

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

Pierre-Emmanuel Gleizes
Centre de Biologie Intégrative, Toulouse

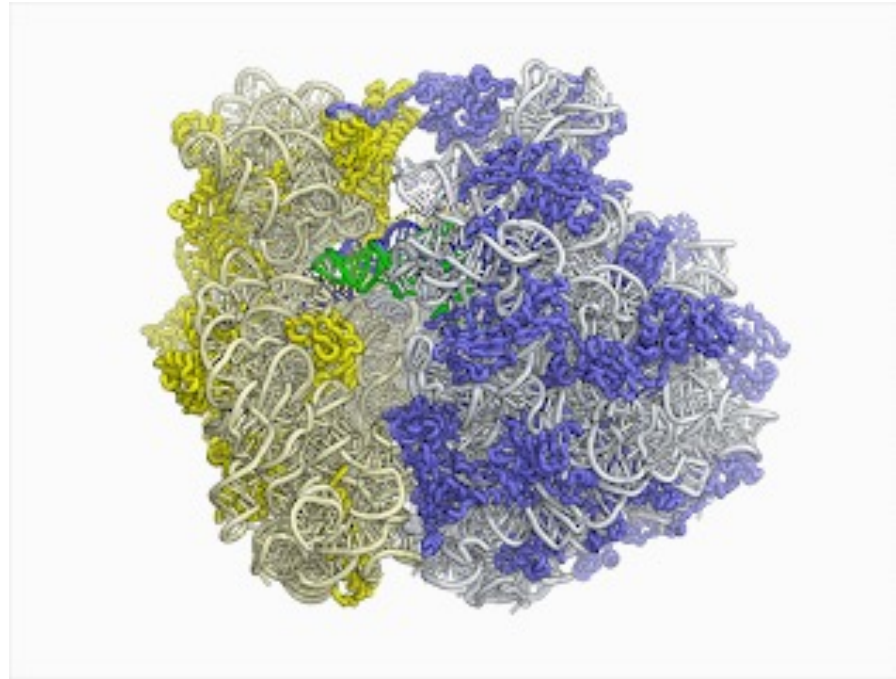
Rencontre des familles de l'AFMBD
31 octobre 2021, Mondonville



Equipe "Dynamique et dysfonctionnements de la synthèse des ribosomes"



Les ribosomes sont formés de nombreuses pièces



© Yuri Polikanov

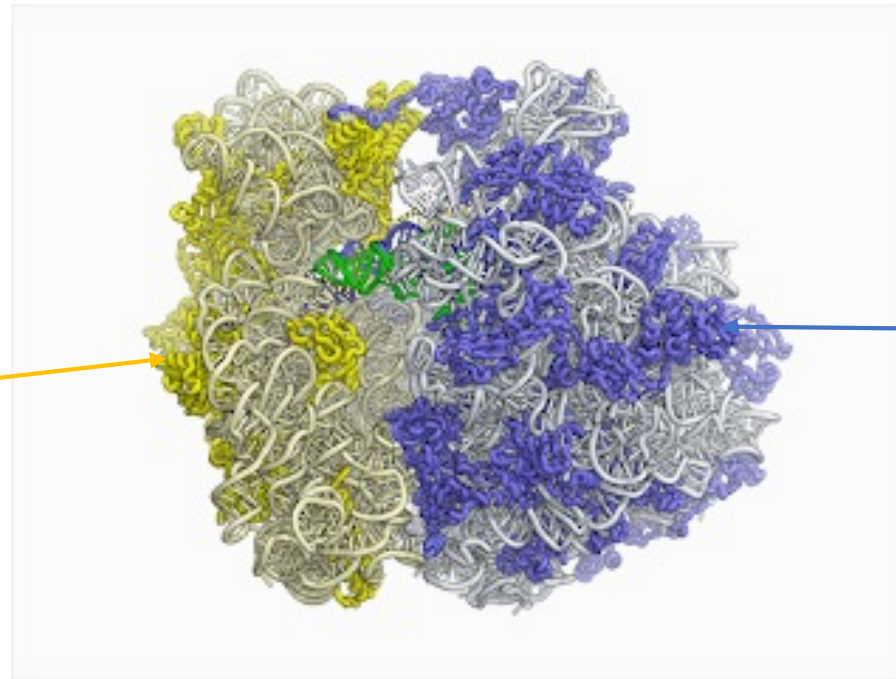
1 ribosome humain
= une petite sous-unité + une grande sous-unité
= 4 ARN (gris) + 80 protéines (jaune et bleu), soit 84 molécules

