

Trisomie 21 et vieillissement

Analyse des conséquences au niveau transcriptionnel et traductionnel de la surexpression des gènes SOD-1 et APP

INTRODUCTION

La trisomie 21

- Description clinique
- Trisomie 21 et stress oxydant
- La protéine SOD-1
- Trisomie 21 et maladie d'Alzheimer
- La protéine APP
- SOD-1 et APP

Les modèles murins

- Les trisomies murines
- Les souris surexprimant la SOD-1 ou/et l'APP

RESULTATS

- Description de nos modèles
- Activités du protéasome et taux de protéines oxydées
- Neurotransmission
- Apoptose

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

INTRODUCTION

La trisomie 21

- Description clinique
- Trisomie 21 et stress oxydant
- La protéine SOD-1
- Trisomie 21 et maladie d'Alzheimer
- La protéine APP
- SOD-1 et APP

Les modèles murins

- Les trisomies murines
- Les souris surexprimant la SOD-1 ou/et l'APP

RESULTATS

- Description de nos modèles
- Activités du protéasome et taux de protéines oxydées
- Neurotransmission
- Apoptose

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

La trisomie 21 ou syndrome de Down

1 naissance sur 700

La plus fréquente des anomalies chromosomiques

Présence d'un chromosome 21 surnuméraire

60 000 personnes en France

D'où l'absolue nécessité de faire en sorte que leur qualité de vie soit la meilleure possible et cela passe aussi par la prise en compte de leurs divers déficits

Description clinique

■ Morphologie

- face: crâne, nez, bouche, langue
- membres: mains, hyperlaxité

■ Viscères

- malformations cardiaques et anomalies du rythme
- sténose duodénale, maladie de Hirschprung

■ Muscle

- Hypotonie
- Anomalies des jonctions neuromusculaires

■ Système immunitaire

■ Système hormonal

- Hypo et hyperthyroïdie
- Obésité

■ Cancers

- Augmentations de certaines leucémies
- Tumeurs solides diminuées

■ Anomalies neurologiques

- Retard mental
- Atteintes des fonctions motrices
- Anomalies EEG (25%)
- Epilepsies (5%)
- Autres anomalies : dépression (40%)

■ Anomalies morphologiques modérées du système nerveux

- Hypoplasie du cervelet et de l'hippocampe
- Réduction de la taille et de la surface des contacts synaptiques
- Réduction et altération des épines dendritiques

■ Anomalies biochimiques du système nerveux

- Altérations neurochimiques
- Mécanismes d'endocytose

Un vieillissement prématuré...

- Sécheresse de la peau
- Cheveux blancs et pelades
- Cataracte précoce
- Défaut d'olfaction
- Ménopause précoce
- Sommeil altéré
- Involution thymique précoce
- **Maladie d'Alzheimer**
- *(histopathologie 100%, démence 30-50%)*
- **Stress oxydant accru**

Les Espèces Réactives de l'Oxygène ...

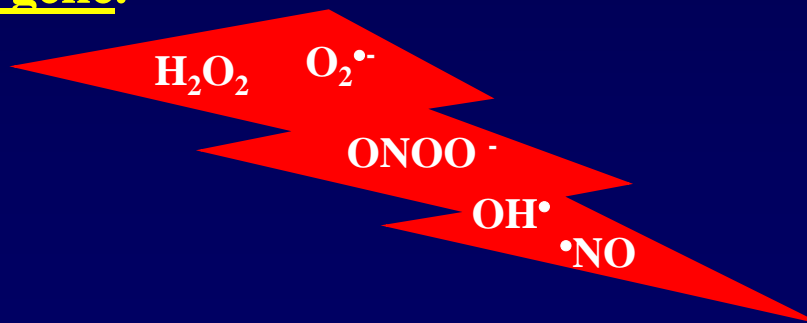
L'oxygène représente après l'azote, le deuxième élément le plus abondant dans l'atmosphère (21%).

L'oxygène est un élément indispensable à la vie des organismes aérobies.

Ces organismes utilisent l'oxygène pour oxyder les substrats riches en carbone et hydrogène.

Malheureusement ...

