



Inserm

La science pour la santé
From science to health



ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG



Université
de Paris

Apport des groupes sanguins érythrocytaires nuls dans la compréhension de l'érythropoïèse et le traitement de l'anémie

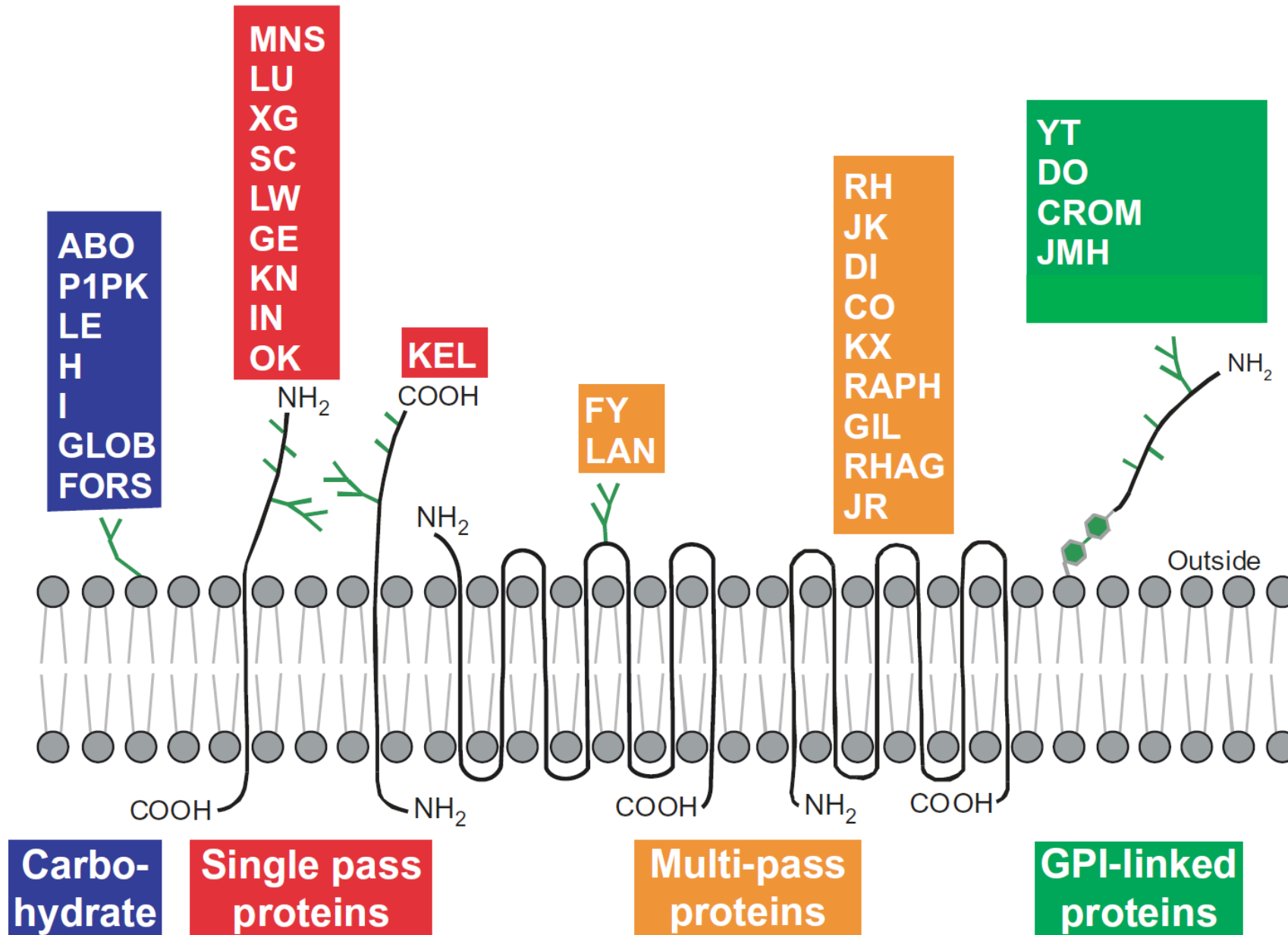
Slim Azouzi

UMR_S1134, Inserm/Université de Paris

Centre National de Référence pour les Groupes Sanguins (CNRGS)

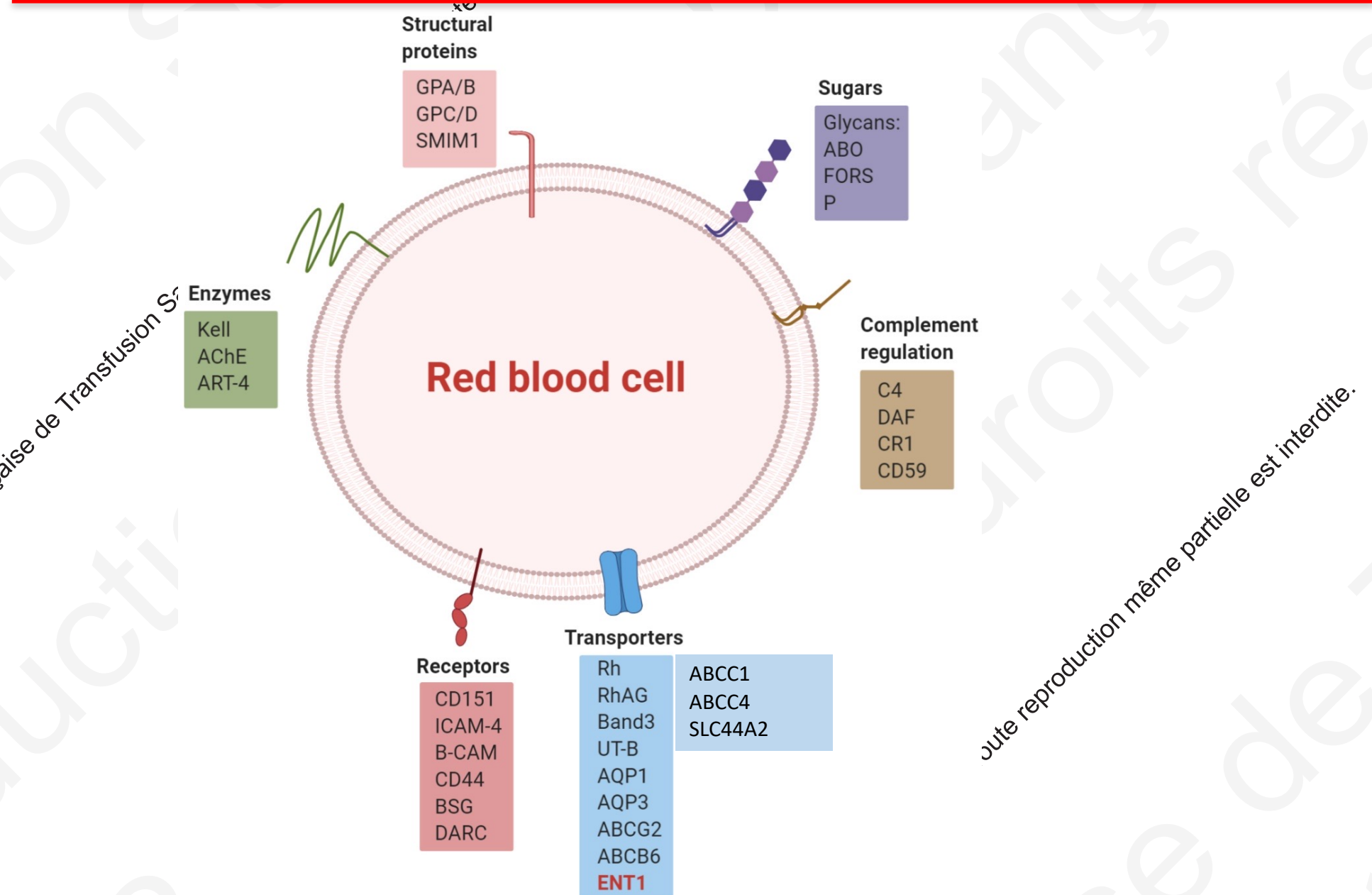
EFS Ile-de-France

Structure des antigènes de groupes sanguins



2021 © Société Française d'...

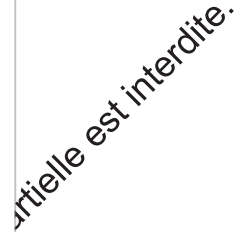
Fonction des antigènes de groupes sanguins



2021 © Société Française de Transfusion S^f

oute reproduction même partielle est interdite.

ns des AGS



Le phénotype érythrocytaire « nul »

- Absence totale de tous les antigènes du système de groupe sanguin
- Présent dans la plupart des systèmes (compatible avec la vie)