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**



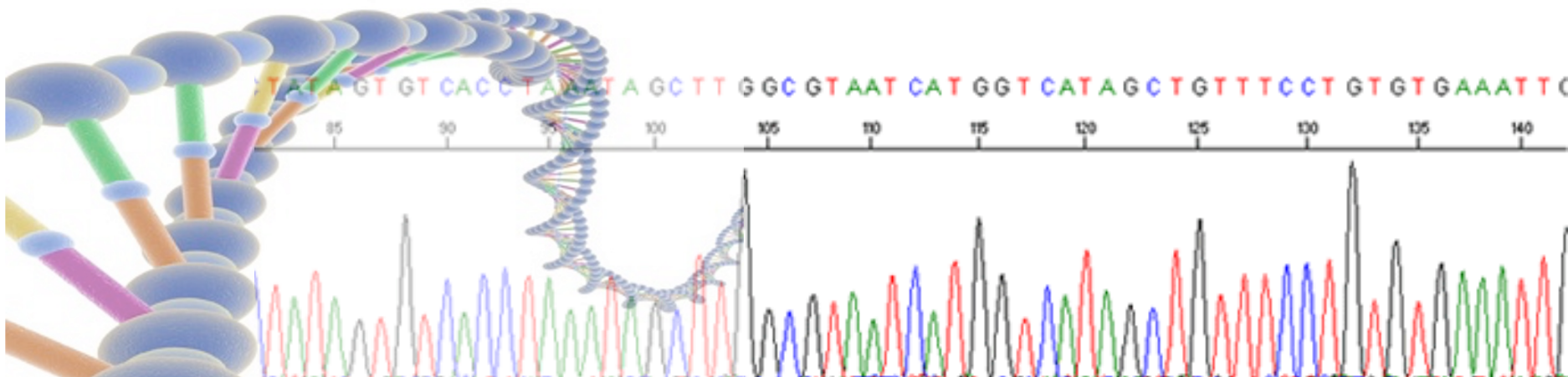
Plusieurs consortia européens déjà financés :



