

*PAC<sup>1</sup> SYNDROME RESEARCH FOUNDATION*

Actively Funding Innovative  
Scientific Research into  
PAC<sup>1</sup>/SHMS Syndrome

Taruna Reddy



Farhad Quassem

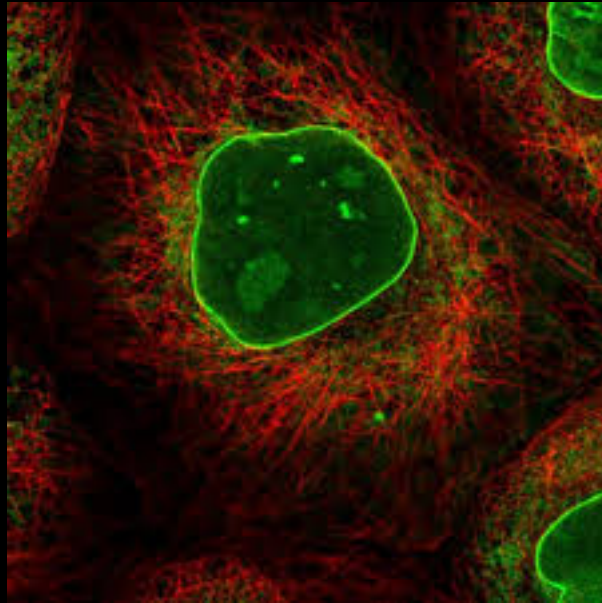


JD Vassalli

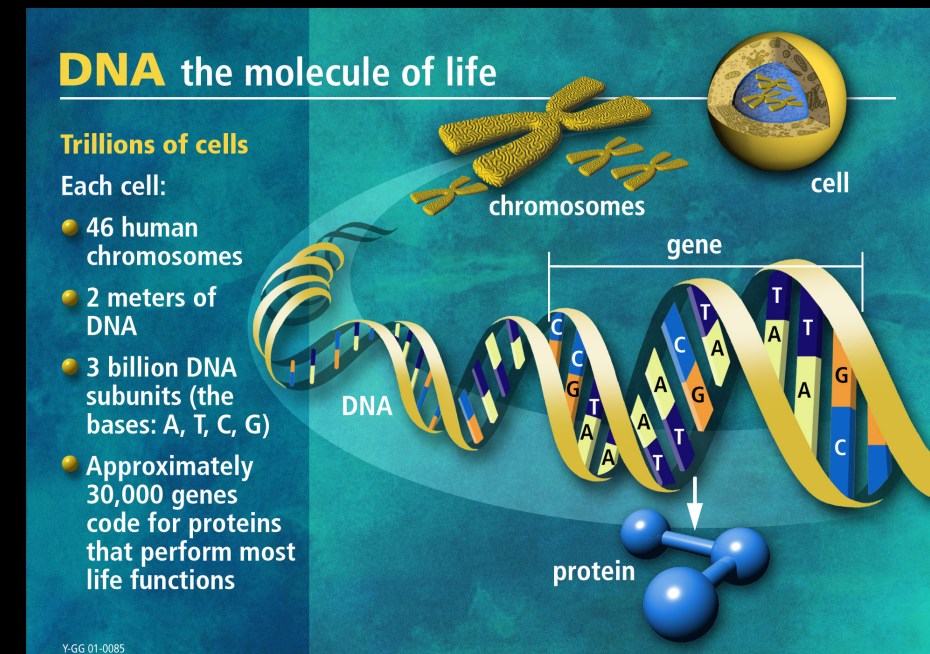




# Cellule avec noyau



# L'ADN expliqué



Le corps humain est formé de milliards et de milliards de cellules; chaque cellule humaine a un noyau qui abrite l'**ADN nucléaire**

