

# La recherche génétique dans l'anémie de Diamond-Blackfan... ça continue !

Pierre-Emmanuel Gleizes

Centre de Biologie Intégrative, Toulouse

Rencontre des familles de l'AFMBD

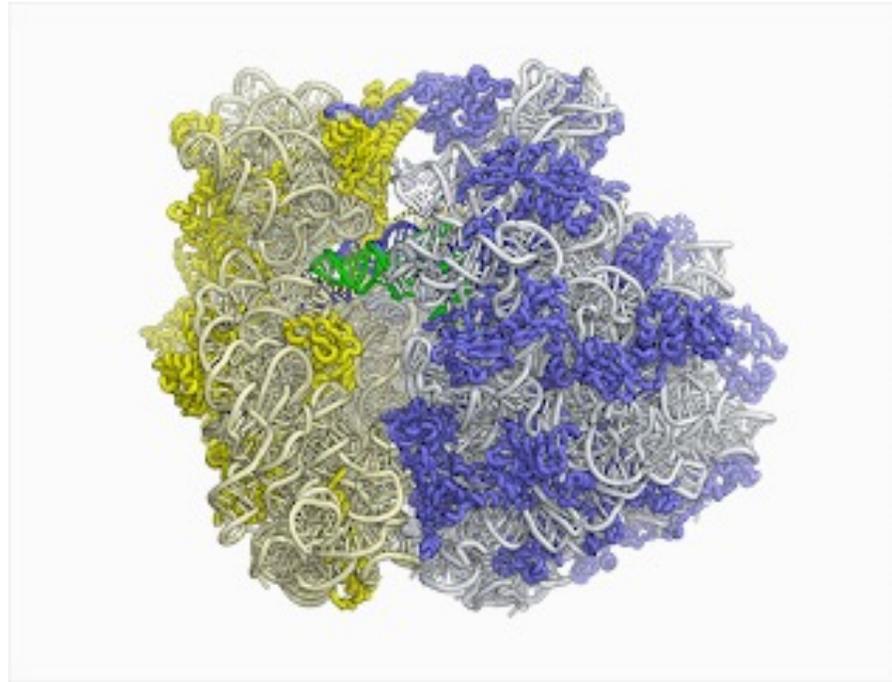
31 octobre 2021, Mondonville



Equipe "Dynamique et dysfonctionnements de la synthèse des ribosomes"



# Les ribosomes sont formés de nombreuses pièces



© Yuri Polikanov

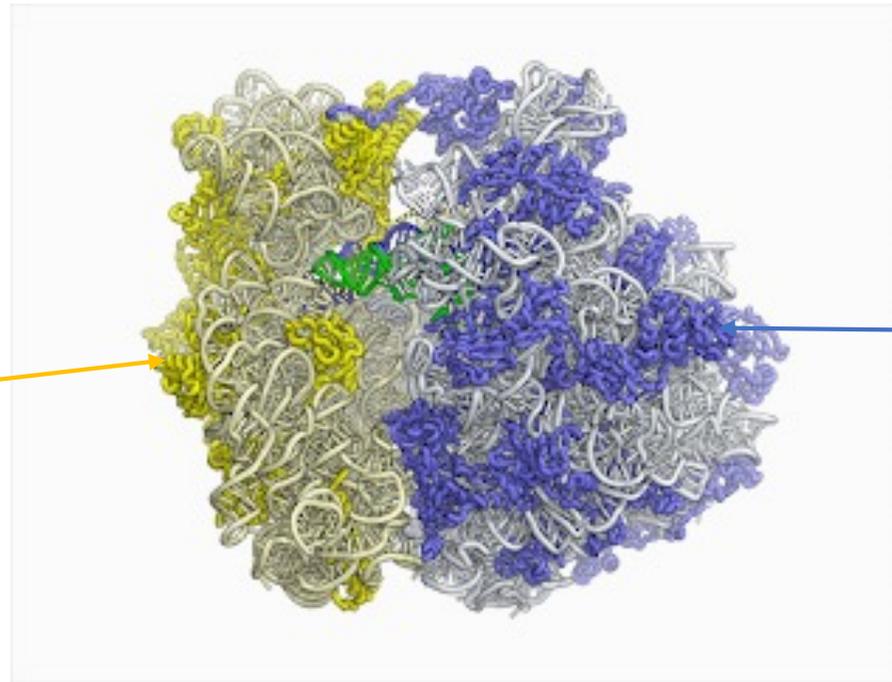
1 ribosome humain  
= une petite sous-unité + une grande sous-unité  
= 4 ARN (gris) + 80 protéines (jaune et bleu), soit 84 molécules

Nombre = 5 à 10 millions dans chaque cellule de notre corps

# Les ribosomes sont formés de nombreuses pièces

Les éléments jaunes sont les protéines ribosomiques de la petite sous-unité ou **RPS**.

