

Les déficits cognitifs dans la trisomie 21, de la naissance à la démence : mécanismes et traitements

Equipe Maladie d'Alzheimer et maladies à prions.
Institut du Cerveau et de la Moelle épinière
CNRS UMR7225, INSERM U1127, UPMC, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière



marie-claude.potier@upmc.fr
www.T21RS.org

12^{ème} Journée Mondiale T21, Grenoble

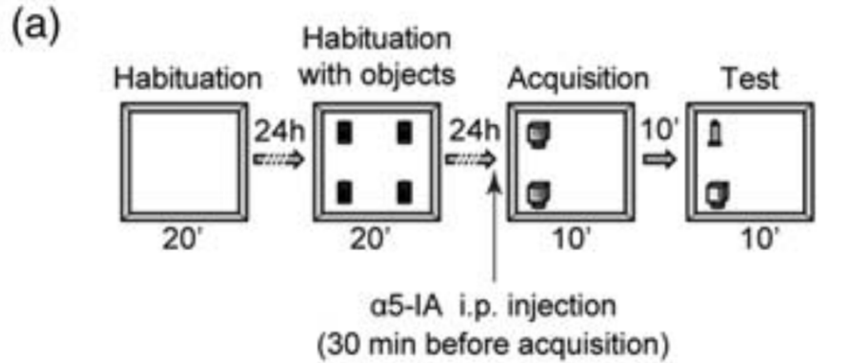
CHERCHER, TROUVER, GUÉRIR, POUR VOUS & AVEC VOUS.



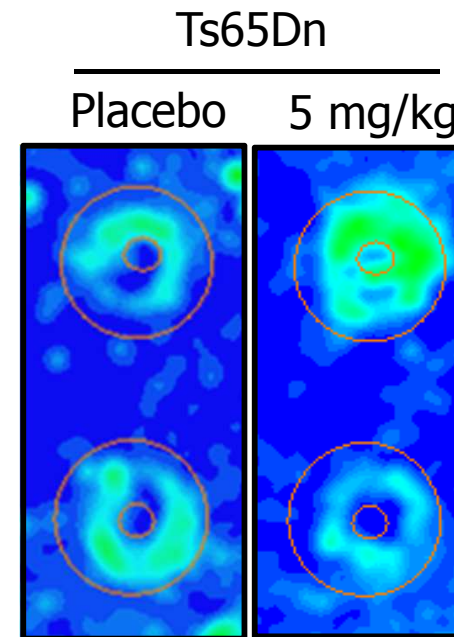
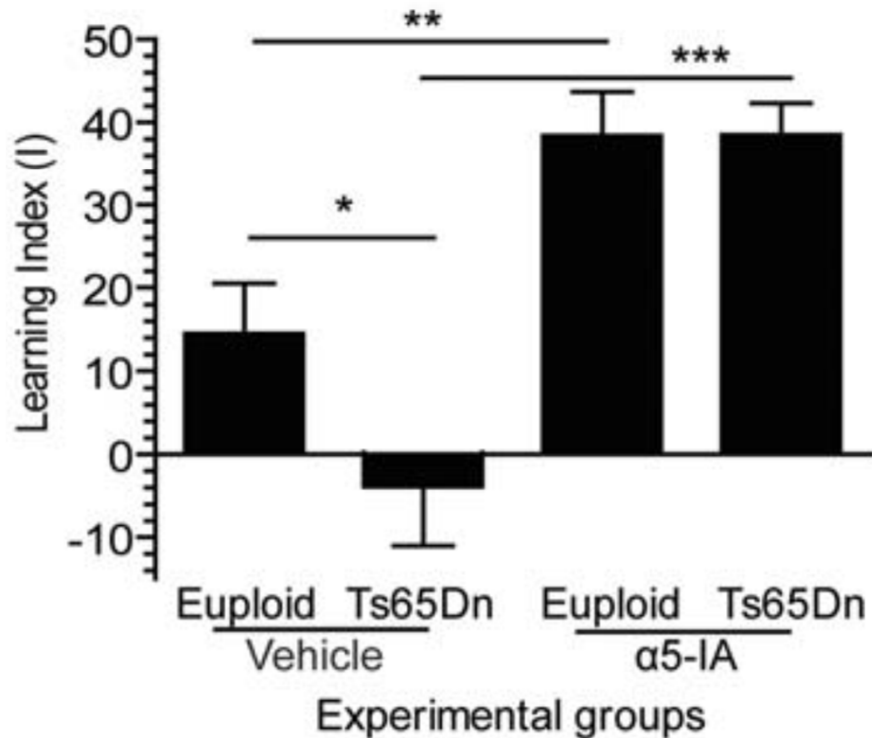
L'inhibition GABAergique comme cible thérapeutique des déficits cognitifs dans la trisomie 21.

- La probabilité de libération de GABA dans les terminaisons présynaptiques des neurones inhibiteurs est augmentée chez les souris Ts65Dn.
- Cette augmentation de libération est restaurée par des antagonistes GABA.
- Les déficits de PLT dans la T21 sont dus à une augmentation de la transmission GABAergique.
- Un traitement chronique avec des antagonistes GABA restaure partiellement le déficit cognitif des souris Ts65Dn.