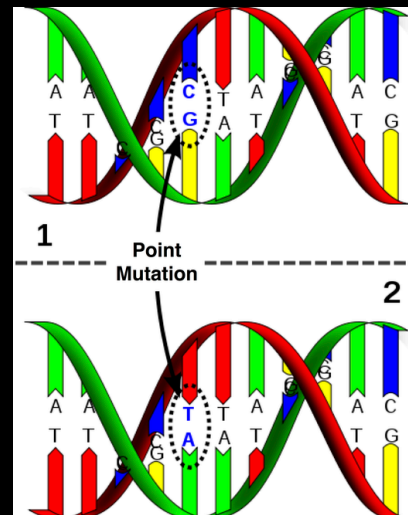
- L'ADN contient les instructions nécessaires à une personne pour se développer, survivre et se reproduire
- L'ADN détermine la couleur de vos cheveux, le fait que vous ressembliez à votre mère ou à votre père, la couleur de vos yeux, etc
- L'ADN contient l'information qui permet à l'homme de produire des protéines qui **sont nécessaires à la survie et à toutes les fonctions vitales**; ici nous faisons référence aux **protéines produites naturellement dans le corps humain via le code génétique contenu dans l'ADN**
- Le génome humain est constitué de l'ensemble du code de l'ADN; il est constitué d'approximativement 6,4 milliards de sous-unités (appelées "paires de base")
- Quand l'ADN est modifié (par rapport à une personne lambda) cela s'appelle une mutation; dans la plupart des cas, ces mutations n'ont pas d'effet évident

**DANS LE CAS DU SYNDROME PACS1, LA MEME MUTATION EST PRESENTE CHEZ TOUS LES PATIENTS ET EST RESPONSABLE DE LEURS SYMPTOMES**

La plupart des maladies génétiques sont dues à des altérations de l'ADN, qui sont différentes chez chaque patient. Ceci rend la recherche de thérapies efficaces pour tous les patients **BEAUCOUP PLUS COMPLIQUÉE** que dans le syndrome PACS1.

# LA FONDATION POUR LA RECHERCHE SUR LE SYNDROME PACS1 A ETE CRÉÉE PARCE QU'IL Y A UNE VRAIE POSSIBILITE DE TROUVER DES TRAITEMENTS POUR LE SYNDROME PACS1

## MUTATION PONCTUELLE DANS LE SYNDROME PACS1



La génétique a considérablement évolué ces dix dernières années; des scientifiques de renommée mondiale, experts des maladies neuro-génétiques, sont très confiants sur les pistes existantes pour un traitement du Syndrome PACS1

## LA MEME MUTATION EST PRESENTE CHEZ CHAQUE PATIENT POUR LE SYNDROME PACS1

- ★ Cela rend plus facile la recherche d'un traitement qui fonctionnerait pour tous les patients
- ★ L'expression du gène PACS1 est présente tout au long du développement embryonnaire, mais aussi après la naissance, dans le cerveau et dans plusieurs organes
- ★ La mutation du gène PACS1, qui cause le syndrome PACS1, produit une protéine toxique qui entraîne les symptômes du syndrome PACS1

# CONSEIL SCIENTIFIQUE

LA FONDATION POUR LA RECHERCHE SUR LE SYNDROME PACS1 A ETE CREEE EN AOUT 2017 AVEC UN CONSEIL SCIENTIFIQUE CONSTITUE D'EXPERTS DE RENOM (ROCKEFELLER, YALE, HHMI).

LE BUT DE LA FONDATION POUR LA RECHERCHE SUR LE SYNDROME PACS1 EST DE TROUVER UN TRAITEMENT AU SYNDROME PACS1 LE PLUS RAPIDEMENT POSSIBLE