Quand on oxyde ces molécules avec de l'oxygène, ce dernier est réduit et forme des intermédiaires radicalaires, très réactifs : les espèces réactives de l'oxygène.



lipides
Peroxydation
lipidique

Protéines
Oxydation
Glycation

Acides nucléiques
Oxydations

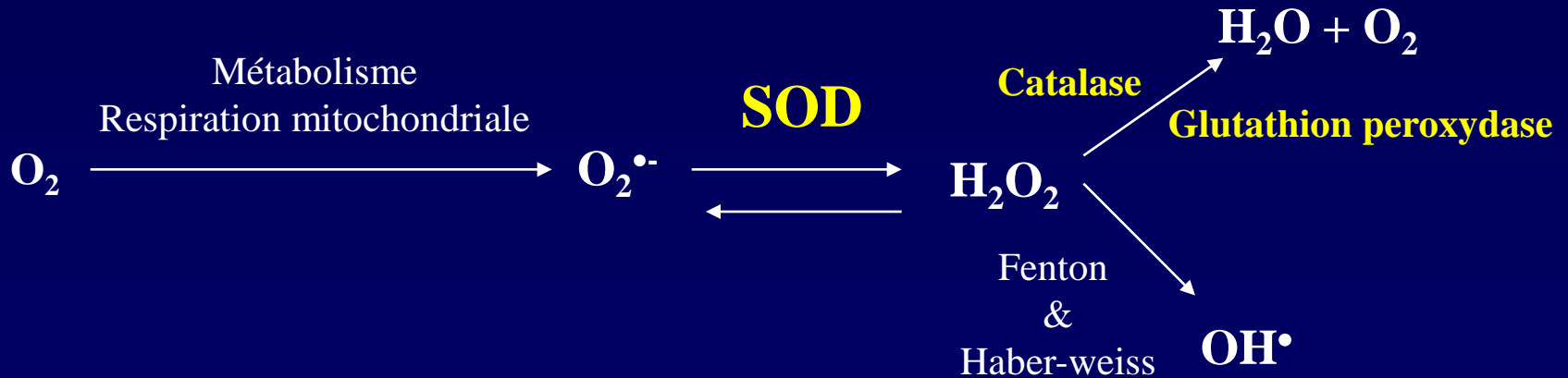
Mais il existe des systèmes de défense : les antioxydants

Enzymatiques

▪ Les superoxydes dismutases (SOD)

- SOD-1 ou Cu/Zn SOD : cytoplasme mitochondries
- SOD-2 ou Mn SOD-1: mitochondries
- SOD-3 ou Ec-SOD: extracellulaire

▪ La catalase et les glutathion peroxydases peroxysomes, mitochondries



Non Enzymatiques

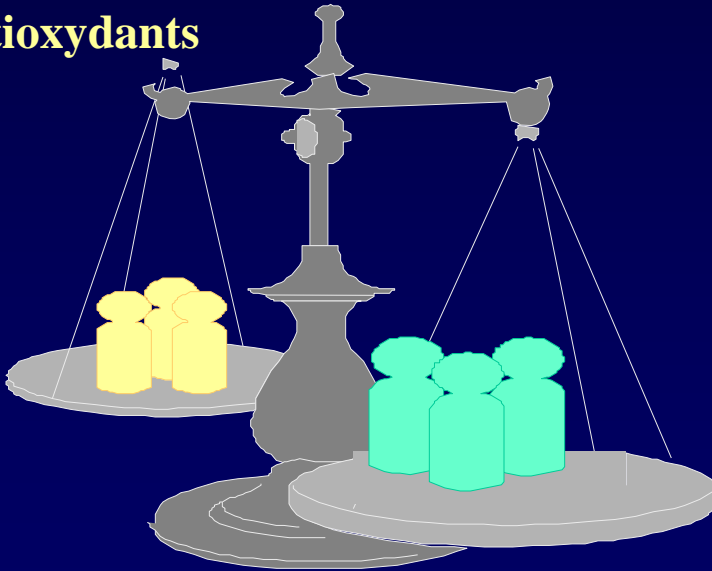
Glutathion, vitamines C et E, acide urique, acide ascorbique.

Cependant...

