

---

# LES WEBINAIRES FOXG1

MARDI 15 DÉCEMBRE 2020



ASSOCIATION  
FOXG1  
FRANCE

Stéphanie REYNIER, trésorière de l'association

Charline CONTAL, membre du CA de l'association,  
en charge de la recherche

## LES MISSIONS DE L'ASSOCIATION

- faire connaître le syndrome FOXGI auprès du corps médical et paramédical pour une meilleure prise en charge des enfants FOXGI
- réunir, informer et soutenir les familles FOXGI
- soutenir et financer la recherche scientifique et médicale sur le syndrome FOXGI

## LES WEBINAIRES FOXGI

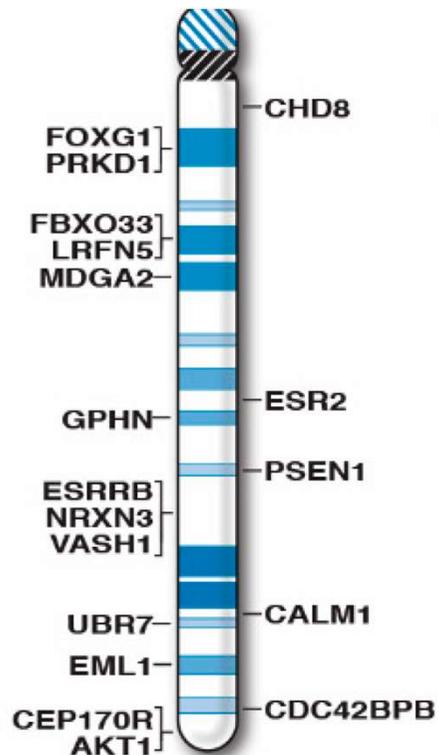
- Répondre aux deux missions de l'association : soutenir les familles et informer sur la recherche
- Informer régulièrement des avancées de la recherche de la *FOXGI Research Foundation*
- Informer les familles sur des méthodes de rééducation non conventionnelles, sur le traitement des symptômes, sur les démarches administratives
- Témoignages de parents ou intervention de professionnels de santé



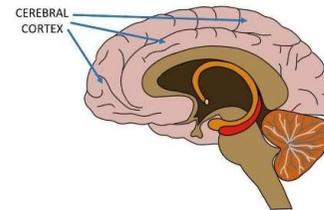
La recherche

# LE GENE FOXG1

## Chromosome 14



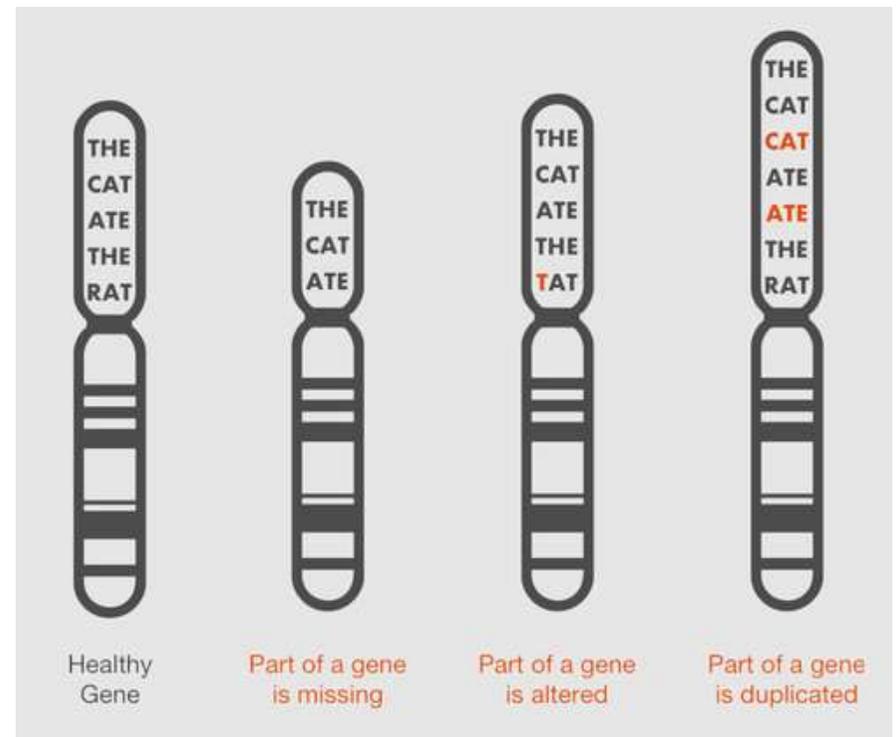
- Le gène FOXG1 était autrefois appelé « Brain Factor I » car il s'agit du premier et du plus fondamental des gènes formés au cours du développement humain.
- Depuis, on l'appelle gène FOXG1 (Forkhead box G1). Il est situé sur le chromosome 14 entre les régions q11 et q13, et il code pour la protéine G1.
- Le FOXG1 est un gène de facteur de transcription - il transcode des données pour dire à notre cerveau comment faire croître les cellules et contribue au développement du télencéphale (structure embryonnaire qui donne naissance au cortex cérébral).



