



université
**PARIS
DIDEROT**
PARIS 7



Dernières avancées en recherche

Lydie Da Costa

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

Inserm U1134

Université Paris 7-Denis Diderot, Sorbonne Paris cité

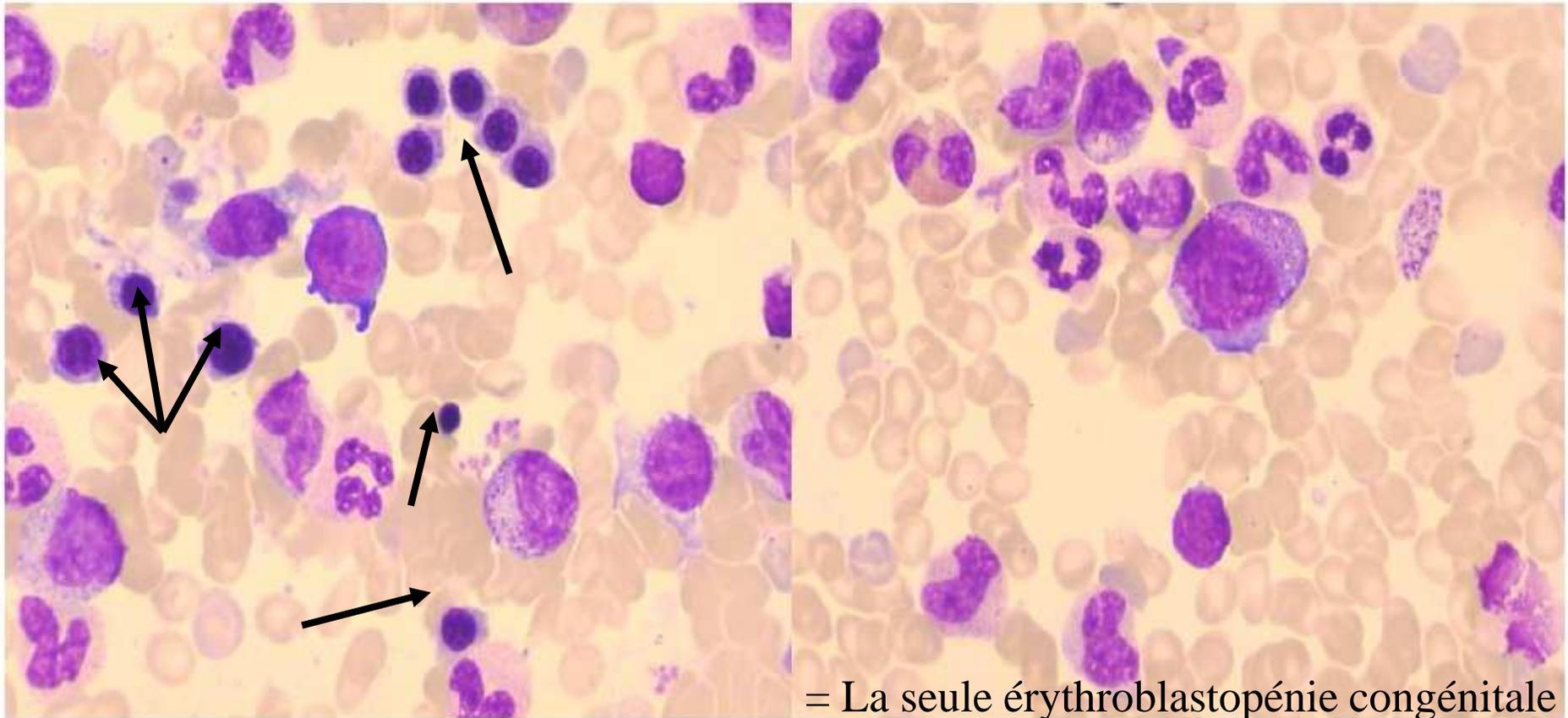
lydie.dacosta@rdb.aphp.fr

**Weekend AFMBD -
Lille - 21 et 22 Octobre 2017**

Moelle osseuse non “ABD”

Moelle osseuse “ABD”

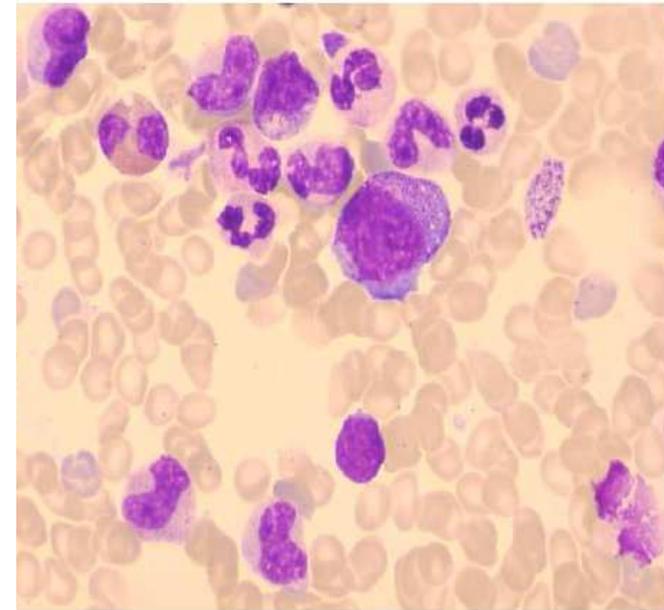
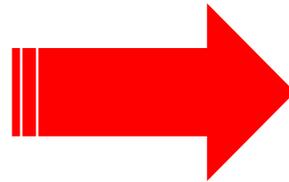
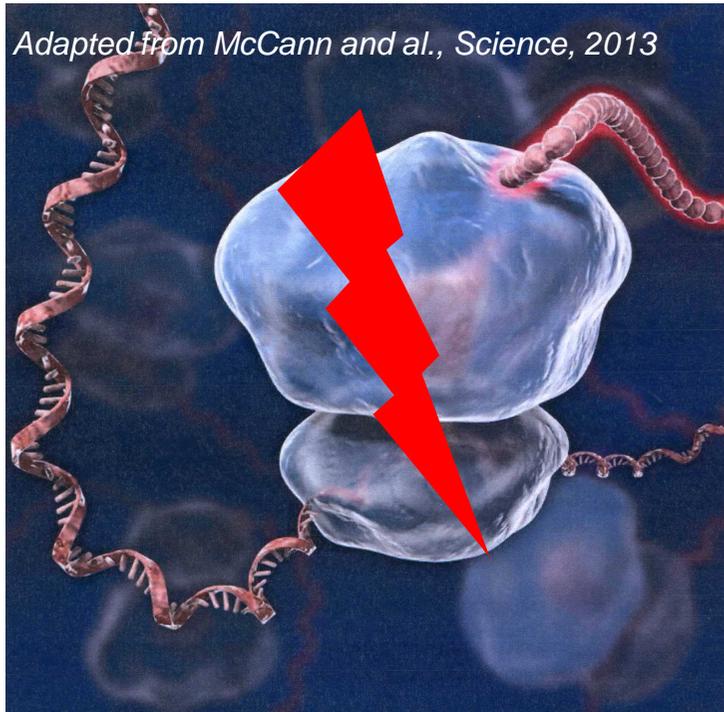
- ✓ Absence ou moins de 5% de précurseurs érythroïdes dans la moelle osseuse
- ✓ Pas d'autres anomalies des autres lignées cellulaires



→ Erythroblastes = précurseurs des globules rouges dans la moelle osseuse

Anémie de Blackfan-Diamond

Une maladie du ribosome



ABD = 1^{ère} ribosomopathie décrite
Leger-sylvestre et al., 2005

ABD - Erythroblastopénie



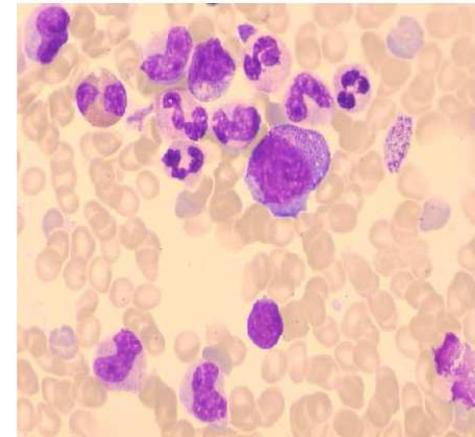
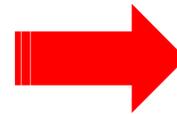
Anémie de Blackfan-Diamond

Pourquoi une atteinte particulière des globules rouges?

