**26 – Informations BBS Février 2011. Résumé par F.Lestel d’articles parus sur Internet**

**1)** **Conférence BBS 2011**

Comme chaque année, une conférence aura lieu à Northampton, UK (100 Km au Nord-Ouest de Londres). La date retenue est le Samedi 16 Avril 2010. La langue officielle est bien sûr l’anglais, je n’ai pas l’agenda exact, mais il très intéressant car les orateurs seront entre autres Phil Beales, Nicholas Katsanis et Hélène Dollfus. J’y serai et vous raconterai !

2) Conférence DeViNT 2010

Comme chaque année, la conférence DeViNT (Déficients Visuels & Nouvelles Technologies) aura lieu à Sophia-Antipolis (Alpes Maritimes), et fera le point sur les nouvelles technologies appliquées aux aveugles ou déficients visuels. La date est le jeudi 26 Mai 2011, la langue est le français, mais il y aura sans doute des intervenants en anglais avec traduction simultanée en français.

Comme c’est à 10 km de chez moi, je peux héberger des gens (en nombre limité !). Me faire signe si vous êtes intéressés.

Un site Internet va bientôt être ouvert pour les renseignements et le programme. Je vous le communiquerai au prochain infomail.

Je suis un des deux co-présidents de l’organisation cette année.

3) Conférence « rare disease day »

Elle aura lieu comme chaque année le 28 Février, à Bruxelles. La langue est l’anglais. Renseignements sur :

http://img.rarediseaseday.org/RDD\_2011/downloads/info%20pack.pdf

**4) Mise à jour de la base de données BBS**

Le site américain <http://www.genetests.com/> a mis a jour son article descriptif sur le BBS, écrit entres autres par Phil Beales. Ceux qui lisent l’anglais peuvent avoir les détails sur :

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1363/>

Pas de gros changements, si ce n’est plus de précisions sur les mutations des 14 gènes connus à ce jour (sans compter les gènes d’autres ciliopathies pouvant aussi exister dans le BBS).

**5) Nouvelle thérapie génique pour les Rétinites Pigmentaires**

Article complet en français sur : <http://www.fondationdefrance.org/Nos-Actions/Developper-la-connaissance/Recherche/Recherche-sur-les-maladies-majeures/Maladies-de-l-oeil/L-art-d-amener-a-la-retine-de-l-oeil-un-gene-protecteur>

L’ensemble des résultats des études menées jusqu’à aujourd’hui permet d’envisager le traitement des rétinites pigmentaires par **transfert de gènes**. Mais dans ces maladies, un grand nombre de gènes sont altérés : le remplacement de chacun d’entre eux est pratiquement impossible. Une autre stratégie, consistant à chercher à protéger l’ensemble des cellules photoréceptrices, a le vent en poupe.

# Projet : Stéphanie Philippe et l’équipe du *Laboratoire de génétique moléculaire de la neurotransmission et des processus neurodégénératifs* ont pris le parti de se focaliser sur un facteur trophique, une protéine qui stimule la croissance et la survie des cellules nerveuses. Le « *Glial Derived Neurotrophic Factor* » (GDNF) est sécrété par l’épithélium pigmentaire, la couche supérieure de la rétine. Non seulement il est possible de le produire par génie génétique, mais ce facteur trophique a déjà montré son efficacité lors de recherches sur des animaux atteints de dégénérescence rétinienne. Pour l’« amener » aux cellules de l’épithélium pigmentaire, on utilise des dérivés de virus. Mais ces ‘vecteurs’ peuvent pénétrer dans le génome de la cellule et provoquer une mutation. Ce risque, même infime, représente le dernier obstacle à surmonter pour pouvoir utiliser le transfert de gènes pour traiter des maladies de la rétine. Stéphanie Philippe a donc cherché à développer une nouvelle génération de vecteurs et à tester la stabilité et l’efficacité du gène transféré.