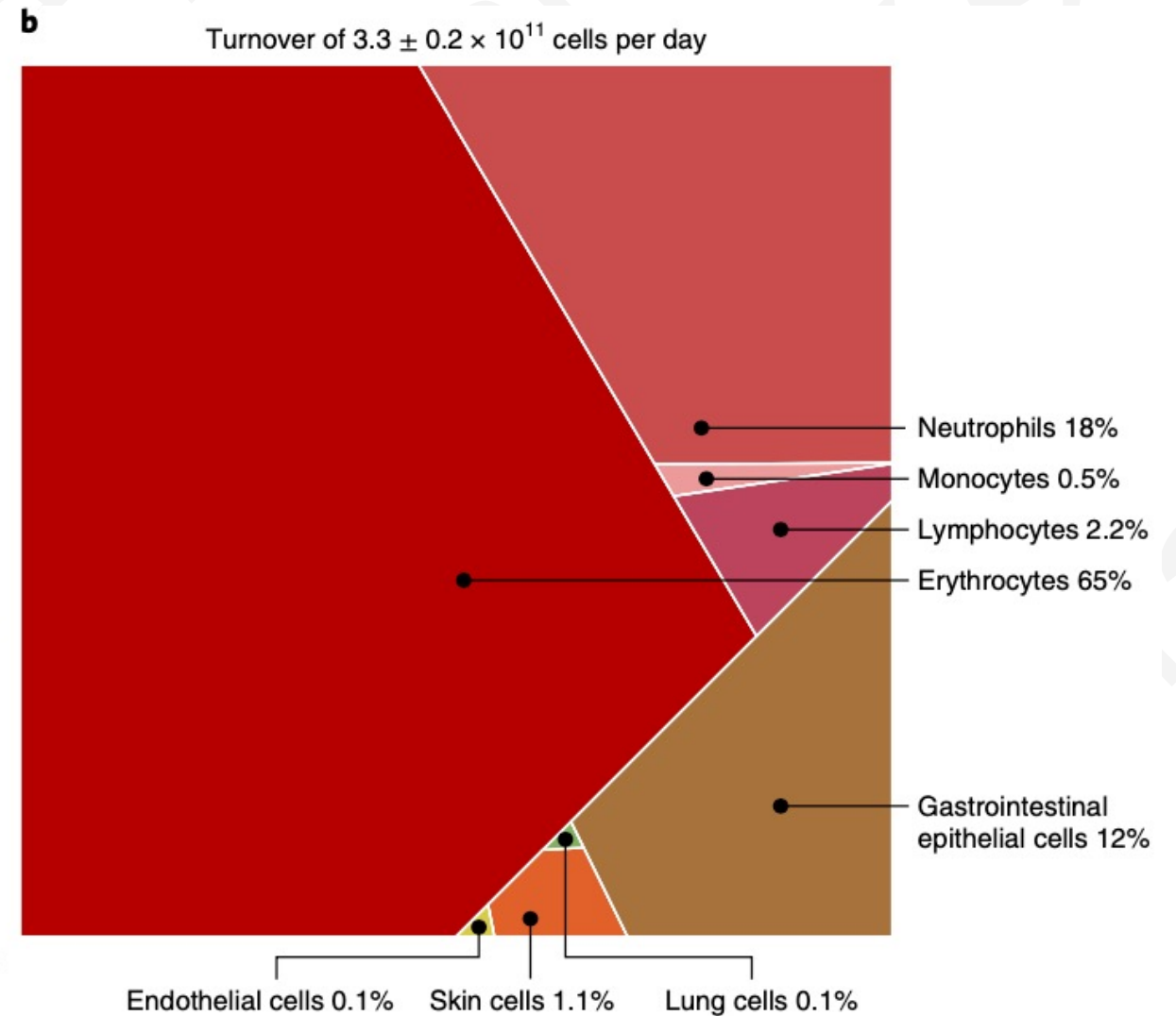
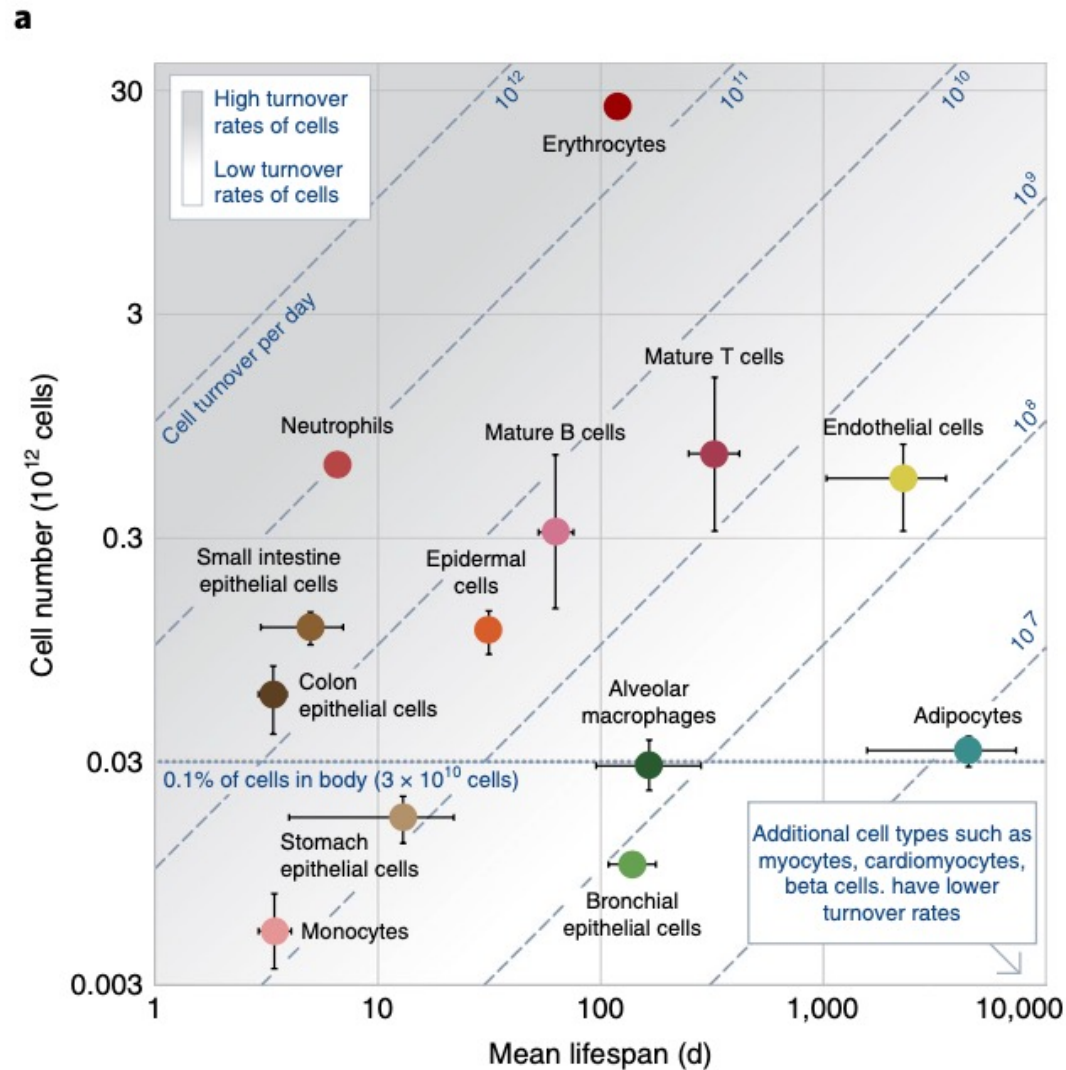
Nom du système	gène	Fonction du transporteur	Prévalence
Rh	<i>RHD, RHCE</i>	Ammonium	<1/10 ⁶ 8 sujets Rh _{null} connus en France, un seul donneur actif
RhAG	<i>RhAG</i>		
Gill	<i>AQP3</i>	Glycérol, H2O2	1 sujet
Colton	<i>AQP1</i>	H2O	6 sujets 1/10000. Environ 50 sujets connus en France
Kidd	<i>SLC14A1</i>	Urée, H2O	
Diego	<i>SLC4A1</i>	Bicarbonate, chlore	2 sujets
AUG	<i>SLC29A1</i>	Nucléosides	3 sujets de la même famille
CTL2	<i>SLC44A2</i>	Choline	3 sujets de la même famille
LAN	<i>ABCB6</i>	Hème	35 individus connus en France
JR	<i>ABCG2</i>	Antibiotiques, stéroïdes, méthotrexate, Imatinib, Ruxolitinib	82 individus connus en France
ABCC1	<i>ABCC1</i>	Glutathion oxydé	3 sujets de la même famille
PEL	<i>ABCC4</i>	cGMP, cAMP, méthotrexate, Adefovir, Tenofovir	12 sujets apparentés (4 familles)

Le phénotype érythrocytaire « nul »

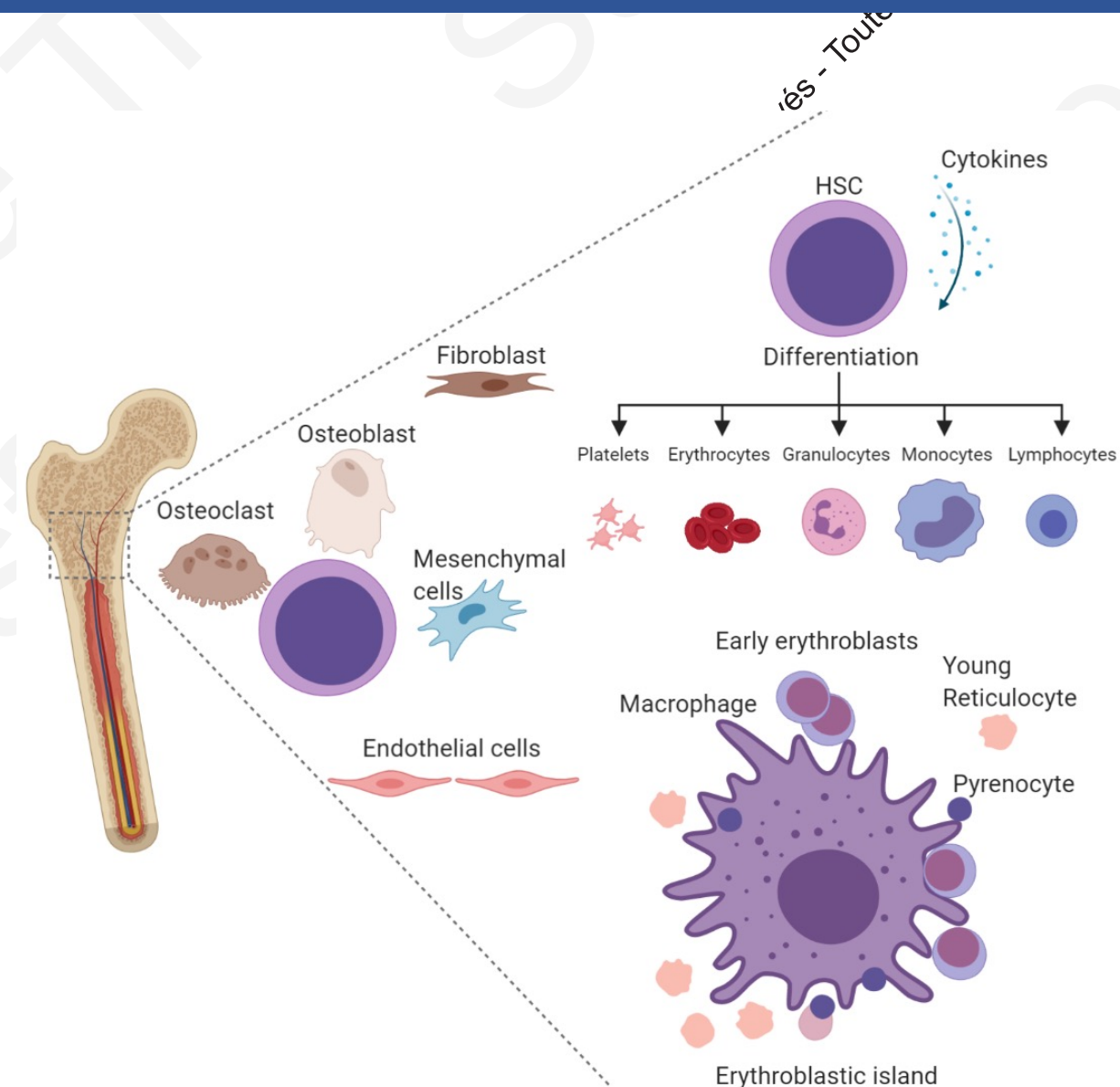
- Absence totale de tous les antigènes du système de groupe sanguin
- Présent dans la plupart des systèmes (compatible avec la vie)

Nom du système	gène	Fonction du transporteur	Prévalence
Rh	<i>RHD, RHCE</i>	Ammonium	<1/10 ⁶ 8 sujets Rh _{null} connus en France, un seul donneur actif
RhAG	<i>RhAG</i>		
Gill	<i>AQP3</i>	Glycérol, H ₂ O ₂	1 sujet
Colton	<i>AQP1</i>	H ₂ O	6 sujets 1/10000. Environ 50 sujets connus en France
Kidd	<i>SLC14A1</i>	Urée, H ₂ O	
Diego	<i>SLC4A1</i>	Bicarbonate, chlore	2 sujets
AUG	<i>SLC29A1</i>	Nucléosides	3 sujets de la même famille
CTL2	<i>SLC44A2</i>	Choline	3 sujets de la même famille
LAN	<i>ABCB6</i>	Hème	35 individus connus en France
JR	<i>ABCG2</i>	Antibiotiques, stéroïdes, méthotrexate, Imatinib, Ruxolitinib	82 individus connus en France
ABCC1	<i>ABCC1</i>	Glutathion oxydé	3 sujets de la même famille
PEL	<i>ABCC4</i>	cGMP, cAMP, méthotrexate, Adefovir, Tenofovir	12 sujets apparentés (4 familles)

