

RECEPTION À L'ACADÉMIE VÉTÉRINAIRE DE FRANCE DE MONSIEUR GUSTAVO AGUIRRE (1^{ER} FÉVRIER 2024)

Présidence : Monsieur Didier BOUSSARIE

Discours de réception par Monsieur Gilles CHAUDIEU

Monsieur le Président de l'Académie vétérinaire de France, Mesdames et Messieurs les Académiciens, chers collègues, chères et chers confrères, Mesdames, Messieurs, cher Gustavo,

Je n'aurais pas imaginé il y a une quarantaine d'années, alors que tu nous avais présenté à Montpellier tes premiers travaux chez des chiots Setter irlandais atteints de dysplasie des bâtonnets et des cônes de type 1, avoir l'honneur et le plaisir de prononcer ton discours de réception au sein de la Section recherche-enseignement de l'Académie vétérinaire de France. Tu soulignais que la maladie homologue de cette atrophie progressive de la rétine du chien (APR) était observée chez l'Homme (*Retinitis pigmentosa*, RP) et la souris rd (*retinal degeneration*), tes résultats en biochimie cellulaire s'inscrivant déjà dans un cadre de pathologie comparée, à une époque où le concept *One Health* n'était pas encore intégré dans la recherche médicale vétérinaire comme il l'est à présent.

À l'origine, tu te destinais à la pratique équine. Inscrit à l'université de Pennsylvanie, tu intègres l'École vétérinaire dont tu es diplômé en 1968. Durant ta scolarité, ce que tu qualifies modestement de « job d'été » orientera de façon différente et définitive ton parcours professionnel : tu commences des travaux d'électrorétinographie sous l'autorité de Lionel Rubin, et les poursuis à temps partiel pendant deux années avec le concours de Kirk Gelatt comme anesthésiste. Avec le recul, quelle coïncidence que cette association conjoncturelle de trois des grands noms de l'ophtalmologie vétérinaire et comparée mondiale ! Tu commences ta résidence en ophtalmologie à Philadelphie, couplée à une activité de recherche, et tu rejoins à son issue l'Institut Wilmer d'ophtalmologie de l'École Johns Hopkins pour te consacrer à l'étude de la biologie cellulaire rétinienne. En recherche de poste, tu es considéré par l'Université du Michigan comme « trop qualifié », détenteur de connaissances non applicables en médecine vétérinaire, et par celle du Minnesota, qui t'avait contacté, comme présentant le défaut de ne pas être titulaire du sésame d'une activité de recherche : le PhD. Tu l'obtiens en 1975, en biologie cellulaire, à Philadelphie, te donnant ainsi tous les moyens d'associer l'expérience clinique à une recherche universitaire en électrophysiologie rétinienne, appuyée sur de très solides connaissances en biologie cellulaire, qui t'ouvraient la voie d'une activité particulièrement productive dans l'étude comparée des dégénérescences rétiniennes héréditaires du chien et de l'Homme.

De 1973 à 1986, tu exerces la fonction de Professeur associé d'ophtalmologie à l'École vétérinaire de l'Université de Pennsylvanie, puis, de 1986 à 1992, celle de Professeur d'ophtalmologie comparée dans la même université. De 1992 à 2004, tu es nommé Professeur d'ophtalmologie à l'Institut James Baker de l'Université de Cornell. Depuis 2004, de retour à Philadelphie, tu as le statut de Professeur de génétique médicale et d'ophtalmologie à l'École vétérinaire. Clinicien curieux, spécialiste de l'anatomie et de la physiologie rétiniennes, tu orientes tes études vers l'identification de modèles canins des RPs de l'Homme. À cette période où les gènes impliqués et leurs mutations n'étaient pas connus, tu avais compris que l'espèce canine, la plus proche de l'Homme par son environnement et son mode de vie, présentait un intérêt majeur. Tu effectuas des croisements entre races canines atteintes d'APR et montras dès 1989 que des phénotypes d'APRs similaires pouvaient résulter de déterminismes génétiques différents ou identiques. Tu soulignais par ailleurs en 1988 que de discrètes variations phénotypiques pouvaient s'exprimer en fonction des races lors de mutations siégeant sur le même locus, élément important dans le dépistage clinique des maladies oculaires héréditaires.

