

SFTS

2021

XXX^e CONGRÈS
MARSEILLE
24-26 novembre 2021
PALAIS DU PHARO

Dysérythropoïèse dans la drépanocytose : une contribution d'origine centrale à l'anémie ?

Wassim El Nemer

ADES | UMR 7268

Établissement Français du Sang – Aix-Marseille Université
Marseille

SFTS XXX^e CONGRÈS
MARSEILLE

24-26 novembre 2021
PALAIS DU PHARO



Déclaration de conflits d'intérêts

Nom : Wassim EL NEMER



J'ai, ou ai eu durant les trois dernières années, une affiliation, des intérêts financiers ou autres intérêts avec un organisme industriel ou commercial de type :

X Honoraires

X Orateur / Consultant

Nom des organismes :

- Imara

- addmedica

- Hemanext

- bluebird bio

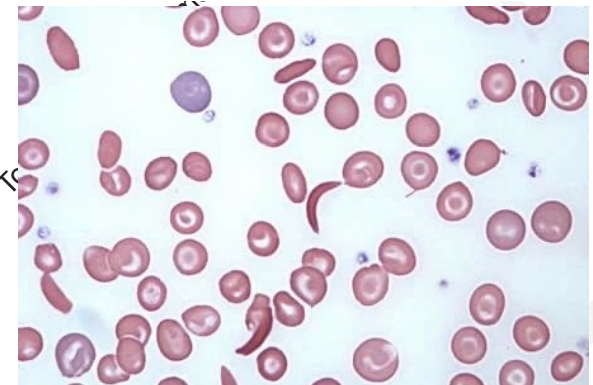
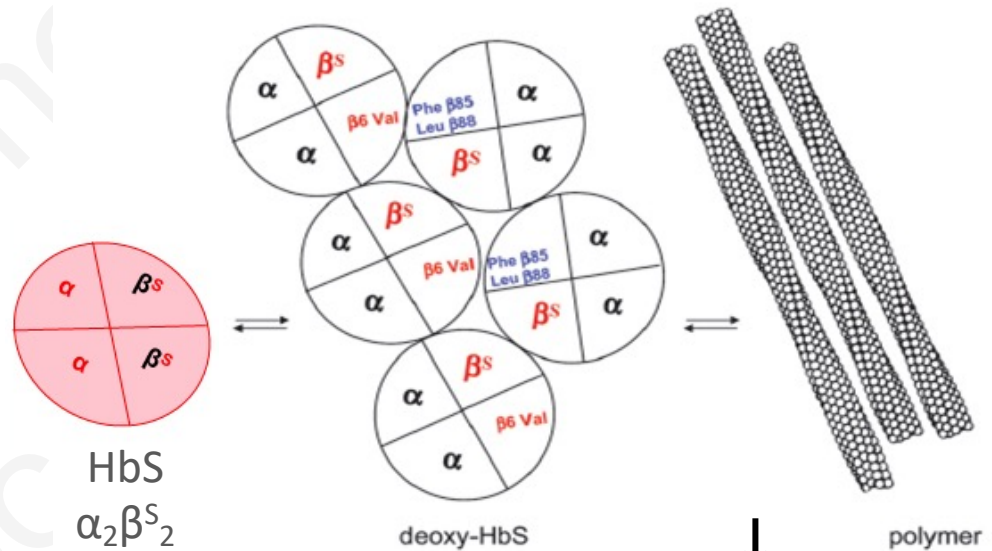
La drépanocytose

Mutation dans le gène β globine

c. 20 A>T (p.Glu6Val)

Polymérisation de l'HbS en
conditions **hypoxiques**

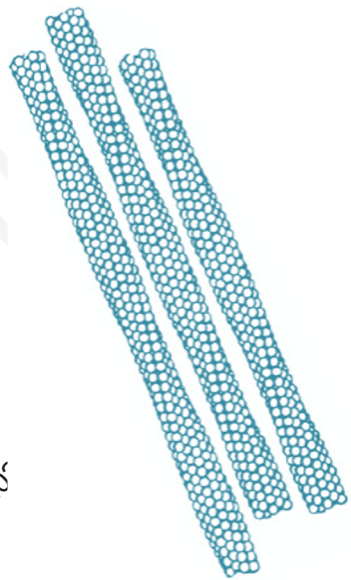
Formation de fibres de **polymères** :
GR rigides, fragiles et déformés



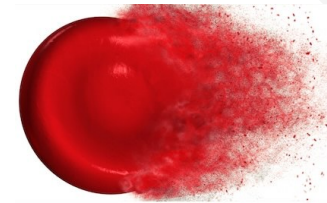
Globules rouges falciformés

La drépanocytose : manifestations cliniques

Mutation dans le gène β globine

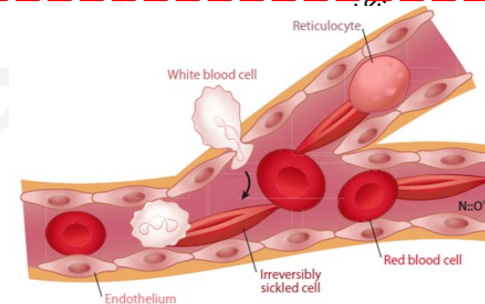


Anémie hémolytique



- Périphérique : destruction des GR dans la circulation
- Contribution centrale ?