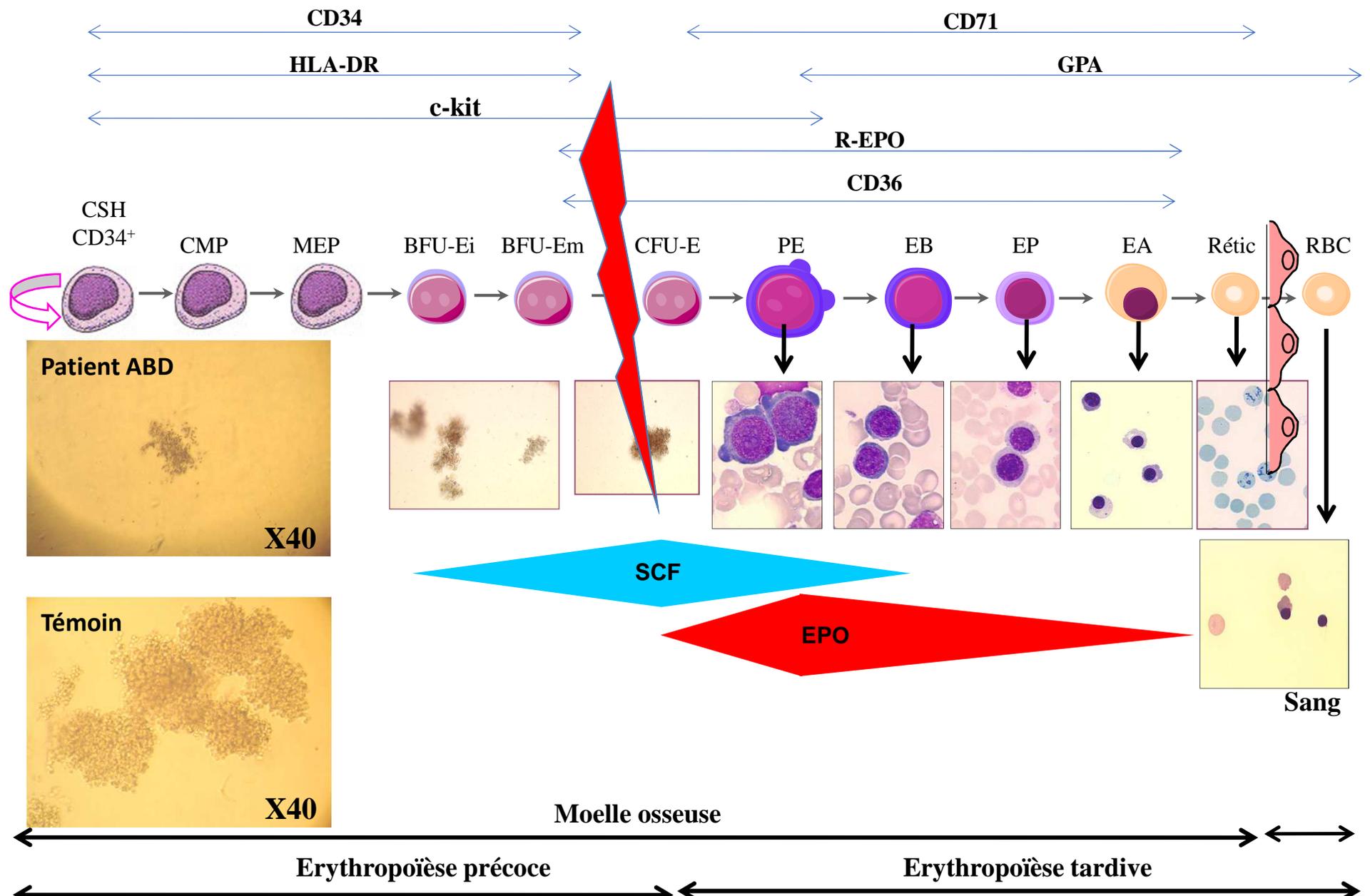
- Chez 50% des patients, l'érythroblastopénie et l'anémie pour conséquence est la seule manifestation clinique
- Pourquoi un défaut du ribosome entraîne uniquement parfois une anémie?

Production :	Quantité	durée de vie	Production/jour
Globules rouges:	$20 \cdot 10^{12}$	120 J	$200 \cdot 10^9$
Neutrophiles	$0,5 \cdot 10^{12}$	24 H	$50 \cdot 10^9$
Plaquettes	$1,0 \cdot 10^{12}$	7 J	$100 \cdot 10^9$

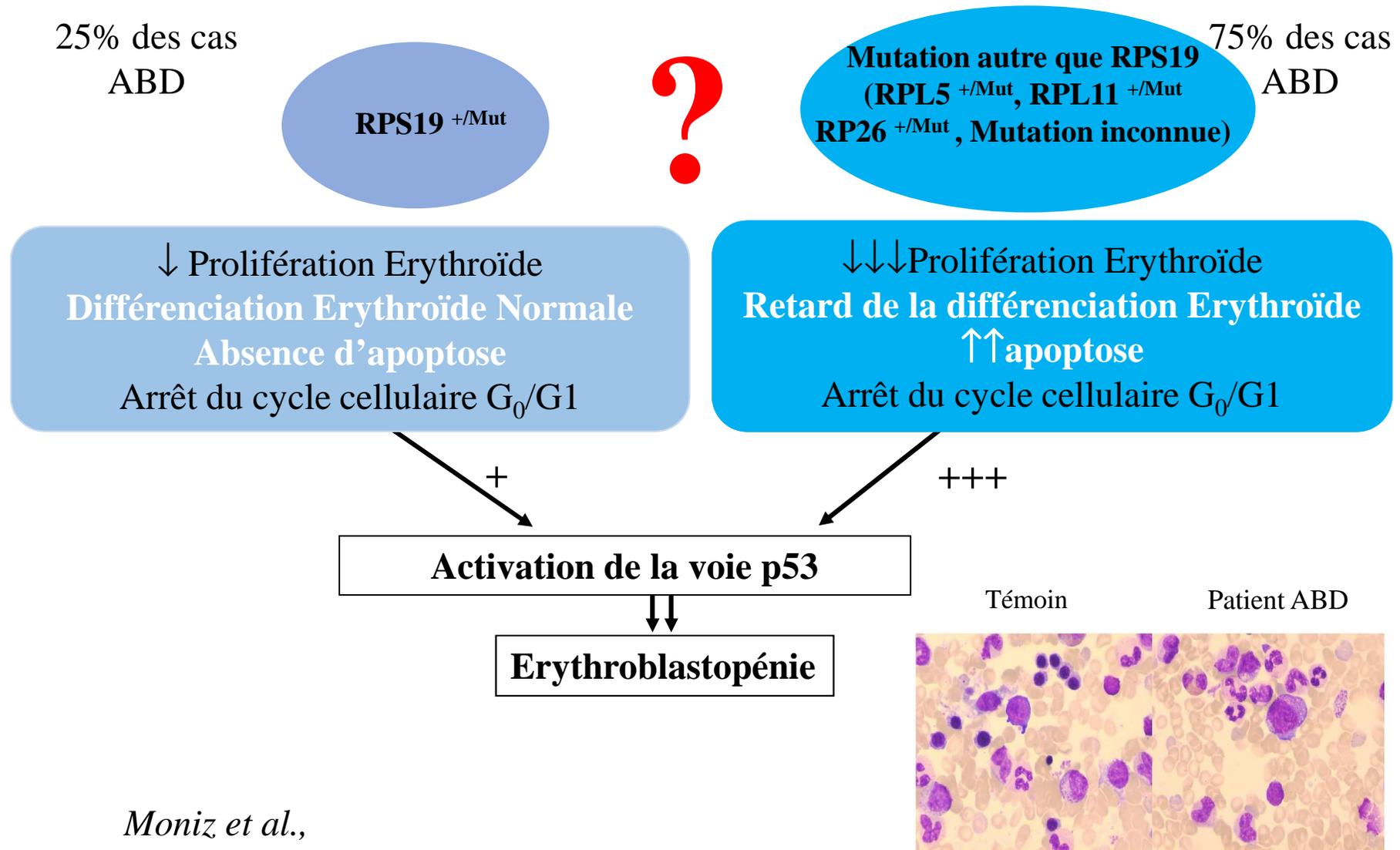
ABD =
1^{ère} ribosomopathie décrite
Leger-sylvestre et al., 2005



