

La recherche Fondamentale sur la trisomie 21

Jacqueline LONDON

Professeur Emerite, Paris Cité

Fondatrice et vice Présidente de L'AFRT

JMT21 Le Mans 20 mars 2026

La recherche fondamentale

- Cherche à élucider les mécanismes biologiques, chimiques, physiques qui régissent les aspects physiologiques courants ou pathologiques de la vie.
- L'objectif n'est pas de développer un traitement, mais de comprendre les bases nécessaires à toute innovation future.
- Cependant les innovations futures à visée thérapeutique peuvent aussi arriver par un biais peu attendu

Caractéristiques principales observées chez les personnes avec T21

Signes cliniques	Fréquence d'apparition	Signes cliniques	Fréquence d'apparition
Brachycéphalie/occiput plat	Très fréquent	Microdontie totale ou partielle	Fréquent
Cou court	Très fréquent	Microstomie / petite bouche	Fréquent
Épicanthus	Très fréquent	Nez court / nez petit	Fréquent
Excès de peau dans le cou	Très fréquent	Nez plat	Fréquent
Face plate	Très fréquent	Obésité généralisée	Fréquent
Fente palpébrale mongoloïde	Très fréquent	Palais ogival / étroit	Fréquent
Hyperlaxité ligamentaire	Très fréquent	Pli palmaire transverse	Fréquent
Hypotonie	Très fréquent	Régression psychique / démence	Fréquent
Mains courtes / brachydactylie	Très fréquent	Sénilité précoce / vieillissement prématuré	Fréquent
Oreille ronde	Très fréquent	Stérilité / hypofertilité	Fréquent
Pied court / brachydactylie	Très fréquent	Susceptibilité aux infections	Fréquent
Racine du nez déprimée	Très fréquent	Anomalies de l'intestin grêle / colon	Occasionnel
Retard mental / psychomoteur	Très fréquent	Cataracte	Occasionnel
Anomalie de la dentition	Fréquent	Hyperglycémie / diabète non insulino dépendant	Occasionnel
Anomalie du système lymphatique-immunitaire	Fréquent	Hypothyroïdie	Occasionnel
Bouche entrouverte en permanence	Fréquent	Hypotrichie localisée	Occasionnel
Cardiopathie congénitale	Fréquent	Imperforation anale / fistule recto-vagin.	Occasionnel
Clinodactylie du 5 ^{ème} doigt	Fréquent	Insensibilité douleur / troubles sensitifs	Occasionnel
Coins de la bouche tombants	Fréquent	Leucémie	Occasionnel
Espace entre 1 ^{er} et 2 ^{ème} orteil	Fréquent	Myopie	Occasionnel
Fontanelle:large / retard de fermeture	Fréquent	Rein agénésie / hypoplasie uni/bilatérale	Occasionnel
Hernie ombilicale	Fréquent	Strabisme	Occasionnel
Lèvres épaisses	Fréquent	Surdité de transmission / conduction	Occasionnel
Macroglossie	Fréquent	Troubles de la marche / démarche anormale	Occasionnel

Table 2: Signes cliniques rencontrés dans la trisomie 21 et leur fréquence d'apparition.

Adapté du site Orphanet:

Tableau datant de 2010

http://www.orpha.net/consor/cgibin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=870

Bref historique de la recherche fondamentale pour la trisomie 21

- La cause ou les causes du « mongolisme » étaient inconnues et de nombreuses hypothèses circulaient comme la syphilis, la tuberculose ou encore un épuisement de l'utérus. Cependant l'hypothèse d'une anomalie chromosomique avait été évoquée par Davenport dès 1932 et par Waardenburg la même année et aussi par le professeur Turpin sans que l'on puisse à l'époque le prouver.
- A partir de l'identification du nombre de chromosomes 46 et non 48 dans l'espèce humaine (Tjio et Levan 1956, Harper 2006) et l'identification de la cause du « mongolisme » par Marthe Gauthier, Jérôme Lejeune dans le laboratoire du professeur Turpin où Jérôme Lejeune travaillait comme chercheur CNRS, la recherche fondamentale sur la trisomie 21 appelée à mon avis personnel improprement syndrome de Down pouvait commencer.

QUELQUES DATES

- 1838: Première description clinique par **Esquirol** (psychiatre Lyonnais)
- 1846 **Seguin** (psychiatre français qui a émigré aux USA) **complète le tableau clinique**
- 1856 Sir Langdon Down décrit le « faciès pseudo-mongol »
- 1959 Mise en évidence de la présence de trois chromosomes 21 par **Lejeune, Gauthier et Turpin** et par **Jacobs** en Angleterre
- 1965 Mise en évidence de l'augmentation d'activité de la SOD-1 De 40%; d'où l'idée de thérapies antioxydantes
- 1982 SOD-1 est le premier gène du 21 identifié
- 1985 Souris trisomiques 16
- 1987 Première souris transgéniques pour un gène du 21, celui de la SOD1
- 1989 Première carte physique du 21 et identification de la DCR
- 1992 Première carte d'un chromosome humain (Genethon)
- 1995 1ères souris trisomiques 16 partielles souris Dn65TS
- 2000 Carte complète des 33.55 Mb du bras long
- 2003 La **post-génomique** pour mieux comprendre la trisomie 21
- 2005 4 types de souris trisomiques 16 partielles et souris portant le bras long du chromosome 21 (**Tc1**)
- 2005-2006 quelque essais thérapeutiques
- 2010-2026 grands progrès dans les outils pour étudier la pathologie

Les grandes étapes des 40 dernières années

- **1985-1987** Premières souris transgéniques pour un gène du 21 (*C. Epstein, USA*)
- **1989** Première région candidate identifiée (*J. Delabar, France*): DCR
- **1992** Première carte d'un chromosome humain (*Genethon, France*)
- **1995** Souris trisomique 16 partielles (*M. Davisson, USA*): Ts65Dn
- **2000** Séquence des gènes (33.55 Mb) du bras long (*Consortium: Allemagne, France, Israël, Japon, USA*)
- **De 2000 -2025**
 - Etude de la fonction de certains gènes candidats
 - Nombreuses souris transgéniques et trisomiques 16 partielles, rats trisomiques etc
 - La **post-génomique** pour mieux comprendre la trisomie 21
 - Nombreuses avancées technologiques: cellules souches, extinction de gènes, imagerie cérébrale

Identification de la DCR sur le chromosome 21

1989

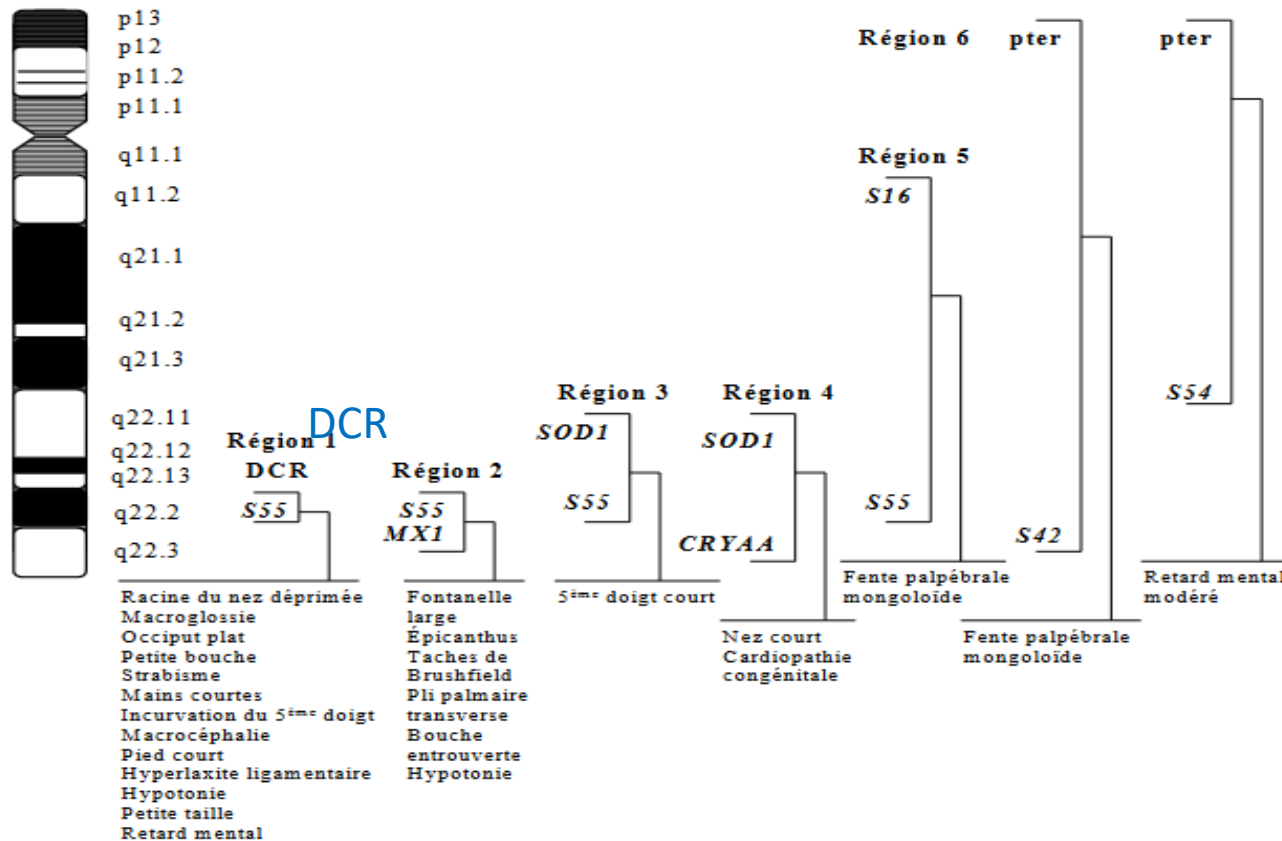


Figure 6: Cartographie moléculaire de 24 phénotypes du SD sur le HSA21 (d'après Delabar et al. 1993). Pour chaque phénotype, la région minimale du HSA21 (régions 1-6) a été définie comme la région tripliquée chez tous les patients exprimant ce phénotype.

