



université
PARIS
DIDEROT
PARIS 7



Hôpital universitaire
Robert-Debré



DÉPARTEMENT DE GÉNÉTIQUE

Trisomie 21: du phénotype au génotype

Instituts
thématiques



Inserm

UMR 1141

DHU PROTECT



CENTRE DE REFERENCE
Anomalies du développement
et syndromes malformatifs

Historique

- Première cause génétique de handicap mental
- Phénotype caractéristique
 - décrit dès 1866 par John Langdon Down
- L'étiologie chromosomique du syndrome de Down
 - Suspectée ds les années 30
 - découverte indépendamment en 1959 par Jérôme Lejeune et Patricia Jacobs



John Langdon Haydon Down (1828-1896)



- Médecin et directeur de l'*Earlswood Asylum for Idiots*
- Fonde la première école spécialisée à Londres
- **1866** : définition clinique précise de la trisomie 21 qu'il appelle **idiotie mongoloïde**
- L'éducation permet de les faire progresser les personnes handicapées



Jan Joest van Kalkar 1515



OBSERVATIONS ON AN ETHNIC CLASSIFICATION OF IDIOTS.

By J. LANGDON H. DOWN, M.D., LOND.

Those who have given any attention to congenital mental lesions, must have been frequently puzzled how to arrange, in any satisfactory way, the different classes of this defect which may have come under their observation. Nor will the difficulty be lessened by an appeal to what has been written on the subject. The systems of classification are generally so vague and artificial, that, not only do they assist but feebly, in any mental arrangement of the phenomena which are presented, but they completely fail in exerting any practical influence on the subject.

The medical practitioner who may be consulted in any given case, has, perhaps in a very early condition of the child's life, to give an opinion on points of vital importance as to the present condition and probable future of the little one. Moreover, he may be pressed as to the question, whether the supposed defect dates from any cause subsequent to the birth or not. Has the nurse dosed the child with opium? Has the little one met with any accident? Has the instrumental interference which maternal safety demanded, been the cause of what seems to the anxious parents, a vacant future? Can it be that when away from the family attendant the calomel powders were judiciously prescribed? Can, in fact, the strange anomalies which the child presents, be attributed to the numerous causes which maternal solicitude conjures to the imagination, in order to account for a condition, for which any cause is sought, rather than hereditary





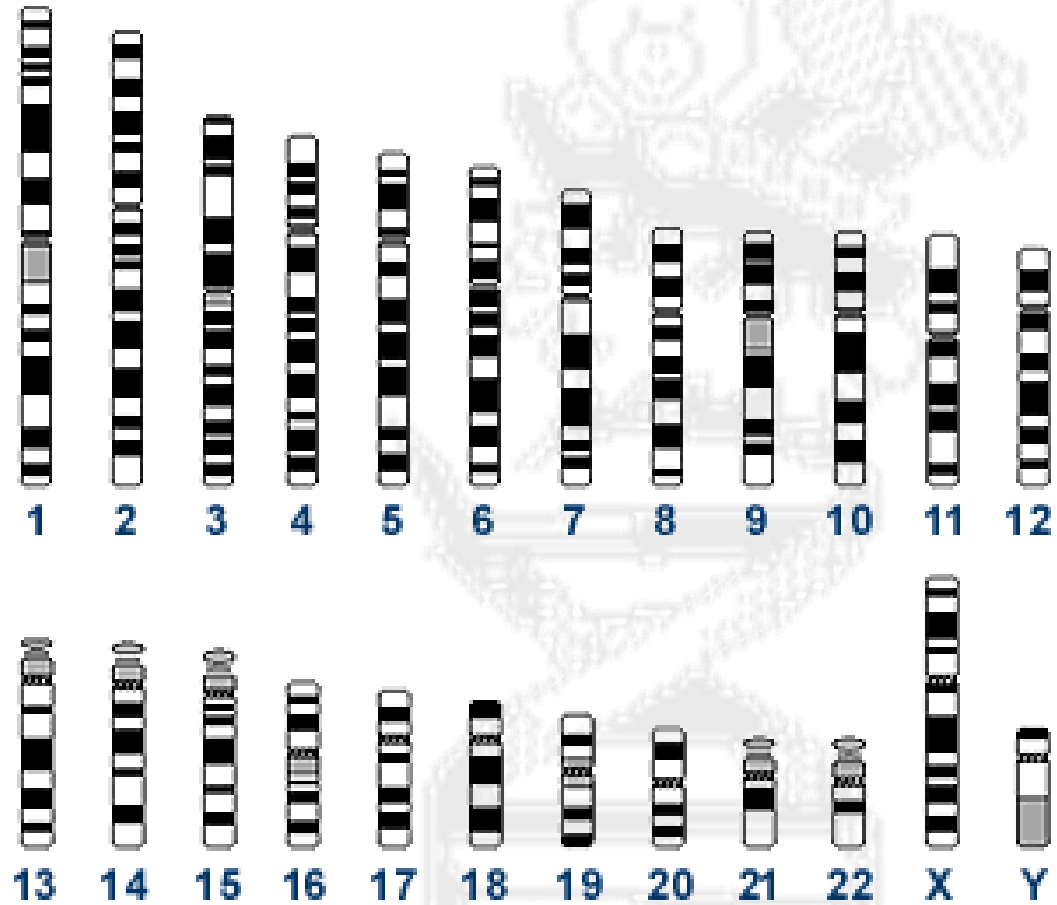
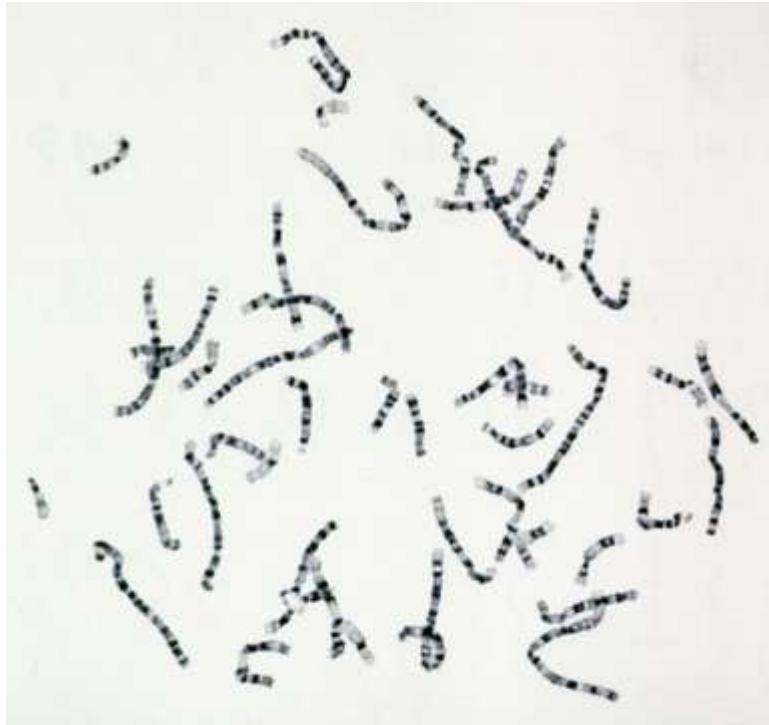
Jacobs PA, Baikie AG, Court Brown WM, Strong JA. The somatic chromosomes in mongolism. *Lancet* 1959;1:710

Lejeune J, Gautier M, Turpin R. Les chromosomes humains en culture de tissus. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences* 1959a, 248, 602-3
Etudes des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences* 1959b, 248:1721-1722

1959



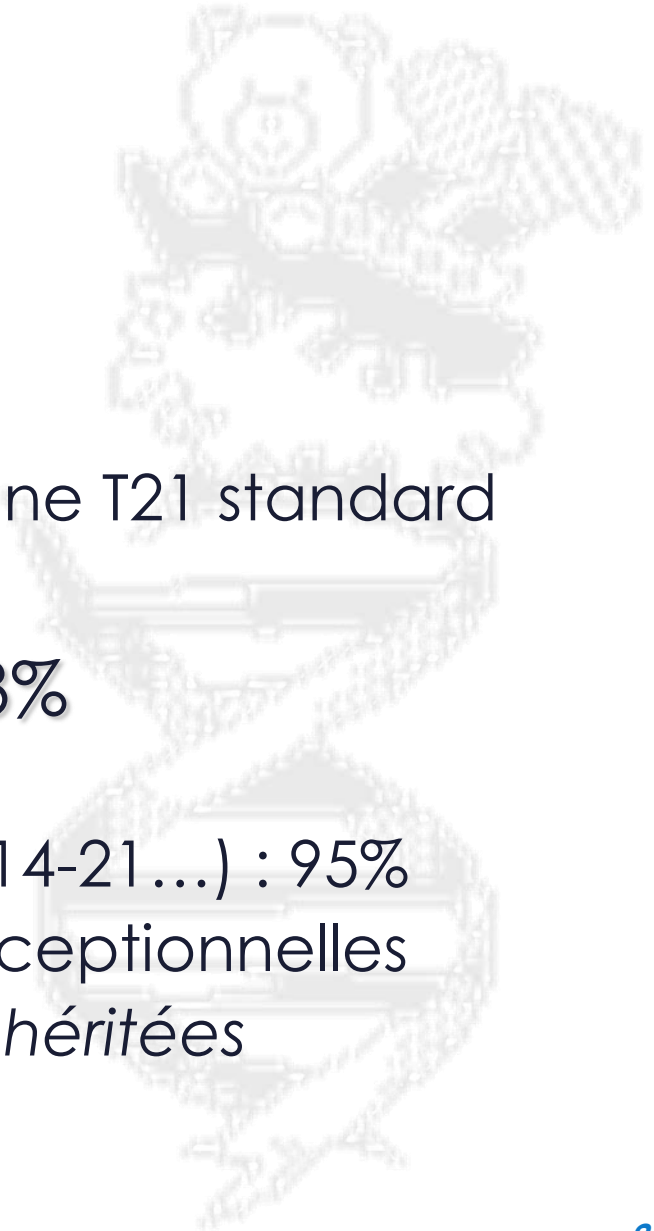
Caryotype & idéogramme



Etiologie

- Trisomie 21 libre
 - Homogène : 95%
 - mat 90% - pat 5%
 - Mosaïque : 2%
 - Accident post-zygotique
 - Correction post-zygotique d'une T21 standard
- Trisomie avec remaniement : 3%
 - Translocation réciproque : 5%
 - Transloc robertsonnienne (13-21,14-21...) : 95%
 - Duplication partielle 21q22.3 : exceptionnelles

