



Génétique de l'anémie de Blackfan-Diamond

Lydie Da Costa

Service d'Hématologie Biologique, Hôpital, Robert Debré, Paris

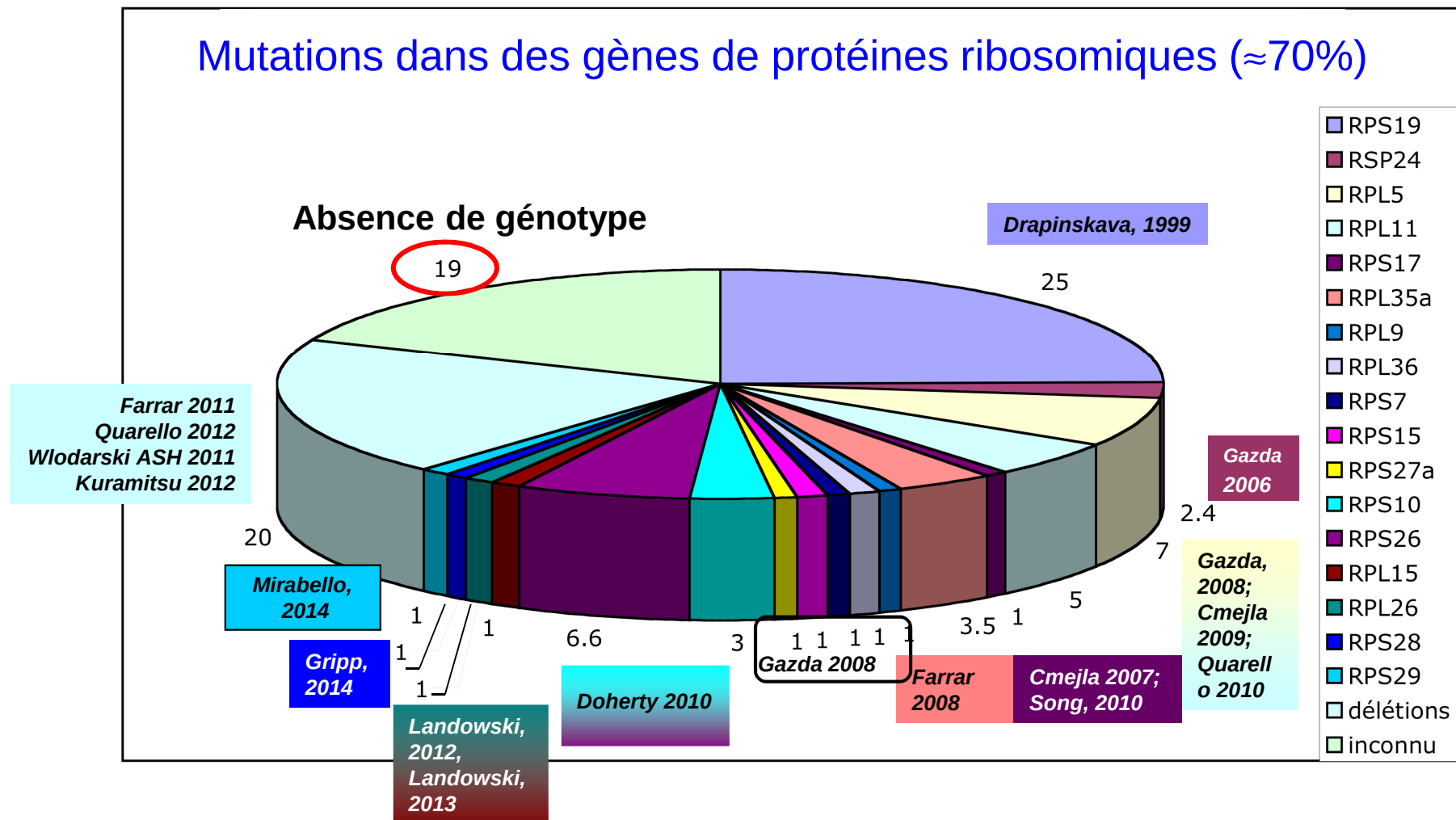
Inserm U1134

Université Paris 7-Denis Diderot, Sorbonne Paris cité

lydie.dacosta@aphp.fr

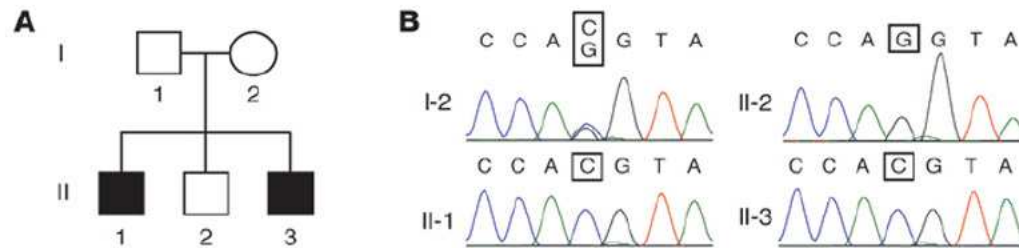
**Weekend AFMBD -
Lille – 21-23 Octobre 2017**

Génotype de l'ABD



! Deux nouveaux gènes qui ne sont pas des gènes de RP = gène *TSR2* mais qui code pour une protéine qui intervient dans le processing des pré-ARNr, et lie RPS26 (Gripp et al., *Am J medical genetics*, 2014) et gène *GATA1* (Sankaran et al., *JCI*, 2012).