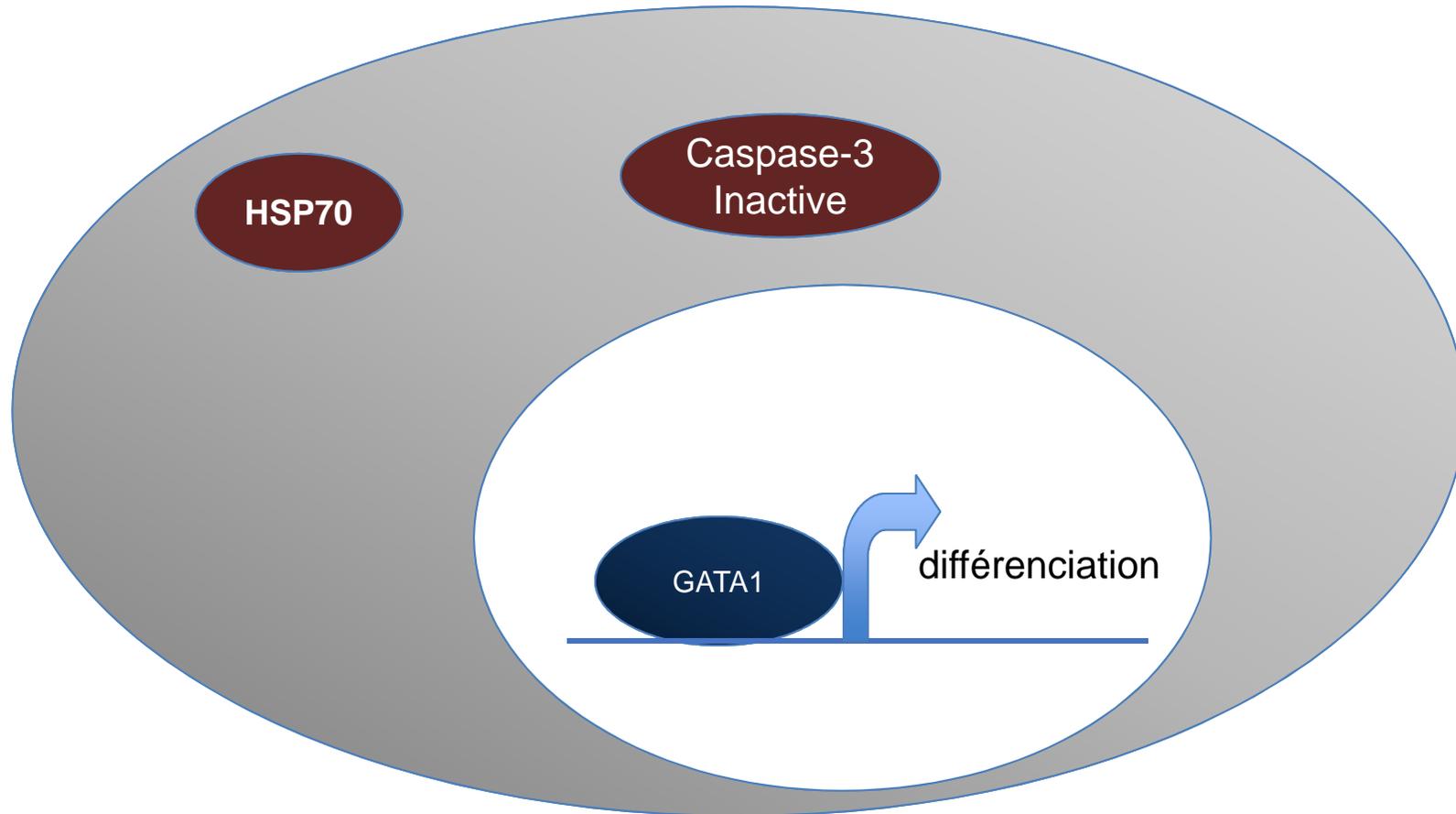
L'ABD, un défaut intrinsèque de l'érythropoïèse



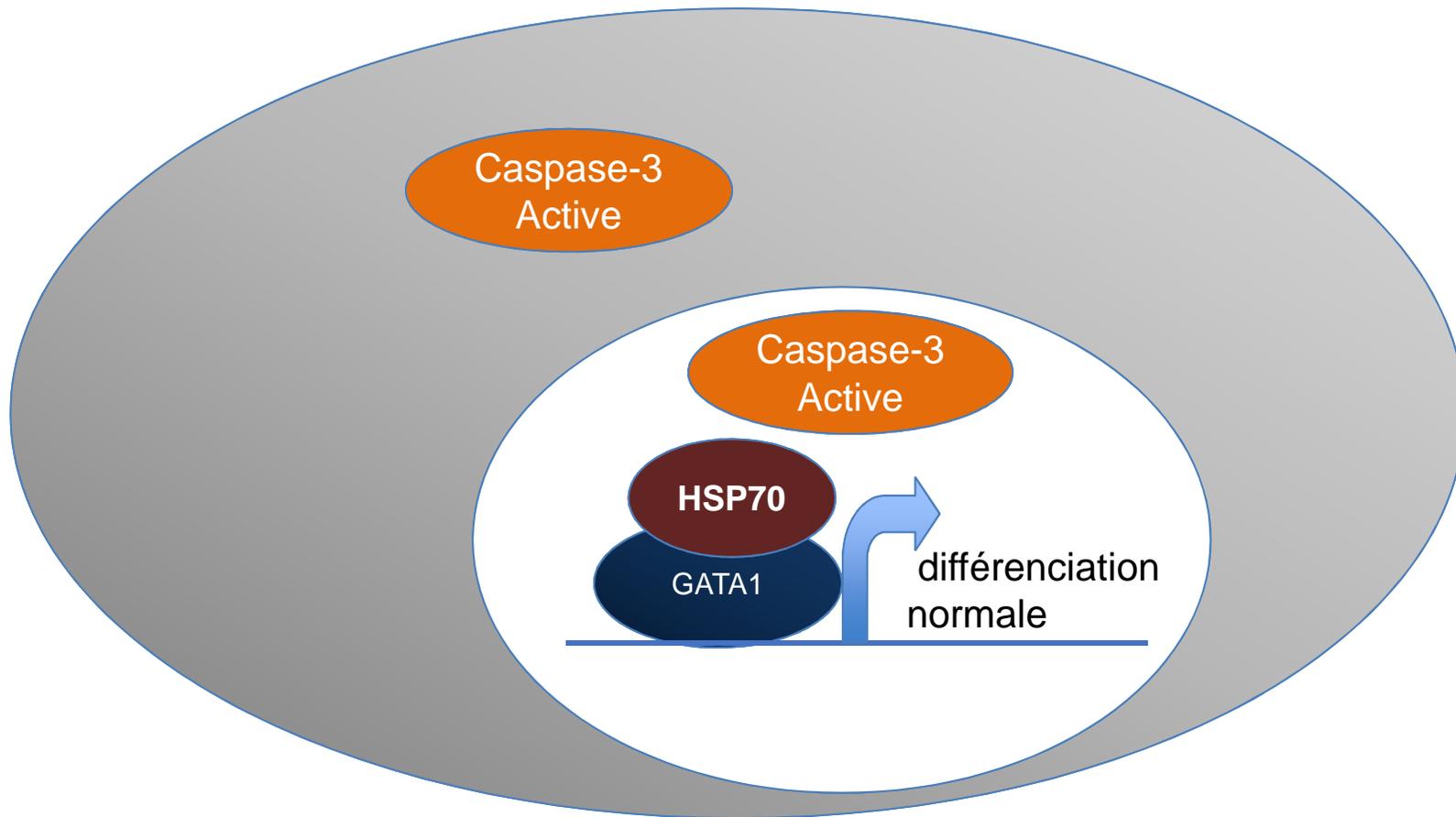
Deux phénotypes de l'ABD caractérisés *in vitro* Dans les cellules primaires érythroïdes