Les auteurs ont défini 6 régions associées à un phénotype donné d'où les études privilégiées de certains de ces gènes en liaison avec certains traits de la pathologie

Les différents types de souris en 2010

Projet de recherche de Dalloneau chez Y Herrault, 2010

Introduction

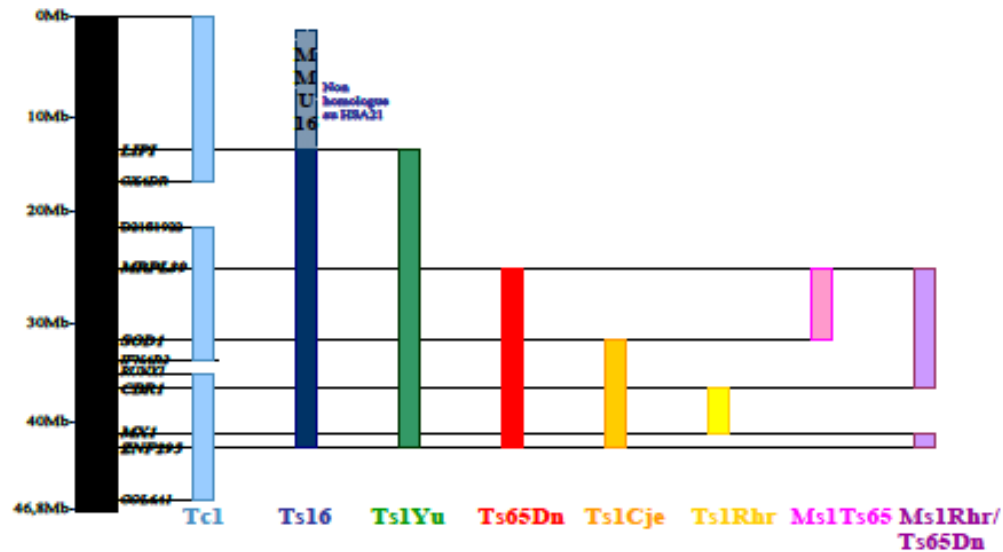


Figure 12: Représentation schématique des régions homologues au HSA21 tripliquées dans les lignées Tc1, Ts16, Dup(16)Yu, Ts65Dn, Ts1Cje, Ts1Rhr, Msl1Cje/Ts65Dn et Msl1Rhr/Ts65Dn.

Y Herrault vous en dira plus et mieux

Deux hypothèses pour expliquer la trisomie 21

- **A) Amplification de l'instabilité :**

Déséquilibre au cours du développement de l'homéostasie des fonctions normales

- *Arguments pour:*
 - - chaque trait de la Ts21 est retrouvé dans la population générale
 - - il y a seulement une accumulation de traits qui conduit à la pathologie
 - - Les anomalies de différentes aires du cerveau e particulier du cervelet sont présentes dans d'autres pathologies d'origine génétique ou pharmacologique
 - - certains gènes présents en 3 copies ne sont pas surexprimés au cours de la vie foétale et même pour certains pas chez l'adulte

- **B) Hypothèse du dosage génique**

Seuls certains gènes en triple exemplaire et non mutés sont responsables de tel ou tel trait

- *Arguments pour:*
 - - Trisomies partielles (Identification de la DCR), souris trisomiques 16 partielles
 - - notion de gènes candidats
 - - récemment des résultats avec des souris surexprimant de nombreux gènes du chromosome 21 dans lesquelles un gène (par exemple DYRK1A, RUNC1) a été précisément inactivé semblent confirmer cette hypothèse

Les outils pour mieux comprendre la trisomie 21 comme d'autres pathologies

- Les **gènes**, leurs fonctions, leurs interactions avec d'autres gènes connus pour être impliqués dans certains aspects de la pathologie
- Prioriser certains gènes plutôt que d'autres, comment et pourquoi?
- Donc mieux connaître ces gènes, leurs expressions, leurs fonctions dans des tissus humains MAIS LESQUELS? Tissus d'avortement, **tissus post mortem**?
- Utiliser des **modèles animaux** et lesquels?
- **MAIS** ces animaux ne sont pas les humains
- HEUREUSEMENT: Les **cellules souches que l'on peut reprogrammer sont arrivées**
- TRES GRANDE AMELIORATION des **techniques d'imagerie cérébrale** tant sur la personne que sur les animaux.

Questions

- Tout est joué à la naissance ou pas?
- Quels gènes sont les plus importants?
- Comment diminuer leur expression?
- Comment palier les déficits de l'âge adulte voir du 3ème et 4ème âge dans le cas de patients atteints de Ts21?

LES GENES du CHROMOSOME 21

C'est le plus petit chromosome (1-1.5% du génome humain)

A) Avant le grand séquençage

1985: premier gène du 21 cloné: SOD-1

1989: 14 gènes identifiés dont l'APP (Précurseur de la Protéine Amyloïde)

1994: 34 gènes sont identifiés dans la DCR

1999: 150 gènes identifiés sur les 600 à 1000 estimés à l'époque

B) Le grand séquençage

1993: carte de liaison génétique

1993 -1999: cartes physiques

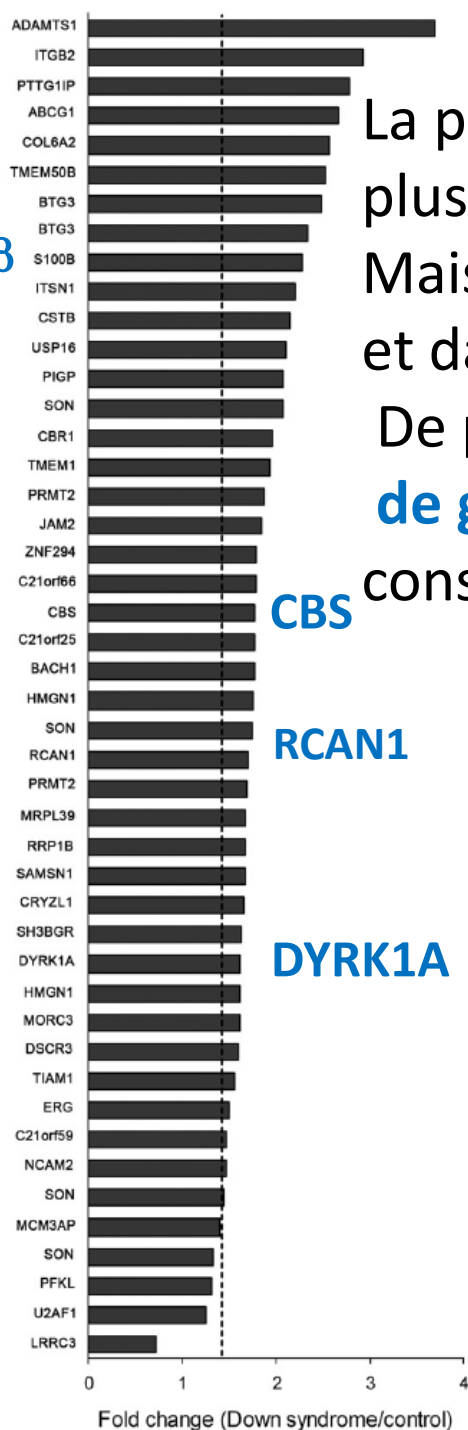
1990-2000: la région critique (DCR)

2000: Séquence de 99.7% du bras long: **127 gènes connus, 98 prédits**

2010: **325 gènes environ**

S100β

Gene symbol



CBS

RCAN1

DYRK1A

La plupart des gènes sont surexprimés mais certains plus que 1.5 et d'autres moins

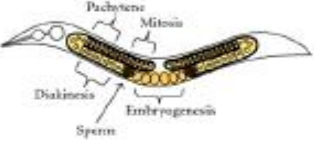
Mais ces gènes sont-ils surexprimés de la même façon et dans tous les tissus? et en fonction de l'âge?

De plus la plupart de ces gènes font partie de **réseaux de gènes** dont la surexpression peut avoir des conséquence majeures.

Vertebrate and Invertebrate Animal Models for the Study of Down syndrome

Granholm AC

Review, Inter J Med Sci 2025

Orthologs to Hsa21	
Invertebrates	
a. <i>Drosophila</i>	b. <i>C. elegans</i>
	
Lifespan: 40-50 days Chr: X, 2, 3 Orthologs: 59 genes	Lifespan: ~ 20 days Chr: I, II, III Orthologs: 104 genes
Vertebrates	
c. <i>Danio rerio</i>	d. <i>Mus musculus</i>
	
Lifespan: ~ 3.5 years Chr: 1, 6, 9, 10, 15 Orthologs: 137 genes	Lifespan: 1-3 years Mmu16: 115 orthologs Mmu17: 19 orthologs. Mmu10: 41 orthologs.

- Etude de l'expression des gènes murins ou autres homologues à ceux du 21 humain au cours du développement et du vieillissement
- Etude de la fonction de certains gènes: modèles cellulaires et modèles murins ou autres (gènes invalidés ou surexprimés)
- Etude de transcriptome sur souris au cours du développement
- Etudes de protéomique

Groupe de F Di Domenico article 2025





OPEN ACCESS

EDITED BY

Fabio Mammano,
University of Padua, Italy

REVIEWED BY

Luis R. Hernandez-Miranda,
Charité University Medicine Berlin, Germany
Sourav Banerjee,
National Brain Research Centre (NBRC), India

*CORRESPONDENCE

Matthias Soller
✉ m.soller@bham.ac.uk

Memory consolidation in honey bees is enhanced by down-regulation of *Down syndrome cell adhesion molecule* and changes its alternative splicing

Matthias Soller¹, Luis R. Hernandez-Miranda², Sourav Banerjee³, Eyleen J. O'Rourke⁴, Wenfan Ke⁵, Jordan N. Reed⁶, Chenyu Yang⁷, Noel Higgason⁸, Leila Rayyan⁹, Carolina Wählby¹⁰, Anne E. Carpenter¹¹, Mete Civelek¹²

Genes in human obesity loci are causal obesity genes in *C. elegans*

Wenfan Ke, Jordan N. Reed, Chenyu Yang, Noel Higgason, Leila Rayyan, Carolina Wählby, Anne E. Carpenter, Mete Civelek, Eyleen J. O'Rourke ✉

Version 2



Published: September 7, 2021 • <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1009736>

Aspects de génomiques

- Etude de l'expression des gènes murins homologues à ceux du 21 humain au cours du développement et du vieillissement
- Etude de la fonction de certains gènes: modèles cellulaires et modèles murins (gènes invalidés ou surexprimés)
- Etude de **transcriptome** (*ensemble des ARNm transcrits*) et du **protéome** (*ensemble des protéines synthétisées*) et de l'**interactome** (*interactions entre différentes protéines d'où de réseaux*) de sur souris au cours du développement
- Etudes sur des tissus de patients, soit post-opératoires soit post-mortem, du transcriptome, du protéome, de l'interactome.

