de la Journée Mondiale de la trisomie 21.

# Nos activités au cours du 2<sup>ème</sup> semestre 2011

## 1. Garden party le Dimanche 18 Septembre

Jacques COSTILS a organisé au nom de l'AFRT à la Ferme du Manet de Montigny le Bretonneux, une Garden Party-grillades en partenariat avec le Restaurant la Fontaine, pour financer la recherche sur la Trisomie 21.



Au cours de cette réunion très festive qui a rassemblé une cinquantaine de personnes, Madame London a donné une conférence-débat sur le thème: Cellules souches : Thérapie et Bioéthique ; le débat a été animé et très intéressant. Une tombola a aussi été organisée et de nombreux lots obtenus grâce à la générosité des commerçants sollicités par Jacques ont été gagnés.

L'énorme travail réalisé par Jacques Costils a rapporté 2600 euros à l'AFRT ce qui est formidable : nous le remercions pour son investissement de plusieurs mois dans cette action en faveur de la recherche.

## 2. Les interviews

Madame London a été sollicitée par la revue Santé Magazine et par Témoignage Chrétien.

La journaliste de Témoignage Chrétien, a sollicité Jacqueline London sur les conseils de M. Lalloux, Président du collectif « les amis d'Eléonore »; elle a surtout insisté sur l'AFRT, son histoire et ses buts, en essayant de comprendre pourquoi l'AFRT n'avait pas été plus présente au moment des discussions autour de la loi de Bioéthique. Un article dans Témoignage Chrétien d'octobre 2011 devrait rendre compte de cette interview.

Madame London a aussi été sollicitée au cours de l'été par une journaliste de Santé Magazine Pour expliquer les recherches sur le « thé vert » et les essais cliniques pour un article dans le numéro de novembre dans la rubrique « Côté labo ». Cet article est très bien fait ! Faites le savoir...

Ces deux interviews devraient donner une meilleure visibilité de l'AFRT dans le grand public.

## 3. La fête de la Science

Comme l'an dernier nous partons à l'aventure pour faire connaître à des élèves de troisième et première les données sur la trisomie 21 et les progrès de la science et de la médecine. Huit classes sont attendues devant nos panneaux soit environ 170 élèves !!! Nous aurons aussi une conférence débat le mercredi de 17H à 19H en présence de Mr Laloux qui nous présentera le magnifique ouvrage « Etats d'Ame ».

## 4. Le collectif des Amis d'Eléonore

L'AFRT a adhéré en janvier 2011 au « collectif des amis d'Eléonore ».

Le samedi 8 octobre, notre ami Mr Laloux reçoit la récompense de « l'Ordre du Mérite », inaugure l'ouverture des appartements inter-générationnels créés à Arras par l'association Down-up et lance le même jour le magnifique livre -document :

*« Supplément d'Ame », Trisomie 21 : Le chromosome en + »*

« Quatorze récits pour accueillir avec humanité la trisomie 21 et toutes nos différences . Dix personnes atteintes de trisomie 21 rendent compte d'une journée de leur vie avec leurs propos et leurs photos tous extraordinaires et quatre autres personnes (une philosophe, un écrivain, un avocat et un homme d'Etat) ont accepté elles aussi de se prêter au jeu ».

# Nos soutiens à la recherche

Au cours de l'année universitaire 2010-2011, l'AFRT a soutenu, grâce à une campagne ciblée auprès de nos adhérents trois étudiants en M2 (anciennement DEA) et un étudiant en licence professionnelle. Les résumés de leur travaux vous sont ainsi communiqués.

## Résumé des travaux de M2 de Jonathan PEGON effectués en 2011 sous la direction du Dr. J. Delabar

### Titre : Détermination de bornes moléculaires pour une thérapie DYRK1A

La trisomie 21 est l'anomalie chromosomique la plus fréquente, à raison de 1 /730 naissances. Cette maladie est causée par la présence d'un chromosome 21 surnuméraire. Les patients atteints de trisomie 21 présentent de nombreux signes cliniques dont un retard mental d'intensité variable (QI entre 30 et 70, alors qu'un QI moyen est de 100).

