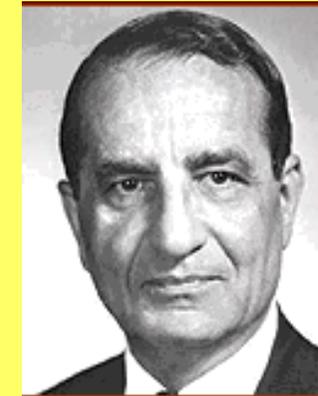
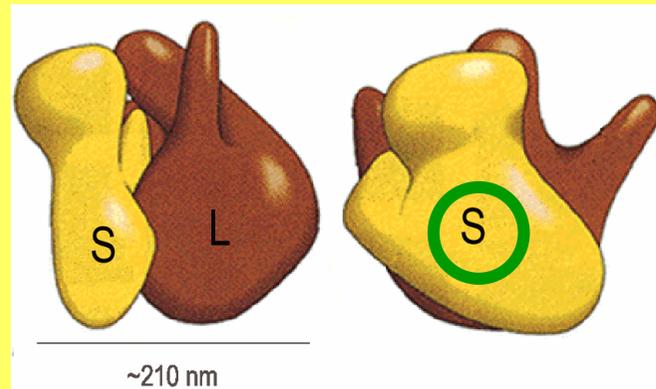


Anémie de Blackfan-Diamond

A.F.M.B.D.

Réunion d'Octobre 2007



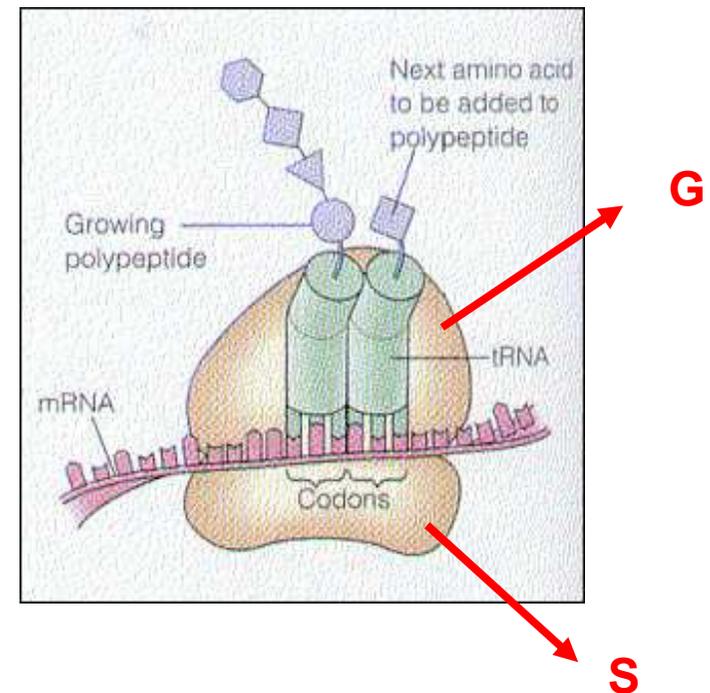
Nouvelles données biologiques

L'anémie de Blackfan-Diamond est une
maladie ribosomale :

1999 rps19 : 25%

2006 rps24 : 1 à 2%

2007 → rps17 : 1/18 ?



Ribosomal protein S24 is mutated in Diamond-Blackfan anemia. Am J Hum Genet, 2006

245 familles dont 47 multiplex

Etude particulière d'une famille : liaison :

- **Chromosome 6**
- **Chromosome 8q : RPS20 et RPL7**
- **Chromosome 10 : RPS24 : 316C ▶ T / Gln ▶ STOP**

215 autres pts analysés :

- **30 ont une mutation de RPS19**
- **3 ont une mutation de RPS24 (dont 1 père + son fils)**

Ribosomal protein S17 gene (RPS17) is mutated in Diamond-Blackfan anemia. Hum Mutation, 2007

Etude Tchèque : 24 patients (6 mutés pour RPS19)

1 patient muté : c.2T>G (DBA typique)

- mutation de novo (étude familiale)