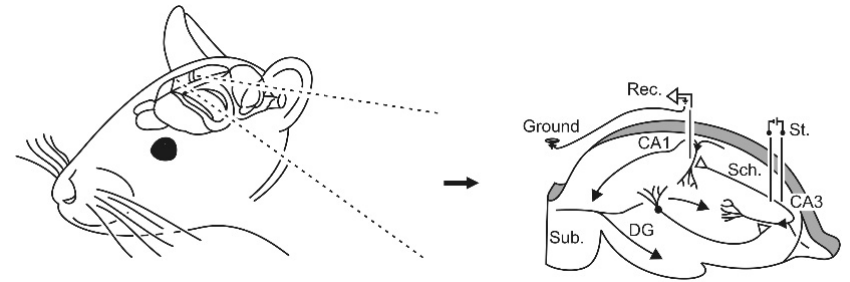
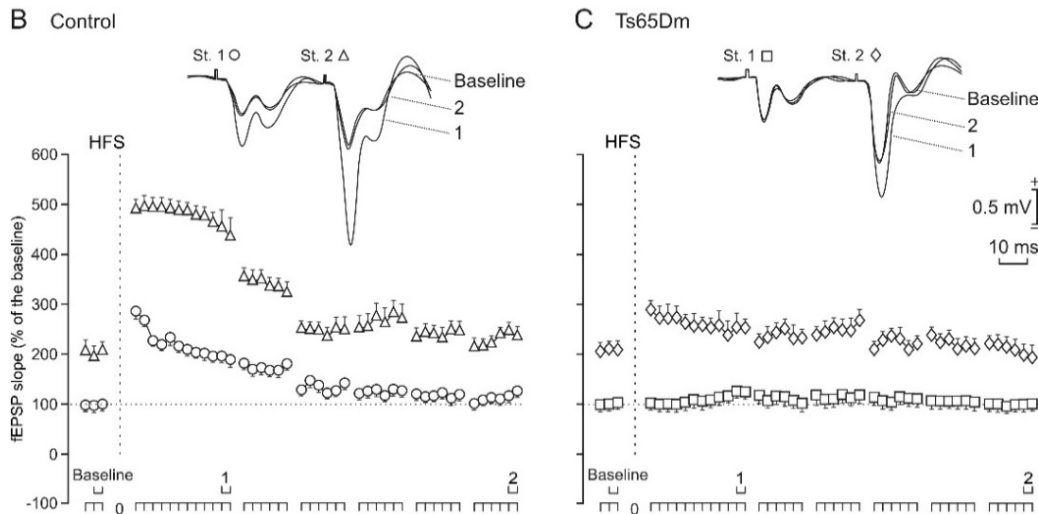
Test d'un agoniste inverse GABA $\alpha 5$ chez les souris Ts65Dn



Test de reconnaissance de nouvel objet



LTP *In vivo* chez les souris Ts65Dn

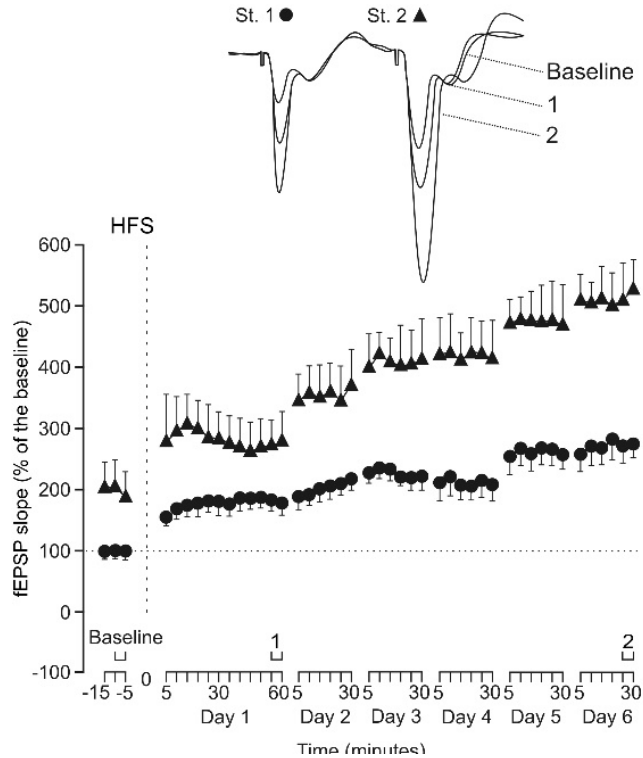


- S1 35% (0.05-0.1mA) maximum fEPSPs
- S2 40ms induit un potentiel plus de 20% plus grand que S1.
- Baseline: 1 stimulus/sec 15min
- HFS: 5 trains (1 par min 200Hz, 100ms 1/sec; chaque jour pendant 5 jours.