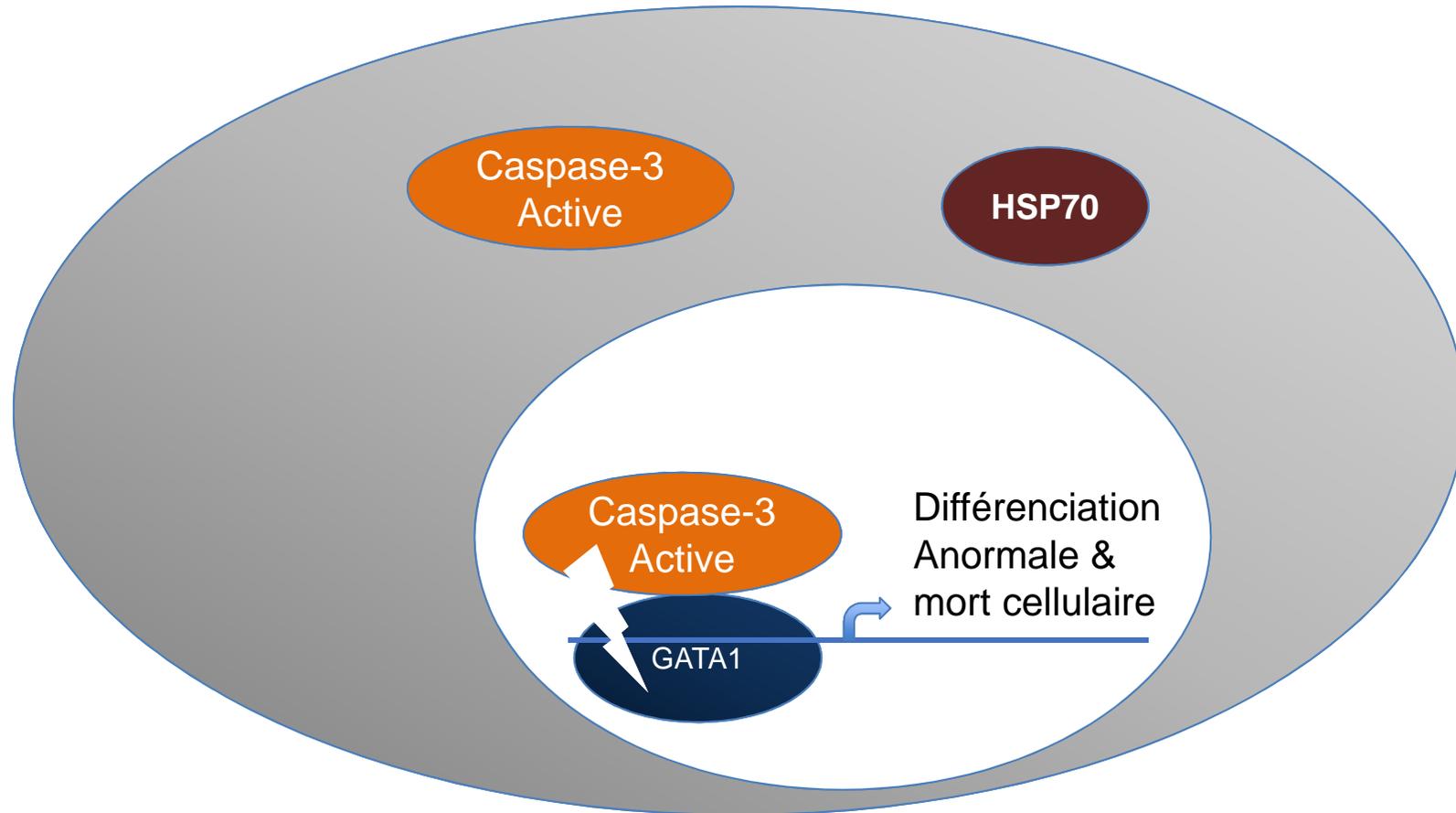
Avant stimulation des érythroblastes par l'EPO



Après stimulation des érythroblastes par l'EPO

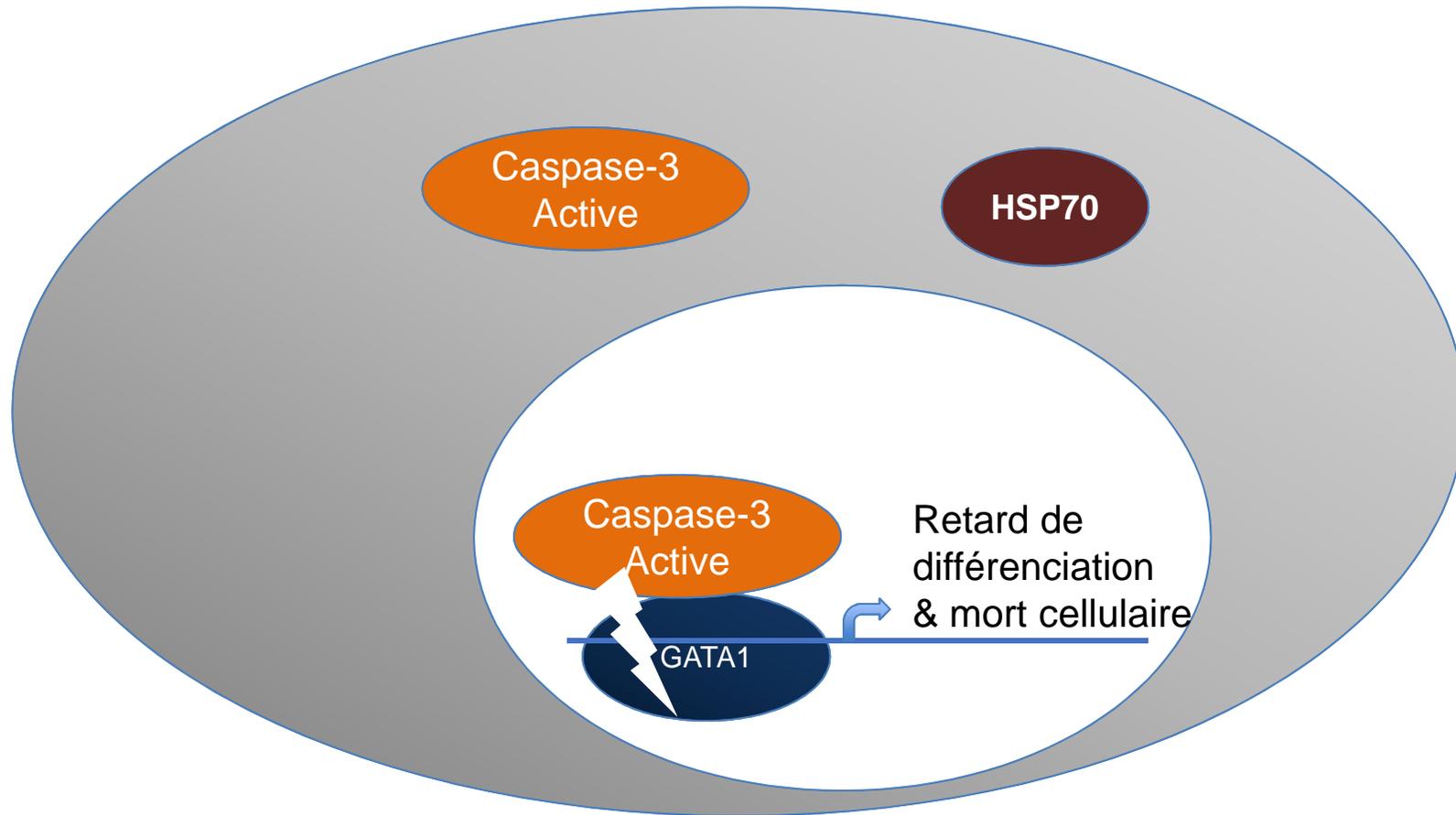


Dans d'autres pathologies du globule rouge & après stimulation des érythroblastes par l'EPO