**Ex: RPS19, RPS26,...**



Les éléments bleus sont les protéines ribosomiques de la grande sous-unité ou **RPL**.

**Ex: RPL5, RPL11,...**

# La formation des ribosomes ressemble à la fabrication de ce petit bijou

ARNr qui doit être coupé et replié

Protéines ribosomiques (RPL, RPS) qui s'accrochent à l'ARN



# Bientôt Déjà 20 ans...

- 1999 : découverte d'une mutation dans le gène RPS19 chez une patiente en Suède présentant une translocation chromosomique.
  - Le séquençage de RPS19 chez d'autres patients montre que ce gène est muté dans 25-30% des cas
- 2006 : le séquençage systématique des gènes de protéines ribosomiques fait apparaître des mutations dans RPS24.
  - Le lien avec les ribosomes est clairement établi
- 2016 : 16-18 gènes de protéines ribosomiques sont désormais associés à l'ADB
  - Environ 70% des patients ont une mutation dans un de ces gènes

# Pourquoi rechercher les mutations?

- **Comprendre les mécanismes de la maladie**

- L'identification des gènes mutés indique quels sont les constituants cellulaires qui font défaut.

- **Poser un diagnostic exact**

- Le patient peut recevoir le bon traitement

- **Identifier les porteurs silencieux de la mutation dans une famille**

- Essentiel pour choisir un donneur pour une greffe : il faut être sûr que le donneur ne porte pas une mutation sans être malade
- Nécessaire pour vérifier si un des parents est porteur de la mutation et pouvoir apporter un conseil génétique

- **Développer des thérapies géniques cellulaires**



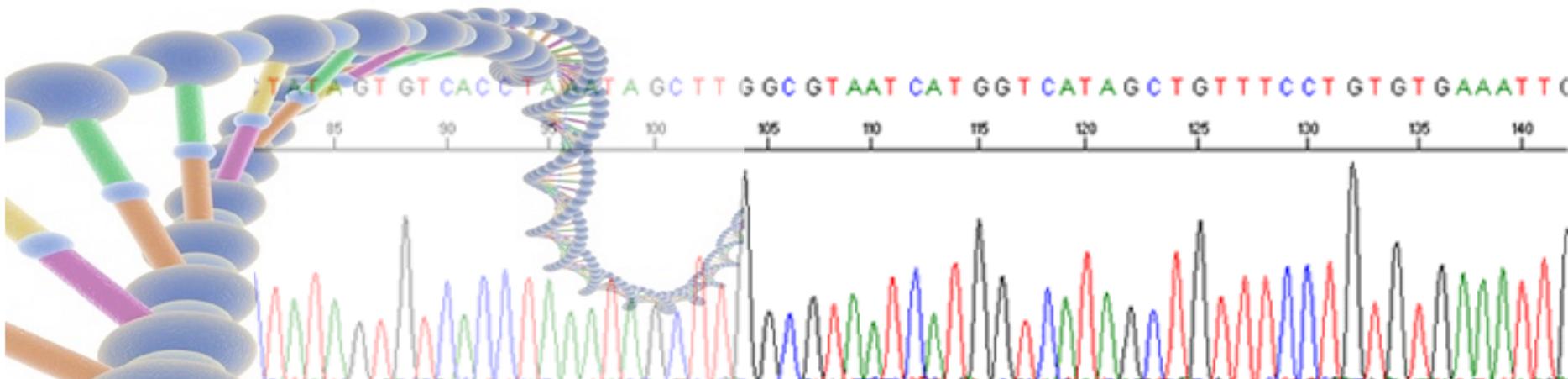
Plusieurs consortia européens déjà financés :



# EuroDBA1 2012-2015

# EuroDBA2 2015-2019

- Séquençage (Sanger, exomes, génome complet) de centaines de patients
- Démarrage de nouveaux registres : Pologne, Pays-Bas, Turquie
- Découverte de nouvelles protéines ribosomiques mutées
- Découverte de mutations dans un nouveau gène non-ribosomique