Romain Rolland écrivait que « *le hasard sait toujours trouver ceux qui savent s'en servir* ». Ton itinéraire professionnel s'inscrit dans le cadre de cet aphorisme, également applicable à ton enfance et ton adolescence. Tu es né à Cuba en 1943, où tes parents ressentirent assez vite le besoin de renforcer ton sens de l'organisation et ton inclination pour les études. Dès l'âge de 8 ans, ils t'envoient tous les étés pendant six ans dans un camp militaire pour enfants dans l'Indiana. Ils sont contraints de constater que ces deux objectifs ne sont pas atteints. Fidel Castro prend le pouvoir en 1959 et tes parents décident alors de t'inscrire dans une école privée diplômante située 40 miles au nord de Philadelphie. Passionné d'équitation et de moto, tu y réalises que : « *sans argent, chevaux, ni moto, il n'y avait rien d'autre à faire qu'étudier, ce que tu as trouvé agréable, une vraie surprise!* ». Tu es alors prêt à présenter ta candidature à l'École vétérinaire ! Reprenons le cours de ton étonnante carrière professionnelle à partir de son début, en 1973. Comment, dans le temps qui m'est imparti, présenter un parcours sans équivalent dans le monde de l'ophtalmologie vétérinaire ? Parmi plus de 300 publications revues par tes