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



DE
Wlodarski
Freiburg

B/T cell cultures
Phenotype +Dx



FR
Da Costa
Paris

RBC cultures
Phenotype +Dx



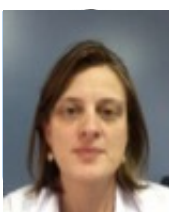
IT
Dianzani
Novarra

Mutation DB
Phenotype +Dx



PL
Albrecht
Warsaw

Registry
Biobanking



TR
Unal
Ankara

MSC cultures
Registry
Biobanking



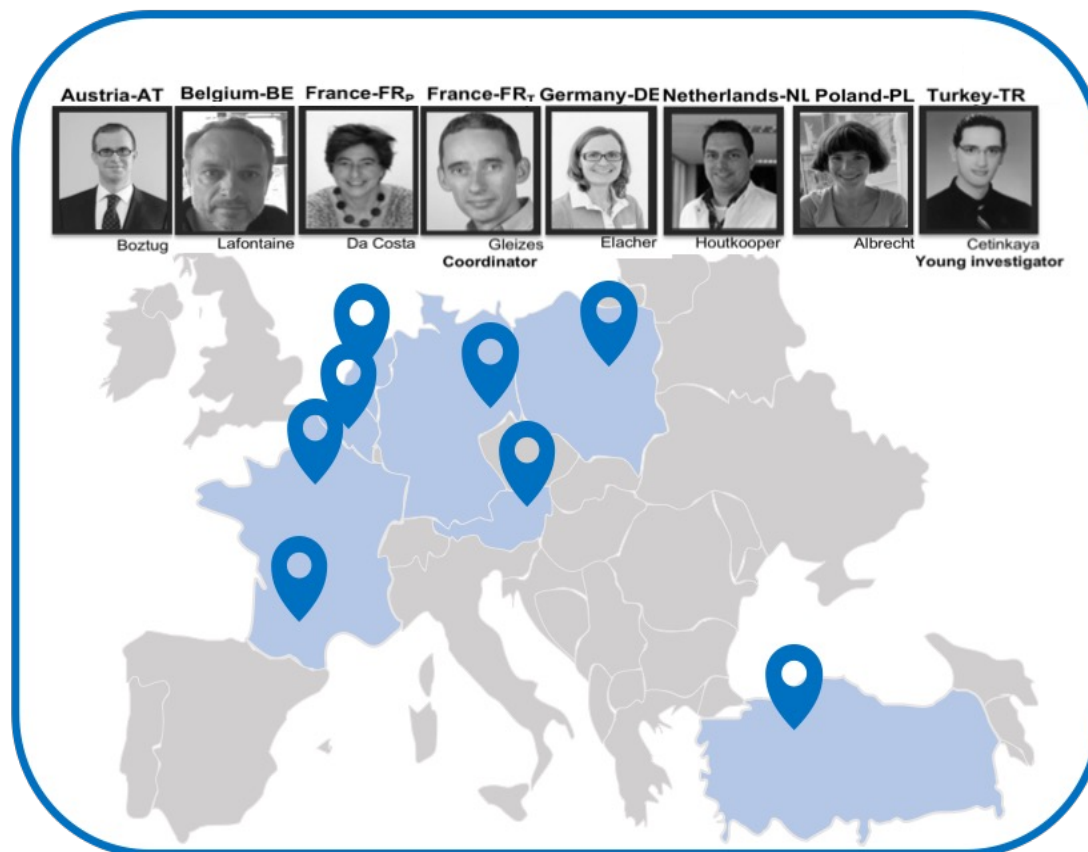
IL
Tamary
Petah Tikva

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

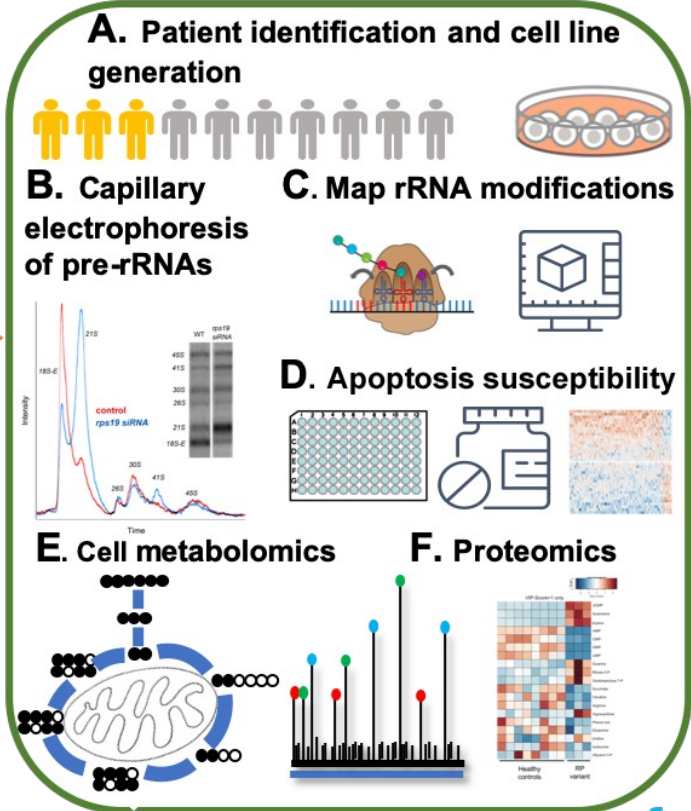
2020-2023

RiboEurope : The European ribosomopathy consortium

OBJECTIFS :