# EuroDBA 2015-2019



**NL**  
MacInnes  
Amsterdam

Coordinator

Profiling/OMICs  
Zebrafish  
Novel Dx



**FR**  
Gleizes  
Toulouse

rRNA analysis  
Novel Dx

[www.eurodba.eu](http://www.eurodba.eu)



**DE**  
Wlodarski  
Freiburg

B/T cell cultures  
Phenotype +Dx



**FR**  
Da Costa  
Paris

RBC cultures  
Phenotype +Dx



**IT**  
Dianzani  
Novarra

Mutation DB  
Phenotype +Dx



**PL**  
Albrecht  
Warsaw

Registry  
Biobanking



**TR**  
Unal  
Ankara

MSC cultures  
Registry  
Biobanking



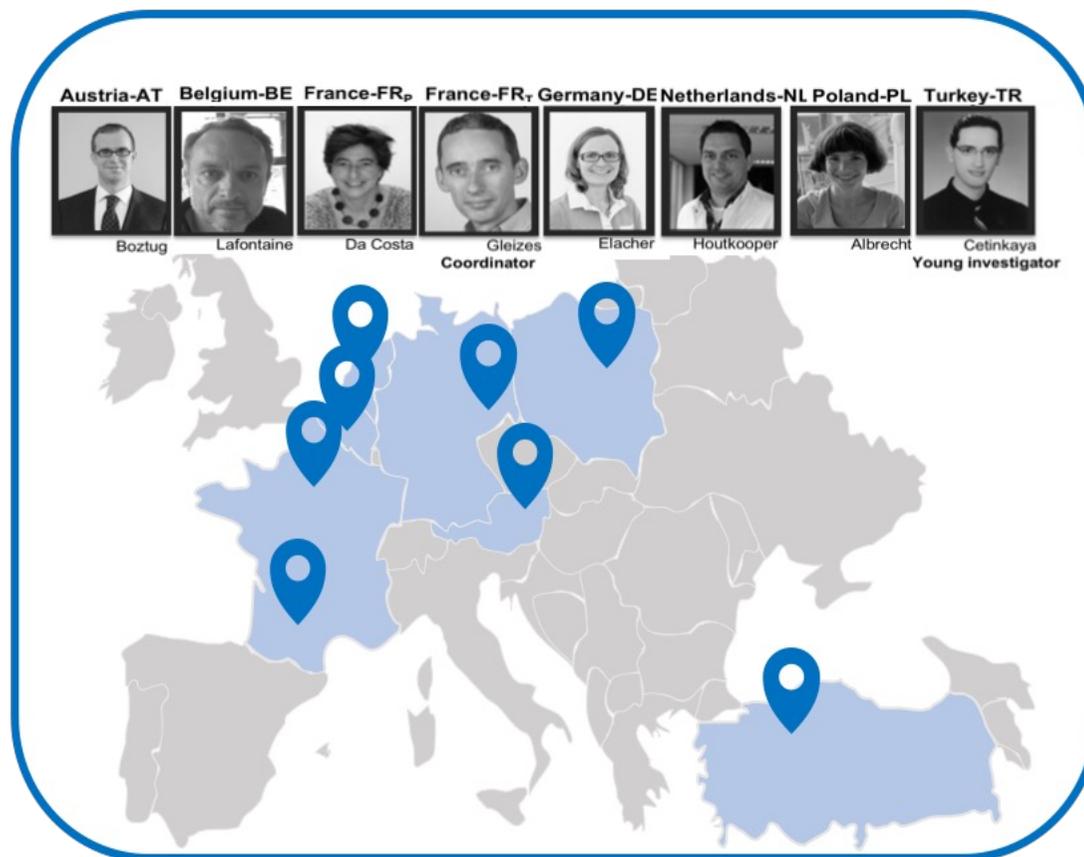
**IL**  
Tamary  
Petah Tikva

Registry  
Biobankin

Un nouveau réseau européen (et un peu au-delà) pour améliorer la recherche, le diagnostic et la prise en charge de la maladie, et fédérer les registres de patients pour favoriser la recherche clinique

Un nouveau consortium actuellement financé :

## RiboEurope : The European ribosomopathy consortium 2020-2023



Marcel Hibert est associé aux travaux du consortium RiboEurope en tant que président de l'AFMBD

