

# Intérêt des modèles animaux pour l'étude des pathologies humaines : exemple d'un modèle de souris pour la trisomie 21

Élise Morice

Laboratoire de Neurobiologie de l'Apprentissage, de la Mémoire et de la Communication (NAMC), CNRS UMR 8620, Université Paris-Sud, Bâtiment 446, 91405 Orsay Cedex, France

Auteur correspondant : Élise Morice, [elise.morice@u-psud.fr](mailto:elise.morice@u-psud.fr)

Reçu le 27 octobre 2008

**Résumé** – Les modèles animaux sont développés dans le but d'obtenir une représentation simplifiée de systèmes biologiques impossibles à étudier directement chez l'Homme. Dans les pathologies génétiques, les modèles murins sont les plus étudiés puisqu'ils permettent de reproduire chez l'animal la mutation du ou des gène(s) responsable(s) de la maladie et d'en étudier les conséquences. La trisomie 21 ou syndrome de Down est due à la présence d'un chromosome surnuméraire appartenant à la 21<sup>e</sup> paire et s'accompagne d'anomalies plus ou moins sévères aux niveaux morphologique, cardiaque, musculaire, cérébral, moteur et intellectuel. Cette grande hétérogénéité phénotypique implique des facteurs génétiques et environnementaux impossibles à disséquer chez l'Homme. De nombreux modèles murins ont été créés dans le but d'identifier les mécanismes génétiques et neurobiologiques impliqués dans la trisomie 21. À ce jour, les souris Tc1 représentent l'outil génétique le plus complet pour l'étude du syndrome de Down puisqu'elles présentent une trisomie quasi complète du chromosome 21. L'étude comportementale et électrophysiologique de ce modèle a permis de mettre en évidence de très grandes similarités entre le phénotype animal et la symptomatologie de la trisomie 21, faisant ainsi de ce modèle l'outil de choix pour l'étude des mécanismes responsables de l'ensemble des déficits associés au syndrome de Down. À long terme, les souris Tc1 serviront au développement et au criblage de nouvelles stratégies thérapeutiques destinées à compenser l'ensemble des altérations associées à la trisomie 21.

**Mots clés** : Coordination locomotrice / mémoire / hippocampe / plasticité synaptique / trisomie 21

**Abstract** – Relevance of animal models in the study of human pathologies: a mouse model of Down syndrome.

Animal models provide a simplified representation of biological systems impossible to study directly in the human being. Regarding genetic pathologies, mouse models are the most studied since they enable to reproduce in animals the mutation of the gene or genes responsible for the disease and to study the phenotypic consequences. Down syndrome is a genetic disorder arising from the presence of a third copy of the human chromosome 21 (Hsa21) and is characterized by different degrees of phenotypic alterations including morphological, cardiac, muscular, cerebral, motor and intellectual changes. This high phenotypic heterogeneity involves genetic and environmental effects, which are impossible to dissect out in human beings. Various models in mice have been developed in order to identify the genetic and neurobiological mechanisms responsible for Down syndrome. The Tc1 mouse is the most complete genetic animal model currently available to study Down syndrome, since it carries an almost complete Hsa 21. The behavioural and electrophysiological studies of this model reveal a great

similarity between the animal phenotype and the Down syndrome symptomatology, consequently this model represents a powerful genetic tool with a potential to unravel the mechanisms underlying the deficiencies array characteristic of this human condition. In the long term, Tc1 mice will contribute to the development and the screening of new therapeutics, with the goal of improving all the impairments reported in Down syndrome.