Homéostasie du GR



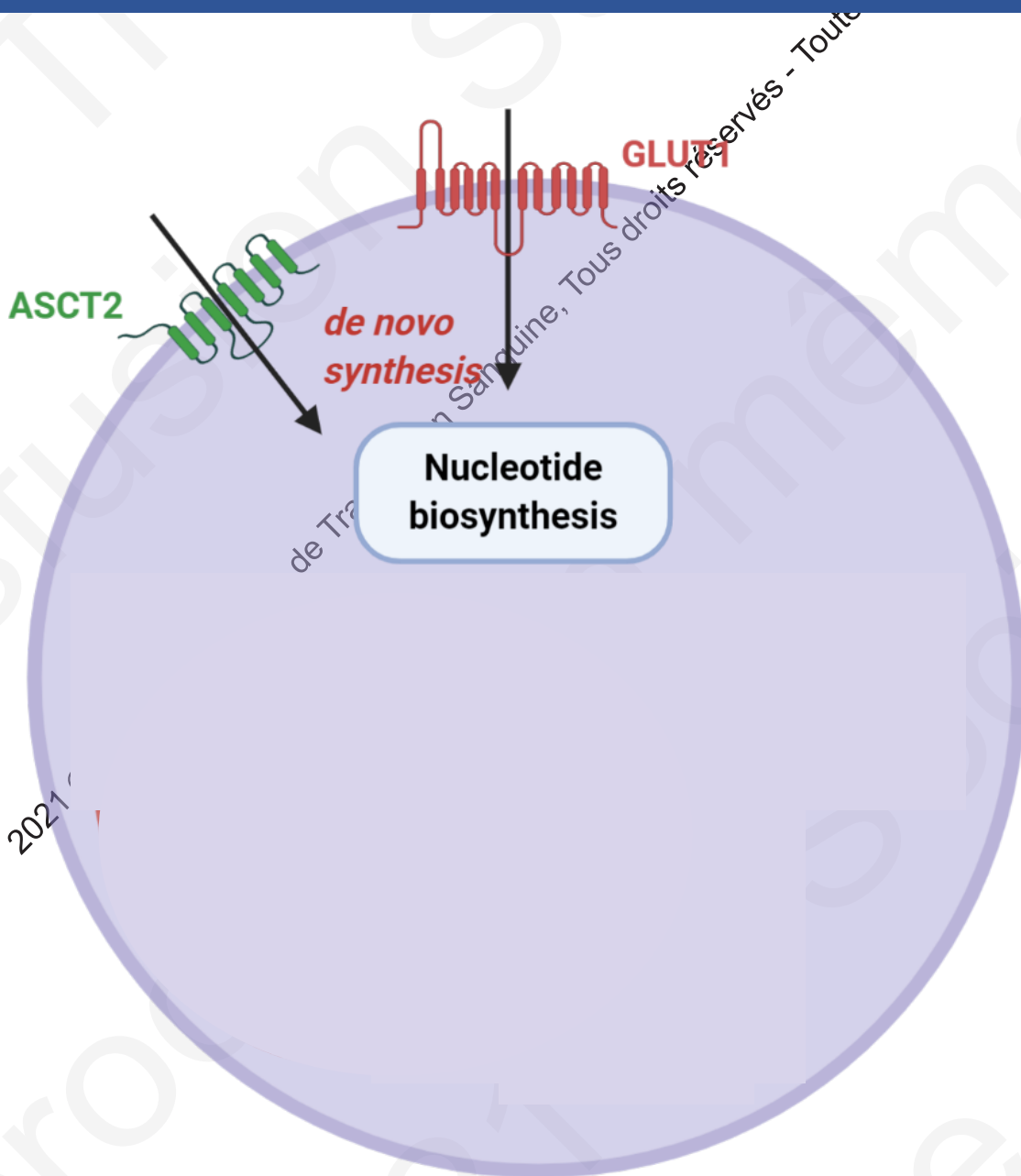
Erythropoïèse et microenvironnement



Microenvironnement

- Interaction cellulaire
- Hypoxie
- Cytokines
- Voies métaboliques
- Transporteurs de métabolites
 - PiT1: phosphate transporter
 - FLVCR: heme exporter
 - GLUT1: glucose transporter
 - ASCT2: glutamine transporter
 - ENT3: nucleoside transporter
 - ABC transporteurs

Erythropoïèse et voies métaboliques



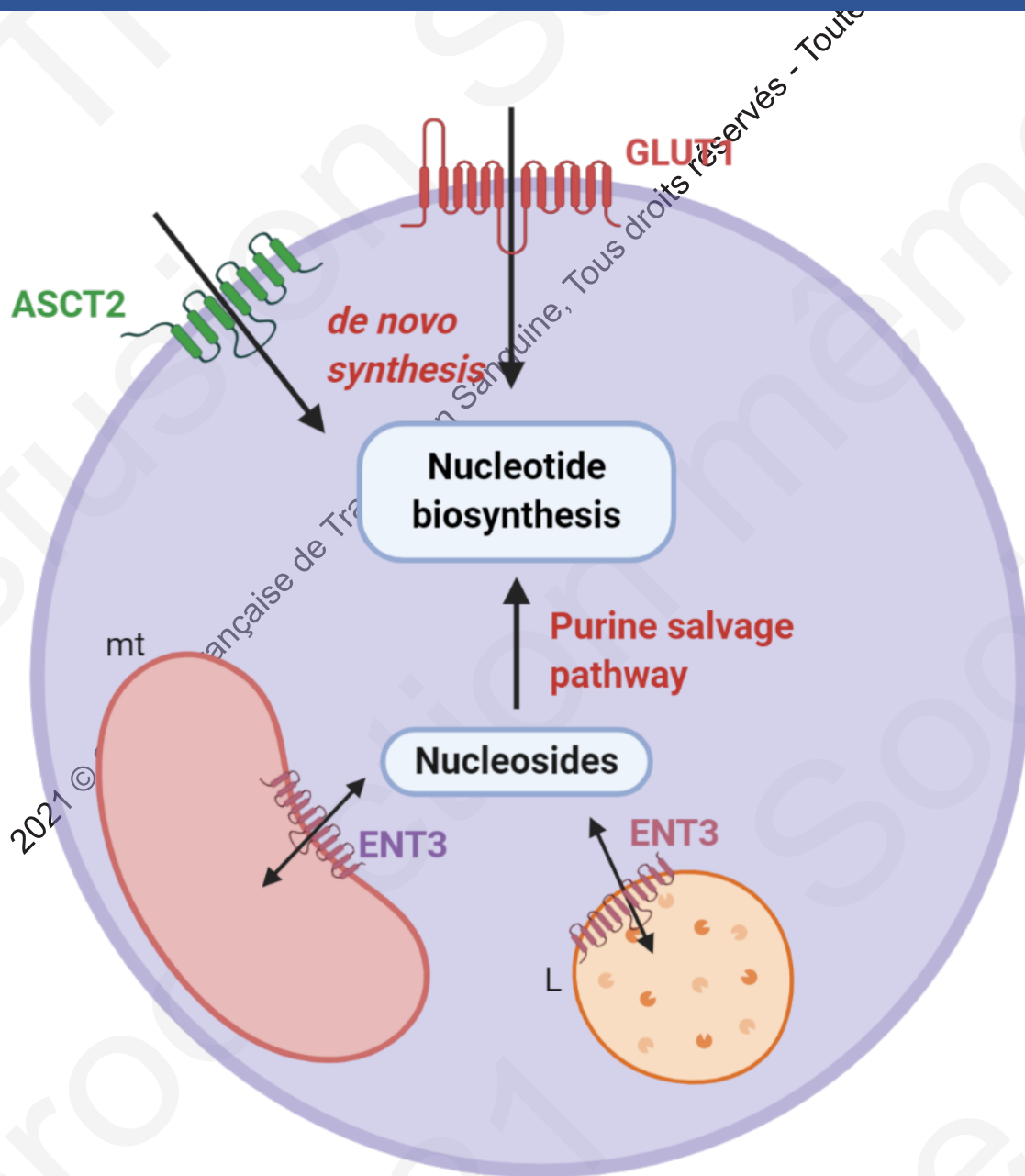
Cell Stem Cell
Article

CellPress

Glucose and Glutamine Metabolism Regulate Human Hematopoietic Stem Cell Lineage Specification

Leal Oburoglu,^{1,2} Saverio Tardito,³ Vanessa Fritz,^{1,2} Stéphanie C. de Barros,^{1,2} Peggy Merida,^{1,2} Marco Craveiro,^{1,2} João Mamede,^{1,2} Gaspard Cretenet,^{1,2} Cédric Mongellaz,^{1,2} Xiuli An,^{4,5} Dorota Klysz,^{1,2} Jawida Touhami,^{1,2} Myriam Boyer-Clavel,¹ Jean-Luc Battini,^{1,2} Valérie Dardalhon,^{1,2} Valérie S. Zimmermann,^{1,2} Narla Mohandas,⁴ Eyal Gottlieb,³ Marc Sitbon,^{1,2} Sandrina Kinet,^{1,2,6,*} and Naomi Taylor^{1,2,6,*}

Erythropoïèse et voies métaboliques



Cell Stem Cell Article

CellPress

Glucose and Glutamine Metabolism Regulate Human Hematopoietic Stem Cell Lineage Specification

Leal Oburoglu,^{1,2} Saverio Tardito,³ Vanessa Fritz,^{1,2} Stéphanie C. de Barros,^{1,2} Peggy Merida,^{1,2} Marco Craveiro,^{1,2} João Mamede,^{1,2} Gaspard Cretenet,^{1,2} Cédric Mongellaz,^{1,2} Xiuli An,^{4,5} Dorota Klysz,^{1,2} Jawida Touhami,^{1,2} Myriam Boyer-Clavel,¹ Jean-Luc Battini,^{1,2} Valérie Dardalhon,^{1,2} Valérie S. Zimmermann,^{1,2} Naria Mohandas,⁴ Eyal Gottlieb,³ Marc Sitbon,^{1,2} Sandrina Kinet,^{1,2,6,*} and Naomi Taylor^{1,2,6,*}

ARTICLE

<https://doi.org/10.1038/s41467-021-21451-6>

OPEN

Check for updates

Facilitative lysosomal transport of bile acids alleviates ER stress in mouse hematopoietic precursors