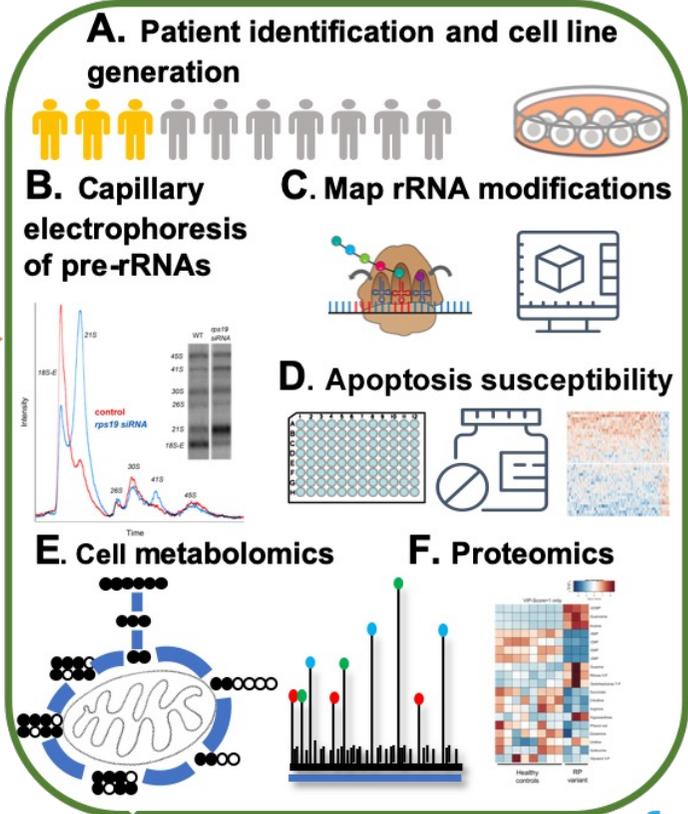
# 2020-2023

## RiboEurope : The European ribosomopathy consortium

### OBJECTIFS :

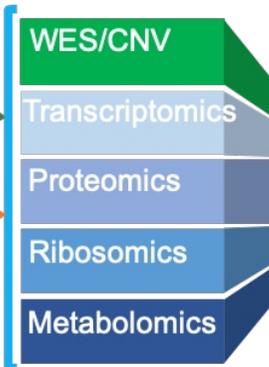
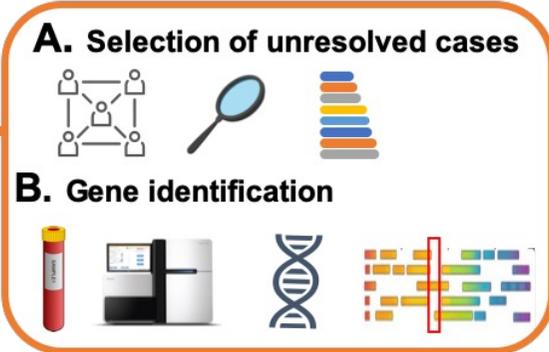
- Constituer un ensemble de lignées cellulaires de référence pour des études sur la DBA
- Réaliser un "profilage" moléculaire des cellules issus de patients grâce à de nouvelles techniques comme la métabolomique
- Identifier les gènes manquants **(avec l'aide de l'AFMBD !)**
- Identifier d'autres maladies ribosomiques proches
- Développer de nouveaux outils pour le diagnostic : électrophorèse des pré-ARNr, analyse métabolomique d'une goutte de sang séchée, ...
- Organiser le prochain congrès européen sur l'anémie de Diamond-Blackfan : Amsterdam fin mai 2022 **(avec l'aide de l'AFMBD !)**

