**63. Informations BBS Octobre2015 à Décembre2015.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.*

1. **Conférence USA**

La Clinique de Marshfield (Wisconsin/USA) a démarré en 2014 la création d’une grande base de données sur les personnes affectées BBS. L’étude a été étendue en 2015 aux citoyens non-américains volontaires. Toute personne volontaire pour participer peut contacter "CRIBBS (SHARED)" <cribbs@mcrf.mfldclin.edu> ou Téléphone: 1-877-594-3499

Ils ont actuellement atteint 200 personnes dans le périmètre de l’étude CRIBBS, majoritairement aux USA, mais aussi partout dans le monde. De 5 mois à 65 ans, également réparti homme/femme.Mais aucune corrélation génotype/phénotype n’a été établie à ce jour.

Il y aurait plus de femmes que d’hommes atteints par une insuffisance rénale. Pourquoi ?

LaconférenceBBSFA Connecta eu lieu au Centre d’Excellence BBS de la Clinique Marshfield le 26 Septembre 2015.Voici un résumé très succinct desexposés des docteurs duCentre d’Excellence BBS, mais ceux sur le sommeil et l’obésité n’ont pas été résumés ici.

**Allèles**: les allèles délétères peuvent dans certains cas être protectifs. Quand on supprime les voies de signalisation BBS, nous créons unesérie de défauts.

Le schéma standard était: in vitro / test sur souris / essais cliniques; cela a raté dans lamajorité des cas, donc on cherche maintenant à travailler de façon inverse. Des études ont été faitessur des cellulestraitéesavec un composé à 4 élémentsqui a restauréla fonction BBS 🡺les agonistes du proteosomeaméliorent le phénotype. Le SFN (Sulforaphane, présent dans lesbrocolis) a aussi été testé et est maintenanten essai de phase III.

Une autreexpériencea montréque supprimer 29 gènesa améliorélessymptômes BBS4. Cela a aussimarché pour d’autresgènes BBS. La raison est que certains desgènesrégulentleproteosomeet donnent une amélioration significative. Le proteosome étant l’enzyme qui régulelaprotéine.

L’état actuel de la thérapie géniquepour le BBS est que certains AAV sont endéveloppementpour les souris, et nous espérons les premiers essais de sécuritésur des humainsl’année prochaine, puis des essais de phase II suivront deux ans plus tard.

**CRISPR/Cas9** :« ClusteredRegularlyInterspaced Short PalindromicRepeats / CRISPR Associated Protein 9» est un outil de génie génétique qui permet une chirurgie précise des gènes dans une large variété de cellules et d’organismes.Le principe? Pour modifier le génome d’une cellule, on utilise une enzyme programmée par un ARN.

Cette construction cible une zone précise de l’ADN (un gène par exemple) et la coupe. Cette coupure active automatiquement le système de réparation de l’ADN de la cellule : l’ADN est réparé sans le gène en question ou, si un autre gène est fourni à la cellule, ce gène remplace le gène d’origine. Et comme la bactérie a fait mémoriser le gène au système immunitaire, elle peut généraliser à diverses cellules.

Voir le texte et la vidéo en français d’Emmanuelle Charpentier:

<http://www.larecherche.fr/actualite/sante/arn-outil-cle-du-genie-genetique-25-02-2015-199241>

C’est une technologie très prometteuse pour corriger les gènes, mais pas encore mature pour des essais humains. De même on peut déjà rendre un poisson phosphorescent en y injectant un gène phosphorescent de méduse, ou faire grossir des poissons avec des gènes modifiés ou utiliser des OGM pour des végétaux pour les rendre résistants aux insectes ou au Roundup.

1. **Conférence BBS de Northampton 18 Avril 2015. Source = Association LMBBS britannique.**

Le compte rendu de l'Assemblée Générale de l'Association Bardet-Biedl Royaume Uni, du 18Avril 2015 à Northampton, a été diffusé sous forme papier aux adhérents, et est téléchargeable (en anglais) sur: <http://lmbbs.org.uk/LMBBS/file/reports.php>

Ses points principaux sont:

- Le centre d’excellence BBS britannique a testé génétiquement 419 personnes à ce jour et a confirmé le diagnosticdans 80% des cas.

- Lesindustries pharmaceutiquess’intéressent maintenant aux maladies rarescar elles pourraient les aider àmieux comprendre les maladies plus communes, et leur permettre de fournirde nouveaux médicaments pour cesmaladies.