Frisan E et al. Blood 2012
Arlet et al. Nature 2015

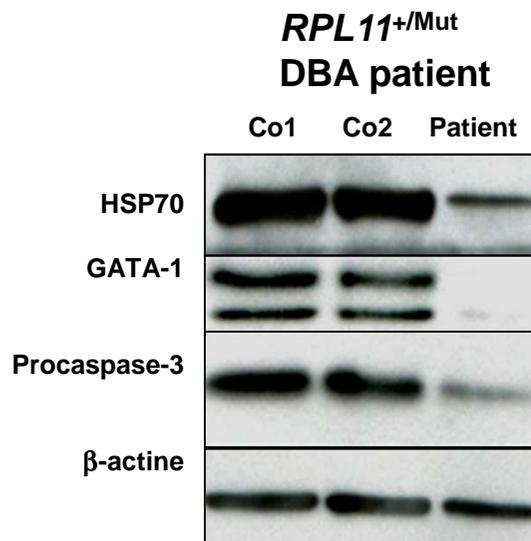
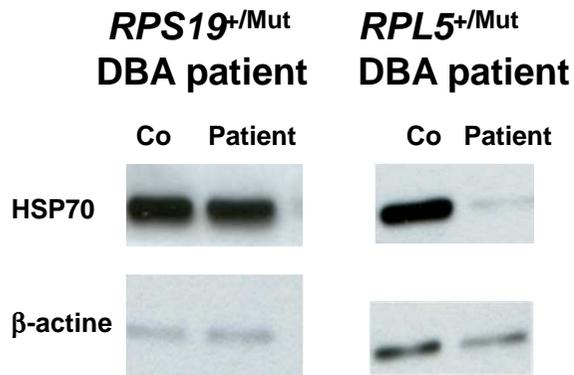
Et dans l'ABD?



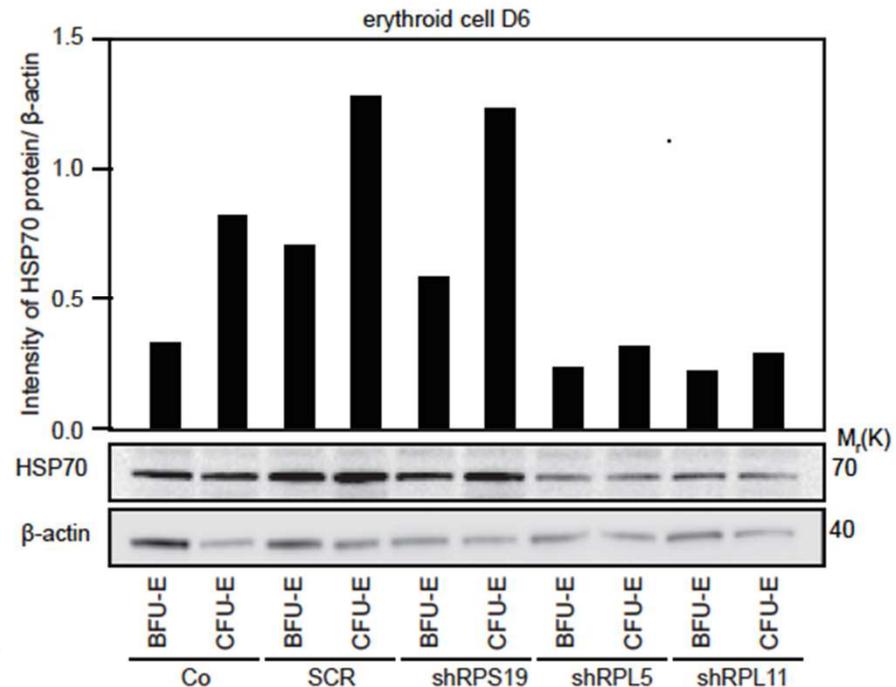
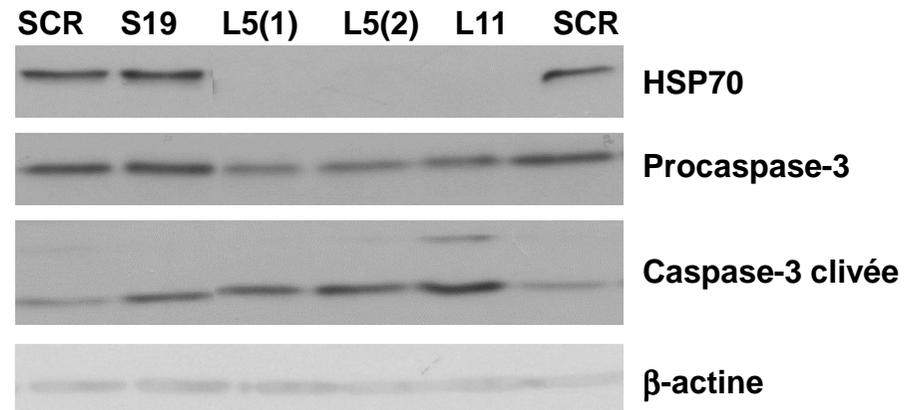
Hypothèse : puisque la différence entre les deux phénotypes “patients avec gène *RPS19* muté” versus “patients mutés sur un autre gène”, réside dans la différenciation érythroïde (normale versus retardée) et dans l’importance de la mort cellulaire (non ou peu versus beaucoup), HSP70 est peut être responsable de la différence des deux phénotypes? Et pourrait être impliquée dans l’atteinte ciblée des précurseurs érythroïdes?

L'expression de HSP70 est réduite chez les patients porteurs de mutation sur le gène *RPL5* ou *RPL11* dès le stade BFU/CFU-e, mais non en cas de mutation en *RPS19*

