**19 – Informations BBS Juillet 2010. Résumé par F.Lestel d’articles parus sur Internet**

**19 – Information BBS July 2010. Summary by F.Lestel of articles published on Internet**

1 , 2 & 3 : Source française = Orphanet Juin/juillet 2010 :

**1) Rétinite pigmentaire, BBS8 nous révèle un exon clé pour sa fonction dans les photorécepteurs**

La rétinite pigmentaire (RP) est une dystrophie héréditaire de la rétine due à une perte des photorécepteurs et caractérisée par des dépôts pigmentaires visibles au fond de l’œil. Cette maladie peut faire partie d’un tableau complexe de troubles qui définissent des ciliopathies telles que les syndromes de Bardet-Biedl ou de Usher. La protéine BBS8 est une des 14 protéines impliquées dans le syndrome de Bardet-Biedl, et son rôle ciliaire a été démontré. Dans cet article, [Riazuddin et coll.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=20451172) montrent qu’une mutation du gène BBS8 peut être responsable d’une rétinite pigmentaire non syndromique, aucune autre atteinte n’ayant été remarquée chez les quatre patients de leur étude. La mutation décrite génère un site d’épissage, ce qui provoque la perte de dix acides aminés d’un exon exprimé uniquement dans la rétine, et plus spécifiquement dans les photorécepteurs. La fonction assumée par ces dix acides aminés, lorsqu’elle sera renseignée, permettra certainement de mieux identifier le rôle de la protéine dans le cil connecteur des photorécepteurs, d’expliquer la spécificité rétinienne du phénotype (alors que d’autre mutations de BBS8 sont responsables de troubles pléiotropes), et donc de mieux comprendre l’apparition de la rétinite pigmentaire dans sa forme non syndromique.

*Am J Hum Genet. ; 86(5):805-12 ; 14 Mai 2010*

**2) Rétinite pigmentaire : un nouveau gène ciliaire impliqué dans la maladie**

La rétinite pigmentaire (RP) est une dystrophie héréditaire de la rétine due à une perte des photorécepteurs et caractérisée par des dépôts pigmentaires visibles au fond d’œil. De très nombreux gènes ont été associés à cette maladie, et deux articles récents en décrivent un nouveau. Par une approche associant d’une part l’analyse de l’expression différentielle de gènes entre des rétines saines et celles issues de souris *Bbs4-/-*, à une détection d’homozygotie d’autre part, [Nishimura et coll.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=20398886) ont mis en évidence la mutation d’un gène encore non décrit, appelé provisoirement *C2ORF71*. La protéine codée par ce gène semble cruciale pour le développement d’une vision normale chez le poisson-zèbre, et elle est localisée au niveau des cils primaires de cellules de culture. Ces résultats laissent penser que C2ORF71 est une protéine localisée dans le cil connecteur ou le segment externe des photorécepteurs de la rétine. Parallèlement, [Collin et coll.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=20398884" \t "_blank) ont réalisé une large étude d’homozygotie sur génome entier dans deux familles touchées par la maladie, révélant aussi l’implication du gène *C2ORF71*.

*Am J Hum Genet. ; 86(5):686-95 & 86(5):783-8 ; 14 Mai 2010*

**3) Syndrome de Bardet-Biedl : implications phénotypiques des multiples mutations et variants génétiques**

Le syndrome de Bardet-Biedl (BBS) est une ciliopathie entraînant une atteinte multiviscérale. Le syndrome à transmission autosomique récessive peut être causé par de nombreuses mutations, touchant 14 gènes. Dans ce travail, [Zaghloul et coll.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=20498079) ont réalisé des tests in vitro et in vivo (chez le poisson-zèbre) afin de déterminer les conséquences fonctionnelles de l’expression de 125 allèles des 14 gènes BBS. Leurs résultats montrent qu’une grande partie des mutations ont un effet dominant-négatif, et que de nombreuses mutations assez communes, considérées comme bénignes sont en fait capables de perturber le fonctionnement des protéines et peuvent surtout avoir un effet synergique avec d’autres mutations plus rares. Cette étude montre bien l’importance de prendre en considération l’environnement génétique des gènes causaux pour mieux appréhender les conséquences cliniques de leurs mutations.

**4) Cellules souches**

Du tissu rétinien par cellules souches embryonnaires ? L'équipe américaine menée par Hans Keirstead, de l'Université de Californie à Irvine, a annoncé qu'elle aurait réussi à recréer une version précoce de tissu rétinien. La rétine se compose de 10 couches cellulaires distinctes, tapissant le fonds des globes oculaires et transformant l'information contenue dans la lumière en signaux électriques utilisés par le cerveau pour reconstituer la scène observée. Les chercheurs auraient reconstitué, grâce à des cellules souches embryonnaires, 8 des 10 couches cellulaires : la base d'épithélium pigmenté rétinien et plusieurs couches de cellules traitées pour recréer les cellules spécifiques de chaque couche.  
  
L'équipe du Dr Keirstead avait déjà initié avec la société biopharmaceutique Geron, en 2009, un essai clinique de phase I pour tester un traitement de la moelle épinière à base de cellules souches embryonnaires. Ce premier essai de transplantation de cellules souches embryonnaires sur des sujets humains, a cependant été stoppé par la Food and Drug Administration (FDA) suite à des résultats inquiétants obtenus sur modèle animal. Sa reprise est actuellement en discussion.