Overexpression of *RCAN1*, a Gene on Human Chromosome 21, Alters Cell Redox and Mitochondrial Function in Enamel Cells

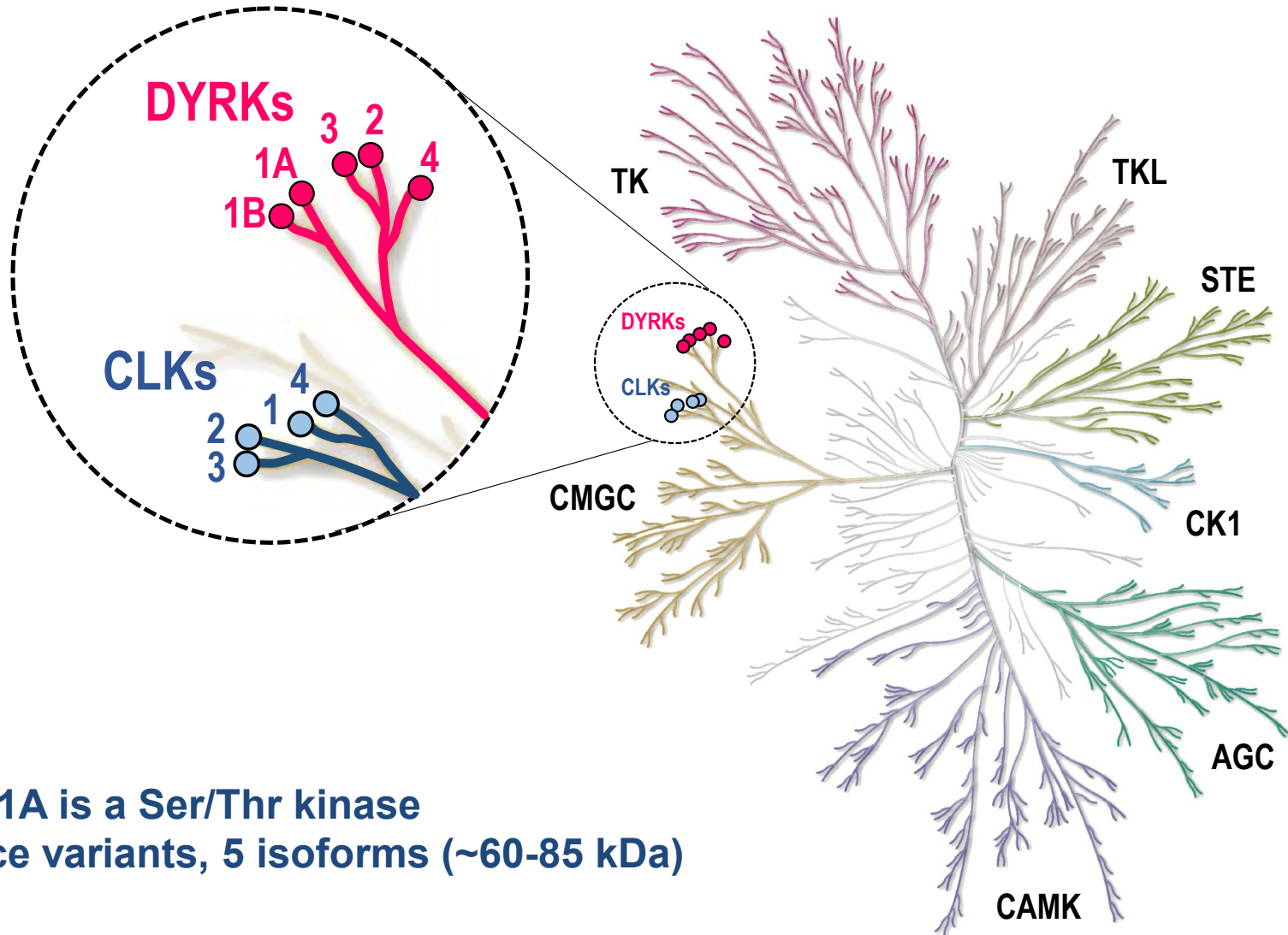
Yi Li¹, Veronica Costiniti¹ , Guilherme H. Souza Bomfim¹ , Maria Neginskaya¹, Ga-Yeon Son¹, Beverly Rothermel², Evgeny Pavlov¹ and Rodrigo S. Lacruz^{1,*}

2022

Overexpression of RCAN1 in enamel cells, but not in DS, alters the activity of key enamel genes.

The study presented here used an immortalized enamel cell line to overexpress RCAN1 to mimic the possible effects that would be expected in enamel cells of Down syndrome patients. However, whether this is the case in DS patients is unknown, and additional studies using mouse models of DS would be important to address this concept. In summary, our study shows that RCAN1 is highly upregulated in maturation-stage ameloblasts, and that it may function as a negative regulator of enamel gene expression. Overexpressing *Rcan1* in LS8 cells increases ROS generation and negatively affects mitochondrial bioenergetics. The enhancement in mCa^{2+} uptake in these cells may have contributed to the decline in bioenergetics. Combined, these data provide an insight into the potential molecular basis for enamel defects in DS.

Dual specificity, tyrosine phosphorylation activated kinases (DYRKs)



DYRK1A is a Ser/Thr kinase
7 splice variants, 5 isoforms (~60-85 kDa)

iPSC reprogramming-mediated aneuploidy correction in autosomal trisomy syndromes

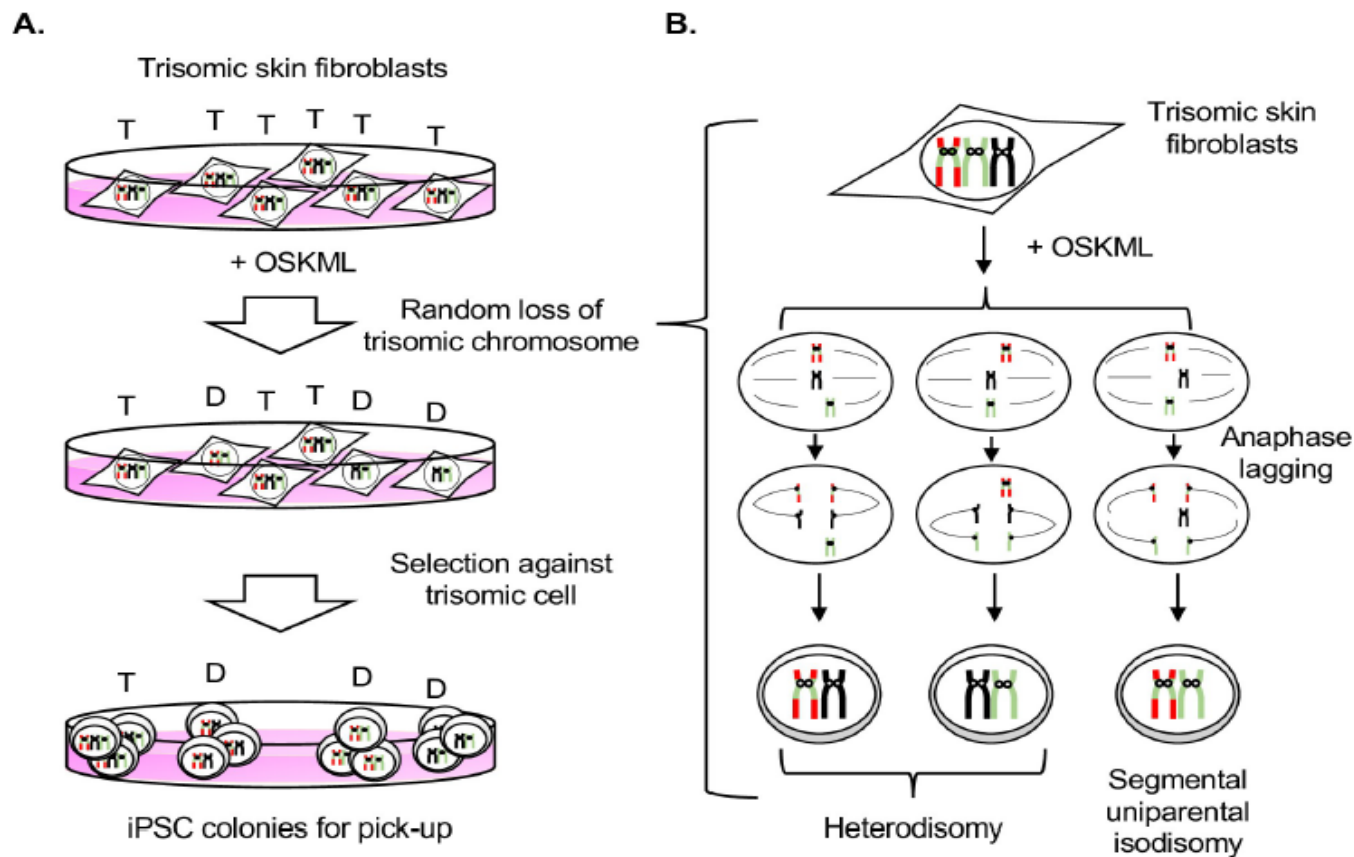


Fig 5. Proposed model of iPSC reprogramming-mediated trisomy rescue. (A) Random loss of trisomic chromosome occur after induction of pluripotency by expression of OSKML (Oct4, Sox2, Klf4, L-myc and Lin28) genes. Disomic cells are then selected against trisomic cells. T = trisomy; D = disomy. (B) Random loss of trisomic chromosome is mainly due to anaphase lagging.

