**67. Informations BBS Juillet 2018.Résumé par F.Lestel d’articles parus sur Internet ou dans la presse**

*Comme toujours, sous réserve d’éventuelles erreurs de l’article originel ou de la traduction.*

Cet article est composé des notes médicalesde la conférence BBS des 30 Juin/1erJuillet 2018 à Salt Lake City, UTAH, USA, par Francis Lestel. **Il s’agit d’uneVERSION PRELIMINAIRE,** vérifiée par seulement deux personnes. La version officielle finalepourrait varier.

RegistreClinique : (Clinical Registry Investigating Bardet-Biedl Syndrome -CRIBBS-), par Bob Haws (Marshfield clinic, Wisconsin, USA).

Il y avait 100 personnesenregistréesdans la base de données CRIBBS en 2014; 200 en 2015; actuellementenviron 400 en 2018. BBS1 et BBS10 sont les gènes les plus communsdans le registre; 20% des gens enregistrésn’ont pas obtenu dediagnostic génétique.

Un parent qui souhaite donnerun reinà transplanterà son enfant BBS prend le risque, en tant que porteur de la mutation génétique BBS, d’un problème sur le rein restant. Environ 10% de la population BBS aura besoin d’unegreffe de rein.

Une personne sur60 avec le BBS a unsitusinversus, un problème qui peut mener à avoir des organes mal placés, ou placés dans une symétrieinverse gauche-droite. C’estprobablement lié à un dysfonctionnement des cils, car ils sont responsables de la signalisation aux cellules en début de développement pour dire au corps quand il faut rompre la symétrie gauche-droite.

Comme conseil général, les personnes atteintes de BBS devraient boire plus d'eau que la moyenne, et éviter les médicaments comme les AINS pour éviter de stresser les reins. Tout ce qui est bon pour la santé rénale est encore plus important pour les personnes atteintes du BBS; tout ce qui stresse les reins est encore plus important pour les personnes atteintes de BBS.

Surveillance du sommeil, par Jeremy Pomeroy (cliniqueMarshfield, Wisconsin, USA).

Cette présentation a montré les résultats d'une étude impliquant plus de 100 (jusqu'à présent)individus BBS: un accéléromètre 3D porté au poignet a enregistré les mouvements et l'activité physique des patients. Les comportements pendant le sommeil (durée, nombre d'éveils, efficacité du sommeil) ont été enregistrés pendant 12 jours. Quelques cas rares ont montré des modèles de sommeil au-dessus de la moyenne, mais la majorité des personnes avec le BBS ne dorment pas bien.

Les personnes atteintes de BBS ont-elles un sommeil de mauvaise qualité ou ont-elles besoin de plus de sommeil? Les résultats n'étaient pas évidents.

En outre, certaines convulsions ont été filmées pendant la nuit. Les données du CRIBBS ont déjà montré que les personnes atteintes de BBS ont des taux de convulsions plus élevés que la population générale.

Une nouvelle étude est sur le point de commencer au sujet de l'exercice et de l'activité physique pour gérer le poids.

Contrôle de la faim dans le BBS. Fred Fiedorek (RhythmPhamaceuticals).

Il existe plusieurs maladies génétiques rares qui causent l'obésité et qui peuvent résulter de la perturbation de la voie du récepteur de la mélanocortine 4 (MC4R) dans l'hypothalamus. Cependant, ceux-ci peuvent être causés par des mutations dans plusieurs gènes différents : <http://geneticobesity.com>

Le peptide setmelanotide active le récepteur MC4R. LeSetmelanotide a été injecté quotidiennement par voie sous-cutanée pendant un essai de phase II. En général, les essais de phase I + II + III durent un total de 6-7 ans avant de soumettre à la FDA (Food & Drug Administration) pour approbation, qui dure à son tour environ 1-2 ans.

Les essais de phase III sur le Setmelanotide commenceront vers la fin de 2018 et incluront les personnes atteintes du BBS aux États-Unis, âgées de 12 ans et plus; Rhythm espère également pouvoir inclure des enfants BBS de 6 ans et plus.

Le setmélanotide était généralement bien toléré. Le seul effet secondaire évident chez les individus BBS était l'augmentation de la pigmentation de la peau dans tout le corps. La perte de poids était d'environ 10%, bien que variable selon les individus. Quatre des cinq personnes ont eu une perte de poids importante, le 5e ayant eu un poids constant. Tous les patients ont mentionné une réduction de leur faim.