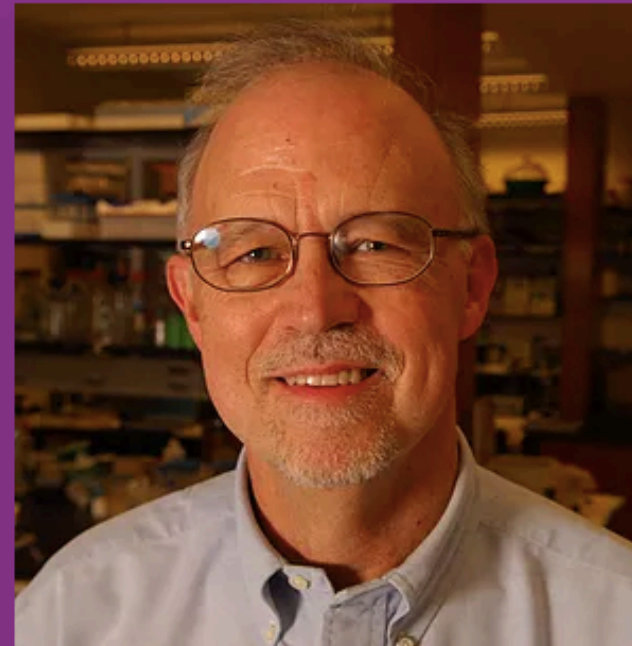
**Dr. Joseph Gleeson, M.D.**

Howard Hughes Medical Investigator, endowed chair at Rady Children's Institute for Genomic Medicine



**Dr. Arthur Horwich, M.D.**

Howard Hughes Medical Institute Investigator, Sterling Professor of Genetics and Pediatrics at Yale School of Medicine



**Dr. Sid Strickland, Ph.D.**

Head, Patricia and John Rosenwald Laboratory of Neurobiology & Genetics, Rockefeller University, Dean Graduate Program, Rockefeller



**Dr. J.D. Vassalli, M.D., Ph.D.**

Ph.D., Rockefeller University, M.D., University of Geneva, Former President University of Geneva; 2007 to 2015.



# LES CHERCHEURS DE LA FONDATION

LA RECHERCHE INDIQUE QUE LE SYNDROME PACS1 EST CAUSÉ PAR UNE PROTEINE TOXIQUE PRODUITE PAR LE GENE PACS1 AYANT SUBI UNE MUTATION.

LA RECHERCHE SE CONCENTRE SUR LE FAIT DE BLOQUER LA PRODUCTION OU L'ACTION DE CETTE PROTEINE TOXIQUE; CELA DEVRAIT ATTENUER LES SYMPTOMES DU SYNDROME PACS1.



**Dr. Gary Thomas, Ph.D.**

Professor, University of Pittsburgh School of Medicine, focusing on the roles of the PACS proteins in the DNA damage response in PACS1 Syndrome.



**Dr. Angela Gronenborn, Ph.D.**

Head - Department of Structural Biology, University of Pittsburgh School of Medicine, UPMC Rosalind Franklin Chair



**Dr. Alicia Gamboa, Ph.D.**

Head Dr. Gamboa laboratory, Northwestern University, focused on neurodevelopmental disorders, Assistant Professor, Feinberg School of Medicine, Northwestern University.



**Dr. Anne Berg, Ph.D.**

Professor, Northwestern Feinberg School of Medicine, initial founder Pediatric Epilepsy Research Consortium, practice-changing clinical research improving outcomes for children with brain disorders.

