**Résumé des conférences BBS-USA -Juillet/aout 2020 -** Issue 3 (finale) du 14septembre 2020.

1) Introduction par le Dr Robert Haws

Bob fourni les liens Youtube :

a) Introduction par Bob Haws: [https://mail.google.com/mail/u/0/?tab=wm&ogbl#search/haws.robert%40marshfieldclinic.org/FMfcgxwJWrXHpqTNXlnhlWDqbmxwWQCL?projector=1](https://mail.google.com/mail/u/0/?tab=wm&ogbl#search/haws.robert@marshfieldclinic.org/FMfcgxwJWrXHpqTNXlnhlWDqbmxwWQCL?projector=1)

b) Arlene V. Drack (ophtalmologiste, University of Iowa) – <https://www.youtube.com/watch?v=aoMTjc7i5yM&feature=youtu.be>

c) Nico Katsanis (Généticien, Chicago , ex- Duke University): https://youtu.be/h5g6vV8dhUg

d) Erica Davis (Généticien, e, Chicago , ex- Duke University) – lien à venir

e) Rhythm Pharmaceutical (lien Zoom périmé), mais lien ci-dessous.

Il a parlé des discours de Phil Beales, des discours à venir et du CRIBBS : environ 12% des cas enregistrés ont fait l'objet d'une saisie.

Il a fait un résumé de ce qu'est un cil et des fonctions des cils, a rappelé ce qu'est un BBSome (et les 8 gènes impliqués dans le complexe BBSome), le complexe de gènes chaperonines, et aussi les autres protéines qui ont un impact sur la circulation le long des cils, comme l’IFT et le CEP. Cela affecte les photorécepteurs et les récepteurs de la leptine.

Il a rappelé que la gravité du syndrome dépend du type de mutation. En général, une mutation tronquée (mutation non-sens) donne un syndrome plus lourd.

2) Produits de Rhythm Pharmaceutical

Ils ont présenté la thérapeutique en cours de développement (Setmelanotide) et le processus d'approbation des médicaments. Les explications sont similaires à la précédente présentation du Dr Murray Stewart de Rhythm Pharmaceutical, qui a une meilleure bande sonore !

<https://m.youtube.com/watch?feature=share&v=cg8B-nwiReQ#menu>

En ce qui concerne l'obésité, il a été prouvé que les protéines BBS interagissent avec le récepteur de signaux qui indique au cerveau que l'estomac est plein. Il s'agit de la leptine (hormone de satiété) et de la ghréline (son antagoniste, l'hormone de la faim). Ils ont développé le Setmelanotide qui évite de se sentir tout le temps affamé. Le Setmelanotide inhibe le transfert de la ghréline vers le récepteur MC4R.

Certaines mutations génétiques le long de la voie MC4R peuvent entraîner des perturbations qui provoquent une faim insatiable, conduisant à l'obésité.

Processus d'approbation du médicament : 3 à 6 ans avec des tests in-vitro et sur les animaux, puis des tests sur les humains (phase I, II, III) pendant environ 6 ans supplémentaires. Ensuite, la FDA (agence du médicament américaine) examine les résultats pendant 0,5 à 2 ans pour approuver le médicament (ou non !), puis la fabrication à grande échelle commence.

En juillet 2020, les phases I et II ont montré une perte de poids significative sur la majorité des patients, la phase III est bien avancée pour les applications BBS et Alström. Pas encore de tests sur l'homme pour Prader-Willi.

La perte de poids peut atteindre 18 % au bout de 12 mois.

Elle nécessite une injection **quotidienne** sous la peau. Effets secondaires : de légères réactions au point d'injection et une pigmentation accrue des naevus/peau ont été signalées.

3) Nico Katsanis

Il a rappelé son passé dans diverses universités.

Premier gène découvert en 2000, aujourd'hui il y en a 25, et d'autres sont à venir.