- Le cortex cérébral est la partie la plus importante du cerveau - il contrôle la cognition (marcher, parler, penser).

## LE SYNDROME FOXG1

- Le syndrome FOXG1 est un trouble neurologique causé par une mutation du gène FOXG1.
- Les mutations observées chez les patients atteints du syndrome FOXG1 sont: délétions, duplications, faux-sens, non-sens, altérations.
- LA PROTÉINE G1 INDIQUE À NOTRE CERVEAU CE QU'IL DOIT FAIRE. Lorsqu'une partie du gène FOXG1 est manquante, mal orthographiée (altérée) ou dupliquée, cela a un impact sur le développement du cerveau.



# ADN – ARN - PROTÉINE

Schéma classique

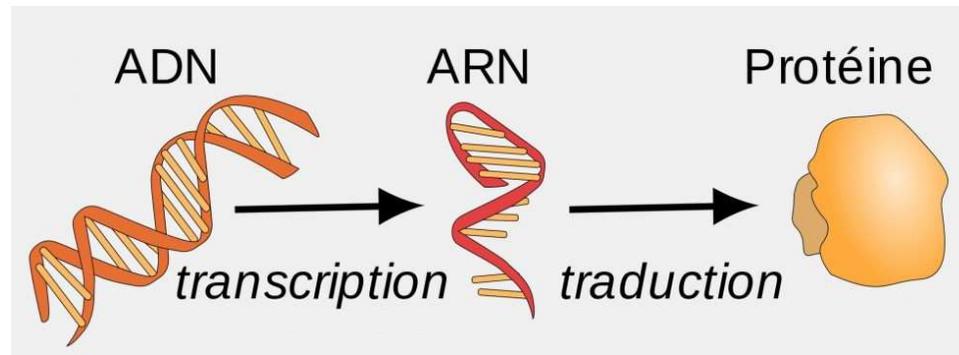
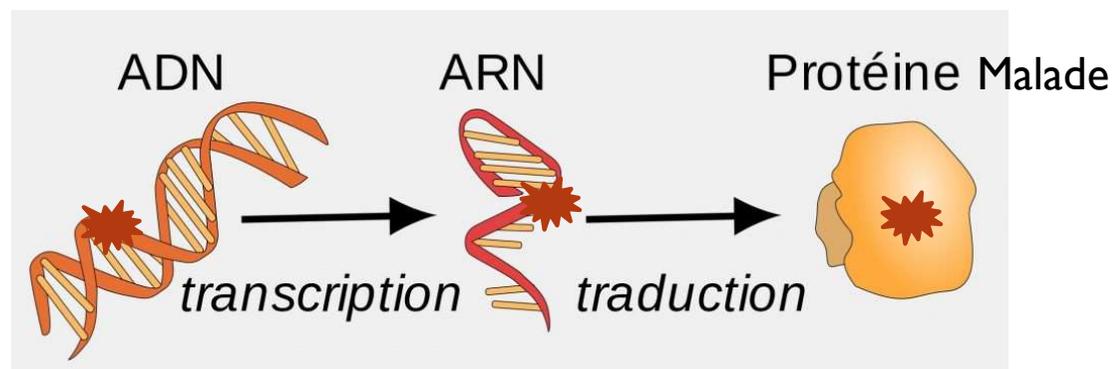


Schéma avec anomalie



- Fondation internationale, fondée en 2017 par 3 mamans
- Bureau de 5 personnes: Nasha, Nicole, Ryan, Magda et Charline
- Conseil scientifique: Neurologues, généticiens, pédiatres, biologistes
- France: Dr Nadia Bahi-Buisson – Necker: elle dirige le programme des maladies rares sur le syndrome de Rett et les malformations du cerveau
- Objectif: Guérir le syndrome FOXG1: « Path to a cure » - « Un chemin vers la guérison »