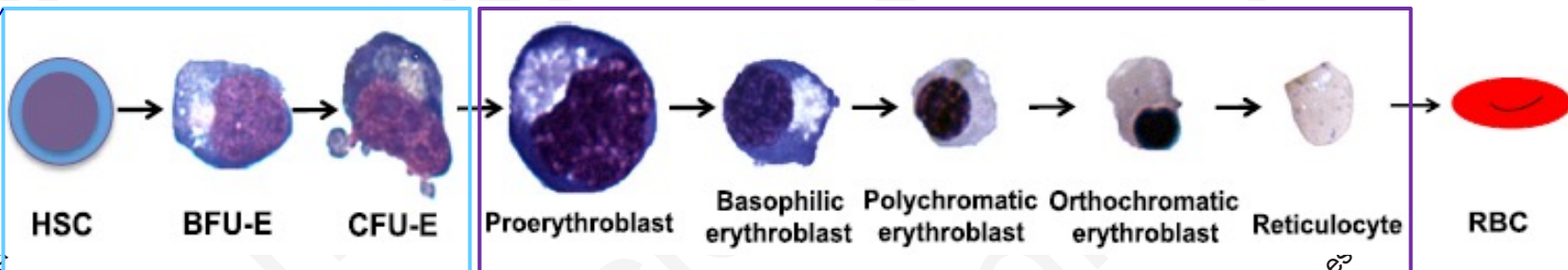
Vaso-occlusion



L'érythropoïèse

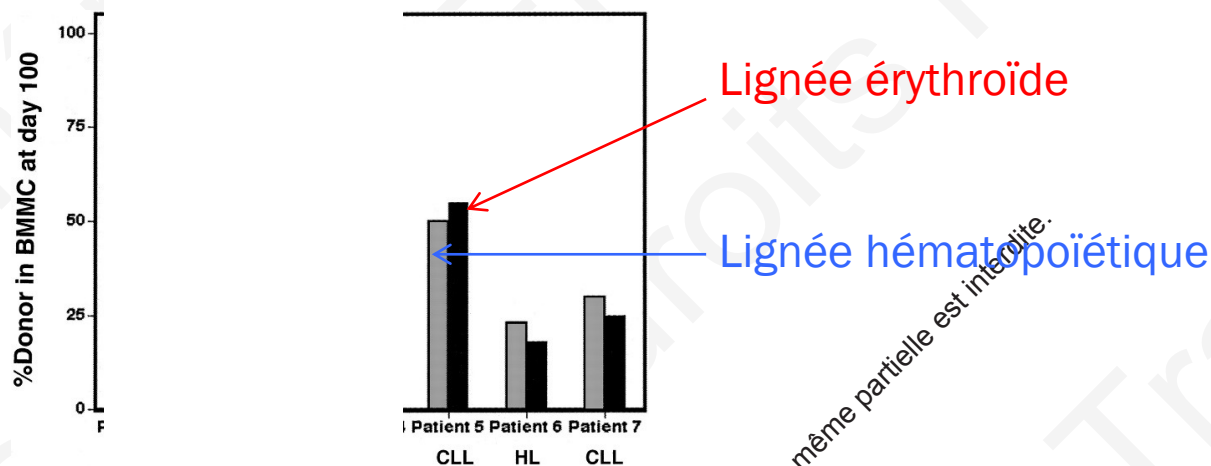
Phase précoce

Phase terminale



Synthèse de l'hémoglobine

Dysérythropoïèse dans la drépanocytose



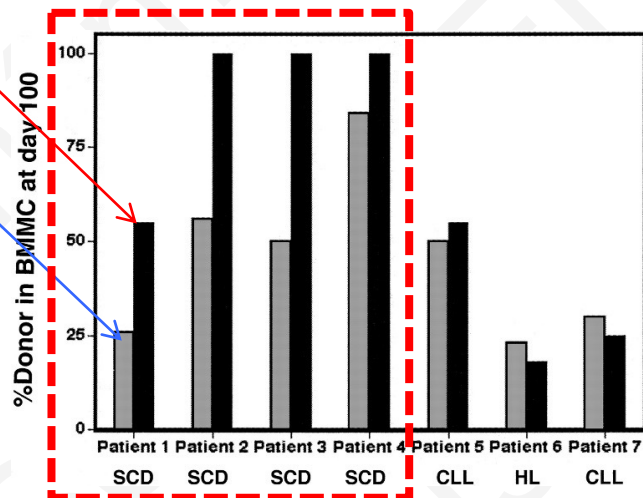
Patients
non-SCD

(Wu C, et al. Blood 2005)

Dysérythropoïèse dans la drépanocytose

Lignée érythroïde

Lignée hématoïétique



Patients
SCD

Patients
non-SCD

(Wu C, et al. Blood 2005)

