

INTERNATIONAL  
**FOXG1**  
FOUNDATION®

---

**Décoder FOXG1 et la Stratégie de  
Recherche de l'IFF**

# FOXG1 vs. Foxg1- Comment différencier

La manière dont on différencie un gène est important, car cela permet au lecteur de comprendre avec exactitude ce que l'auteur souhaite dire.

FOXG1- se réfère au gène et au syndrome chez les êtres humains

Foxg1- se réfère au gène et au syndrome chez les souris et autres modèles d'animaux, comme les rats

*FOXG1* et *Foxg1* en italique se réfèrent à la protéine, et non au gène

# Le Syndrome FOXC1 – Phénotype (Symptômes visibles chez l'être humain)

## Microcéphalie et Structures Anormales du Cerveau

- Petite tête et perte partielle ou complète du corps calleux (inhibant la communication entre les hémisphères droite et gauche du cerveau)

## Epilepsie / Spasmes

- Les spasmes infantiles et les crises d'épilepsie s'associent à un danger de mort. Ils sont résistants aux médicaments ainsi qu'aux traitements chirurgicaux. Ils contribuent à des régressions chez les patients

## Retard de la Motricité et de la Motricité Fine

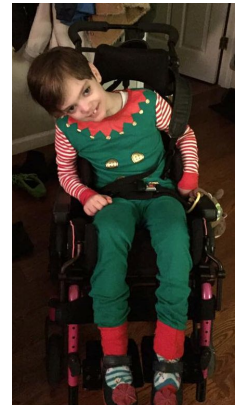
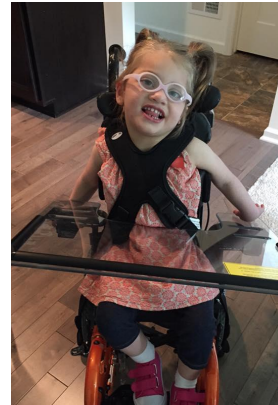
- L'hypotonie empêche les patients de s'asseoir de manière prolongée, ou de s'asseoir du tout. Elle les empêche de marcher, de parler ou d'utiliser leurs mains de manière utile.
- Strabisme, contact visuel pauvre et CVI (Cortical Visual Impairment)

## Problèmes de nutrition

- L'hypotonie induit un tractus gastro-oesophagien causant du reflux et de la constipation
- Beaucoup de patients requièrent l'installation d'un tube de gavage

## Conditions Associées et Troubles

- Troubles du Spectre Autistique (ASD)
- Troubles du Traitement Sensoriel (SPD)
- Troubles des Mouvements



# Le Syndrome FOXP1- Histoire et Paysage

Le gène a été découvert par la Prof. Alessandra Renieri, à l'Université de Sienne en Italie, en 1995

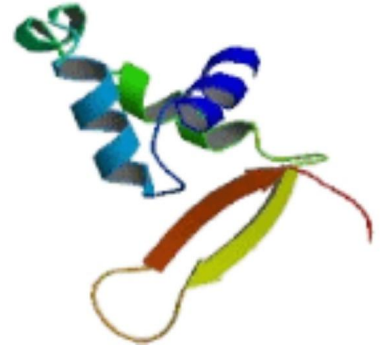
Décrit comme étant la cause du Syndrome RETT / FOXP1 en 2005

Anciennement appelé "Syndrome Congénital RETT Atypique".

Depuis, il a été prouvé que le Syndrome de RETT est un frère du Syndrome FOXP1, ils ne sont pas apparentés

Actuellement, nous répertorions 275 cas dans le monde.

Ce nombre évolue vers la hausse car plus d'enfants sont testés pour des Troubles du Spectre Autistique (ASD), ainsi que pour d'autres troubles d'ordre génétique.



Représentation du Gène FOXP1



Qu'est ce que FOXC1 le Syndrome  
FOXC1?

Un peu de Science...

# FOXP1 explique au cerveau comment se développer

FOXP1 est un des **premiers facteurs de transcription** qui donne vie au télencéphalon – là où le cerebrum se développe avant la naissance.