La protection par la SOD ne peut être effective que si le peroxyde d'hydrogène formé est éliminé rapidement par les peroxydases ou les catalases

On parle d'un mécanisme d'équilibre entre les différentes enzymes antioxydantes et les oxydants

Antioxydants



Oxydants



Stress

Trisomie 21 et stress oxydant

↗ **de l'activité SOD-1 dans les globule rouges et le plasma de patients atteints de trisomie 21** (Sinet et al. 1975)

↗ **des dommages oxydatifs de l'ADN dans le cerveau de patients atteints de trisomie 21**

(Seidl et al. 1997)

↗ **des activités SOD-1 et GpX dans le sang de patients atteints de trisomie 21 pas de variation de l'activité catalase**
pas de variation des activités SOD-1 et GpX en fonction de l'âge

(Muchova et al. 2001 ; Pastore et al. 2003)

↗ **de l'allantoïne sanguine chez les enfants atteints de trisomie 21**

(Zitnanova et al. 2004)

↗ **des protéines carbonylées et des produits de la peroxydation lipidiques dans le plasma d'enfants atteints de trisomie 21**

(Zitnanova et al. 2006)

↘ **du glutathion sanguin chez de jeunes adultes atteints de trisomie 21**

(Palardo et al. 2006)

Intérêts de la SOD-1 en pathologie

- Trisomie 21 : surexpression de la SOD-1
- Sclérose latérale amyotrophique (ALS) :
20 % des formes familiales : SOD-1 mutée
(gain de fonction toxique)
- Maladies neurodégénératives: implication du stress oxydant
Maladie de Parkinson
Maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer

Signes cliniques

Anomalies spatiotemporelles
Altérations du langage
Déficit du sommeil et de l'olfaction

Signes neuroanatomiques

Dégénérescences neurofibrillaires
Dépôts amyloïdes

Formes familiales

Mutations dans les gènes

PS1

PS2

APP

Duplication du locus APP

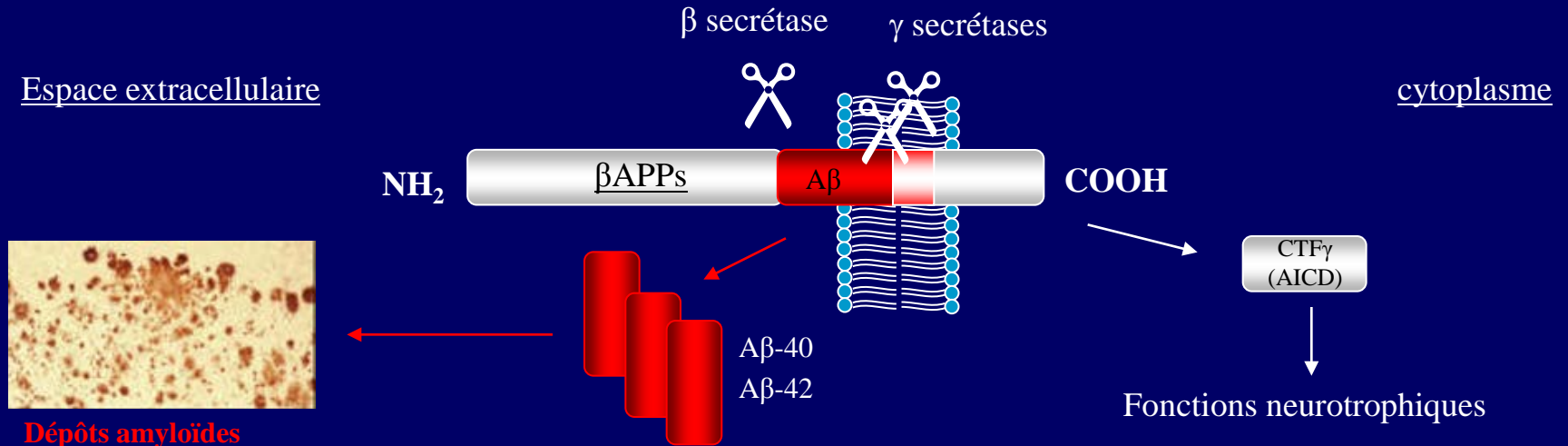
Formes sporadiques

Pas de mutation connue

Apolipoprotéine $\epsilon 4$

Environnement ?

Stress oxydant ?