**Key words:** Locomotion / coordination / memory / hippocampus / synaptic plasticity / Down syndrome

---

## Introduction

La compréhension des mécanismes pathophysiologiques impliqués dans une maladie nécessite la mise au point et l'étude de modèles. Le modèle animal joue un rôle clé puisqu'il va permettre, à partir de la « reproduction » d'une pathologie humaine, de tester des hypothèses sur les causes, les mécanismes et les thérapeutiques potentiels. Il s'agit d'obtenir une représentation simplifiée d'un système biologique impossible à étudier directement pour des raisons éthiques, techniques ou économiques. Idéalement le modèle doit ressembler à la pathologie dans son étiologie (cause), sa symptomatologie et/ou son traitement. Trois types de validité sont généralement considérés (Verdoux & Bourgeois, 1991) : la validité d'homologie, déterminée par l'existence d'une identité étiologique entre la pathologie et le modèle; la validité d'aspect, définie par le degré de ressemblance entre les symptômes de la pathologie et le modèle; et la validité prédictive, représentée par la réponse du modèle aux agents thérapeutiques et qui participe au développement de nouveaux traitements. Les modèles génétiques murins ont déjà fait leurs preuves, non seulement dans l'étude de traits monogéniques (pour lesquels il est établi qu'un seul gène est impliqué), mais également dans la dissection génétique de traits complexes (caractérisés par une hétérogénéité, polygénicité, pénétrance incomplète, etc.). Ces modèles permettent de reproduire chez l'animal la mutation du ou des gène(s) responsable(s) de la maladie et d'en étudier les conséquences, par exemple aux niveaux cellulaire, moléculaire ou comportemental. Il est aujourd'hui possible d'invalider de façon partielle ou complète un gène d'intérêt, ou encore d'insérer un ou plusieurs gènes, voire même un chromosome entier dans le génome de la souris (Chambers, 1994; Hogan *et al.*, 1994; O'Doherty *et al.*, 2005). Pour illustrer l'intérêt des modèles génétiques murins dans la compréhension des pathologies humaines, y compris celles associées à des troubles de la pensée, je prendrai l'exemple d'un modèle de souris pour la trisomie 21.

La trisomie 21 ou syndrome de Down est une maladie chromosomique congénitale complexe, due à la

présence d'un chromosome surnuméraire appartenant à la 21<sup>e</sup> paire (Hsa21; Lejeune *et al.*, 1959). C'est l'aberration chromosomique la plus fréquente : on compte actuellement 50 000 personnes trisomiques en France, 400 000 en Europe et 8 millions dans le monde. L'enfant atteint de cette trisomie 21 présente des modifications morphologiques, des malformations cardiaques, une hypotonie musculaire, des anomalies du développement cérébral, des altérations de la plasticité synaptique, un retard moteur et intellectuel (Aylward *et al.*, 1997, 1999; Chapman & Hesketh, 2000, 2001; Pinter *et al.*, 2001a, 2001b; Pennington *et al.*, 2003; Vicari, 2006; Silverman, 2007; Battaglia *et al.*, 2008). Le syndrome de Down représente la première cause de retard mental. Une très grande hétérogénéité phénotypique, qualitative et quantitative a été observée entre les individus. De telles variations phénotypiques impliquent des facteurs environnementaux, épigénétiques et des effets d'épistasie impossibles à disséquer chez l'Homme. Les souris génétiquement modifiées représentent aujourd'hui les modèles les plus performants pour l'étude des interactions gène/gène (épistasie) et gène/environnement et joueront un rôle déterminant dans la compréhension de l'architecture génétique des traits complexes.

De nombreux modèles murins ont été créés dans le but d'identifier les mécanismes génétiques et neurobiologiques impliqués dans le syndrome de Down. Une des approches pour modéliser cette pathologie a consisté à introduire par transgénèse un ou plusieurs gènes de Hsa21 chez la souris. Cette technique a permis de mettre en évidence des loci d'intérêt (Smith *et al.*, 1997; Chrast *et al.*, 2000). Une autre approche a consisté à utiliser des souris aneuploïdes, c'est-à-dire qui possèdent un nombre anormal de chromosomes. Environ deux tiers des orthologues des 243 gènes connus du chromosome Hsa21 se trouvent sur le chromosome 16 murin (Mmu) alors que le reste est distribué entre les chromosomes Mmu10 et Mmu17 (Antonarakis *et al.*, 2004). Ainsi les trisomies de Mmu16 ont été étudiées comme modèles potentiels du syndrome de Down. Les souris ayant une trisomie complète de Mmu16 ne sont pas viables après la naissance et puisque Mmu16 comporte des gènes dont les orthologues sont présents sur quatre