Gènes BBS et Protéines, par Erica Davis (Duke University, Durham, North Carolina, USA)

Les cils sont présents dans presque tous les types de cellules du corps, et peuvent être divisés en catégories motiles (exemples: poumons, spermatozoïdes) ou non motiles (exemples: rétine, oreille, rein, etc.).

La plupart des mutations BBS sont uniques à chaque famille, sauf pour la M390R (BBS1) et la C91fs\* 95 (BBS10). Plus de 450 mutations différentes de gènes BBS ont été trouvées jusqu'à présent.

Il est parfois difficile de savoir lesquels causent la maladie (variantes de signification inconnue).

Aujourd'hui, un total de 23 gènes BBS ont été publiés, représentant 80% des individus BBS. 20% des familles n'ont pas encore trouvé leur gène affecté. Pour la rétinite pigmentaire (RP isolée et syndromes impliquant RP), ~ 270 gènes ont été découverts jusqu'à présent.

La plupart des variants impliquent la mutation d'une seule lettre dans le gène BBS, cependant, 17% des personnes atteintes de BBS ont des variantes de nombre de copies. Ce sont des délétions ou des duplications de grandes parties de la séquence du gène qui altèrent la fonction des gènes.

Aspects oligogéniques: une étude a montré que plus de 50% des personnes atteintes de BBS présentent une variation génétique de 1 à 4 gènes BBS en plus du gène causal primaire. Les frères et sœurs peuvent également être porteurs de variation dans des gènes supplémentaires.

Environ 1000 protéines sont nécessaires pour construire et entretenir les cils, et le nombre de publications sur les cils continue de croître rapidement.

Les animaux de laboratoire sont utilisés pour étudier le BBS, et d’importantes considérations incluent la similarité génomique et le coût. Comparaison des similitudes génomiques humaines et animales: souris 80%, poisson zèbre 70%, mouche des fruits 61%, ver nématode 43%. Le coût journalier d’une souris est plus de 20 fois plus élevé qu'un poisson zèbre.

Les cellules reçoivent des messages de l'environnement leur disant comment se comporter. Les cellules sans protéines BBS sont incapables de transmettre les messages correctement.

Une erreur de voie de signalisation (mauvaise transmission du message) conduit (par exemple) à une polydactylie.

Le protéasome dégrade les protéines au cours de différentes conditions cellulaires - en recyclant ces protéines - et a été lié à des fonctions de signalisation des cils et des cellules.

Les protéines BBS interagissent avec un grand nombre de protéines ciliaires, ce qui peut expliquer les différences de phénotype chez les personnes atteintes de BBS.

Différentes protéines sont impliquées dans différentes zones de cils, avec des rôles différents.

Les chaperonines (BBS 6, 10, 12) se replient et/ou déplacent les protéines dans la forme ou la zone correcte de la cellule.

Les protéines qui composent le BBSome sont BBS 1, 2, 4, 5, 7, 8, 18. Le BBSome transporte des paquets de protéines (comme les camionnettes UPS ou FedEx ou les wagons).

Les gènes BBS impliqués dans l'IFT (Intraflagellar Transport) sont comme le«train» qui amène les wagons UPS.

Le BBSome:à quoi ça ressemble, qu'est-ce que ça fait et pourquoi ça compte. Max Nachury (University of California, San Francisco)

Les voies de signalisation fonctionnent dans les deux sens (de l'extérieur de la cellule vers l'intérieur et inversement).

Le cil primaire est utilisé pour faire circuler les protéines dans les cils et vers la pointe, et aussi au-delà de la pointe et vers la cellule (dans les deux directions). Le mouvement de ces protéines peut être vu dans les cils de souris si nous rendons la protéine fluorescente et l'observons sous un microscope spécialisé.

Des travaux récents ont montré que le BBSome est le mécanisme moléculaire qui permet l'élimination d'autres protéines des cils. Pour ce faire, le BBSome doit avoir une forme très particulière - une forme qui change, un peu comme une clé tournante. Dans diverses mutations BBS, le BBSome n'a pas la bonne forme et donc sa capacité à transporter des protéines à travers la membrane ciliaire est altérée.