Maladie d'Alzheimer et trisomie 21

Signes cliniques
analogues

Anomalies spatiotemporelles
Altérations du langage
Déficit du sommeil et de l'olfaction

Signes neuroanatomiques
analogues

Dégénérescences neurofibrillaires
Dépôts amyloïdes

Mais... Dépôts de A β dès l'âge de 8 ans
Plaques immatures chez les enfants et les jeunes adultes

Causes:

Plusieurs gènes du chromosome 21 sont impliqués dans la maladie d'Alzheimer

- APP et son métabolisme anormale
- S100 β
- BACE2 à activité sécrétase et colocalise avec l'APP
- Intersectin
- SOD-1
- Plusieurs gènes anti apoptotiques

La surexpression de l'APP serait un des facteurs responsables des signes anatomopathologiques de la maladie d'Alzheimer observés chez les patients atteints de trisomie 21

Protéine membranaire localisée dans toutes les structures membranaires
(*membranes cellulaires, réticulum endoplasmique, Golgi, membranes synaptiques*)

Récepteur couplé aux protéines G

Plusieurs isoformes de 695 à 770 acides aminés

L'isoforme APP695 est la plus abondante dans le système nerveux central

Les clivages de l'APP produisent des peptides A β comprenant entre 36 et 46 acides aminés des fragments d'APP solubles (sAPP)

Rôles physiologiques de l'APP

- Transport axonal
- Adhésion cellulaire
- Formation des synapses
- Facteur neurotrophique

Trisomie 21

- Stress oxydant augmenté
- Surexpression de la SOD-1
- Surexpression de l'APP
- Production de A β
- Présence de dépôts amyloïdes