Nico a étudié plus de 700 familles caucasiennes, mais seulement quelques familles noires. La prévalence est-elle différente ou y a-t-il moins d'interactions médicales ? Il semble que le BBS soit également sous-diagnostiqué dans le sous-continent indien.

La majorité des mutations du BBS sont une simple faute d'orthographe des lettres ACGT (il y a environ 3 millions de lettres dans le génome), et environ 25% sont pour le BBS1.

Mais jusqu'à présent, la méthode d'analyse de l'ADN était plus sensible pour détecter les fautes d'orthographe qu'une grosse délétion (séquences manquantes), de sorte que les grosses délétions passaient parfois inaperçues ! Nous estimons qu'environ 10 à 15% des patients atteints du BBS présentent des délétions de quelques dizaines, voire d'une centaine de lettres autour d'un gène du BBS, non détectées !

Mais les technologies de séquençage s'améliorent aujourd'hui.

Autre point très important, nous avons vu que certaines parties du génome indiquent à d'autres gènes voisins quand ils doivent être actifs ou désactivés. Cela semble se produire pour environ 4% des patients atteints du BBS. Ainsi, connaître le numéro du gène du BBS ne représente que la moitié du tableau. Il semble que les personnes atteintes du BBS présentent non seulement un, mais en moyenne plus de deux fois plus de variations dans leurs gènes BBS que les personnes standard.

20 % des personnes atteintes présentent au moins une autre mutation dans un autre gène du BBS, en plus de leur principale mutation du BBS. Bien que les gènes BBS1 et 10 représentent environ 50 % du gène principal, le BBS4 serait présent dans la majorité des mutations secondaires.

Comme nos connaissances s'améliorent constamment, il serait utile de réanalyser les anciennes données sur l'ADN avec les connaissances actuelles. N'hésitez pas à envoyer un échantillon de sang des parents et de la personne atteinte à Nico pour analyse.

Un autre aspect est la grande variabilité des symptômes, la perte de vision peut être rapide ou lente, les problèmes rénaux sont variables, l'obésité et le nombre de doigts sont variables.

Nous devons être capables de prédire la vitesse de la perte de vision avant d'administrer un médicament potentiel pendant des dizaines d'années. De plus, certains médicaments pourraient être efficaces pour certaines mutations du BBS, mais pas pour d'autres.

Lorsqu'une mutation est très rare, il sera très difficile d'effectuer un test de médicament dans une population non significative. Les tests ne peuvent être effectués que pour les mutations récurrentes.

Il semble que le syndrome soit plus grave si vous présentez une mutation du complexe BBSome (BBS 1, 2, 4, 5, 7, 8, 18) et en plus une mutation du complexe chaperonine (BBS 6, 10, 12).

Il semble qu'il y ait 3 sites ayant un impact sur les maladies rénales, et si ces trois sites sont touchés, cela donne une forte probabilité d'insuffisance rénale.

Des tests ont également été effectués sur le poisson zèbre BBS4, en essayant d'apporter 4 composés. Deux d'entre eux ont donné de bons résultats en termes de vision et de sécurité. Ce n’est évidemment pas suffisant pour commencer les tests sur l'homme maintenant.

4) Arlene V. Drack

Elle travaille à l'université de l'Iowa en tant qu'ophtalmologiste et généticienne, ainsi qu'en collaboration avec Val Sheffield qui a découvert certains gènes du BBS.

Ce discours était déjà prévu pour la réunion de l'ARVO et la réunion américaine des familles BBS, toutes deux annulées pour des raisons de COVID19 !

Thérapie génique : une copie normale du gène défectueux est insérée dans un vecteur, qui est un AAV (Adeno Associated Virus). Ce virus est injecté dans la rétine.

La thérapie génique pour le gène RPE65 de la LCA (Amaurose Congénitale de Leber) a commencé sa phase III en 2012/13 et a publié ses résultats en 2017 au CHOP (Children's Hospital of Philadelphia) et à l'Université de l'Iowa. Le deuxième œil a été traité dans les 18 jours suivant le premier.