- mutation absente chez les témoins

RPS19, RPS24 & RPS17

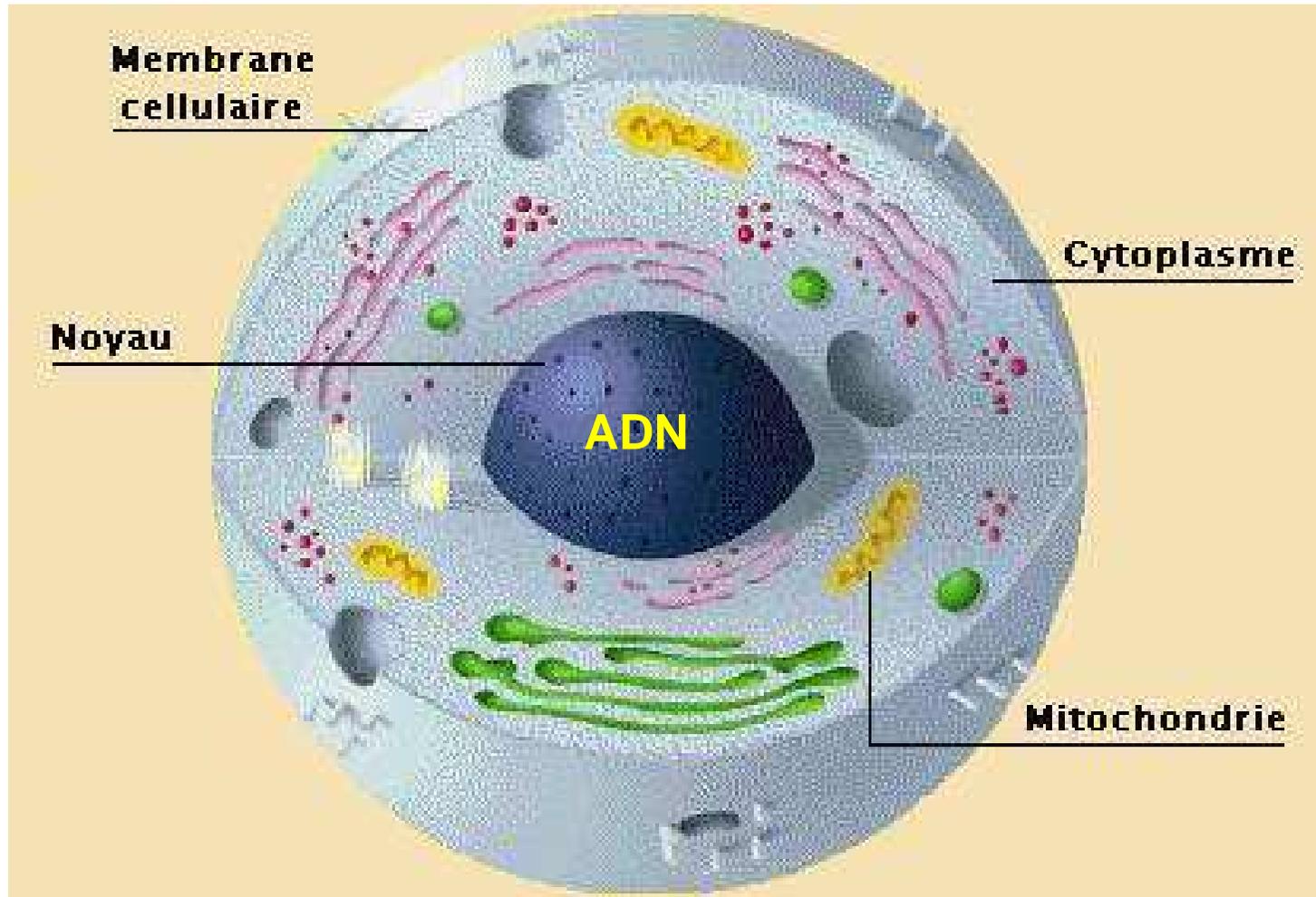
3 protéines de la petite s.u. du ribosome

Interviennent dans l'initiation de la traduction:

- RPS19 & 24 lient eIF-2**
- RPS17 est localisée très près de RPS19**

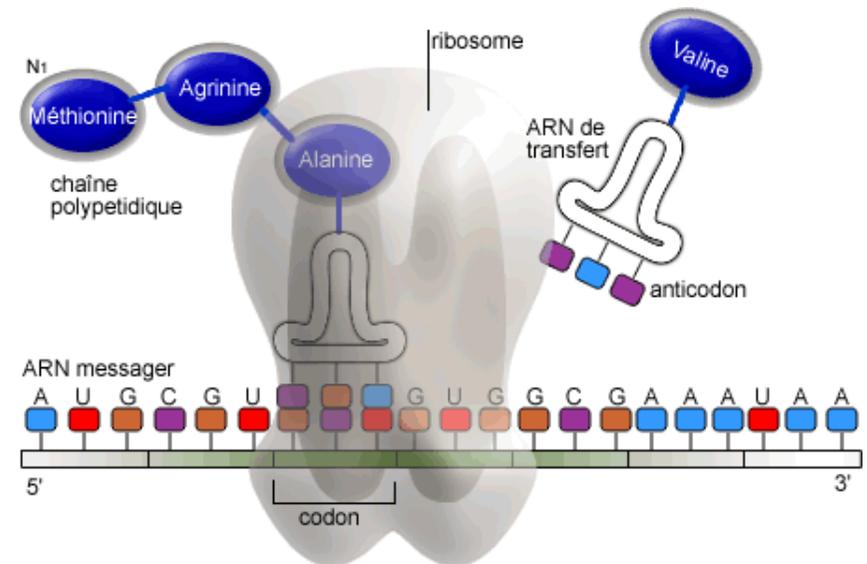
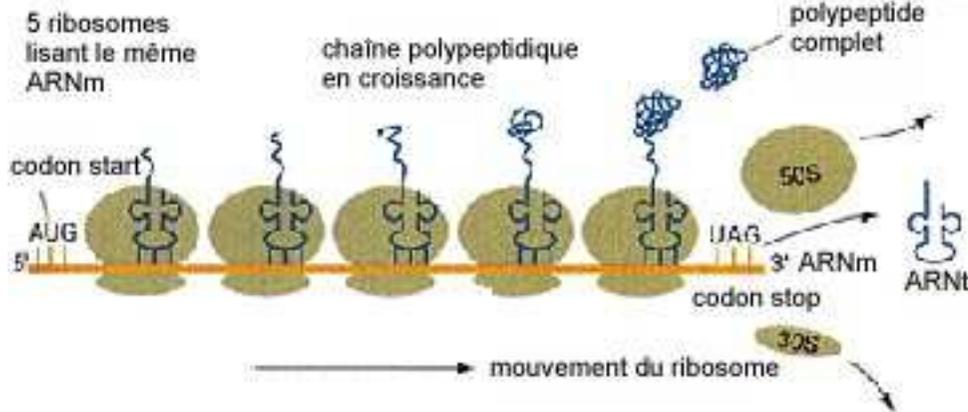
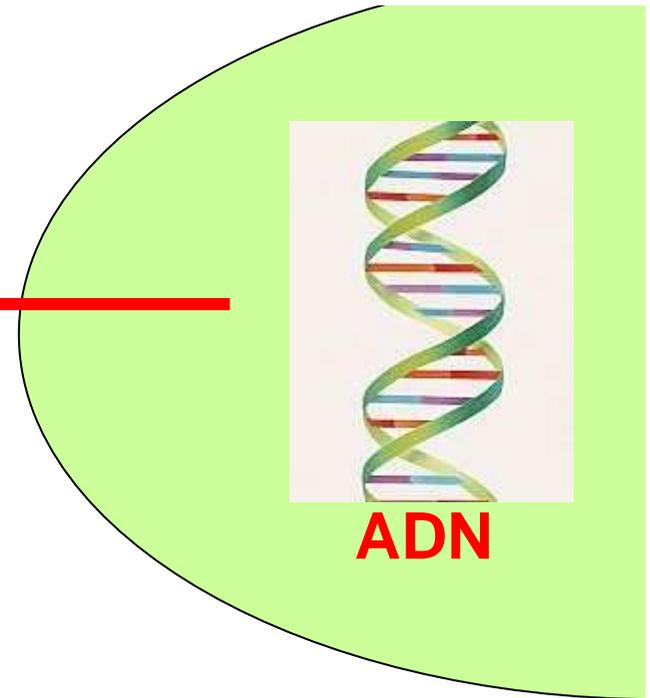
→ Déficit de la traduction qui aurait un impact fort dans les précurseurs du globule rouge ?