Mutation GATA-1

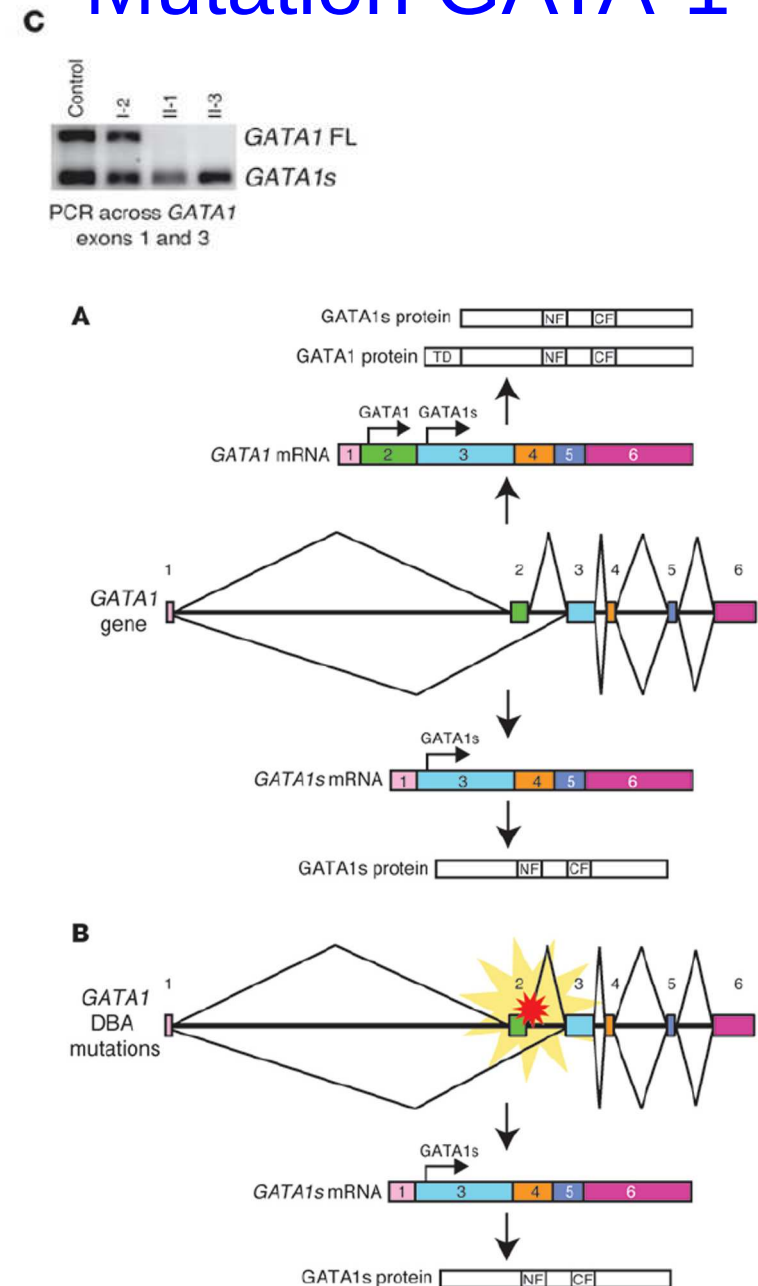


Sankaran et al., J Clin Invest, 2012

Weiss et al., J Clin Invest, 2012