Modeling neurogenesis impairment in down syndrome with induced pluripotent stem cells from Trisomy 21 amniotic fluid cells

Exp cell research 2017

Huai-En Lu^{a,b}, Yao-Chen Yang^a, Sheng-Mei Chen^c, Hong-Lin Su^c, Pai-Cheng Huang^d, Ming-Song Tsai^{e,f}, Tzu-Hao Wang^d, Ching-Ping Tseng^{b,*}, Shiaw-Min Hwang^{a,**}

^aBioresource Collection and Research Center, Food Industry Research and Development Institute, Hsinchu 30062, Taiwan, ROC

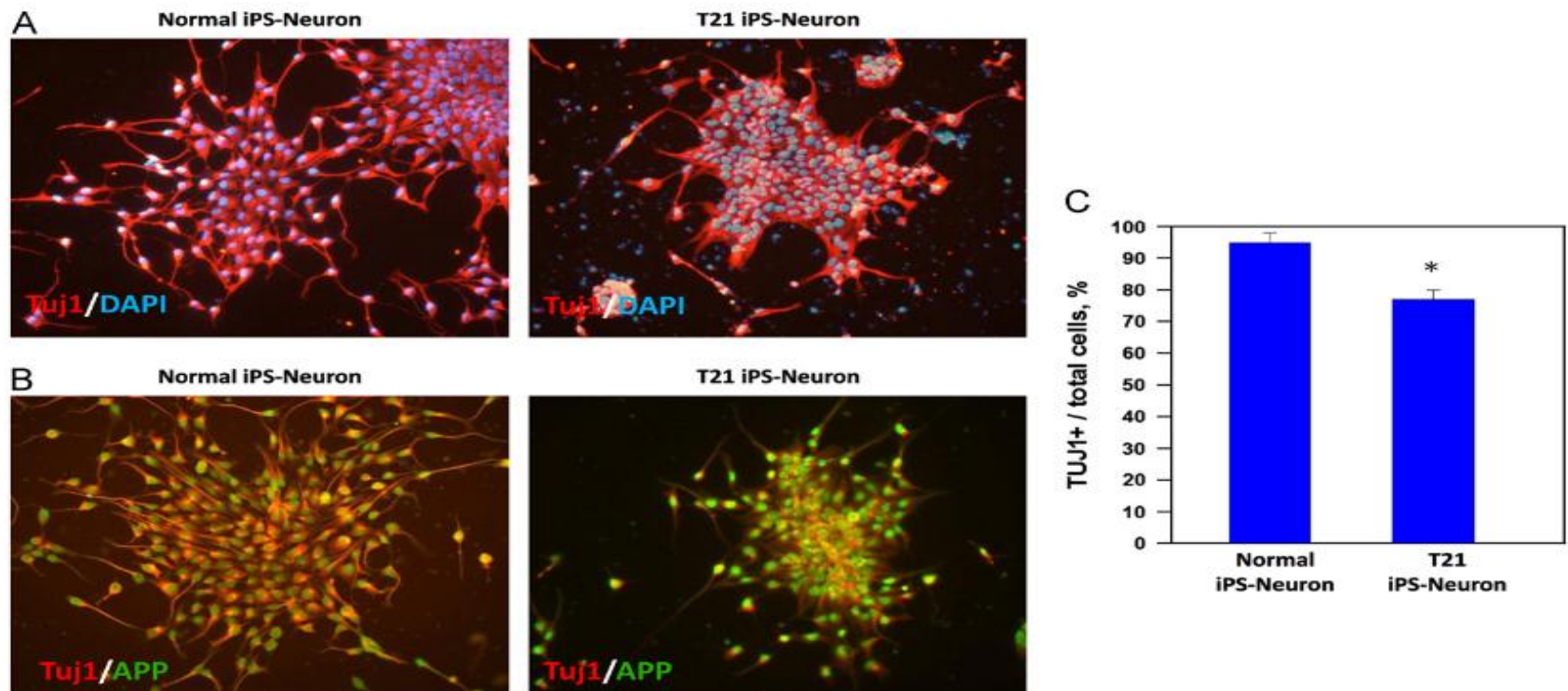


Fig. 4 – T21 iPS-NPCs exhibit a developmentally regulated defect in neurogenesis. T21 iPS-NPCs and normal iPS-NPCs were differentiated into neuronal cells and subsequently processed for immunofluorescence staining. (A) Neurons stained for TUJ1. (B) Neurons double-stained for TUJ1 and APP. (C) Quantification of the efficiency in neuronal differentiation of normal iPS-NPCs and T21 iPS-NPCs.

GENETICS

Candidate Genes for the Diagnosis and Treatment of Alzheimer's Disease in People with Down Syndrome: Innovative Perspectives from Horizon Scanning

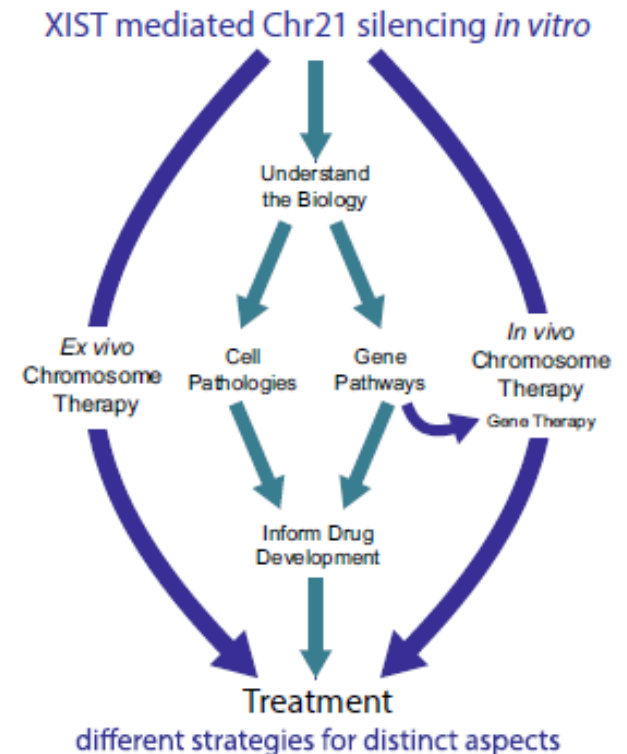
Marina Nascimento Silva | Augusto Afonso Guerra-Júnior Sr.

2025

- The analysis identified **11 genes** (in addition to APP) directly or indirectly involved in mechanisms related to the pathophysiology of AD in individuals with DS.
- These include genes associated with:
 - APP processing** (APOE, BACE2, DYRK1A, SYNJ1, PICALM, CALHM1),
 - tau protein post-translational modifications** (RCAN1 and MARK4),
 - neuroinflammation** (S100 β and RCAN1),
 - oxidative stress** (SOD1), and
 - β -amyloid peptide clearance** (CST3).

Recherches fondamentales sur le chromosome X et les retombées pour la trisomie 21

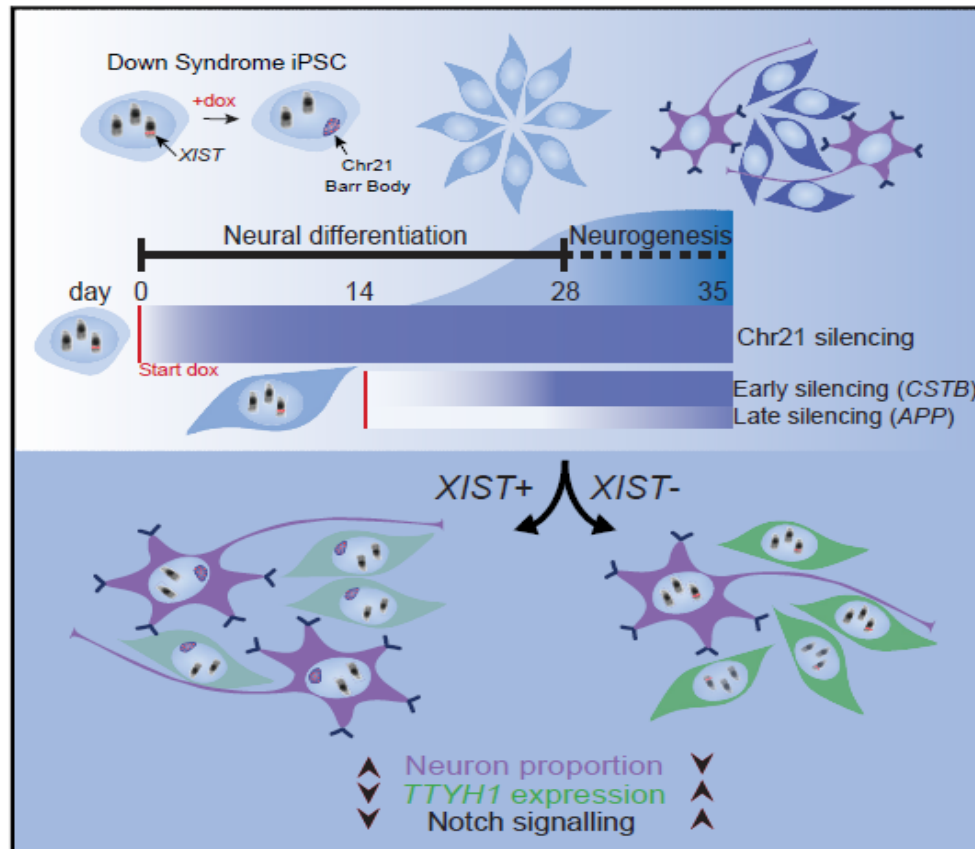
- Les chromosomes sexuels chez les femmes sont 2X, et chez les hommes XY
- Questions fondamentale: il y a beaucoup de gènes sur le chromosome X alors les hommes en ont moins?
- Réponse: non car l'un des deux chromosome X chez la femme est inactivé
- Comment se fait cette inactivation?
- D'où les recherches qui ont mis en évidence le mécanisme complexe Xist.
- Ce mécanisme d'inactivation du chromosome X est-il applicable au chromosome 21 surnuméraire dans la trisomie 21?
- D'où les travaux de plusieurs groupes dont celui de J. Lawrence depuis les années 1990.



Silencing Trisomy 21 with *XIST* in Neural Stem Cells Promotes Neuronal Differentiation

Developmental cell 2025

Graphical Abstract



Authors

Jan Tomasz Czermiński,
Jeanne Bentley Lawrence

Correspondence

jeanne.lawrence@umassmed.edu

In Brief

XIST normally initiates chromosome silencing in pluripotent cells. Here, Czermiński and Lawrence demonstrate the ability of *XIST* to initiate silencing in differentiated neural cells and show that silencing one chr21 increases neuron formation by trisomic neural stem cells. This identifies the potential role of Notch signaling in Down syndrome neuropathology.