Une cellule humaine



LA TRADUCTION

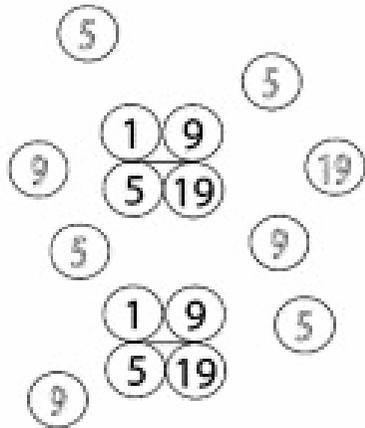
ARN messenger ←



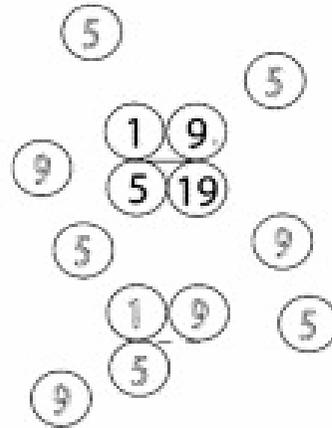
Synthèse des protéines :

Pourquoi la lignée érythroïde ?

A **CD 34⁺ / RPS19^{+/+}**



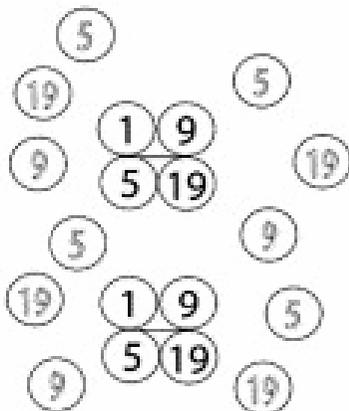
CD 34⁺ / RPS19^{+/-}



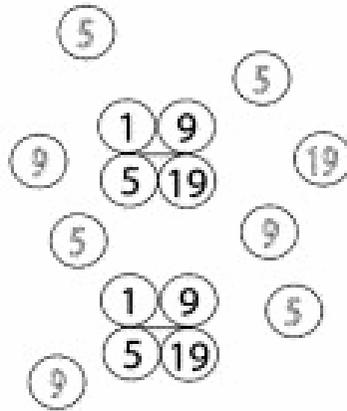
Expression de RPS19 basse dans la lignée érythroïde: impact délétère d'une haplo-insuffisance