Il a montré une amélioration significative de la vision, et la durabilité a été mesurée comme bonne quatre ans plus tard. Seuls 2 patients sur 44 n'ont pas vu leur vision s'améliorer, tous deux âgés de plus de 25 ans. Le patient le plus âgé avait 44 ans.

Une IRM fonctionnelle du cerveau prouve que l'activité cérébrale pour la vision est augmentée 90 jours après la thérapie génique. Il n'est pas nécessaire que les gens aient eu une bonne vision dans leurs premières années.

Arlene Drack et Val Sheffield ont commencé la thérapie génique sur des souris BBS10 en 2018. Nous avons commencé avec un vecteur marqué en vert, ce qui a montré que le vecteur se répand plutôt bien dans la rétine de la souris. La thérapie génique RPE65 a été un succès avec les souris.

Avec les BBS1 et BBS2, c'était plus difficile. Il y a eu une surexpression de la toxicité, comme pour Usher chez les souris BBS. Cela pourrait être dû au fait que BBS1 et 2 appartiennent au complexe BBSome, tandis que BBS10 appartient au complexe chaperonine.

Les souris BBS10 ont un poids inférieur à la moyenne dans les jours qui suivent leur naissance, mais elles finissent par prendre beaucoup de poids avec l'âge.

Les souris BBS10 ont une rétine dégradée (ERG, OCT) après quelques mois. Les segments extérieurs des photorécepteurs sont très dégradés.

Le gène BBS10 chez les souris est en quelque sorte différent du gène BBS10 humain.

Deux types de vecteurs ont été utilisés pour la thérapie génique : l'AAV2/5 et l'Anc80. Différentes doses ont été testées dans plusieurs groupes de souris. Le même promoteur du CMV a été utilisé comme dans le BBS1&2 pour vérifier si la surexpression se produit à nouveau.

Les souris n'aiment pas nager, mais elles savent. Lorsqu'elles sont mises dans un bassin d'eau, elles essaient d'atteindre la plate-forme le plus vite possible pour sortir de l'eau. Les souris traitées peuvent l'atteindre en quelques secondes, tandis que les souris non traitées ont besoin de 40 à 60 secondes en moyenne pour en sortir.

Une forte dose de AAV2/5 entraîne une surexpression, c'est-à-dire que le temps nécessaire pour atteindre la plate-forme est plus long qu'avec une faible dose de AAV2/5.

Conclusion : le traitement des souris BBS10 par remplacement du gène sous-rétinien améliore la fonction visuelle.

AAV2/5 et AAV2/Anc80 ont tous deux été des vecteurs efficaces. Cela peut être extrapolable à la dégénérescence rétinienne BBS10 chez l'homme.

Avenir : publier les données. Préparer un vecteur avec l'insert BBS10 humain (déjà prêt, à mettre dans le virus). Obtenir le financement d'une étude finale chez les patients atteints de BBS, nécessaire pour obtenir l'approbation de la FDA avant de commencer les essais de thérapie génique du BBS10 chez l'homme.

6) Jeremy Pomeroy (système de santé de la clinique Marshfield)

Étude sur le comportement lors du sommeil. Un résultat préliminaire a été publié lors de la réunion familiale BBS de Salt Lake City, en juillet 2018.

Rappel : l'activité physique et les mouvements sont bons pour la santé ! Surtout si tous les muscles sont utilisés. Évitez de rester assis plus de 20 minutes, bougez avant de vous asseoir. Il semblerait que les personnes de plus de 20 ans aient tendance à moins bouger.

Temps de sommeil recommandé : 8 à 10 heures pour les enfants, 7 pour les adultes. La qualité du sommeil compte plus que la durée !