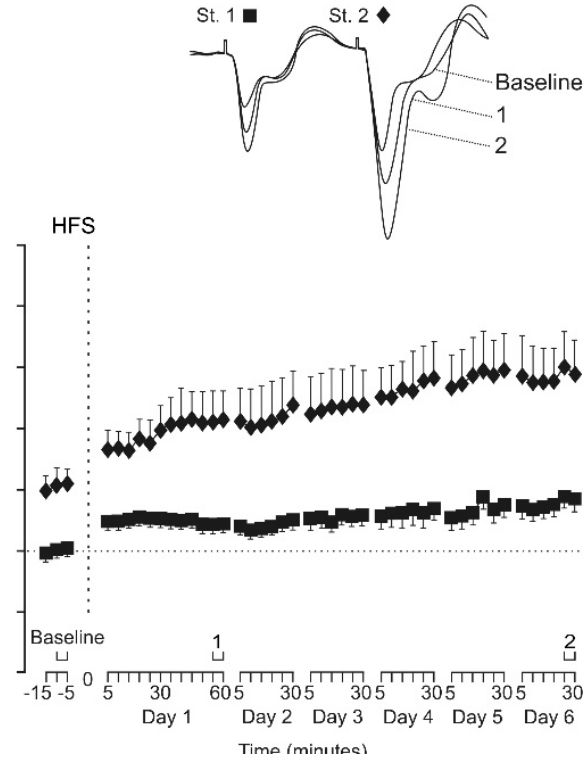
Pas d'induction de LTP à la synapse CA3-CA1 chez les souris ts76Dn.

Effets à long terme d'une seule injection d' α 5IA sur la LTP *in vivo*.

D Control+ α 5IA



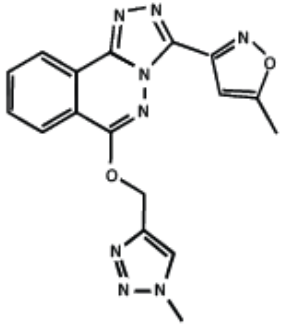
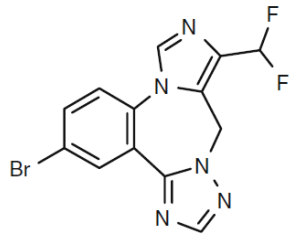
E Ts65Dn+ α 5IA

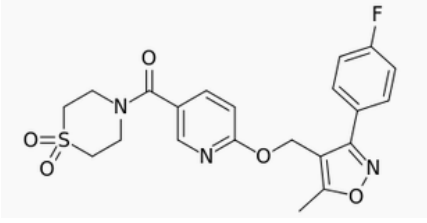


Injection de α 5IA 5mg/Kg i.p.
30 min avant HTS

α 5IA facilite l'induction de LTP chez les souris Ts65Dn et produit un effet à long terme.

Etudes précliniques et cliniques.

Etudes précliniques chez les souris modèles de trisomie 21	
 <p>Triazolophthalazine α5-GABA AInverse Agonist (α5-IA)</p>	 <p>RO4938581</p>

Etudes cliniques chez les personnes porteuses de trisomie 21	
 <p>RO5186582, RG-1662, Basmisaniil</p>	

Effets pharmacologiques	Effets pharmacologiques
Promnésiant (piscine de Morris)	Promnésiant (piscine de Morris)
Promnésiant (reconnaissance de nouvel objet)	Non fait
Non anxiogène	Non anxiogène
Non convulsivant	Non convulsivant
Non proconvulsivant	Non proconvulsivant
Restaure déficit de PLT <i>in vivo</i> (non publié)	Restaure déficit de PLT <i>in vitro</i>
En cours	Restaure déficit de neurogenèse
Restaure l'augmentation de neurones GABAergiques (non publié)	Restaure l'augmentation de neurones GABAergiques