Environ 1/3 des translocations sont héritées



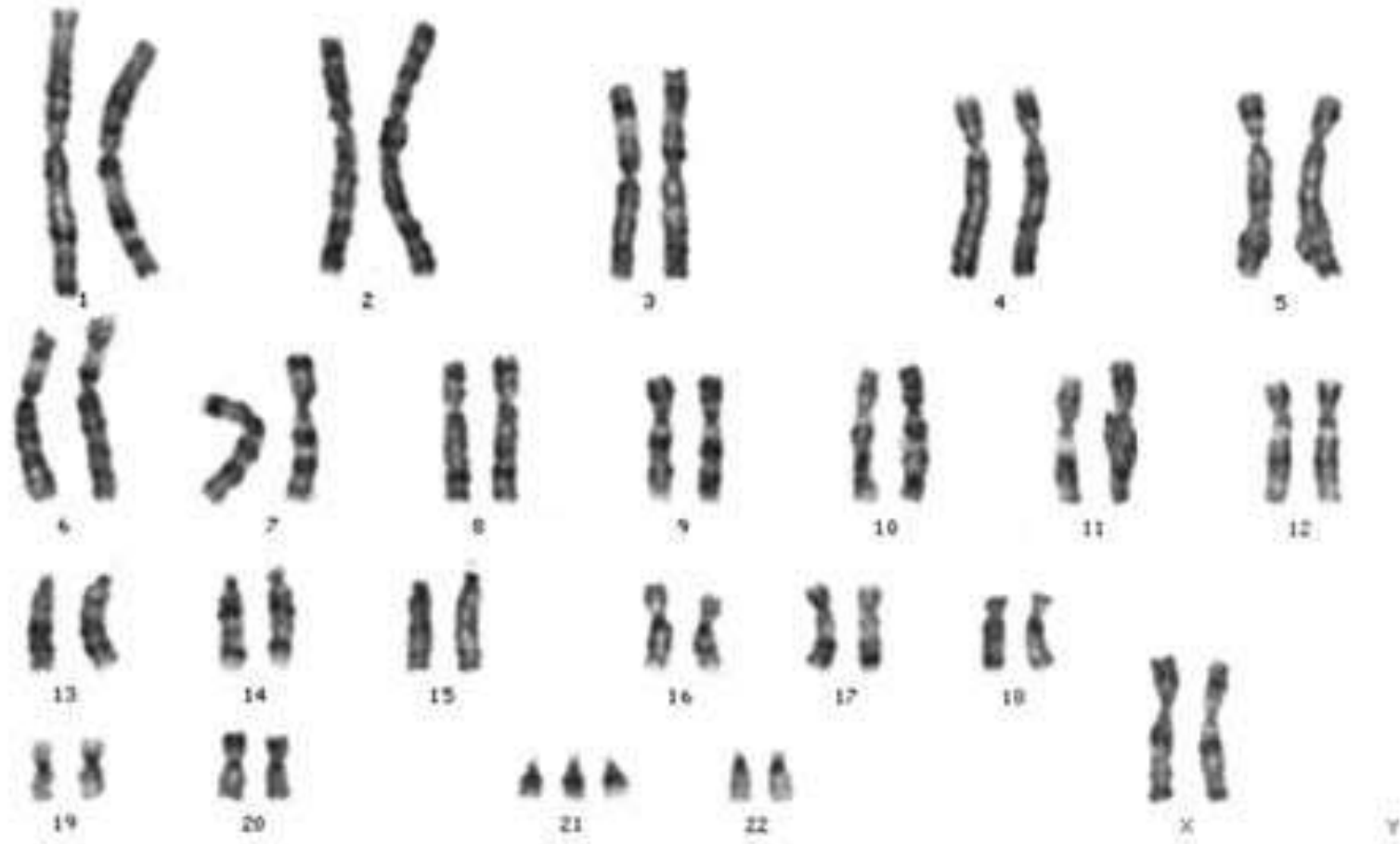
Origine des trisomies 21



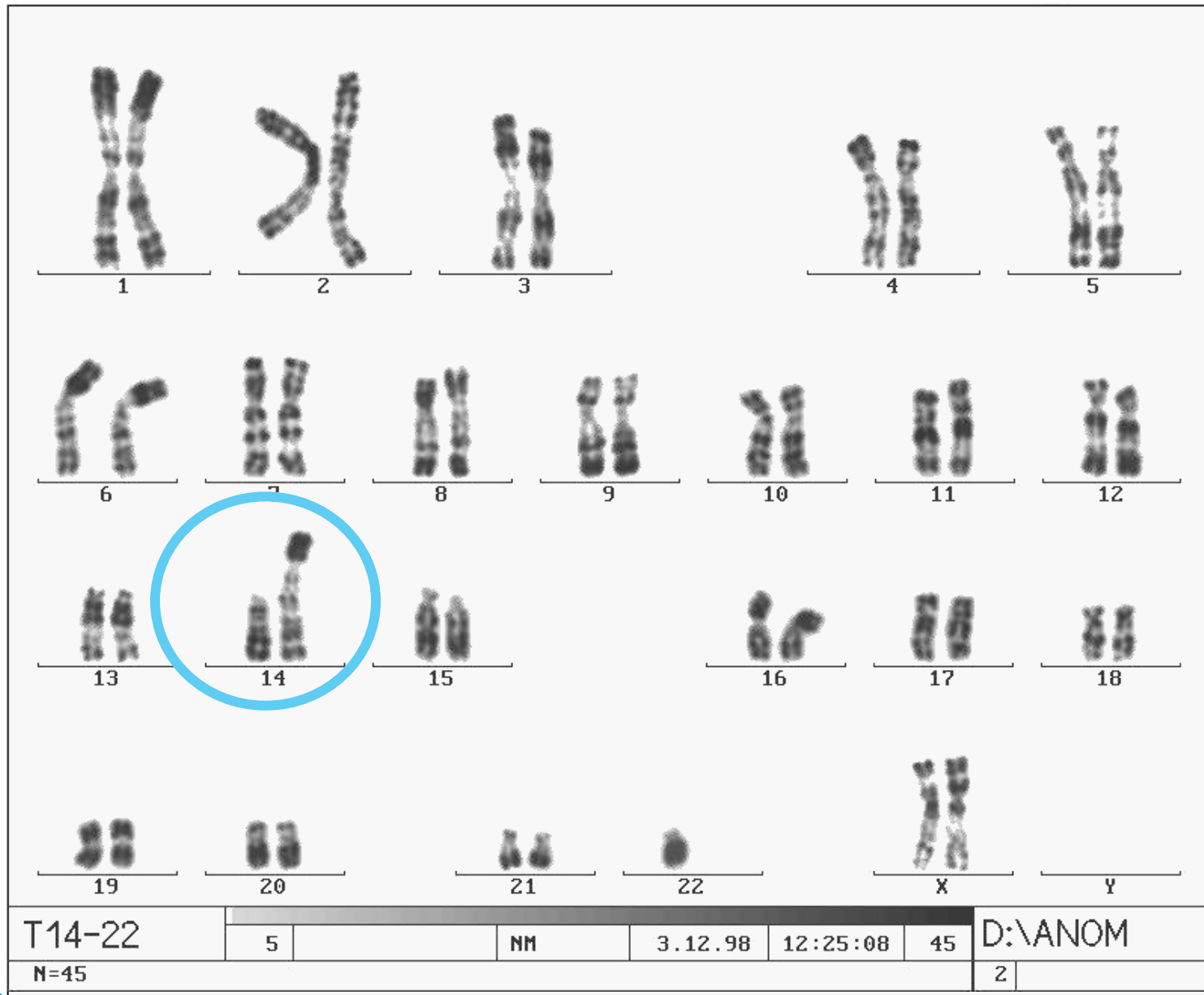
- Méiose maternelle I
- Méiose maternelle II
- Méiose paternelle
- Mosaïque
- Rob de novo
- Rob héritées
- Réciproque



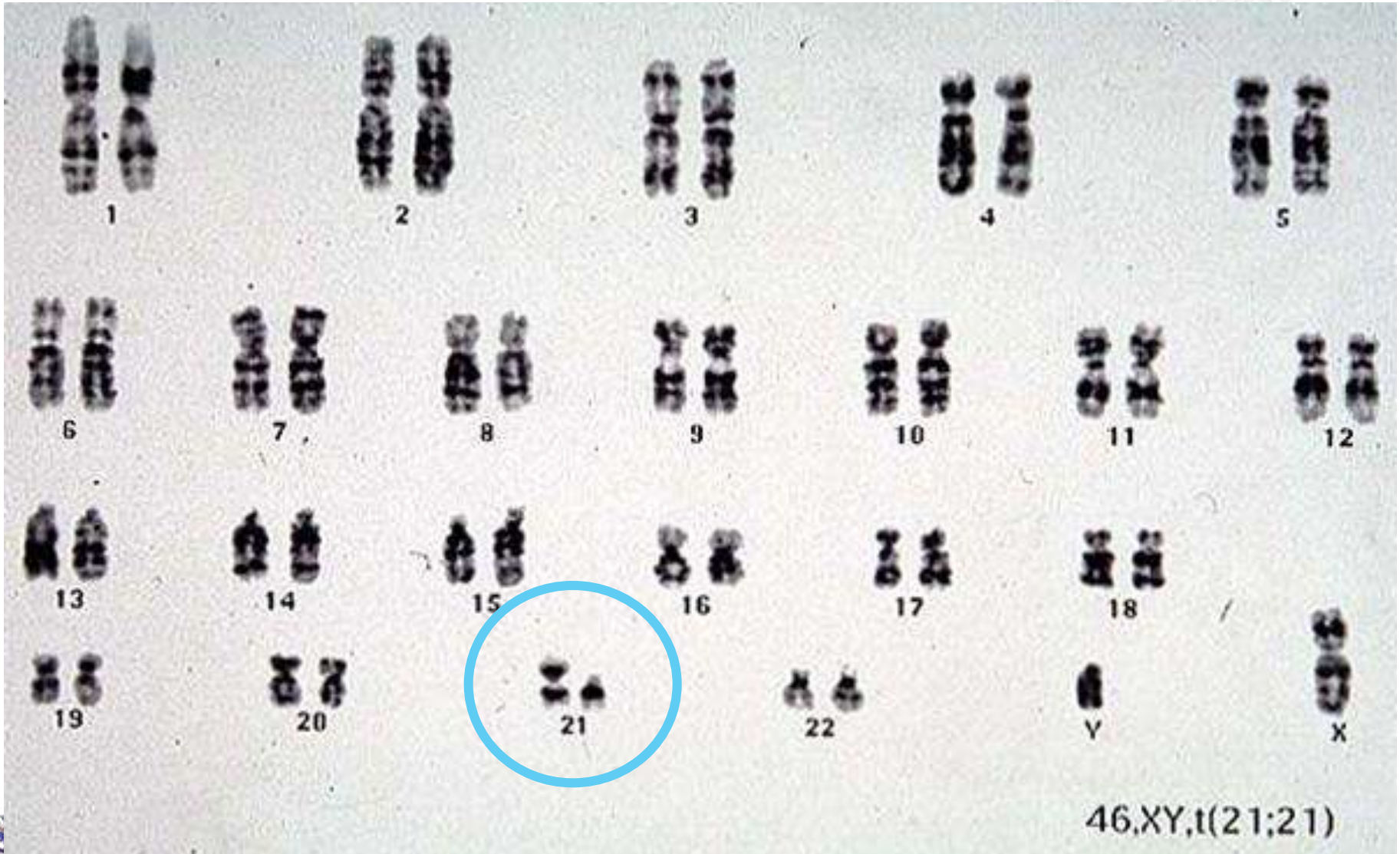
47,XX,+21



Translocation robertsonnienne équilibrée : 45, XX, t (14; 22)



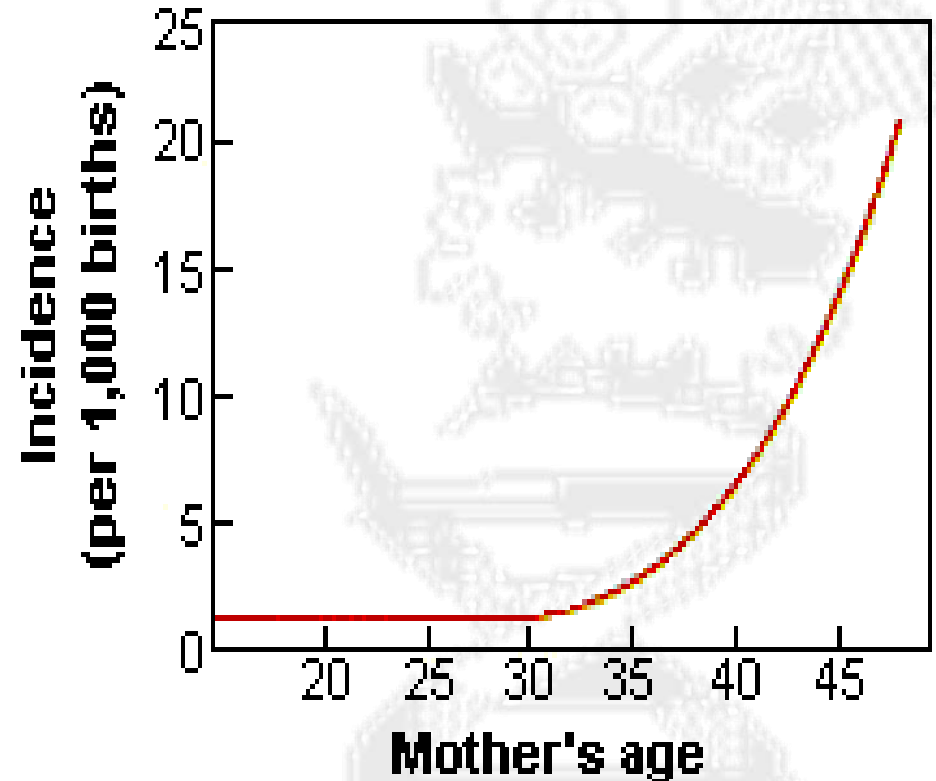
46,XY,t(21;21)



Éléments du conseil génétique

- Le risque a priori de trisomie 21 dépend de l'âge maternel

- 20 ans : 1/1200
- 30 ans : 1/900
- 35 ans : 1/350
- 40 ans : 1/100
- 45 ans : 5/100



- Risque de récurrence

- 1% pour une trisomie libre ou une translocation de novo
- Si translocation : risque élevé si parent porteur



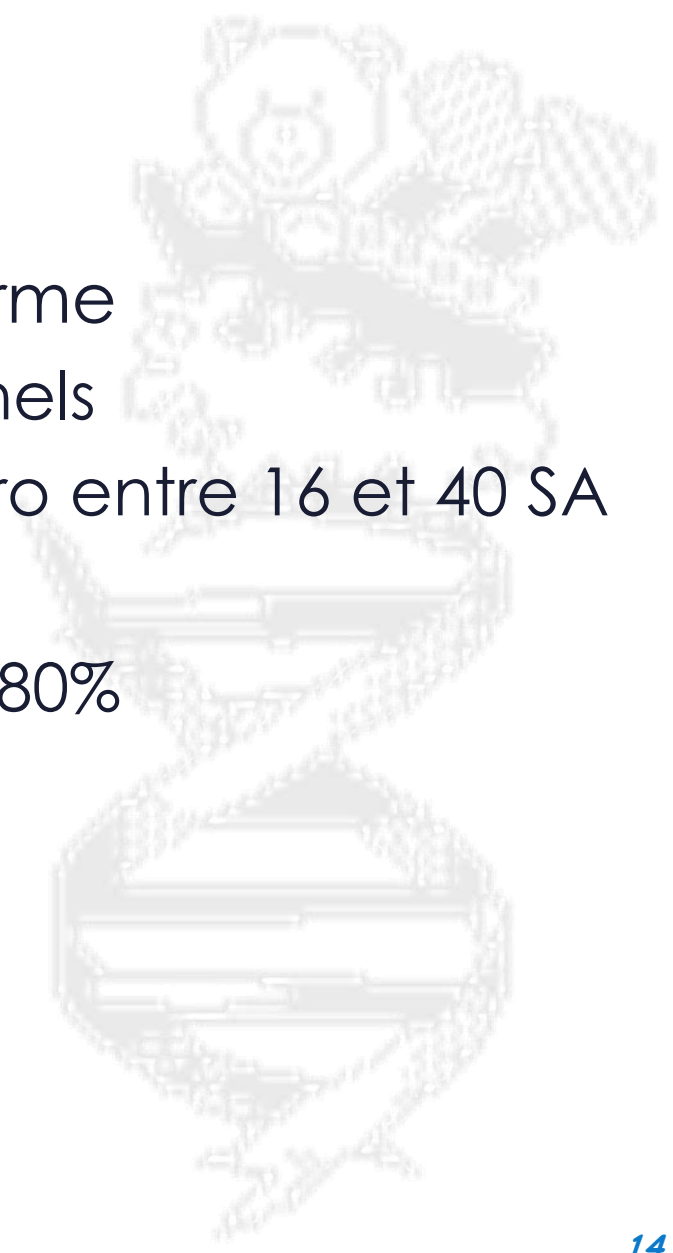
Epidémiologie

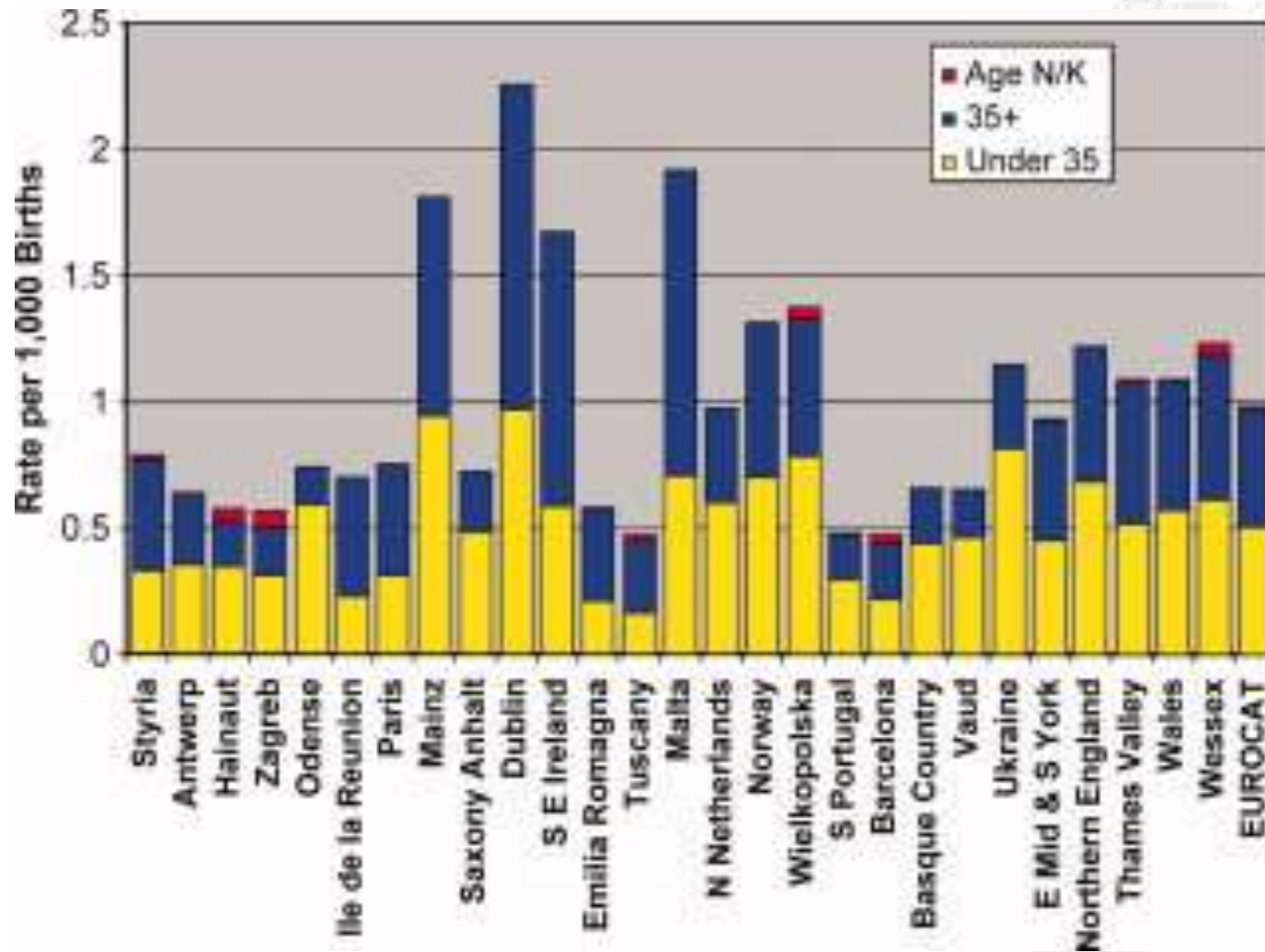
■ Théoriquement

- 1/40 FCS
- Environ 1/800 naissances à terme
 - f/pyramide des âges maternels
 - 1/3 des T21 décèdent in utero entre 16 et 40 SA
- Le dépistage systématique
 - → détection théorique 60 à 80%
 - Mais non systématique

■ En pratique

- 1/1500 à 1/2000





Livebirth prevalence of Down syndrome per 1000 births, EUROCAT Registries, 2004 to 2008.