pairs dans des revues de référence, tu me pardonneras du caractère forcément incomplet de ce survol, dont j'espère qu'il donnera néanmoins un aperçu de ton incroyable trajectoire. Tes connaissances en anatomie et physiologie rétiniennes, confrontées aux données cliniques de multiples examens oculaires, ont nourri ton projet de caractériser un certain nombre d'APRs canines comme des modèles spontanés des RPs humaines. Tu montrais dès 1989 que des dégénérescences rétiniennes à phénotype comparable peuvent avoir des origines génétiques différentes et, en 1988, qu'une mutation située sur le même locus pouvait s'exprimer par des phénotypes légèrement différents dans deux races voisines (Cockers américain et anglais). Ta formation de biologiste cellulaire, tes travaux sur le couple fonctionnel neurorétine-épithélium pigmentaire rétinien, te permettent de confronter une évaluation non invasive de la fonction et de la structure rétiniennes *in vivo* par l'électrophysiologie et la tomographie en cohérence optique aux études morphologiques en microscopie photonique et électronique à transmission et à l'identification des lésions par immunohistochimie. Ainsi, en 2011, ton équipe précise la nature et la localisation des lésions des articles externes des photorécepteurs rétiniens lors d'APR chez le Chien d'élan norvégien. Auparavant, en 2009, elle aura par ailleurs établi que l'expression morphologique et immunohistochimique dans la rétine était l'objet d'une évolution en fonction de l'âge au cours de la maladie chez des chiens atteints d'atrophie rétinienne liée au chromosome X. Sachant que des maladies génétiques de l'Homme reconnaissent des affections équivalentes dans l'espèce canine, et que les pedigrees d'étude révèlent que plus de 60 % des maladies génétiques du chien sont autosomiques récessives, tu as compris la nécessité qu'il y avait, au bénéfice réciproque des deux espèces, à se doter d'un instrument d'étude dédié à une caractérisation moléculaire des dégénérescences rétiniennes, à une époque où toute étude de référence faisait défaut. En 1997, ton équipe, associée à celle d'Elaine Ostrander, élaborait la ressource clé - une carte de liaison - à partir de laquelle il serait possible de positionner les supports de caractères ségrégeant chez les chiens de race. Cette carte de liaison permettait de localiser les caractères d'intérêt et constituait une matrice prête à recueillir des données complémentaires. D'emblée, tu avais pressenti que cet outil serait d'un usage précieux au cas où les familles humaines d'intérêt feraient défaut, mais où des pedigrees canins seraient disponibles pour une maladie homologue. Dès 1998, soit un an plus tard, l'analyse de liaison et la cartographie comparée de *prcd*-PRA chez le chien et RP17 chez l'Homme établirent l'homologie potentielle de locus dans les deux espèces; en 2006, la mutation causale identique, dont la séquence exprimée dans la rétine était jusqu'alors inconnue, fut confirmée. En 2000, le même processus avait établi l'homologie entre XLPR et RP3 chez l'Homme, ainsi que l'identification des mutations responsables dans le gène *RPGR* (*Retinitis pigmentosa GTPase regulator*). Dans une soixantaine de races canines, ton équipe a identifié, par des études gène candidat, de liaison et d'association pangénomique, une vingtaine de gènes contenant plus de 20 mutations impliquées dans des APRs. Beaucoup d'entre elles sont associées à des RPs. L'imagerie *in vivo* et *ex vivo* a permis à ton équipe de montrer en 2014 que la densité en cônes de l'*area centralis* du chien était comparable à celle de la fovéa des primates haplorrhiniens et que les chiens développant une APR liée aux mutations des gènes *Best1* ou *RPGR* exhibaient les lésions les plus précoces au niveau de cette zone analogue à la fovéa, comme l'Homme lors de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), associée aux mêmes mutations. Dernier point essentiel sur lequel tu n'as cessé d'insister : la corrélation entre génotype et phénotype et ses conséquences pour la recherche. Cette obsession, au sens noble du terme, est le fil conducteur qui t'a mené du diagnostic clinique à la thérapie génique. Tu t'es constamment attaché à montrer combien la caractérisation phénotypique d'une mutation était importante, ce que tes travaux relatifs aux rétinopathies multifocales canines établirent en 2007, dans des races aussi différentes qu'un certain nombre de grands molossoïdes, le Coton de Tuléar et le Berger de Laponie, pour la mutation siégeant sur le gène *Best1*, laissant présager des applications fonctionnelles thérapeutiques chez l'Homme. Au contraire, lors de dystrophie des cônes et des bâtonnets du Teckel nain à poil long, un phénotype incertain et une mauvaise corrélation génotype-phénotype discréditaient d'emblée d'éventuelles applications pratiques, du test génétique à la mise en place d'éléments quantifiables dérivés dans le développement d'un protocole de thérapie génique, tels que William Beltran et toi nous les avez exposés lors de la séance académique du 17 juin 2021. Tes publications initiales sur la mutation du gène codant pour la phosphodiesterase du GMPc, responsable de la *rcd1* du Setter irlandais, soulignaient qu'elle existait également chez la souris *rd*; elles démontraient une physiopathologie similaire à celle observée chez l'Homme dans la maladie homologue. C'était l'étape fondatrice qui te conduisit à positionner ultérieurement certaines APRs canines comme modèles spontanés de référence à des fins d'application thérapeutique chez l'Homme. Tu as établi le premier, en 2007, que le transfert d'ADN complémentaire sain de la β -glucuronidase par un vecteur rétroviral à une culture de cellules d'EPR mutant inversait le processus pathologique, et que les phénotypes oculaires malades de modèles animaux de mucopolysaccharidoses de types 1 et 7 pouvaient être corrigés par une thérapie génique systémique ou une transplantation de moelle osseuse. Ces études posaient des bases solides au projet de thérapie génique chez des chiens affectés d'APRs homologues de RPs chez l'enfant, concrétisées par la restauration de la fonction visuelle des bâtonnets et des cônes lors de dystrophie rétinienne du chiot Berger de Brie homozygote muté RPE65 (*retinoid isomerohydrolase Retinal Pigment Epithelium 65*, RPE65), en 2001 puis en 2005. Ultérieurement, tes travaux ont confirmé en 2013 qu'une amélioration de la vision par transfert adénoviral de l'ADN complémentaire sain humain pouvait être obtenue indépendamment du stade d'évolution de la maladie, mais qu'une protection spectaculaire des photorécepteurs ne pouvait résulter que d'un traitement réalisé aux stades précoces de la maladie, aussi bien chez le chien que chez l'Homme. En 2002, ton équipe proposait parallèlement une autre option stratégique majeure dans le traitement des RPs et dans celui de la DMLA : le facteur neurotrophique ciliaire (*ciliary neurotrophic factor*, CNTF), délivré par un implant de cellules sécrétrices encapsulées, implanté dans le vitré d'un œil atteint, maintenait un nombre de rangées de noyaux des photorécepteurs significativement plus élevé dans l'œil traité que dans l'œil adelphe non traité, et cela sans effet secondaire. Sur des standards exigeants d'innocuité et d'efficacité du protocole de transfert par virus adéno-associé, en 2015, ton équipe mit en évidence de bons résultats en termes de restauration substantielle et durable de la vision dans les deux formes canines de XLPR associées à une mutation de *RPGR*, la structure des bâtonnets et des cônes et la vision se trouvant maintenues jusqu'à 3 ans à des stades moyennement évolués de la maladie. Cela ouvrait un espoir d'élargissement de la fenêtre thérapeutique de restauration de la fonction visuelle à des stades avancés de la maladie chez des patients atteints de XLRP, certaines RPs rares pouvant bénéficier des connaissances physiopathologiques acquises sur des modèles canins (amaurose de Leber associée à une mutation de *NPHP5* [*nephronophthisis 5*])