J10

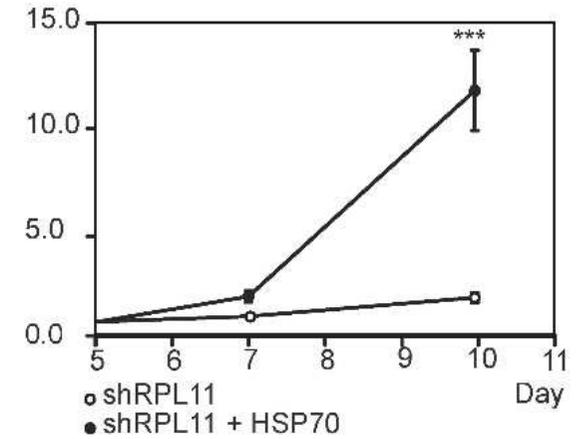
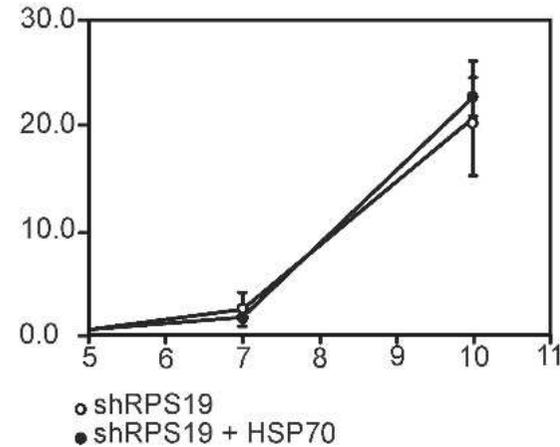
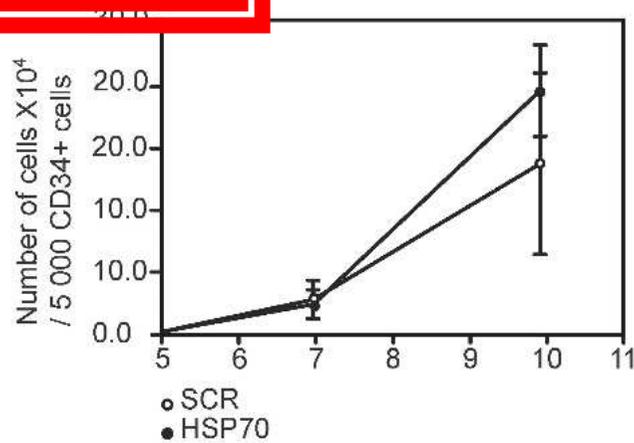


Cellules Erythroïdes après infection de CD34⁺ par différents shARN-RP

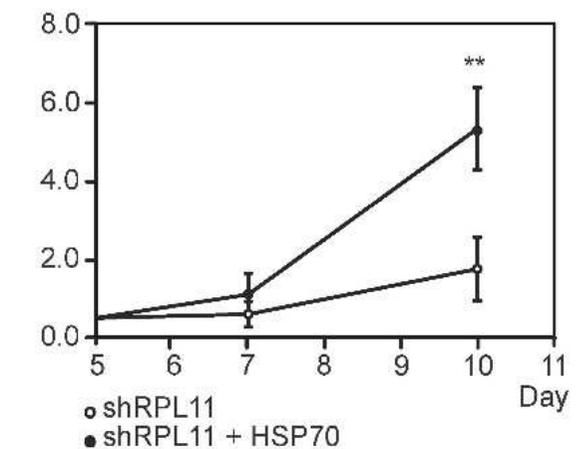
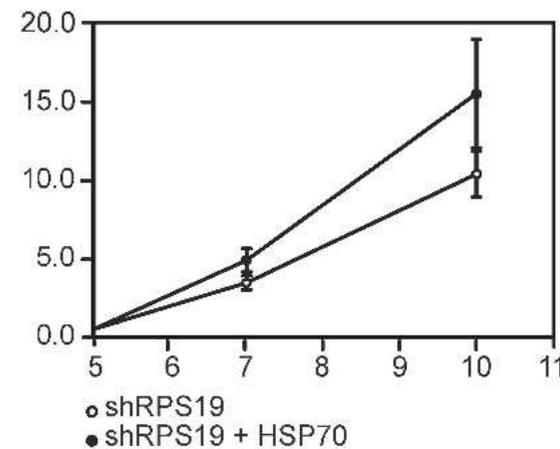
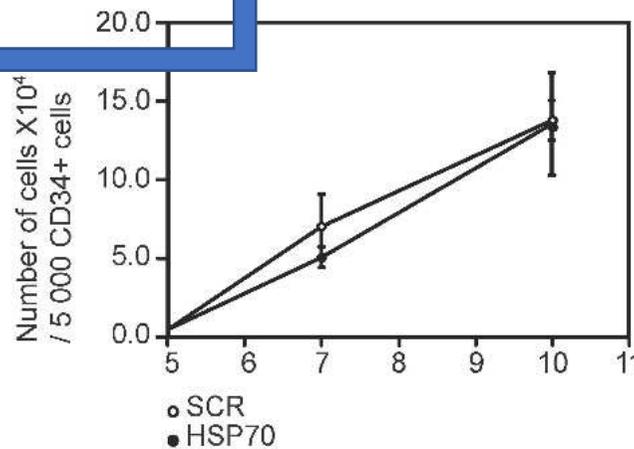


La surexpression de HSP70 augmente la prolifération des cellules issues de BFU-e et CFU-e

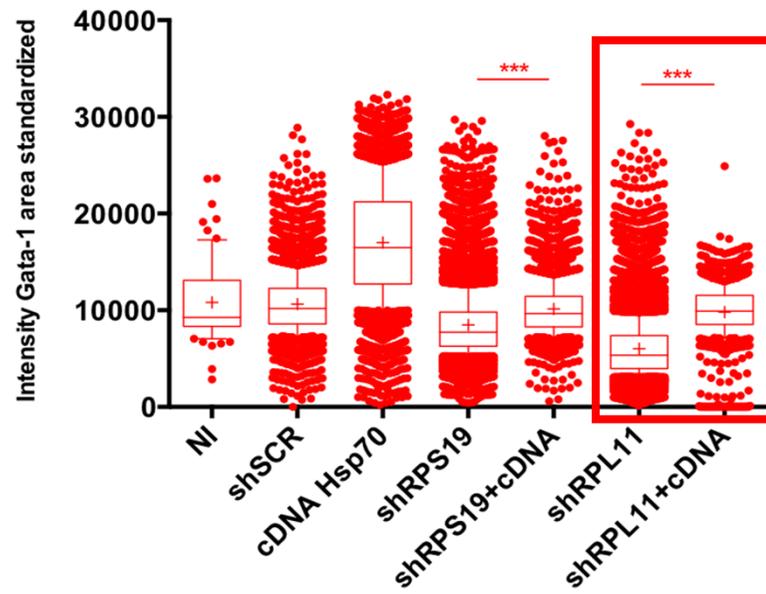
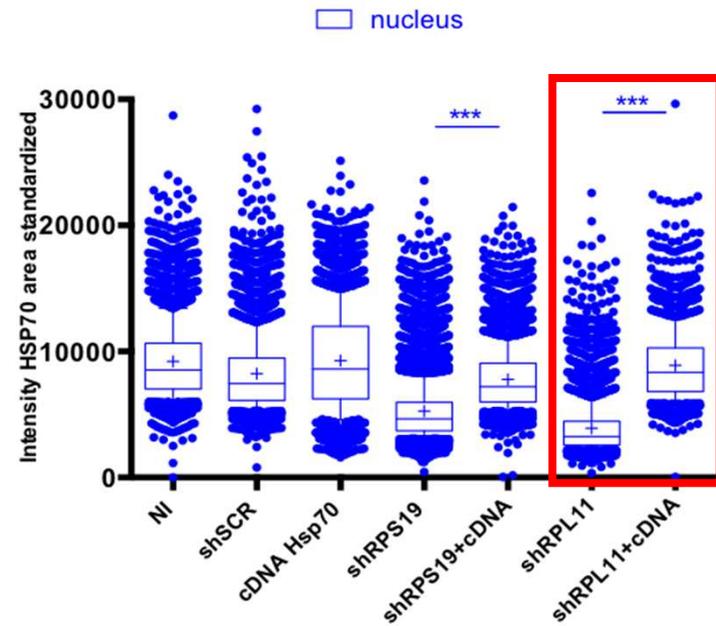
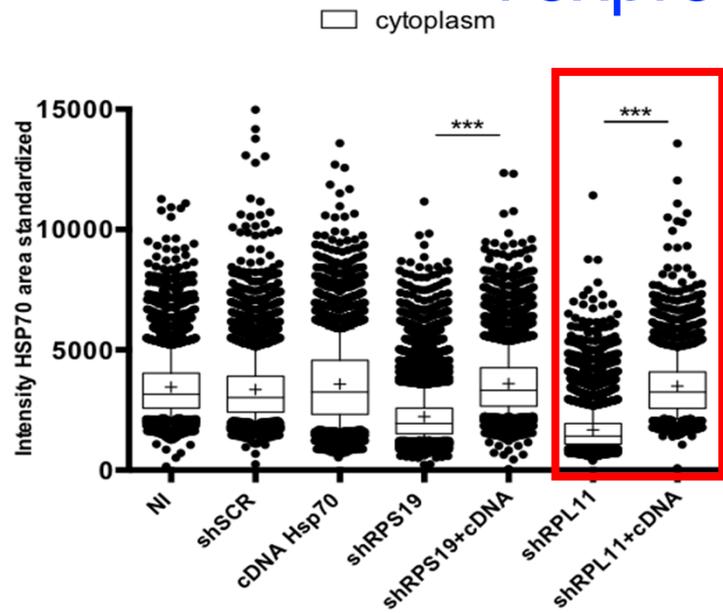
BFU-e