Erythroblastopénie

B **MNC / RPS19^{+/+}**



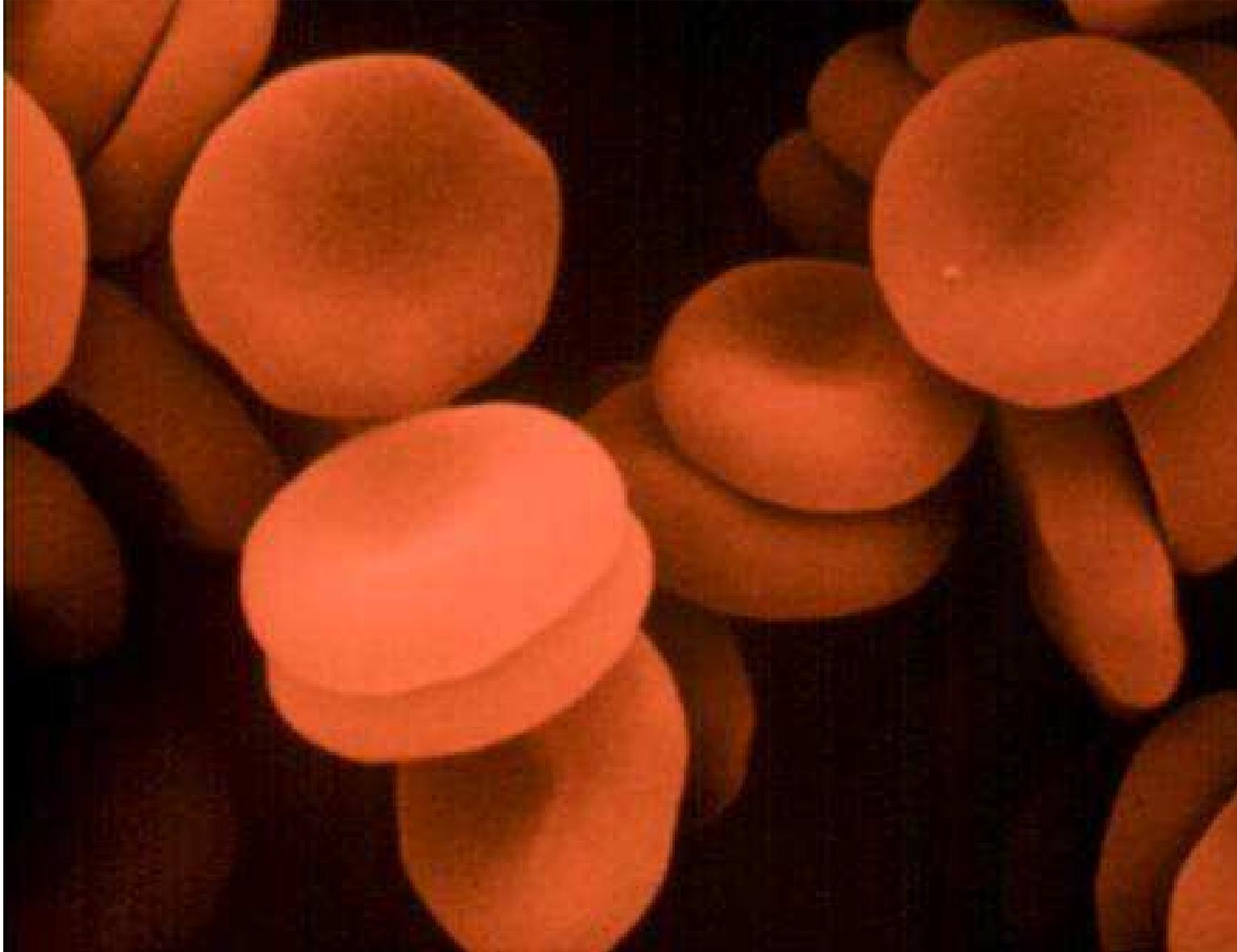
MNC / RPS19^{+/-}



OK

(Ellis SR & Massey AT, 2006)

Synthèse de l'hémoglobine



Diagnostic de l'ABD

- Reste difficile
- +++ si « en dehors des clous »...
- Critères **diagnostiques** définis par le groupe international

Test fonctionnel pour le diagnostic ?

Besoin clair des cliniciens

→ Utiliser les données de la recherche actuelle ?

Impaired ribosome biogenesis in DBA

**Valérie Choesmel¹, Daniel Bacqueville¹, Jacques Rouquette¹,
Jacqueline Noaillac-Depeyre¹, Sébastien Fribourg²,
Aurore Créten³, Thierry Leblanc^{4,5},
Gil Tchernia⁵, Lydie Da Costa^{3,5},
and Pierre-Emmanuel Gleizes¹**

1 Laboratoire de Biologie Moléculaire des Eucaryotes
(Unité Mixte de Recherche [UMR] 5099), Institut d'Exploration Fonctionnelle des Génomes
(Institut Fédératif de Recherche [IFR] 109), Centre National de la Recherche Scientifique
(CNRS) and Université Paul Sabatier, Toulouse, France;

2 Institut Européen de Chimie et Biologie, Institut National de la Santé et de la
Recherche Médicale (INSERM) U386, Pessac, France; 3 INSERM U790,
Université Paris XI, Institut Gustave Roussy (IGR), Villejuif, France;

4 Service d'oncologie-pédiatrie, Hôpital Saint-Louis, Paris, France;

5 Centre de référence des maladies génétiques de l'érythrocyte et de l'érythropoïèse,
Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France

(Blood 2006)