Table 4. Number of Down's syndrome cases delivered in 2002–04, percentage prenatally diagnosed, median (range) weeks of gestation at prenatal diagnosis and number and percentage resulting in termination of pregnancy in 19 EUROCAT registry areas in 12 countries

Countries	Screening policies*	Total cases of Down's syndrome	Prenatal diagnosis			Termination of pregnancy		
			Number of cases	% (95% CI)**	Median gestation (weeks) at detection (range)	Number of cases	% of prenatally diagnosed cases (95% CI)**	% of total cases (95% CI)**
Denmark	A	22	14	64 (41–83)	11 (10–30)	12	86 (57–98)	55 (32–76)
Switzerland	A	60	57	95 (86–99)	15 (10–35)	52	91 (81–97)	87 (75–94)
Belgium	B	79	53	67 (56–77)	19 (12–25)	48	91 (79–97)	61 (49–72)
England and Wales	B	652	429	66 (62–70)	17 (10–40)	325	76 (71–80)	50 (46–54)
France	B	455	408	90 (87–92)	16 (11–35)	392	96 (94–98)	86 (83–89)
Germany	B	36	23	63 (46–79)	15 (12–36)	22	96 (78–100)	61 (44–77)
Italy	B	536	380	71 (67–75)	19 (10–40)	352	93 (90–95)	66 (62–70)
Croatia	C	22	7	32 (14–55)	17 (17–17)	7	100 (59–100)***	32 (14–55)
Netherlands	C	88	37	42 (32–53)	14 (10–35)	27	73 (56–86)	31 (21–41)
Spain	C	204	153	75 (68–81)	16 (11–29)	147	96 (92–99)	72 (65–78)
Ireland	D	130	7	5 (2–11)	26 (13–35)	0	0	0
Malta	D	24	0	—	0	0	—	—
Total		2308	1568	68 (66–70)	17 (10–40)	1384	88 (87–90)	60 (58–62)

*A, first-trimester screening offered in whole country; B, first- or second-trimester screen but some form of screening in some of country; D, no screening.

**95% binomial exact confidence intervals.

***One-sided 97.5 CI.

Table 2. National laws regarding TOPFA laws categorised by legal gestational age limit

No legal gestational age limit	No legal gestational age limit if lethal	Legal gestational age limit ≤28 weeks	Not legal at any gestation
Austria	Netherlands	Finland	Ireland
Belgium	Norway	Italy	Malta
Croatia	Portugal	Poland*	
England and Wales	Denmark	Spain	
France		Sweden	
Germany		Switzerland	

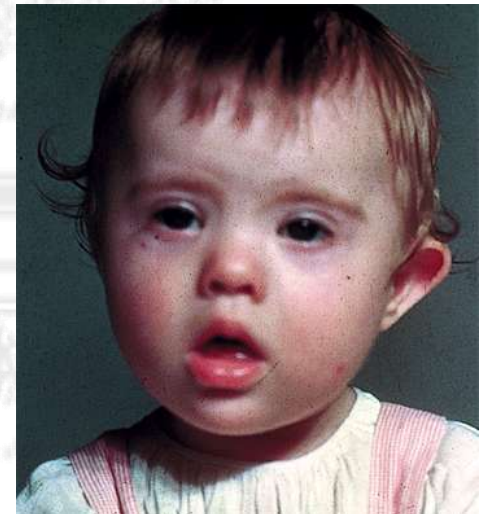
*Only for severe malformations.

Conséquence du DPN en Europe



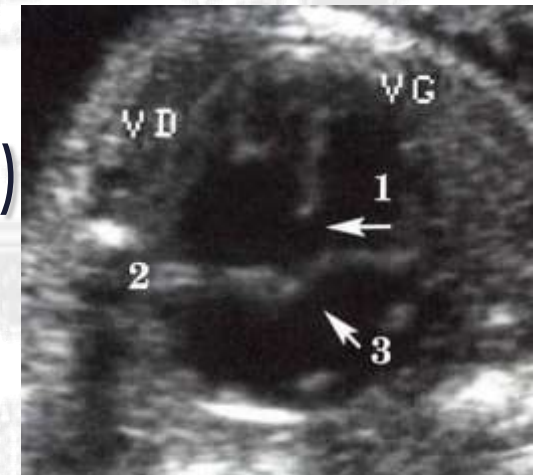
T21 - Diagnostic clinique

- Pas de signe clinique pathognomonique
- Signes cliniques
 - Dysmorphie faciale : un ensemble d'anomalies mineures (« Gestalt »)
 - Mains
 - Pieds
 - Viscères
- Examen neurologique



T21: histoire anténatale

- Mort spontanée fréquente
- Phénotype reconnaissable
 - Nuque épaisse (“clarté nucale”) trimestre
 - Malformation cardiaque
 - Atrésie duodénale



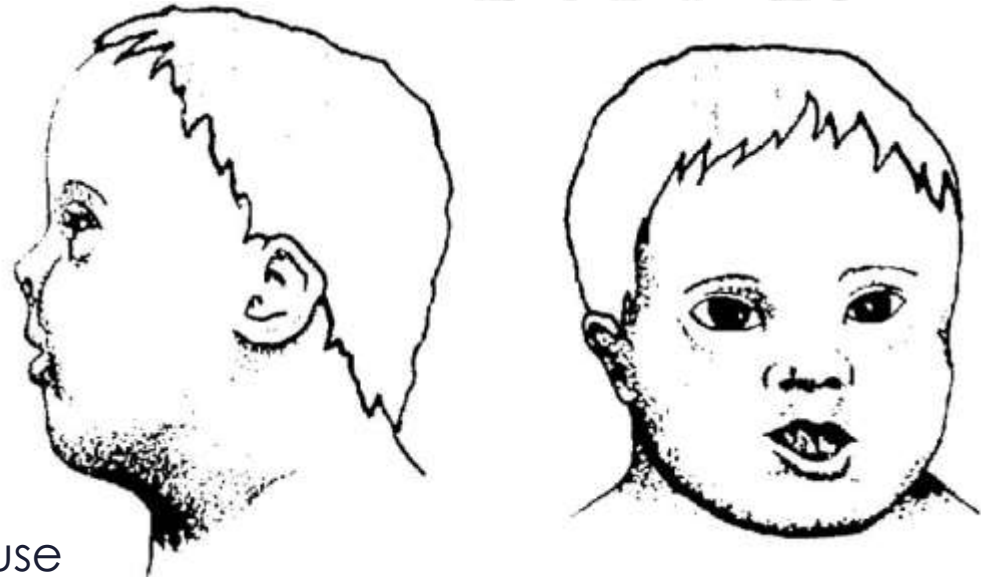
Signes principaux de la trisomie 21

- A la naissance
 - Hypotonie +++
 - Faciès typique



T21 - Nouveau-né : dysmorphie faciale

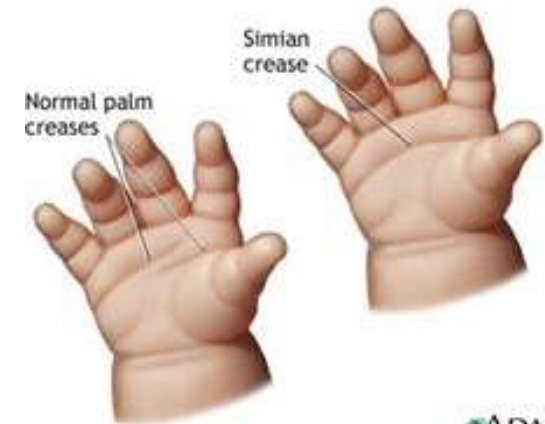
- Crâne
 - microcéphalie, brachycéphalie, occiput plat/excès de peau nuque
 - face ronde, profil plat
- Yeux
 - fentes palpébrales obliques en haut en dehors : mongoloïdes
 - épicanthus
- Nez
 - ensellure du nez déprimée
 - Nez court et retroussé
- Oreilles
 - petites, rondes
- Bouche
 - Petite, ouverte & langue protruse (hypotonie), souvent fissurée



Trisomie 21 - Nouveau-né

■ Mains :

- pli palmaire unique transverse
- brachymésophalangie des 5ème doigt
- clinodactylie des 5ème doigt



■ Pieds

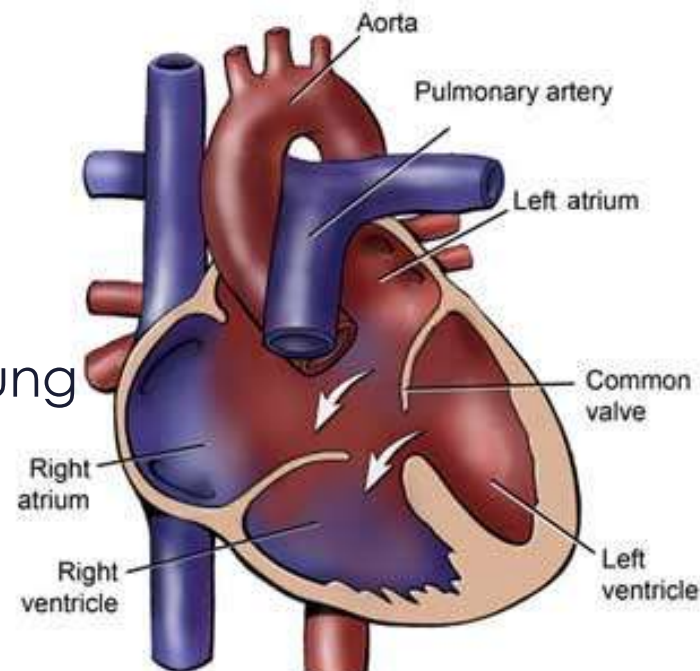
- espacement entre les 2ers orteils (sandal gap)

■ Malformation internes

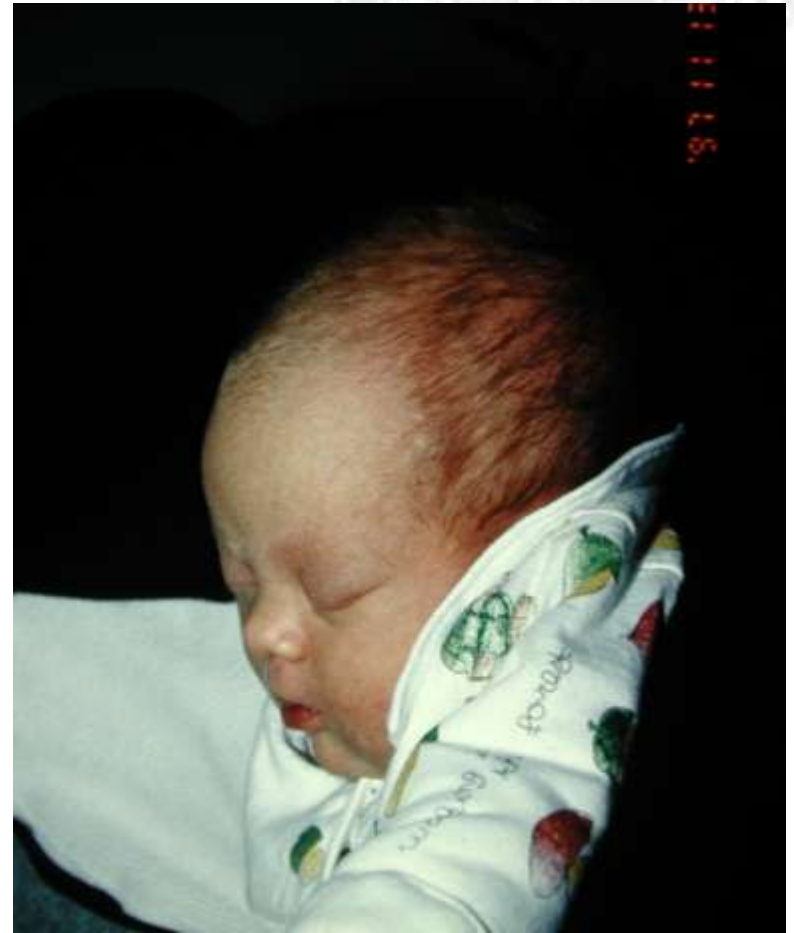
- Cardiopathie (50%)
 - dont 50% de CAV simples
 - Fallot, CIV, PDA
- Atrésie duodénale (10%)
- Parfois: imperforation anale, Hirschsprung