en 2021. La prise en compte de tes publications comme études précliniques de référence dans la connaissance physiopathologique de nombreuses RPs a sans aucun doute contribué à accélérer les travaux de mise en place de procédures sûres et efficaces en thérapies génique et neurotrophique. De même, les vétérinaires ophtalmologues cliniciens disposent, avec les tests génétiques développés à partir de ces travaux, de moyens d'examens complémentaires précieux dans le diagnostic des APRs du chien. Utilisés par les clubs de races et les éleveurs, ces tests constituent une aide majeure à la sélection raisonnée sur les aptitudes naturelles et la beauté dans de nombreuses races, où ils permettent d'éliminer les individus atteints et, si besoin, d'utiliser exceptionnellement des porteurs de mutations récessives présentant par ailleurs des qualités raciales dans certaines conditions.

Les nombreuses distinctions que tu as pu recevoir attestent de ton activité remarquable au service du concept « Une seule santé ». Citons notamment : docteur *honoris causa* de l'Université de Göteborg en 1993, corécepteur du prix international Paul Kayser en recherche sur la rétine en 2004, élection à l'Académie nationale de médecine en 2012 ; récepteur du prix international du Kennel Club en 2012, du prix récompensant l'ensemble de tes recherches décerné par l'*American Veterinary Medicine Association* en 2013, du prix spécial Louis Braille décerné par l'association des non-voyants et malvoyants en 2016 ; corécepteur du prix Sanford et Susan Greenberg pour contribution exceptionnelle à la lutte contre la cécité en 2020 et du prix Helen Keller pour la recherche sur la vision en 2023. Beaucoup d'entre nous sollicitent tes avis. Tu réponds toujours rapidement, avec une bienveillance exceptionnelle. Ta disponibilité constante n'a d'égale que ta modestie. Tu me confiais récemment que, dans le cadre d'une vie familiale heureuse, entouré de ton épouse, de tes enfants et petits-enfants, tu prenais plaisir à cultiver ton jardin, tes orchidées, te promener quotidiennement avec tes quatre chiens. Et tu ajoutais que la pratique de l'ophtalmologie clinique te manquait, ainsi que le contact avec les animaux et leurs propriétaires que tu avais toujours appréciés, au point de conserver une pratique de l'ophtalmologie résiduelle tout près de chez toi. Cette vie personnelle et professionnelle réussie m'évoque une phrase d'Erik Orsenna, qui a fait à notre compagnie l'honneur d'une récente intervention : « *ce qui mérite d'être fait mérite d'être bien fait.* ».