Highlights

- *XIST* expression fully corrects trisomy 21 dosage in neural cells
- Dosage correction by *XIST* promotes differentiation of trisomic NSCs to neurons

*Correspondence: jeanne.lawrence@umassmed.edu
<https://doi.org/10.1016/j.devcel.2019.12.015>

Conclusions des travaux récents de Jeanne Lawrence

- Les travaux antérieurs du groupe de J. Lawrence et d'autres ont montré que le système XIST permet d'inactiver le chromosome 21 mais uniquement dans des cellules pluripotentes
- Dans cet article de 2025, J. Lawrence et son équipe montrent que cela est possible aussi dans des cellules différenciées trisomiques en particulier neuronales
- De plus les auteurs montrent que cette inactivation permet aux cellules souches neuronales de se différencier en neurones
- Ces résultats majeurs ouvrent des perspectives très importantes pour d'autres cellules altérées dans le cas de la trisomie 21 comme:
 - des cellules **cardiaques** pour les cardiopathies congénitales,
 - des cellules **neuronales spécifiques** (cervelet, hippocampe etc) liées à l'épilepsie, la maladie d'Alzheimer
 - des cellules du système immunitaire
 - MAIS ATTENTION: pour le moment ce n'est que de la recherche fondamentale mais SANS ELLE rien n'est possible

Myocardial reprogramming by HMGN1 underlies heart defects in trisomy 21

SS Ramada, KS Pollard, D Srivastava, *Nature* october 2025

- Cardiopathologie congénitale: anomalie de la jonction entre l'atrium et les ventricules(AVC). L'anomalie est due à des cellules du myocarde impliquées dans la formation de cette jonction.
- En utilisant des IpSc humaines et des modèles de souris, les auteurs de cette étude ont pu identifier le **gène HMGN1** (régulateur épigénétique qui se lie au nucléosome).
- L'identification des gènes de développement cardiaque(par une méthode complexe: CROP-seq) montre que lorsque ce gène est surexprimé, il est impliqué dans les anomalies de la jonction.
- De plus , **l'inactivation de ce gène HMGN1 restaure l'expression normale de la jonction.**
- **Enfin si on réduit le dosage de ce gène dans un modèle de souris avec des cardiomyocytes montrant la pathologie AVC, il y a sauvetage du phénotype AVC**

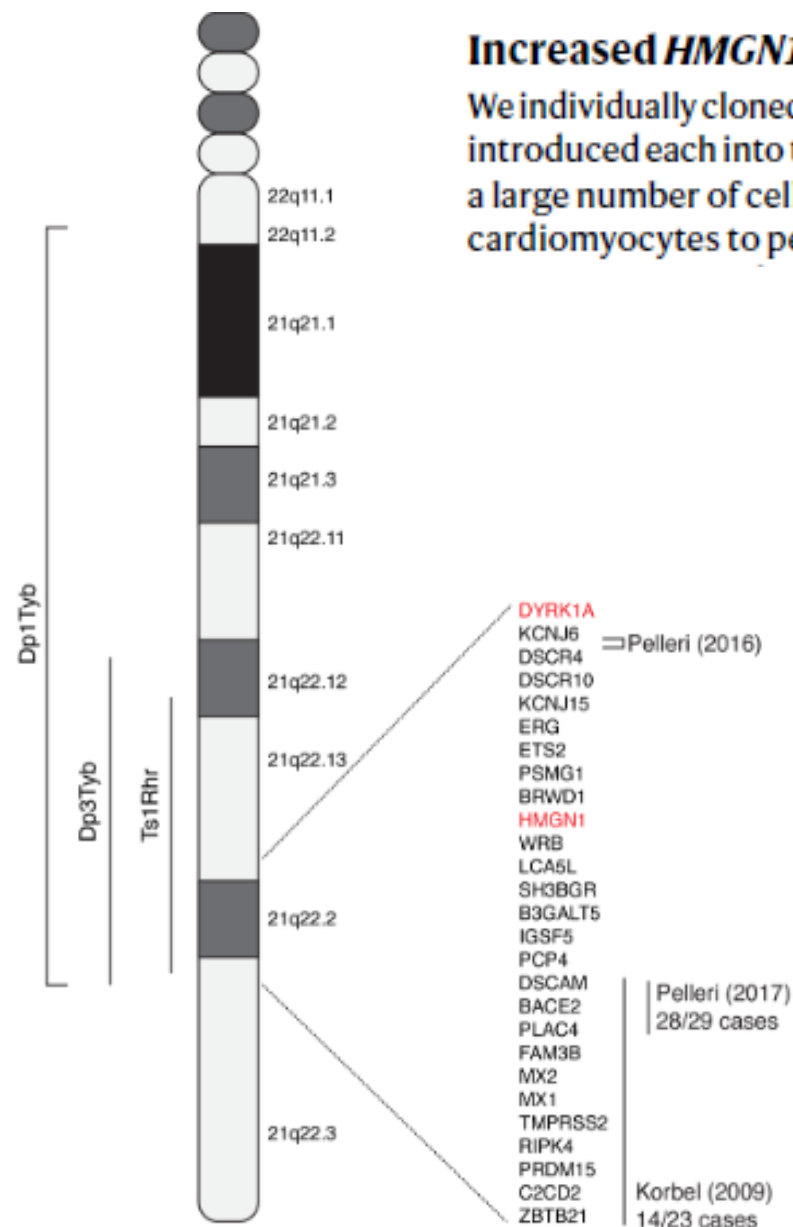
Increased *HMGN1* expression mimics trisomy 21 AVCMS

We individually cloned sgRNAs for each of the top five candidate genes, introduced each into the disomic iPSC line in arrayed format to obtain a large number of cells for each sgRNA, and differentiated them into cardiomyocytes to perform traditional differential gene expression

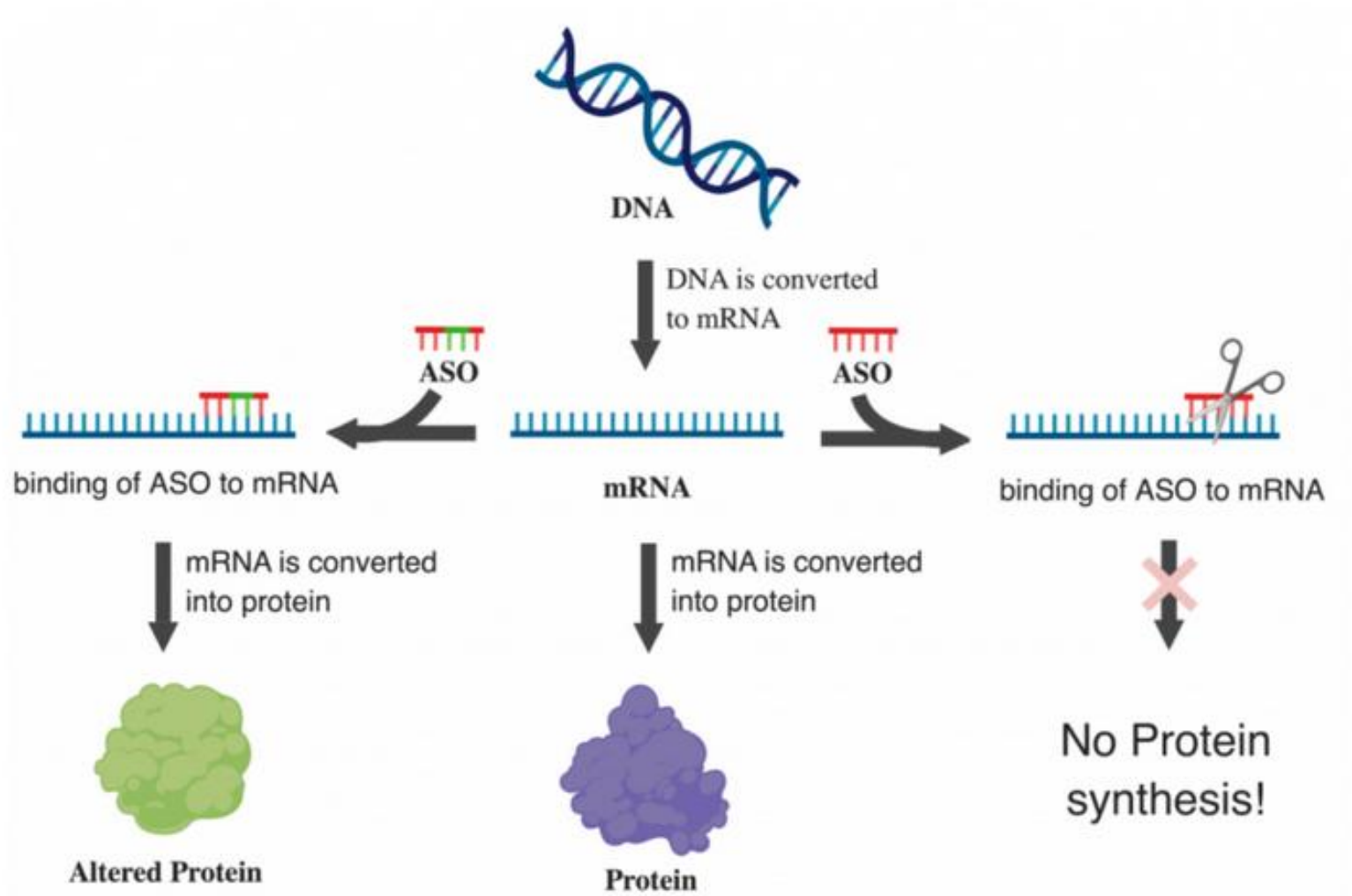
Hmgn1 reduction rescues cardiac defects

The Dp1Tyb mouse model of DS has an additional copy of a region syntenic to human chromosome 21 that contains 148 genes. The model

reproduces most features of DS, including cardiac defects with similar penetrance as in humans¹⁸. To determine whether triplication of *Hmgn1* contributes to the cardiac phenotype observed in vivo, we crossed heterozygous *Hmgn1*-null mice to Dp1Tyb (Tg) mice, normalizing *Hmgn1* gene dosage in Dp1Tyb mice (Fig. 4a). scRNA-seq of



Régulation de l'expression des gènes par des oligonucléotide anti-sens



Splice modulation mechanism of action of Antisense oligonucleotides (ASO)