■ Neurologie

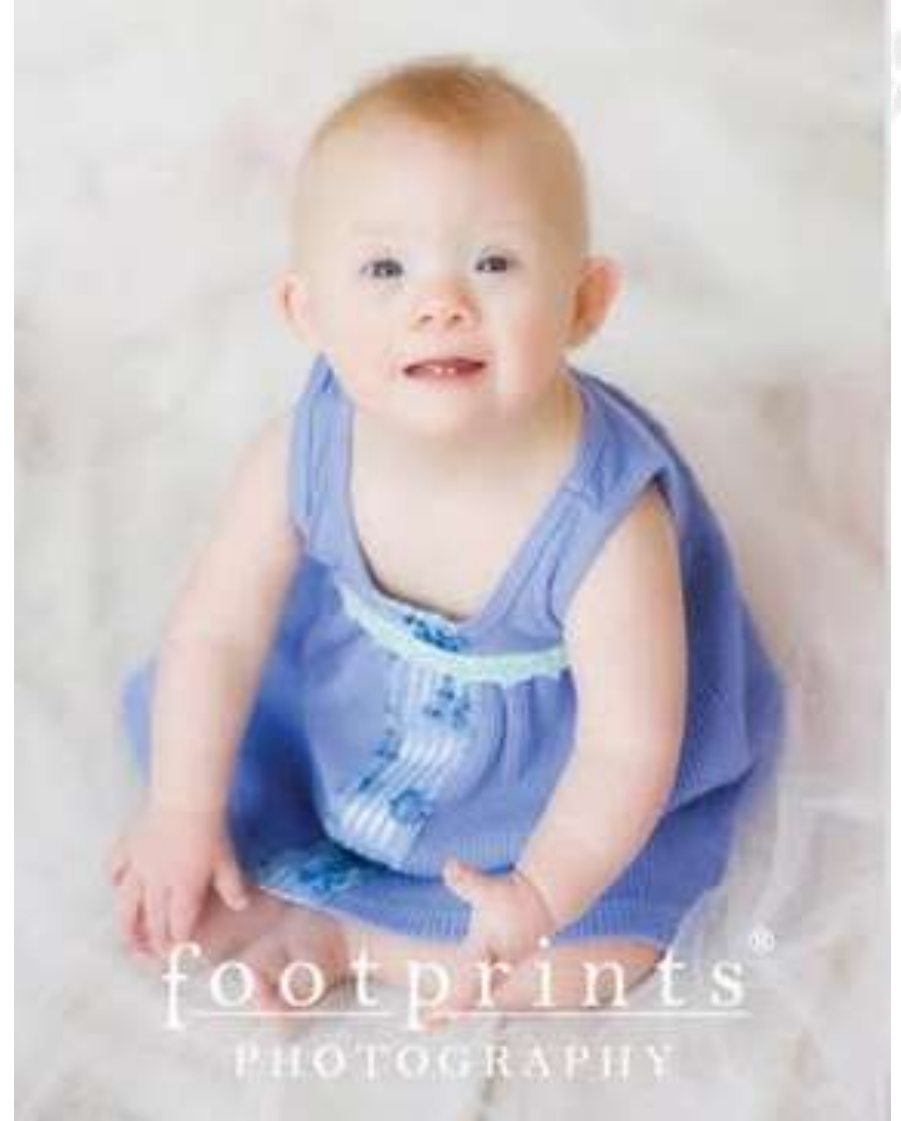
- Hypotonie constante et persistante

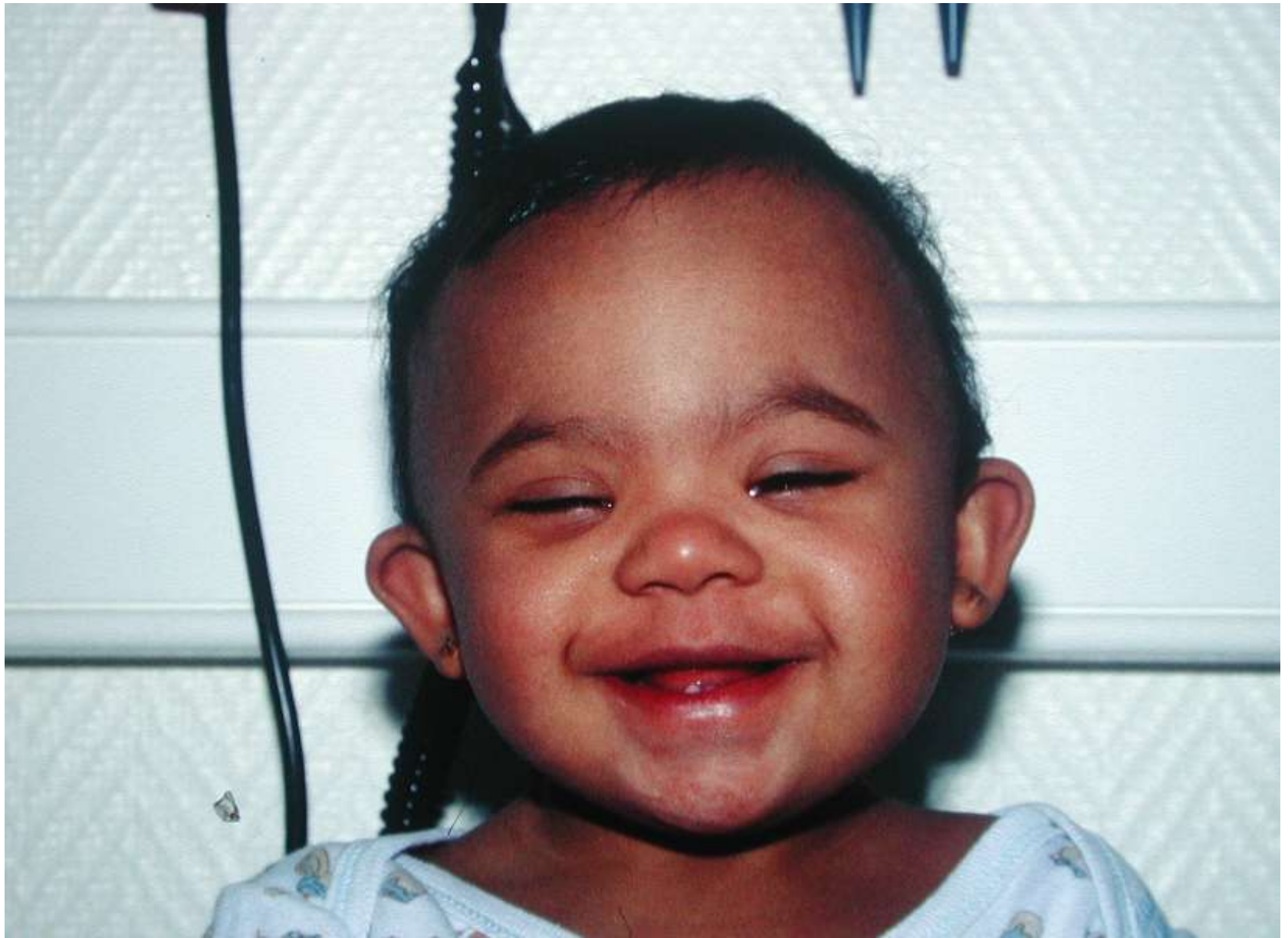


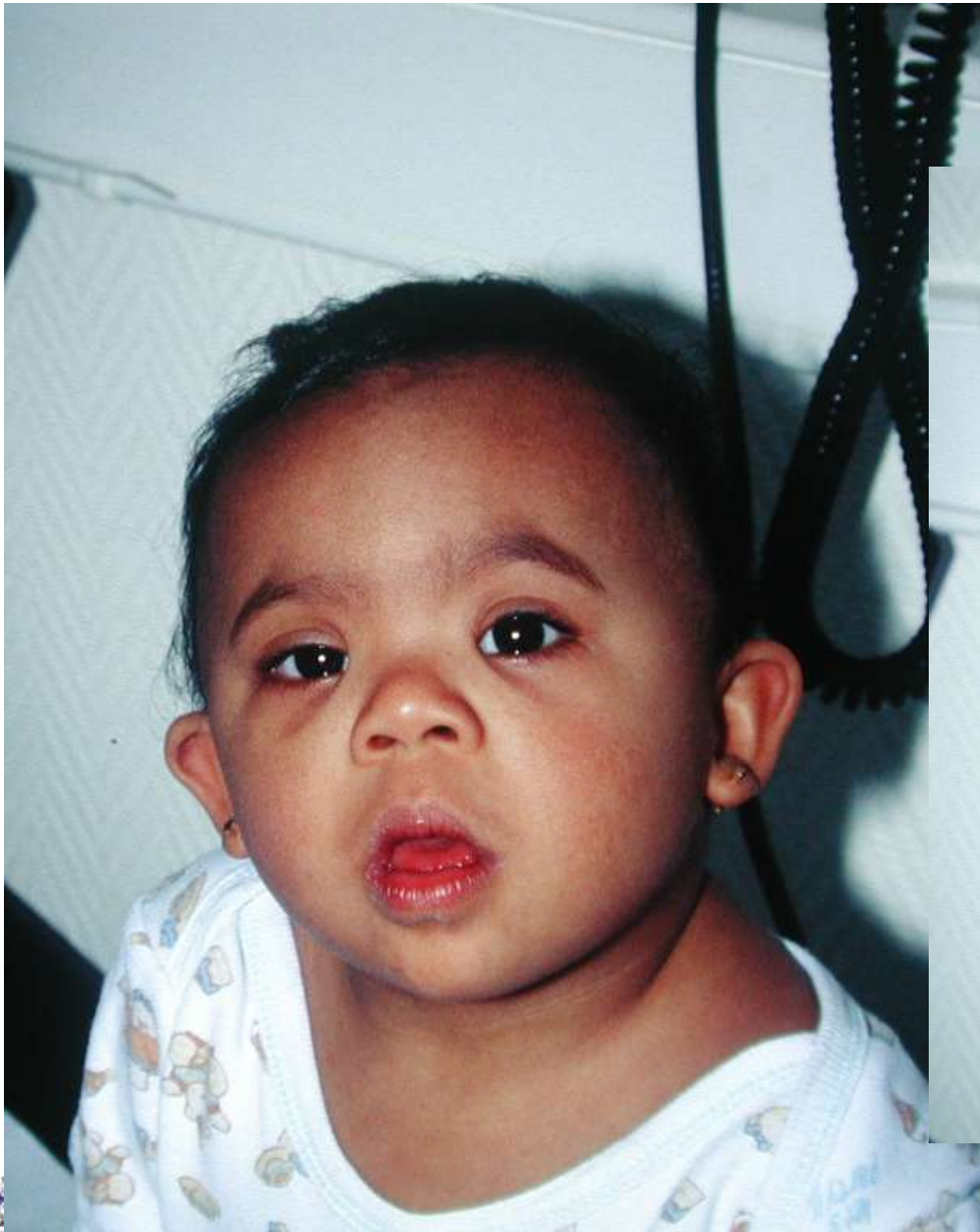
T21 : naissance



T 21 : 1 mois







Trisomie 21

Développement physique

- Poids et taille de naissance normaux
 - Croissance normale, autour de -2 DS
 - PC < p3
- Obésité
 - fréquente chez les enfants ou les adolescents
 - complications habituelles à l'âge adulte
- Puberté normale dans les deux sexes
 - Libido et affects normaux
 - Fécondité normale chez les F (risque de T21 > 30%)

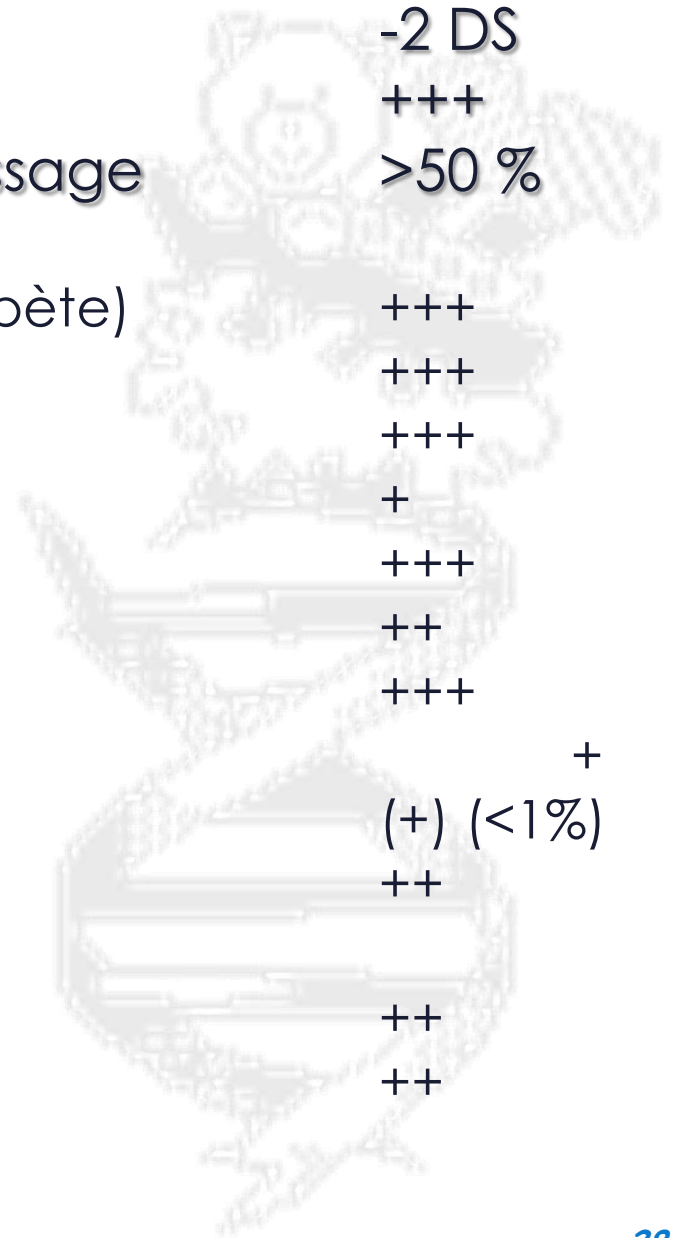




Trisomie 21

Evolution de la T21

- Petite taille -2 DS
- Tendence obésité modérée +++
- Capacité Lecture Ecriture et apprentissage >50 %
- Complications
 - Endocrinologiques (Hypothyroïdie, Diabète) +++
 - Surdité +++
 - Myopie, strabisme +++
 - Intolérance au gluten +
 - S cheresse cutanée +++
 - Epilepsie ++
 - Problèmes dentaires +++
 - Instabilité de la charnière cervicale +
 - Leucémie aigüe (+) (<1%)
 - Ostéoporose ++
- Plus tardives
 - Troubles psychiatriques ++
 - Alzeihmer ++



Quelques trisomiques célèbres



Stéphane Ginnsz,

premier rôle dans le film intitulé Duo (1995)



Pascal Duquenne, Acteur (Toto le héros, le 8^e jour,...)



Chris Burke
Personnage principal de la série télévisée «Corky, un enfant pas comme les autres.»



Et encore...