Tous autant que nous sommes, passionnés d'ophtalmologie et conscients de la nécessité de nous insérer dans la pratique d'une seule médecine de l'animal à l'Homme, nous mesurons avec reconnaissance l'importance considérable de ta contribution. Ta modestie eût-elle à en souffrir, ton apport ne peut qu'être qualifié d'unique par sa richesse et sa singularité. Pour les cliniciens, ton originalité est de leur avoir fait comprendre combien les apports d'une recherche de très haut niveau s'intégraient naturellement et utilement dans leur activité quotidienne. Sois-en tout spécialement remercié. Je suis heureux et honoré de t'accueillir au sein de la Section Recherche-enseignement de notre compagnie.

Réponse de Monsieur Gustavo AGUIRRE

Mr. President of the French Veterinary Academy, Ladies and Gentlemen, Dear colleagues, Dear Gilles,

It is a pleasure to be here today and thank all of you for the honor of being inducted into the Research-Teaching Section of the French Veterinary Academy. I have had a long and very rewarding association with French veterinary ophthalmology, and formalizing this connection through the French Veterinary Academy is most appropriate.

With this in mind, a small history of this association is in order. I first met Professor Bernard Clerc when he, unexpectedly at least to me, was waiting outside of the Ophthalmology Section office one hot summer day around 1975 for a planned 2 wk visit. During this visit, he showed several of the section members his method of parotid duct transposition via the oral cavity. Impressive to say the least! We soon became good friends. I visited Bernard several times, and in one of those early visits I met Prof. Francis Lescure who invited me to the Faculty in Toulouse to present talks and discuss ophthalmology topics of mutual interest; it was in Toulouse that I met Dr. Marc Simon. The three of us and my wife once went by car from Toulouse to Montpellier to attend an annual veterinary ophthalmology meeting scheduled in that city at the time. In Francis Lescure's Mercedes Benz model 500, the drive passed quickly, as Francis was cruising at 220–240 km/h. My wife fell asleep, as she often did when nervous and expecting a fatal crash, and Marc Simon kept referring to Francis as "Speedy Gonzalez", the mouse cartoon character that was the "Fastest Mouse in all of Mexico". This conversation was held in Spanish, so Francis was not aware that his driving was the subject. Very fond memories, and, sadly, both Bernard Clerc and Francis Lescure are no longer with us.

As noted by Gilles, my interest in ophthalmology started with summer research projects with Lonnie Rubin during my veterinary studies; at that time, he was studying the canine electroretinogram (ERG) during normal development of the retina and asked me to participate in the studies. The instruments available then were advanced for the time but antiquated compared to now. But with attention to using standardized protocols, it was possible to obtain reliable signals that could be easily interpreted. Sadly, the field has not advanced much in the last 60 years because the equipment, vastly improved over those in the 1960s, is often not used with standardized methods because of the incorrect assumption that great technology can give results even when short-cuts and non-physiologic methods are used. The beauty of ophthalmology, at least from the perspective of an aspiring clinician, was that the different structures of the eye could be visualized, and their function studied in the living animal, something that was difficult to do for internal organs.

At the time of my residency training and early years on the faculty, basic research activities were encouraged, particularly if they generated salary support and administrative overhead from federal funding agencies, namely the National Institutes of Health. Then many veterinary ophthalmologists were involved in research, and participated on an equal footing with medical ophthalmologists in these activities. Now the organized ophthalmology colleges, both ECVO and ACVO, have an ever-growing number of diplomates. Although a surprising number have PhD degrees, the number doing more basic and translational research is small. The emphasis has been on applied clinical research in university settings or clinical practice, and this, in my opinion, is not good for the specialty, as we need to emphasize both clinical and basic research to balance patient-relevant findings with advancing the science of ophthalmology.