De nombreuses études ont eu pour objectif de mettre en évidence quels sont les gènes impliqués dans l'apparition des différents signes cliniques de la trisomie 21. Au début des années 90, une étude a permis d'identifier la région DCR-1 (Down syndrome Chromosomal Region 1) du chromosome 21 comme étant impliquée dans l'apparition de plusieurs traits cliniques dont le retard mental. Plus précisément, le gène *DYRK1A*, présent au niveau de cette région chromosomique, est considéré comme un gène candidat du retard mental dans la trisomie 21. Sa surexpression, dans un modèle murin, entraîne des anomalies morphologiques cérébrales, ainsi que des altérations de la mémoire. L'inhibition spécifique de la protéine DYRK1A, codée par le gène du même nom, permet un retour à la normale en ce qui concerne les anomalies citées précédemment. Il faut noter que la sous-expression de DYRK1A conduit également à des altérations des processus cognitifs et de la morphologie du cerveau.

Au niveau moléculaire, la protéine DYRK1A est connue pour jouer un rôle dans plusieurs voies de signalisation : la voie des MAP kinases, la voie PI3K / Akt et la voie JAK / STAT. Ces voies de signalisation sont connues pour être impliquées dans la plasticité synaptique, un mécanisme nécessaire pour l'apprentissage et la mémoire, et la survie cellulaire, permettant le bon développement d'un organe tel que le cerveau. Ainsi, il est possible d'envisager que l'augmentation de l'expression de DYRK1A altère le bon fonctionnement de ces voies, conduisant aux anomalies morphologiques du cerveau et des altérations de l'apprentissage et de la mémoire chez les patients atteints de trisomie 21.

A l'aide de souris surexprimant et sous-exprimant DYRK1A, nous avons étudié l'impact de DYRK1A au niveau moléculaire en regardant la phosphorylation des protéines MEK et ERK pour la voie des MAP kinases, de la protéine Akt pour la voie PI3K / Akt et la protéine STAT3 pour la voie JAK / STAT. L'augmentation de l'expression de DYRK1A conduit à l'augmentation de la phosphorylation de MEK, ERK et Akt. La diminution de l'expression de DYRK1A conduit à la diminution de la phosphorylation de MEK, ERK, Akt et STAT3. Ces résultats suggèrent que la protéine DYRK1A est impliquée dans l'activation par phosphorylation de ces protéines et que les variations d'expression de DYRK1A entraînent une altération de l'activation de ces protéines.

Nous avons, dans cette étude obtenu de nouvelles preuves de l'implication de DYRK1A dans des voies de signalisation qui, une fois dérégulées, peuvent conduire à un retard mental. Il est intéressant de noter que l'augmentation et la diminution de l'expression de DYRK1A altèrent le bon fonctionnement de ces voies. Il existe des moyens thérapeutiques basés sur l'inhibition de l'activité de la protéine DYRK1A. Etant donné que la sous-expression de cette protéine entraîne aussi des effets néfastes, il est nécessaire que des moyens soient développés afin d'inhiber suffisamment mais pas trop DYRK1A pour revenir à un caractère normal, sans pour autant engendrer de nouvelles anomalies.

**Résumé des travaux de M2 de Sabrina ALOUI effectués en 2011 sous la  
direction du Pr. J. London**

**Titre : Analyses physiologiques et biochimiques du rôle de l'EGCG dans un modèle murin  
de trisomie 21**

La trisomie 21 est l'une des premières causes de retard mental d'origine génétique induite par la présence d'un chromosome 21 surnuméraire.

Les patients atteints de trisomie 21 présentent des caractéristiques que l'on retrouve avec une fréquence d'apparition plus importante que chez des patients dits « tout venant ».

Parmi ces caractéristiques il y a notamment :

Le retard mental, des malformations cardiaques, des problèmes cutanés, un vieillissement précoce ainsi que des problèmes de sommeil.

**Projet :**

Dans le cadre de mon stage de master 1 « Biochimie Cellules et Cibles thérapeutiques », j'ai réalisé une étude de sommeil mettant en évidence sur un petit nombre de souris l'éventuelle implication de l'expression du gène *DYRK1A* humain chez des souris dans des anomalies de sommeil. Afin de confirmer ce résultat, nous avons projeté dans le cadre de mon stage de master 2 « Pharmacologie Intégrée Préclinique et clinique » de réaliser une étude sur des souris qui surexpriment le gène *DYRK1A* murin qui présentent des déficits cognitifs corrigés par l'EGCG (épigallo-catéchine gallate), le polyphénol le plus abondant dans le thé vert (étude réalisée au laboratoire).