Biosynthèse des ribosomes

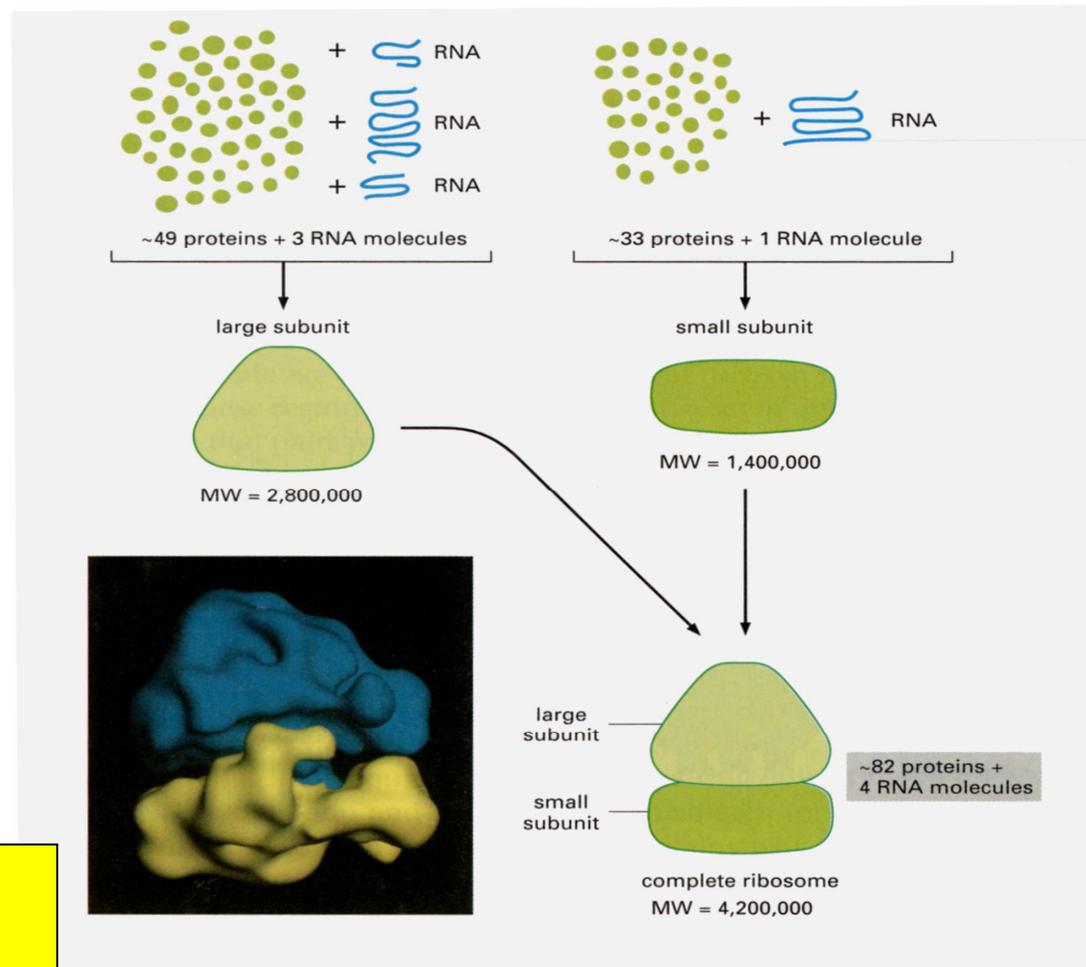
Processus complexe
s'effectuant dans le
nucléole

80 protéines impliquées

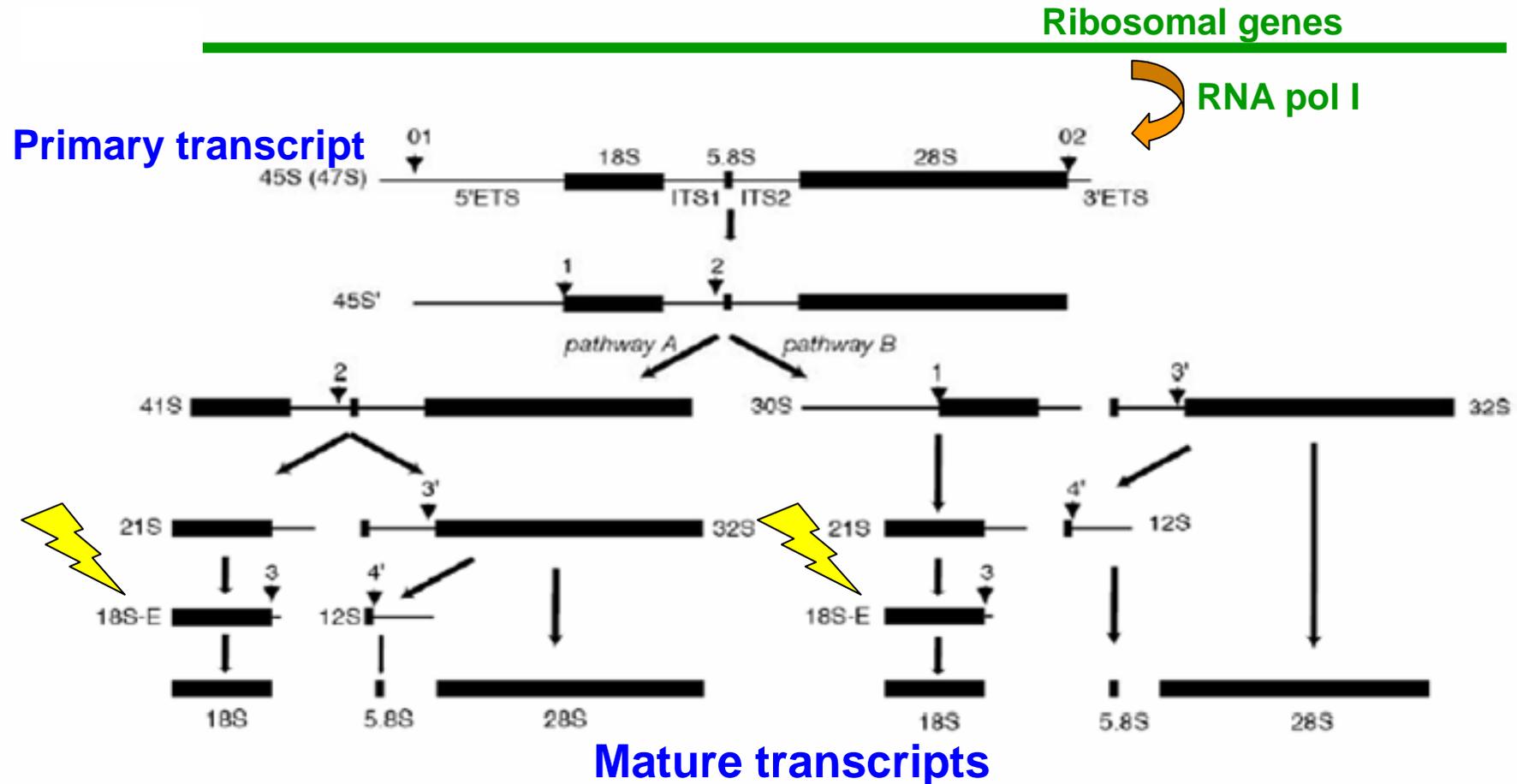
Ribosome = association de
protéines ET d'ARNr