138 protéines s'accumulent dans le segment externe des photorécepteurs si le BBSome ne fonctionne pas correctement, ce qui est connu d’après des études de souris mutées. On ne sait pas si c'est l'accumulation de déchets, la présence de protéines toxiques, ou un autre mécanisme qui endommage les photorécepteurs et provoque leur dégénérescence.

BBS1 M390R est une mutation faux-sens, ce qui signifie que l'un des blocs de construction de la protéine (acide aminé) a été échangé contre un acide aminé différent.

Dans le BBS, la longueur des cils peut être différente de la normale mais dépend du type de cellule, nous ne connaissons pas l'explication.

Sommeil et aspects neurologiques, par le Dr Murali (CliniqueMarshfield, Wisconsin, USA).

L'année dernière, une étude a été réalisée sur 53 individus avec BBS, 20 avaient des problèmes respiratoires. Un tiers avait une apnée du sommeil, ce qui est légèrement inférieur à l'incidence dans la population normale.

Les muscles chez les personnes atteintes de BBS ont un tonus plus faible, donc une explication pour les problèmes respiratoires est que le canal respiratoire (gorge) est rétréci pendant la nuit et entraîne l'apnée du sommeil. Les amygdales et les végétations pourraient être enlevées pour agrandir le canal.

Si nous traitons l'apnée du sommeil, le QI de l'enfant pourrait s'améliorer et l'agressivité diminuer.

Tous les moyens pour ouvrir le canal respiratoire étroit sont les bienvenus. La Mélatonine ou le Montelukast pourrait aider les personnes BBS à améliorer leur sommeil.

Les convulsions ont également été surveillées dans le BBS, 97% sont courtes (similaires à l'épilepsie), tandis que 3% ont des effets à long terme (par exemple, incapable de se déshabiller). L'incidence des crises était plus importante que ce qui est rapporté dans la population normale.

Ying Hsu (Laboratoire de Val Sheffield, Iowa, USA)

Val Sheffield a identifié les gènes causaux BBS1, 3, 4, 9, et a démontré que les chaperonines BBS6, 10, 12 sont un complexe et ont un rôle dans les cils.

Les photorécepteurs ont un cil représentant 40% du volume de la cellule, au lieu de <1% du volume que le cil occupe dans d'autres types de cellules.

Le BBSome est nécessaire pour la formation du segment externe des photorécepteurs.

Plus de 100 protéines du segment non externe ont été trouvées dans le segment externe si le BBSome ne fonctionne pas correctement, probablement parce que les protéines ne sont pas transportées correctement.

Une expérience a été réalisée chez des souris pour inhiber le BBSome (en mutant au moins un des gènes BBSome), puis après quelques mois, il a été réactivé en utilisant la thérapie génique. Le résultat est que le segment externe nouvellement créé semble être correct. Ensuite, la fonction visuelle a été évaluée à nouveau par ERG.

Une question importante restante est de savoir jusqu’à quel stade du processus de dégénérescence nous pouvons restaurer la fonction?

Des tests ont été effectués chez des souris mutantes BBS8 avec 25%, 50% et 75% de cellules photoréceptrices restantes. Lorsqu'elle est traitée à 50%, la vision semble restaurée, même 8 mois après le traitement de thérapie génique.

La mort complète des photorécepteurs ne peut pas être sauvée par la thérapie génique, mais cette étude a montré que de nouveaux segments externes peuvent être créés chez la souris lorsqu'il reste 50% de cellules photoréceptrices.

Il y a eu des tentatives pour transplanter des précurseurs de photorécepteurs lorsque les photorécepteurs étaient complètement disparus. Les précurseurs ont été générés à partir des propres cellules cutanées de l’animal qui ont été transformées en cellules souches (iPSC). La mutation du gène a été corrigée, transformée en cellules photoréceptrices, puis les cellules se sont multipliées. Si la dégénérescence est trop avancée, un échafaudage est nécessaire pour permettre aux précurseurs de trouver leur chemin vers les photorécepteurs. Il reste à établir combien de cellules-souches peuvent atteindre le segment interne survivant pour se connecter (d'abord par modèle animal, puis plus tard sur les humains).

Les plans du laboratoire sont de réduire le coût des thérapies et de les appliquer aux maladies rares.