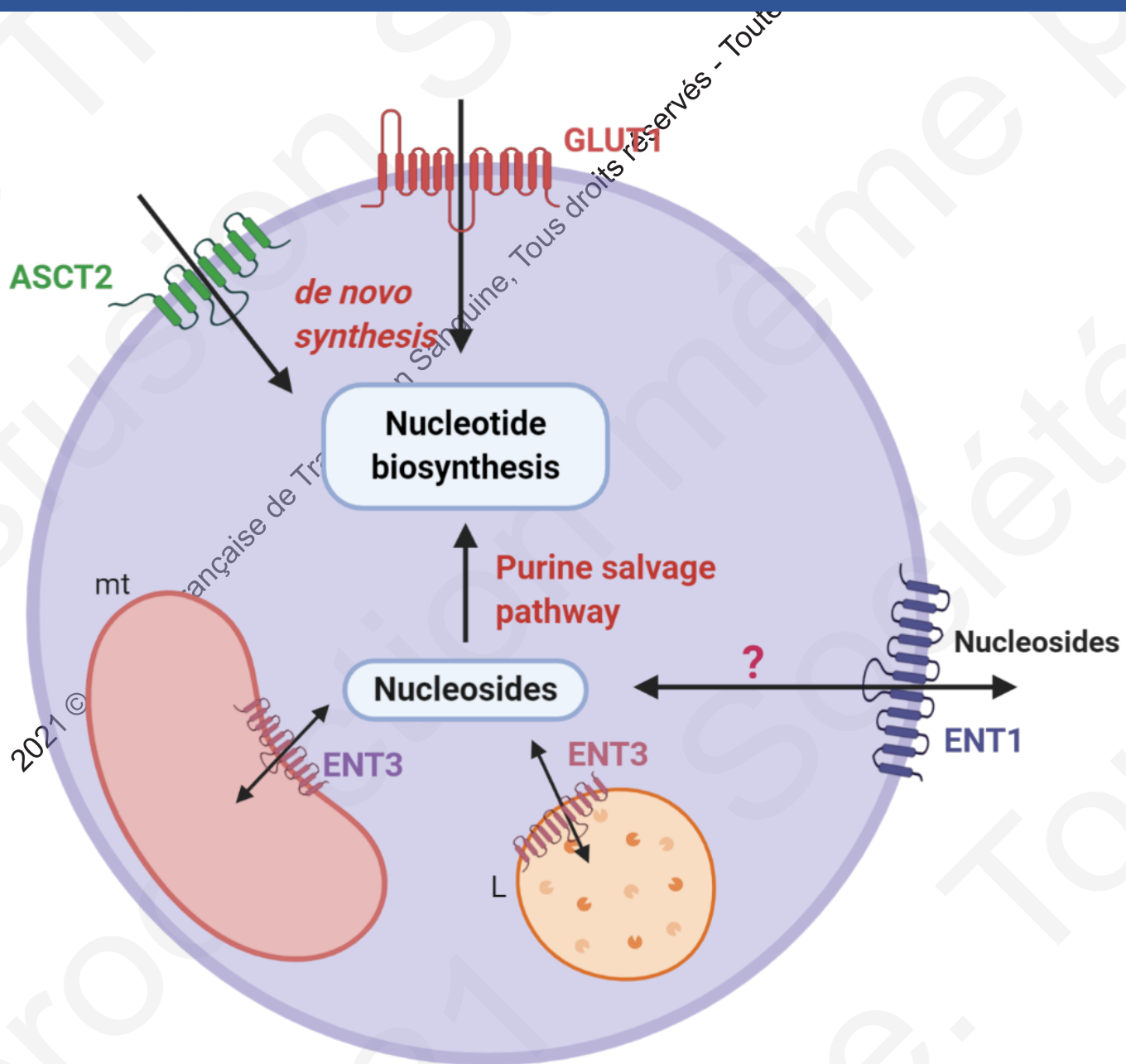
Avinash K. Persaud¹, Sreenath Nair¹, Md Fazlur Rahman¹, Radhika Raj¹, Brenna Weadick¹, Debasis Nayak¹, Craig McElroy¹, Muruganandan Shanmugam¹, Sue Knoblaugh², Xiaolin Cheng³ & Rajgopal Govindarajan^{1,4}✉



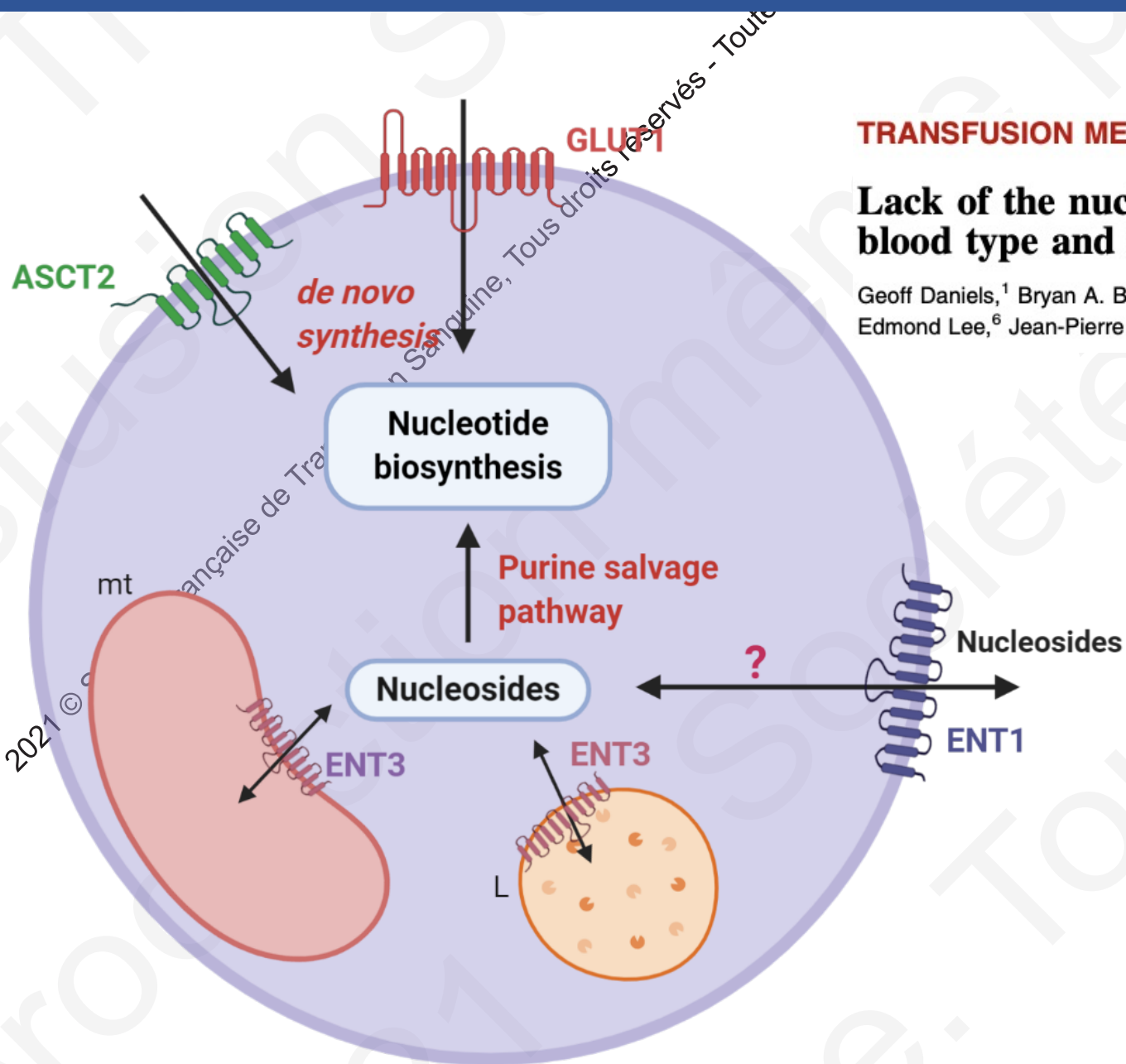
Equilibrative Nucleoside Transporter 3 Deficiency Perturbs Lysosome Function and Macrophage Homeostasis

Chia-Lin Hsu *et al.*
Science **335**, 89 (2012);
DOI: 10.1126/science.1213682

Erythropoïèse et transporteurs de nucléosides



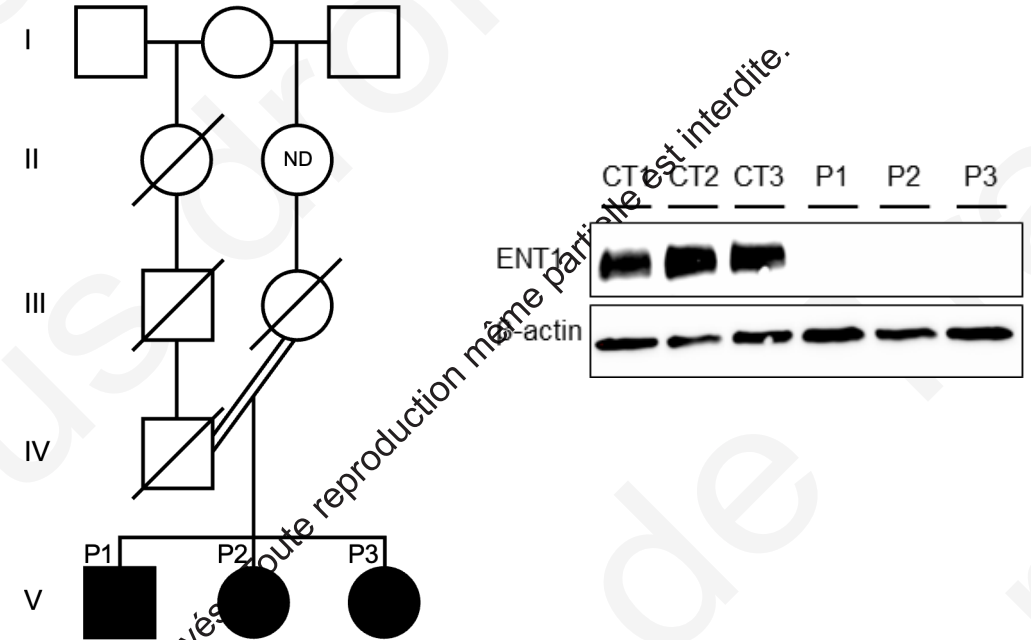
Erythropoïèse et transporteurs de nucléosides