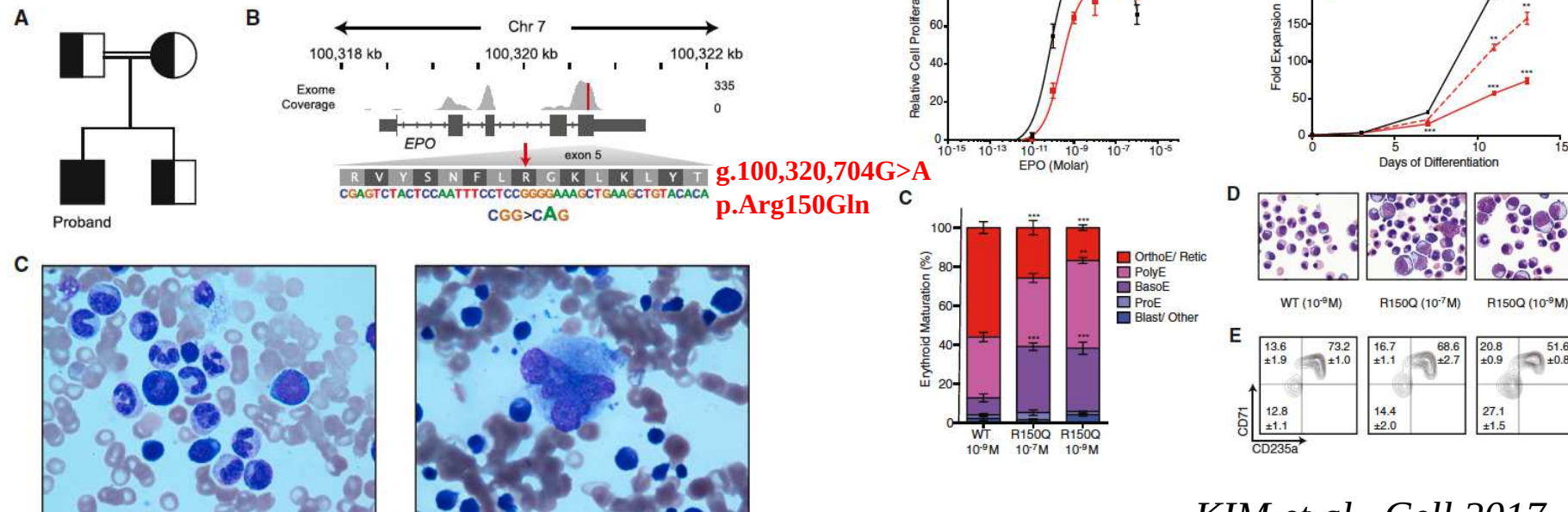
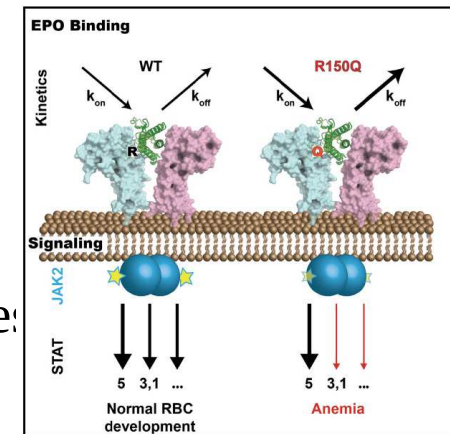
Parella et al., Pediatr Blood cancer, 2014