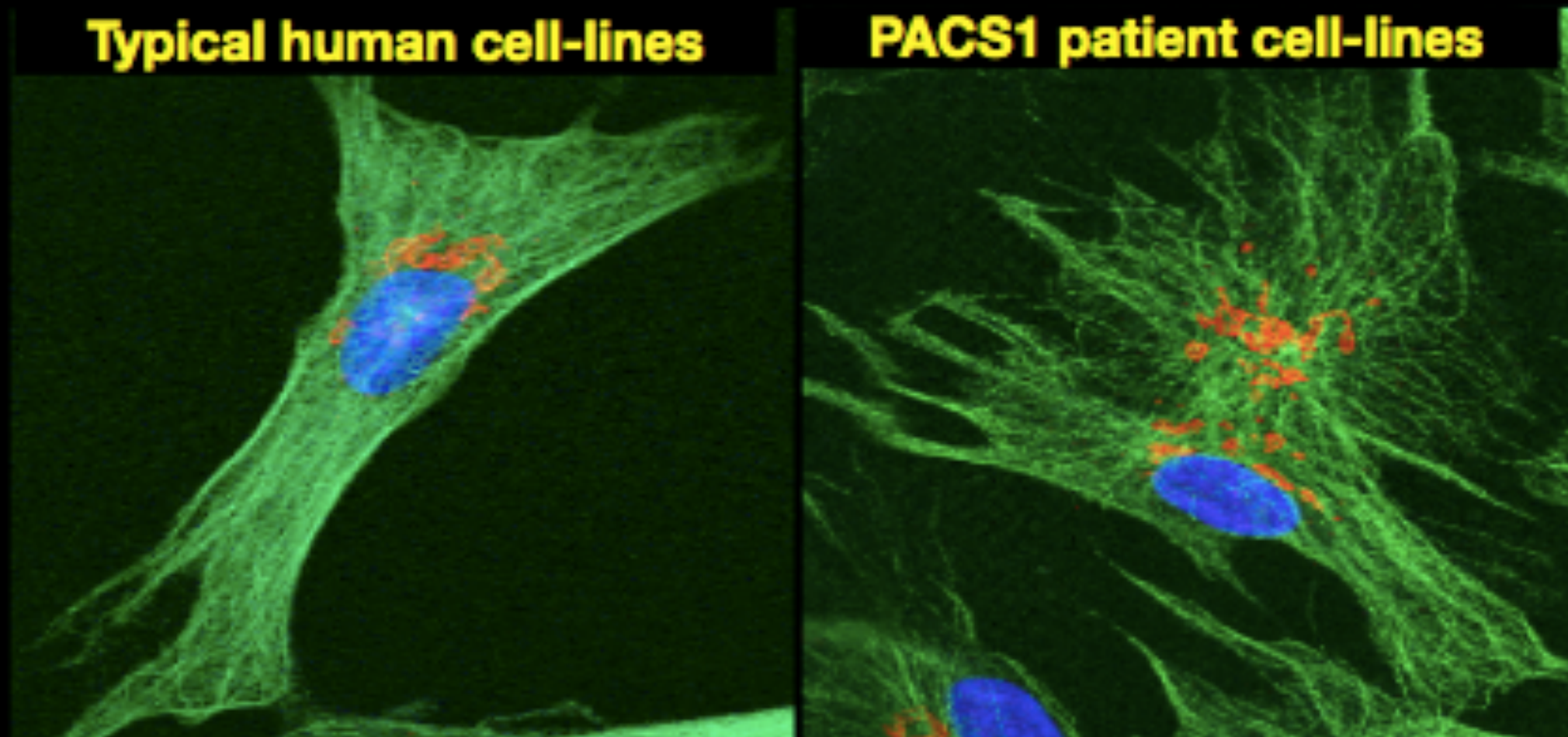


**Dr Yishi Jin, Ph.D.**

Distinguished Professor of Neurobiology, University of California, San Diego, focused on neuronal development and stress response mechanisms.

# PISTE DE RECHERCHE N°1 : BLOQUER LA PROTEINE TOXIQUE

- ★ L'équipe de chercheurs a identifié un **phénotype anormal** dans les **cellules des patients PACS1**, qui est **facilement observable au microscope** (cf. Images ci-dessous).
- ★ En outre, l'étendue de l'anomalie observée semble correspondre à la sévérité de la maladie
- ★ Ce phénotype peut être utilisé dans des tests de médicaments pour évaluer une large variété de composants thérapeutiques
- ★ La Fondation pour la recherche sur le syndrome PACS1 étudie le coût d'une collaboration avec le **MIT/Harvard pour tester des médicaments** et évaluer les effets de 5200 composants (à différentes étapes du processus de validation de la FDA - Agence américaine d'homologation des médicaments)
- ★ Si l'un des composants déjà approuvé par la FDA est identifié, il pourra être rapidement proposé aux patients et pourra rapidement être adapté au syndrome PACS1.