My interest in research evolved from clinical studies. Early on in my residency training, a breeder of Norwegian elkhounds approached Lonnie Rubin because several of her dogs had developed retinal degeneration, which was considered to be a form of progressive retinal atrophy (PRA). Initial studies on these dogs by David Cogan and Toichi Kuwabara (1965) at Harvard Medical School had stopped after showing that the disease was inherited, and retinal pathology was present early. The breeder had a number of affected dogs and wanted assistance in helping to find out more about the disease. When you are the lowest and least important member of the section, that work falls right on your lap, as no one else is interested. That was a fortuitous event, as the breeder was very cooperative and bred several litters for me. The dogs followed me from Penn to my fellowship at Johns Hopkins Medical School. I raised 11 of these dogs in my home in rural Maryland in outdoor kennels I built with the help of another veterinary ophthalmologist, Dr. Charles Parshall, and I would transfer them from home to my Hopkins lab in cages in the backseat of the car. For very good reasons, this is something no longer allowed by regulatory agencies or university regulations. Several studies on the Norwegian elkhound disease, which I called rod dysplasia (rd) because of the very specific and selective rod photoreceptor abnormality, were published over a 15-year period (1971, 1973, 1976, 1978 and 1987). These detailed the structural and functional abnormalities of the disease, and showed, for the first time, that the ERG could be used for the specific diagnosis of affected dogs at a time when the retina was normal on clinical examination. Sadly, the colony of affected dogs was not continued, and the gene and mutation of this important and very interesting disease have not been identified. The studies in the Norwegian elkhounds with rd soon expanded into studies of other retinal diseases, mainly in dogs, but also in cats. In dogs, studies of different forms of PRA that were breed-specific soon followed. These included rod-cone dysplasia 1 and 2 (rcd1, rcd2) in Irish setters and collies, respectively, progressive rod-cone degeneration (prcd) in miniature poodles, Labrador retrievers and English cocker spaniels, among several other breeds, and early retinal degeneration (erd) once again in Norwegian elkhounds. These studies focused on the genetics of the disorders, structural, functional and, where appropriate, biochemical basis of the diseases. But while the more we learned about the diseases was important and impressive, treatment of the diseases was never in the picture. The tools needed to develop treatments just were not there. This soon changed, at least in cats. In studies done with Roy Bellhorn, one of the founding fathers of veterinary ophthalmology in the US, we characterized a cat retinal degenerative disease called Feline Central Retinal Degeneration (FCRD; 1974). In affected cats, fundus lesions were characterized by atrophic areas in the *area centralis* which were circular or oval and which progressed in some cats. Critical examination of these lesions showed striking similarities to experimental retinal degeneration in cats caused by feeding taurine depleted casein-based diets. Fortuitously, the “light bulb” turned on, and I directed studies in clinical cases to diets. I found that cats fed dog foods developed taurine deficiency retinopathy with lesions identical to FCRD (JAVMA, 1978). It turns out that most dog foods, particularly dry foods, are based on vegetable protein, which does not contain taurine. For cats, taurine is an essential amino-sulfonic acid, as it is not synthesized in the liver like in dogs or humans. Finally, I achieved success in “treating” a retinal degeneration by feeding taurine; I could arrest the progression of the disease or prevent it altogether by ascertaining that diets fed to kittens were taurine adequate.

The early 1990s were a period of great progress in the field of molecular genetics of the eye, particularly the retina. While several disease loci were mapped previously to specific human chromosomes by linkage mapping, it was in 1990 that a mutation in the rhodopsin gene was found to be causally associated with autosomal dominant retinitis pigmentosa. This was soon followed by the identification of a large number of genes that were associated with different forms of retinal disease. At present, there are over 300 different retinal diseases mapped to specific chromosomal regions in man, and close to 300 genes identified. For those of us working with canine models, we looked at this progress and wealth of genomic information with envy. In early to mid 1990, we had no! genomic resources to use in identifying causally involved genes and mutations. We were limited to using a candidate gene approach for these studies. Unaware then that there were at least 300+ genes that could cause retinal disease, we selected “reasonable” potential disease candidates. These were cloned, polymorphisms identified, and these were used to test whether the candidate gene was linked or associated with the disease using straightforward linkage studies. If no linkage, then the gene was eliminated, and a new “reasonable” potential disease candidate was selected and process repeated. This often took ~6 months of lab work/gene exclusion. If associated, then the candidate gene, usually in the form of complementary DNA (cDNA), was sequenced in control and mutant dogs with the goal of identifying the sequence change that caused the disease. In spite of these limitations, success was achieved in the findings in the 1990s of the *PDE6B* and *RPE65* genes and mutations that caused PRA in Irish setters and what we now call canine Leber congenital amaurosis in the Briard. We recognized that to do modern molecular genetics in dogs we needed to build the tools and genomic resources to do this work. Greg Acland and I collaborated with Elaine Ostrander’s group and created in 1997 the first linkage map as well as a panel of canine-rodent hybrid cell lines to partition the canine genome. Now, high-density SNP chips as well as targeted, exome, whole genome, RNA sequencing and other methods are possible due to the sequencing of the canine genome. Genomic resources for doing cutting edge molecular genetic studies are now possible. The dog is no longer the unwanted “orphan” species as in the past, when many companies and even funding agencies