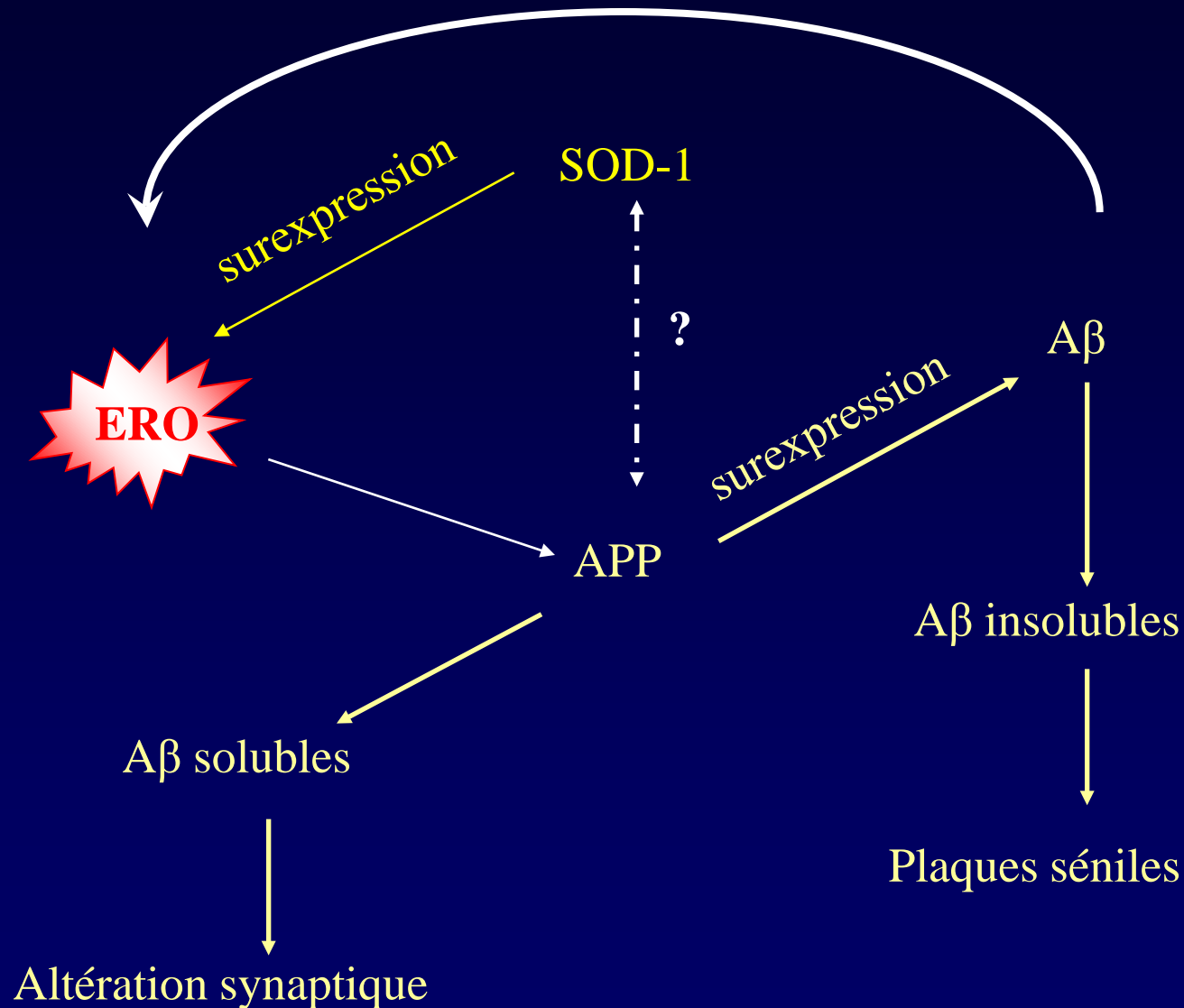
Maladie d'Alzheimer

- Stress oxydant un élément déclencheur des formes sporadiques de la maladie ?
- Dommages oxydatifs importants dans le cerveau post mortem de patients
- Présence d'inclusions de SOD-1 oxydée
- Mutation de l'APP /duplication du locus de l'APP / dans certaines formes familiales
- Production de A β pourrait conduire à une augmentation des ERO