Nous avons donc traité des souris âgées contrôles et transgéniques (surexprimant le gène *DYRK1A*) à l'EGCG afin de réaliser d'une part une étude de sommeil et d'autre part un dosage de sept neurotransmetteurs dont la dopamine dans sept régions du cerveau : Cortex, Cervelet, Hippocampe, Hypothalamus, Striatum, Thalamus et le tronc cérébral (région principalement productrice de ces neurotransmetteurs). Aucune étude de l'influence éventuelle de l'EGCG sur les neurotransmetteurs n'a été publiée à ce jour.

**Résultats :**

Nous avons tout d'abord commencé par l'étude des caractéristiques de sommeil chez les souris transgéniques. Nous avons malheureusement déploré une mortalité drastique de nos souris induite :

- D'une part par la fragilité immunitaire de nos souris du fait qu'elles étaient âgées.
- D'autre part, par la fragilité vis-à-vis de l'anesthésiant utilisé pour l'implantation d'électrodes pour les enregistrements de sommeil: Il nous a fallu réduire de moitié la dose d'anesthésiant injecté pour réussir à maintenir des souris transgéniques en vie.

Nous avons donc pu réaliser l'étude du sommeil sur des souris contrôles traitées et non traitées à l'EGCG. Nous avons observé lors de cette étude un effet de l'EGCG sur certaines caractéristiques du sommeil de ces souris.

Ensuite, nous avons dosé chez ces souris les neurotransmetteurs dans les sept régions du cerveau et nous avons observé un effet de l'EGCG région dépendant sur leur distribution et leur métabolisme.

Enfin comme nous avons réussi à garder quelques souris transgéniques âgées vivantes non traitées à l'EGCG et nous avons observé là aussi un effet de l'EGCG sur le métabolisme et la distribution des neurotransmetteurs.



**Résumé des travaux stage de M2 de Quentin JOUHAULT effectués en 2011 sous la direction du Dr. N. Créau en 2011**

**Titre : *Analyse des protéines impliquées dans la plasticité synaptique du cervelet de modèles murins de la trisomie 21***

La trisomie 21 (T21) ou syndrome de Down (SD) est une des pathologies neurogénétiques les plus fréquentes, avec une incidence de 1 sur 700 naissances, et est due à la présence d'un chromosome 21 surnuméraire. Dans le but de mieux comprendre le développement du SD, plusieurs modèles murins de trisomie ont été créés (souris Ts65Dn, Ts1Cje...), certains pour un seul gène candidat (souris TgSOD1, TgDyrk1A...) qui permettent d'identifier directement le rôle de leur surexpression dans la T21.

Des souris trisomiques pour le gène PCP4 ont été développées (souris TgPCP4). Le gène *pcp4* est présent sur le chromosome 21 et son ARN est surexprimé dans les principaux modèles murins de SD (Ts65Dn, Ts1Cje). PCP4 est une protéine neuronale fortement exprimée dans les cellules de Purkinje du cervelet. Elle appartient à la famille des camstatines: elle se lie à la calmoduline (protéine centrale pour les effets du calcium) et accélère l'association et la dissociation du calcium à la calmoduline. Par cette liaison à la calmoduline, PCP4 régule l'activation des cibles de la calcium-calmoduline, comme la CaMKII $\alpha$  ou la NOS (NitricOxyde Synthase), protéines importantes pour la plasticité synaptique.

Les souris TgPCP4 présentent des altérations de la coordination motrice ainsi que des altérations biochimiques dans le cervelet, comme l'augmentation des glutamate décarboxylases (GAD). Ces enzymes transforment le glutamate, molécule excitatrice, en GABA, molécule inhibitrice de la transmission nerveuse. Une hypothèse pour expliquer ces altérations motrices serait donc un déséquilibre de la balance excitation/inhibition dans le cervelet, suggérée par l'augmentation des GAD.

Afin de mieux comprendre le rôle de la surexpression PCP4, nous avons dans un premier temps quantifié par Western-Blot plusieurs marqueurs synaptiques à partir d'extraits protéiques de cervelet. Afin de déterminer le rôle de PCP4 dans la plasticité synaptique, nous avons ensuite étudié la dépression à long-terme (LTD) à la synapse fibre parallèle – cellule de Purkinje, impliquée dans l'apprentissage moteur.