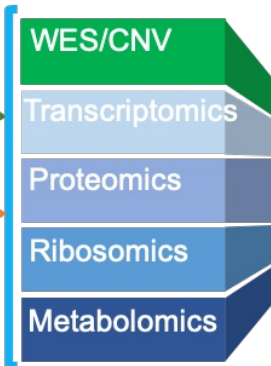
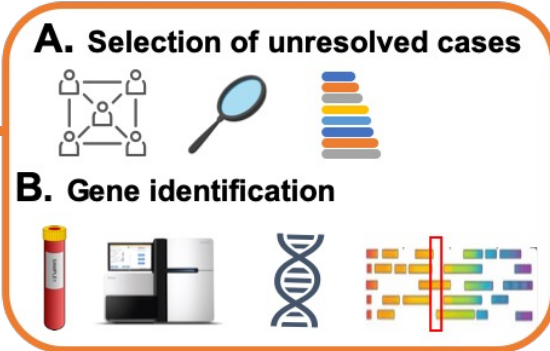
- Constituer un ensemble de lignées cellulaires de référence pour des études sur la DBA
- Réaliser un "profilage" moléculaire des cellules issus de patients grâce à de nouvelles techniques comme la métabolomique
- Identifier les gènes manquants **(avec l'aide de l'AFMBD !)**
- Identifier d'autres maladies 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