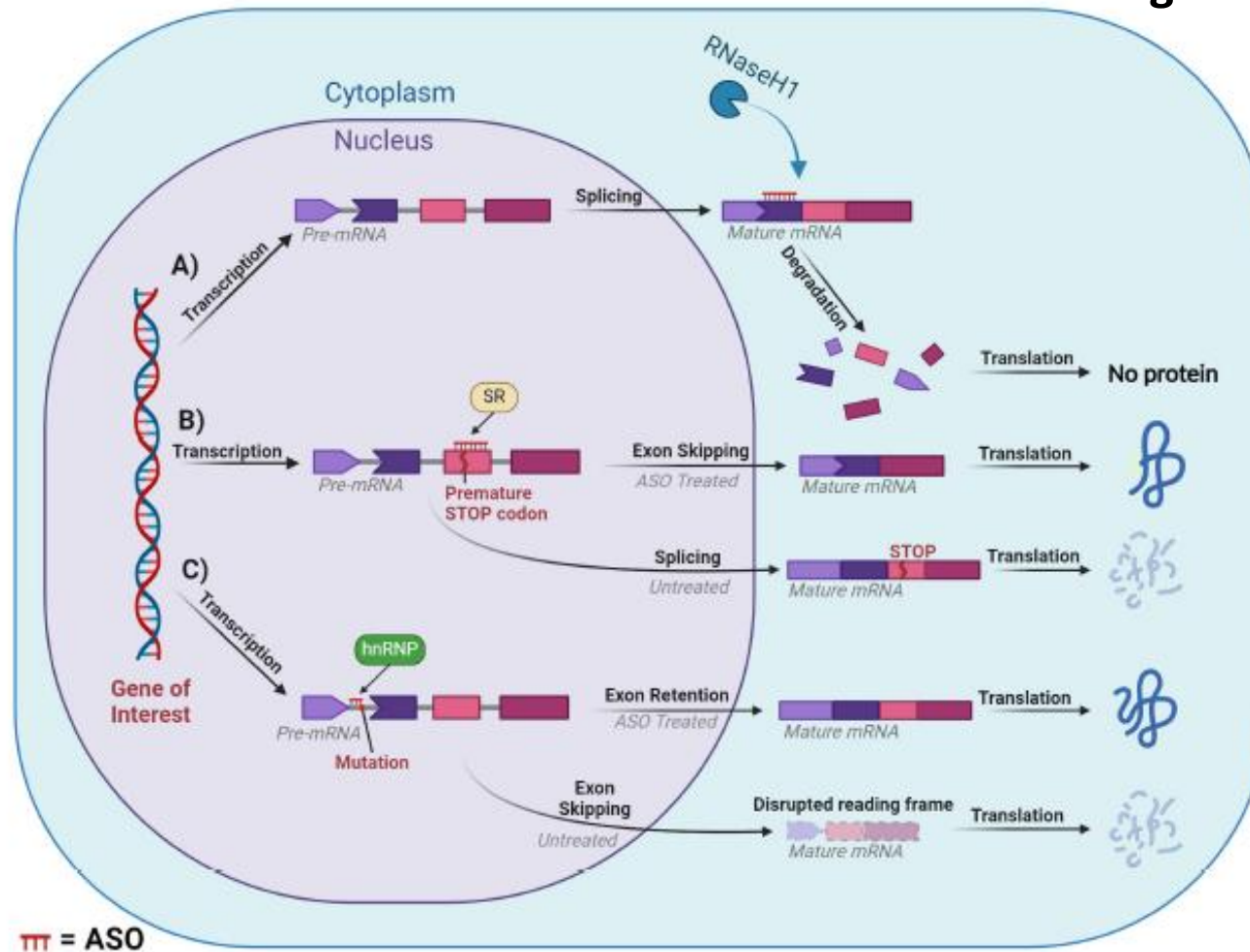


FIGURE 6

Diagram of splice modulation mechanism of action of antisense oligonucleotides (ASO). (A) RNase-H mediated degradation. (B) Splice-switching exon skipping. (C) Exonic retention. Chevron side indicates partial codon. SR, serine-arginine rich splicing factors; hnRNP, heterogeneous ribonucleoprotein particle. ASO is shown in red or indicated ASO in the figure. Created with [BioRender.com](https://www.biorender.com/).

ASO therapies have been approved by FDA for ALS, Duchenne muscular dystrophy, spinal muscular atrophy

Antisense oligonucleotide delivery to the brain barrier

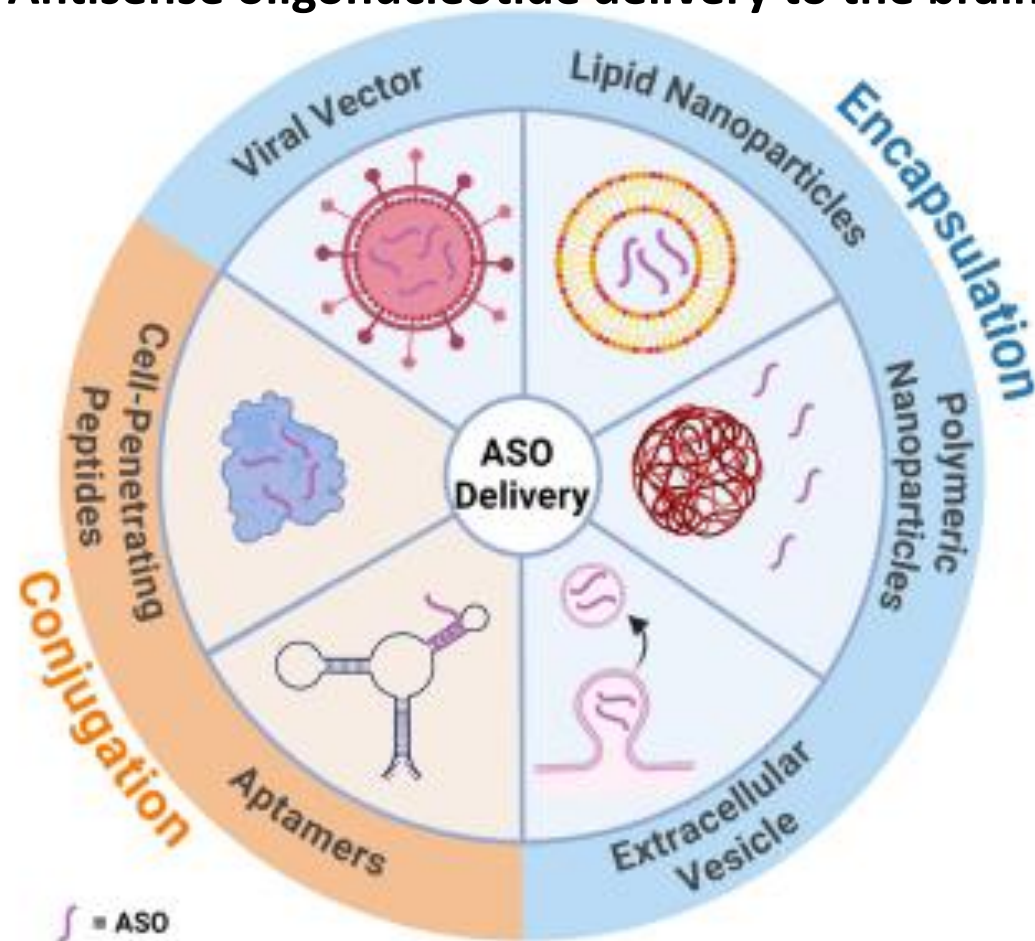


FIGURE 7

Illustration of the various mechanisms that can assist in antisense oligonucleotide delivery through the blood brain barrier. Delivery methods have been categorised by whether they encapsulate or are conjugated to the antisense oligonucleotide. Created with [BioRender.com](https://www.biorender.com).

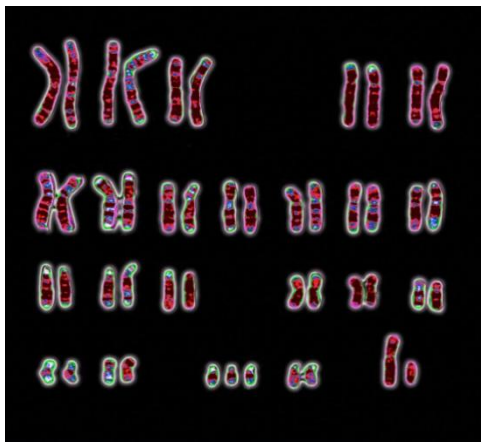
- Une autre application importante du système CRISPR-Cas9 est la modulation des gènes du chromosome 21 qui contribuent à la pathologie β , l'aggrégation tau et la neuro-inflammation. Ces outils bien qu'encore à des stades précoces, pourraient permettre d'intervenir sur des gènes particulier comme APP, Dyrk1a, Runx1, BACE2, CBS, SOD1.
- Cette technologie CRISPR-Cas9 pourrait permettre de mieux comprendre pourquoi et comment il y a tant de différences cliniques entre patients soit au cours du développement, de l'âge adulte ou au cours du vieillissement. En effet ces différences sont sans doute dues à des différences d'expression des gènes, de leurs expressions alléliques, de leurs régulations protéiques et dans leurs circuits.

Down syndrome (DS) & Alzheimer's disease (AD)

- Chromosome 21 contains the **DYRK1A**, **BACE2** & **APP** genes, encoding three proteins involved in AD
- DS recapitulates key aspects of AD:** DS patients develop AD neuropathology by the age of 40 y. and extremely high prevalence of dementia later (80% >54 y., 95% >64 y.).
- Abnormal **DYRK1A kinase activity** involved in DS & AD **cognitive deficits**
- Inhibiting DYRK1A corrects cognitive deficits** of DS & AD

Number of patients	
World	6.000.000
USA	360.000
Europe	400.000
France	65.000

1 in 1,100 live births globally

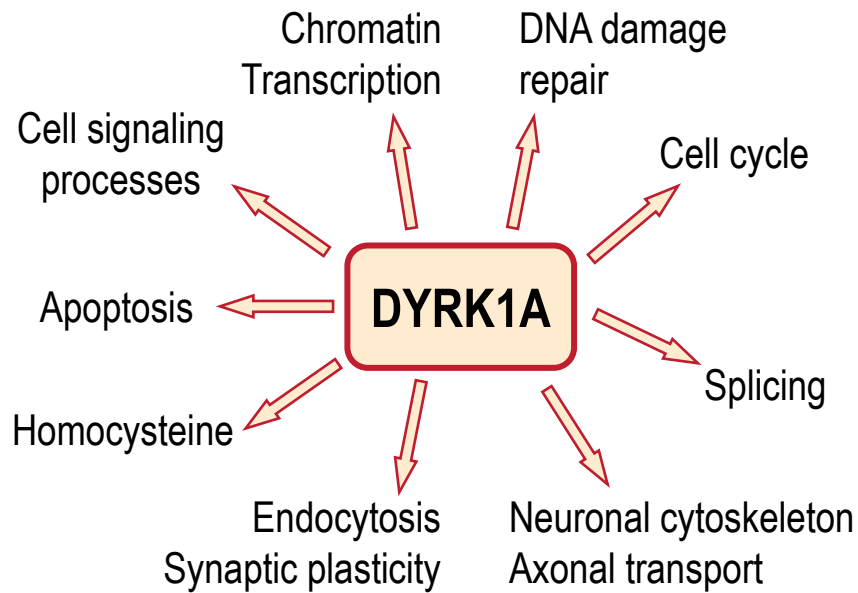


DS karyotype

DYRK1A, Dual specificity, Tyrosine phosphorylation Regulated Kinase 1A
BACE2, β APP Cleaving Enzyme 2
APP, Amyloid Precursor Protein