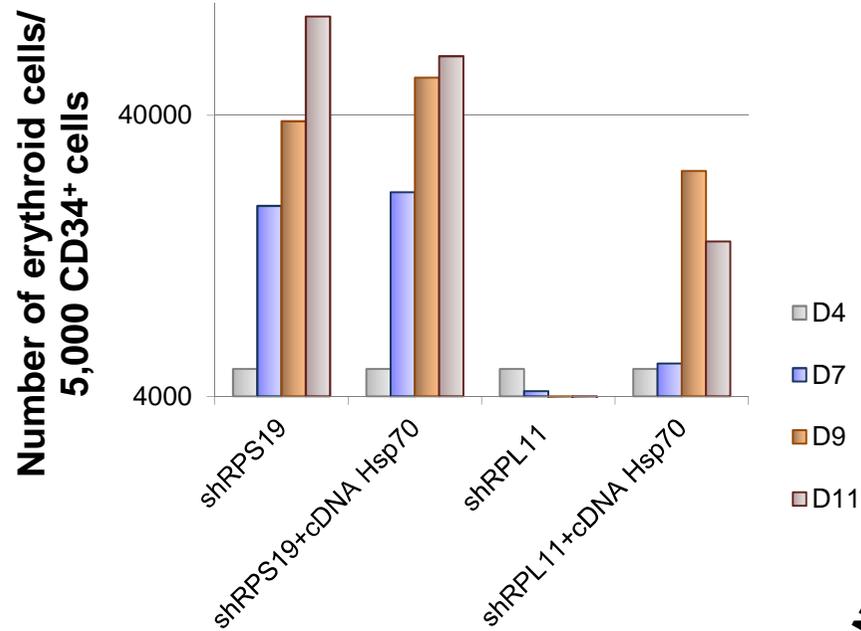
CFU-e



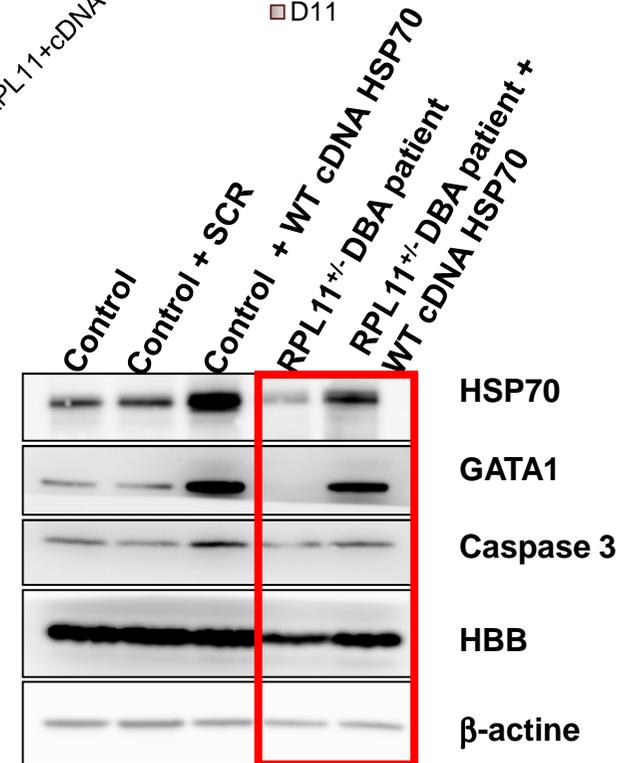
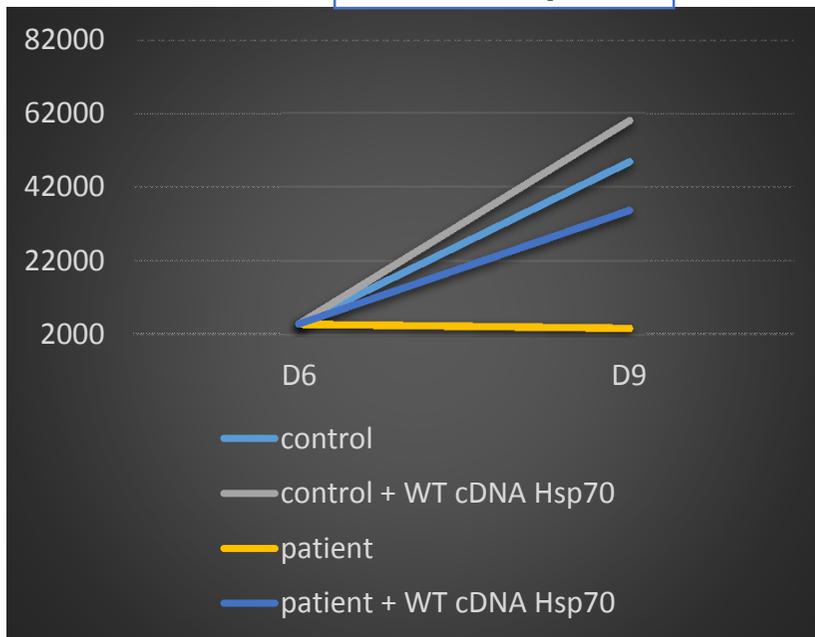
La surexpression de HSP70 augmente l'expression de GATA1



La surexpression
de HSP70
augmente
la prolifération des
cellules érythroïdes
haploinsuffisantes
en RPL11