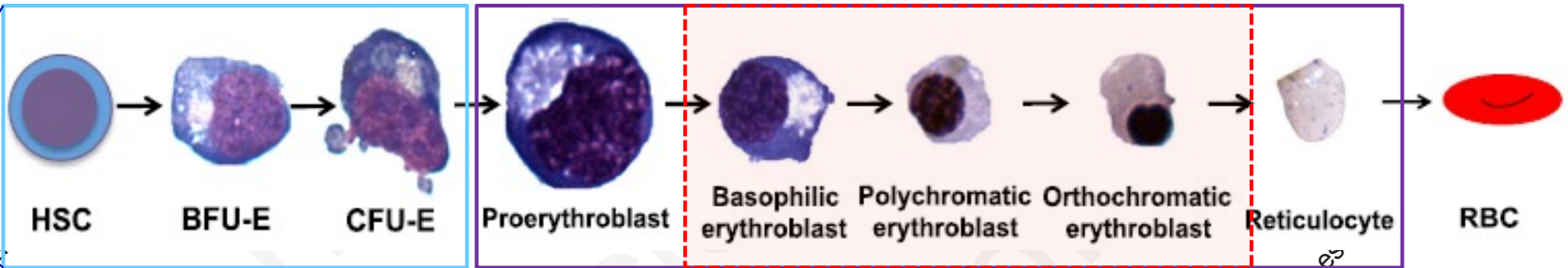
Survie préférentielle des cellules du donneur dans la lignée érythroïde des patients transplantés

Hypothèse

Hypoxie (1-7%)

Phase précoce

Phase terminale



Synthèse de l'hémoglobine

%

Polymérisation de l'HbS

Apoptose ?

Fetal hemoglobin rescues ineffective erythropoiesis in sickle cell disease

Sara El Hoss,^{1,2,3} Sylvie Cochet,^{1,2,3,#} Auria Godard,^{1,2,3,*} Hongxia Yan,⁴ Michaël Dussiot,⁵ Giacomo Frati,^{6,7} Bénédicte Boutonnat-Faucher,⁸ Sandrine Laurance,^{1,2,3} Olivier Renaud,^{9,10,11,12} Laure Joseph,¹³ Annarita Miccio,^{6,7} Valentine Brousse,^{1,2,3,8} Narla Mohandas⁴ and Wassim El Nemer^{1,2,3*}

¹Université de Paris, INSERM UMR1134, BIGR, Paris, France; ²Institut National de la Transfusion Sanguine, Paris, France; ³Laboratoire d'Excellence GR-Ex, Paris, France; ⁴Red Cell Physiology Laboratory, New York Blood Center, New York, NY, USA; ⁵Institut Imagine, INSERM U1163, CNRS UMR8254, Université de Paris, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France; ⁶Laboratory of Chromatin and Gene Regulation during Development, INSERM UMR1163, Paris, France; ⁷Université de Paris, Institut Curie, Paris, France; ⁸Service de Pédiatrie Générale et Maladies Infectieuses, Hôpital Universitaire Necker Enfants Malades, Paris, France; ⁹Institut Curie, Paris Sciences et Lettres Research University, Paris, France; ¹⁰Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, INSERM U934, Paris, France; ¹¹Centre National de la Recherche Scientifique, INSERM UMR3215, Paris, France; ¹²Cell and Tissue Imaging Facility (PCT-IBISA), Institut Curie, Paris, France and ¹³Service de Biothérapie, Hôpital Universitaire Necker Enfants Malades, Paris, France

*Present affiliation: Etablissement Français du Sang PACA-Corse, Aix Marseille Université, EFS, CNRS, ADES, "Biologie des Groupes Sanguins", Marseille, France.

#SC and AG contributed equally as co-second authors.



Ferrata Storti Foundation

Haematologica 2021
Volume 106(10):2707-2719

SFTS

2021

XXX^e CONGRÈS
MARSEILLE
24-26 novembre 2021
PALAIS DU PHARO

Différenciation érythroïde in vitro



Sang circulant

Patient et contrôle

Cellules CD34+

Phase I (SCF, IL3, IL6)