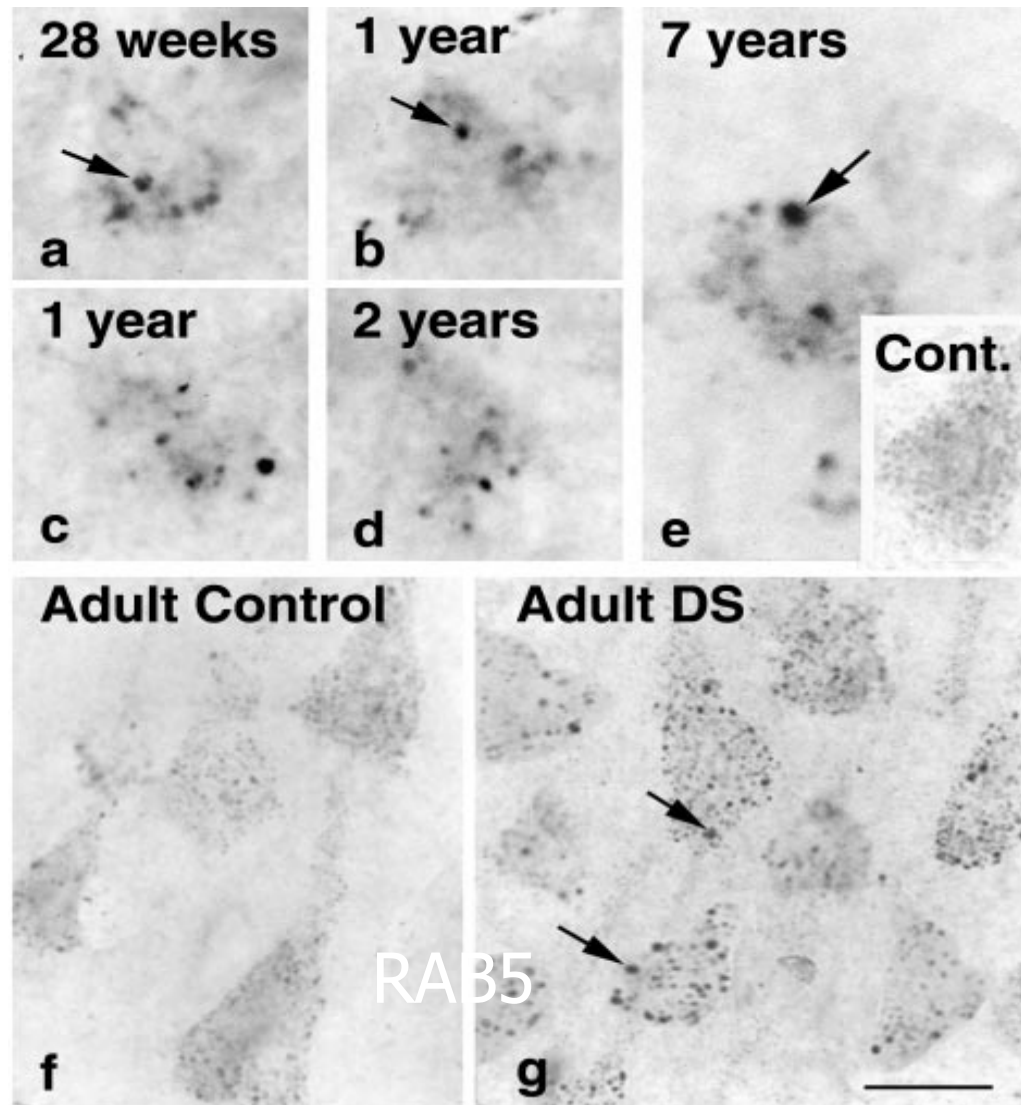
Etude d'imagerie cérébrale pour mesurer l'occupation des récepteurs GABAα5 après une dose unique de RO5186582 chez des volontaires sains japonais (NCT01667367, finie pas de résultats)
Protocole d'évaluation d'adultes et d'adolescents porteurs de trisomie 21 pour inclusion dans les études ultérieures avec le RG-1662 (NCT01920633) ⁴⁵
Etude de sécurité et de tolérabilité du RG1662 chez 35 individus de 18 à 35 ans porteurs de trisomie 21: multicentrique, randomisée, en double aveugle, avec placebo, multidoses, (NCT01436955, finie pas de résultats)
Etude du RG1662 dans 37 centres chez 173 adultes et adolescents de 12 à 30 ans porteurs de trisomie 21, à faible (120mg) ou forte (2410mg) dose ou placebo par voie orale deux fois par jour pendant 26 semaines (CLEMATIS, NCT02024789, fin en 2016)
Etude du RG1662 chez 36 enfants de 6 à 11 ans porteurs de trisomie 21: sécurité, tolérabilité, efficacité, pharmacocinétique à 3 doses après 26 semaines de traitement (NCT02484703, en cours)

La maladie d'Alzheimer dans la trisomie 21

1. Le gène codant le précurseur de l'amyloïde (APP) est localisé sur le chromosome 21 et surexprimé dans la trisomie 21
2. Les individus porteurs de T21 > 35 ans ont une neurohistopathologie de type Alzheimer. 40% à l'âge de 55 ans ont des signes cliniques (Wisniewski et al., 1985; Coppus et al. 2012)
3. Les taux d'A β sont augmentés ainsi que les dépôts d'amyloïde dans le cerveau (Head et al. 2016)
4. Certains individus porteur d'une T21 partielle n'incluant pas le gène codant l'APP ne montrent pas de signes de déclin cognitif ni de signes de neuropathologie Alzheimer (Prasher *et al.* 1988).

Etude de phenotypes précoces de la maladie d'Alzheimer dans la trisomie 21.

Phénotype « endosomal » dans la trisomie 21



Neurones pyramidaux du
cortex préfrontal.