RPL11^{+/-}mut patient

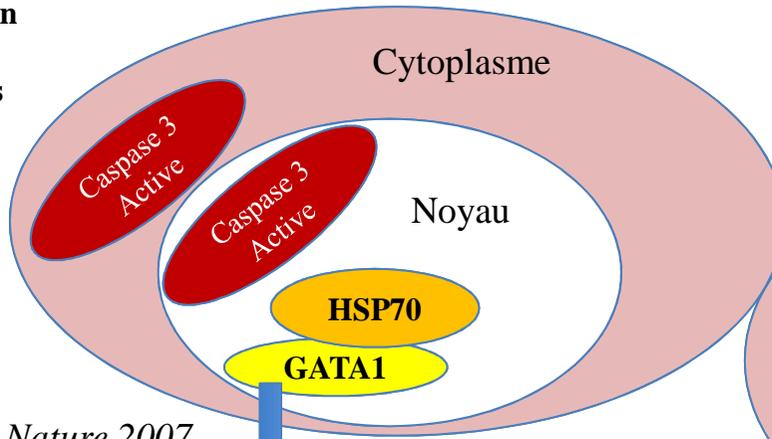


J 10

HSP70 est impliquée dans le tropisme érythroïde de l'ABD

ERYTHROPOIÈSE NORMALE

Après stimulation par Epo des précurseurs érythroïdes normaux

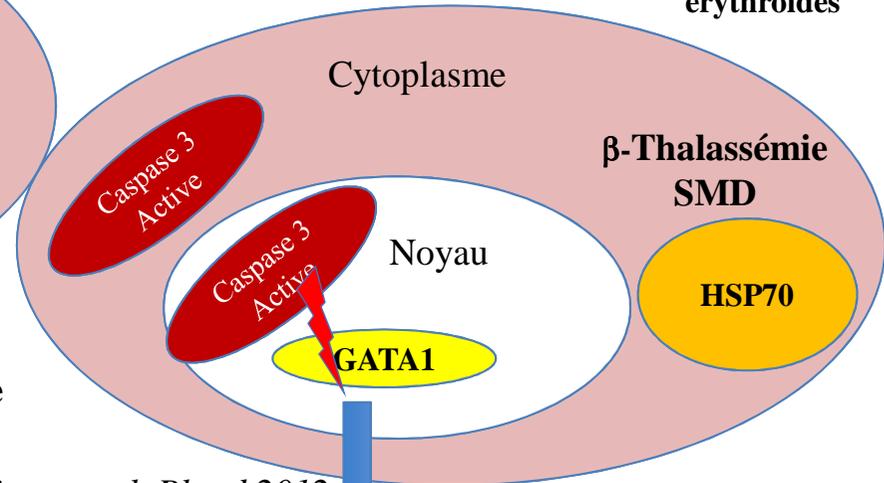


Ribeil, et al. Nature 2007

Différenciation normale
Survie

ERYTHROPOIÈSE PATHOLOGIQUE

Après stimulation par Epo des précurseurs érythroïdes

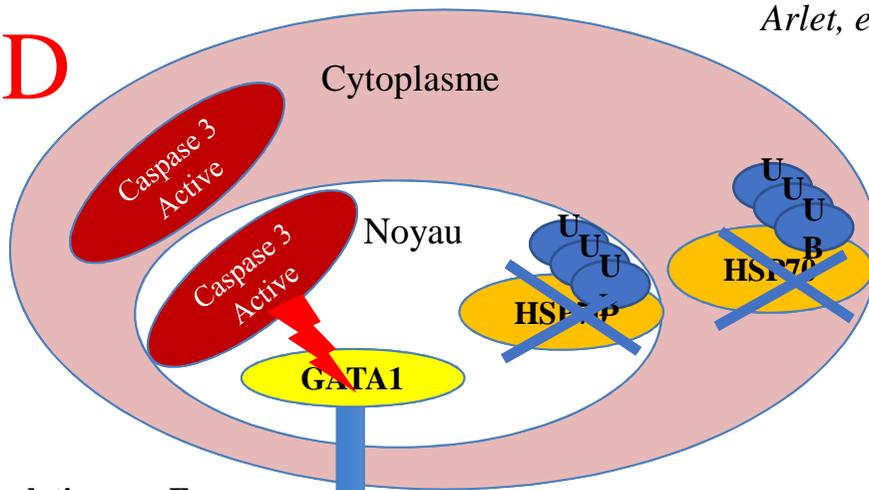


β -Thalassémie SMD

Frisan, et al. Blood 2012
Arlet, et al. Nature 2015

Inhibition de Différenciation
Apoptose

ABD

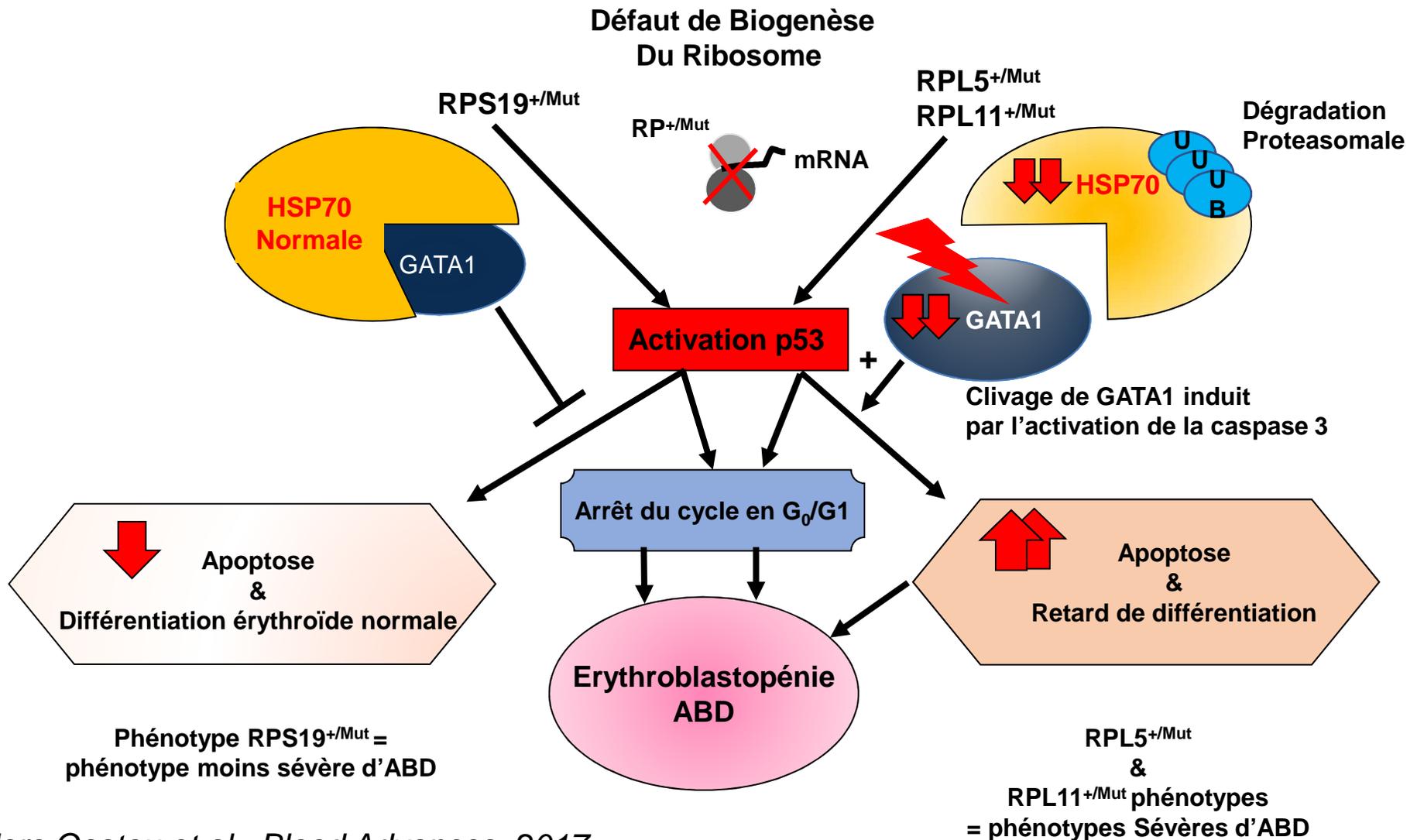


Après stimulation par Epo des précurseurs érythroïdes

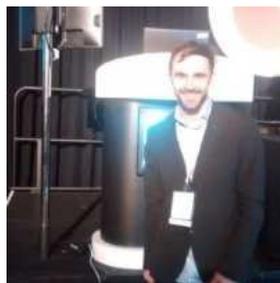
Retard de Différenciation
Apoptose

Chez les patients non mutés dans le gène *RPS19* mais dans un autre gène

HSP70 est impliquée dans le tropisme érythroïde de l'ABD



Remerciements



Marc Gastou
Eric Solary
William Vainchenker



Olivier Hermine
Michael Dussiot
Flavia Guillem

- Alyson MacInnes/M. Bartels /Dr M. Bierings
- Marcin Wlodarski
- Kasia Albrecht
- Sule Unal
- Irma Dianzani
- Hannah Tamary
- Pierre-Emmanuel Gleizes/MF O'Donohue



Sarah Rio
Narjesse Karboul
Laurent Gouya
Hervé Puy



Narla Mohandas
Anu Narla



Jérôme Larghero



Margaux Sevin
Aurélie de Thonel
Carmen Garrido



Thierry Leblanc
Julie Galimand
Hélène Bourdeau
Odile Fenneteau



AFMBD