chromosomes humains (Hsa3, 16, 21 et 22), ces souris sont équivalentes à une trisomie partielle de ces quatre chromosomes. Les modèles les plus largement utilisés sont les lignées à trisomie partielle ou segmentaire (Ts65Dn et Ts1Cje) qui sont trisomiques pour des portions de Mmu16 contenant exclusivement des orthologues de Hsa21 (Reeves *et al.*, 1995; Sago *et al.*, 1998; Gardiner *et al.*, 2003). Récemment, O’Doherty *et al.* (2005) ont créé une nouvelle lignée de souris dite trans-chromosomique, nommée Tc1. À ce jour, cette lignée de souris représente l’outil génétique le plus complet pour étudier le syndrome de Down. En effet, ces auteurs ont été capables d’introduire dans le génome de la souris la quasi-totalité du chromosome 21 humain (92 %). Par conséquent, les souris Tc1 présentent une trisomie presque complète du chromosome Hsa21 et ne sont trisomiques que pour les gènes de ce chromosome. Une partie des symptômes de la trisomie 21 est modélisable chez l’animal. En effet, certains aspects physiologiques, cognitifs et moteurs peuvent être explorés par des tests adaptés. Dans la suite de cet article, je présenterai un ensemble d’études qui a permis de déterminer l’étendue et la spécificité des altérations des souris Tc1 (Morice *et al.*, 2008; Galante *et al.*, 2009).

## Trisomie 21 et déficits moteurs

La quantification de l’activité locomotrice est facile à réaliser chez le rongeur, de façon fiable, reproductible et automatisée. Le test du champ ouvert (ou *open field* en anglais) est un test classique permettant d’évaluer l’activité locomotrice d’un animal exposé à un nouvel environnement. Lorsqu’elles sont placées dans ces conditions, les souris Tc1 sont hyperactives à la fois pour l’activité horizontale (locomotion) et verticale (redressements; Galante *et al.*, 2009). Ce résultat est intéressant puisque l’hyperactivité est un des symptômes psychiatriques souvent associé au syndrome de Down chez l’Homme (Chapman & Hesketh, 2000; Määttä *et al.*, 2006).

Différents tests comportementaux simples permettent d’évaluer les capacités de coordination motrice chez le rongeur. Dans le test de la barre statique (ou *static rod* en anglais), les animaux sont placés à l’extrémité d’une barre suspendue au-dessus du vide. On enregistre le temps nécessaire à l’animal pour se retourner de 180° et atteindre une plate-forme d’arrivée. Dans ce test, les souris Tc1 présentent des déficits d’équilibre puisqu’elles mettent plus longtemps que les souris témoins pour arriver à la plate-forme (Galante *et al.*, 2009). Pour augmenter la difficulté de la tâche et tester les performances de coordination motrice, d’équilibre et de force musculaire (Jones & Roberts, 1968), les souris sont entraînées à se maintenir sur

une barre en rotation (test du *rotarod* en anglais). Dans ce test, les souris Tc1 ont de très mauvaises performances comparées aux souris témoins puisqu’elles tombent de la barre plus rapidement et ceci quelle que soit la vitesse de rotation de la barre (Galante *et al.*, 2009). Ces deux tests moteurs démontrent que les souris trisomiques ont un déficit majeur de coordination motrice, qui pourrait résulter d’un dysfonctionnement du cervelet, une région du cerveau qui participe au contrôle des fonctions motrices (Goddyn *et al.*, 2006). Cette hypothèse est confortée par les données de O’Doherty *et al.* (2005), qui montrent que les souris Tc1 présentent une diminution de la densité des neurones du cervelet. Chez l’Homme, la trisomie 21 provoque une hypoplasie du cervelet (Weis *et al.*, 1991; Raz *et al.*, 1995; Aylward *et al.*, 1997) qui s’accompagne également de déficits moteurs variés (Vicari, 2006), démontrant ainsi la pertinence de ce modèle murin pour l’étude des mécanismes potentiellement responsables de ces déficits.