- Des souris BBS1 ont déjà reçu des AAVdans les yeux pour de la thérapiegénique.

- Le professeur Bainbridge pense qu’enthéorie, il y a de bonnes raisonsd’espérer que le BBS pourra bénéficier de lathérapie génique pourcontrer le développementde la maladie à un stade précoce.

- Problèmes de communication: les personnes à tendance autistiqueont déjà du mal à décrire leurs propres sensations, alors ne leur demandez pas de décoderles sentiments des autres ou leur langage non-verbal.

**63 – Information BBS October2015 to December 2015. Summary by F.Lestel of articles from the Internet or press releases.**

*As usual, without guarantee of possible mistakes in the original article or in the translation*.

1. **Conference USA**

The Marshfield Clinic (Wisconsin/USA) has started in2014 registering a huge database about BBS affected persons. The study has been enlarged in 2015 to non-US voluntary citizens. Anybody willing to register can contact "CRIBBS (SHARED)" <cribbs@mcrf.mfldclin.edu> orphone: 1-877-594-3499

They have now reached 200 persons within the study (CRIBBS), most of them in the USA, but also worldwide. Ranging from 5 months- 65 years, balanced 50/50 male/female. No clear correlation genotype/phenotype has been established yet.

There are more females than men with a renal failure, why?

TheBBSFA Connect 2015 conference has be held at the Marshfield Clinic BBS Center of Excellence on September 26th 2015. The medical highlights are hereafter, thanks to the fantastic organization of Tim Ogden, Bill Alms and many more, and thanks to many doctors as Robert Haws, Nico Katsanis, Scott Hebbring, HemaMurali, TammiTimmler. There were also speeches about weight management and sleep therapy, but they are not addressed in that summary.

**Alleles**: Deleterious alleles may in certain cases be protective. When we have a suppression of the BBS pathways, we have a series of defects.

The standard schemewas:in vitro /test mice / clinical trials; it has failed in most cases, so it is intended now to work upside down. Studies were done on cells treated with a 4 element compound which restored the BBS function 🡺 proteasome agonists ameliorates the phenotype. SFN (Sulforaphane, present in broccolis) has also be tested and is now in phase III trials.

Another experiment showed that suppressing 29 genes improved the BBS4 symptoms. It also worked for other BBS genes. Reason is that some of the genes regulate the proteasomes and give a significant improvement. The proteasome being the enzyme which regulates the protein.

The present status for gene therapy for BBS is that some AAV’s are under development for mice, and that we expect first safety trials on humans next year, then phase II trials will follow two years later.

**CRISPR/Cas9**: this is a tool of genetic genie which allows a very precise surgical cut of the genes in a large variety of cells and organisms.

It stands for « Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats / CRISPR Associated Protein 9» The principle? For modifying the genome of a cell, we use an enzyme programmed by a RNA. It make a new “mini-gene” into the bacterial genome. Viral guides interact with Cas9 and allows to recognize the viral genome and cuts it.

That construction targetsaprecise zone of the DNA (agenefor instance), recognizes it,and cuts it. Thatcutautomatically activatesthe DNA repairsystemof the cell: the DNA is repaired by suppressing the targeted gene or if another gene is brought to thecell, that gene replacesthe originalgene. And as thebacteriamade its immune systemmemorize thegene, itcan begeneralizedto other cells.

CRISPR/Cas9 is becoming the most efficient method to edit a genome. It makes significant progresses in the lab, but is not yet mature for human treatment, although very promising.

If we extract a gene out of a jellyfish which makes it phosphorescent, and we insert it into a fish, that fish will blow in the dark!

The GMO’s are used to make plants resistant to insects or Roundup, or animals grow more and faster, but not yet for humans.

1. **Conference18 April 2015 in Northampton, UK**

A medical report has been issued to all members, and is downloadable online on:<http://lmbbs.org.uk/LMBBS/file/reports.php>

The highlights are:
- The British BBS center of excellence has tested genetically 419 persons so far and has confirmed the diagnosis in 80% of the cases.

- The pharmaceutical industries are now interested in rare diseases as they might help them understand better other, more common diseases, and provide new drugs for these diseases.

- BBS1 mice have already received AAV’s in the eyes as gene therapy.

- Professor Bainbridge believes, in theory, there is good reason to expect that conditions like BBS could benefit from retinal repair by gene therapy, when performed at an early stage in the development of the condition.

- Communication problems: persons in the autism spectrum have already difficulties to talk about their own feeling, so do not ask them to decode the feelings of other people or their non-verbal gesture.