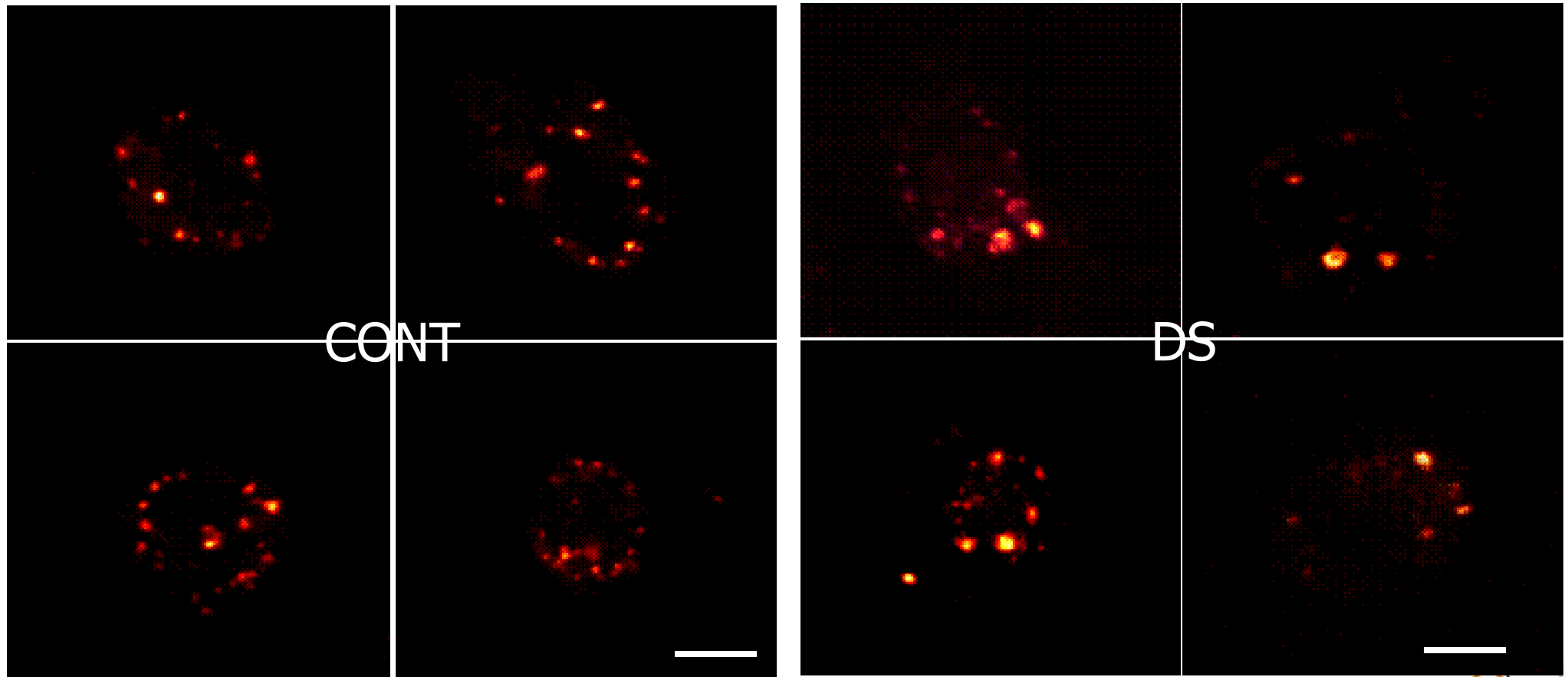
Le nombre de neurones
contenant des endosomes
élargis augmente avec l'âge
mais pas l'amplitude.



Le phénotype
« endosomes élargis »
est-il présent en
périphérie dans la T21?

Identification d'endosomes élargis dans des cellules sanguines d'individus porteurs de T21.

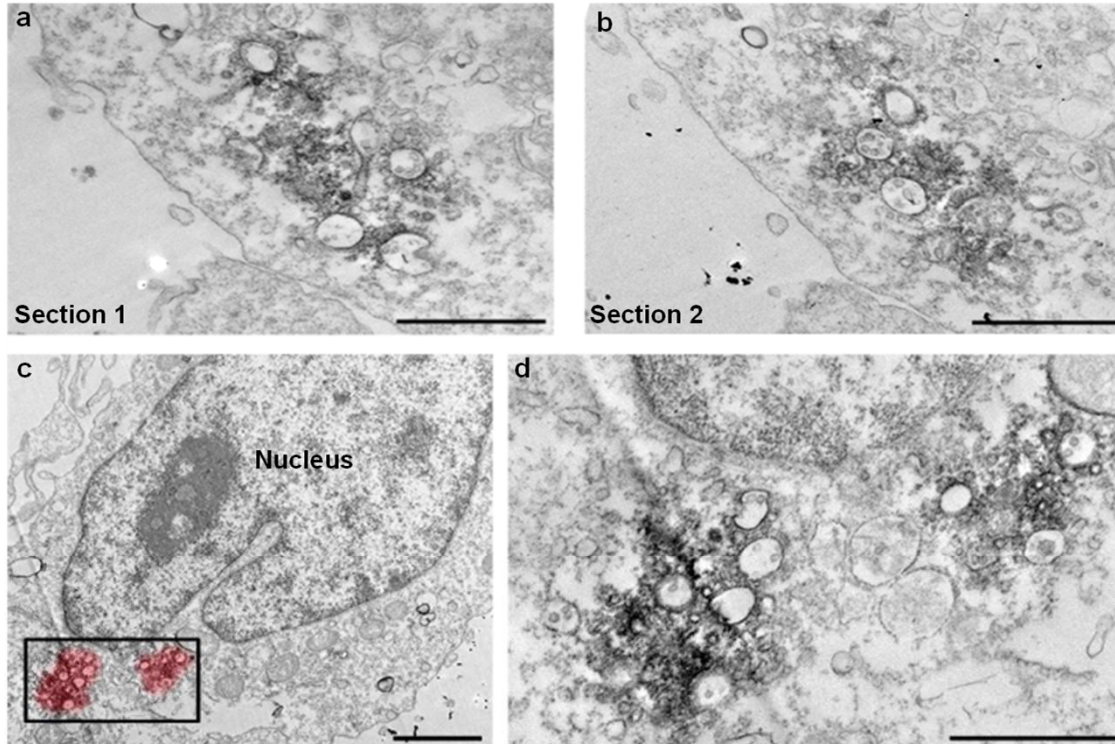
Immunofluorescence avec un anticorps anti-EEA1
Prélèvements sanguins de contrôles et T21 (Institut Jérôme Lejeune).



