



Comprendre le syndrome d'Angelman

(Et la recherche sur cette
maladie génétique !)

<u>LE MOT DU PRESIDENT</u>	<u>3</u>
<u>REMERCIEMENTS</u>	<u>4</u>
<u>QU'EST-CE QUE LE SA ?</u>	<u>5</u>
<u>15 FAITS SUR LE SYNDROME D'ANGELMAN</u>	<u>7</u>
<u>QUI EST FAST ?</u>	<u>9</u>
<u>STRATEGIE POUR DES THERAPIES POUR UNE GUERISON</u>	<u>9</u>
<u>PILIER 1 : REPARER LE GENE MATERNEL</u>	<u>11</u>
<u>PILIER 2 : ACTIVER LE GENE PATERNEL</u>	<u>13</u>
<u>PILIER 3 : LES THERAPIES AVALES POUR TRAITER LES SYMPTOMES</u>	<u>15</u>
<u>PILIER 4 : ACCELERER ET PREPARER AUX ESSAIS CLINIQUES</u>	<u>16</u>
<u>LA RECHERCHE SUR LE SA</u>	<u>19</u>
<u>FAST FRANCE</u>	<u>20</u>

Le mot du président

Le syndrome d'Angelman est une maladie génétique peu connue et un défi permanent en tant que parents. La création de FAST France est apparue comme une évidence afin que la France puisse être partie prenante des essais cliniques. La recherche est globale et il était impensable de ne pas y contribuer.

Depuis 2020, le chemin parcouru est conséquent : la France est désormais identifiée comme un potentiel centre investigateur en capacité d'accueillir des essais cliniques sur le syndrome.

Le temps de la recherche peut parfois paraître long et ce processus très réglementé nécessite de passer par différentes étapes indispensables pour assurer la sécurité et l'efficacité d'un traitement.

Nous espérons que la recherche pourra demain améliorer les conditions de vies des personnes porteuses du syndrome d'Angelman et nous remercions toutes les personnes qui participent à des essais. La question d'inclure son enfant au sein d'un essai n'est pas simple et elle nécessite pour chaque famille sa propre réponse individuelle.

Sachez que l'association FAST France est toujours ouverte pour répondre aux questions sur la recherche et si vous souhaitez aussi vous mobiliser alors n'hésitez pas à nous rejoindre (contact@fastfrance.org)

Anthony Moisan

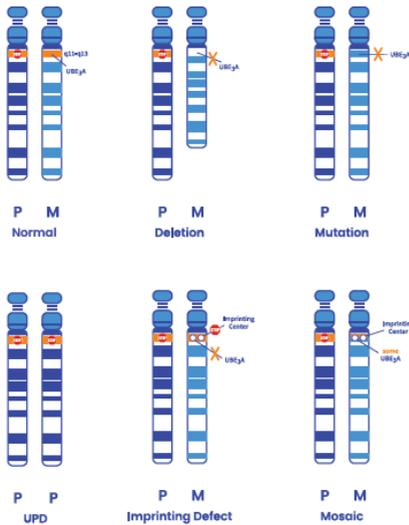


Remerciements

Nous tenons à remercier le professeur Bahi-Buisson, neuropédiatre à l'AP-HP Necker, qui nous accompagne depuis la création de FAST France dans nos échanges avec les laboratoires pharmaceutiques. En 2023, 3 essais cliniques auront lieu sur le territoire et nous mesurons l'espoir que cela peut susciter au sein de la communauté.

Nous souhaitons aussi remercier les filières de santé Anddi-rares et Defiscience, les associations de familles, Association Française du Syndrome d'Angelman et Syndrome Angelman France avec lesquelles nous échangeons régulièrement.

Qu'est-ce que le SA ?



Toutes les personnes porteuses du syndrome d'Angelman ont une perturbation du gène UBE3A sur le 15ème chromosome maternel. Différents tests sont nécessaires pour déterminer les spécificités associées aux différents génotypes : Délétion, Mutation (UBE3A), Disomie uniparentale (UPD), Défaut d'empreinte (ICD) ou Forme mosaïque.

Le syndrome d'Angelman (SA) est considéré comme une maladie monogénique causée par une perte de fonction du gène UBE3A sur la copie maternelle sur le 15ème chromosome.