## Trisomie 21 et déficits cognitifs

Différentes tâches comportementales impliquant divers processus cognitifs ont été utilisées pour mener l’évaluation phénotypique des souris (O’Doherty *et al.*, 2005; Morice *et al.*, 2008), non seulement pour tenir compte de la diversité des processus mentaux affectés par le retard mental, mais aussi pour identifier les équivalents comportementaux du retard mental chez la souris. La mémoire a été communément subdivisée en trois systèmes distincts : la mémoire immédiate ou mémoire de travail, qui ne dure que quelques secondes et assure le maintien d’une information pendant une opération mentale; la mémoire à court terme, qui persiste quelques heures, par opposition à la mémoire à long terme qui se consolide et se maintient dans le temps (McGaugh, 1966). Différents paradigmes expérimentaux de configuration et de complexité variables permettent d’étudier ces différentes formes de mémoire chez les souris.

Le test le plus fréquemment employé pour mesurer les performances d’apprentissage et de mémoire spatiale chez la souris est le test de la piscine de Morris (Morris, 1981). Dans la version spatiale de ce test, le rongeur, présentant une aversion naturelle pour l’eau, doit apprendre à localiser une plate-forme invisible, dont l’emplacement est fixe, en utilisant des repères visuels situés à l’extérieur de la piscine (Hodges, 1996). Dans la piscine de Morris, les souris Tc1 ont des performances d’apprentissage et de mémoire spatiale semblables à celles des souris témoins. De même, ces souris ne présentent aucun déficit de mémoire à long terme lors d’un test de rappel 20 jours après la dernière exposition à la piscine. Ces souris, testées une première

fois dans la version spatiale, sont testées à nouveau dans les mêmes conditions, mais après avoir modifié l'emplacement de la plate-forme (changement de consigne). Comme précédemment, aucune altération des performances des souris Tc1 n'a été mise en évidence, démontrant ainsi qu'elles ne présentent aucun déficit de flexibilité comportementale puisqu'elles sont capables d'ajuster leur comportement en fonction des changements qui se produisent dans leur environnement. En revanche, dans la version de mémoire de travail (plate-forme invisible et emplacement fixe au sein d'un même jour, mais changeant chaque jour), les souris Tc1 présentent un retard d'apprentissage et ne parviennent pas à utiliser les informations spatiales pour trouver l'emplacement de la plate forme.

Le test de reconnaissance d'objets a également permis de caractériser plus en détail les capacités de mémoire à court et à long terme des souris de la lignée Tc1. Cette tâche de mémoire, basée sur la tendance spontanée des rongeurs à explorer la nouveauté, fournit certains avantages pour l'étude des performances cognitives chez la souris. En effet, elle n'implique pas l'apprentissage d'une règle, permettant ainsi la dissociation entre les processus d'apprentissage et de mémoire (Dellu *et al.*, 1992, 1997). L'activité d'exploration de la nouveauté est utilisée pour mesurer la rétention mnésique à plus ou moins long terme des animaux. Après avoir été exposées à différents objets lors d'une session d'entraînement, les souris sont évaluées pour leur mémoire de reconnaissance lors d'un test de rétention après substitution d'un objet familier par un nouvel objet. Dans cette tâche, les souris Tc1 présentent un déficit mnésique lorsque le test de rétention a lieu 10 minutes après la phase initiale d'exposition. Paradoxalement, lorsque le test est réalisé 24 heures après la phase initiale, aucun déficit n'est observé chez les souris Tc1, démontrant à nouveau, comme ce qui a été observé dans le test de la piscine de Morris, que les souris Tc1 n'ont pas de déficit de mémoire à long terme, mais présentent un déficit de mémoire à très court et moyen terme. Ces résultats remettent en question l'idée classiquement acquise d'un continuum strict entre mémoire à court terme et mémoire à long terme et suggèrent plutôt que les mécanismes de mémoire à court terme ne sont pas tous nécessaires à la mise en mémoire à long terme.