Parmi les protéines quantifiées, celles qui participent à la formation des synapses inhibitrices comme la géphyrine et la neuroligine 2, n'ont pas été trouvées augmentées. Par contre, nous avons trouvé une augmentation significative du niveau de la CaMKII $\alpha$ , enzyme notamment impliquée dans la LTD cérébelleuse, qui pourrait résulter d'une augmentation de la traduction de son ARN. En effet, aucune modification du niveau de son ARN n'a été trouvée. Ce mécanisme de régulation de la production de la CaMKII $\alpha$  est connu au niveau des synapses. Nos résultats suggèrent que la surexpression de PCP4 jouerait un rôle dans ce mécanisme.

Les résultats préliminaires en électrophysiologie montrent que la LTD est bien présente chez les souris TgPCP4, mais nous n'observons pas de variation significative entre les souris normales et les souris TgPCP4. Ces travaux sont actuellement poursuivis.

**PCP4** : Purkinje Cell Protein 4; **traduction** : synthèse de la protéine à partir de l'ARN; **synapse**: zone de contact entre deux cellules nerveuses ou neurone.

## Résumé du travail effectué par Benoît SOUCHET sous la direction de JM. Delabar et J. London

Pour le diplôme : Licence professionnelle Microbiologie Industrielle et Biotechnologies - option Biotechnologies des Cellules et des Organismes Université Paris Diderot – ESTBA

### Sujet : Conséquences morphologiques et biochimiques des altérations de dosage de DYRK1A

La Trisomie 21, maladie génétique la plus répandue, touchant 1 naissance sur 800, est due à copie surnuméraire du chromosome 21.

Notre travail s'inscrit dans la compréhension biochimique des causes du retard mental qui est l'un des signes les plus handicapants dans cette pathologie. Des études de quelques rares cas de patient atteints de trisomie partielle ainsi que l'émergence des techniques de séquençage du génome humain, ont permis de connaître l'origine des signes phénotypiques et d'identifier des régions ainsi que des gènes candidats pour ces phénotypes dont le gène *Dyrk1A*.

Le gène *Dyrk1A*, code une sérine thréonine kinase qui s'autophosphoryle et phosphoryle de nombreux substrats dont les protéines TAU et APP (protéine précurseur des plaques amyloïdes) retrouvées dans la maladie d'Alzheimer, de nombreux facteurs de transcription ou d'épissage ainsi que des protéines permettant le transport synaptique de neurotransmetteurs. Ce gène est l'un des candidats pour expliquer le retard mental.

Mon projet d'étude vise principalement à observer d'éventuelles conséquences de la dérégulation du gène *Dyrk1A*, sur l'expression de protéines clefs dans quelques modèles de souris transgéniques que possède le laboratoire.

Pour commencer, nous nous sommes intéressés à l'expression de quelques protéines ayant un rôle dans la croissance neuronale au cours du développement post-natal. Cette étude a été réalisée sur des protéines du cortex cérébral issues de souris contrôles et de souris dans lesquelles a été insérée une région du chromosome 21 humain dont le gène *Dyrk1A* (souris « L12 »). la Synaptophysine est une protéine impliquée dans la croissance synaptique, qui est modifiée d'un groupe à l'autre, à partir du 14<sup>ème</sup> jour post-natal. On observe une augmentation de plus en plus élevée de l'expression de cette protéine, ce qui expliquerait l'augmentation du volume cérébral de ces souris. Le rôle de la surexpression de DYRK1A sur la Synaptophysine a été confirmé sur la lignée de souris transgéniques où seul *Dyrk1A*<sub>murin</sub> a été inséré.

Nous nous sommes également intéressés à la phosphorylation par DYRK1A des protéines TAU, protéines impliquées dans la maladie d'Alzheimer et associées aux microtubules présents dans les axones. Ces protéines TAU anormalement phosphorylées se regroupent en formant des « agrégats » le long de l'axone et engendrent une mort neuronale précoce. Nos premières observations montrent une augmentation de phosphorylation dans le cortex de souris L12 à la naissance. L'idée que seul DYRK1A humain (présent seulement dans les souris L12) aurait une action sur TAU constitue un début d'explication de ces résultats. De nouveaux tests seront également réalisés afin d'étudier la phosphorylation de TAU sur des souris doubles transgéniques *Dyrk1A* et *APP*, d'âges différents.