Les êtres humains ont deux ensembles de chromosomes : un hérité de la mère et un autre du père. Chez une personne sans le SA, le gène UBE3A hérité de la mère est actif, tandis que la copie du gène hérité du père est réduite au silence, mais UNIQUEMENT dans les neurones de notre cerveau et de notre moelle épinière - c'est un phénomène connu sous le nom d'empreinte. Pour les personnes vivant avec le SA, le gène maternel n'effectue pas son travail ; et aussi parce que le gène du père est silencieux, cela signifie que la personne affectée ne produit pas assez, ou pas du tout, la protéine UBE3A dans le cerveau, qui joue

un rôle essentiel dans le développement et le fonctionnement de notre système nerveux.

On pense que le SA affecte environ 1 individu sur 15 000 ; ce qui porte l'estimation à environ 500 000 individus dans le monde.

Que fait UBE3A et comment son absence explique-t-elle les symptômes du syndrome d'Angelman ?

La protéine UBE3A est une enzyme, ou ubiquitine ligase, qui marque de nombreuses autres protéines ou composés à l'intérieur et autour des neurones nécessaire au contrôle du cycle cellulaire. Tous ces composés sont responsables de milliers de fonctions. Ce marquage est appelé ubiquitination. L'ubiquitination est nécessaire pour maintenir l'équilibre ou l'homéostasie, dans les neurones et pour qu'il y ait une fonction coordonnée entre les neurones. Les neurones ont besoin de se parler pour bien fonctionner. La communication se produit à la jonction des neurones appelée « synapse ». Sans marquage approprié des différentes protéines et composés, il y a beaucoup de « bruit » et les neurones ne se parlent pas correctement, ce qui crée des problèmes de signalisation. Quand on a trop d'excitation dans notre cerveau, nous pouvons avoir des convulsions, des troubles du sommeil, une incapacité à coordonner les muscles nécessaires pour bien marcher, parler vocalement, avoir une motricité fine, etc.

15 Faits sur le Syndrome d'Angelman

1.

Le syndrome d'Angelman est une maladie rare affectant approximativement 1 personne sur 15000.

2.

Le nom de cette maladie fait suite à la découverte par le docteur Harry Angelman qui est le premier à avoir caractérisé le SA en 1965.

3.

Le SA est souvent mal diagnostiqué comme une paralysie cérébrale ou autisme.

4.

Le SA est causé par un dysfonctionnement dans la région UBE3A du 15ème chromosome maternel.

5.

Les personnes atteintes du SA souffrent d'une apraxie motrice

9.

Le SA est un trouble du spectre, avec une forte hétérogénéité entre les individus.

10.

Environ 80% des individus avec le SA souffrent d'épilepsie, commençant généralement à l'âge de trois ans.

11.

Les personnes porteuses du SA sont généralement motivées par les autres et apprécient l'interaction sociale.

12.

Les routines sont importantes dans le SA. Un inattendu, changement de routine peut être très stressant pour certaines personnes.

et d'une absence presque universelle de la parole vocale.

6.

Les personnes atteintes du SA ont plus de compétences réceptives en communication par rapport à leur capacité d'expressive notamment par la parole.

7.

Les scientifiques pensent que le SA a un grand potentiel de guérison par rapport à d'autres troubles neurologiques.

8.

Les personnes porteuses du SA souffrent d'équilibre et troubles de la coordination, et certains sont incapables de marcher.

13.

Certaines personnes vivant avec le SA manifestent de l'anxiété en raison de leur incapacité à communiquer efficacement. Cela peut être fortement réduit avec la mise en place d'un système de communication adapté.

14.

De nombreuses personnes vivant avec le SA ont du mal à s'endormir ou rester endormi. Cela peut être très difficile aussi bien pour les personnes SA mais aussi pour leurs familles.

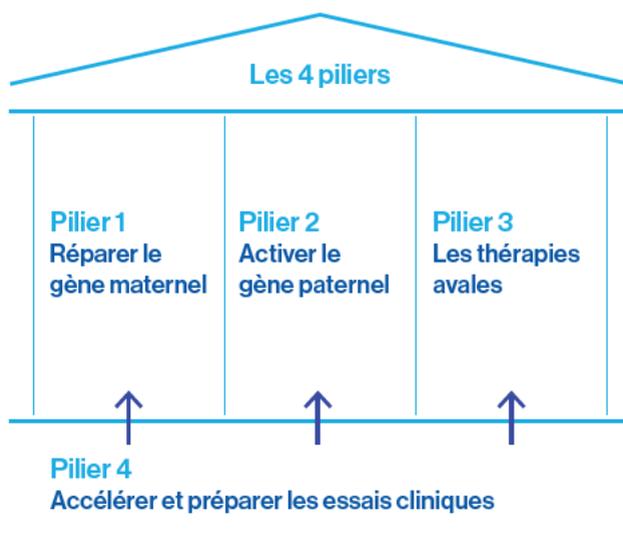
15.

