12 – Diverses informations BBS Décembre 2009/ Miscellaneous information BBS December 2009

**a) Le Syndrome de Joubert** est une ciliopathie (tout comme le BBS). Sa transmission était considérée comme autosomique récessive, mais des chercheurs (Coene et coll.) ont trouvé un cas de transmission liée à l’X, dans une mutation du gène OFD1, qui code une protéine importante pour la fonction ciliaire. Résumé en anglais :

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19800048?dopt=Abstract>

Le BBS était aussi considéré comme à transmission autosomique récessive, mais ce schéma a aussi été remis en cause dans un certain pourcentage de cas.

**a) Joubert Syndrome** is a ciliopathy, as BBS. Its was considered as an autosomal recessive inheritance pattern. Coene et al. have found an X-linked recessive inheritance pattern : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19800048?dopt=Abstract>

It involves a mutation of OFD1 gene which codes a protein paramount to ciliary function.

BBS was also traditionally classified as autosomal recessive, but that scheme is being questioned in a certain percentage of cases.

***b) Thérapie génique réussie chez des primates adultes***

*(in : Nature ; 461(7265):784-7 ; octobre 2009)*

 [**Mancuso et coll.**](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=19759534) montrent que l’injection sous rétinienne d’un virus contenant le gène manquant des photorécepteurs a permis de restaurer la vision trichromatique de singes écureuils adultes. Ils contredisent ainsi l’idée selon laquelle les maladies congénitales de la vision ne peuvent être soignées chez l’adulte.

***b) Gene therapy for red-green colour blindness in adult primates.***

[Mancuso K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Mancuso%20K%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstract), [Hauswirth WW](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Hauswirth%20WW%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstract), [Li Q](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Li%20Q%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstract), [Connor TB](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Connor%20TB%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstract), [Kuchenbecker JA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Kuchenbecker%20JA%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstract), [Mauck MC](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Mauck%20MC%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstract), [Neitz J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Neitz%20J%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstract), [Neitz M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Neitz%20M%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstract).

Department of Ophthalmology, Box 356485, University of Washington, 1959 North East Pacific Street, Seattle, Washington 98195, USA.

Comment in: [Nature. 2009 Oct 8;461(7265):737-9.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19812661?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstract)

Red-green colour blindness, which results from the absence of either the long- (L) or the middle- (M) wavelength-sensitive visual photopigments, is the most common single locus genetic disorder. Here we explore the possibility of curing colour blindness using gene therapy in experiments on adult monkeys that had been colour blind since birth. A third type of cone pigment was added to dichromatic retinas, providing the receptoral basis for trichromatic colour vision. This opened a new avenue to explore the requirements for establishing the neural circuits for a new dimension of colour sensation. Classic visual deprivation experiments have led to the expectation that neural connections established during development would not appropriately process an input that was not present from birth. Therefore, it was believed that the treatment of congenital vision disorders would be ineffective unless administered to the very young. However, here we show that the addition of a third opsin in adult red-green colour-deficient primates was sufficient to produce trichromatic colour vision behaviour. Thus, trichromacy can arise from a single addition of a third cone class and it does not require an early developmental process. This provides a positive outlook for the potential of gene therapy to cure adult vision disorders.

**c) Amaurose congénitale de Leber: succès d’un essai de thérapie génétique chez 12 patients**

L’amaurose congénitale de Leber est une dystrophie et/ou une dysplasie rétinienne congénitale précoce. Elle constitue l’une des principales causes de cécité chez l’enfant puisqu’elle est retrouvée chez environ 10 à 20% des enfants aveugles. C’est une maladie héréditaire transmise sur le mode autosomique récessif chez la plupart des patients mais quelques cas d’hérédité autosomique dominante ont été rapportés. [**Maguire et coll.**](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=19854499) ont mené un essai de thérapie génique chez 12 patients dont la maladie est causée par des mutations du gène RPE65, qui code une protéine indispensable au bon fonctionnement des photorécepteurs de la rétine. Ils ont évalué, avec un suivi de deux ans, les améliorations subjectives et objectives de la vision induites par une injection, dans l’œil le plus atteint de chaque patient, d’un vecteur viral contenant le gène RPE65. Devant la sécurité, l’efficacité (particulièrement spectaculaire chez les enfants) et la stabilité du traitement, les auteurs proposent que la thérapie génique soit envisagée pour le traitement d’autres causes d’amaurose congénitale de Leber, ainsi que pour d’autres maladies génétiques de la rétine.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19854499?dopt=Abstract>

**c) Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial.**

Summary in English, see link above.

**d) Les cellules souches qui pourraient sauver la vue**

Voici le lien vers l’article (en anglais) montrant les perspectives aux USA et au Royaume uni :

<http://www.nature.com/stemcells/2009/0906/090611/full/stemcells.2009.82.html>

L’œil ayant une frontière bien séparée avec le reste du corps serait un bon candidat pour les essais de thérapie à base de cellules souches. Des essais humains seraient programmés à partir de 2011.

**d) The cell that might save sight**

See : <http://www.nature.com/stemcells/2009/0906/090611/full/stemcells.2009.82.html>

Stem-cell therapy could start with the eyes, as it is sealed off from the immune system, shielded by the tightly linked epithelial cells of the blood–retina barrier. So even if the transplanted tissues are not an exact match for the patient, immunosuppressants might not be necessary to prevent rejection. But should anything go awry, doctors could remove the offending cells, or even take out the eye. Human trials from 2011 onwards.