## Trisomie 21 et plasticité cérébrale

L'acquisition et la mémorisation d'informations sont des processus complexes dont les mécanismes cellulaires et moléculaires sont encore mal connus. Les conceptions actuelles sur les mécanismes de la mémoire suggèrent que le renforcement ou l'affaiblissement de l'efficacité synaptique pourrait

représenter des modifications durables impliquées dans la mémorisation et l'oubli des informations (Hebb, 1949). En 1973, un modèle expérimental de la plasticité synaptique fut démontré dans l'hippocampe (Bliss & Gardner-Medwin, 1973; Bliss & Lomo, 1973), une structure cérébrale fortement impliquée dans la mémoire (O'Keefe & Nadel, 1978; Olton & Papas, 1979; Morris *et al.*, 1982). Ces auteurs ont montré que de brefs trains de stimulations à haute fréquence (similaire à celle qui se produit naturellement dans l'hippocampe : rythme thêta) avaient pour conséquence d'augmenter fortement et pendant plusieurs jours l'efficacité de la transmission synaptique, phénomène appelé potentialisation à long terme ou LTP. La LTP possède différentes propriétés qui en font un modèle de choix pour l'étude des mécanismes cellulaires mis en jeu lors de la mémorisation. Une des propriétés intrinsèques majeures de la LTP est sa persistance à long terme, donnant ainsi la capacité au cerveau de mettre en mémoire des informations pour de très longues périodes de temps (Abraham *et al.*, 2002).

Chez les souris Tc1, l'altération de la mémoire à court terme et le maintien de la mémoire à long terme sont-ils corrélés à une altération à court terme mais pas à long terme de la LTP ? Les techniques d'enregistrement de la plasticité synaptique chez l'animal éveillé sont les plus appropriées pour répondre à cette question puisqu'elles permettent un suivi de l'activité neuronale pendant plusieurs jours, voire plusieurs semaines, ce qui représente des échelles de temps comparables à celles nécessaires à un apprentissage ou à une mise en mémoire. Les enregistrements réalisés au niveau des neurones de l'hippocampe montrent que la LTP à court terme est réduite chez les souris Tc1 comparées aux souris témoins (O'Doherty *et al.*, 2005; Morice *et al.*, 2008; Galante *et al.*, 2009). En revanche, pour le maintien de la LTP à long terme (jusqu'à deux jours), aucune anomalie n'a été observée chez les souris Tc1 (Morice *et al.*, 2008). Ces résultats vont donc dans le sens d'une corrélation entre plasticité synaptique et capacités mnésiques. Ce modèle contribuera donc à mieux comprendre et dissocier les mécanismes spécifiquement impliqués dans la LTP précoce et la mise en mémoire à court terme, des mécanismes responsables du maintien de la LTP et du stockage à long terme des informations.

## Conclusion

Le modèle des souris Tc1 présente une homologie phénotypique avec la symptomatologie de la trisomie 21. En effet, ces souris expriment de nombreux phénotypes caractéristiques du syndrome de Down. Elles présentent non seulement des altérations morphologiques, cardiaques et cérébrales, mais aussi motrices et cognitives (O'Doherty *et al.*, 2005; Morice

*et al.*, 2008; Galante *et al.*, 2009). Ces souris sont hyperactives, présentent un déficit majeur de la coordination motrice, ainsi que des anomalies de certaines formes de mémoire couplées à des altérations de la plasticité synaptique au niveau de l'hippocampe. Un nombre croissant d'études suggère qu'un dysfonctionnement de l'hippocampe contribue de façon significative aux déficits intellectuels caractéristiques du syndrome de Down (Aylward *et al.*, 1999; Pinter *et al.*, 2001b; Pennington *et al.*, 2003), renforçant encore l'intérêt des souris Tc1 pour l'étude de cette pathologie. L'ensemble de ces déficits moteurs, cognitifs et neuronaux est stable et reproductible. Ce modèle murin peut donc être considéré comme un bon modèle, avec une bonne validité d'aspect et d'homologie. Il sera donc pertinent pour le criblage de nouvelles molécules et intéressant pour sa validité prédictive de l'efficacité de certains agents thérapeutiques.