Les personnes porteuses du SA sont souvent des communicateurs multimodaux. Ils peuvent utiliser une combinaison de gestes, signes, vocalisations, ou avoir des systèmes de communication basés sur des pictogrammes.

Qui est FAST ?

La Fondation pour les Thérapies sur le Syndrome d'Angelman (FAST) est le plus grand bailleur de fonds non gouvernementaux de recherche sur le syndrome d'Angelman, et il a une mission : guérir le SA.

Stratégie pour des thérapies pour une guérison



Pilier 1 : Réparer le gène maternel

Remplacement du gène UBE3A manquant ou non fonctionnel dans les neurones des personnes porteuses du SA.

Pilier 2 : Activer le gène de papa

Activation de la copie paternelle silencieuse du gène UBE3A dans les neurones.

Pilier 3 : Les thérapies avals pour traiter les symptômes

Zoom sur différentes voies moléculaires et protéines effectrices impactées par la protéine UBE3A manquante. Ces médicaments visent généralement à améliorer la communication des neurones au niveau de la synapse (jonction entre deux neurones).

Pilier 4 : Accélérer et préparer les essais cliniques

Souvent négligé mais extrêmement important ! Ce sont les actions qui permettent aux piliers 1 à 3 d'atteindre les personnes porteuses du syndrome d'Angelman et de s'assurer que les thérapies transformatrices sont efficaces.

Comment vous pouvez nous aider ?

- Donner pour la feuille de route
 - Sensibiliser et parler du syndrome
 - Apprendre et enseigner aux autres le SA
- Scannez le QR Code pour en savoir plus !



Pilier 1 : Réparer le gène maternel

Remplacement du gène UBE3A manquant ou non fonctionnel dans les neurones des personnes porteuses du SA

Programmes en cours :

AAV

Virus avec gène adénoassocié thérapie (AAV-GT)

Fait in-vivo ; délivrer une copie saine du gène UBE3A manquant ou non fonctionnel en utilisant un véhicule viral appelé virus adénoassocié pour transporter le gène directement dans les cellules du cerveau, appelées neurones. L'AAV est la voiture qui conduit ; le gène UBE3A est sa cargaison.

HSC

Thérapie génique par cellules souches hématopoïétiques à l'aide d'un lentivirus (HSC-GT)

Fait ex-vivo ; retirer les propres cellules sanguines du patient au sein de la moelle osseuse, ajouter une version modifiée du gène

UBE3A dans ces cellules sanguines une fois qu'elles sont à l'extérieur du corps, puis les réinjecter dans le corps du patient où elles retrouvent

leur foyer permanent dans la moelle osseuse. Elles sont alors constamment présentes au sein du sang dans tout le corps et peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique et atteindre toutes les parties du cerveau.

ERT

Thérapie de remplacement enzymatique (ERT)

Remplacer la protéine UBE3A manquante dans le cerveau.

Administrée par un petit réservoir sous le cuir chevelu qui coule lentement dans le liquide qui baigne le cerveau.

Pilier 2 : Activer le gène paternel

Activation de la copie paternelle silencieuse du gène UBE3A dans les neurones

Programmes en cours :

ASO

Oligonucléotides antisens/Sphérique Acides nucléiques (ASO/SNA)

Utilise une combinaison d'ARN et d'ADN synthétiques pour se lier à l'ARN de l'UBE3A-ATS (UBE3A antisens transcription), qui est chargé de faire taire la copie paternelle du gène UBE3A dans les neurones.

CRISPR

Regroupement court régulièrement espacé avec répétitions palindromiques (CRISPR)

Se compose de deux composants, l'enzyme CAS qui peut couper ADN ou ARN (protéine associée à CRISPR) et un autre séquencer un morceau d'ARN spécifique appelé ARN guide (ARNg)

Peut reconnaître des séquences spécifiques d'ADN ou d'ARN et couper, ou le modifier. Cette technologie est souvent fournie par le biais d'un

AAV transporteur, mais la nouvelle technologie progresse pour offrir des options sans virus. Ceci est généralement livré in-vivo, directement dans le liquide entourant le cerveau, appelé le liquide céphalo-rachidien (LCR)

The letters 'ATF' are rendered in a light blue, 3D-style font with a white outline and a slight shadow effect.