- Présence de dépôts amyloïdes



SOD-1 et APP interagissent

APP et SOD-1 dans la trisomie 21: un mécanisme possible



INTRODUCTION

La trisomie 21

- Description clinique
- Trisomie 21 et stress oxydant
- La protéine SOD-1
- Trisomie 21 et maladie d'Alzheimer
- La protéine APP
- SOD-1 et APP

Les modèles murins

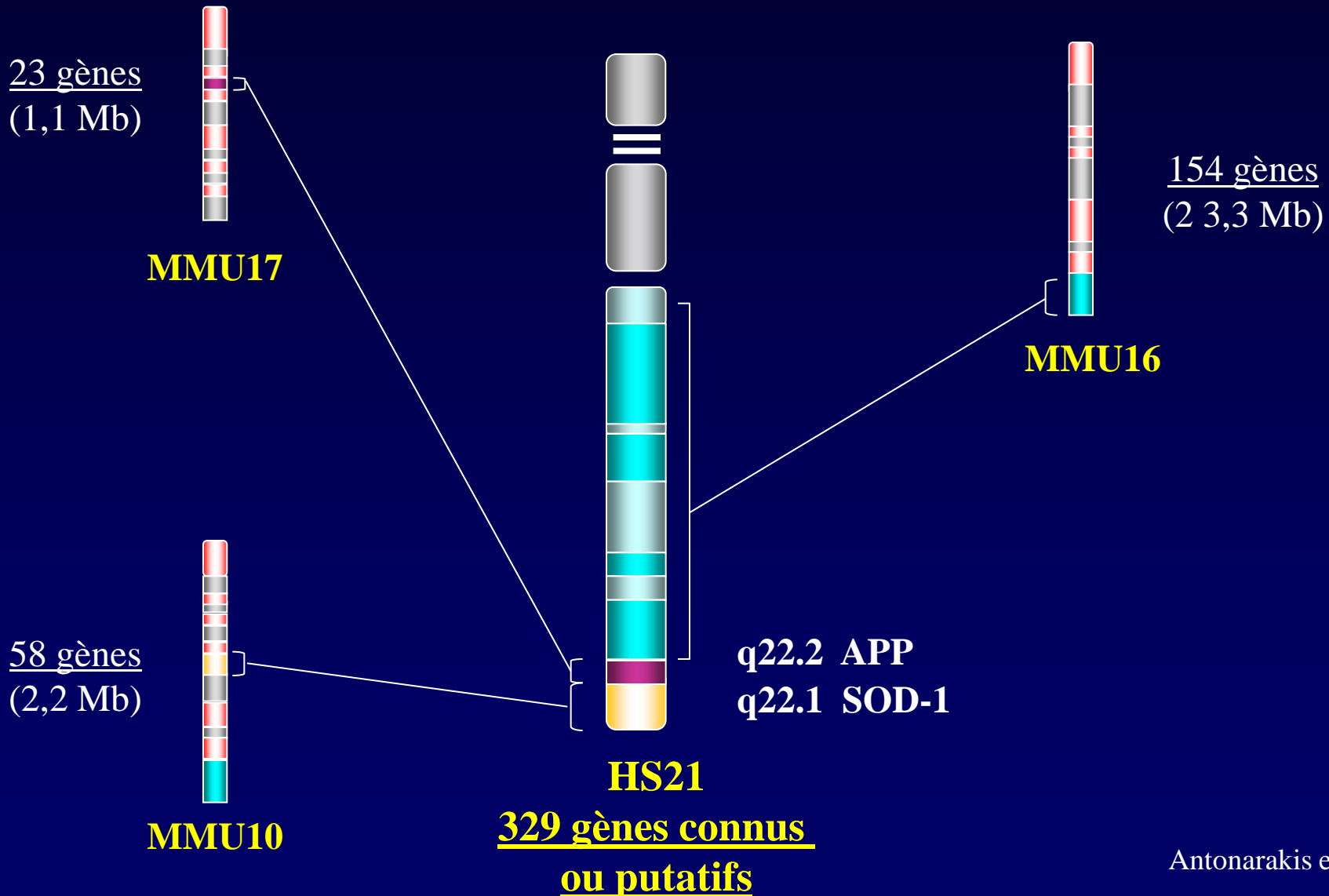
- Les trisomies murines
- Les souris surexprimant la SOD-1 ou/et l'APP