Nathalie Nechtschein

Ecrivaine, poète et actrice

You Tube Broadcast Yourself™
France | Français

Accueil Vidéos Chaînes Communauté

Si j'étais quelqu'un - Céline Dion



1:17 / 3:52

Il s'agit d'un commentaire vidéo en réponse à D'elles-Si j'étais quelqu'un-Remix

Note : ★★★★★

26 avis

Nathalie Nechtschein

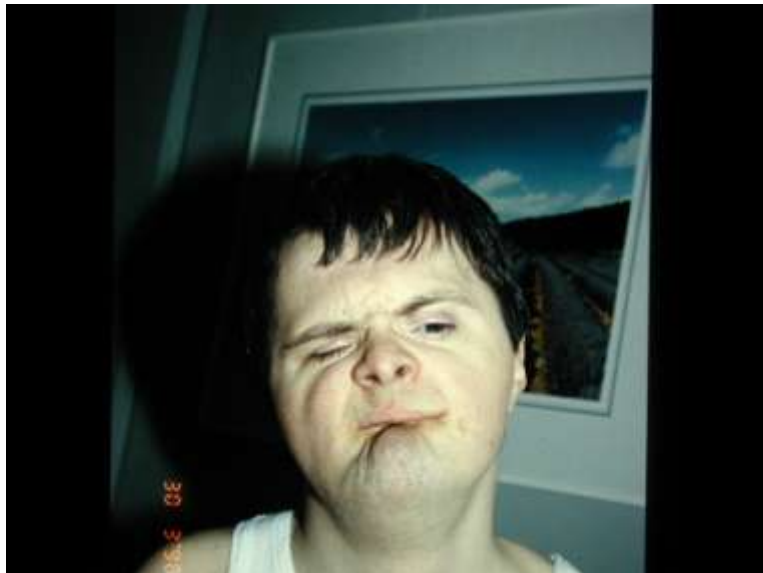
ma différence

poèmes



Préface de Michel Gillibert,
Secrétaire d'État aux Handicapés,
Accidentés de la Vie

Arts et Spectacles de la différence



Survie

- Anciennement (< 1960)
 - Malformations et les problèmes infectieux → mortalité supérieure à 50% avant 5 ans
- De nos jours
 - moins de 10% décèdent dans la petite enfance
 - survie médiane des adultes trisomiques : env 50 ans
- Causes de décès
 - démence d'Alzheimer et ses complications
 - maladies cardiovasculaires et endocriniennes



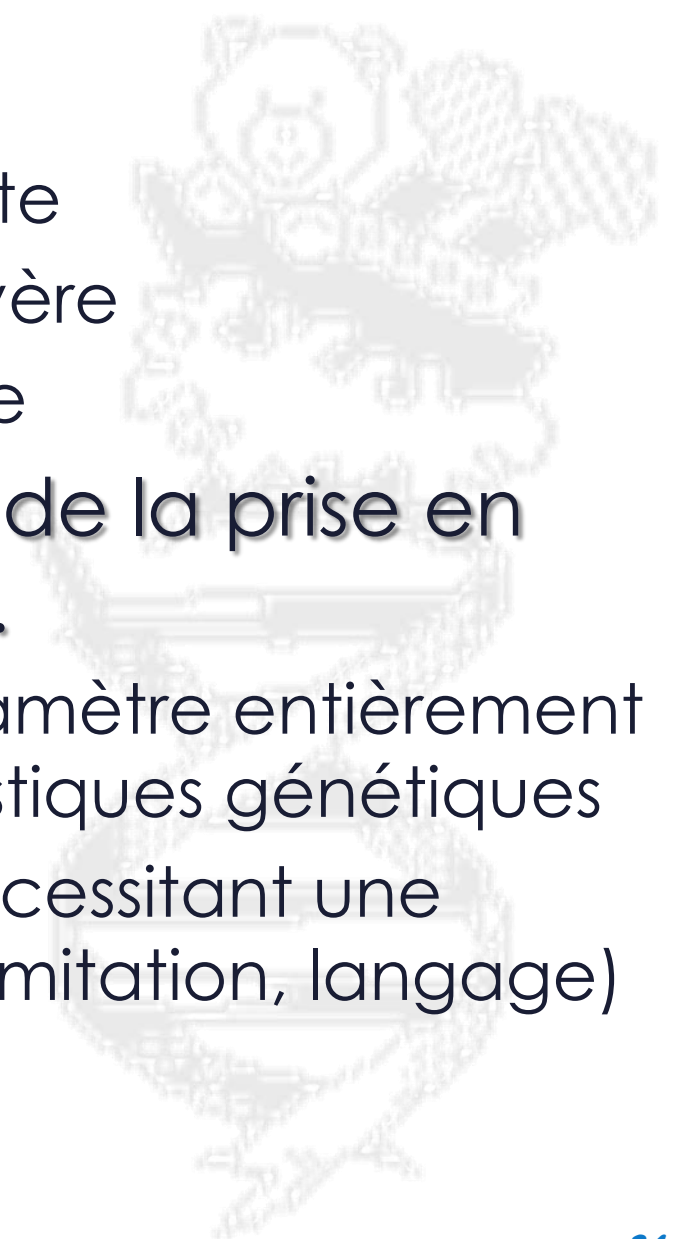
Développement psychomoteur

- Hypotonie
- Autonomie de base à 5 ans dans plus de 90%
- Langage
 - Retard
 - Vocabulaire riche >< grammaire souvent très pauvre
 - Difficultés d'élocution
 - Variabilité extrême
 - 5% : mots uniques
 - >2/3 ; notions de lecture et d'écriture



Développement psychomoteur

- QI varie entre 20 et 80
 - Moyenne : 40-45 à l'âge adulte
 - 10% ont une évolution très sévère
 - 10% une évolution subnormale
- Très influencé par la qualité de la prise en charge éducative précoce.
 - Le RM n'est donc pas un paramètre entièrement conditionné par les caractéristiques génétiques
 - Stt pour les apprentissages nécessitant une coordination sensorimotrice (imitation, langage)



- Alzheimer présénile
 - Histologiquement constante > de 40 ans
 - Cliniquement,
 - détérioration précoce des capacités intellectuelles > 25%
 - signes démentiels en moyenne vers 50 à 55 ans



T21 – compétences sociales

- Développement affectif, perception et l'expression des émotions, empathie et capacités sociales appropriées à l'âge mental
- Peu de problèmes comportementaux spécifiques



T21 – compétences sociales

- Adolescents et adultes
 - anxieux, introvertis, solitaires et passifs (pbl de communication)
 - Signes de dépressions chez près d'1/3 des adultes
 - vie semi-indépendante dans environnement familial
- Sexualité
 - Les trisomiques ont la capacité de mener une vie affective normale et peuvent être sexuellement actifs
 - Une contraception adaptée à discuter pour les adolescentes et femmes trisomiques.



La taille

- Normale à la naissance, puis la croissance ralentit (- 2 DS)
- Retard plus important en cas de malformation cardiaque, hypothyroïdie, intolérance au gluten, apnées du sommeil
- Bilan en cas de retard statural important ou de cassure de la courbe



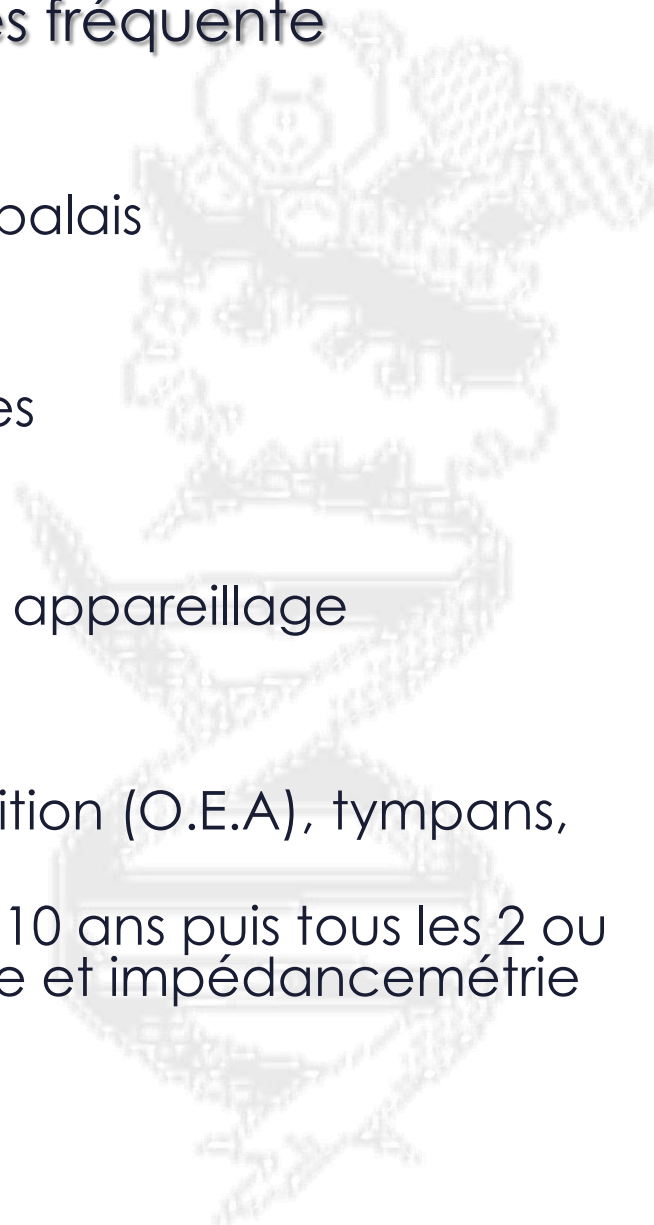
Le poids

- Classiquement en excès mais :
 - Mauvais comportement alimentaire souvent
 - Mastication déficiente (boulimie secondaire)
 - Problèmes hormonaux (thyroïde)
 - Insuffisance exercice physique, sédentarité
- Bilan si perte ou gain de poids chez l'enfant comme chez l'adulte



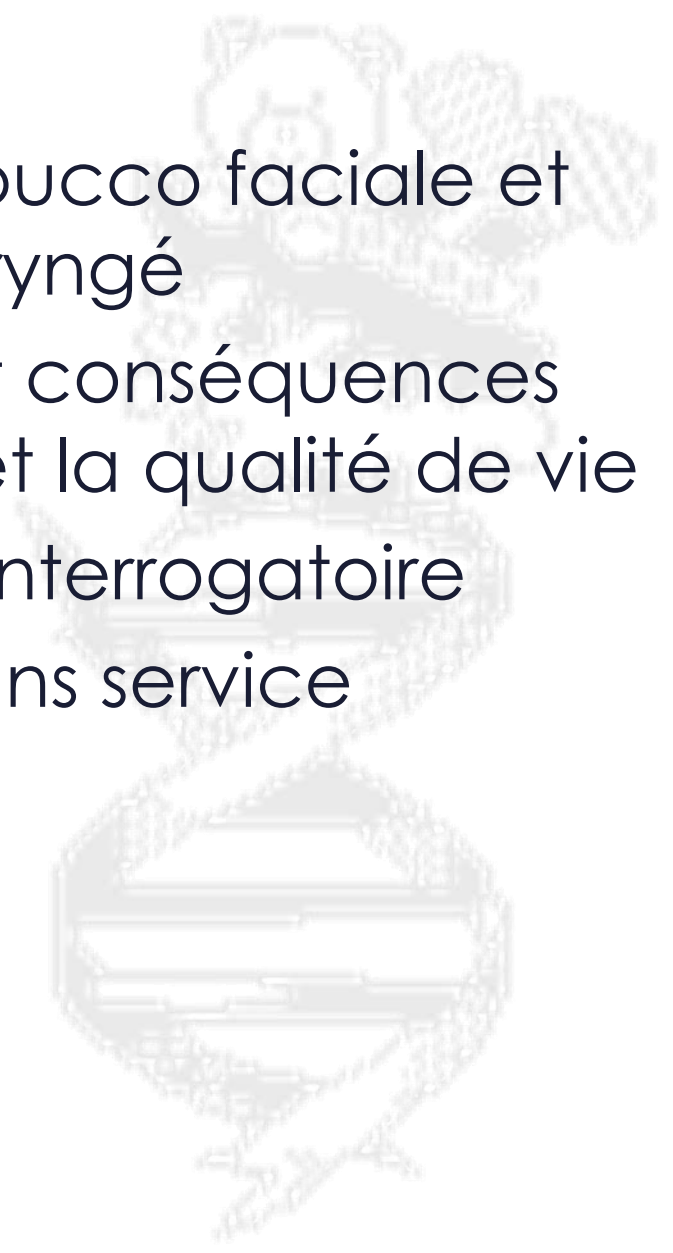
ORL et audition

- Obstruction voies aériennes supérieures fréquente
 - CAE étroit
 - Cavum étroit
 - Hypotonie de la langue et du voile du palais
 - Trompe d'Eustache peu perméable
 - Infections, hypersécrétion (reflux)
 - Amygdales et végétations volumineuses
- Surdités
 - de transmission (otites séreuses)
 - de perception (4% dans T21 vs 1/1000): appareillage
- Surveillance clinique
 - Examen O.R.L dès la 1^{ère} année : audition (O.E.A), tympan, végétations (otites séreuses)
 - Examen 1 fois/an au minimum jusqu'à 10 ans puis tous les 2 ou 3 ans, par un spécialiste : audiogramme et impédancemétrie



le sommeil

- Apnées du sommeil
 - Favorisées par l'hypotonie bucco faciale et l'encombrement rhino-pharyngé
 - Obstructives ou centrales et conséquences parfois lourdes sur la santé et la qualité de vie
 - Rechercher les signes par l'interrogatoire
 - Enregistrement nocturne dans service spécialisé



Immunité – infections

- Déficit modéré expliquant entre autre :
 - infections ORL et bronchiques fréquentes
 - maladie périodontale
- Vacciner et traiter par antibiotiques plus vite
- Pathologies auto-immunes
 - à rechercher devant l'altération de l'état général, cassure de la courbe staturo-pondérale, troubles du transit, du comportement ...
 - Thyroïdite (hypothyroïdie), Intolérance au gluten ou maladie coéliquaue, diabète ...



Endocrinologie et métabolisme

- Thyroïde :
 - Hypothyroïdie
 - Fréquence des hypothyroïdies latentes
 - parfois hyperthyroïdie
- Diabète
 - Plus fréquent
- Hyperuricémie (goutte)
- Puberté
 - RAS
- Ménopause précoce



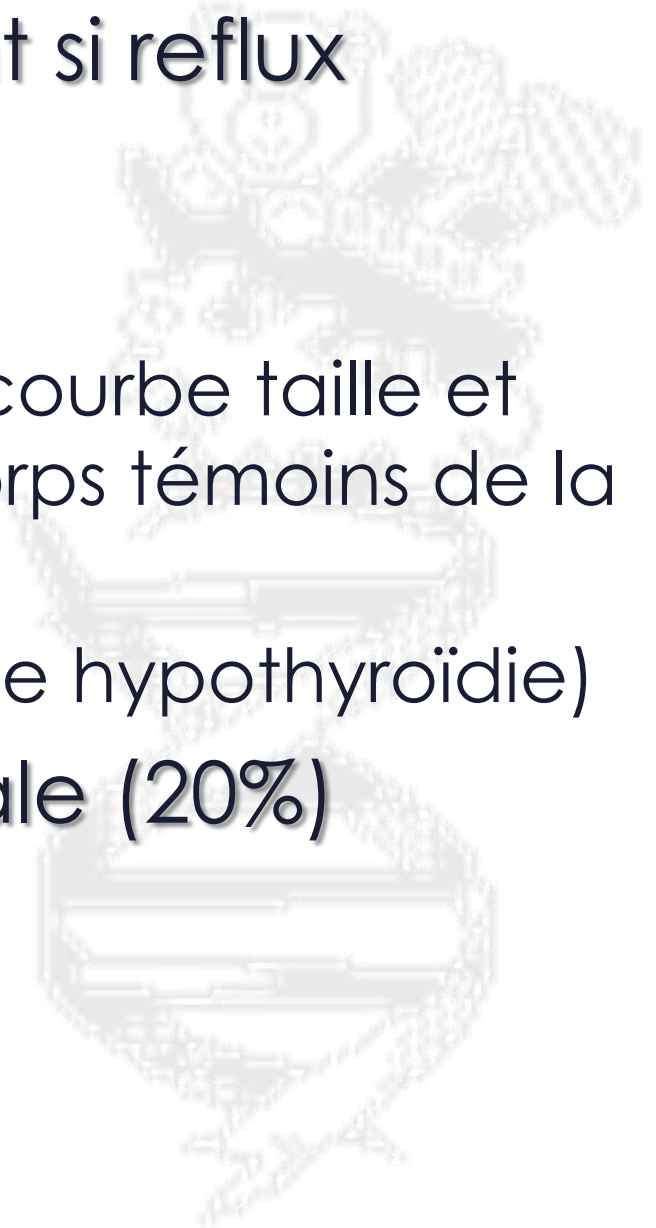
Cardio vasculaire

- Surveillance, traitement des malformations cardiaques
- Bilan si hypotrophie, baisse état général
- Adulte:
 - Valvulopathies
 - Hypotension
 - Hypertension artérielle pulmonaire