**WPI: In-depth molecular profiling of patient cells**

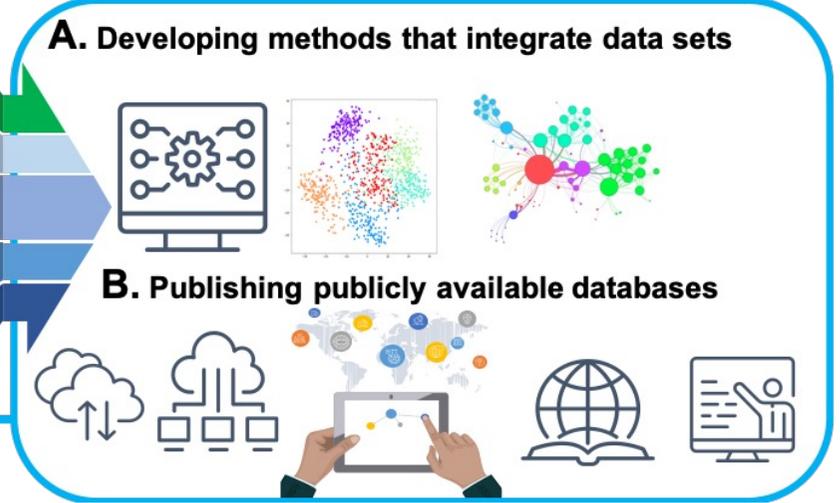


**C & D. Functional validation of pathogenic variants**

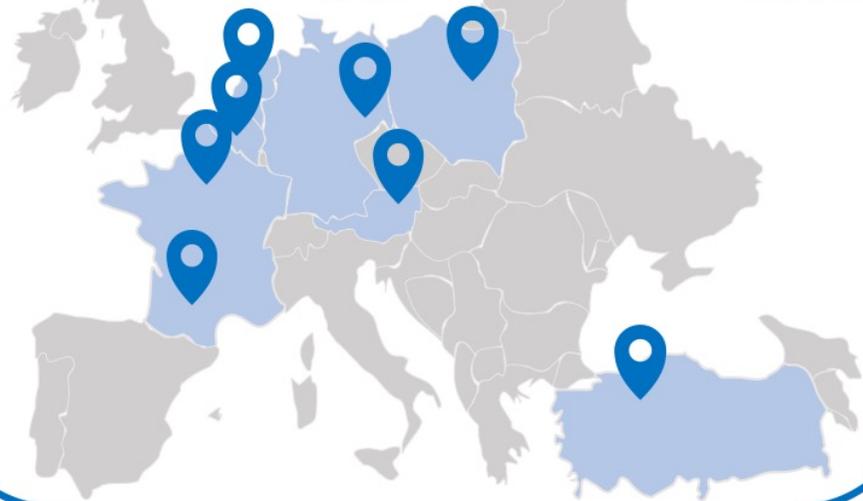
**WPII- Validation of variants driving unresolved ribosomopathies**



**WPIII. Data integration/dissemination and outreach**



**The European Ribosomopathy Consortium**



## Une réunion de consortium par trimestre pour faire le point sur les projets

Vous voyez actuellement l'écran de Marije Bartels

Options d'affichage ▾

Affichage

### UMC Utrecht/WKZ

- Clinical and DBA-N:**
  - 3 new patients (*RPL35a, RPS19, RPS10*)
  - Study on iron overload in DBA (*manuscript in preparation*)
  - GATA1 – DBA cases, overview (*manuscript in preparation*)
  - Unsolved cases
- Dried Blood Spot metabolomics**
  - Manuscript accepted *Br J Haematol.*
  - Plans for pre-post treatment sample collection and analysis (discussed last time)
- Outreach**
  - Patient day → september 2021, still plans
- Other projects**
  - DBA iPSC disease modelling and gene therapeutic strategies (ZonMw OPEN) → interviews tomorrow!!



Lydie da costa

Pierre-Emmanuel GL...