Phase II Normoxie (Epo, SCF, IL3) 20% O₂

Hypoxie (Epo, SCF, IL3) 5% O₂

Erythropoïétine

J3

J5

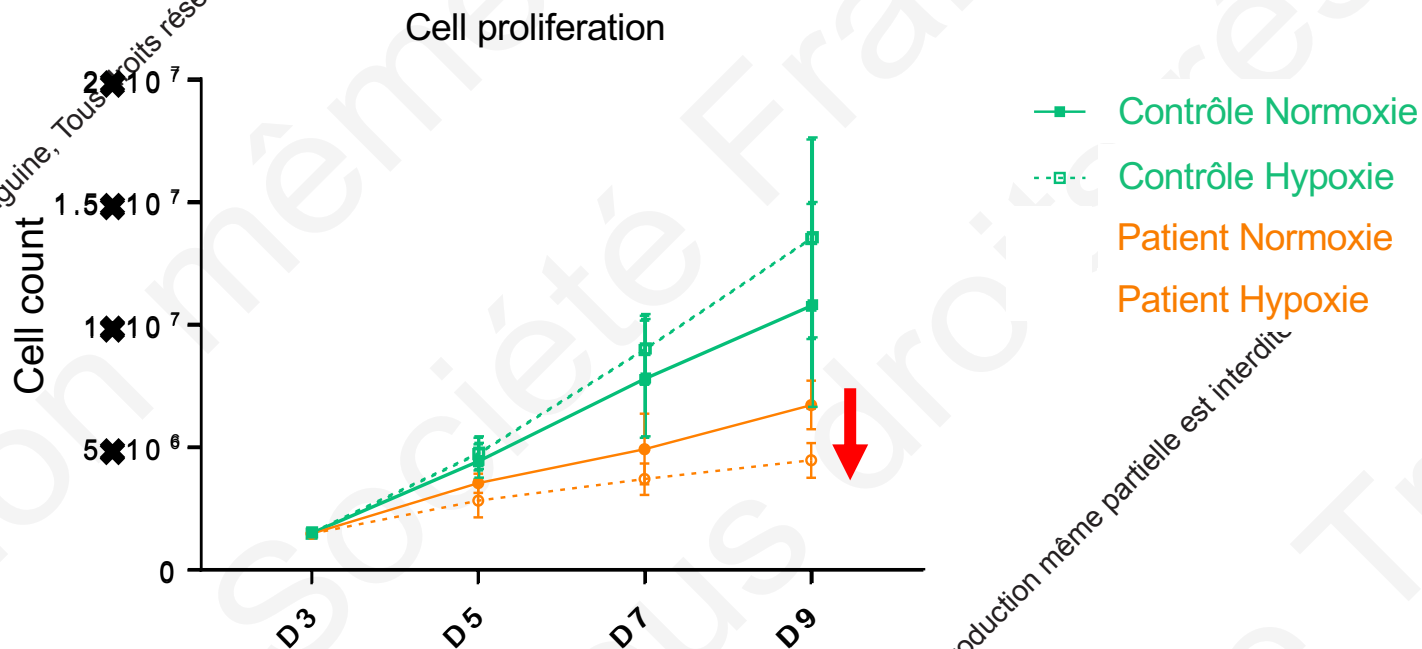
J7

J9

J11

Analyse

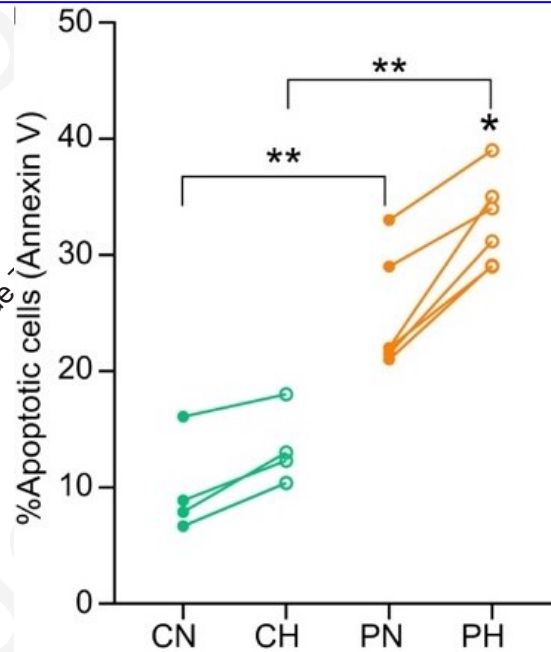
Prolifération en normoxie et en hypoxie



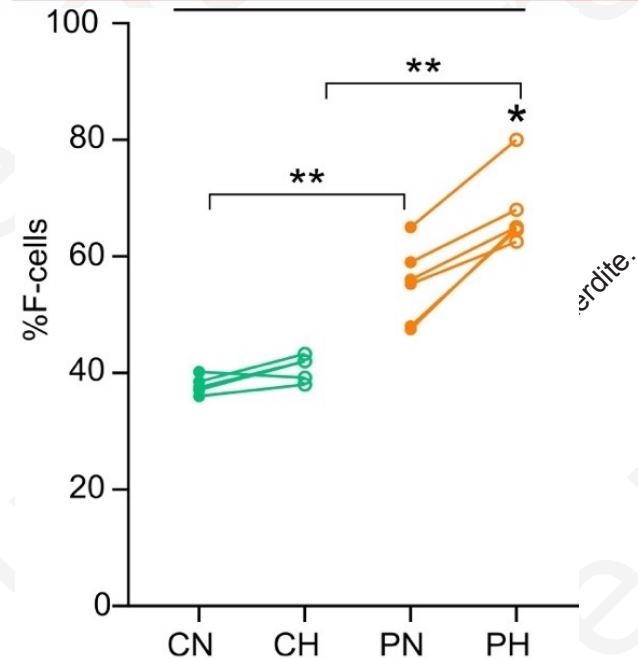
(El Hoss et al., Haematologica 2021)