Chez la levure : Rps19 est
démontrée comme nécessaire
à la formation des petites
sous-unités.

(Léger-Silvestre et al, JBC, 2005)



Pre-RNA processing pathways in HeLa cells

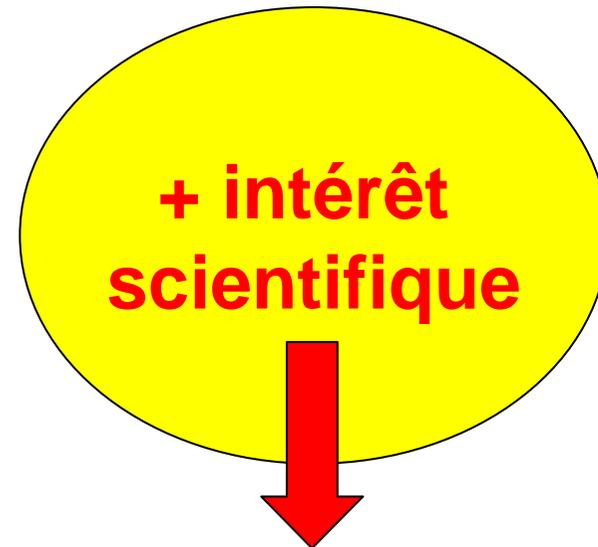


**DBA : arrêt de maturation des précurseurs de 18SrRNA
→ défaut de formation de la sous-unité 40S → apoptose**

Mise au point d'un test diagnostique

Collaboration avec l'équipe de Pierre-
Emmanuel GLEIZES

☛ Appel aux patients



Autres familles de gènes ?

Nouveaux traitements ?

Métoclopramide

Valproate de sodium ?

- case report
- données *in vitro*

Leucine ?

- données exp. démontrant une diminution de la traduction
- effet positif *in vitro*

Successful treatment of a DBA patient with amino acid leucine

Patient sélectionné sur les données in vitro

Fille de 7 ans ; diagnostic de DBA à 6 mois

RSP; RVU; RPS19 non mutée; corticorésistante

Leucine : 500 mg x 2/j

Amélioration de l'état général en 3 semaines

Amélioration hémato. lente sur 6 mois

Réponse actuelle: indépendant des T avec un taux d'Hb entre 9 et 10.5 g

(Pospisilova & al, Haematologica, 2007)

DBA & greffe de moelle

N = 17

11 avec hémochromatose + atteinte d'organe

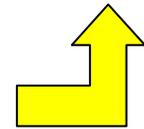
Age médian à la greffe: 56 mois

Greffon: Moelle : 6 fratrie + 7 MUD
USP : 5 (2 familiaux + 3 MU)

Résultats:

- **Moelle : survie + guérison à 3 ans :100%**
- **USP : : 40%**

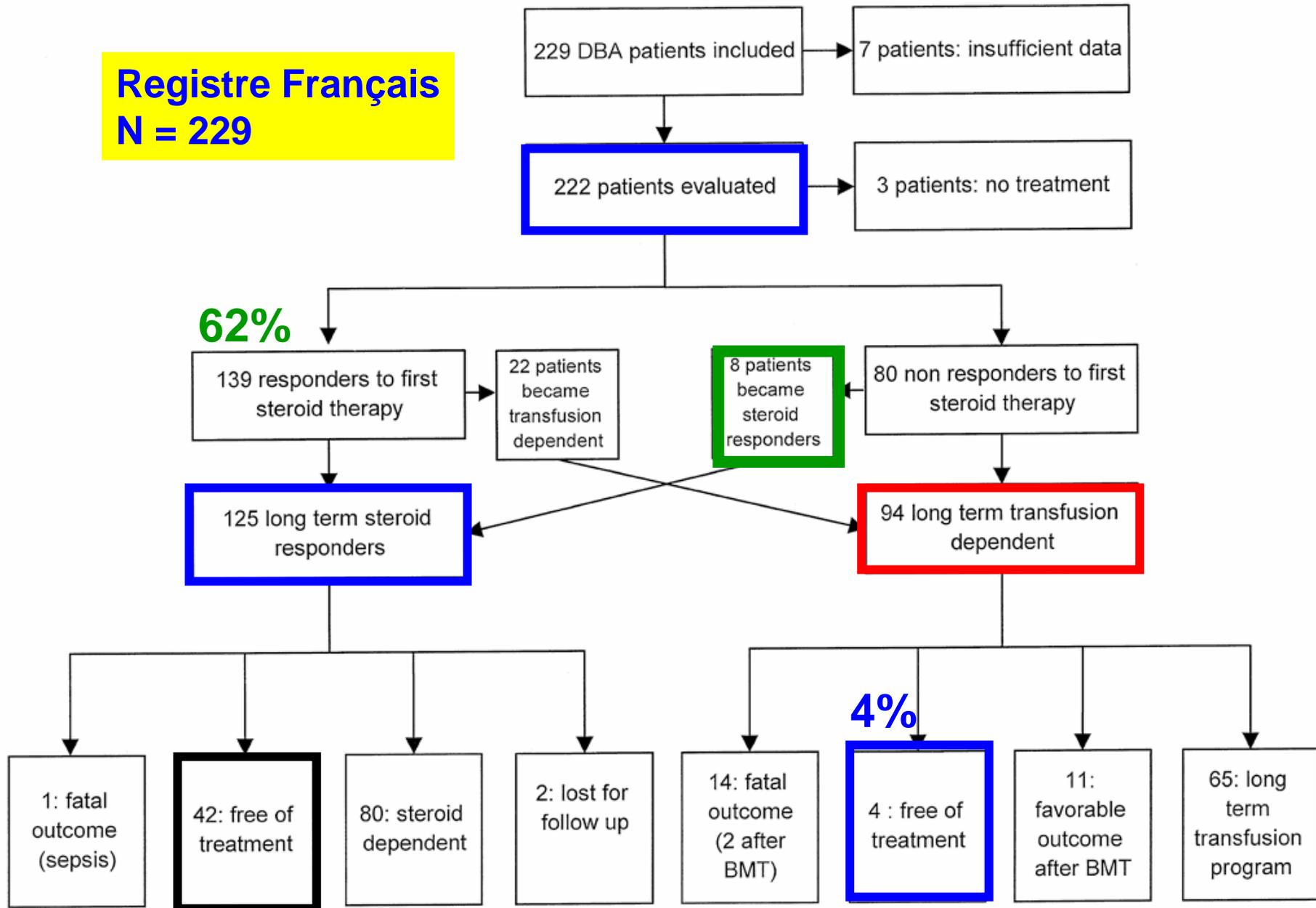
**J
A
P
O
N
?**



(Mugishima & al, 2007)

ABD : évolution clinique des patients

Registre Français
N = 229



ABD & allogreffe

Consensus actuel

1. **Uniquement pour les pts transfusés**
(+ rares complications hématologiques)
2. **Greffe géno-identique exclusivement**
☞ pb. : exclusion d'une ABD chez un donneur familial +++
3. **Greffer tôt**

Prise en charge de l'ABD

Texte de consensus

Etabli depuis Mars 2005

Pas mal remanié depuis

***Actuellement soumis à Blood avec un
complément on-line...***

Conclusion

Le concept de **maladie ribosomale** prend de la consistance et commence à induire des projets:

- à visée diagnostique
- à visée thérapeutique



AFMBD

Rôle majeur de la collaboration patients, médecins & chercheurs