Thierry LEBLANC

Denis Lafontaine

niemeyer

sb

Miriam Erlacher

Riekelt Houtkooper

Vanessa Hertlein

Marije Bartels

Activer

Arrêter vidéo

Sécurité

Participants 22

Converser

Partager l'écran

Sondage

Enregistrer

Sous-titres

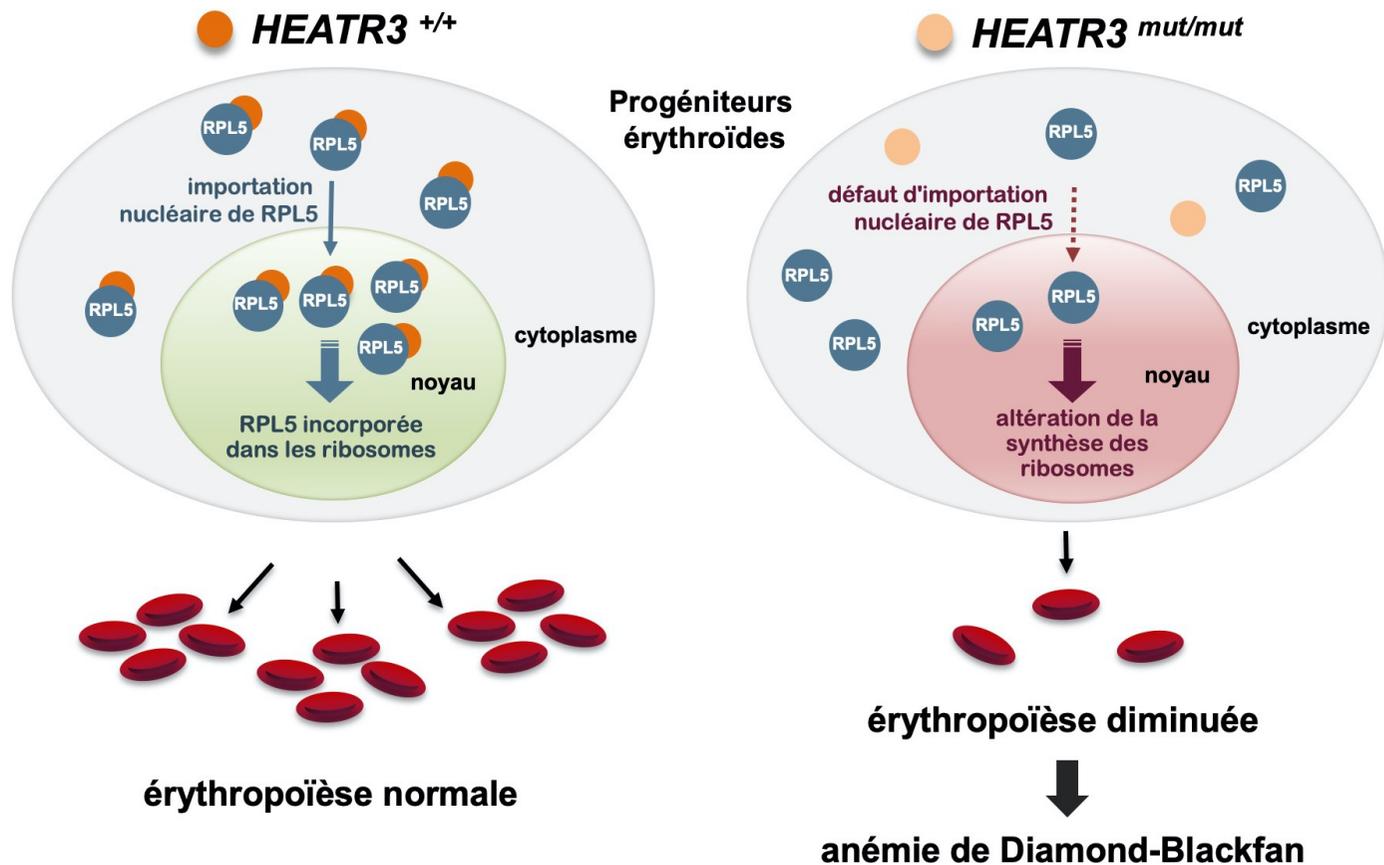
Diviser en groupe

Réactions

Fin

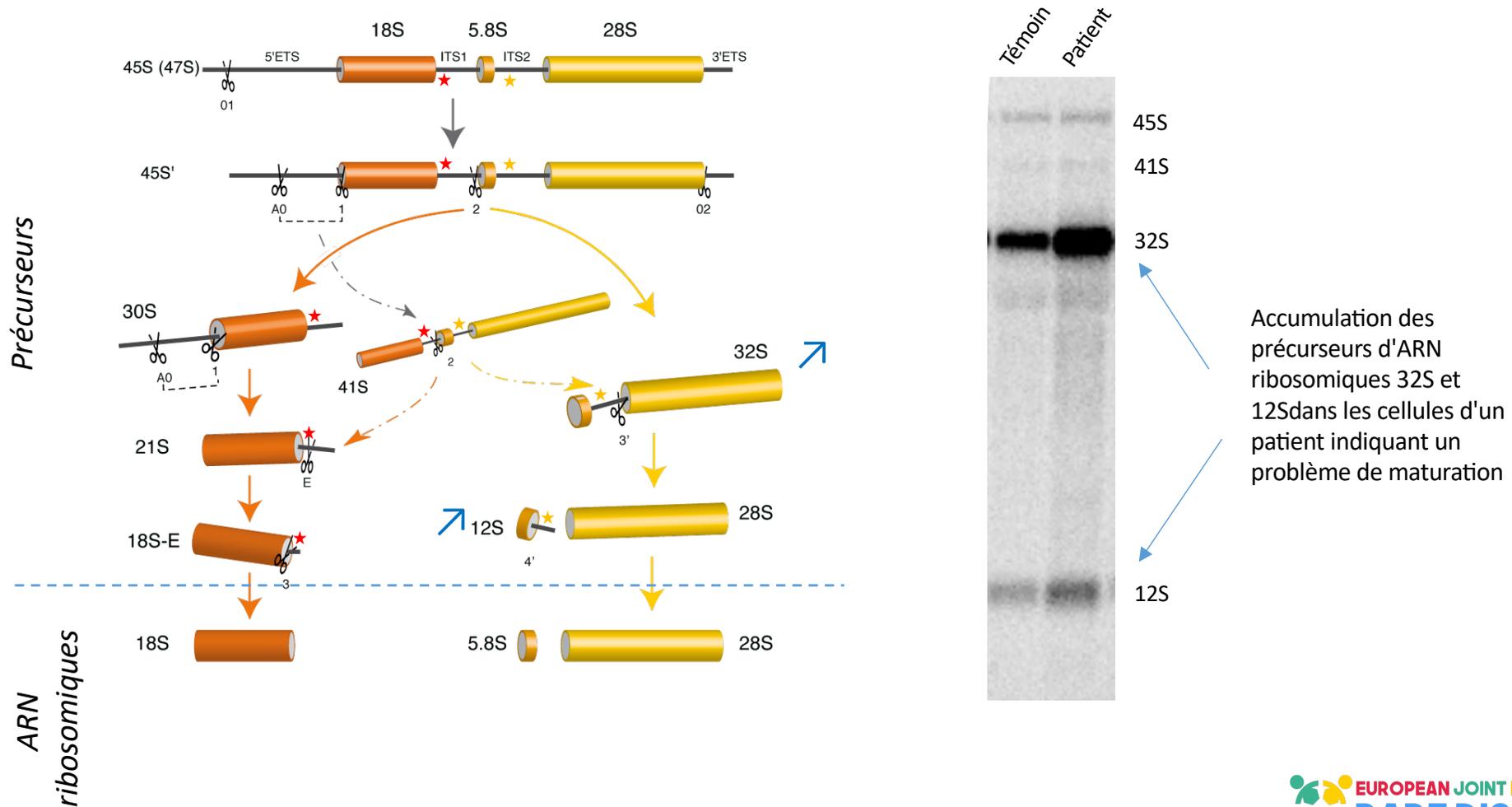
# Découverte d'un nouveau gène associé à la DBA : *HEATR3*

- Identification de variants du gène *HEATR3* chez six patients néerlandais, turcs et français.
- Allèles récessifs : les deux parents sont porteurs d'un variant, mais ne sont pas malades (différents des mutations dans les *RPS* ou *RPL*)
- La protéine *HEATR3* est une "chaperonne" de la protéine ribosomique *RPL5*. Elle est nécessaire pour que *RPL5* soient correctement transportée dans le noyau cellulaire et intégrée dans les ribosomes en formation. La protéine *RPL5* est elle-même déficiente chez certains patients.