Apoptose et cellules F : cellules AA et SS

Cellules apoptotiques

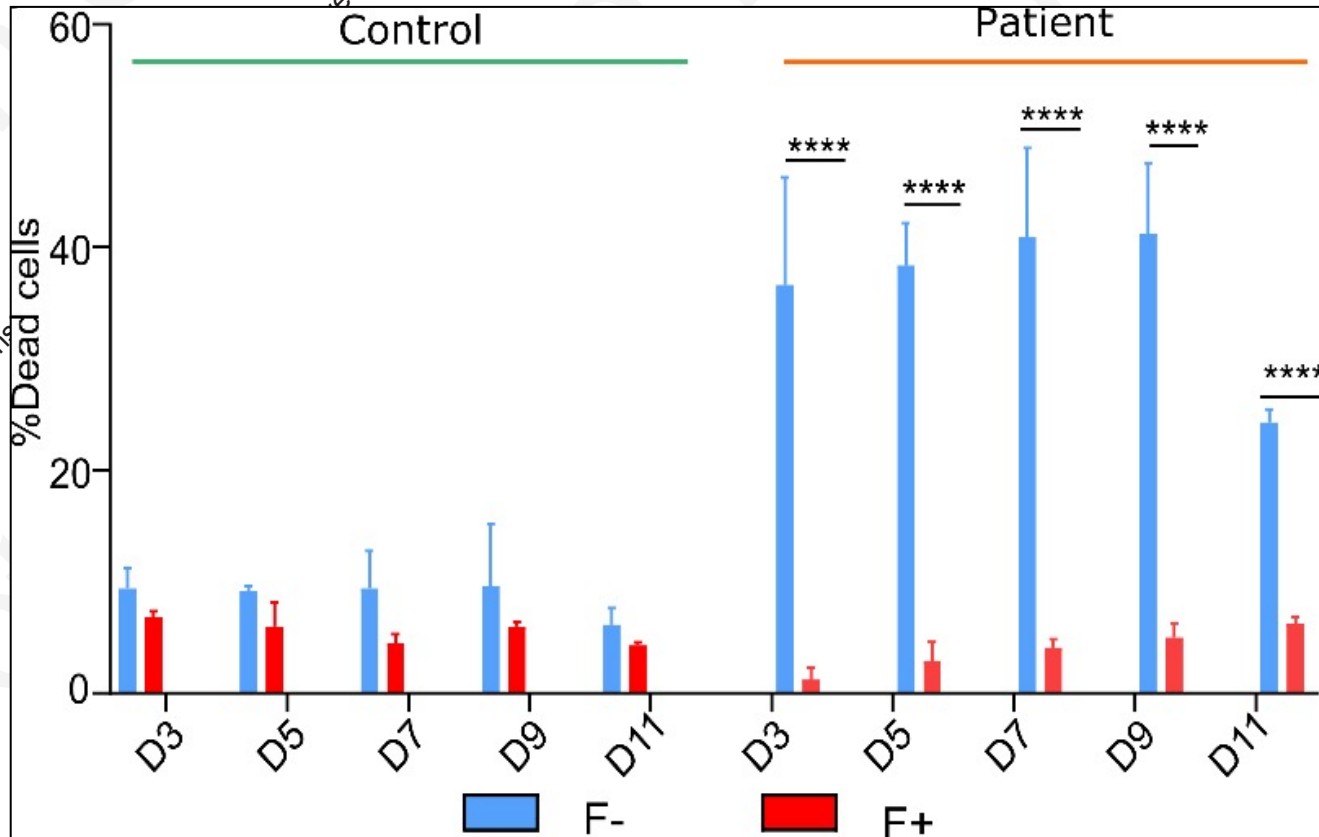


Cellules F



Taux de **cellules apoptotiques** et de **cellules F** plus élevés pour les cellules SS, avec une augmentation sous hypoxie