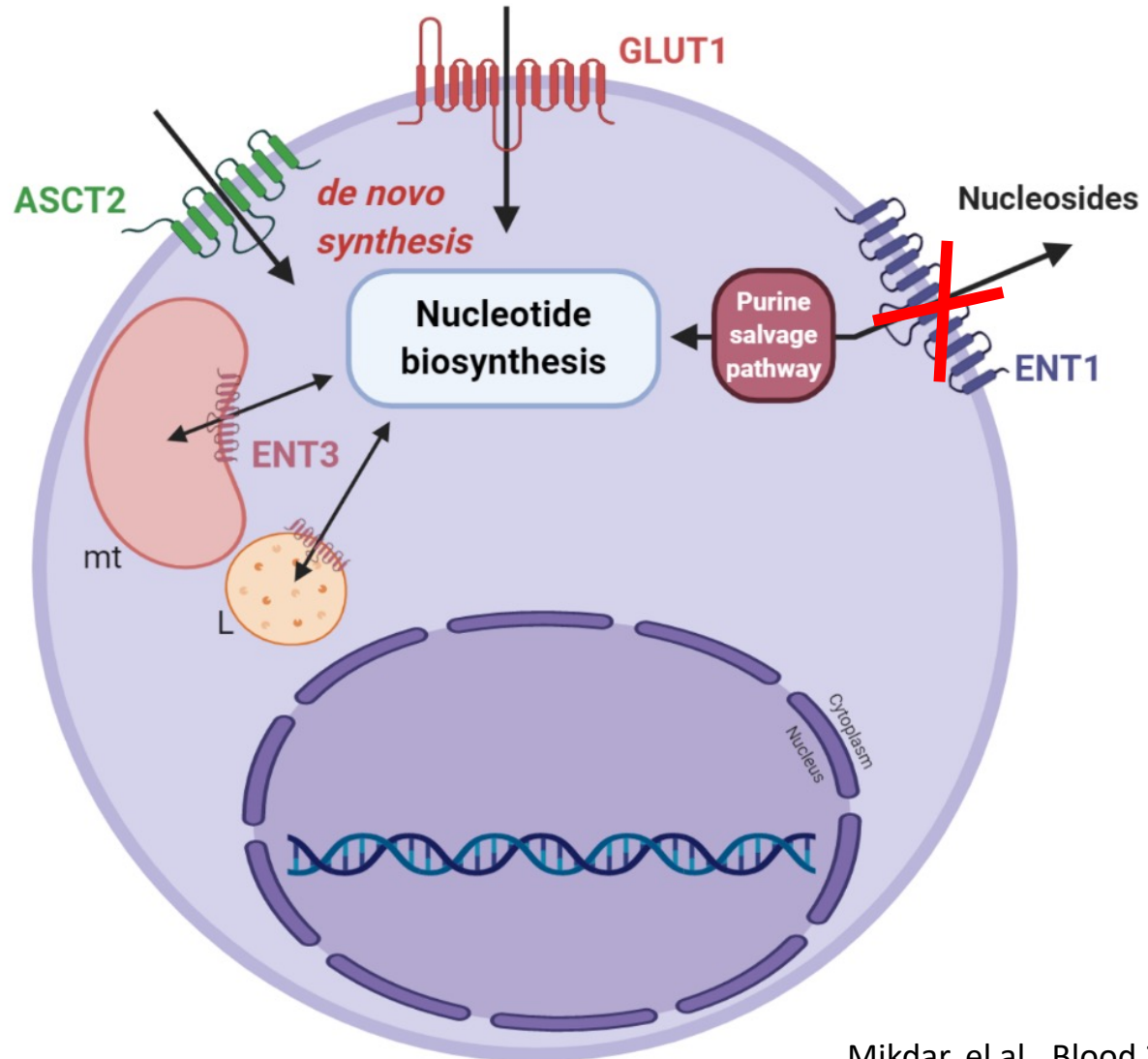
TRANSFUSION MEDICINE

Lack of the nucleoside transporter ENT1 results in the Augustine-null blood type and ectopic mineralization

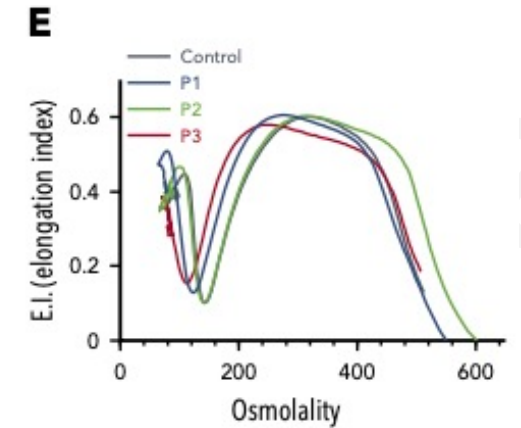
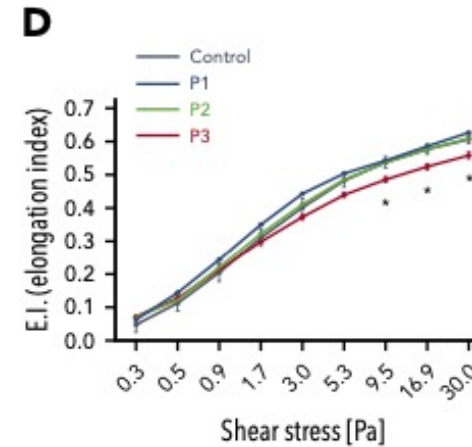
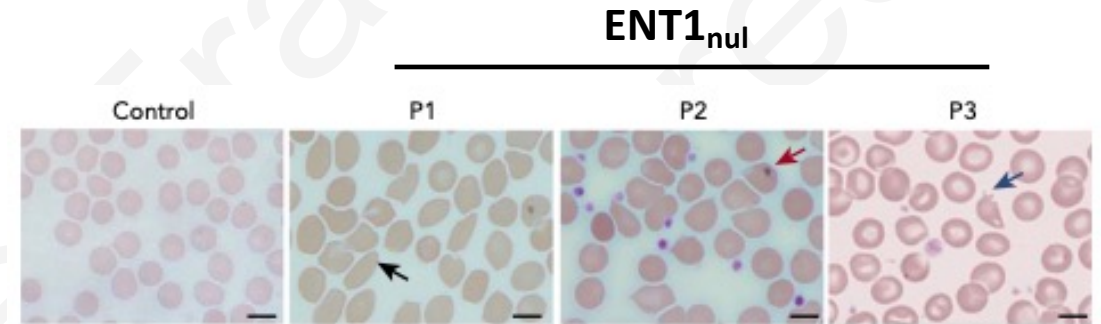
Geoff Daniels,¹ Bryan A. Ballif,² Virginie Helias,³ Carole Saison,³ Shane Grimsley,¹ Lucienne Mannessier,⁴ Hein Hustinx,⁵ Edmond Lee,⁶ Jean-Pierre Cartron,³ Thierry Peyrard,⁷ and Lionel Arnaud³