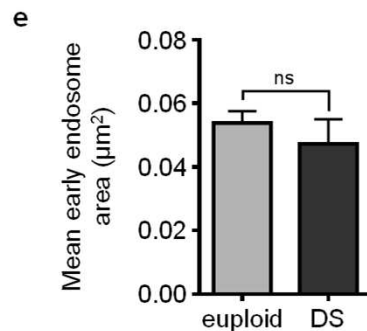
Identification d'endosomes élargis dans plusieurs types cellulaires d'individus porteurs de T21.

	% augmentation de taille des endosomes
globes blancs	31%
lymphoblastoïdes	22%
fibroblastes	30%
Neurones cholinergiques Ts65Dn	19%
Neurones dérivés d'iPSCs T21	60%

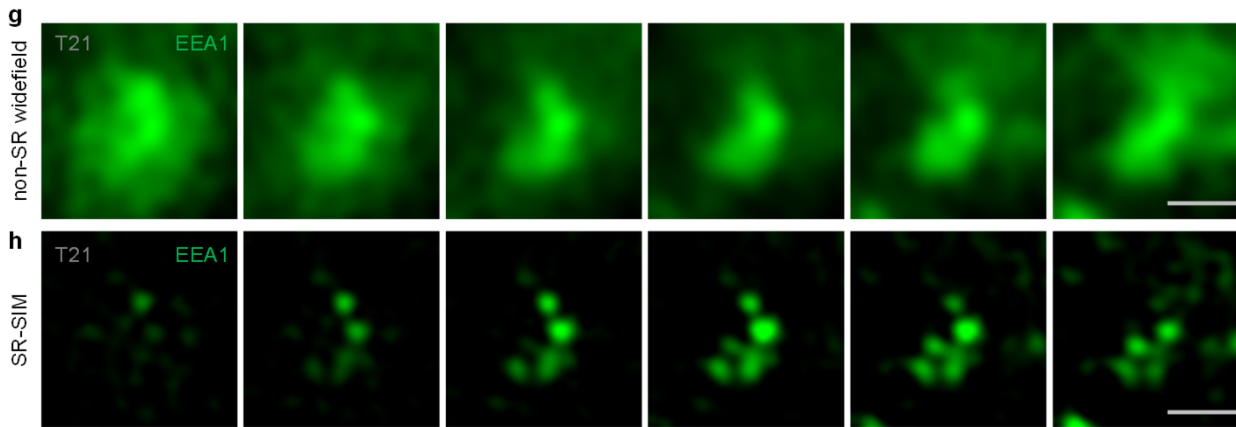
Analyse des endosomes de lymphoblastoïdes T21 par microscopie électronique



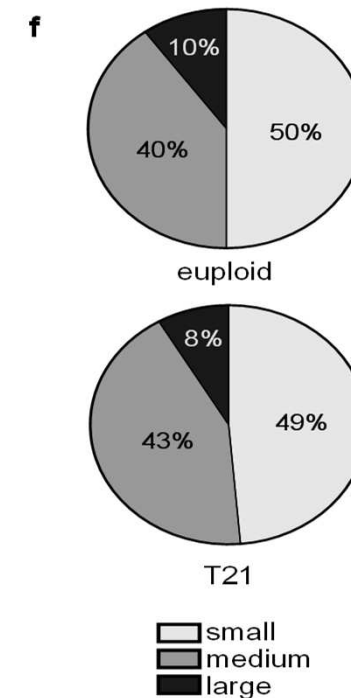
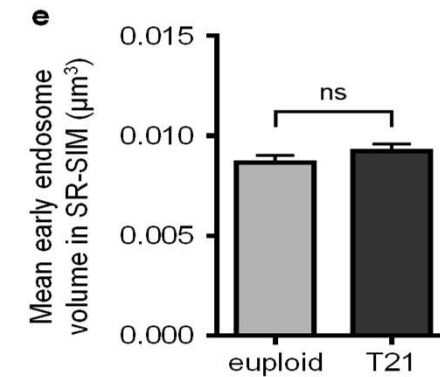
Les endosomes élargis apparaissent comme des grappes d'endosomes de taille normale.



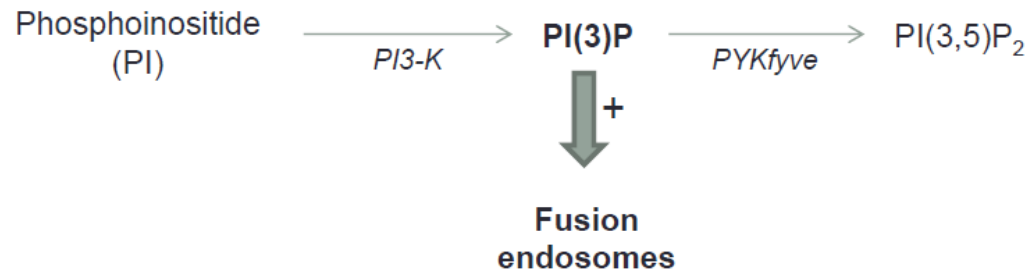
Analyse des endosomes de neurones dérivés d'iPSC T21 par microscopie super résolutive.