## PATH TO A CURE

1. Fabriquer des modèles représentatifs FOXG1 (souris, poissons zèbre et cellules souches portant toutes les mutations FOXG1)
2. Etudier ces modèles pour comprendre les impacts profonds du syndrome sur le cerveau et le corps: comment FOXG1 influence l'expression des protéines, l'activité de transcription, la différenciation neuronale; et comment diverses mutations se lient à l'ADN
3. Tester des thérapies sur ces modèles en utilisant plusieurs technologies/techniques
4. Tests pré-cliniques des thérapies les plus efficaces sur différents cobayes pour identifier les effets secondaires
5. Essais cliniques sur des patients volontaires
6. Traitement

# FABRIQUER DES MODÈLES REPRÉSENTATIFS ET LES ÉTUDIER

## ■ **Modèle de souris: Université de Buffalo, Lee Lab – Dr Soo and Jae Lee**

Déterminer avec précision les caractères des différents modèles de souris FOXG1. L'objectif étant de comprendre l'impact de chaque type de mutation dans les différents types de neurones, mais aussi dans d'autres types de cellules (cellules du système nerveux central).

Examiner la structure globale du cortex cérébral, les connections neuronales, l'activité électrophysiologique et les comportements chez les animaux affectés.

Introduire le gène FOXG1 malade à différents moments de vie et étudier les conséquences => le gène FOXG1 s'exprime tout au long de la vie



## ■ **Modèle de cellules souches humaines: Université de Californie, Muotri Lab – Dr Muotri**

Créer et différencier des cellules souches provenant de patients en organoïdes. L'objectif étant de fournir une analyse détaillée des propriétés moléculaires et électrophysiologiques des neurones dérivés des patients.

Évaluer des thérapies candidates, évaluer l'efficacité et la sécurité de ces thérapies, développer des études précliniques qui éclaireront la conception des essais cliniques.

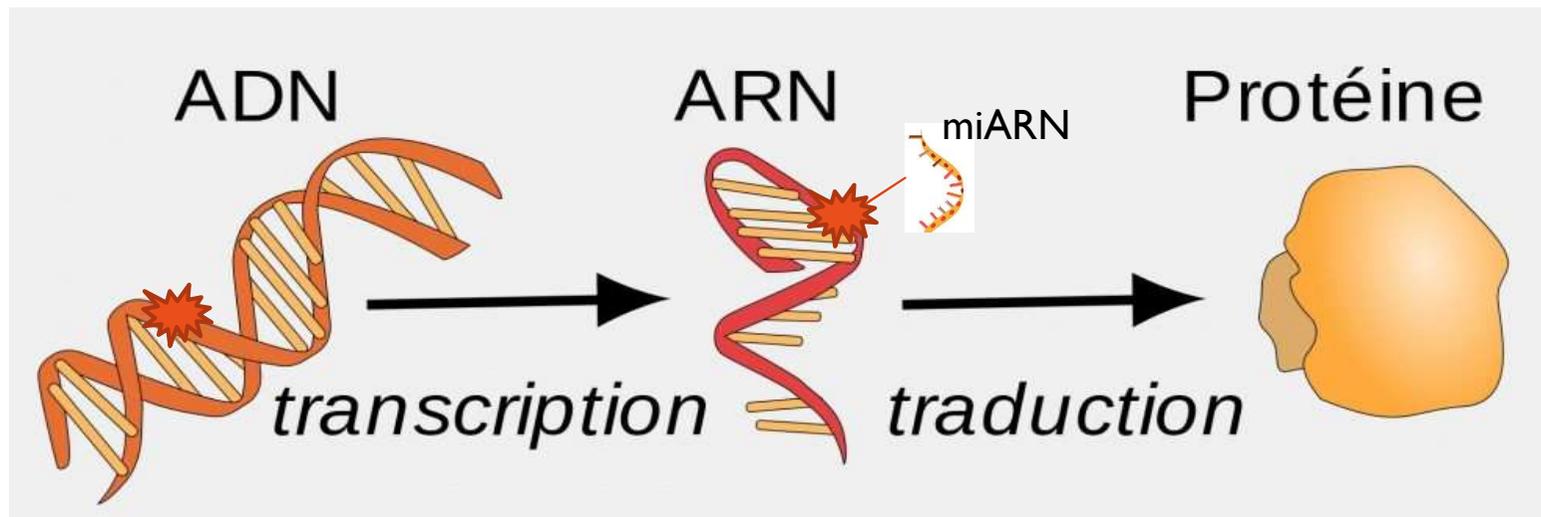


## LES PROJETS: THÉRAPIE GENIQUE

- **Taysha Gene Therapy– Université du Texas Southwestern => Entreprise de biotechnologie**

Programme **TSHA-117** : Thérapie de remplacement des miARN.