Sélection positive des cellules F



Mort préférentielle des cellules non-F

SFTS

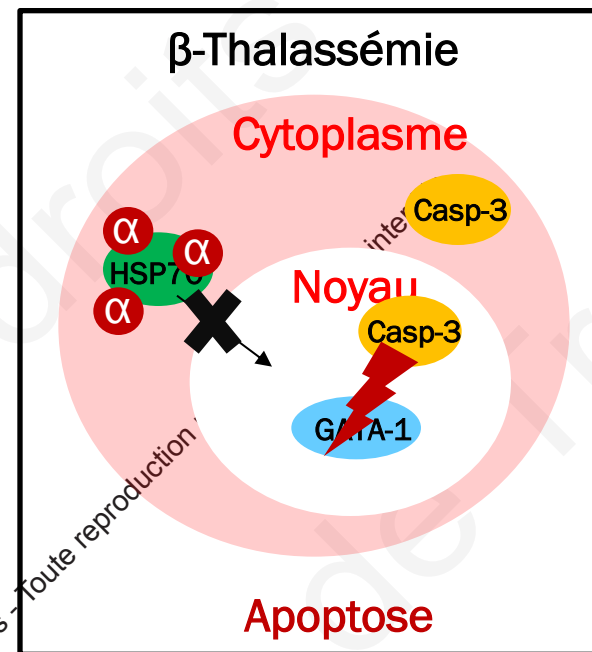
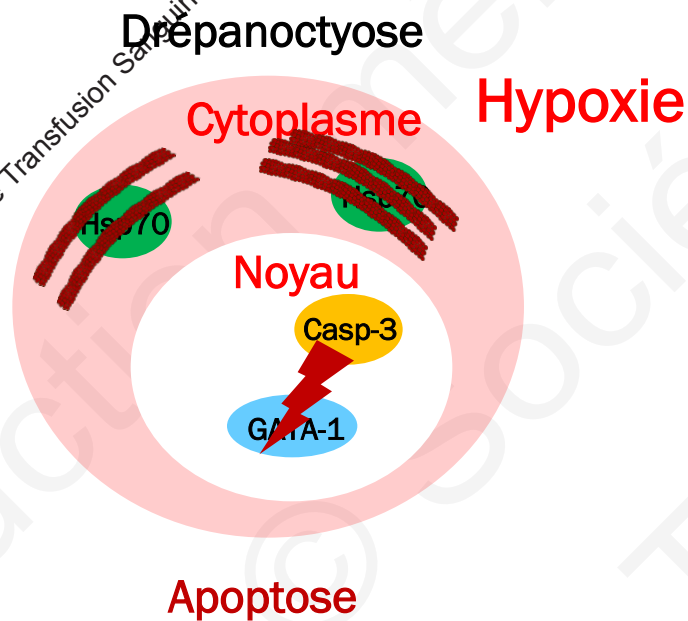
SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE
TRANSFUSION SANGUINE 2021

**XXX^e CONGRÈS
MARSEILLE**

24-26 novembre 2021
PALAIS DU PHARO

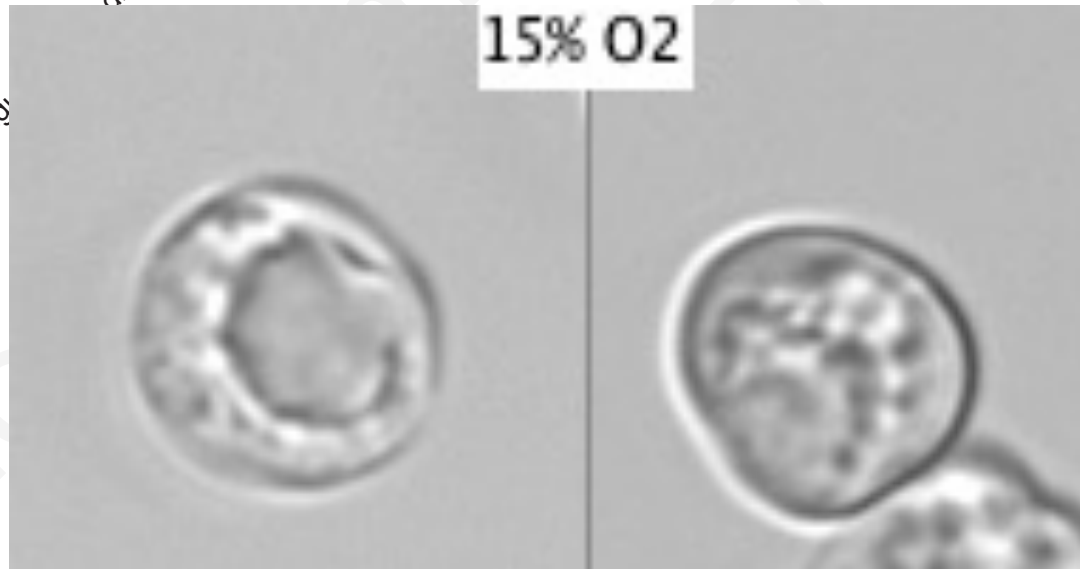
Mécanisme moléculaire ?

Séquestration cytoplasmique de HSP70



(Arlet et al., 2014)

Falciformation de polychromatiques



(El Hoss et al., Haematologica 2021)