RESULTATS

- Description de nos modèles
- Activités du protéasome et taux de protéines oxydées
- Neurotransmission
- Apoptose

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Synténies entre chromosome 21 humain et chromosomes murins



Modèles murins pour l'étude de la trisomie 21 1/4

Ts16



**1 chromosome 16 entier
en 3 exemplaires**

- Cou court
- Malformation cardiaque
- Développement anormal du cerveau
- Mort *in utero*

APP
SOD-1



MMU16

Modèles murins pour l'étude de la trisomie 21 2/4

Ts65Dn

1 chromosome 16 partiel
en 3 exemplaires
132 gènes

- Animaux viables
- Faible poids à la naissance
- Anomalies craniofaciales
- Retard de développement moteur
- défauts d'apprentissage
- Anomalies synaptiques
- Stérilité des mâles

Ts65Dn

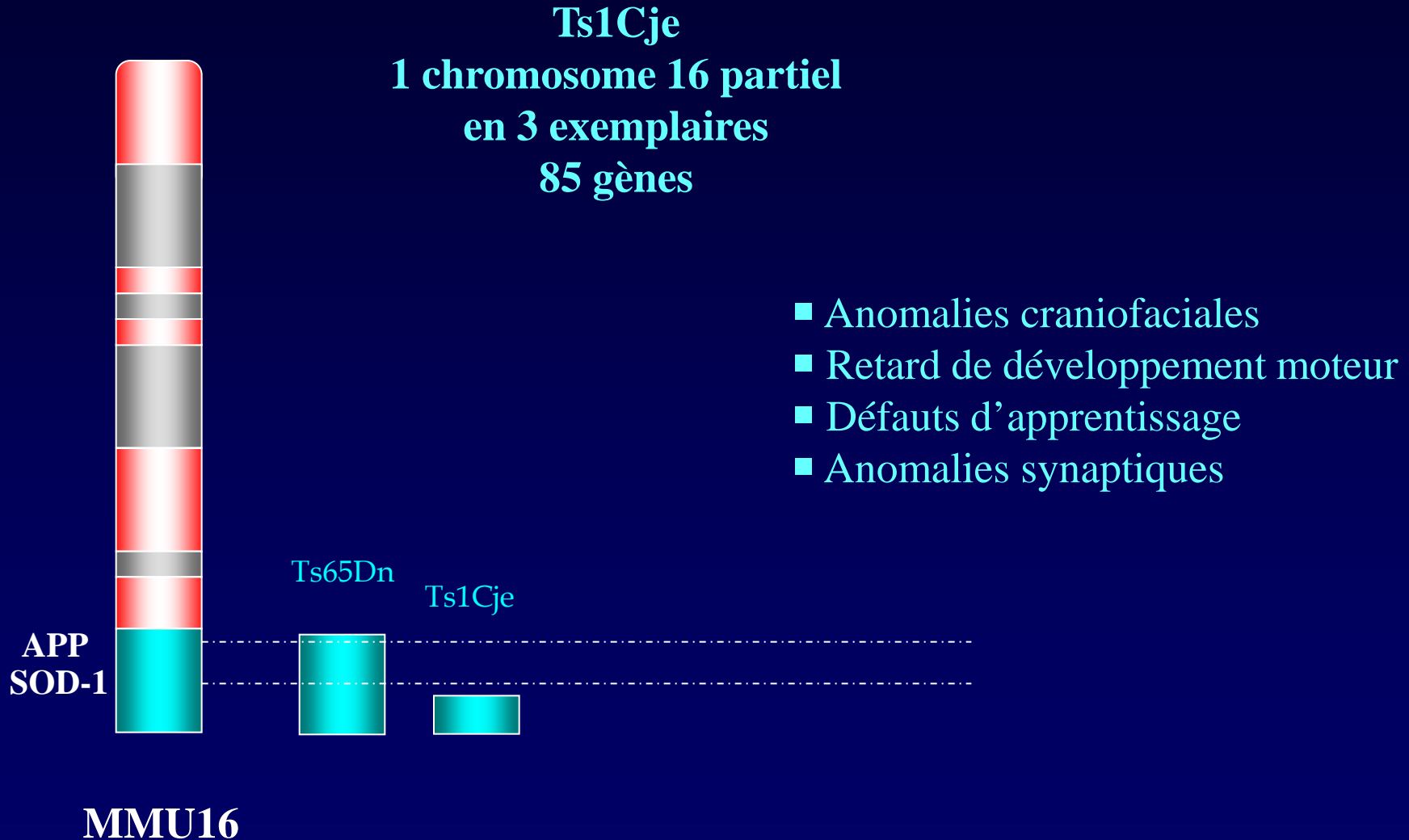
APP
SOD-1

MMU16

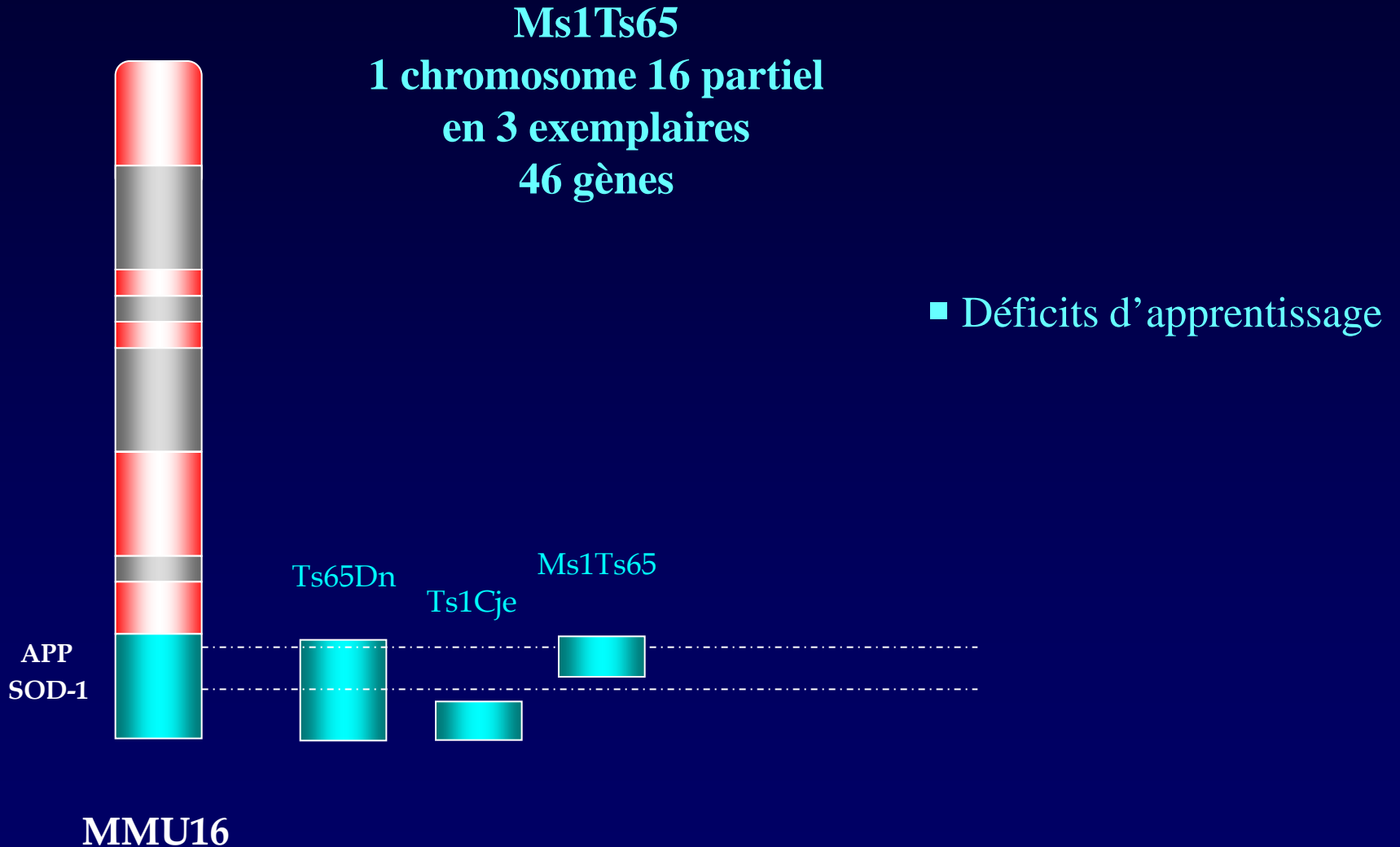
MAIS

- Pas d'anomalies cardiaques
- Pas de leucémies
- Pas de neurohistopathologie d'Alzheimer

Modèles murins pour l'étude de la trisomie 21 3/4



Modèles murins pour l'étude de la trisomie 21 4/4



Nos modèles d'étude

- Souris surexprimant la SOD-1
- Souris surexprimant l'APP
- Souris surexprimant l'APP et la SOD-1

La surexpression de la SOD-1... effet délétère ou protecteur ?

les 2 !!!!

Effets délétères : longtemps associés à la trisomie 21

- Diminution de la recapture de la sérotonine