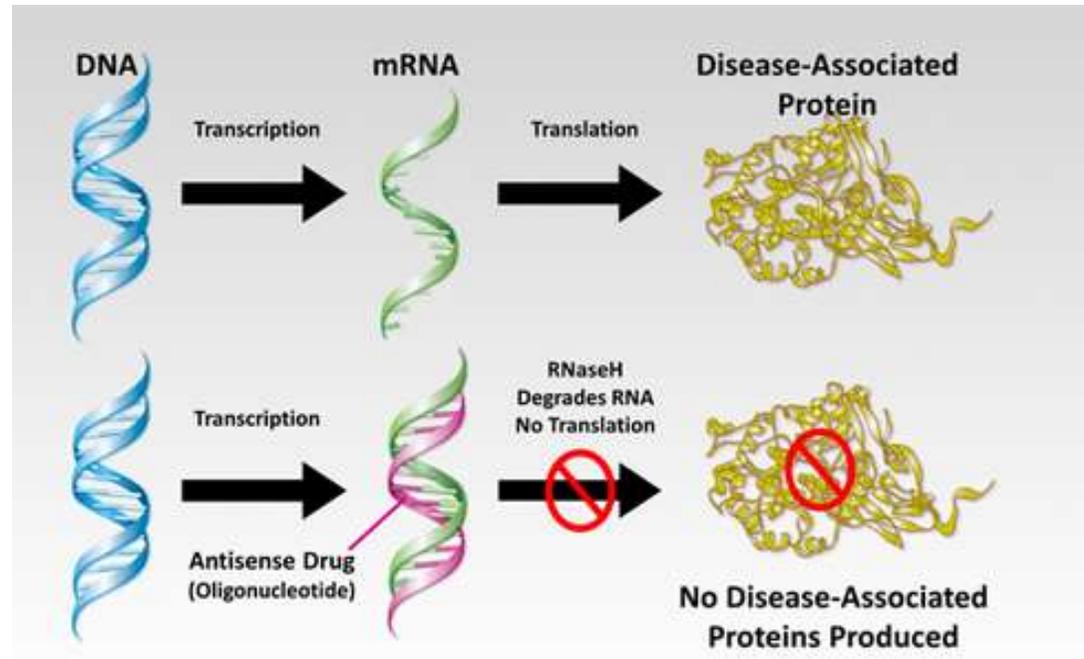
Définir un panel de cibles miARN et réintroduire le bon miARN afin de réguler le codage de la protéine GI.



# LES PROJETS: THÉRAPIE ANTISENS

- **Creyon Bio– San Diego => Entreprise de biotechnologie**

**Définition :** La thérapie antisens est une forme de traitement qui utilise des oligonucléotides antisens (ASO) pour cibler l'ARN messager (ARNm).

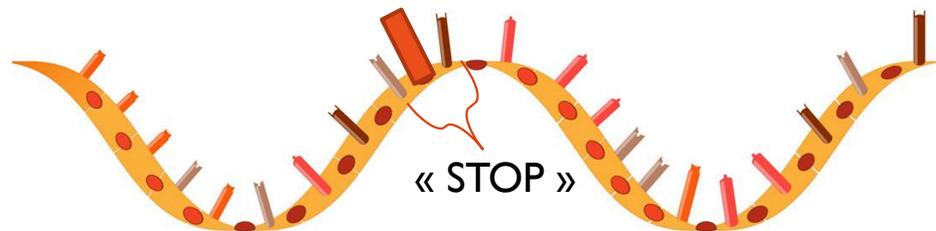


# LES PROJETS: LES MÉDICAMENTS À PETITES MOLECULES

- **Université de Buffalo, Lee Lab – Dr Soo and Jae Lee / Université de Californie, Muotri Lab – Dr Muotri / Kings College Londres , Houart Lab / Université de l'Alabama à Birmingham, Bedwell Lab / Université de l'Iowa, Ahern Lab**

Tester des petites molécules existantes, et étudier leurs effets sur FOXG1

- 10 000 molécules et composés testés sur des poissons zèbres (Londres)
- Molécules testées sur des neurosphères / organoïdes
- Mutation non-sens: mutation qui génèrent des codons « STOP » => examine des composés à petites molécules pour supprimer les mutations non-sens du FOXG1 et de restaurer la protéine FOXG1 complète et fonctionnelle



## LES PROJETS: THÉRAPIE CELLULAIRE

- L'objectif des thérapies cellulaires est de soigner les maladies en remplaçant des cellules défectueuses ou disparues de l'organisme par des cellules saines.