Les facteurs de transcriptions factors sont l'ensemble des instructions qui lient l'ADN et régulent l'expression d'autres gènes.

Le cerebrum est **ce qui nous rend** humain. C'est la partie la plus grande et la plus importante du cerveau. Il contrôle le système nerveux central.



# Génotypes FOXC1 (Mutations génétiques)

Les mutations, ou “variantes pathogéniques”, sont des erreurs d’orthographe qui changent les instructions données aux gènes et impactent ainsi leur fonctionnement  
Les variantes suivantes ont été observées chez les patients FOXC1:

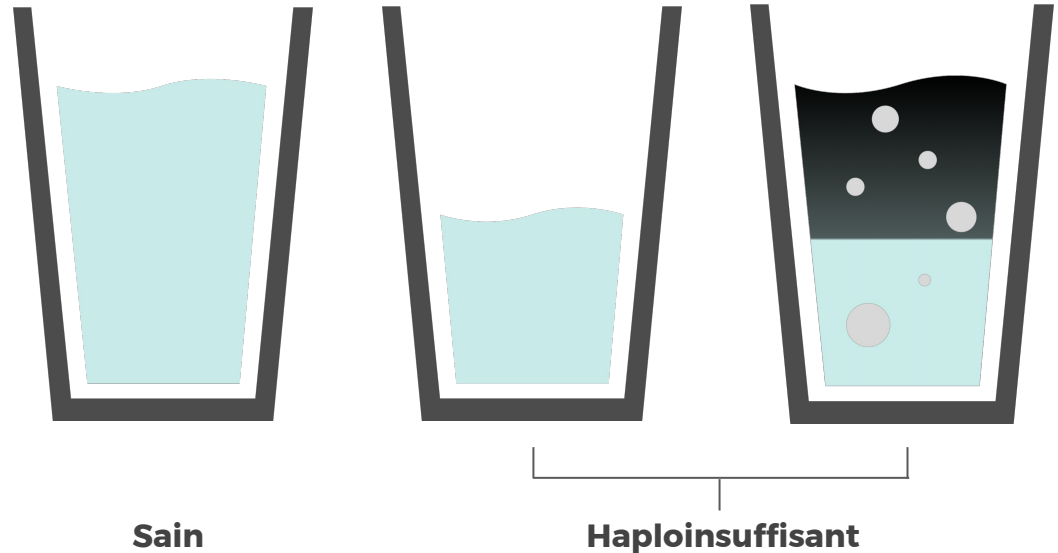
Sain	Deletion / Suppression	Duplication	Missense / Faux-sens	Frameshift / Cadre
Un gène typique, sain	Une partie, ou le gène entier est manquant	Une partie, ou gène entier est dupliqué	Une copie a la mauvaise lettre	Le cadre de lecture est décallé
				

# La Protéine FOXG1

Le gène FOXG1 encode (donne les instructions) à une protéine nommée **Forkhead box G1 (i.e. La protéine FOXG1)**.

La protéine devient **haploinsuffisante** - elle empêche la production de la protéine FOXG1 et / ou entrave la fonction de la protéine

On se réfère à ce résultat comme étant le **Syndrome FOXG1**







La Fondation Internationale FOXC1  
est leader dans recherche de pointe  
pour trouver un remède.

# Nous sommes dans une nouvelle ère de découverte scientifique

Au cours des cinq dernières années, la science a fait des progrès massifs

Nous pouvons livrer des solutions génétiques au cerveau au travers de vecteurs (ciblant un point précis)

La technologie existe pour augmenter ou diminuer les niveaux de protéines FOXP1 (thérapies saRNA et iRNA)

Nous expérimentons avec CRISPR pour éditer les gènes (et corriger le problème de fond)



# L'IFF finance la recherche suivante:

## 1. Comprendre l'Impact Biologique de FOXG1

Quels sont les neurones et cellules affectés? Quels sont les gènes liés au FOXG1? Comment les différentes parties du corps réagissent-elles aux différentes mutations?