- Anémie macrocytaire arégénérative, épisodes de neutropénie (2/2) et thrombopénie (1/2)
- HbF élevée
- Pas de malformations
- Cortico-sensibles
- Parents non phénotypes silencieux, eADA normale
- **Mutation de l'exon 2 du gène GATA1:**
 - c.220G>C ; p.Leu74Val
 - Saut de l'exon 2 et perte des premiers 83 aa de GATA-1
- Perte de la forme longue de GATA1 (reste que la forme courte, (GATA-1s))
- **! Altération de la traduction de GATA1 en cas de mutation dans un gène de RP (Ludwig et al., Nature Medicine, 2014)**



Mutation du Gène de l'EPO

- Gène R-*EPO* séquencé dans les années 1990 par l'équipe Italienne (Dianzani et al., Blood 1996) : absence de mutation
- Patient muté sur gène *EPO*-Caractéristiques phéno/génotypique:
 - Autosomique récessif – famille consanguine turque
 - XY, Diag ABD à 1 an aux USA
 - Réponse aux St initiale, TS-dépendance puis à 6 ans BMT, intrafamiliale HLA-identique, greffe prise mais absence de correction de l'érythroblastopénie et décès de complications post-greffe
 - EPO élevée (767 mU/ml)
 - Mutation faux-sens homozygote gène *EPO*, exon 5



KIM et al., Cell 2017

ABD en 2017

ABD “classique”

– 99% des cas

Érythroblastopénie

Néomutation dominante/lié X (*TSR2*)

Macrocytose

Élévation eADA

Malformations (50%)

Mutation gène RP/ **autres gènes impliqués dans le biogenèse des ribosomes**

Défaut de maturation des ARNr

ABD “atypique”- 1% des cas Ou érythroblastopénie congénitale autre?

Erythroblastopénie

Transmission Autosomale récessive

VGM normal

eADA normale

Absence de malformation

Mutation *EPO*...

Maturation ARNr normale

Réponse aux St

Mutation *GATA1*

Dysérythro/dysmégacaryopoïèse>

Erythroblastopénie?