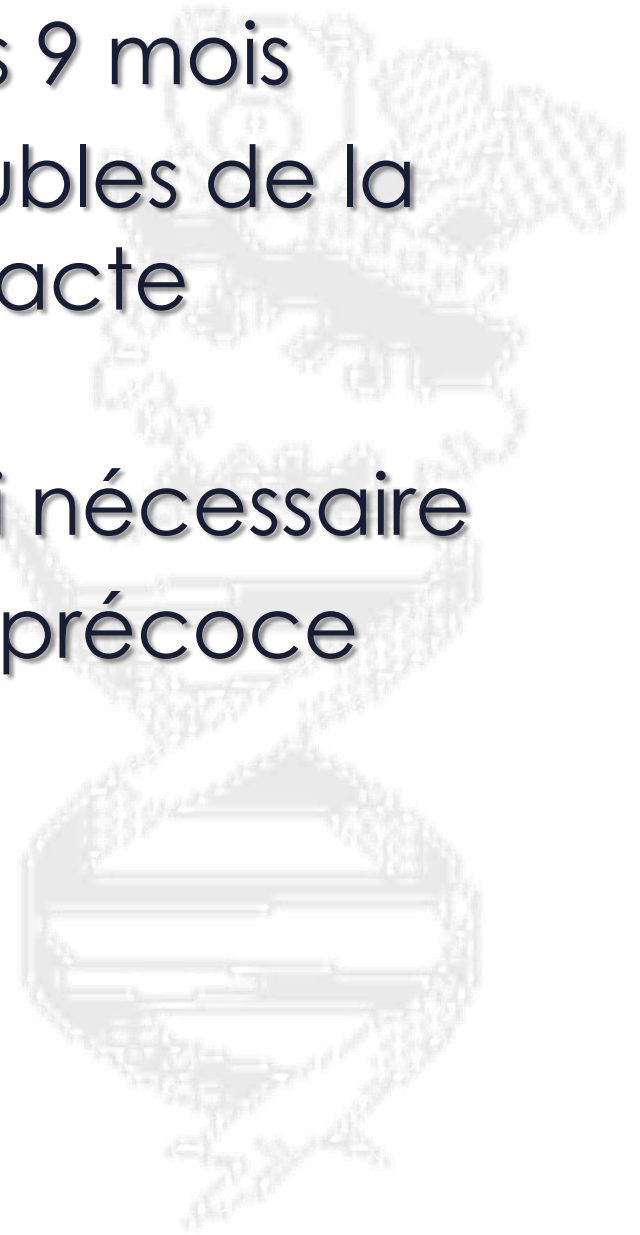
Digestif

- Dans l'enfance : traitement si reflux (apnée du sommeil)
- A tout âge :
 - Bilan si diarrhée ou cassure courbe taille et poids (recherche des anticorps témoins de la maladie coéliquaue)
 - Constipation (rechercher une hypothyroïdie)
- Chez l'adulte : hernie hiatale (20%)



Ophthalmologie

- Bébé vision ou examen dès 9 mois
- Consultation annuelle : troubles de la réfraction, strabisme, cataracte congénitale, kératocône
- Rééducation orthoptique si nécessaire
- A l'âge adulte : cataracte précoce



Neurologie

- Épilepsie : symptômes parfois trompeurs
 - Syndrome de West
 - Adulte : peu faire partie du début d'Alzheimer



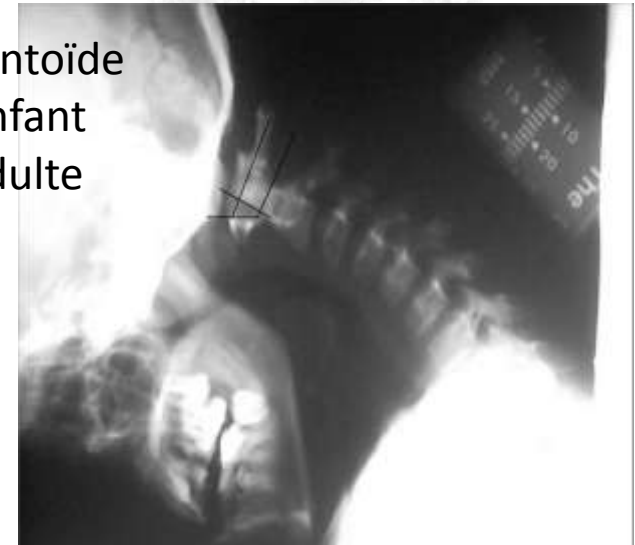
ORTHOPÉDIE : hypotonie + hyperlaxité

- Hyper laxité ligamentaire
 - luxations rotuliennes
 - Luxation hanche (5-6 ans)
- Pied plat hypotonique, hallux valgus (ou varus)
- Scoliose
- Pathologie cervicale : laxité atlas-axis et autres
 - surveillance clinique (et RX : discuté : 1 enfance et 1 adolescence ?),
 - risque myélopathie : 1% myélopathie
 - Précaution si anesthésie
- Rhumatologie : arthrose plus précoce et ostéoporose (sédentarité)

D sagittal
(EDM)
>13 mm

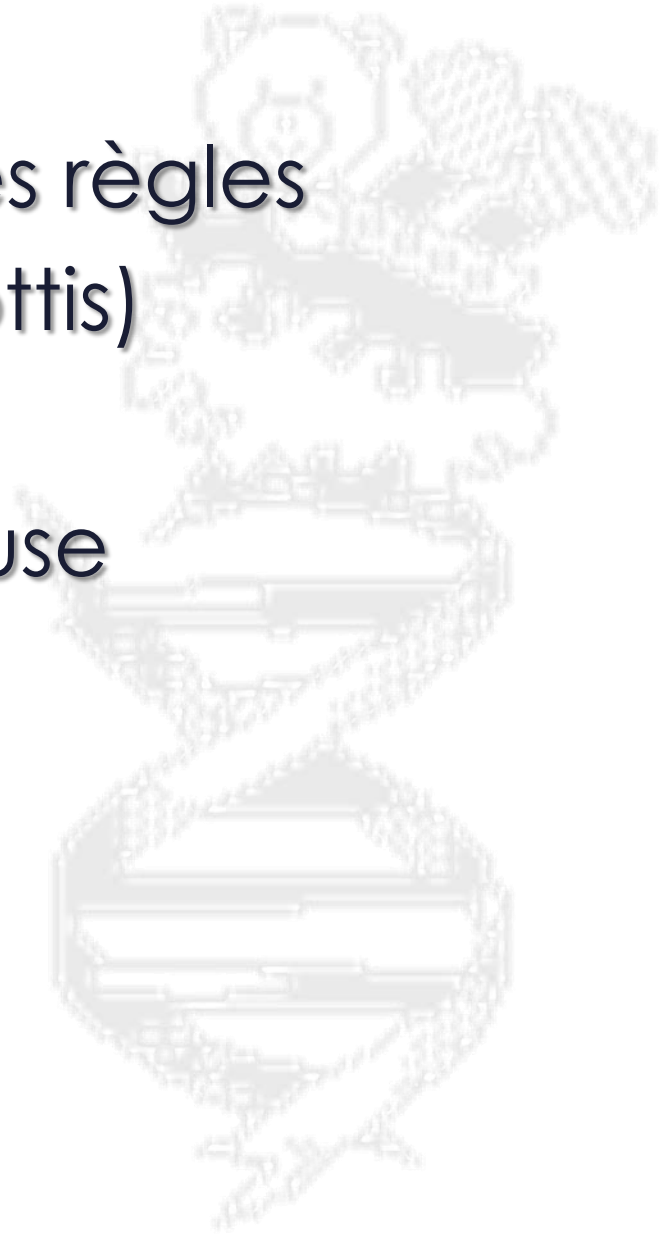


Atlas-odontoïde
<5 mm enfant
<3 mm adulte



Gynécologie

- Information
- Traitement des troubles des règles
- Surveillance habituelle (frottis)
- Contraception
- Traitement de la ménopause
- Mammographies



LA SPHERE BUCCO FACIALE

- Maladie périodontale
 - Spécifique à la trisomie 21
 - Prévention: hygiène buccodentaire et soins dès la petite enfance
- Mastication, Déglutition, Tonicité
 - Prise en charge précoce et au long cours (orthophonie, kinésithérapie ...) en lien avec orthodontistes



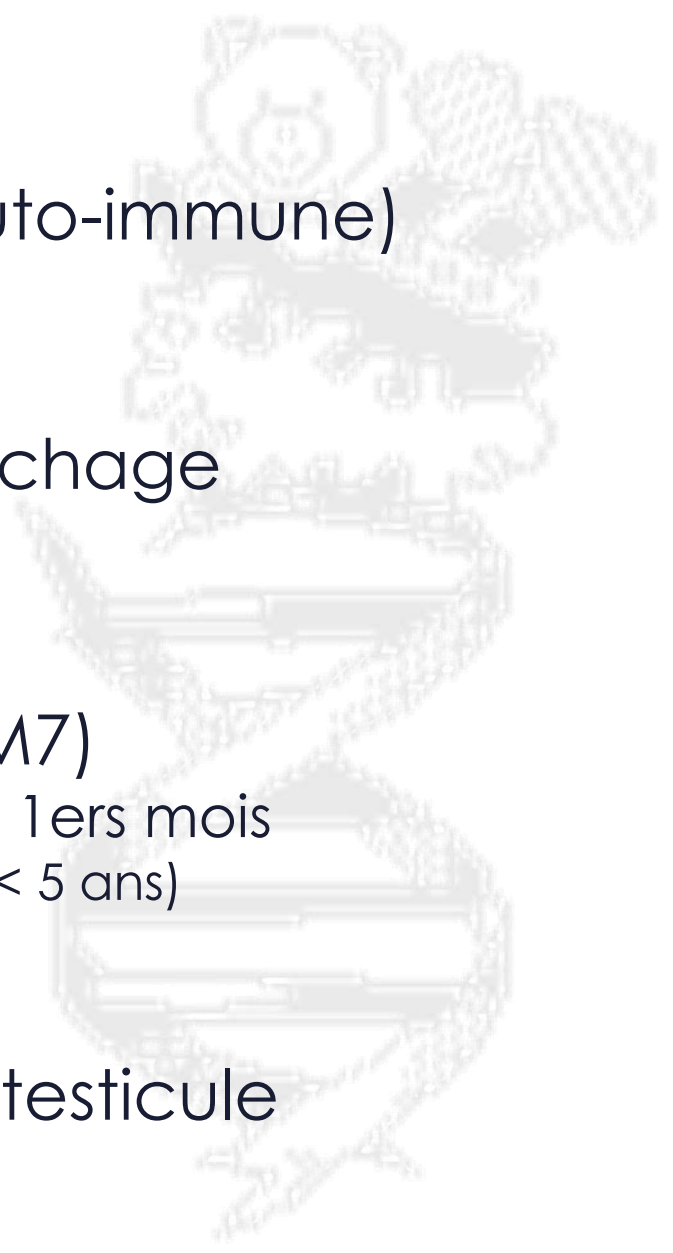
Autres domaines

■ DERMATOLOGIE

- Peau sèche
- Alopécie = pelade (origine auto-immune)
- Folliculites
- Perlèche
- → soins corporels, hygiène, séchage

■ CANCERS

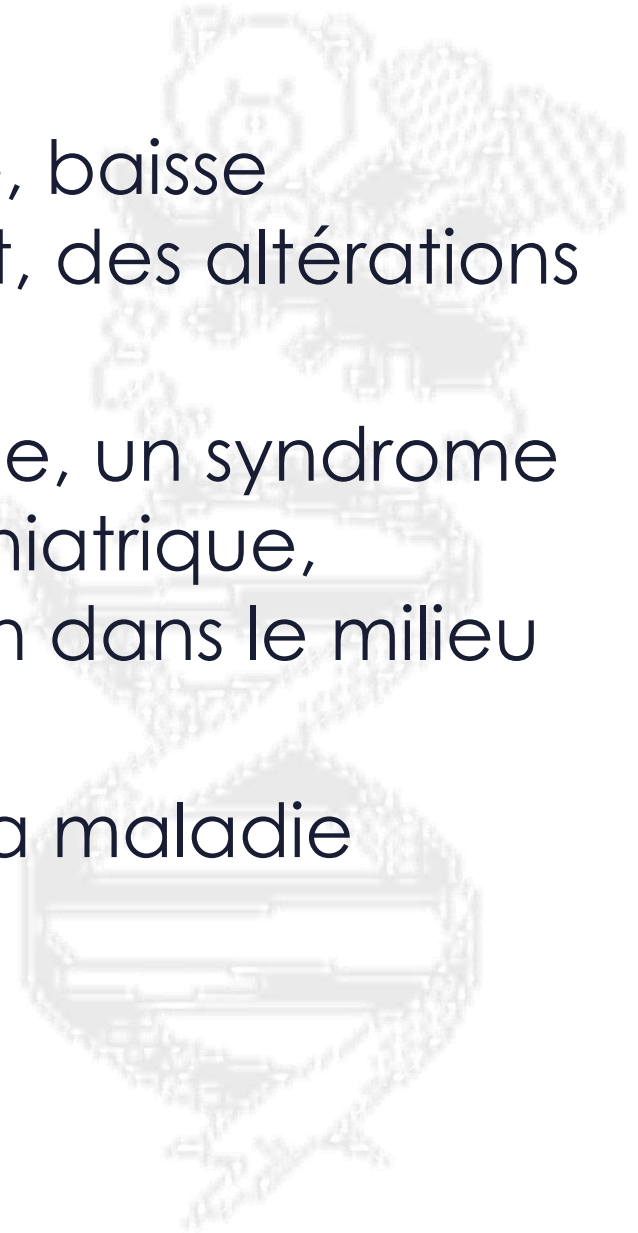
- plus de leucémies (surtout LAM7)
 - Sd myéloprolifératif transitoire les 1ers mois
 - 20% : LAM7 (megacaryoblastes) (< 5 ans)
 - Mutation de GATA1
 - Pronostic relativement bon
- moins de tumeurs solides sauf testicule



Comportement

■ Enfant ou adulte

- présentant repli sur lui-même, baisse d'activité, manque d'intérêt, des altérations psychiatriques ...
- penser à une cause médicale, un syndrome dépressif, un problème psychiatrique, maltraitance ou dégradation dans le milieu de vie ...
- craindre une évolution vers la maladie d'Alzheimer



Suivi médical

* selon symptomatologie	1 – 12 mois	1 –3 ans	3 – 10 ans	Adolescence	Adulte
# Cion information/ § si RAS					
Examen clinique et neurologique	tous les 2 mois	2/an	1/an	1/an	1/an
Poids/ Taille/ Diététique	tous les 2 mois	2/an	2/an	2/an	surveillance poids
Écho cardiaque	si non fait à la naissance	*	*	*	écho +ECG* ou 1/5ans
ORL- Audition	à 6 m et 1 an	1/an	1/an	* ou 1/3ans	* ou 1/3ans
Apnées du sommeil	*	*	*	*	*
Ophthalmologie	naiss et 9 m	1/an	1/an	1/an	1/2ans
Thyroïde	à 6 m et 1 an	1/an	1/an	1/an	* ou 1/3ans
Diabète	*	*	*	1/2ans	* ou 1/2ans
Hygiène et soins dentaires		1/an	2/an	3/an	3/an
Développement orofacial (dentiste et/ou orthodontiste)	entre 6 m et 1 an #	1/an §	vers 4 ans puis selon avis §	vers 12 ans puis selon avis §	
Maladie coeliaque	*	*	*	*	* ou 1/3ans
Orthopédie	*	*	*	*	* ou 1/5ans
RX atlas-axis			à 6 ans	à 12/13 ans	*
Gynécologie				1/2ans	* ou 1/2ans
Prise en charge paramédicale	oui vers 3 mois	oui	oui	oui	oui par périodes