**6) Thérapie génique - Amaurose congénitale de Leber : injection sous-rétinienne et séquentielle du vecteur dans les deux yeux chez le chien** L’amaurose congénitale de Leber de type II est causée par une mutation du gène RPE65, et la thérapie génique est une stratégie développée depuis de nombreuses années pour cette maladie. Des essais cliniques ont été menés avec un succès encourageant chez des patients, dont seulement un œil a été traité. Une limitation récurrente pour ce type d’approche thérapeutique est la réaction immunitaire développée par le patient contre le vecteur utilisé ; dans cette étude, [Annear et coll.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=20703309) ont montré sur un modèle canin que l’injection du vecteur dans les deux yeux – avec 85 à 180 jours de décalage avant le traitement du second œil – permet bien une transduction efficace du gène RPE65 sauvage dans les deux yeux. La réponse immunitaire par anticorps neutralisants détectée chez les chiens n’a apparemment pas affecté l’efficacité de transduction et les électrorétinogrammes obtenus après le traitement de chacun des deux yeux, et témoignant d’un rétablissement de la fonction rétinienne, ne montrent pas de différence notable. Ces résultats ouvrent la voie pour des essais cliniques dont l’objectif serait de traiter les deux yeux chez des patients.

**26 – Information BBS February 2011. Summary by F.Lestel of topics published on Internet**

**1)** **Conference BBS 2010**

As each year, the conference will take place in Northampton, UK, (about 60 miles North-West of London) on Saturday 16 April 2010. Language is of course English. I don’t have the programme yet, but speakers will be at least Nicholas Katsanis, Phil Beales, and Hélène Dollfus .

I’ll be there this year, and I will tell you the highlights.

2) DEVINT Meeting 2010

As each year, the DEViNT conference will take place in Sophia-Antipolis (French Silicon Valley). The venue is located in the South East of France, in-between Cannes and Nice.

DeViNT is a French acronym which means « New Technologies for Visually Impaired ». The date is Thursday 26 May 2010, the language is French, with some English speakers with real time translation.

As it is 10 km away from me, I can accommodate people home (limited number !). Please ask if interested.

A dedicated website will be open to provide information and programme in both French & English. I will be one of the two co-presidents of that event.

3) Conference « rare disease day »

It will take place as every year on 28FEB 2011, in Brussels. Language is English. Information on : http://img.rarediseaseday.org/RDD\_2011/downloads/info%20pack.pdf

**4) update of BBS database**

The US website <http://www.genetests.com/> has updated its description of BBS, one of the authors of this article being Phil Beales. All details in English on :

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1363/>

No big change except updates of mutations of the already known 14 genes (plus genes of other ciliopathies that may also exist for BBS).

**5) New approach of gene therapy for Retinitis Pigmentosa**

Most of the experiments made to date were about modifying a gene in the retina using a vector (AAV), and that was pretty successful for the gene RPE65 in the LCA (Leber Congenital Amaurosis). But in most RP’s, the affected genes are multiple. A new approach is to use **« *Glial Derived Neurotrophic Factor* » (GDNF)** also injected via an AAV, to try to provide a global protection rather than modifying all affected genes.

# 6) Gene therapy in the second eye of RPE65-deficient dogs improves retinal function.

[Annear MJ](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Annear%20MJ%22%5BAuthor%5D), [Bartoe JT](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Bartoe%20JT%22%5BAuthor%5D), [Barker SE](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Barker%20SE%22%5BAuthor%5D), [Smith AJ](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Smith%20AJ%22%5BAuthor%5D), [Curran PG](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Curran%20PG%22%5BAuthor%5D), [Bainbridge JW](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Bainbridge%20JW%22%5BAuthor%5D), [Ali RR](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Ali%20RR%22%5BAuthor%5D), [Petersen-Jones SM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Petersen-Jones%20SM%22%5BAuthor%5D). Department of Small Animal Clinical Sciences, Michigan State University, East Lansing, MI 48824, USA.

### Abstract

The purpose of this study was to evaluate whether immune responses interfered with gene therapy rescue using subretinally delivered recombinant adeno-associated viral vector serotype 2 carrying the RPE65 cDNA gene driven by the human RPE65 promoter (rAAV2.hRPE65p.hRPE65) in the second eye of RPE65-/- dogs that had previously been treated in a similar manner in the other eye. Bilateral subretinal injection was performed in nine dogs with the second eye treated 85-180 days after the first. Electroretinography (ERG) and vision testing showed rescue in 16 of 18 treated eyes, with no significant difference between first and second treated eyes. A serum neutralizing antibody (NAb) response to rAAV2 was detected in all treated animals, but this did not prevent or reduce the effectiveness of rescue in the second treated eye. We conclude that successful rescue using subretinal rAAV2.hRPE65p.hRPE65 gene therapy in the second eye is not precluded by prior gene therapy in the contralateral eye of the RPE65-/- dog. This finding has important implications for the treatment of human LCA type II patients.