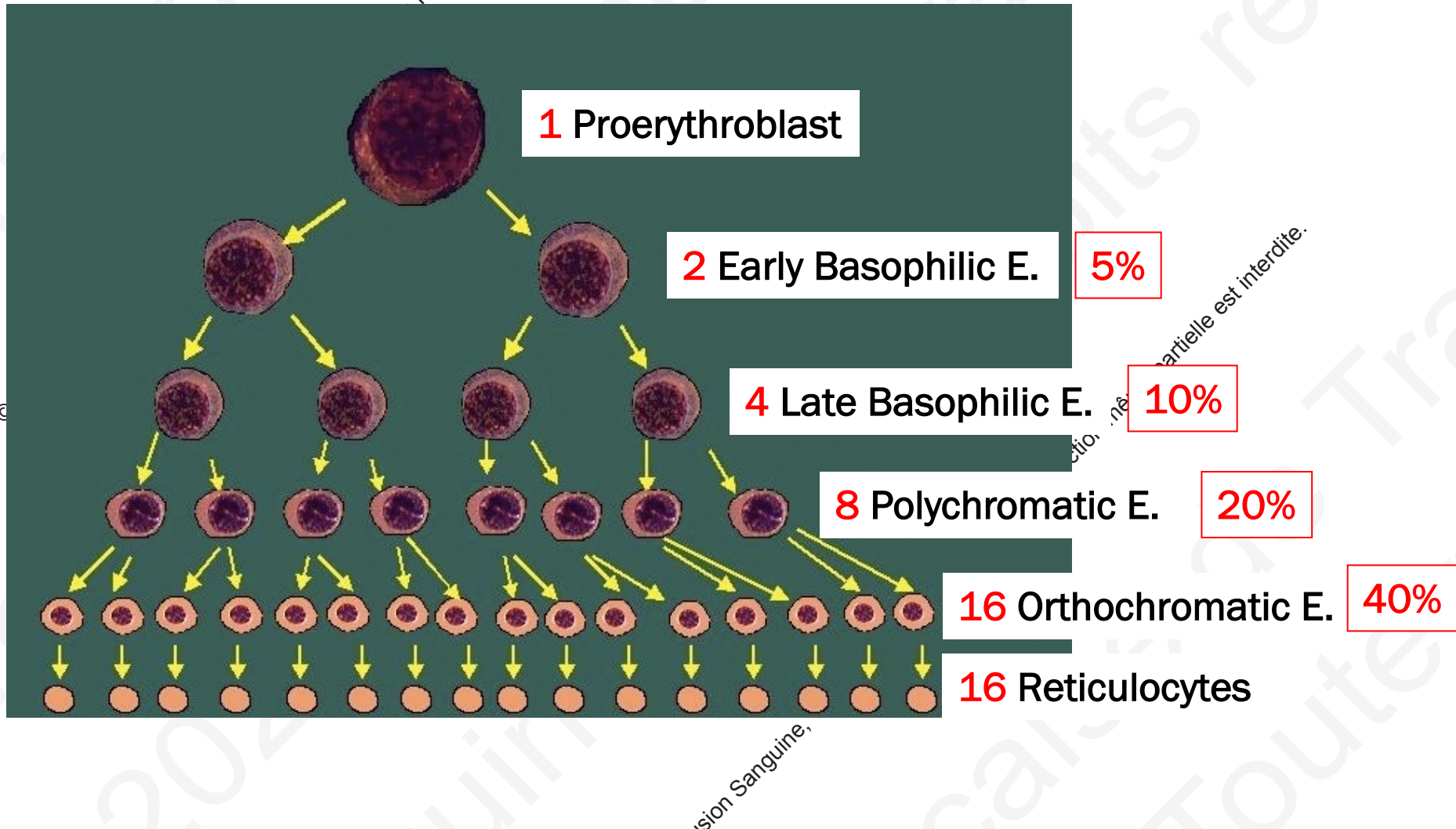
SFTS
SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE
TRANSFUSION SANGUINE 2021