## 2. Utiliser les Thérapies Génétiques pour des Remèdes

Exploiter les thérapies génétiques existantes pour mieux comprendre la fonctionnalité de *FOXG1*, et de développer des stratégies novatrices de traitement

- saRNA- et les approches AAV-*Foxg1* pour stimuler l'expression de la protéine
- L'édition via l'outil CRISPR/Cas9 pour corriger les mutations *FOXG1* dans les neurones
- RNAi en tant qu'outil pour silencer la protéine dysfonctionnelle

## 3. Améliorer les Symtômes FOXG1

Identifier des voies biologiques qui pourraient être modulées par les composés médicamenteux existants. Essais de médicaments disponibles sur le marché, ainsi que des hormones pour améliorer les symptômes.



# Projets de Recherche *FOXC1* en cours

## Comprendre l'Impact Biologique de *FOXC1*



**Boston Children's Hospital**  
*Professeur, Université de Californie, San Diego*

Développer des neurones humaines iPS pour caractériser l'impact de la perturbation *FOXC1* et fournir un substrat pour le dépistage médical

**Jeffrey Neul, MD, PhD**  
*Professeur, Université de Californie, San Diego*

Générer un modèle de souris *Foxg1-deletion* pour caractériser les résultats moléculaires, du développement et du comportement liés à la perturbation *Foxg1* et une correction ultérieure

## Utiliser les Thérapies Génétiques pour des Remèdes



**Guangping Gao, PhD**  
*Professeur, Université de L'Ecole Médicale, Mass.*

Développer des thérapies génétiques par l'saRNA + AAV pour les troubles du développement neurologique (*FOXC1* inclus)

**Alessandra Renieri, MD, PhD**  
*Professeur, Université de Sienne*

Employer l'approche CRISPR / Cas9 pour corriger les mutations *FOXC1* dans les neurones iPS et les modèles animaux et caractériser les résultats

**Flora Vaccarino, MD**  
*Professeur, Ecole de Médecine de Yale*

Etude des neurones iPS afin de modéliser les troubles du développement neurologique. Etude de *FOXC1* dans la pathogenèse des troubles du spectre autistique et de la circonférence de la tête

**Antonello Mallamaci, PhD**  
*Professeur Associé, SISSA*

**Roberta Cilio, MD, PhD**  
*Directeur de la Recherche Pédiatrique en Epilepsie, UCSF*

Générer des neurones iPS corticaux dérivés de patients pour modéliser les séquelles morphologiques et électrophysiologiques de la perturbation *FOXC1*, avec un intérêt particulier pour le développement cortical

## Améliorer les Symtômes *FOXC1*



**Sandra Acosta-Verdugo, PhD**  
*Post-Doctoral Fellow, Northwestern University*

Caractérisation fonctionnelle des éléments régulateurs *FOXC1* pour identifier les cibles thérapeutiques possibles

# Etude d'Histoire Naturelle

En octobre 2014, l'Institut National de la Santé aux USA a octroyé la somme de 29 millions de dollars pour l'étude du Syndrome FOXP1, du Syndrome MECP2 Duplication, du Syndrome CDKL5 et le Syndrome de Rett.

Les objectifs sont:

- de connaître les fonctions principales cliniques de chaque trouble,
- d'identifier les éventuels traitements qui peuvent améliorer la qualité de vie des patients
- et enfin de comprendre le lien entre les symptômes et les images EEG (et leurs variations)

# FOXC1 Base de Données Clinique

Le développement d'une base de donnée public clinique sur les patients permettra aux chercheurs d'avoir accès afin de proposer leurs projets.

Cette base de données anonyme contiendra des informations médicales et statistiques. Elle sera maintenue par les médecins des patients. On y trouvera, par exemple:

- Le type de mutation
- Les niveaux de compétences
- Une liste des symptômes et le pourcentage affecté
- Occurrence par pays

Ce projet aura lieu en parallèle des projets actuels de recherche.