Facteurs de transcription artificiels / Doigts de zinc (ATF)

Une protéine qui se lie à l'UBE3A-ATS permettant l'activation du gène paternel UBE3A.

The letters 'shRNA' are rendered in a light blue, 3D-style font with a white outline and a slight shadow effect.

ARN en épingle à cheveux courts /micro-ARN (shARN/miARN)

Morceaux d'ARN délivrés dans un virus AAV qui se lient à l'UBE3A-ATS et activent la copie paternelle silencieuse du gène UBE3A dans les neurones.

Pilier 3 : Les thérapies avalées pour traiter les symptômes

Zoom sur différentes voies moléculaires et protéines effectrices impactées par la protéine UBE3A manquante.

Ces médicaments visent généralement à améliorer la communication des neurones au niveau de la synapse (jonction entre deux neurones).

Pilier 4 : Accélérer et préparer aux essais cliniques

Souvent négligé mais extrêmement important ! Ce sont les actions qui permettent tout le travail des Piliers 1 à 3 afin d'atteindre les personnes porteuses du syndrome d'Angelman et de s'assurer que les thérapies transformatrices sont effectives.

Création de modèles animaux et de lignées cellulaires pour chaque génotype



Les laboratoires universitaires du monde entier créent des modèles animaux et des lignées cellulaires pour chaque génotype ou type du SA. Aucune science ne peut exister sans cela !

Biomarqueurs et mesures dans le cadre d'un consortium (ABOM)

Endpoints/ Biomarkers

Ce consortium pré-compétitif réunit des centaines d'individus investis dans le syndrome d'Angelman, y compris des laboratoires pharmaceutiques, des cliniciens, des équipes de recherche translationnelle, des experts et des groupes de défense de patients, afin de faire progresser les critères d'efficacité et biomarqueurs, qui sont nécessaires pour mesurer avec précision l'effet d'un médicament sur les patients dans les essais cliniques.

Le registre mondial sur le syndrome d'Angelman (GASR)



Le GASR assiste l'industrie pharmaceutique à comprendre la portée de la maladie sur la base des données fournies par ceux qui connaissent le mieux les patients : les aidants.

Étude d'histoire naturelle

Cette base de données déclarées par les cliniciens, qui dure depuis 16 ans et comprend maintenant plus de 500 patients, a été primordiale pour aider à concevoir des essais cliniques et comprendre comment les patients sont évalués suivant différentes mesures. Ce projet a été financé par le NIH, la FDA et maintenant avec la collaboration de l'équipe ABOM.

FAST Search & Rescue



Ce programme lancé début 2022 doit rapidement en tant qu'initiative collaborative viser à amener la communauté mondiale à identifier chaque individu dans le monde porteur du syndrome d'Angelman. Ce programme est soutenu par plus d'une dizaine de cliniciens et chercheurs y compris des généticiens, des neurologues, des experts en gestion de données, des cliniciens, et des organisations / associations sur le syndrome d'Angelman.

Dépistage néonatal



Dépistage de chaque bébé au sein d'une population nous donnera la véritable incidence, taux de SA, ce qui aide les entreprises pharmaceutiques à estimer combien d'individus pourrait potentiellement bénéficier de traitements en cours de développement. À l'avenir, les bébés dépistés pour le SA à la naissance pourraient se voir administrés des thérapies approuvées immédiatement, éventuellement avant l'apparition des symptômes, tout en encourageant encore plus de laboratoires à travailler dur sur des options thérapeutiques sur le SA.

RUSH F.A.S.T. Centre mondial de recherche translationnelle



Le siège mondial de la formation des chercheurs sur la façon de mener des essais cliniques pour les troubles neurogénétiques et de délivrer des thérapies qui nécessiteront une administration, des méthodes et des soins spécialisés.