XXX^e CONGRÈS
MARSEILLE
24-26 novembre 2021
PALAIS DU PHARO

Érythropoïèse terminale dans la moelle osseuse de patients SS

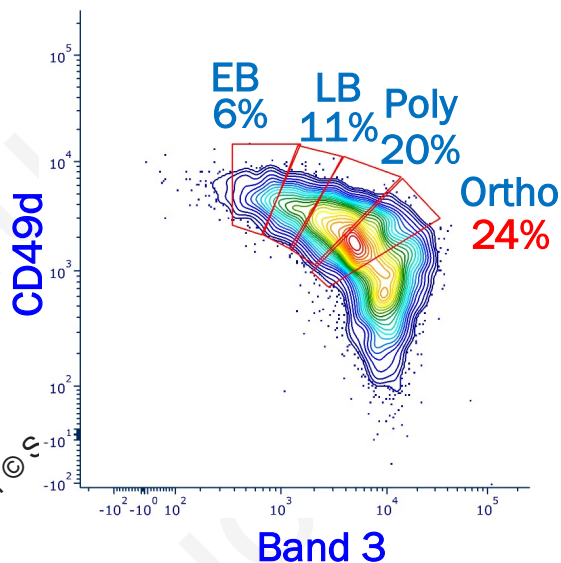
Erythropoïèse terminale : 4 mitoses

réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

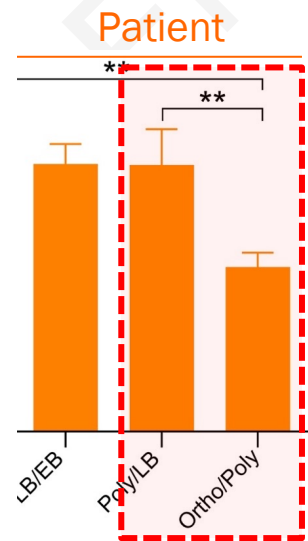


Erythropoïèse terminale in vivo : moelle osseuse de patients SS

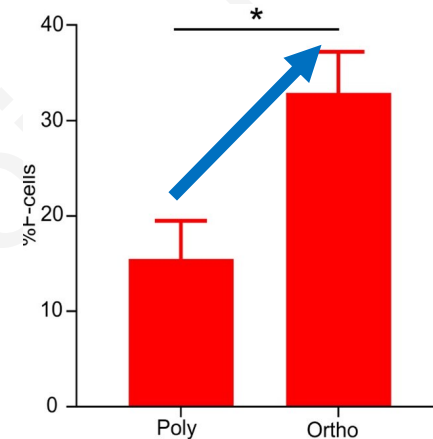
Cellules GPA+



Fold increase



Cellules F



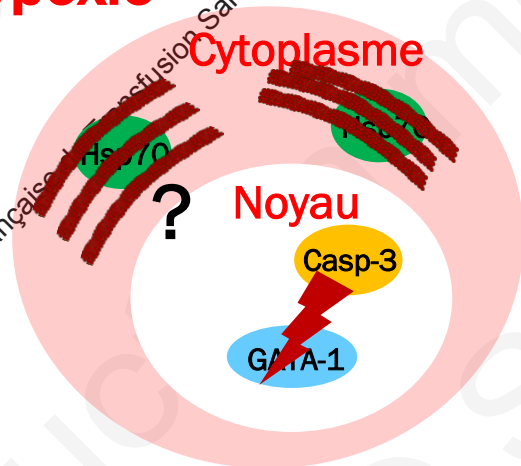
(El Hoss et al., Haematologica 2020)

- Perte du facteur mitotique entre le stade polychromatique et le stade orthochromatique
- Survie préférentielle des cellules F

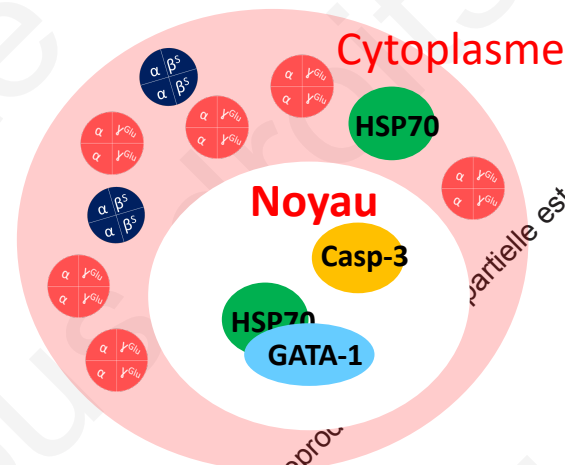
L'induction de l'HbF corrige la dysérythropoïèse

1. Pharmacologique : Pomalidomide
2. Génétique : CRISPR/Cas9 (mimer la persistance héréditaire d'HbF)

Hypoxie

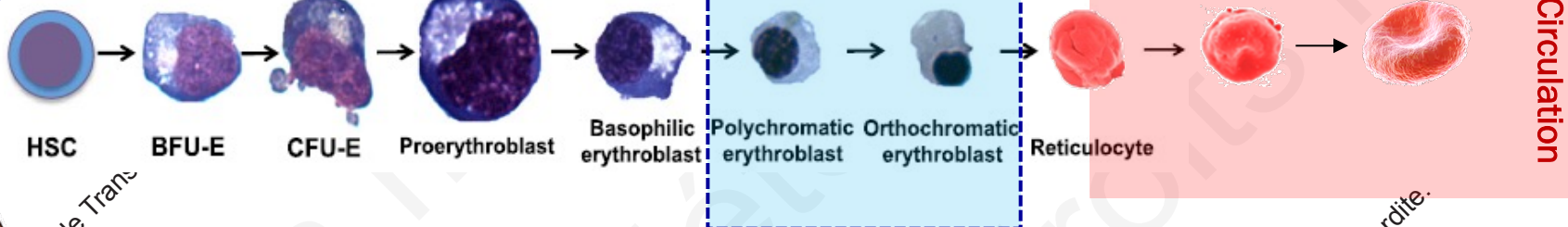


Apoptose



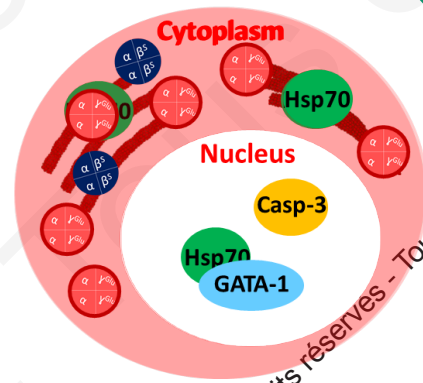
**Survie et maturation
cellulaire**

Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.



Apoptose — ? —> **Anémie**

L'HbF protège une sous-population d'érythroblastes en différenciation de l'apoptose



- Traitements :**
- Hydroxycarbamide
 - IMR-687 (PDE9 inhibitor)
 - Voxelotor
 - Thérapie génique

Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

UMR_S1134

Sara El Hoss
Auria Godard
Sylvie Cochet
Sandrine Laurance
Wassim El Nemer



Hongxia Yan
Mohandas Narla



Valentine Brousse
Bénédicte Boutonnat-Faucher
Laure Joseph
Sandra Manceau



Annarita Miccio
Giacomo Frati
Michael Dussiot



Olivier Renaud



addmedica