Enfin, nous avons pu tester l'effet d'un inhibiteur de la protéine DYRK1A. Une lignée de souris trisomiques partielles, Ts65Dn, présentant une partie du chromosome 16 murin (l'un des chromosomes homologues au chromosome 21 humain) a été séparée en deux groupes. Une partie des souris n'a reçu aucun traitement tandis qu'un traitement chronique d'une durée de deux mois à l'EGCG (Epigallocatechine Gallate) a été administré au second groupe. L'EGCG est retrouvé principalement dans les feuilles de thé vert. Il permettrait d'inhiber partiellement l'activité de la protéine DYRK1A et de dégrader la protéine après sa traduction. Nous avons observé une diminution de cette protéine dans le cortex cérébral des souris traitées à l'EGCG dans les différentes régions d'une cellule (noyau, cytoplasme). Des études sont en cours pour permettre de montrer que le traitement agit bien sur la dégradation de la protéine.

## Autres évènements scientifiques

### - 10 Décembre 2010 : Soutenance de thèse de Melle CHERFA Aïcha

#### Résumé du travail : « Analyse épidémiologiques des problèmes cutanés chez les personnes atteintes de Trisomie 21 et étude de la peau de souris transgéniques pour le gène humain codant la SOD-1 »

Notre travail de thèse s'est inscrit dans l'étude des anomalies cutanées que présentent les patients atteints de trisomie 21 et qui ont été peu étudiées à ce jour. Citons parmi ces pathologies l'alopecie areata (pelade), les dermatoses (syringome), une xérose (forte sécheresse cutanée) ainsi que les infections fongiques et bactériennes très fréquentes chez ces patients.

Notre travail de thèse s'est organisé en deux parties : Une étude épidémiologique et une étude expérimentale.

#### L'étude épidémiologique

Nous avons rédigé un questionnaire qui a été envoyé à 500 familles, 67 atteints de trisomie 21 ayant répondu à ce questionnaire sont sensibles aux infections cutanées, environ 77% présentent une peau sèche, plusieurs ont développé des pathologies cutanées telles que le psoriasis (~ 8%), ou une dermatite séborrhéique (~ 5%). Cette peau sèche est présente chez l'adolescent ce que personne n'avait montré.

I- Les principaux résultats obtenus sur les souris transgéniques, pour le gène humain codant la superoxyde dismutase à cuivre et à zinc (souris *TghSOD1*) âgées de 4 mois, montrent un épaissement du derme par rapport aux souris témoins dû à une augmentation des protéines de la matrice extracellulaire : collagène, élastine, décorine. L'ensemble des résultats obtenus nous permettent de suggérer que l'accumulation de la MEC dans les souris transgéniques par rapport aux souris témoins, serait vraisemblablement due à une diminution de la dégradation des composants de la MEC.

En parallèle nous avons vérifié le statut oxydatif de souris transgéniques par rapport aux témoins et nous avons montré une augmentation de l'activité SOD-1, une diminution de la catalase et une légère augmentation de l'activité glutathion peroxydase. L'ensemble des données suggère un stress oxydant accru dans la peau des souris transgéniques.

II- La caractérisation de la peau a été aussi effectuée en fonction de l'âge sur des souris âgées de 1, 4 et 11 mois. Chez les souris témoins, une diminution du collagène et une augmentation de l'élastine est observée entre 1 et 11 mois. Il en est de même pour les souris transgéniques, mais l'augmentation de l'élastine est plus faible que chez les témoins. En ce qui concerne les dommages oxydatifs (peroxydation lipidique et nitration de tyrosine), ils augmentent en fonction de l'âge dans les souris témoins et dans les souris transgéniques.

III- Nous avons mesuré les activités du protéasome dans la peau de souris de 1, 4 et 11 mois. Ces activités diminuent en fonction de l'âge chez les témoins et ne diminuent pas chez les souris transgéniques. Par contre ces activités dans les souris transgéniques sont déjà dès 1 mois celles que l'on trouve dans les souris témoins plus âgées

IV- Afin de déterminer si la surexpression de la SOD-1 a une influence sur la cicatrisation nous avons évalué la capacité de ré-épithélialisation cutanée chez les souris *TghSOD-1*. Nous avons montré une diminution de cette capacité d'environ 20% chez les souris transgéniques par rapport aux témoins.

L'ensemble des résultats obtenus, lors des diverses études, permet de conclure que la surexpression de la SOD induit une altération de la peau, un stress oxydant accru et une diminution des capacités du protéasome à assurer son rôle physiologique. Les résultats préliminaires obtenus sur la cicatrisation « ex-vivo » semblent montrer que la surexpression de la SOD diminue les capacités de la ré-épithélialisation cutanée. Au moins deux articles sur ce travail sont en cours de publication.