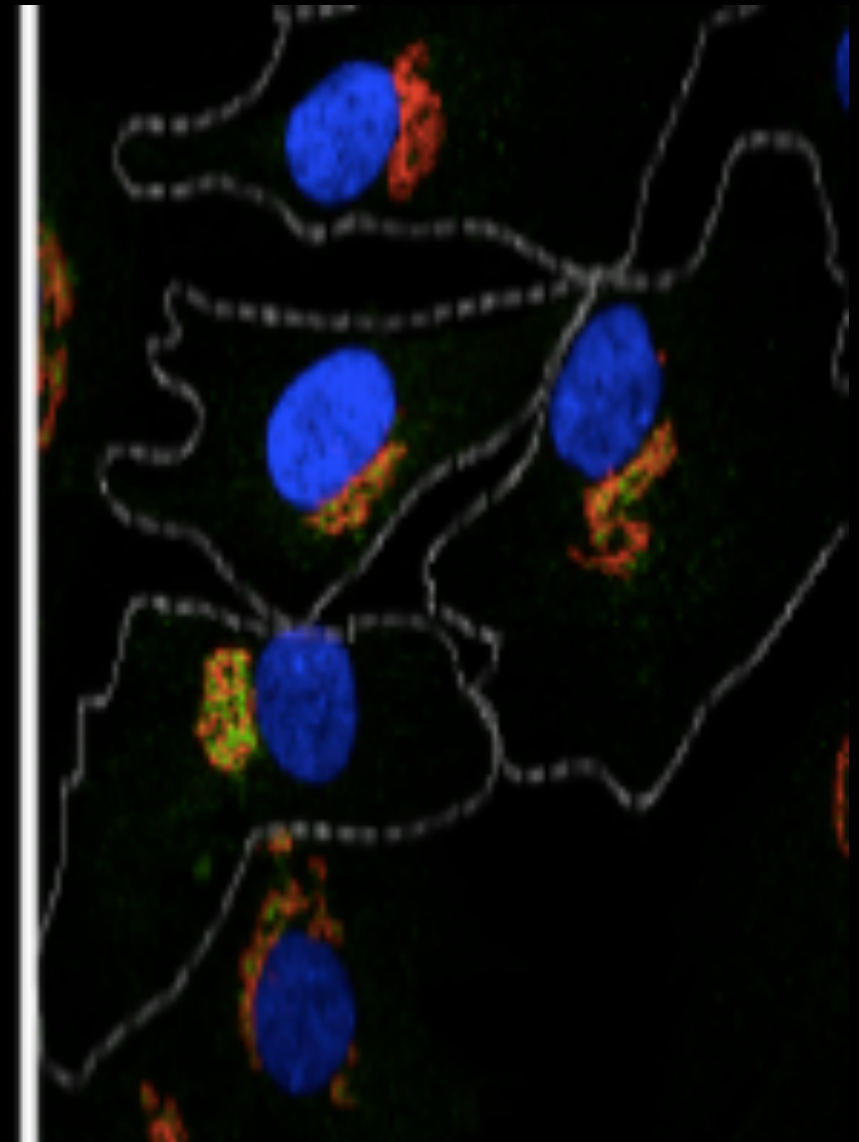
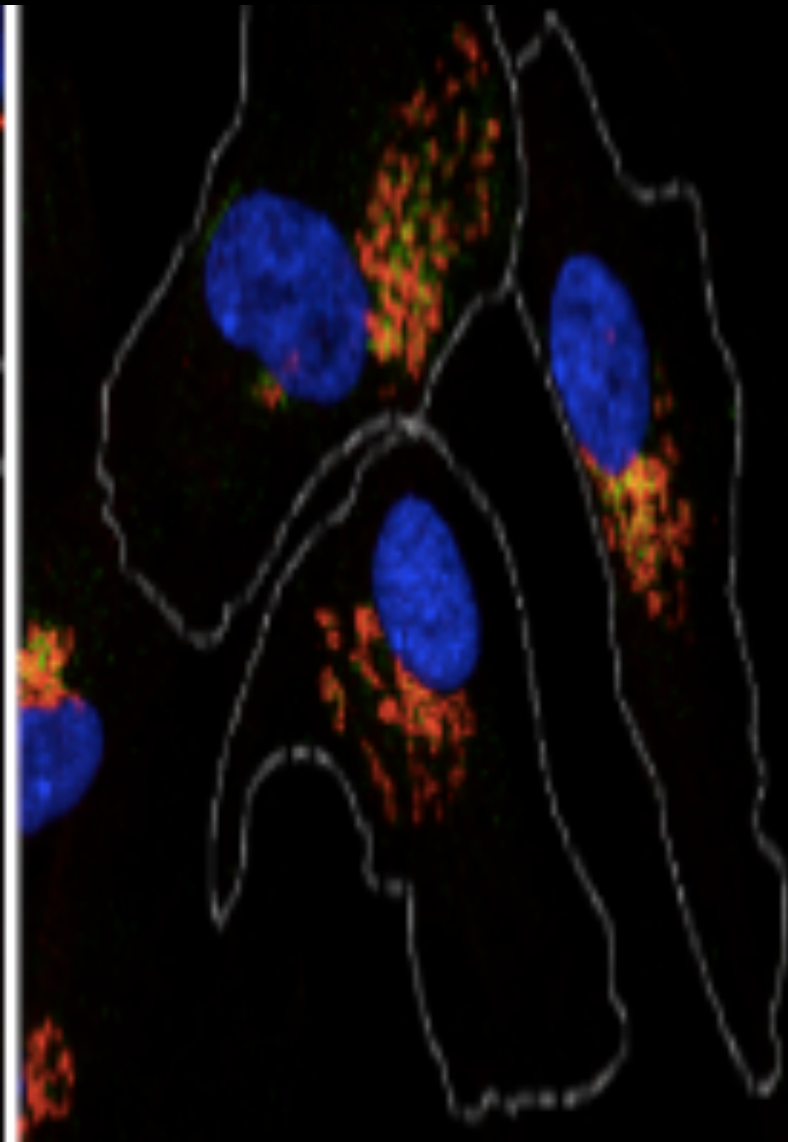