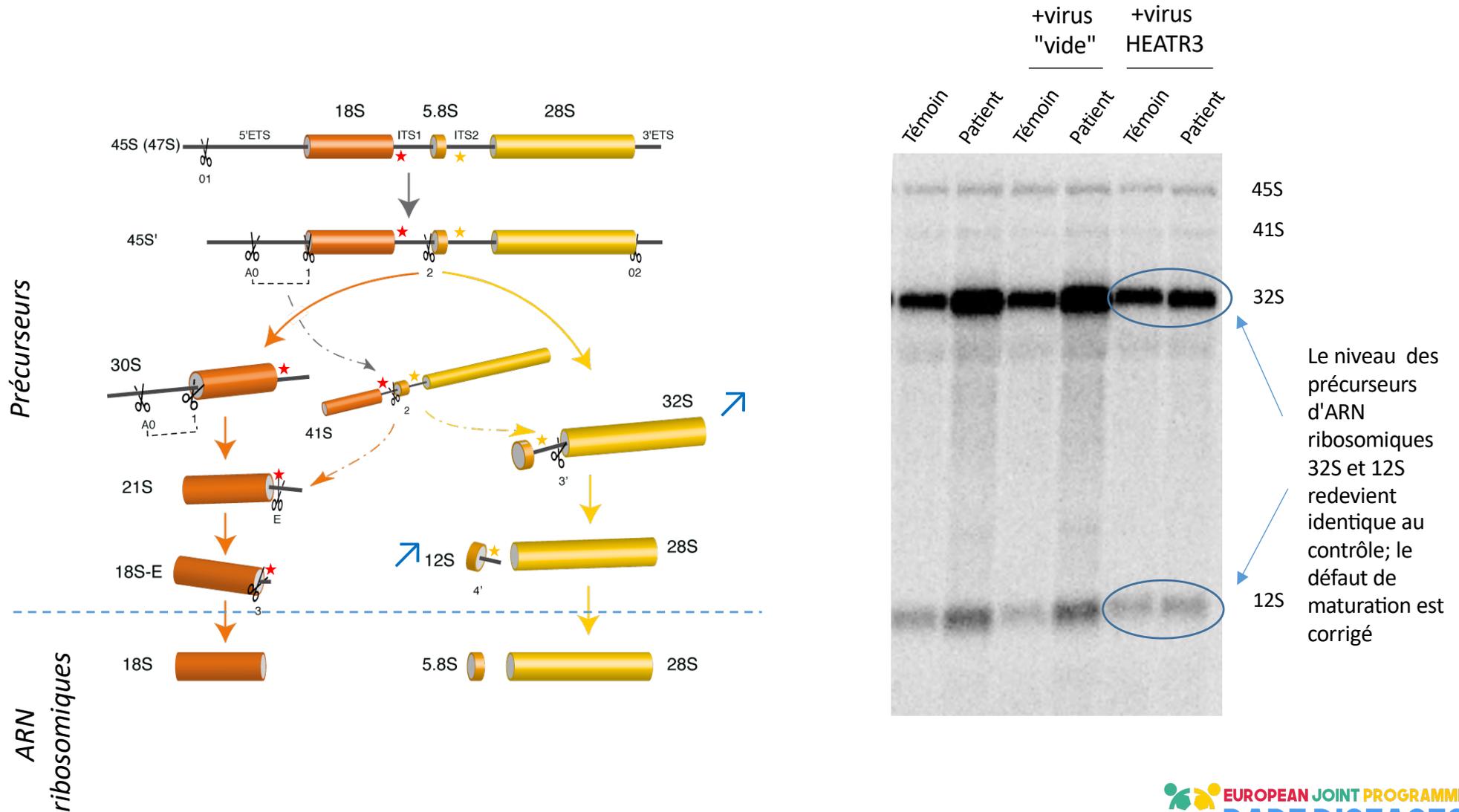
# Découverte d'un nouveau gène associé à la DBA : *HEATR3*

Les cellules isolées de patients portant un variant du gène *HEATR3* présentent un retard de maturation de certains précurseurs d'ARN ribosomiques



# Découverte d'un nouveau gène associé à la DBA : *HEATR3*

Le maturation des précurseurs d'ARN ribosomiques peut être rétablie par la réexpression de *HEATR3* amenée par un virus (comme dans une thérapie génique), ce qui montre que c'est bien la mutation de *HEATR3* qui est responsable du retard de maturation.



## D'autres projets sont financés dans un cadre européen :

### - **DevDBA**

Comprendre l'impact des mutations dans les gènes de protéines ribosomiques sur les cellules erythropoïétiques avant et après la naissance  
(Italie, France, Israël, Suède, Pays-Bas, Etats-Unis)

### - **DBAGenCure**

Thérapie génique avec des vecteurs lentiviraux pour l'anémie de Diamond Blackfan Anemia : Etudes précliniques de sécurité et d'efficacité  
(France, Espagne, Allemagne, Belgique)



## Centre de Biologie Intégrative Université de Toulouse / CNRS



Marie-Françoise O'Donohue

Nathalie Montel-Lehry

Maxime Aubert

Sarah Lepage

Simon Lebaron

*Léo Gagliardi*

**Equipe P Blader**

Pascale Dufourcq



### Collaborations

Lydie Da Costa, Thierry Leblanc, *Hopital Robert Debré, Paris*

The RiboEurope consortium