ENT1 est important pour l'intégrité du GR

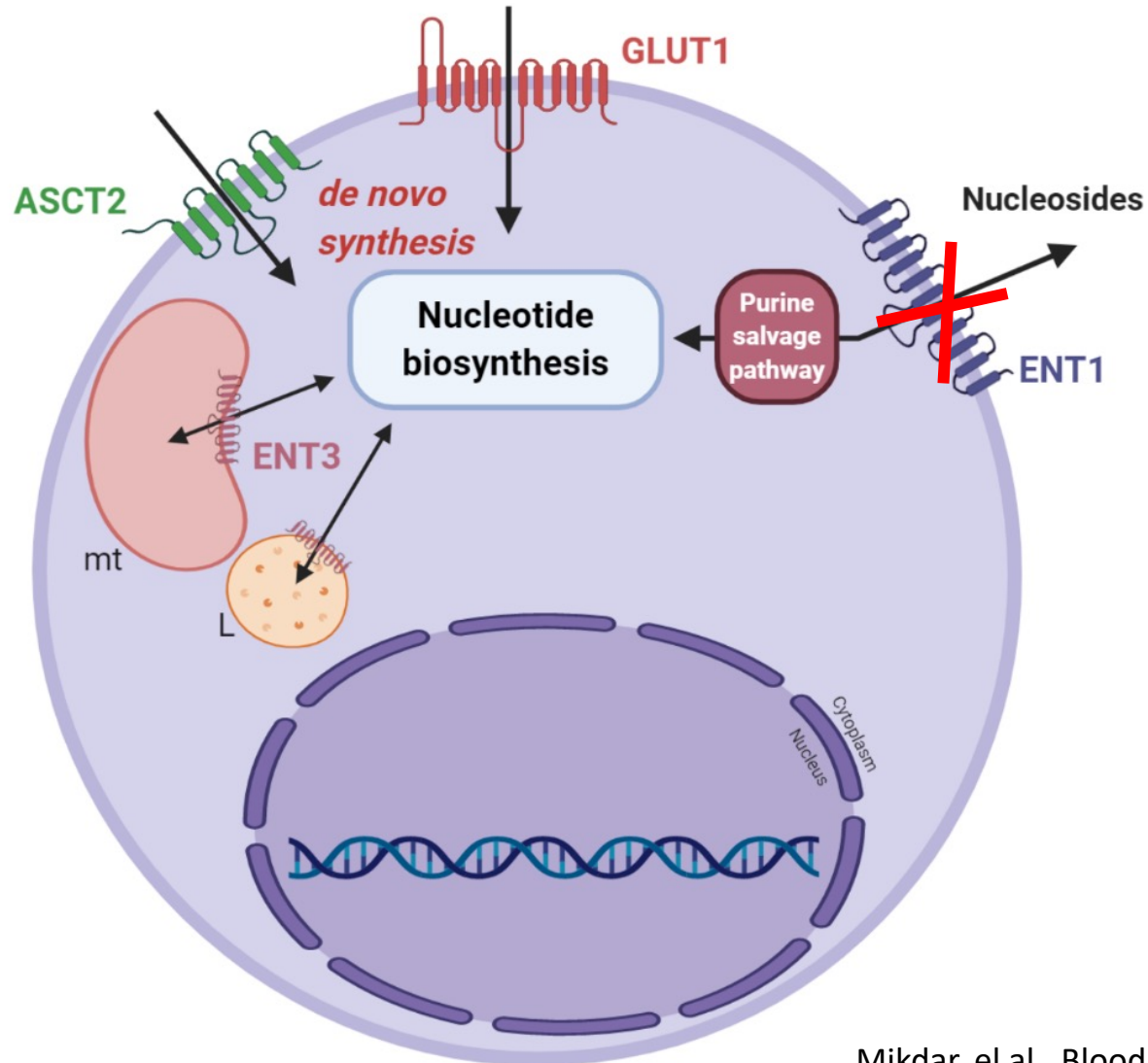


Mikdar, et al., Blood 2021

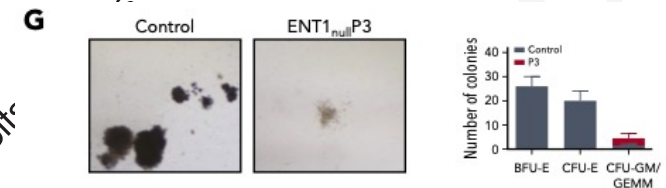
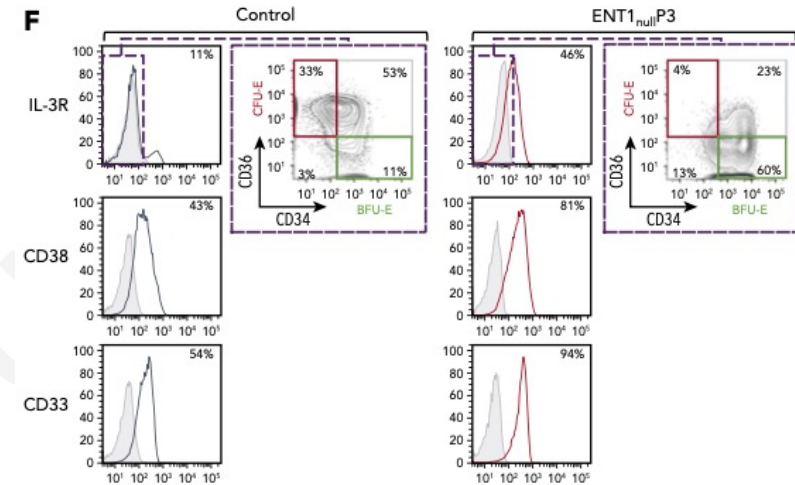
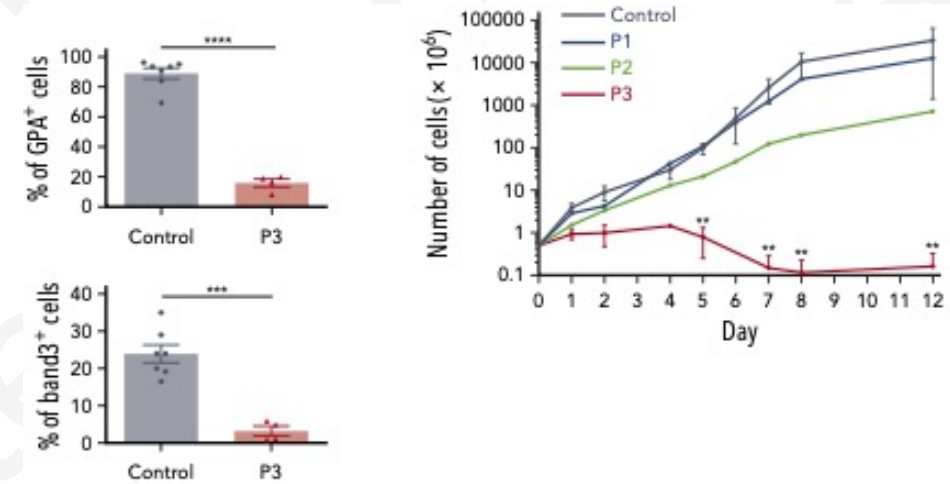


- **Morphologie**
- **Déformabilité (P3)**
- **Métabolisme de nucléotides**
- **Phosphorylation des protéines**

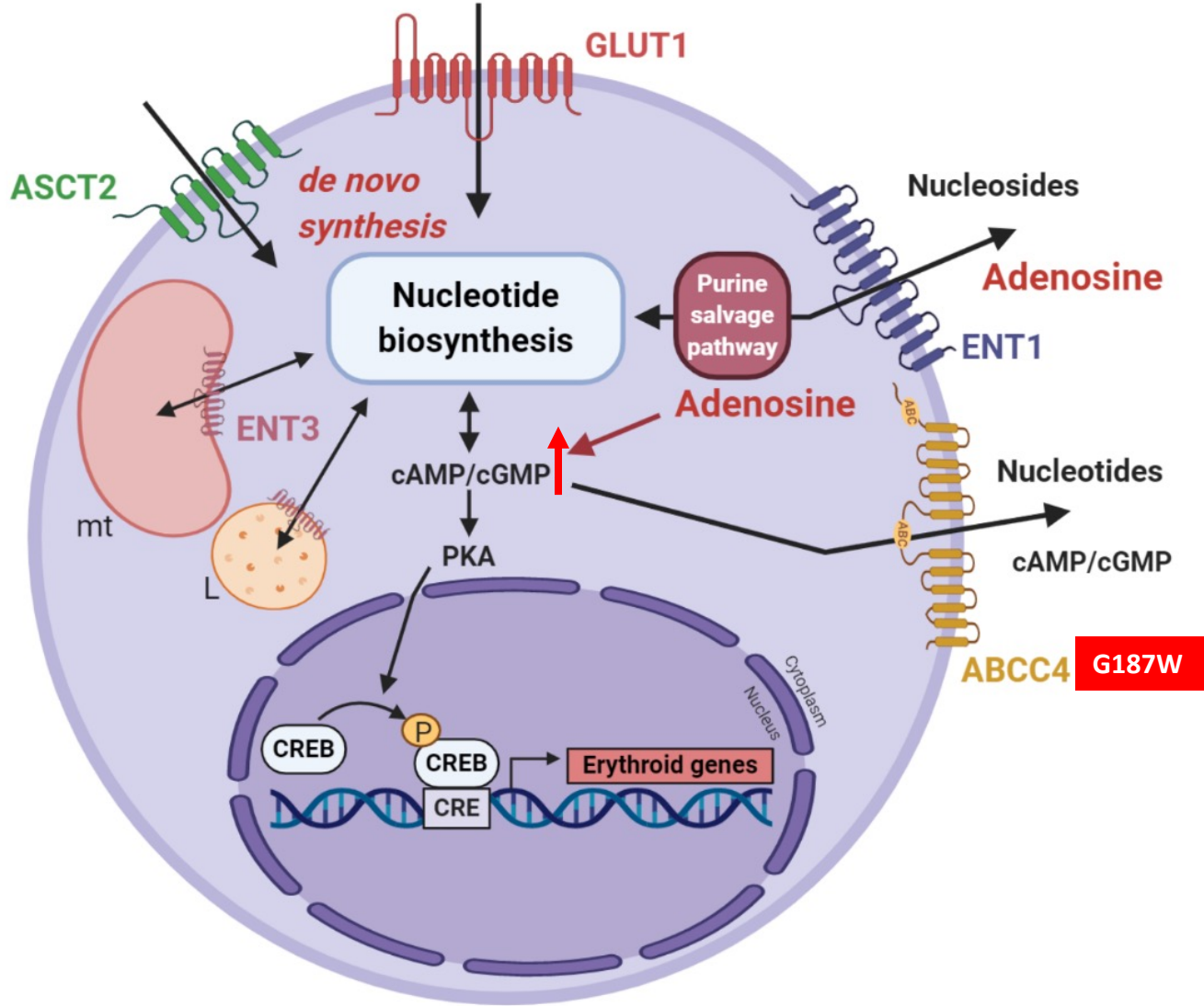
ENT1 est important pour l'érythropoïèse



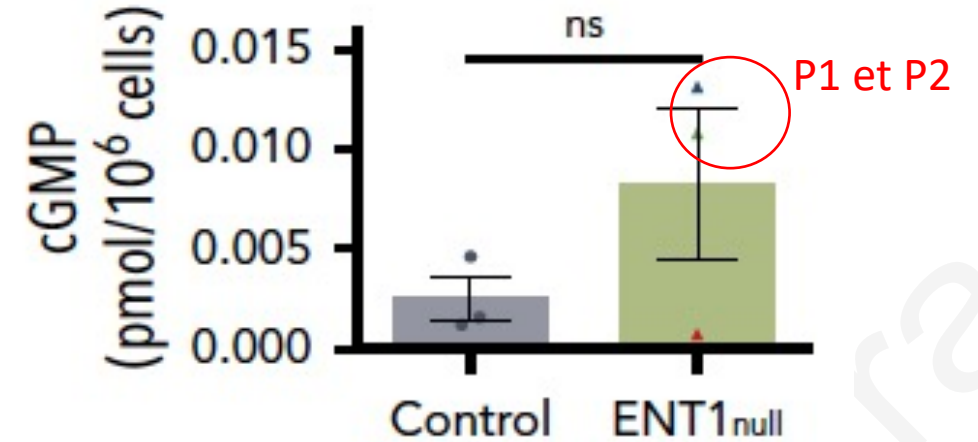
Mikdar, et al., Blood 2021



ENT1 est important pour l'érythropoïèse



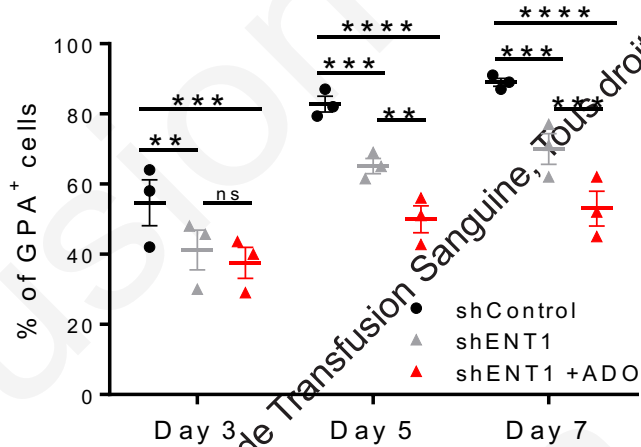
P1 and P2 ENT1_{null} RBCs



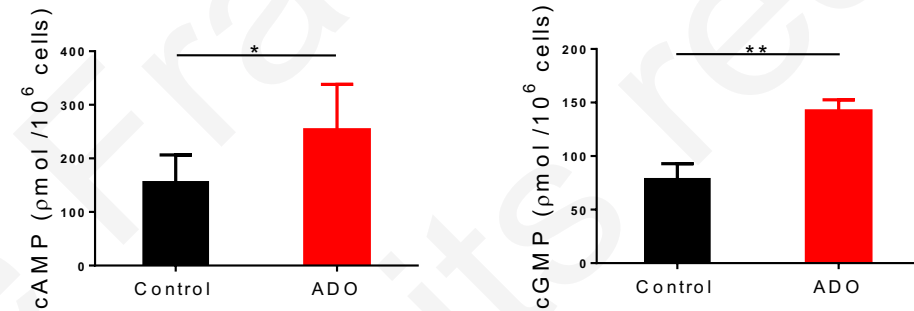
- Erythropoïèse *ex vivo* normale
- Compensation par la mutation ABCC4

Le transport de l'adénosine via ENT1:

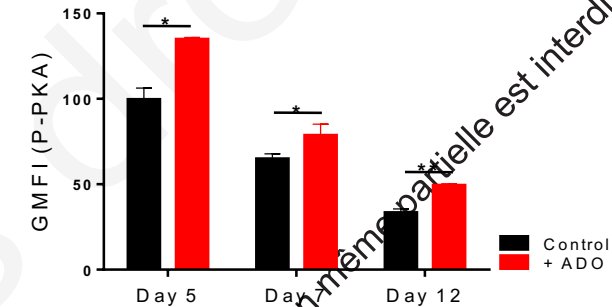
1- est important pour la différenciation érythroïde