Depuis 2000, le chromosome humain 21 est séquencé (Hattori *et al.*, 2000). Il reste maintenant à connaître plus précisément les gènes et leurs fonctions. Or, le fait que tous ces déficits soient regroupés dans un même modèle va permettre de comprendre les relations fonctionnelles entre ces phénotypes, en identifiant des voies communes et des facteurs environnementaux et génétiques qui les modifient de la même façon. L'étude de la lignée Tc1 aura un impact considérable dans ce domaine et sur la recherche des gènes responsables du syndrome de Down et des pathologies et phénotypes associés à cette pathologie, comme la maladie d'Alzheimer, le retard mental et les anomalies du développement cérébral. En particulier, il a été montré que le fonctionnement anormal du gène *APP* (*amyloid precursor protein*, localisé sur le chromosome 21, Patterson *et al.*, 1988) est responsable des mêmes effets délétères (formation de plaques dans le cerveau) dans la maladie d'Alzheimer et la trisomie 21 (Salehi *et al.*, 2006). Ainsi, à long terme, grâce à l'étude de ce nouveau modèle, on peut envisager non seulement de mieux soigner les conséquences de la trisomie 21, mais aussi de développer des stratégies thérapeutiques destinées à compenser les dysfonctionnements moteurs et/ou mnésiques qui surviennent avec l'âge, lors de certaines maladies génétiques, neurodégénératives ou psychiatriques.

## References

- Abraham W.C., Logan B., Greenwood J.M., Dragunow M., Induction and experience-dependent consolidation of stable long-term potentiation lasting months in the hippocampus. *J Neurosci*, 2002, 22, 9626-9634.
- Antonarakis S.E., Lyle R., Dermitzakis E.T., Reymond A., Deutsch S., Chromosome 21 and Down syndrome: from genomics to pathophysiology. *Nat Rev Genet*, 2004, 5, 725-738.
- Aylward E.H., Honeycutt N.A., Warren A.C., Pulsifer M.B., Barta P.E., Chan M.D., Smith P.D., Jerram M., Pearson G.D., MRI volumes of the hippocampus and amygdala in adults with Down's syndrome with and without dementia. *Am J Psychiatry*, 1999, 156, 564-568.
- Aylward E.H., Habbak R., Warren A.C., Pulsifer M.B., Barta P., Jerram M., Pearson G.D., Cerebellar volume in adult with Down syndrome. *Arch Neurol*, 1997, 54, 209-212.
- Battaglia F., Quartarone A., Rizzo V., Ghilardi M.F., Di Rocco A., Tortorella G., Girlanda P., Early impairment of synaptic plasticity in patients with Down's syndrome. *Neurobiol Aging*, 2008, 29, 1272-1275.
- Bliss T.V., Lomo T., Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol*, 1973, 232, 331-356.
- Bliss T.V., Gardner-Medwin A.R., Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol*, 1973, 232, 357-374.
- Chambers C.A., TKO'ed: lox, stock and barrel. *Bioassays*, 1994, 16, 865-868.
- Chapman R.S., Hesketh L.J., Behavioral phenotype of individuals with Down's syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Rev*, 2000, 6, 84-95.
- Chapman R.S., Hesketh L.J., Language, cognition, and short-term memory in individuals with Down's syndrome. *Downs Syndr Res Pract*, 2001, 7, 1-7.
- Chrast R., Scott H.S., Madani R., Huber L., Wolfer D.P., Prinz M., Aguzzi A., Lipp H.P., Antonarakis S.E., Mice trisomic for a bacterial artificial chromosome with the single-minded 2 gene (*Sim2*) show phenotypes similar to some of those present in the partial trisomy 16 mouse model of Down syndrome. *Hum Mol Genet*, 2000, 9, 1853-1864.
- Dellu F., Fauchey V., Le Moal M., Simon H., Extension of a new two-trial memory task in the rat: influence of environmental context on recognition processes. *Neurobiol Learn Mem*, 1997, 67, 112-120.
- Dellu F., Mayo W., Cherkaoui J., Le Moal M., Simon H., A two-trial memory task with automated recording: study in young and aged rats. *Brain Res*, 1992, 588, 132-139.
- Galante M., Jani H., Vanes L., Daniel H., Fisher E.M.C., Tybulewicz V.L.J., Bliss T.V.P., Morice E., Impairments in motor coordination without major changes in cerebellar plasticity in the Tc1 mouse model of Down syndrome. *Hum Mol Genet*, 2009, 18, 1449-1463.
- Gardiner K., Fortna A., Betchel L., Davisson M.T., Mouse models of Down syndrome: how useful can they be? Comparison of the gene content of human chromosome 21 with orthologous mouse genomic regions. *Gene*, 2003, 318, 137-147.
- Goddyn H., Leo S., Meert T., D'Hooge R., Differences in behavioural test battery performance between mice with hippocampal and cerebellar lesions. *Behav Brain Res*, 2006, 173, 138-147.