Liée à l’X

Macrocytose

eADA normale

Absence de malformation

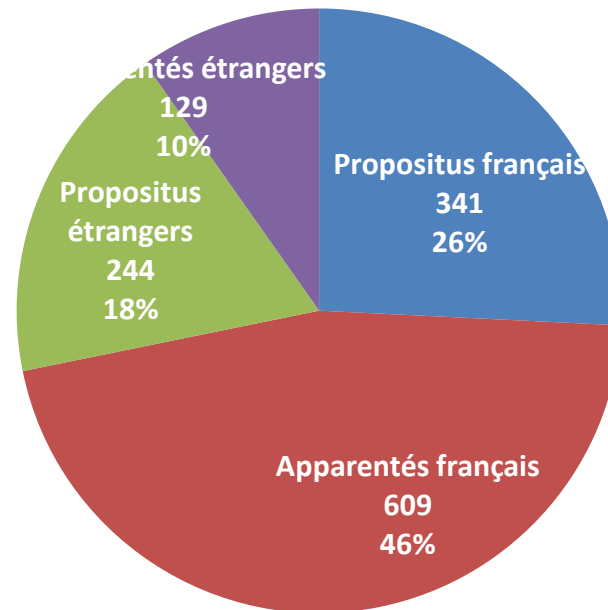
Maturation ARNr normale

Réponse aux St

Registre OFABD - génétique

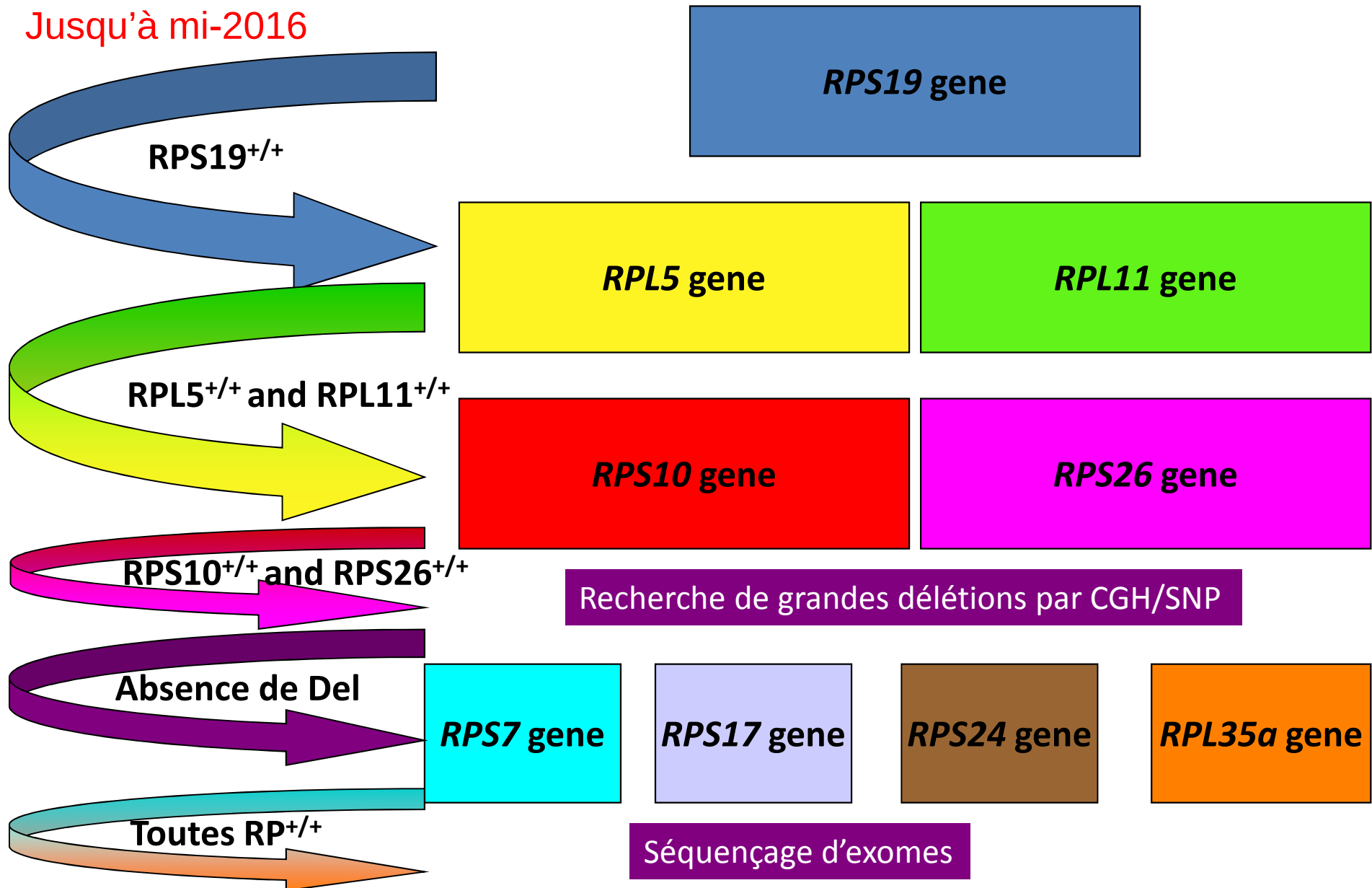
Génétique ABD

- Patients enregistrés : 356 patients
- Banque ADN :
 - 1323 patients et apparentés susceptibles d'être atteints d'ABD
 - 80 patients et apparentés sortis de la banque ABD – diagnostic récusé



- Sur les 327 patients de l'observatoire – validation clinico-biologique du diagnostic d'ABD :
 - 295 ADN en banque
 - 21 pas d'ADN en banque
 - 11 plus d'ADN

Jusqu'à mi-2016



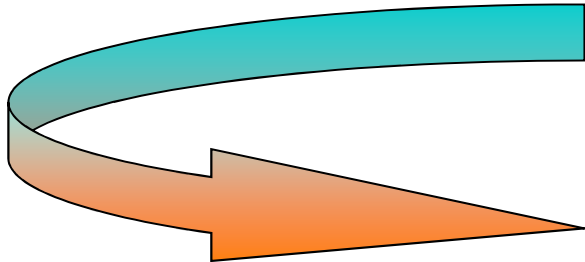
Mutation DBA data base <http://www.dbagenes.unito.it> (Hum mutation, 2010)

Julie Galimand, Hélène Bourdeau, Laurène Guion

Depuis été 2016

Recherche de variations alléliques par NGS
(développement en 2015)