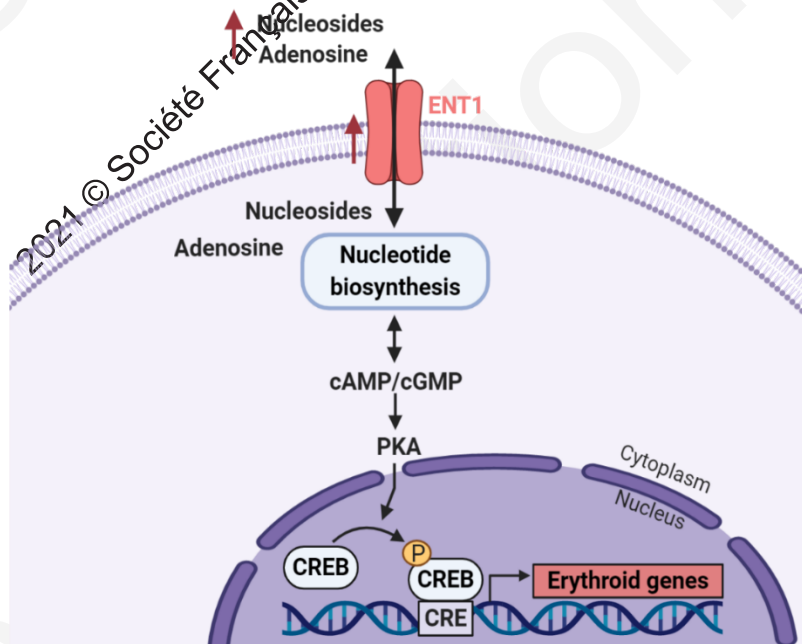
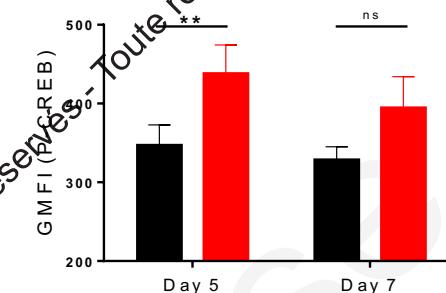
2- est important pour la synthèse de cAMP et cGMP



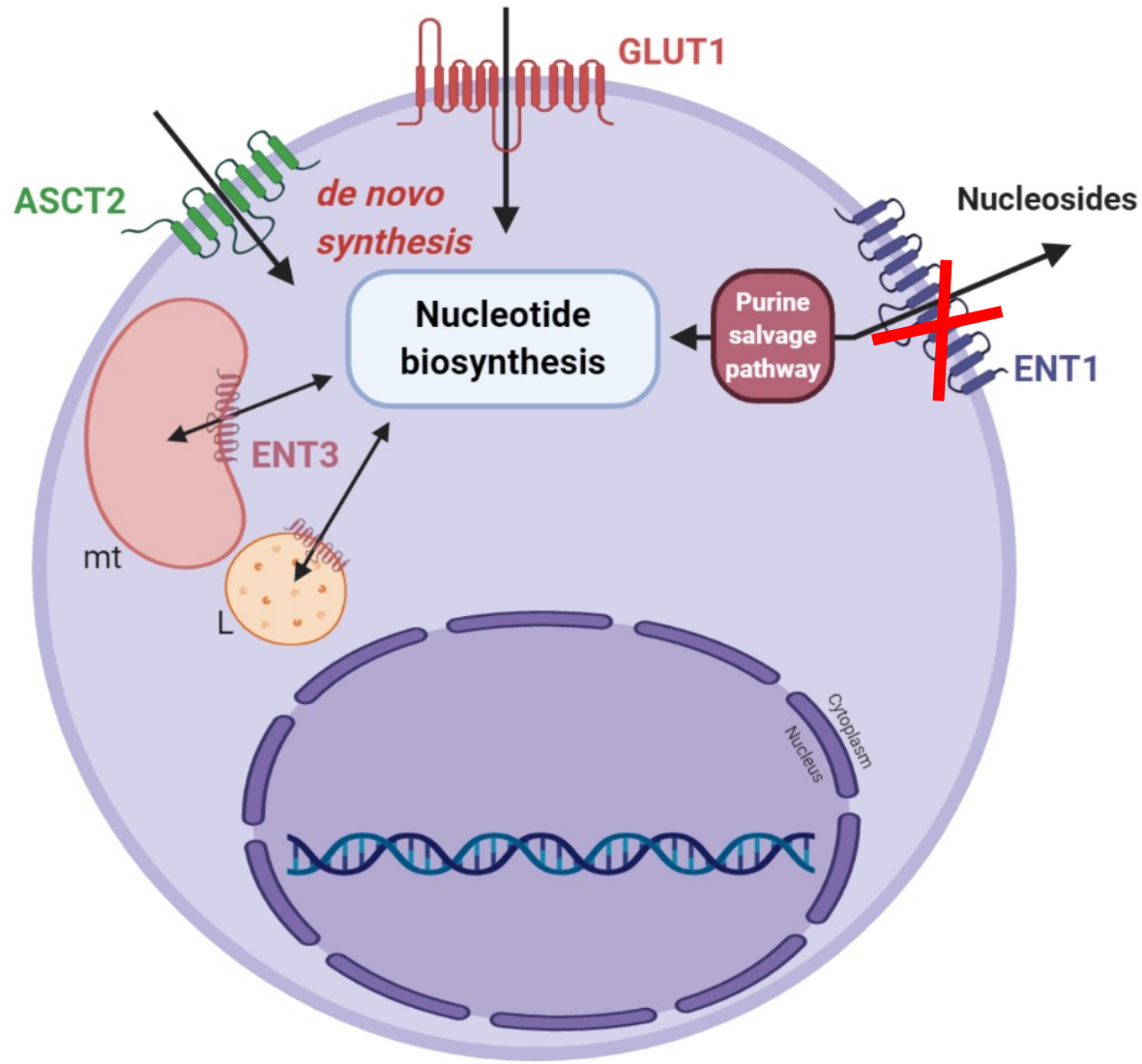
3- augmente la phosphorylation de PKA au cours de l'érythropoïèse



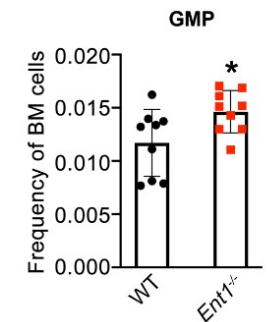
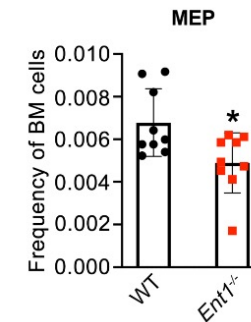
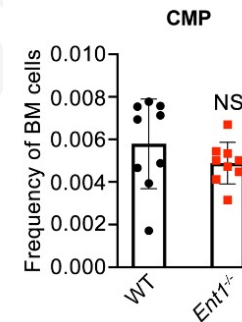
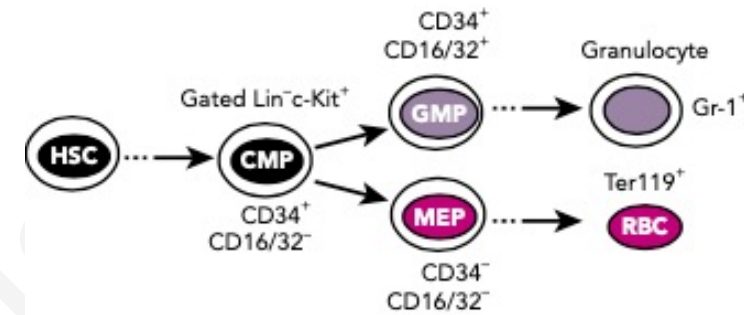
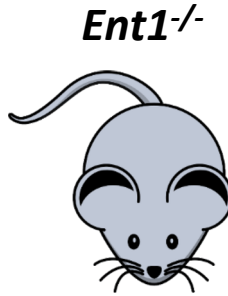
4- augmente la phosphorylation de CREB au cours de l'érythropoïèse



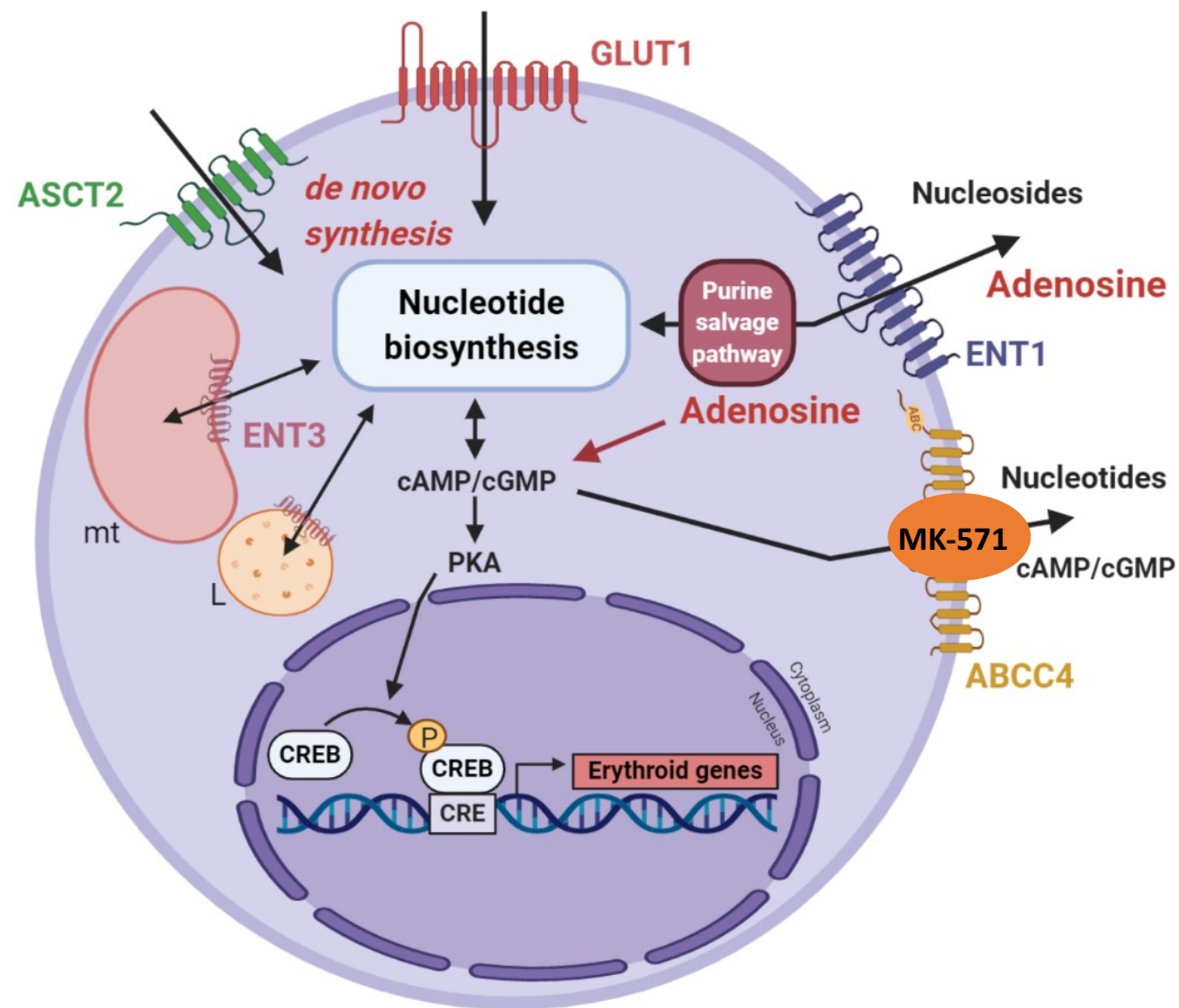
La souris *Ent1*^{-/-} est macrocytaire et anémique