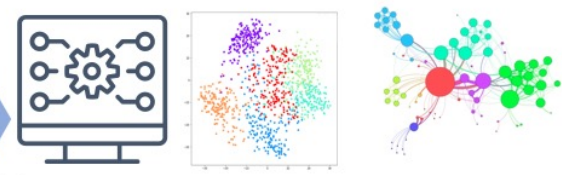


The European Ribosomopathy Consortium



WPIII. Data integration/dissemination and outreach

A. Developing methods that integrate data sets



B. Publishing publicly available databases



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


Vous voyez actuellement l'écran de Marije Bartels

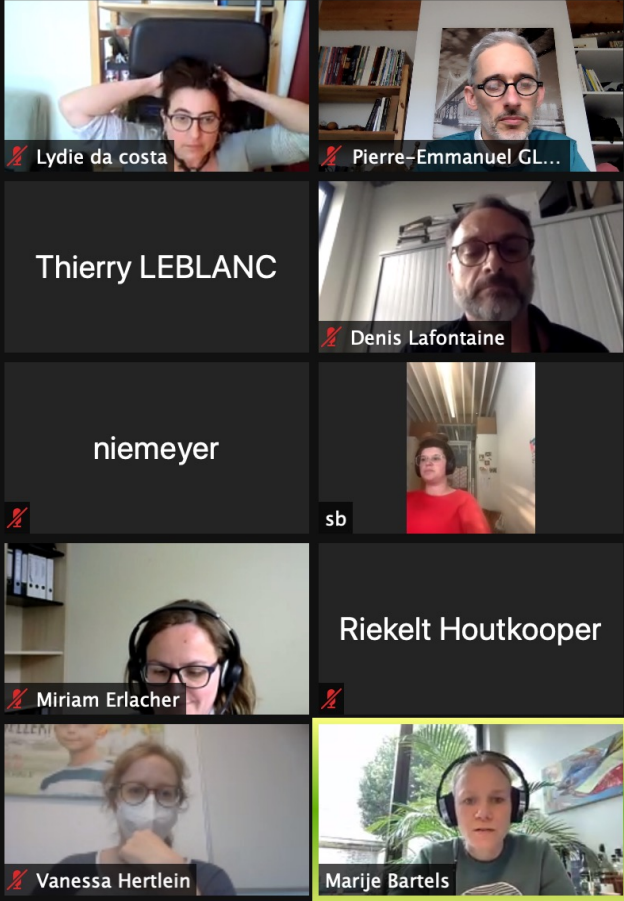
Options d'affichage ▾

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

Riekelt Houtkooper

Miriam Erlacher

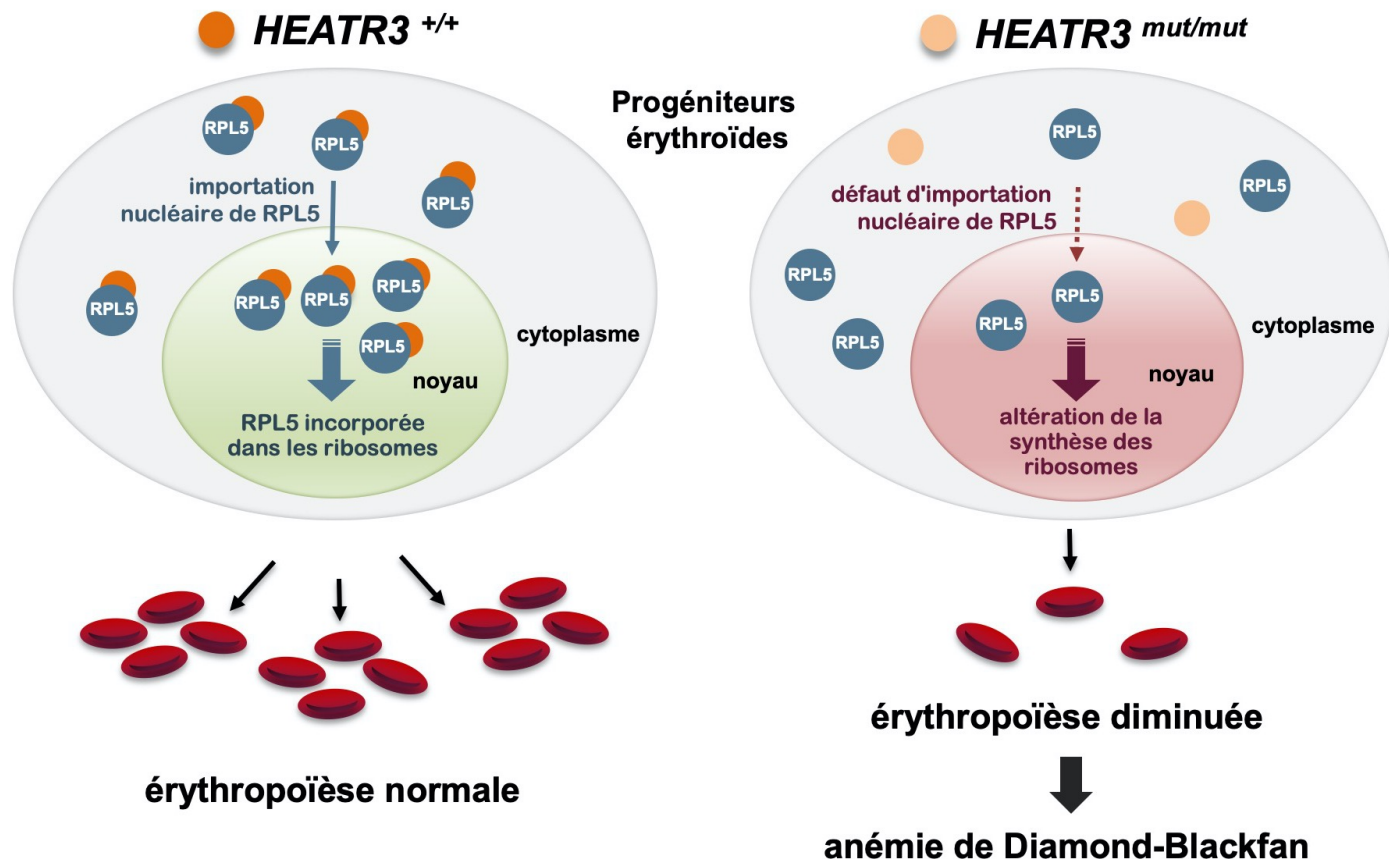
Vanessa Hertlein

Marije Bartels

Activer Arrêter vidéo Sécurité Participants 22 Converser Partager l'écran Sondage Enregistrer Sous-titres Diviser en groupe Réactions Fin