DYRK1A inhibitors as therapeutic drugs in DS and AD



Main functional roles of DYRK1A
(adapted from Arbones et al., 2019)

DYRK1A

Down syndrome

- gene located in DS critical region
- DYRK1A overexpressed and over-active in DS
- phosphorylates key synaptic & cytoskeleton proteins
- excess DYRK1A dysregulates Tau mRNA splicing
- DYRK1A inhibitors correct cognition in DS animal models
- genetic normalization of DYRK1A level corrects deficits

DYRK1A

Alzheimer's disease

- protein and mRNA overexpressed in human AD brain
- calpain-induced DYRK1A cleavage in human AD brain
- phosphorylates key regulators of AD
(Tau, APP, Presenilin, Septin, Nephrlysin)
- primes GSK-3 substrates
- DYRK1A regulates Tau mRNA splicing
- DYRK1A inhibitors correct cognition in AD animal models
(3XTG-AD, APP/PS1, A25-35)

Nguyen TL et al., 2017. Dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase 1A (DYRK1A) inhibitors: a survey of recent patent literature. **Expert Opin Ther Pat** 27, 1183.

Jarhad DB et al., 2018. Dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase 1A (DYRK1A) inhibitors as potential therapeutics. **J Med Chem** 61, 9791

Pathak A et al., 2018. DYRK1A kinase inhibition with emphasis on neurodegeneration: A comprehensive evolution story-cum-perspective. **Eur J Med Chem** 158, 559.

Arbones ML et al., 2019. DYRK1A and cognition: A lifelong relationship. **Pharmacol Ther** 194, 199.

Laham AJ et al., 2021. DYRK1A: a down syndrome-related dual protein kinase with a versatile role in tumorigenesis. **Cell Mol Life Sci** 78, 603.

Demuro S et al., 2021. GSK-3 β , FYN, and DYRK1A: master regulators in neurodegenerative pathways. **Internat J Mol Sci** 22, 9098.

Lindberg M & Meijer L., 2021. DYRKs and CLKs in human disease, an overview. **Internat J Mol Sci** 22, 6047.

Atas-Ozcan H et al., 2021. Dyrk1a from gene function in development and physiology to dosage correction across life span in Down Syndrome. **Genes** 12, 1833.

Deboever E et al., 2022. The omnipresence of DYRK1A in human diseases. **Int J Mol Sci** 23, 9355.

Lindberg M et al., 2023. Comparative efficacy and selectivity of pharmacological inhibitors of DYRK and CLK protein kinases. **J. Med. Chem.**, in press.

Et les recherches sur les patients?

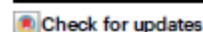


An integrated multi-omic natural history study of human development, sexual dimorphism, and the effects of trisomy 21

Received: 21 July 2025

Accepted: 28 August 2025

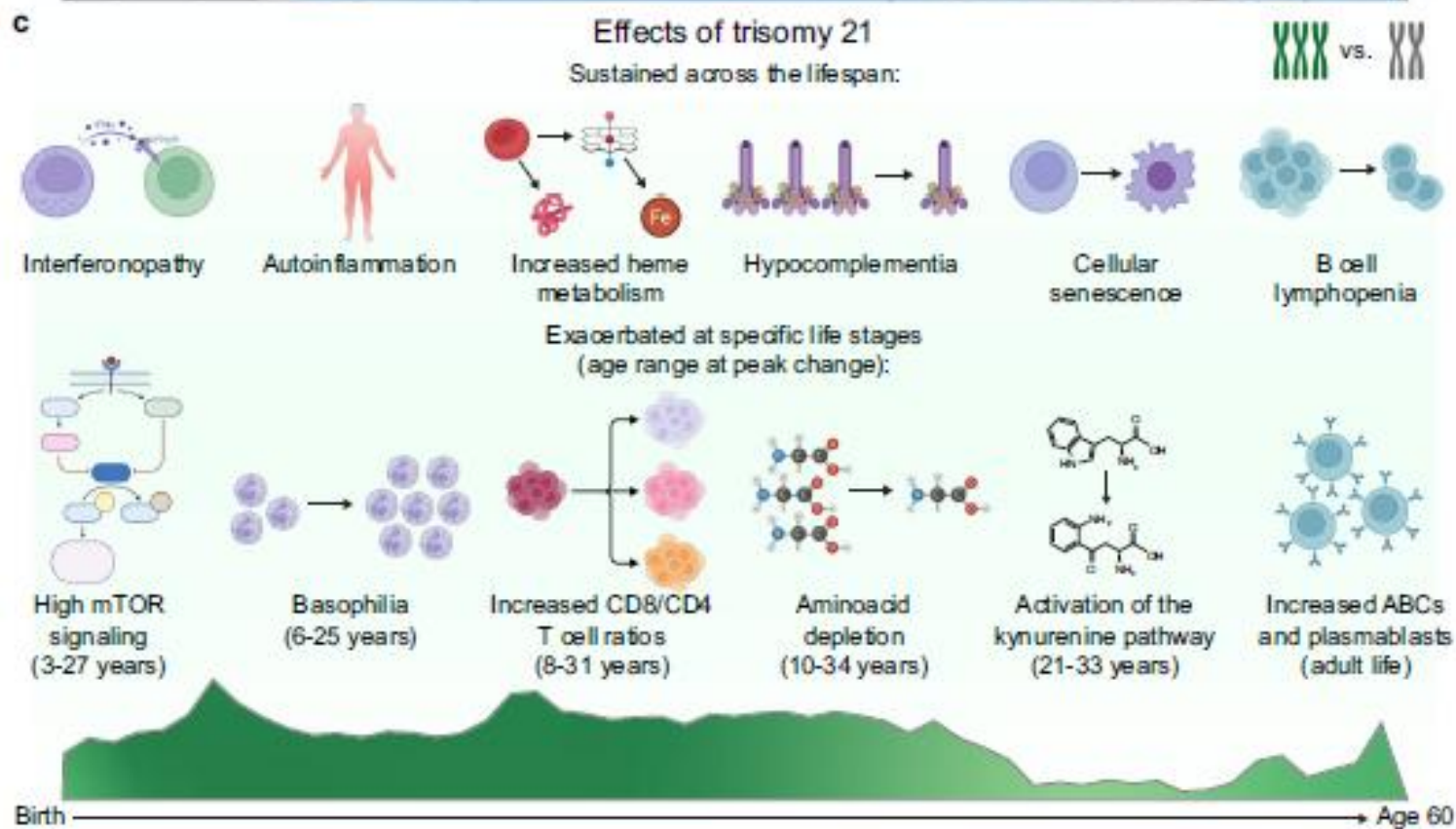
Published online: 24 September 2025

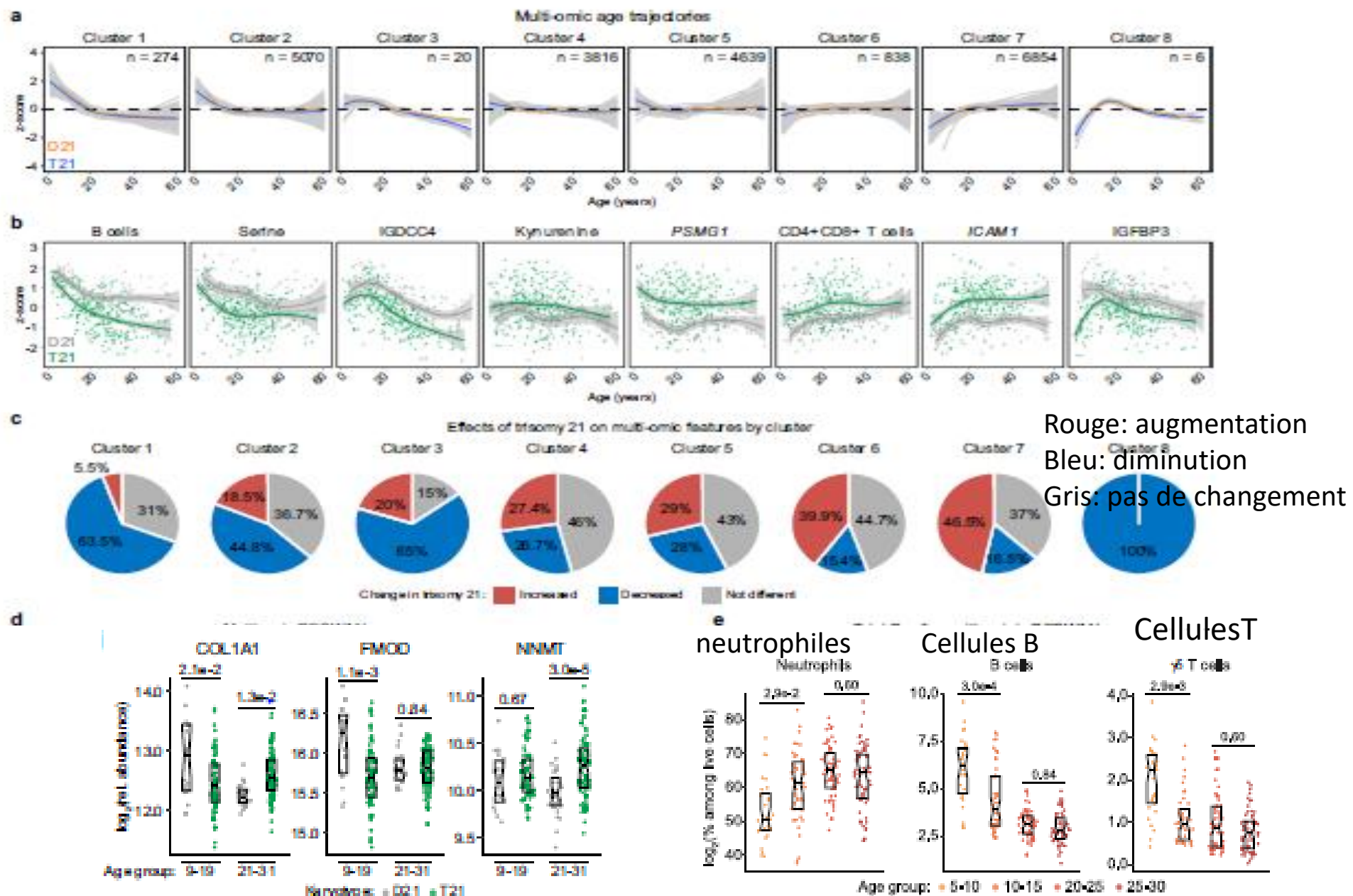


Neetha Paul Eduthan^{1,5}, Micah G. Donovan^{1,2,5}, Paula Araya¹,
Angela L. Rachubinski ^{1,3}, Kelly D. Sullivan ^{1,4}, Matthew D. Galbraith ^{1,2} &
Joaquin M. Espinosa ^{1,2}