- Hattori M., Fujiyama A., Taylor T.D., Watanabe H., Yada T., Patk H.S., Toyoda A., Ishii K., Totoki Y., Choi D.K., Soeda E., Ohki M., Takagi T., Sakaki Y., Taudien S., Blechschmidt K., Polley A., Menzel U., Delabar J., Kumpf K., Lehmann R., Patterson D., Reichwald K., Rump A., Schillhabel M., Schudy A., Zimmermann W., Rosenthal A., Kudoh J., Schibuya K., Kawasaki K., Asakawa S., Shintani A., Sasaki T., Nagamine K., Mitsuyama S., Antonarakis S.E., Minoshima S., Shimizu N., Nordsiek G., Hornischer K., Brant P., Scharfe M., Schon O., Desario A., Reichelt J., Kauer G., Blocker H., Ramser J., Beck A., Klages S., Hennig S., Riesselmann L., Dagand E., Haaf T., Wehrmeyer S., Borzym K., Gardiner K., Nizetic D., Francis F., Lehrach H., Reinhardt R., Yaspo M.L., The DNA sequence of human chromosome 21. *Nature*, 2000, 405, 311-319.
- Hebb D.O., The organization of behaviour: a neuropsychological theory. 1949, Wiley, New York.
- Hodges H., Maze procedure: The radial-arm and water maze compared. *Brain Res Cogn Brain Res*, 1996, 3, 167-181.
- Hogan B., Beddington R., Costantini F., Lacy E., Manipulating the mouse embryo. 1994, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York.
- Jones B.J., Roberts D.J., The quantitative measurement of motor incoordination in naïve mice using an accelerated rotarod. *J Pharm Pharmacol*, 1968, 20, 302-304.
- Lejeune J., Gautier M., Turpin, R., Study of somatic chromosomes from 9 mongoloid children. *C R Acad Sci*, 1959, 248, 1721-1722.
- Määttä T., Tervo-Määttä T., Taanila A., Kaski M., Iivanainen M., Mental health, behaviour and intellectual abilities of people with Down syndrome. *Downs Syndr Res Pract*, 2006, 11, 37-43.
- McGaugh J.L., Time-dependent processes in memory storage. *Science*, 1966, 153, 1351-1358.
- Morice E., Andrae L., Cooke S.F., Vanes L., Fisher E.M.C., Tybulewicz V.L., Bliss T.V.P., Preservation of long-term memory and synaptic plasticity despite short-term impairments in the Tc1 mouse model of Down syndrome. *Learn Mem*, 2008, 15, 492-500.
- Morris R.G., Garrud P., Rawlins J.N., O'Keefe J., Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*, 1982, 297, 681-683.
- Morris R.G.M., Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learning and Motivation*, 1981, 12, 239-260.
- O'Doherty A., Ruf S., Mulligan C., Hildreth V., Errington M. L., Cooke S., Sesay A., Modino S., Vanes L., Hernandez D., Linehan J. M., Sharpe P. T., Brandner S., Bliss T. V., Henderson D. J., Nizetic D., Tybulewicz V. L., Fisher E. M., An aneuploid mouse strain carrying human chromosome 21 with Down syndrome phenotypes. *Science*, 2005, 309, 2033-2037.
- O'Keefe J., Nadel L., *The hippocampus as a cognitive map*. 1978, Oxford University Press, Oxford.
- Olton D.S., Papas B.C., Spatial memory and hippocampal function. *Neuropsychologia*, 1979, 17, 669-682.