Il est préférable de garder une routine même pendant le week-end. Trop d'activité physique avant d'aller dormir est mauvais pour le sommeil.

7) Conclusion et exposé sur les reins par le Dr Robert Haws

Les reins travaillent constamment, filtrant le sang, nettoyant les impuretés et éliminant l'acide produit par le métabolisme de la nourriture. Ils contrôlent la pression sanguine. Ils éliminent les médicaments.

Les reins modifient la vitamine D, qui passe d'inactive à active ; elle est utilisée dans différents endroits du corps, et pas seulement pour les os.

Le BBS peut affecter les reins sur deux aspects :

- Structurel

- Fonctionnel

Structurel :

Les reins du BBS peuvent paraître brillants sur une IRM (=échogène). Ou l'aspect peut être similaire à la "maladie polykystique autosomique récessive des reins" (PKD). Ces deux maladies présentent à la fois des aspects communs et de grandes différences. Dans le cas du BBS, les reins ne se développent pas autant que dans le cas de la "polykystose rénale autosomique récessive" (PKD) pendant la grossesse.

Les voies urinaires peuvent également être affectées. Bob a énuméré toutes les nombreuses anomalies que l'on peut trouver, même l’absence d’un rein !

Les infections des voies urinaires sont fréquentes chez les patients atteints de BBS, souvent en raison d'un reflux : l'urine peut remonter vers les reins, ce qui n'est pas normal.

Les reins kystiques : des poches d'urine peuvent se former à l'intérieur des reins. Leur nombre reste inférieur à celui des maladies polykystiques rénales (PKD).

Fonctionnels :

La fonction de concentration ou de dilution de l'urine est une fonction normale importante, mais elle est souvent altérée chez les patients atteints de BBS.

Le diabète néphrologique (également appelé diabète insipide), est l'incapacité de concentrer l'urine (rien à voir avec le diabète sucré). Il est plus fréquent chez les garçons que chez les filles. Dans le BBS, les cils des reins peuvent ne pas bien recevoir le message de concentrer l'urine.

La deuxième caractéristique est l'incapacité à se débarrasser des acides. Un supplément de bicarbonate est parfois nécessaire, car un faible taux de bicarbonate dans le sang est un signe d'acidose métabolique.

L'insuffisance rénale dans le cas du BBS doit être surveillée, car elle est différente de l'insuffisance rénale d'autres maladies rénales, où il y a souvent une perte d'appétit et de sang dans l'urine. Ces symptômes sont absents dans le cas du BBS, c'est pourquoi il est recommandé de faire un point annuel par un médecin spécialisé dans les maladies rénales.

Pour le BBS, il est recommandé de boire suffisament d'eau ; les autres boissons pourraient apporter trop de sucre. Les boissons diurétiques ne sont pas recommandées.

Les médicaments qui augmentent la concentration de l'urine ne sont PAS recommandés pour le BBS.

Les médicaments recommandés contre la maladie polykystique des reins sont également efficaces pour le BBS. Les inhibiteurs de l'ECA ou les régulateurs de la tension artérielle comme le Captopril, l'Enalapril, le Lisinopril, ont montré leur efficacité contre la maladie polykystique des reins.

Les bêta-bloquants ne sont pas recommandés car ils ont tendance à augmenter le poids en ralentissant le métabolisme. Les diurétiques ne sont PAS recommandés pour le BBS.

Les régimes à faible teneur en sel ne sont pas recommandés.

Les inhibiteurs de la pompe à protons, comme l’Inexium, peuvent être pris pendant une courte période (un mois), mais sont très mauvais à long terme.

Parfois, une dialyse ou une transplantation est nécessaire.

Des recherches sont en cours à la clinique Marshfield pour éviter les transplantations sur des patients qui ne sont pas atteints du BBS, elles pourraient être utiles pour les patients atteints du BBS également.

Puis Bob a clôturé cette magnifique session en rendant hommage aux auteurs des nombreux discours.