### - 4 Février 2011 : Mme London a donné une conférence dans le cadre du 1<sup>er</sup> Congrès sur le diagnostic anténatal. Son propos était de montrer que :

- ✓ la trisomie 21 n'est pas une maladie d'une particulière gravité pour susciter un tel acharnement en faveur du dépistage anténatal conduisant le plus souvent à l'IVG.
- ✓ des pistes thérapeutiques multiples existent et bientôt des pistes pharmacologiques basées sur la compréhension de cette maladie grâce aux très nombreux modèles animaux dont nous disposons pour l'étudier.

### - 20 Septembre 2011 : Mme London était invitée au nom de l'AFRT à participer à une conférence à Cambridge. Lors de cette réunion, plusieurs scientifiques dont J. London ont présenté l'état des recherches en matière de retard mental en relation avec le développement et le vieillissement et ce pour la première fois en présence de certaines firmes pharmaceutiques. Cette réunion avait comme objet de créer une « Alliance Internationale pour la Recherche sur le syndrome de Down ».

L'AFRT a depuis des années essayé de vous montrer que c'est grâce à la recherche tant clinique que fondamentale qu'une autre image sociétale de cette pathologie pourra être perçue. Puissent grâce à vos soutiens permanents, que de nouvelles étapes scientifiques, médicales et éthiques voient désormais le jour.

## **Le bureau de l'AFRT**

### *Présidente*

**Mme Jacqueline LONDON**

6 rue César Franck 75015 Paris

tél. : 01 57 27 83 61

[afrt@univ-paris-diderot.fr](mailto:afrt@univ-paris-diderot.fr)

### *Vice-président*

**M. Luc STUIT**

24 bis rue Fleury, 72000 Le Mans

tél. : 06 61 78 43 34

[luc.afrt@voila.fr](mailto:luc.afrt@voila.fr)

### *Secrétaire général*

**M Jacques COSTILS**

9 allée des Romarins

78180 Montigny le Bretonneux

tél. : 06 42 92 26 46

### *Trésorier*

**Mme Claudette DAGUIN**

15 rue Marcel Pajotin 49000

Angers

tél. : 02 41 47 20 91

Pour nous contacter : [afrt@univ-paris-diderot.fr](mailto:afrt@univ-paris-diderot.fr); [www.afrt21.fr](http://www.afrt21.fr)

## **Le Conseil d'Administration de l'AFRT**

Marie Thérèse <b>BIDJECK</b>	Marc <b>DEXPERT</b>
Marie-Christine de <b>BLOIS</b>	Agnès <b>DUGUET</b>
Claudette <b>DAGUIN</b>	Jacqueline <b>LONDON</b>
Daniel <b>DAGUIN</b>	Christian <b>MARQUER</b>
Jacques <b>BORG</b>	Luc <b>STUIT</b>
Jacques <b>COSTILS</b>	Philippe de <b>VISMES</b>

## **Le Conseil Scientifique et Médical**

**Président : M. J. BORG** Professeur, Biochimie médicale, CHU de St Etienne

### **Membres**

<b>Mme MC. DE BLOIS</b>	Praticien Hospitalier: Cytogénéticienne, , Hôpital Necker, Paris
<b>M. B. DUTRILLAUX</b>	Directeur de Recherche: Cytogénétique et cancers, Paris
<b>M. P. GARNIER</b>	Professeur: Pédiatrie et endocrinologie, Grenoble
<b>M. M. PASCAL</b>	Maître de conférence: Médecine et Biochimie, Paris
<b>Melle RETHORE</b>	Professeur: Académie de Médecine et
<b>M. PM. SINET</b>	Directeur de Recherche: Médecine, Recherche: Neurologie, Paris
<b>M. L. STUIT</b>	Médecin et parent, Le Mans

Adressez votre soutien à : A.F.R.T.

Université PARIS DIDEROT- Case 7088

Bâtiment Lamarck, 35 Rue Hélène Brion, 75205 PARIS Cedex 13



### **Bulletin d'adhésion**

- Je souhaite adhérer à l'association et règle le montant annuel de la cotisation de 30 €
- Je soutien la recherche et vous verse la somme de : ..... €