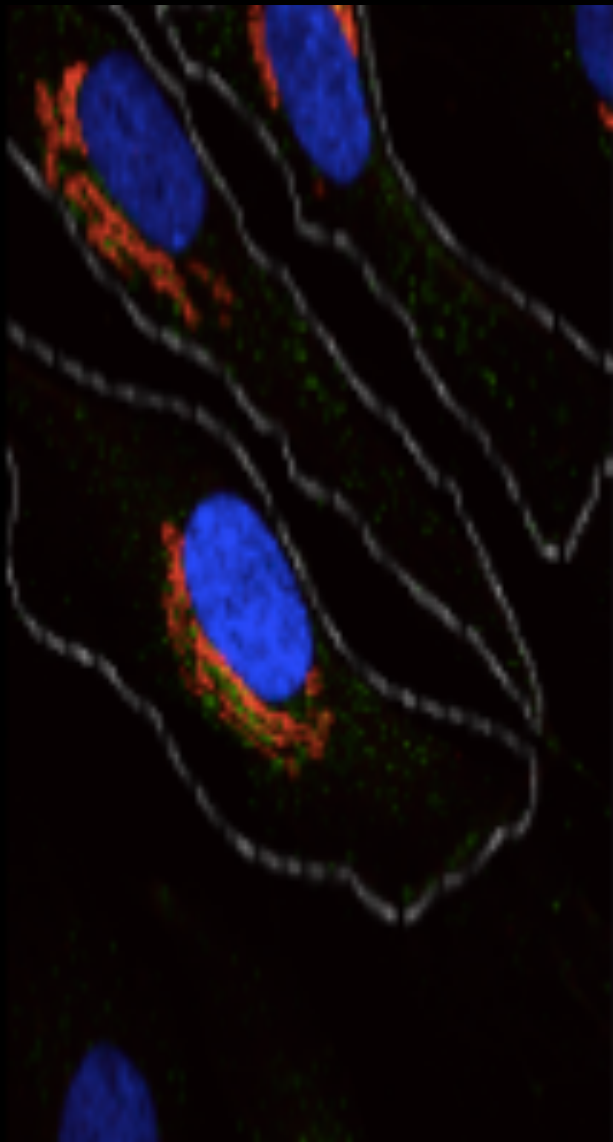
# Pourquoi nous pensons que le syndrome PACS1 peut être traité?