	C57 Bl/6 (Male, n=5)	<i>Ent1</i> ^{-/-} (Male, n=5)	C57 Bl/6 (Female, n=4)	<i>Ent1</i> ^{-/-} (Female, n=4)
RBC (1x10 ⁶ cells μl ⁻¹)	9.12 ± 0.16	7.64 ± 0.48 ***	8.99 ± 0.22	7.22 ± 0.77 **
Hb (gdl ⁻¹)	13.70 ± 0.43	12.8 ± 0.57 *	13.25 ± 0.73	12.62 ± 0.69
HCT (%)	44.78 ± 1.16	41.38 ± 2.15 *	44.6 ± 1.68	40.2 ± 1.98 *
MCV (fl)	49.12 ± 2.08	54.18 ± 1.33 **	49.27 ± 1.47	57.17 ± 3.38 **
MCH (pg)	15.44 ± 0.15	17.27 ± 0.12 **	15.05 ± 0.44	16.95 ± 0.31 **
WBC (1x10 ³ cells μl ⁻¹)	6.00 ± 1.47	5.50 ± 2.95	5.56 ± 3.44	2.39 ± 1.34

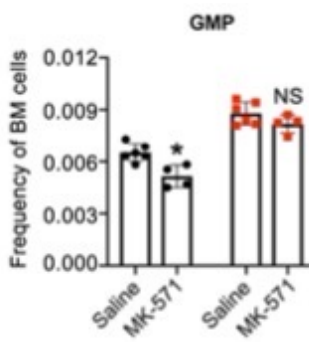
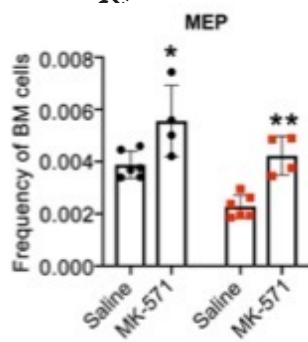
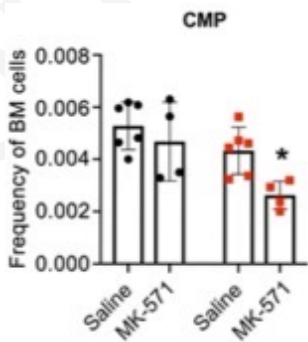


L'inhibition d'ABCC4 corrige l'anémie et l'érythropoïèse

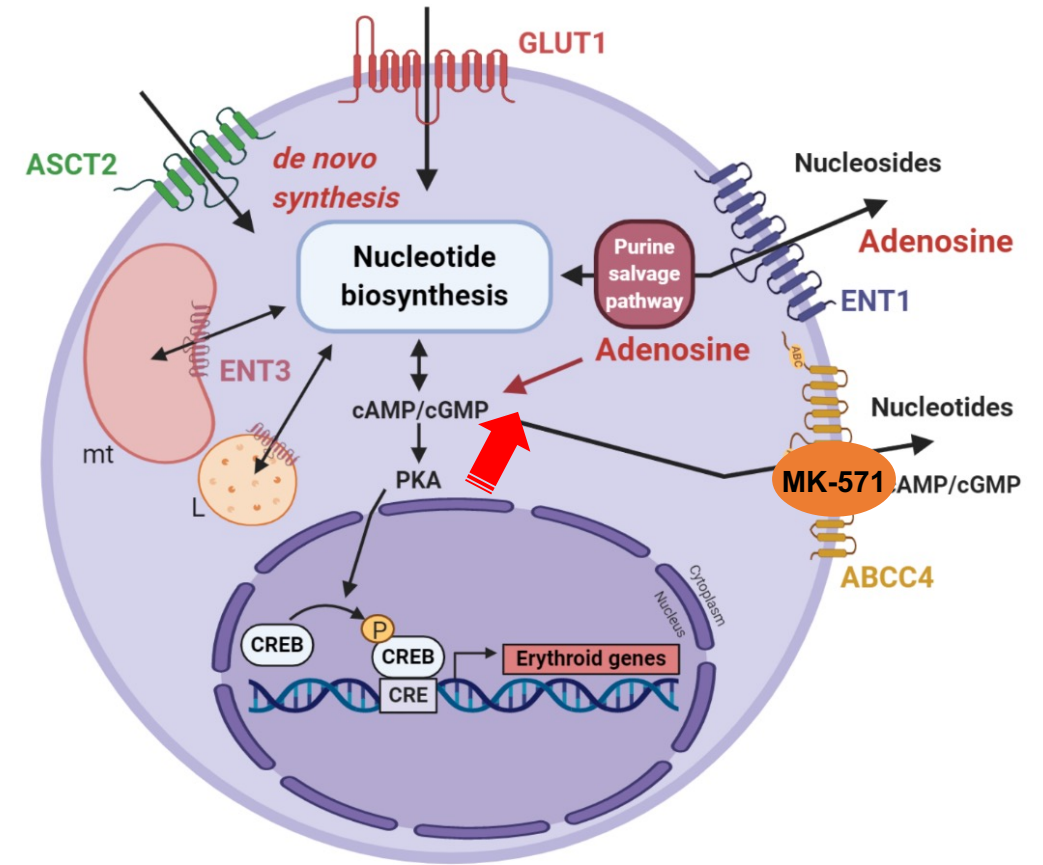
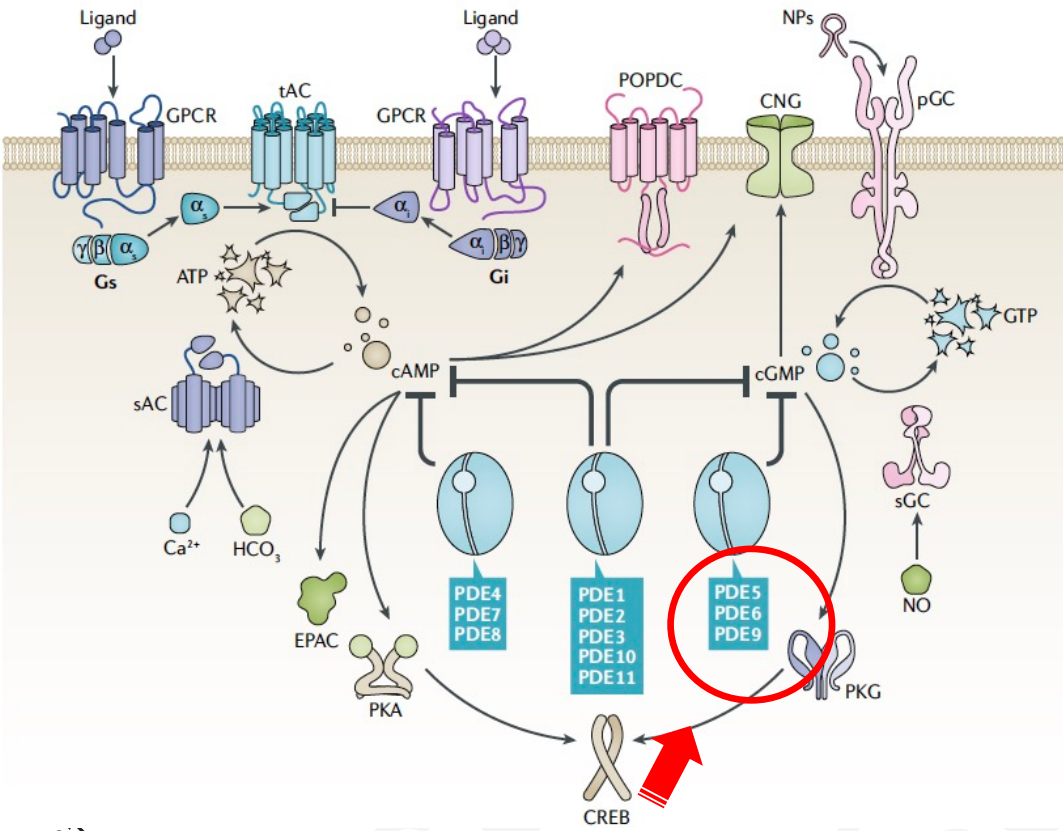


MK-571
ABCC4 inhibitor

	Wild type (untreated, n=6)	Wild type (+MK-571, n=4)	Ent1 ^{-/-} (untreated, n=6)	Ent1 ^{-/-} (+MK-571, n=4)
RBC (1x10 ⁶ cells μl ⁻¹)	9.19 ± 0.16	9.78 ± 0.30*	7.22 ± 0.61***	8.31 ± 0.31*
Hb (g dl ⁻¹)	13.26 ± 0.15	13.75 ± 0.31*	12.25 ± 0.43*	13.70 ± 0.54**
HCT (%)	43.11 ± 1.11	45.25 ± 0.86*	39.41 ± 2.08*	45.10 ± 2.05**
MCV (fl)	49.03 ± 2.02	46.2 ± 0.64*	56.98 ± 2.52**	55.95 ± 0.91
MCH (pg)	15.03 ± 0.63	14.65 ± 0.13	17.21 ± 0.92**	16.8 ± 0.20
Retic (%)	3.23 ± 0.18	4.51 ± 0.23*	4.81 ± 0.26	5.80 ± 0.46*
WBC (1x10 ³ cells μl ⁻¹)	6.60 ± 1.96	2.69 ± 1.85	3.31 ± 2.27	3.01 ± 1.25



MK-571 dans la drépanocytose ?



2021

cAMP and cGMP signaling → HbF ↑

Charnigo, et al., Clin. Transl Sci. 2019

PF-04447943/Pfizer

G. McArthur et al. Hematologica, 2020

IMR-687

Tous droits réservés - Toute repro

Conclusions

- L'apport incontestable de l'immunohématologie dans la découverte des phénotypes nuls.
- Plusieurs fonctions de protéines ont été découvertes grâce à ces phénotypes, (AQP1, Colton, Peter Agre, prix Nobel 2003).
- Importance de la compensation génétiques chez ces individus.
- Dans certains cas, impossibilité de reproduire ces phénotypes nuls dans un modèle cellulaire (shENT1).
- Limite du modèle murin pour étudier la fonction des protéines dans l'érythropoïèse.



≠



UMR S1134 INSERM

Thierry PEYRARD

Caroline Le-Van-Kim

Yves Colin

Mahmoud Mikdar

Berengère Koehl

Romain Duval

Marion Serra

Patricia Tournamille

CNRGS

Cédric Vrignaud

Dominique Gien

Alexandre Raneri

Maxime Teron

UMR 5535 CNRS

Naomi Taylor

Sandrina Kinet

Pedro González Menéndez

Remerciements



Joël Veiga



3P5-Necker

Chiara Guerrera

Patrick Mayeux

Cerina Chhuon



INSTITUT DES MALADIES GÉNÉTIQUES

Olivier Hermine

Elia Colin

Metabolomic platform

Anne-Claire Boschat

Sylvia Sanquer

UMR S1149

Gaël Nicolas

Alexandra Willemetz



ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG



Yang Xia

Xiaoli Cai

Yujin Zhang