- Anomalies des jonctions neuromusculaires de la langues et des pattes
- Déficits cognitifs et d'apprentissage
- Involution thymique précoce

Mais nombreux effets protecteurs...

- Une protection vis-à-vis des effets toxiques du MPTP
- Protection vis-à-vis de la mort neuronale suite à une ischémie transitoire
- Diminution des dommages rénaux dus au diabète
- Protection contre l'opacité du cristallin (cataracte)

dont un effet protecteur vis -à - vis de l'effet délétère de l'APP

Ce que l'on sait de nos modèles...

Souris exprimant gène SOD-1 humain sous contrôle de son propre promoteur
Tg hSOD-1

- 12 copies intégrées en tandem sur le chromosome 15
- Surexpression de l'activité SOD-1 d'un facteur 6 à 15 suivant les organes et l'âge dans les souris homozygotes
- Surexpression de la SOD-1 non compensée par la surexpression de la catalase et de la glutathion peroxydase → stress oxydant augmenté
- Cependant, elles vivent très vieilles
- Involution thymique et différenciation T précoce

**Souris exprimant l'ADNc 695 de l'APP humaine sous contrôle du
promoteur prion de hamster
Tg hAPP**

- 28 copies intégrées en tandem
- Surexpression de la protéine d'un facteur 1,5 dans le système nerveux de les souris hémizygotés
- Mort prématurée (6 mois)
- Absence de plaques amyloïdes
- Déficits d'apprentissage

**Souris double transgéniques hAPP/hSOD-1 à l'état hémizygote
Tg hAPP/hSOD-1**