Human development involves multiple signaling pathways acting concertedly in an age- and sex-specific fashion. Trisomy 21, the genetic cause of Down syndrome, dysregulates human development leading to both early neurodevelopmental delays and atypical accelerated aging through unknown mechanisms. Here, we report an integrated multi-omic analysis of the effects

c





Rouge: augmentation
Bleu: diminution
Gris: pas de changement

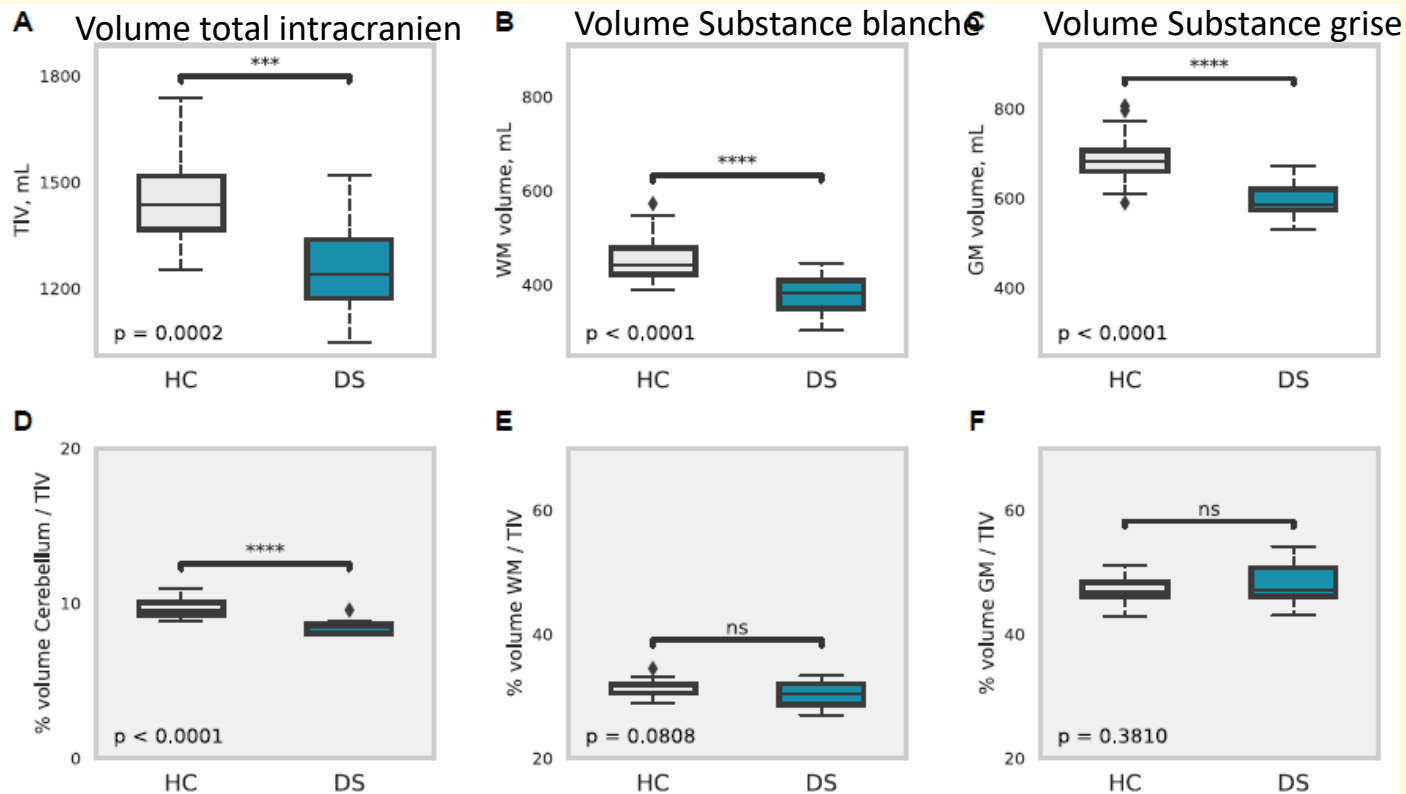
Femmes et hommes à deux types d'âge

4 âges: 5-10;10-15;20-25;25-30

Enduring differential patterns of neuronal loss and myelination along 6-month pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy in individuals with Down syndrome

2025

Michela Adamo,¹ Mihaly Gayer,² An Jacobs,¹ Quentin Raynaud,² Raphael Sebbah,¹ Giulia di Domenicantonio,² Adeliya Latypova,² Nathalie Vionnet,¹ Ferath Kherif,² Antoine Lutti,² Nelly Pitteloud¹ and Bogdan Draganski^{2,3,4,5}



Idem que pour A,B et C
mais pour le cervelet

Figure 1 Global brain metrics in Down syndrome ($n = 11$, DS) compared with neurotypically developed healthy controls ($n = 27$, HC). (A–C) Boxplots representing TIV, WM and GM volume. (D–F) Boxplots representing relative differences (in %) between DS and HC in cerebellum, WM and GM, after adjusting for TIV. Significance levels of the two-tailed t-tests denoted as $***P < 0.001$, $****P < 0.0001$ and ns, not significant. DS, Down syndrome; HC, healthy controls; GM, grey matter; TIV, total intracranial volume; WM, white matter.

Décoder les structures cérébrales pour établir les étapes de la pathologie Alzheimer dans la trisomie 21

groupe de E. Head 2025

Introduction:

On ne sait pas si les changements de volume et d'épaisseur cérébraux peuvent permettre d'identifier les différents stades de la MA et si ce sont les mêmes dans les Différents types génétiques.

Méthode:

Les clichés de résonance magnétique nucléaire (RMN/MRI en anglais) ont été collectés de 178 adultes avec T21 (106 sans signe clinique, 45 avec des signes précliniques, et 27 symptomatiques). L'épaisseur corticale et le volume subcortical ont été comparés à ceux observés dans la MA autosomique dominant (ADAD en anglais).

Résultats:

Les diminutions d'épaisseur corticales temporales et pariétales sont plus étendues et plus sévères et sont en meilleure corrélation avec la positivité en amyloïde que dans l'ADAD. Ces résultats avec ceux montrant une diminution de volume de l'hippocampe et du

Structural Connectivity in Down Syndrome and Alzheimer's Disease

Fedal Saini^{1*}, Flavio

 **frontiers** | Frontiers in **Neuroscience**

VOLUMETRIC MAGNETIC RESONANCE IMAGING AND DIFFUSION MAGNETIC RESONANCE IMAGING

REVIEW
published: 22 July 2022
10.3389/fnins.2022.908413

Early White Matter Microstructure Alterations in Infants with Down Syndrome

NeuroImage 321 (2025) 121489

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

NeuroImage

Omar Azrak^{a,*} , Dea Garic^{a,b} , Aleeshah Nasir^a , Meghan R. Swanson^c ,
Rebecca L. Gieddini^{a,b}, Khalid Al Ali^d, Mark D. Cohen^{a,b}, Jessica R. Cavaletto^{a,b}

Generative Latent Representations of 3D Brain MRI for Multi-Task Downstream Analysis in Down Syndrome

2025

Jordi Malé¹ , Juan Fortea² , Mateus Rozalem-Aranha²³ , Neus Martínez-Abadías⁴ , and Xavier Sevillano¹ , for the Alzheimer's Biomarker Consortium on Down Syndrome study

Les expériences de classification par l'IA générative révèle des modèles donnant des significations biologiques de traits cérébraux anatomiques de trisomie 21
Ceci offre des nouvelles recherches prometteuses pour caractériser des altérations neuroanatomiques

4. Malé, J., Fortea, J., Aranha, M.R., Heuzé, Y., Martínez-Abadías, N., Sevillano, X.: Towards the discovery of down syndrome brain biomarkers using generative models (2024)

**Nous avons besoin de votre
opinion et de vos critiques**

*Que pensez vous des "Nouvelles du
chromosome 21"?*

*Quelles sont vos suggestions pour améliorer la
publication?*

*Qu'attendez vous de cette publication?
Que souhaitez vous y trouver?*

Voulez vous nous aider et comment?

*Envoyer nous vos questions
nous ferons de notre mieux
pour y répondre*



*L' AFRT a répondu et répondra
grâce à vos dons aux besoins de
fonctionnement des équipes scientifiques
qui par leur compétence aideront
à mieux comprendre la trisomie 21.*

*L' AFRT a soutenu de jeunes chercheurs
espoirs de la réussite scientifique
française concernant la trisomie 21.*

*L' AFRT informe depuis 1995 , grâce
aux " Nouvelles du Chromosome 21"
des aspects médicaux et scientifiques
concernant la trisomie 21
et d'autres maladies
liées à des gènes
du chromosome 21.*

*L'AFRT peut recevoir des dons qui sont
exonérés des droits de succession*

www.diderotp7.Jussieu.fr/AFRT

A.F.R.T., Université Paris 7 Denis Diderot,
2 place Jussieu, case 7088, 75251 PARIS Cedex 05
afrt@paris7.jussieu.fr

**Pour Pouvoir guérir
la trisomie 21
comme les autres maladies,
faites avancer la recherche**



*Moi, Ségolène,
j'en ai marre de
mon chromosome
en trop!*

*Je veux vivre
normalement.*

*Vous pouvez tous
m'aider!*



**PREMIERE ASSOCIATION
CRÉÉE POUR SOUTENIR
LA RECHERCHE
SUR LA TRISOMIE 21**