Voici un interview en anglais du Prof Keirstead : <http://www.youtube.com/watch?v=rilOO36o28I>

------

**1) A splice-site mutation in a retina-specific exon of BBS8 causes nonsyndromic retinitis pigmentosa.**

[Riazuddin SA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Riazuddin%20SA%22%5BAuthor%5D), [Iqbal M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Iqbal%20M%22%5BAuthor%5D), [Wang Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Wang%20Y%22%5BAuthor%5D), [Masuda T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Masuda%20T%22%5BAuthor%5D), [Chen Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Chen%20Y%22%5BAuthor%5D), [Bowne S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Bowne%20S%22%5BAuthor%5D), [Sullivan LS](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Sullivan%20LS%22%5BAuthor%5D), [Waseem NH](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Waseem%20NH%22%5BAuthor%5D), [Bhattacharya S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Bhattacharya%20S%22%5BAuthor%5D), [Daiger SP](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Daiger%20SP%22%5BAuthor%5D), [Zhang K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Zhang%20K%22%5BAuthor%5D), [Khan SN](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Khan%20SN%22%5BAuthor%5D), [Riazuddin S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Riazuddin%20S%22%5BAuthor%5D), [Hejtmancik JF](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Hejtmancik%20JF%22%5BAuthor%5D), [Sieving PA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Sieving%20PA%22%5BAuthor%5D), [Zack DJ](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Zack%20DJ%22%5BAuthor%5D), [Katsanis N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Katsanis%20N%22%5BAuthor%5D).

McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD 21205, USA.

Tissue-specific alternative splicing is an important mechanism for providing spatiotemporal protein diversity. Here we show that an in-frame splice mutation in BBS8, one of the genes involved in pleiotropic Bardet-Biedl syndrome (BBS), is sufficient to cause nonsyndromic retinitis pigmentosa (RP). A genome-wide scan of a consanguineous RP pedigree mapped the trait to a 5.6 Mb region; subsequent systematic sequencing of candidate transcripts identified a homozygous splice-site mutation in a previously unknown BBS8 exon. The allele segregated with the disorder, was absent from controls, was completely invariant across evolution, and was predicted to lead to the elimination of a 10 amino acid sequence from the protein. Subsequent studies showed the exon to be expressed exclusively in the retina and enriched significantly in the photoreceptor layer. Importantly, we found this exon to represent the major BBS8 mRNA species in the mammalian photoreceptor, suggesting that the encoded 10 amino acids play a pivotal role in the function of BBS8 in this organ. Understanding the role of this additional sequence might therefore inform the mechanism of retinal degeneration in patients with syndromic BBS or other related ciliopathies. Copyright (c) 2010 The American Society of Human Genetics.

Link : [A splice-site mutation in a retina-specific exon of BBS8 causes nonsyndromic retinitis pigmentosa.](http://f1000biology.com/article/id/3523956)  
 *Am J Hum Genet 2010 May 14 86 (5):805-12*

**2a) Retinitis pigmentosa : Mutations in C2ORF71 cause autosomal-recessive retinitis pigmentosa**

### <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20398884?dopt=Abstract>

### Abstract

With a worldwide prevalence of 1 in 4,000, retinitis pigmentosa (RP) is the most common form of hereditary retinal degeneration. More than 30 genes and loci have been implicated in nonsyndromic autosomal-recessive (ar) RP. Genome-wide homozygosity mapping was conducted in one Dutch and one Israeli family affected by arRP. The families were found to share a 5.9 Mb homozygous region on chromosome 2p23.1-p23.3. A missense variant in one of the genes residing in this interval, C2ORF71, has recently been reported to be associated with RP.

# 2b) Discovery and functional analysis of a retinitis pigmentosa gene, C2ORF71.

Nishimura DY, Baye LM, Perveen R, Searby CC, Avila-Fernandez A, Pereiro I, Ayuso C, Valverde D, Bishop PN, Manson FD, Urquhart J, Stone EM, Slusarski DC, Black GC, Sheffield VC.

Department of Pediatrics, University of Iowa, Iowa City, IA 52242, USA.

### <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20398886?dopt=Abstract>

### Abstract

Retinitis pigmentosa is a genetically heterogeneous group of inherited ocular disorders characterized by progressive photoreceptor cell loss, night blindness, constriction of the visual field, and progressive visual disability. Homozygosity mapping and gene expression studies identified a 2 exon gene, C2ORF71.

# 3) Functional analyses of variants reveal a significant role for dominant negative and common alleles in oligogenic Bardet-Biedl syndrome.

Zaghloul NA, Liu Y, Gerdes JM, Gascue C, Oh EC, Leitch CC, Bromberg Y, Binkley J, Leibel RL, Sidow A, Badano JL, Katsanis N.

McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD 21205, USA.

### Abstract

Technological advances hold the promise of rapidly catalyzing the discovery of pathogenic variants for genetic disease. However, this possibility is tempered by limitations in interpreting the functional consequences of genetic variation at candidate loci. Here, we present a systematic approach, grounded on physiologically relevant assays, to evaluate the mutational content (125 alleles) of the 14 genes associated with Bardet-Biedl syndrome (BBS). A combination of in vivo assays with subsequent in vitro validation suggests that a significant fraction of BBS-associated mutations have a dominant-negative mode of action. Moreover, we find that a subset of common alleles, previously considered to be benign, are, in fact, detrimental to protein function and can interact with strong rare alleles to modulate disease presentation. These data represent a comprehensive evaluation of genetic load in a multilocus disease. Importantly, superimposition of these results to human genetics data suggests a previously underappreciated complexity in disease architecture that might be shared among diverse clinical phenotypes.

*PMID: 20498079 [PubMed - in process]*

**4) Stem Cells**

The team led by Hans Keirstead in the University of California in Irvine, has announced that they succeeded in creating an early version of retinal tissue using embryonic stem cells.

Here is an interview of Prof Keirstead :<http://www.youtube.com/watch?v=rilOO36o28I>