20 – Informations BBS Août 2010. Résumé par F.Lestel d’articles parus sur Internet

**1) Le point sur les essais de thérapie génique pour les rétinopathies.**

Rappel historique :

Depuis près de 10 ans, les essais de thérapie génique contre l’Amaurose Congénitale de Leber (LCA) ont montré leur efficacité sur des chiens Briards.

Les essais sur des humains pour la même pathologie ont démarré en 2007 aux USA et au Royaume Uni. Le congrès 2009 de l’association britannique Bardet-Biedl à Northampton a fait un point clair sur le sujet, et les retours à ce jour (3 ans de recul) sont positifs, car l’œil étant une structure fermée, les virus porteurs du gène corrigé y restent confinés.

La France ayant à son tour réussi les essais sur les chiens, a décidé aussi de se lancer dans les essais humains, mais a malheureusement une législation ne permettant pas une mise en place aussi rapide qu’aux USA et au Royaume Uni.

Lancé en 2009 par Généthon et co-piloté par José-Alain Sahel (Institut de la Vison, Paris),

Fabienne Rolling (Nantes) et Laurence Tiennot-Herment (Généthon/Association Française

contre les Myopathies), le **Réseau Thérapie Génique Oculaire** a pour objectif d’accélérer la mise en place, dans les cinq ans à venir, d’essais de thérapie génique pour les maladies génétiques oculaires. Il rassemble les équipes porteuses de projets, les représentants des centres de référence des maladies de l’oeil et les experts en thérapie génique du laboratoire Généthon.

Une dizaine de projets cliniques pour différentes maladies génétiques de l’oeil (dont l’Amaurose Congénitale de Leber, la Neuropathie Optique de Leber, le Syndrome de Wolfram, le syndrome de Bardet-Biedl et d’autres dystrophies de la rétine…) sont aujourd’hui identifiés par le réseau.

Une interview de plusieurs docteurs, dont les professeurs Sahel et Dollfus est disponible sous :

<http://www.genethon.fr/index.php?id=368>

Un centre beaucoup plus grand (Généthon BioProd, 5000 m²) va ouvrir sur la Génopole d’Evry, puis démarrer la bioproduction mi 2011. Cela lui donnera les capacités nécessaires à la production de vecteurs de thérapie génique (AAV) pour les essais cliniques de phase II.

**2) le Point sur les ciliopathies**

Beaucoup de pathologies traditionnellement étiquetées sous des noms différents révèlent maintenant des gènes communs. On les regroupe sous le nom de ciliopathies. Et les modèles génétiques de ces pathologies que l’on considérait comme monogéniques basculent de plus en plus vers des modèles oligogéniques (modèles complexes où plusieurs gènes interagissent).

Des sites Internet ou associations ont été créés aux USA et au Royaume Uni, et ils ne cessent de s’enrichir, car cette notion de ciliopathies regroupant plusieurs familles de pathologies est assez récente.

Ont été publiés récemment :

* le gène TMEM216, commun aux Syndromes de Joubert (JS) et de Meckel (MKS) :
*Nature Genetics ; 42(7):619-25 ; Juillet 2010*
* [Ebermann et coll.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=20440071) suggèrent ainsi que le syndrome d’Usher soit désormais considéré comme une maladie oligogénique. Des analyses sur un modèle cellulaire ou chez le poisson-zèbre ont montré que la protéine PDZD7 est localisée à la base des structures ciliaires, et qu’elle interagit avec USH2A et USH2C, modifiant la sévérité du phénotype rétinien. *Journal of Clinical Investigation ; 120(6):1812-23 ; 1er juin 2010*
* Parmi les 14 gènes connus à ce jour du BBS (Syndrome de Bardet-Biedl), les *BBS6/10/12* codent pour des protéines de la superfamille des chaperonnes de type II, supposées favoriser l’assemblage d’un complexe impliqué dans la ciliogenèse. [Billingsley et coll.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=20472660) ont montré que les phénotypes causés recouvrent en partie ceux des syndromes MKKS (McKusick-Kaufmann Syndrome) ou Alström, dans le cas des mutations de *BBS10/12* et *BBS6/10/12*, respectivement. Certains phénotypes du syndrome d’Alström ont aussi été associés au SBB dans le cas de mutations des gènes *BBS1/2/7/9*. Les auteurs suggèrent que les critères de diagnostic et les protocoles d’investigation soient révisés, à la lumière, notamment, des similarités cliniques et génétiques entre ciliopathies associées aux gènes BBS.

*Journal of Medical Genetics ; 47(7):453-63 ; Juillet 2010*