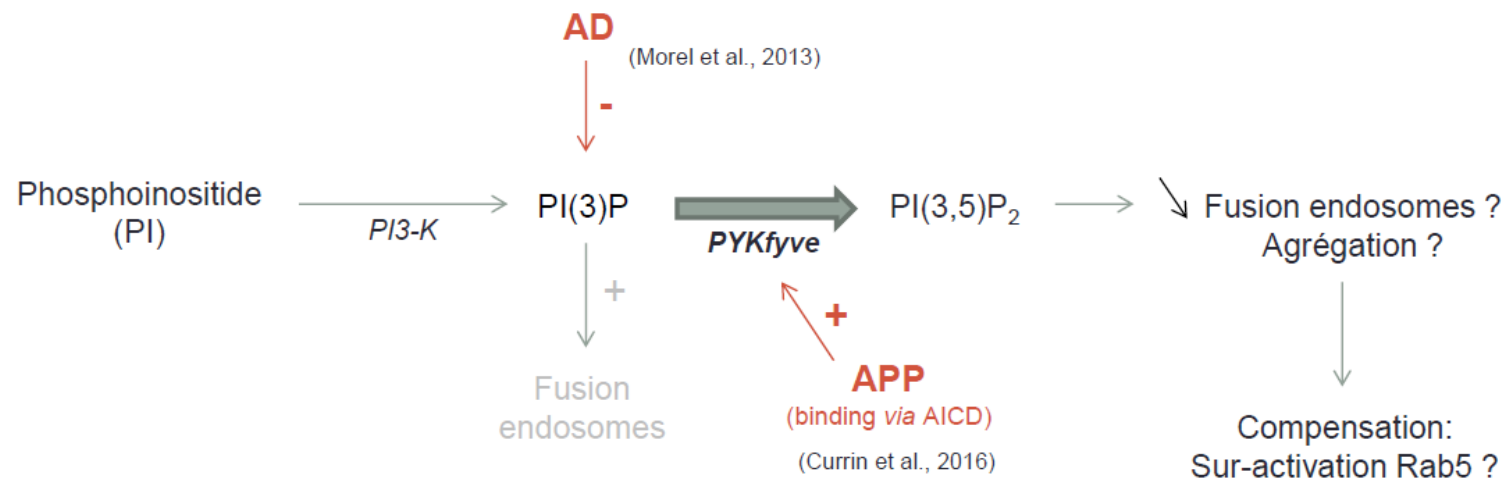
Par MIS (microscopie à illumination structurée) les endosomes ont une taille inchangée.



Hypothèse: défaut de fusion des endosomes dû à une dérégulation de phosphoinositols phosphates.



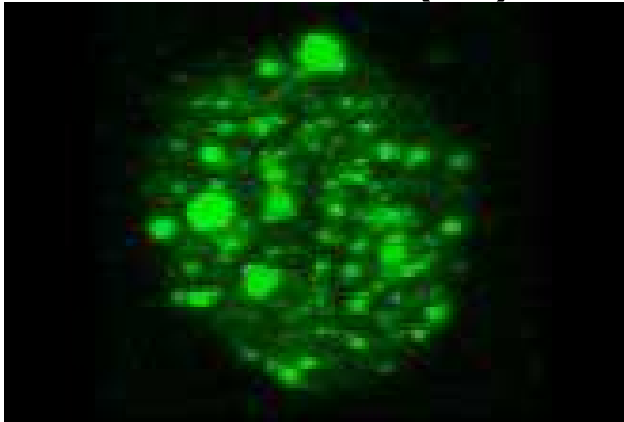
Condition AD/DS



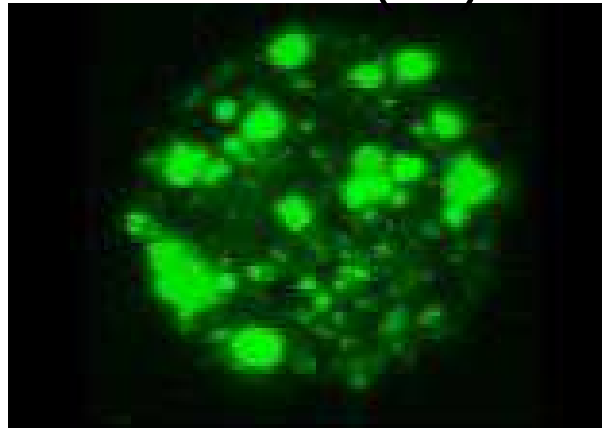
Le phénotype
« endosomes élargis »
est-il présent en
périphérie dans la
maladie d'Alzheimer?

Les endosomes sont élargis dans les cellules sanguines de patients atteints de maladie d'Alzheimer.