Point sur la recherche pour la Vision (parVidéoconférence) : Dr Jacque Duncan, University of California-San Francisco + Steve Rose, Directeur Scientifique, FoundationFightingBlindness

Il a été démontré que la thérapie génique fonctionne efficacement tant que la dégénérescence n'est pas trop avancée. Pour une forte dégénérescence, les cellules souches devront être utilisées. Au moins 50 essais de thérapie génique visuelle sont en cours (LCA, Usher, ...). Nous prévoyons que des essais de thérapie génique seront également appliqués au BBS. Tous les gènes ne peuvent pas être corrigés en raison de leur taille ou de leurs propriétés moléculaires, mais de nombreux gènes sont possibles. Des thérapies pour la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) peuvent également être envisagées.

L'utilisation d'une rétine artificielle a été discutée: peut-on s'attendre aux mêmes progrès technologiques que pour les ordinateurs? Argus II travaille actuellement avec 60 pixels. On envisage aussi de relier une caméra directement vers le cerveau, mais comment cela fonctionnera-t-il? Les tests effectués par la DARPA ont implanté un 3ème bras aux primates, et le cerveau peut le faire bouger ! Ceci est une preuve de principe que le cerveau peut faire des connexions que nous sous-estimons.

Question: Le BBS a une faible prévalence, alors les laboratoires et les entreprises vont-ils investir de l'argent pour développer des produits thérapeutiques? Réponse: La prévalence du BBS est supérieure à la prévalence du RPE65 (un gène LCA pour lequel une thérapie génique a été récemment approuvée par la FDA). Cependant, c'est l'organisation de la communauté qui sera cruciale pour convaincre les chercheurs et les sociétés pharmaceutiques d'investir.

La complexité de la génétique simple. Téléconférence avec NicoKatsanis (Duke University, Durham, North Carolina, USA)

Depuisla découverte du premier gène BBS il y a 17 ans, nous connaissons 25 gènes (23 publiés, et quelques-uns non publiés). Il sera difficile d'obtenir des preuves pour les gènes BBS restants, car ils seront dans des familles uniques. Alternativement, nous pouvons soutenir ces résultats en mutant des poissons zèbre et en étudiant s'ils ont des symptômes du BBS.

Le TTC21B est un gène qui cause la néphronophtise ou le syndrome de Jeune, mais pas le BBS. Lorsque le TTC21B a une mutation en plus d'une mutation causale du gène BBS, nos études chez la souris indiquent que les symptômes qui en résultent sont plus graves. Nous étudions actuellement si la mutation TTC21B en combinaison avec une mutation BBS chez la souris peut créer une polydactylie ou des problèmes rénaux sévères chez une souris BBS4.

Toutes les mutations du BBS ne sont pas un changement dans l'un des 3,2 milliards de lettres du génome (ACGT): le laboratoire de Nico a testé 800 gènes ciliaires chez 100 patients BBS et 17% ont eu des variations de nombre de copies (CNV - c.-à-d. de petites parties manquantes dans le génome).

De nombreuses mutations du gène BBS causal sont couplées à des changements d'ADN dans d'autres gènes BBS. Lorsque BBS4 est le gène causal BBS, la personne a également souvent une mutation MKKS. De même, les mutations de BBS10 coexistent souvent avec une mutation de BBS5.

Nos études du poisson zèbre indiquent que lorsqu'il y a perte simultanée de deux protéines BBS, le résultat est pire qu'avec un seul gène. Les mutations dans le complexe BBSome en plus du complexe Chaperonine semblent avoir un effet plus sévère que deux mutations dans le complexe BBSome.

Par conséquent, nous passons d'une vision génocentrique à une vision modulaire de la maladie.

Le taux de perte de vision dans le BBS n'est pas prévisible en examinant des zones uniques (lettres ou mutations dans des gènes uniques) du génome. Ce n'est pas limité au BBS, les personnes qui ont plusieurs organes affectés ont souvent des mutations au-delà du gène récessif causal.

Pour identifier les thérapies, Nico a l'intention de tester une par une la délétion des gènes dans les cellules et de vérifier quelle délétion du gène va diminuer la gravité du BBS4 (incapacité à dégrader les protéines). Tous les résultats seront des cibles potentielles pour les thérapies.