would note: “We accept samples from humans, rats, mice, but no dogs”. With these advances, we could now identify many new retinal diseases. The number is impressive, but this has added confusion, as there has been no uniform way of naming these newly identified diseases. To this end, a small group of investigators, with the blessing of the ACVO and ECVO, has undertaken the renaming task. The group, led by Freya Mowat and including Simone Iwabe, Simon Petersen-Jones and Gustavo Aguirre, has written a paper (Consensus guidelines for the nomenclature of companion animal inherited retinal disorders) that will be published in the international journal *Veterinary Ophthalmology* in 2024. In the past, most studies of retinal diseases in dogs involved detailed clinical, functional and structural analyses that complemented the genetic work to determine the mode of inheritance. Once the gene and mutation were found, then it was possible to understand the molecular mechanisms of the disease and the phenotype-genotype correlation. That is no longer the case, as disease identification is done in clinical patients, and research colonies of dogs are almost non-existent. With the large array of genomic resources available, it is often the case that the gene and mutation of an inherited retinal disease are found after very superficial clinical examinations are done. This occurs before there is any information about the clinical phenotype or if the disorder is a rod-cone or cone-rod abnormality, or the influence of the mutation on disease progression or eventual findings. Often we know the causative gene and mutation before adequately understanding the disease.

Progress towards developing therapies for inherited retinal diseases has rapidly progressed since our first successful gene therapy in a Briard cross-bred dog affected by canine Leber congenital amaurosis. Again it was a “light bulb” moment that required a great team effort. After all, we had the model and had identified the gene and mutation, and several groups had been working on developing viral vectors to facilitate gene transfer to retinal cells. Of these, the adeno-associated viral vectors were optimal, as they were non-replication and caused minimal to no disease. Together with Greg Acland, I asked Samuel Jacobson and Artur Cideciyan at Penn’s Scheie Eye Institute and William Hauswirth at the University of Florida to participate in a collaborative project to treat and hopefully cure a blinding disease. On a sunny day in July 2020, the results came in: subretinal delivery of a viral vector with the therapeutic RPE65 cDNA resulted in restoration of retinal function and vision in the three dogs treated by this route of vector administration. The three dogs treated by intravitreal injection remained blind. These results were published in *Nature Genetics* (2021) and energized the field. This therapy is now commercialized in the USA and EU as well as in other countries. The success of gene therapy in dogs for other diseases, including CNGB3 achromatopsia, RPGR X-linked retinitis pigmentosa, RHO autosomal dominant retinitis pigmentosa, BEST1 vitelliform macular degeneration and NPHP5 cone-rod dystrophy have been carried out at Penn, mainly by Dr. William Beltran. In dogs, they have shown efficacy and safety. Several have progressed to phase 1/2 or phase 3 clinical trials in man, and several are in the late phases of the investigational new drug (IND) development pathway to then be used in phase 1/2 clinical trials in man. Little did I anticipate the progress that veterinary ophthalmology would achieve when watching Professor Bernard Clerc do a parotid duct transposition via the oral cavity in 1975. This progress has truly been remarkable.