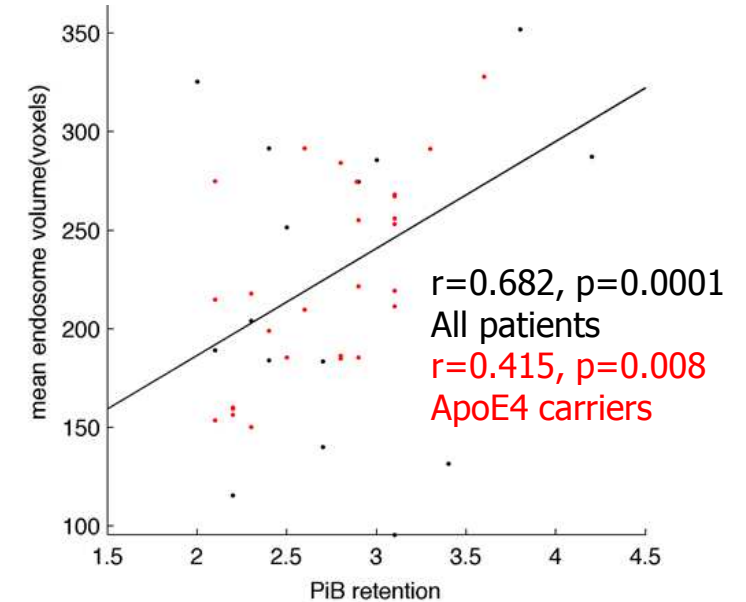
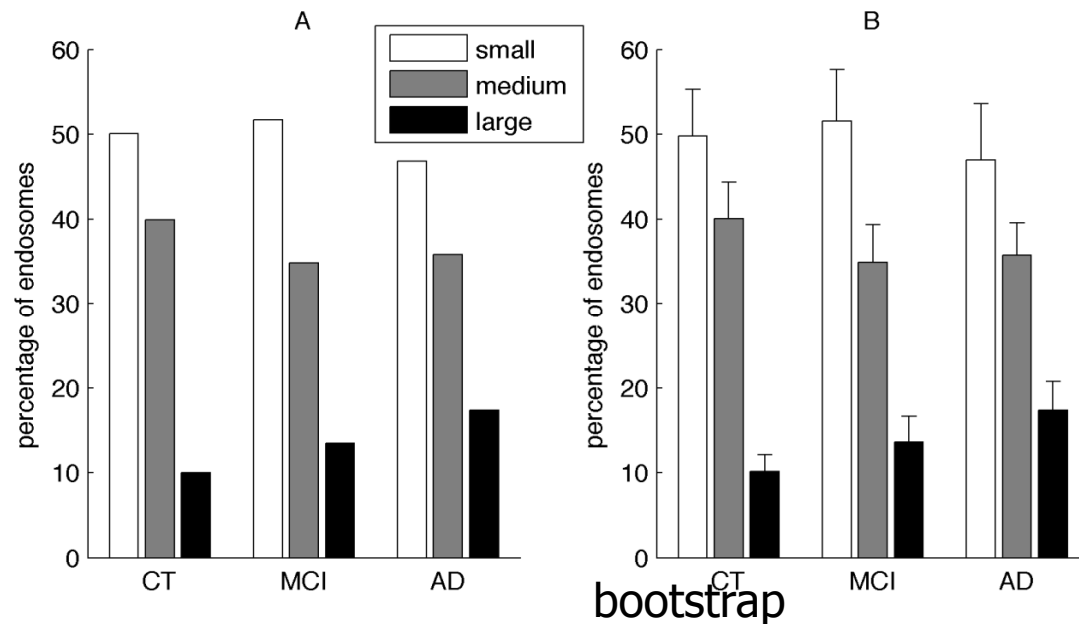
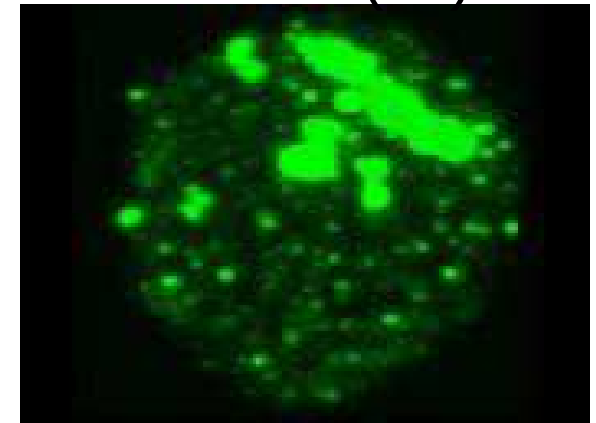
Contrôles (23)



AD-MCI (25)



AD-D (23)



Take-Home messages

- 1. La T21, découverte il y a presque 60 ans, reste la première cause génétique de retard mental.**
- 2. Plusieurs traitements des déficits cognitifs chez la Souris font l'objet d'études cliniques dans la T21.**
- 3. Des traitements préventifs des démences de type Alzheimer dans la T21 sont en cours.**
- 4. Application à d'autres retards mentaux et aux formes sporadiques de maladie d'Alzheimer.**
- 5. Possibilité d'éteindre l'expression d'un des trois allèles de la T21 de manière efficace et sécurisée, au moins pour un certain nombre de gènes en 3 copies importants pour le phénotype T21?**

ICM, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

Jack-Christophe Cossec

Fabian Corlier

Alexandra Botté

Jérémie Lavaur

Luce Dauphinot

Jérôme Braudeau

Benoit Delatour

Jean Delabar

Charles Duyckaerts

IM2A, IHU

Marie Sarazin
(Sainte-Anne)

Bruno Dubois

IGBMC, ICI, Strasbourg

Arnaud Duchon

Yann Hérault

Université Bologna

Renata Bartesaghi

ICSN, Gif-sur-Yvette

Robert Dodd

Barcelone

Mara Dierssen