Les gènes du chromosome 21

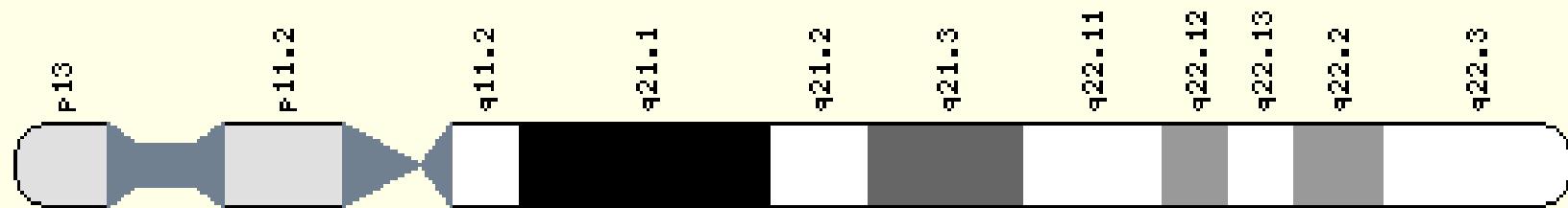
■ ADN

- 46,944,323 pb + 3 gaps (< 100 kb) dont 40% de séquences répétées
- Contenu
 - 261-364 gènes connus
 - 31-83 pseudogènes
 - 40-60 rRNAs
 - 5 miRNAs
- Bandes G
 - Claires: 1 gène / 58 kb
 - Foncées: 1 gène / 300 kb
- Variabilité
 - 105334 SNP

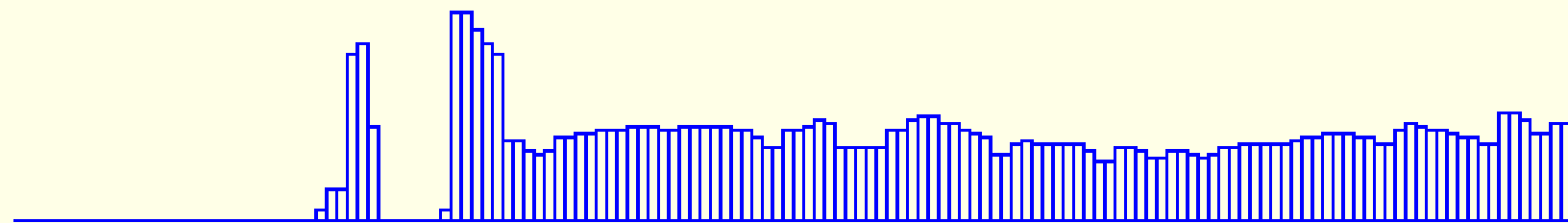




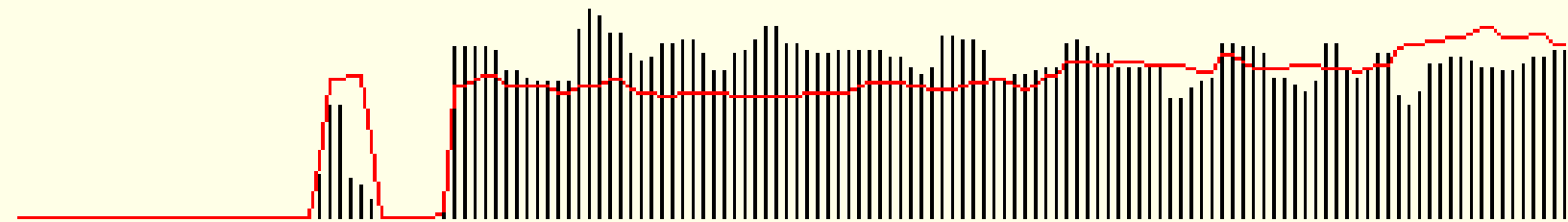
Chromosome 21



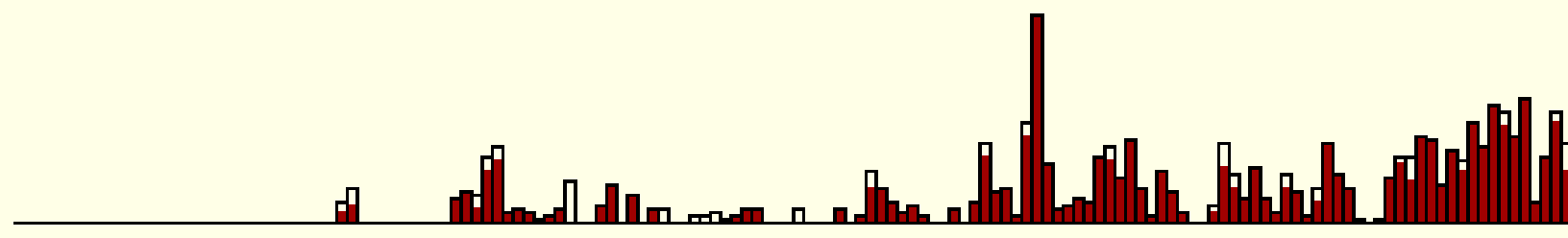
SNPs



% GC
Repeats



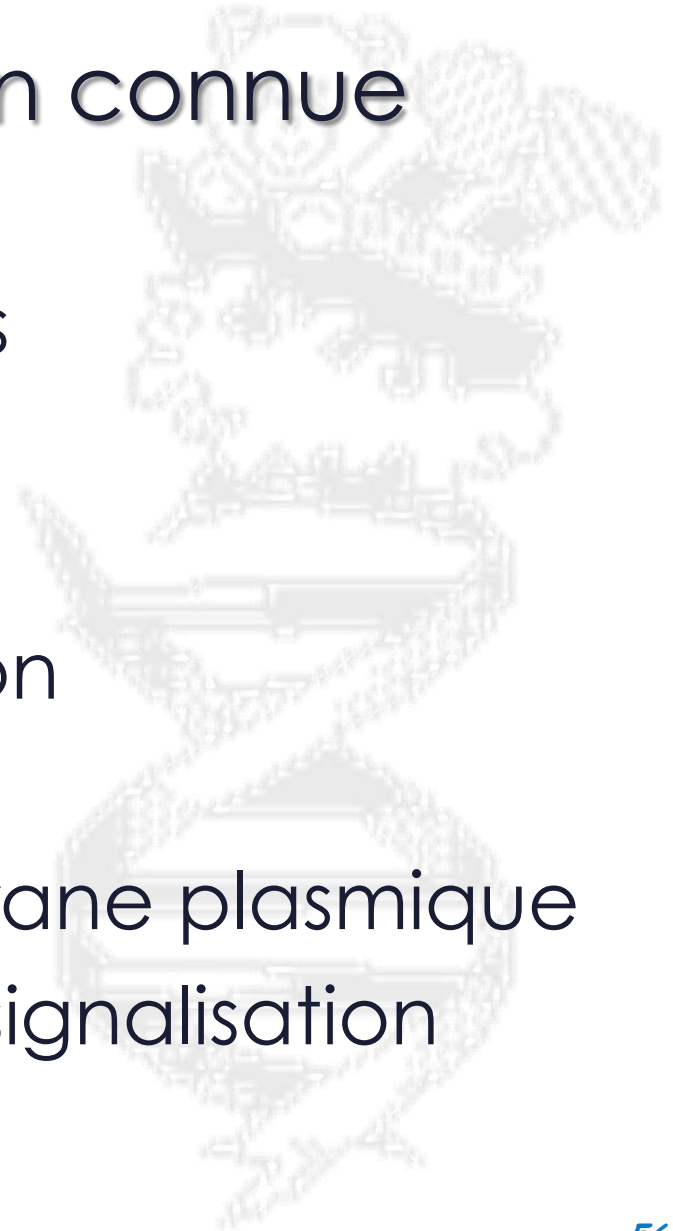
Known Genes
Genes



Rôle des gènes portés par le chromosome 21

- 207 protéines de fonction connue
 - 87 processus biologiques
 - 81 fonctions biochimiques
 - 26 composants cellulaires

- 15 facteurs de transcription
- 19 protéines nucléaires
- 15 protéines de la membrane plasmique
- 11 protéines de voies de signalisation



Maladies portées par le chromosome 21

- NRCLP3: Narcolepsy 3
- MST: Myeloproliferative syndrome, transient of Down syndrome
- **AAA**: Amyloidosis, cerebroarterial, Dutch type; Alzheimer disease-1, APP-related, Schizophrenia, chronic
- ENTK: Enterokinase deficiency
- USH1E: Usher syndrome, type 1E
- **HLCS**: Multiple carboxylase deficiency, biotin-responsive & biotin-unresponsive
- KCNE2: Long QT syndrome-6
- **SOD1**: Amyotrophic lateral sclerosis, due to SOD1 deficiency
- IFNGR2: Mycobacterial infection, atypical, familial disseminated
- **KCNE1**: Jervell and Lange-Nielsen syndrome, Long QT syndrome-5
- AIRE: Autoimmune polyglandular disease, type I



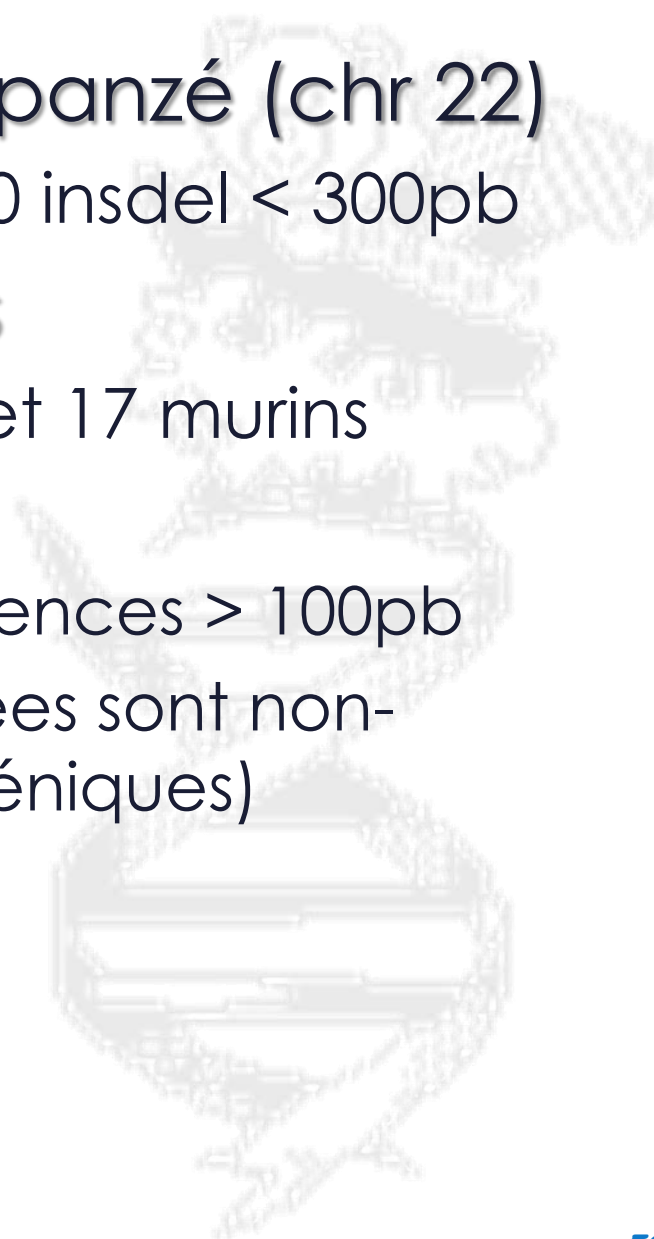
Maladies portées par le chromosome 21

- **CBS**: Homocystinuria, B6-responsive and nonresponsive types
- **CLDN14**: Deafness, autosomal recessive 29
- **COL6A1 & COL6A2**: Bethlem myopathy, Ullrich congenital muscular dystrophy
- **COL18A1**: Knobloch syndrome
- **CRYAA**: Cataract, zonular central nuclear, autosomal & autosomal recessive, Cataract, autosomal dominant nuclear
- **CSTB**: Epilepsy, progressive myoclonic 1
- **FTCD**: Glutamate formiminotransferase deficiency
- **ITGB2**: Leukocyte adhesion deficiency
- **PFK**: Hemolytic anemia due to phosphofructokinase deficiency
- **RUNX1**: Leukemia, acute myeloid; Platelet disorder, familial, with associated myeloid malignancy
- **TMPRSS3**: Deafness, autosomal recessive 8, childhood onset, and autosomal recessive 10, congenital



Comparaison homme animal

- Comparaison homme-chimpanzé (chr 22)
 - Différences: 1.44% SNP – 68000 insdel < 300pb
- Comparaison homme-souris
 - Synténie 21 humain et 10, 16 et 17 murins
 - Env 3500 segments ayant
 - > 70% d'homologie de séquences > 100pb
 - 2/3 des séquences conservées sont non-exoniques (dont 80% extragéniques)
 - soit 1% du génome
 - Conservation depuis > 150 MA
 - Rôle ???