- Patterson D., Gardiner K., Kao F.T., Tanzi R., Watkins P., Gusella J.F., Mapping of the gene encoding the beta-amyloid precursor protein and its relationship to the Down syndrome region of chromosome 21. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988, 85, 8266-8270.
- Pennington B.F., Moon J., Edgin J., Stedron J., Nadel L., The neuropsychology of Down syndrome: evidence for hippocampal dysfunction. *Child Dev*, 2003, 74, 75-93.
- Pinter J.D., Eliez S., Schmitt J.E., Capone G T., Reiss A. L., Neuroanatomy of Down's syndrome: a high-resolution MRI study. *Am J Psychiatry*, 2001a, 158, 1659-1665.
- Pinter J.D., Brown W.E., Eliez S., Schmitt J.E., Capone G.T., Reiss A.L., Amygdala and hippocampal volumes in children with Down syndrome: a high-resolution MRI study. *Neurology*, 2001b, 56, 972-974.
- Raz N., Torres I.J., Briggs S.D., Spencer W.D., Thornton A.E., Loken W.J., Gunning F.M., McQuain J.D., Driesen N.R., Acker J.D., Selective neuroanatomic abnormalities in Down's syndrome and their cognitive correlates: evidence from MRI morphometry. *Neurology*, 1995, 45, 356-366.
- Reeves R.H., Irving N.G., Moran T.H., Wohn A., Kitt C., Sisodia S.S., Schmidt C., Bronson R.T., Davisson M.T., A mouse model for Down syndrome exhibits learning and behaviour deficits. *Nat Genet*, 1995, 11, 177-184.
- Sago H., Carlson E.J., Smith D.J., Kilbridge J., Rubin E.M., Mobley W.C., Epstein C.J., Huang T.T., Tsl1Cje, a partial trisomy 16 mouse model for Down syndrome, exhibits learning and behavioral abnormalities. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95, 6256-6261.
- Salehi A., Delcroix J.D., Belichenko P.V., Zhan K., Wu C., Valletta J.S., Takimoto-Kimura R., Kleschevnikov A.M., Sambamurti K., Chung P.P., Xia W., Villar A., Campbell W.A., Kulnane L.S., Nixon R.A., Lamb B.T., Epstein C.J., Stokin G.B., Goldstein L.S., Mobley W.C., Increased App expression in a mouse model of Down's syndrome disrupts NGF transport and causes cholinergic neuron degeneration. *Neuron*, 2006, 51, 29-42.
- Silverman W. Down syndrome: Cognitive phenotype. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 2007, 13, 228-236.
- Smith D.J., Stevens M.E., Sudanagunta S.P., Bronson R.T., Makhinson M., Watabe A.M., O'Dell T.J., Fung J., Weier H.U., Cheng J.F., Rubin E.M., Functional screening of 2 Mb of human chromosome 21q22.2 in transgenic mice implicates minibrain in learning defects associated with Down syndrome. *Nat Genet*, 1997, 16, 28-36.
- Verdoux H., Bourgeois M., Modèles animaux et Psychiatrie, 1991, Monographies de l'ANPP, vol. 5.
- Vicari S., Motor development and neuropsychological patterns in persons with Down syndrome. *Behav Genet*, 2006, 36, 355-364.
- Weis S., Weber G., Neuhold A., Rett A., Down syndrome: MR quantification of brain structures and comparison with normal control subjects. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1991, 12, 1207-1211.