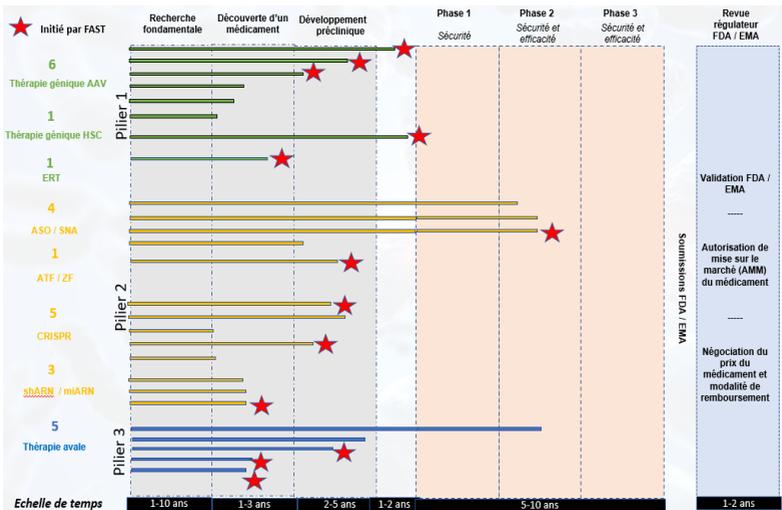
Cette feuille de route vers une cure 2.0 a été conçue par Dr Allyson Berent, directrice scientifique de FAST.

- Mère de trois filles, dont l'une, Quincy, vit avec le syndrome d'Angelman*
-

La recherche sur le SA

FAST joue le rôle d'un **catalyseur** en investissant dans des programmes de recherche, par exemple avec la création en 2017 d'une société de biotechnologie *GeneTx* qui est la première à tester en essai clinique un oligonucléotide antisens ou encore avec la création de *Transformtx* en 2022.

De plus en plus d'acteurs intègrent maintenant cet écosystème de recherche, comptant aujourd'hui plus de 25 programmes sur le syndrome dont quatre sont en essais cliniques à fin 2022.



Le développement d'un médicament passe par différentes phases allant de la recherche fondamentale jusqu'à sa commercialisation. Si vous voulez en savoir plus sur les essais sur l'homme, nous vous invitons à consulter le lien suivant : <https://www.fastfrance.org/pour-famille/#EssaiClinique>

FAST France



- FAST, créé en 2008 aux Etats-Unis dans le but de ***soigner le syndrome d'Angelman***, est aujourd'hui présente en Australie, au Canada, au Royaume-Uni, en Italie, en Espagne, en Amérique Latine, et depuis 2020 en France.
- FAST France est une association française à but non lucratif créée par des parents bénévoles dont les enfants sont porteurs du syndrome d'Angelman.
- FAST France a signé une convention avec FAST USA et partage les mêmes valeurs.

Les missions spécifiques de FAST France sont les suivantes :

1- Communiquer en français

Une très grande partie de la recherche est en langue anglaise. L'objectif est de mettre à disposition des familles et soignants une information en français sur les recherches en cours. Vous pouvez retrouver FAST France à travers :

- ✓ Son site Web : www.fastfrance.org
- ✓ Sa page Facebook : <https://www.facebook.com/FASTFrance.org>
- ✓ Sa chaîne YouTube avec de nombreuses vidéos



2- Fédérer les acteurs scientifiques, praticiens, laboratoires pharmaceutiques et de biotechnologies, organismes institutionnels pour que des essais cliniques puissent avoir lieu sur le territoire français. Cela nécessite un certain nombre de prérequis et un travail important :

- ✓ Repérer et intéresser des centres hospitaliers en mesure de mettre en œuvre des thérapies innovantes,
- ✓ Convaincre les laboratoires et/ou biotechnologies de notre capacité à réaliser des protocoles d'essais cliniques plus ou moins complexes,
- ✓ Travailler en amont aussi sur les traductions en français des échelles ou des protocoles.



3- Mobiliser des financements privés et publics afin de faire progresser les recherches en cours et permettre le lancement de programmes à hauteur des besoins. Vous pouvez donner à travers le site Web et les dons sont défiscalisés à hauteur de 66%.

<https://www.fastfrance.org/don-recherche-syndrome-d-angelman-fast-france/>



Subvention ClinicalTrialSA2023

FAST France est heureux d'annoncer le dispositif d'aide financière «ClinicalTrialSA2023» pour l'année 2023 afin d'accompagner les familles dans les essais cliniques pour la prise en charge de dépenses supplémentaires non couvertes par les laboratoire. Pour ce faire, nous vous invitons à remplir et envoyer le document suivant :

<https://www.fastfrance.org/subvention-clinical-trial-2023/>