- **Université de Californie, Muotri Lab – Dr Muotri**

Une équipe de l'Université de Californie a trouvé un moyen assez simple de convertir les astrocytes en neurones.

Le syndrome FOXG1 entraîne la mort des neurones. Aussi une augmentation du nombre de neurones pourrait donc inverser les principaux symptômes. Le Dr Alysson Muotri, collaborera avec cette équipe pour mener des expériences similaires sur les astrocytes et les organoïdes cérébraux FOXG1.

Essai sur Parkinson: lorsque ce traitement a été administré à des souris atteintes de la maladie de Parkinson, les symptômes des troubles du mouvement se sont inversés et ne sont pas revenus pendant toute la vie de ces souris.

## LES PROJETS: DIVERS

- **Laboratoire de développement du cortex cérébral :Trieste (Italie) – Dr. Antonello Mallamaci**

Etude du rôle de FOXG1 dans le développement du cerveau

- **GLIAPHARM : Genève (Suisse) – Dr Lengacher**

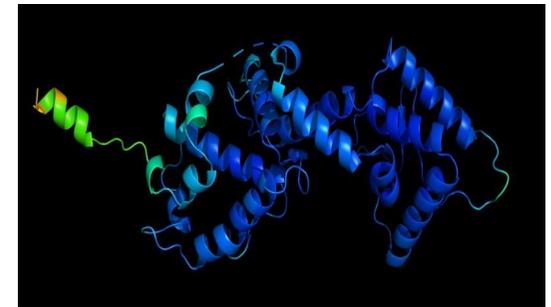
Thérapie des astrocytes

- **Université de Buffalo, Lee Lab – Dr Soo and Jae Lee / Université de Californie, Muotri Lab – Dr Muotri**

Test de multiples thérapies géniques

# LES DÉCOUVERTES SCIENTIFIQUES RÉCENTES

- Deepmind de Google: cartographie des formes tridimensionnelles des protéines responsables de maladies. Programme d'IA.
- CRISPR –CAS9: coupe la chaîne ADN tel un ciseau moléculaire



## NATURAL HISTORY STUDY: NHS

- Etude subventionnée par la Chang-Zuckerberg Initiative (500K\$) = étude digitale/numérique
- Regroupement de TOUS les dossiers médicaux des enfants, consultable par TOUS les médecins de vos enfants
- Anonyme
  
- Extraire et analyser toutes les données dont toute société biopharmaceutique aurait besoin pour mettre au point des traitements
  
- Groupe pilote de 50 patients (USA) – ouverture en Europe AVRIL 2021

# PARTICIPER À LA RECHERCHE: LE REGISTRE

- FOXGI Research Foundation Patient Registry (benefit.com)

The screenshot shows a web browser window with the URL <https://foxg1.benefit.com/login.php>. The page title is "Registre de patients du syndrome FOXG1 : Connexion". The main content area contains two columns of login options:

- S'inscrire maintenant**  
Aidez-nous à trouver un remède.  
[S'inscrire maintenant >>](#)  
Mot de passe  
[Réinitialiser votre mot de passe >>](#)
- Se connecter**  
Email  
  
Mot de passe  
  
[Se connecter](#)

The browser's address bar shows "Pas en cours de synchronisation" and the page has a dark blue header with the FOXGI Research logo and a language selector set to "Français". A navigation menu on the left includes "Assistance".

## PARTICIPER À LA RECHERCHE: DON DE PEAU

- Qu'est ce que c'est ?
  - Don d'un échantillon de peau du patient FOXGI
  - Frais pris en charge par la fondation
  - Aide et soutien à la démarche
- Biobanque pour les patients FOXGI :
  - Permet une étude biologique des cellules
  - Permet la sélection de cellules souches et fabrication des organoïdes
  - Réserve de cellules souches de nos enfants

# C'EST GRÂCE À L'EFFORT DE TOUS QUE LA RECHERCHE POURRA AVANCER. QUELQUES IDÉES:



MERCI !



ASSOCIATION  
**FOXG1**  
FRANCE

 **FOXG1**<sup>®</sup>  
RESEARCH  
FOUNDATION  
[WWW.FOXG1RESEARCH.ORG](http://WWW.FOXG1RESEARCH.ORG)