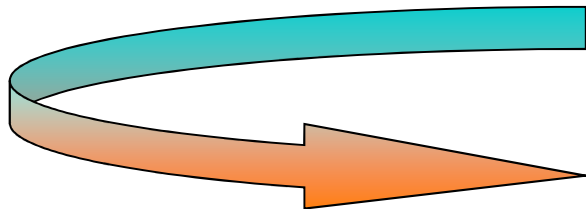
*Service hématologie Biologique et département de génétique
pour l'utilisation du Miseq*



**Si tous les gènes impliqués
dans l'ABD ne présentent
pas de variations alléliques
(! grandes délétions non
diag en NGS)**

Recherche de grandes délétions par CGH/SNP

Service hématologie Biologique et cytogénétique, RDB



**Si tous les gènes impliqués
dans l'ABD ne présentent
pas de variations alléliques
ni de grandes délétions**

Séquençage d'exomes

Plateforme Imagine, Necker



The European Diamond-Blackfan Anemia Consortium (EuroDBA)



<http://www.eurodba.eu>





Original EuroDBA Partners 2012-2015



Marcin Wlodarski
Freiburg, Germany



Coordinator

NL
Alison
MacInnes
Amsterdam

Profiling/OMICs
Zebrafish
Novel Dx



Lydie Da Costa
Paris, France





EuroDBA 2016-2019

	NL MacInnes Amsterdam		FR Gleizes Toulouse
Coordinator	Profiling/OMICS Zebrafish Novel Dx		rRNA analysis Novel Dx

Functional platform :

Functional validation, biological profiling, novel diagnostics

	DE Wlodarski Freiburg		FR Da Costa Paris		IT Dianzani Novarra
	B/T cell cultures Phenotype + Dx		RBC cultures Phenotype + Dx		Mutation DB Phenotype + Dx

Coordinating group : extended clinical and molecular characterization, prognostication, harmonization of NGS-diagnostics and mutation database

	PL Albrecht Warsaw		TR Unal Ankara		IL Tamary Petah Tikva
	Registry Biobanking		MSC cultures Registry Biobanking		Registry Biobanking

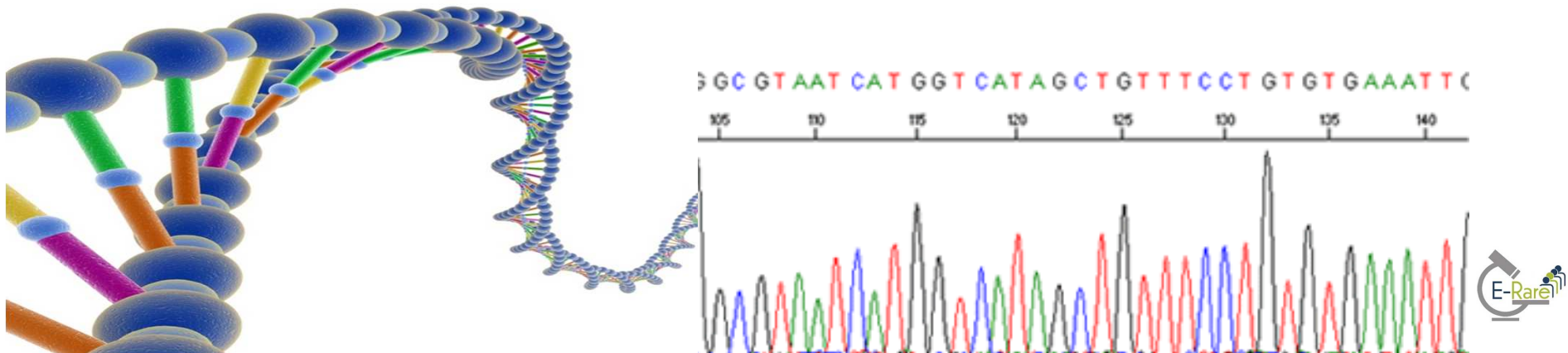
Associate partners: initiation of national registries and biobanks