PARCE QUE DIFFERENTES CLASSES DE COMPOSANTS PEUVENT INVERSER LE PHENOTYPE CELLULAIRE ANORMAL

Lignée cellulaire type.

Cellules PACS1 avec  
Phénotype anormal

Cellules de patient PACS1  
avec phénotype inversé



# PISTE DE RECHERCHE N°2 : PREVENIR LA PRODUCTION DE LA PROTEINE TOXIQUE

La fondation travaille avec Ionis pharmaceuticals pour développer un oligonucléotide anti-sens (ASO) pour le syndrome PACS1

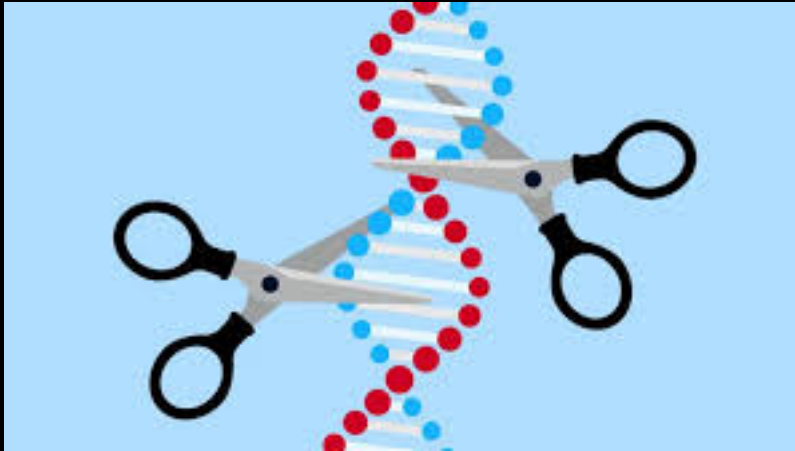
- ★ L'ADN contient l'information génétique qui code les protéines
- ★ L'oligonucléotide anti-sens peut prévenir la production de la protéine toxique PACS1
- ★ L'arrêt de la production de la protéine toxique atténuera les symptômes du syndrome PACS1
- ★ IONIS est en train de travailler sur différentes molécules afin que Gary Thomas puisse les tester sur des cellules de patients PACS1

Ionis a récemment eu des résultats encourageants avec cette technique pour traiter l'amyotrophie spinale proximale, la maladie de Batten et la maladie de Huntington.





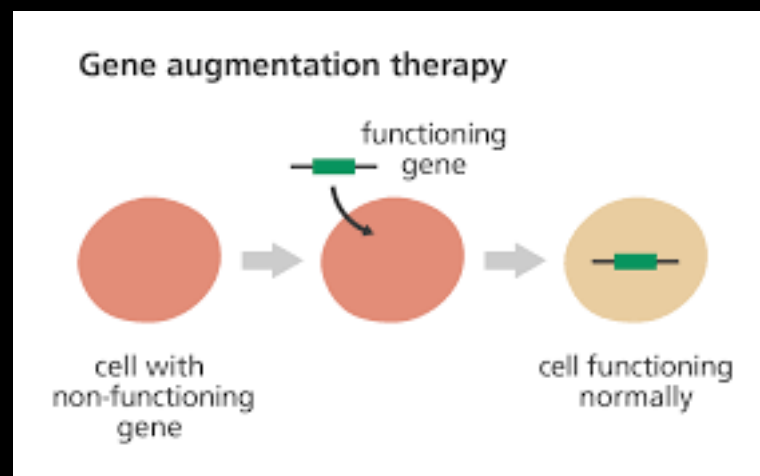
# QUELLES SONT LES THERAPIES QUI NE FONT PAS PARTIE DU CHAMP DE NOS RECHERCHES?