# L'IFF créé des outils pour aider les scientifiques

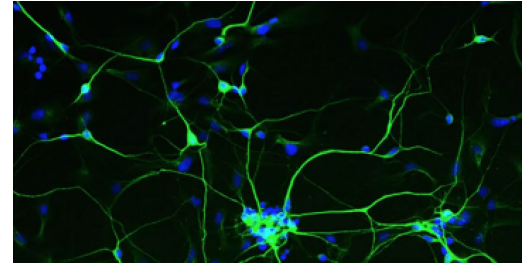
Nous avons à disposition des **modèles de souris *Foxg1*** avec une mutation type délétion – ouverte à tous les chercheurs, ainsi que des lignes **iPSC** bien caractérisées pour la recherche moléculaire/comportementale ainsi que pour les essais pré-cliniques

Nous avons des cliniques *FOXG1* au “Children’s Hospital” de Boston ainsi qu’à Stanford “Children’s Health Hospital” afin de cumuler des données cliniques qualitatives

Nous nous associons à l’Etude d’Histoire Naturelle de RETT afin de caractériser les résultats tout au long de la vie des patients et pour explorer les corrélations génotype-phénotype possibles

Nous avons un réseau social très actif des familles affectées et pouvons les joindre immédiatement

Nous construisons une base de donnée publique des aspects cliniques des patients



**Boston  
Children's  
Hospital**

Until every child is well™



**Stanford  
Children's Health**

# La question à un million de dollars

Si nous trouvons un moyen corriger le gène FOXP1 ou améliorer son niveau de protéine / activité de cette protéine, de nouvelles cellules du cerveau peuvent-elles se former? (Soit des cellules nouvelles non formées sous le Syndrome de FOXP1). Les cellules peuvent-elles se régénérer?

A ce jour, c'est encore l'inconnu; nous en saurons plus suite aux prochaines années d'expérimentation dans la recherche scientifique.



# FOXG1 pourrait-il être lié à l'Autisme et à d'autres troubles du cerveau?

- Les neurones GABA perturbés conduisent à l'autisme, à la schizophrénie et à l'épilepsie
- On a démontré que le gène sain FOXG1 régule l'équilibre des neurones GABA

Alors que le Syndrome FOXG1 est une condition rare, **son lien avec d'autres troubles peut intéresser les efforts de scientifiques et des investisseurs biotech**

Mariana J, *et al.* 2015. Déficulation dépendante de FOXG1 de la différenciation des neurones GABA / Glutamate dans les troubles du spectre autistique. *Cell*.162:375-390.

# Le Comité Scientifique de la Fondation FOXC1



**Dr. Heather Olson**, MD, MS, Children's Hospital Boston, Assistante en Neurologie, in Neurology, Instructeur en Neurologie, Harvard Medical School.



**Dr. Orrin Devinsky**, MD. NYU Langone Medical Center, Professeur, Département de Neurologie, Département de NeuroChirurgie, Département de Psychiatrie, Chef de Service, NYU Service Epilepsie.



**Dr. Walter Kaufmann**, Ravenel Boykin Curry Chaire en Thérapies Génétiques, Professeur en Neurologie, Centre Génétique de Greenwood.



**Elli Brimble**, MSc, MS, CGC, Lucile Packard Children's Hospital de Stanford nous a rejoint en tant que **Liaison en Génétique**.



# Questions? Vous voulez nous aider?

Si vous avez des questions d'ordre scientifique sur FOXG1 veuillez contacter Adam Haar à [a.e.haar@gmail.com](mailto:a.e.haar@gmail.com).

Si vous avez une recommandation d'un chercheur que nous devrions contacter, des idées sur le biotech, ou souhaitez nous aider à lever des fonds, veuillez contacter Nasha Fitter à [nasha.fitter@foxg1.org](mailto:nasha.fitter@foxg1.org).

Cela coûte des millions de dollars d'arriver à des essais cliniques. Les maladies rares comme Dravet y sont arrivées grâce aux efforts coordonnés de parents qui ont travaillé ensemble pour lever les fonds nécessaires.