Sequencing Update 2012-2017

- Sanger, NGS, exome, et whole genome sequencing (non encore et est ce vraiment raisonnable)
- Nouveaux gènes de RPs et preuve de leur implication dans la pathogénicité.
- De nouvelles mutations identifiées et validation fonctionnelle de leur pathogénicité, mutations “hot spot”
- Des corrélations phénotype/génotype
- Nouveaux gènes non RP identifiés - validation fonctionnelle en cours



Points forts et buts du projet

Principaux objectifs



- **Rassembler cliniciens, biologistes, chercheurs en Europe qui travaillent sur l' anémie de Blackfan-Diamond**
- **Harmoniser les registres de patients, découvrir de nouveaux gènes, centraliser des biobanques, étudier des corrélations phénotype/génotype**
- **Développer de nouvelles techniques diagnostiques, étudier des mécanismes physiopathologiques, générer des modèles animaux**



“Global Bridges meeting” avec cliniciens, biologistes, chercheurs et des représentants de patients de 25 pays



Diamond-Blackfan Anemia:
Building Global Bridges
25 countries. One disease.

Interdisciplinary expert meeting
to facilitate networking among
clinicians, patients and scientists

University Medical Center Freiburg

Date:
19-20 of September 2014

Venue: Auditorium
Department of Obstetrics and Gynecology



Saturday 20 th September 2014	
8.30	OPEN SESSION Building global bridges: towards an international registry and networking platform All participants
9.30	SCIENTIFIC SESSION Chairs: Pierre Emmanuel-Gleizes & Marieke von Lindern Basic and translational research & molecular mechanisms Where are we, what do we want to achieve? Wrap up: EuroDBA consortium • Stefan Karlsson: Mouse models and gene therapy • Alyson MacInnes: Zebrafish models • Lydie Da Costa: Cellular systems • Steven Ellis: Novel diagnostic tools • Pierre Emmanuel-Gleizes, Marie- Françoise O'Donohue: Ribosome biogenesis research
10.30	COFFEE BREAK
11.00	SCIENTIFIC SESSION (continued) Wrap up: EuroDBA consortium • Vijay Sankaran: Molecular pathophysiology • Regine Grosse: Iron overload • Marcin Wlodarski: RP deletions and unknown defects • Irma Dianzani: Genotype/phenotype analysis • Adrianna Vlachos: New therapies • Johan Flygare: Screening for novel drugs
12.00	LUNCH BREAK AT CONFERENCE SITE
13.00	DISCUSSION Networking strategies for clinical management, diagnostics, research exchange (website, forum) Bylaws for the network and policies on data publication, future meetings All participants
15.00	FAREWELL Marcin Wlodarski & Charlotte Niemeyer
16.00	BEGIN VINEYARDS EXCURSION (central train station)

Sunday 21 st September 2014	
8.30	BLACK FORREST HIKE Cable car to Schauinsland-Bergstation. Hike on the mountains. End time flexible (return to Freiburg between 11am-1pm possible)



Hosts:
Charlotte Niemeyer & Marcin Wlodarski
Department of Pediatrics and Adolescent Medicine
University Hospital Freiburg

Scientific Organizer:
EuroDBA consortium
(Alyson MacInnes/Lydie Da Costa/Marcin Wlodarski)

Info: www.eurodba.eu
Follow us on Twitter @EuroDBA



Eva Uth-Stiftung

Stand bei Drucklegung (September 2014)
Herausgeber: © Universitätsklinikum Freiburg | 2014
Redaktion: Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Gestaltung: Medienzentrum | Universitätsklinikum Freiburg





“Global Bridges meeting” avec cliniciens, biologistes, chercheurs et des représentants de patients

Dernier congrès – 5-7 octobre 2017

105 participants

Nombreux pays y compris Iran, Chine, Corée du Sud, Japon, Russie

Marcel Hibert, représentant des patients français



Mille REMERCIEMENTS à vous tous

Julie Galimand, Hélène Bourdeau, (*Laurène Guion, Maud Simansour, Claudia Spangenberg*), Service Hématologie Biologique, Hôpital R. Debré, Paris
Dr T. Leblanc, Hématologie clinique, Pr A. Baruchel, RDB, Paris
L'ensemble des cliniciens, patients et leurs familles
Collaborateurs de EURO-DBA et collaborateurs nationaux et internationaux