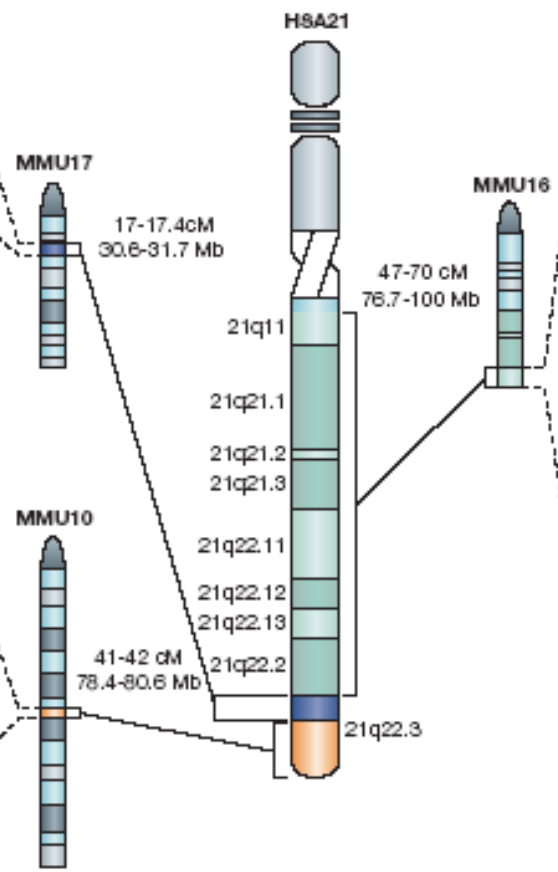


23 genes, 1.1 Mb

K179_HUMAN
H2BFS
HSF2BP
C21orf84
SNF1LK
CRYAA
U2AF1
CBS
PKNOX1
NM_030970
Q9BSQ2
NDUFB3
WDR4
PDE9A
SLC37A1
TSGA2
UBASH3A
TMPRSS3
TFF1
TFF2
TFF3
ABC G1
NM_173568

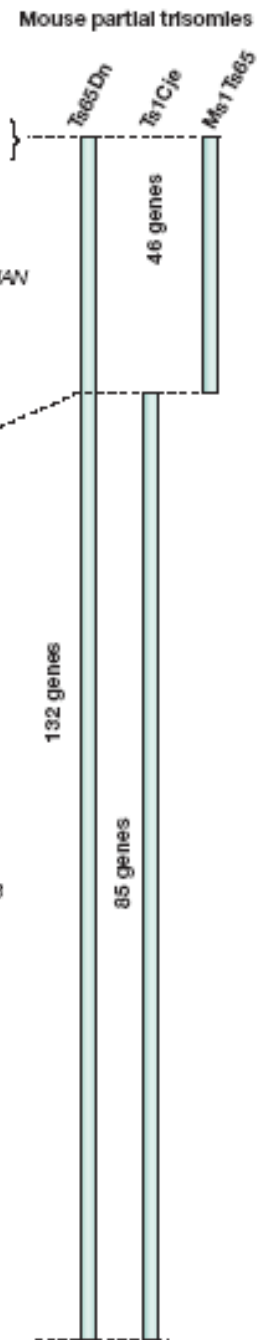
58 genes, 2.2 Mb

HRMT1L1, S100B
DIP2_HUMAN, PCNT2
C21orf58, C21orf57
MCM34PAS, MCM34P
C21orf85, Q9NAP6
LSS, C21orf66
FTCD, COL6A2
COL6A1, Q9NSH7
PCBP3, Q9NSH8
SLC19A1, COL18A1
Q9NSW7, Q9NSH9
C21orf83, C21orf86
C21orf80, Q95W55
C21orf89, Q9NSI0
Q9NSI1, ADARB1
C21orf122, C21orf170
C21orf67, ITGB2
PTTG1IP, Q9BXE6
SMT3H1, UBE2G2
KRTAP10-10, C21orf90
C21orf29, C21orf30
LRRC3, TRPM2
C21orf2, PRKL
AIRE, DNMT3L
ICOL_HUMAN, C21orf33
PWP2H, TMEM1
Q8TEB0, YU01_HUMAN
AGPAT3, NNP1, CSTB,
C21ORF97, PDXX



154 genes, 23.3 Mb

RBM11, ABCO13,
STCH, SAMS1
NRIP1, Q9H386
USP25, Q8TDA7
CXADR, BTG3
Q96PM7, Q9BXE6
C21orf91, CHODL
PRSS7, PPIA
NM_030970, NCAM2
Q9NSI7, Q96G90
C21orf74, C21orf42
MRPL39, JAM2
ATPSJ, GABPA
APP, Q96PM9
CYFR1, ADAMTS1
ADAMTS5, C21orf94
C21orf100, N6M1_HUMAN
ZNF294, C21orf6
C21orf6, USP16
CCT8, C21orf7, BACH1
C21orf41, Q8TC26
CLDN17, CLDN8
KRTAP cluster, TIAM1
SOD1
SRA4_HUMAN, HUNK
C21orf45, C21orf61
C21orf108, C21orf119
C21orf63, C21orf63
C21orf77, TCP10L
C21orf59, SYNU1
C21orf68, Q95SL5
C21orf62, OLIG2
OLIG1, IFNAR2
IL10RB, IFNAR1
IFNGR2, C21orf4
C21orf55, GART
SON, DONSON
CRYZL1, ITSN1
ATPSQ, MRPS6
C21orf82, KCNE2
C21orf51, Q8TCY0
KCNE1, DSCR1
CLUC6, RUNX1
C21orf18, CBR1
CBR3, C21orf5
Y136_HUMAN, CHAF1B
CLDN14, PSMD4P
SIM2, HLC6
DSCR6, DSCR5
TTC3, DSCR9
DSCR3, DYRK1A
KCNJ6, DSCR4
DSCR8, DSCR10
KCNJ15, ERG
ETS2, C21orf104
DSCR2, WDR9
C21orf87, Q95N32
WRB, CU13_HUMAN
SH3BG3, C21orf88
B3GALT5, Q9NSI5
PCP4, Q9NSI4
BACE2, Q9NSI3
FAM3B, MX2
MX1, TMPRSS2
NM_152506, ANKRD3
PRDM15, C21orf25
ZNF295



Physiopathologie théorique

■ Principe

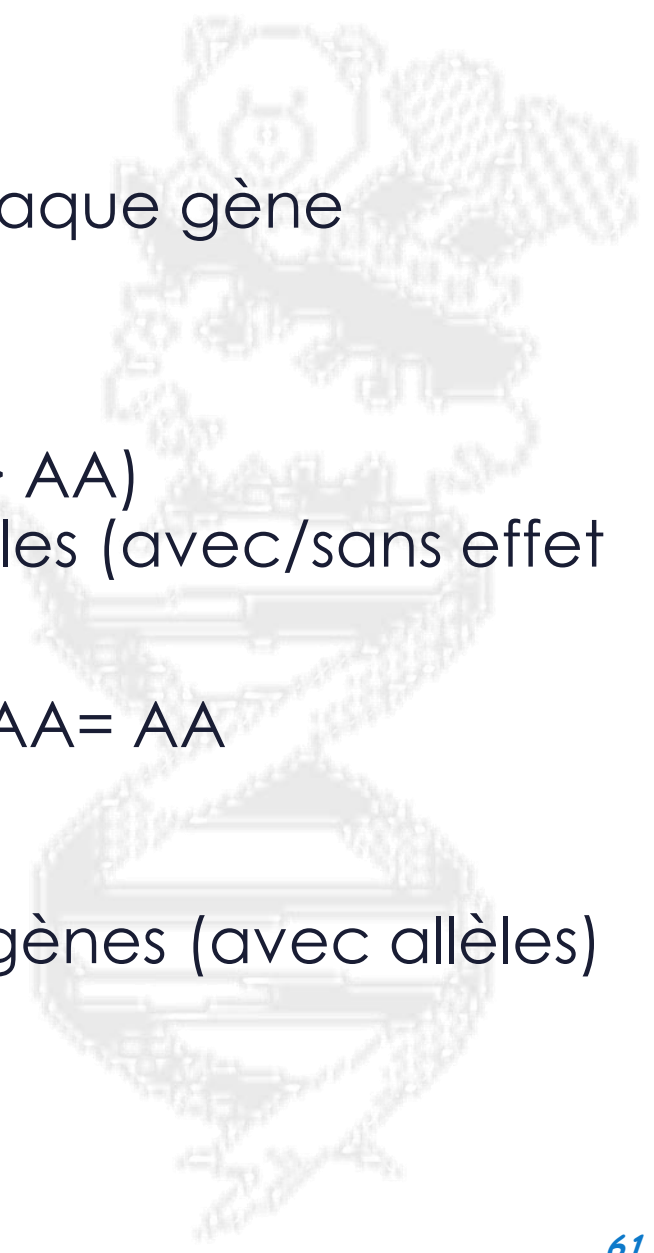
- 3 copies d'un même gène
- Plusieurs alleles possibles pour chaque gène (A,B,C...)

■ Combinatoire

- Effet additif systématique ($AAA > AA$)
- Effet additif modulé selon les allèles (avec/sans effet seuil)
 - $AAA > AAB > ABC = BBC \dots$
- Pas d'effet additif (régulation) $AAA = AA$

■ Etapes

- Effet direct
- Action modulatrice sur d'autres gènes (avec allèles) sur le 21 ou autre chromosome



Carte phénotypique historique

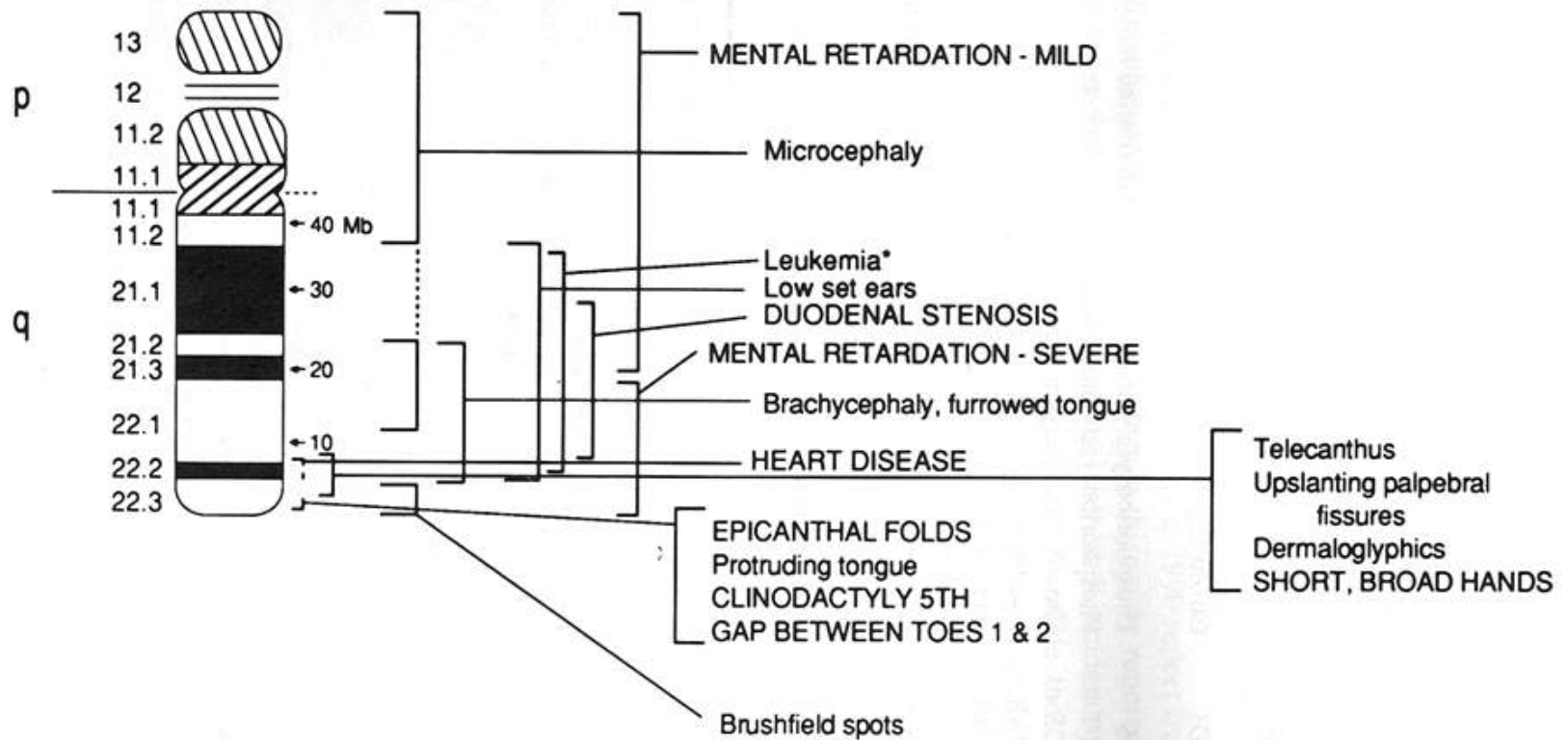


Figure 1.7 Down Syndrome phenotypic map—cytogenetic: 1973–1989. (Courtesy of J. Korenberg, Ph.D.)



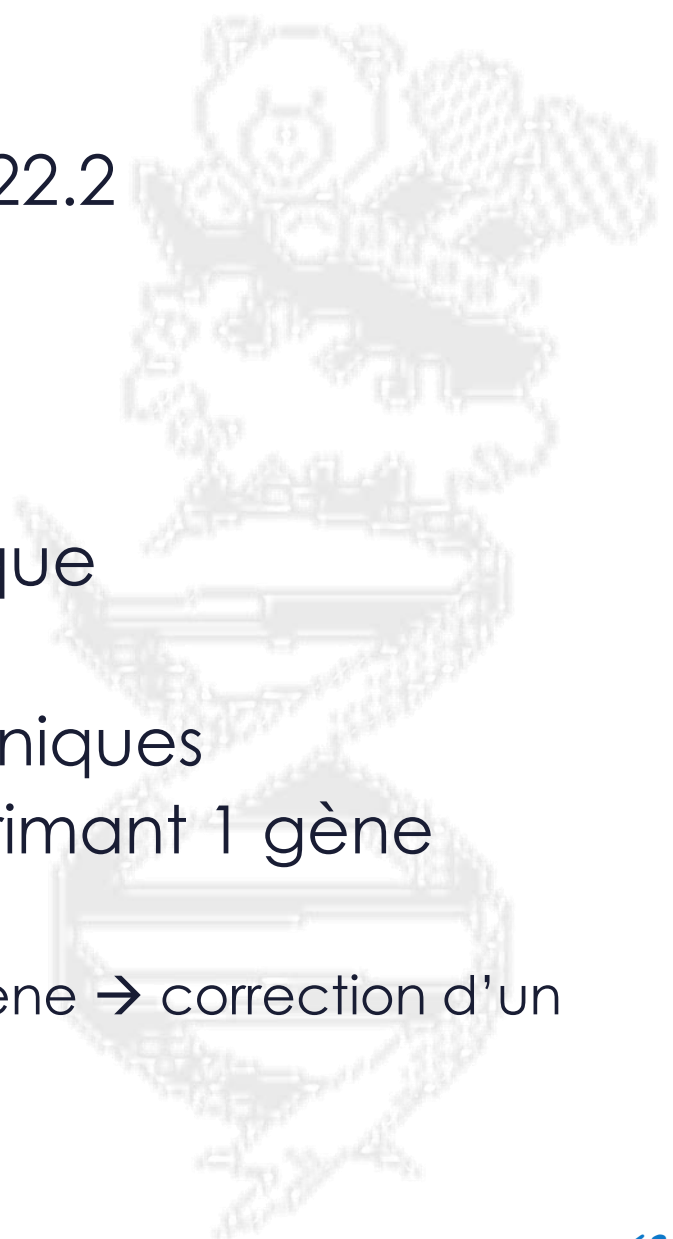
Relation génotype-phénotype

■ Approche directe

- « Zone critique »: 22q22.13 - q22.2
- Décevante sf pour Alzheimer

■ Approche indirecte

- Aucun modèle animal identique
- Modèles souris
 - trisomies segmentaires synténiques
 - Souris transgéniques sur-exprimant 1 gène
 - soustraction d'un gène
 - Souris T21 X souris KO pour un gène → correction d'un locus



Modification du pattern d'expression

- Etude d'expression en culture de cellules humaines trisomiques
 - Exple: Niveau ARN différent pour
 - 679 gènes (astrocyte)
 - 725 gènes (neurone fétal)
- Expression des mRNA de 78 gènes trisomiques (modèle souris - 6 tissus, 2 âges)
 - 18% > 1.5
 - **37%: X 1.5**
 - 45% : entre 1 et 1.5
 - 9%: environ 1



En conclusion

- Génotypage encore incomplet
- Relation génotype-phénotype complexes
 - Régulation & interactions complexes
 - Rôle de l'ADN conservé non génique
- Pas de pistes thérapeutiques immédiates





ALLCHN 99