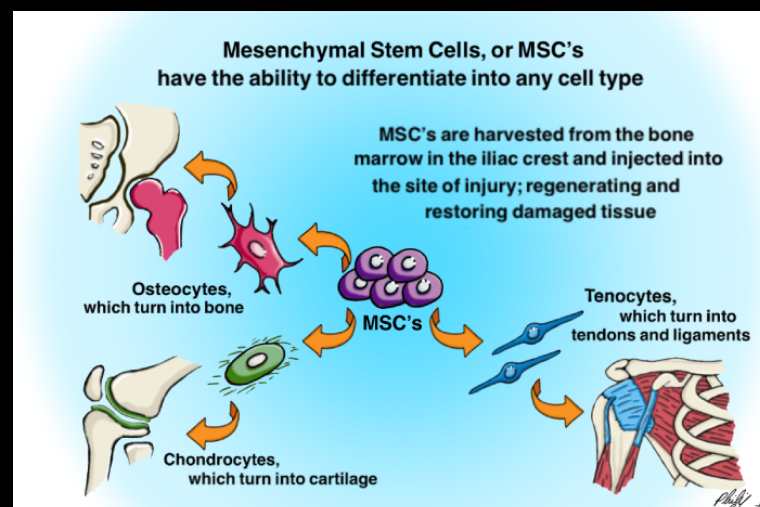
## TECHNIQUE DES CISEAUX MOLECULAIRES - CRISPR

- ★ Bien que beaucoup plus efficace qu'il y a 5 ans, à l'heure actuelle cette technique n'est PAS suffisamment sûre pour être utilisée sur les humains; elle pourrait entraîner des modifications non désirées lors de l'édition du génome. Ces modifications peuvent non seulement être dangereuses, mais elles peuvent également engager le pronostic vital du patient
- ★ Des milliards de dollars sont déjà investis dans le perfectionnement de cette technique afin de rendre l'édition du génome humain plus sûre; C'est pour cette raison que nous ne souhaitons pas financer le perfectionnement de cette technique
- ★ Si la technique des ciseaux moléculaires devient sûre et est approuvée pour une utilisation sur le génome humain, les patients PACS1 intéressés pourront en bénéficier

## THERAPIE GENIQUE



- ★ La thérapie génique consiste à remplacer un gène manquant afin de permettre la production de la protéine qui fait défaut
- ★ Dès lors que le syndrome PACS1 est dû à la production d'une protéine toxique et que la recherche actuelle a permis d'établir qu'augmenter la production de la "bonne" protéine serait inutile, la thérapie génique n'est pas pertinente



## CELLULES SOUCHES

- ★ Étant donné que l'effet de la mutation de la protéine PACS1 peut être toxique pour de nombreux types de cellules, réparer le gène PACS1 à l'aide de cellules souches pour un type de cellules ne semble pas prometteur

# SYNDROME PACS1, NOS ENFANTS ET L'AVENIR



- ★ Si nous trouvons un moyen de bloquer/prévenir la protéine toxique, cela devrait améliorer le développement et la capacité d'apprentissage des patients; toutefois, l'étendue de ces améliorations reste inconnue tant que des tests n'auront pas été réalisés
- ★ Afin de mieux comprendre le syndrome PACS1, une étude a été lancée - Natural History Study
- ★ REJOIGNEZ L'ETUDE SUR L'HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE PERSONALISÉE POUR PACS1 PAR LE Dr. ANNE BERG DE LA NORTHWESTERN UNIVERSITY ; Lien: [https://epilepsyhub.org/nat\\_hist/nhnewuser.php](https://epilepsyhub.org/nat_hist/nhnewuser.php)