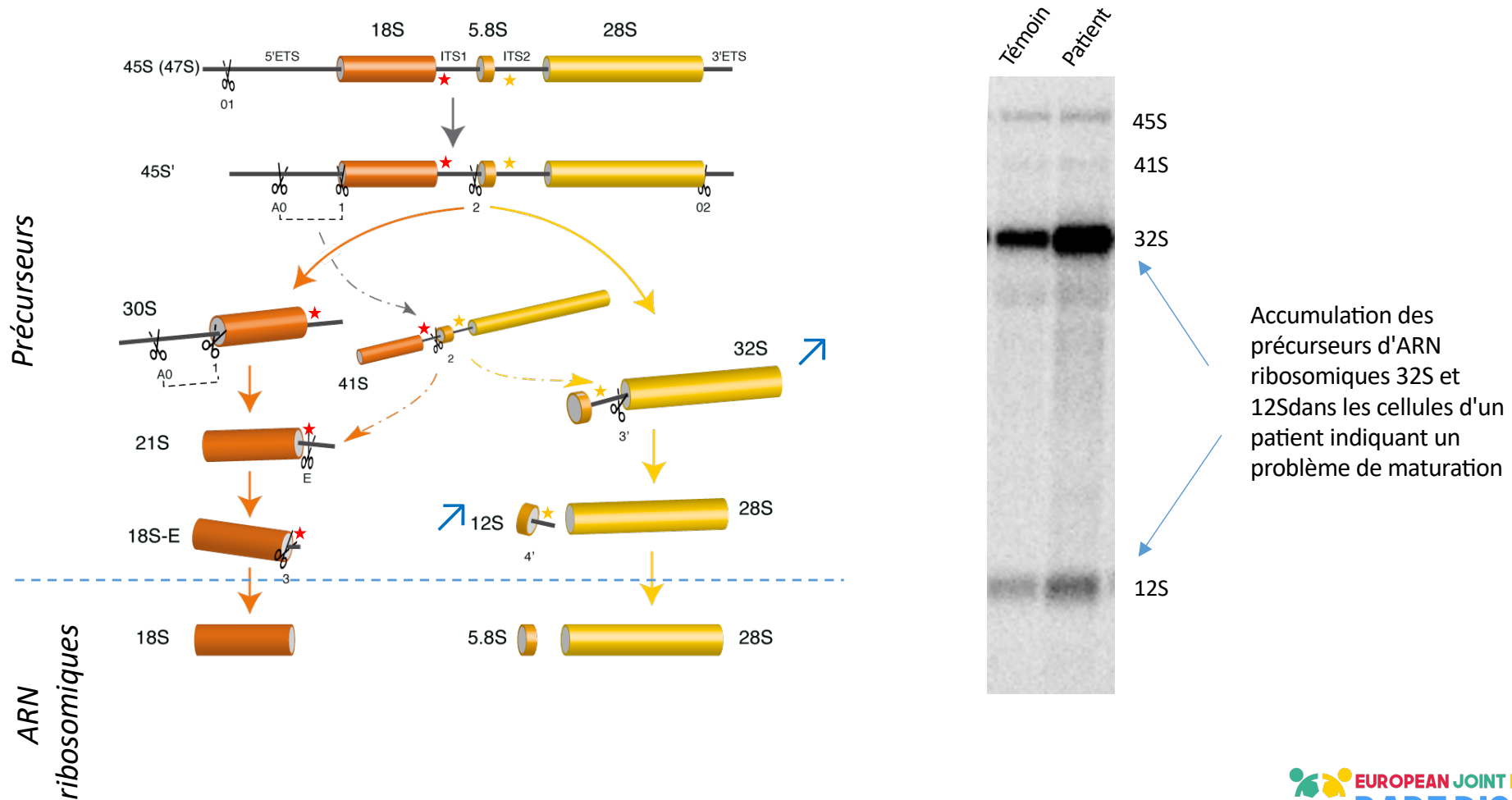
Découverte d'un nouveau gène associé à la DBA : *HEATR3*

- 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.



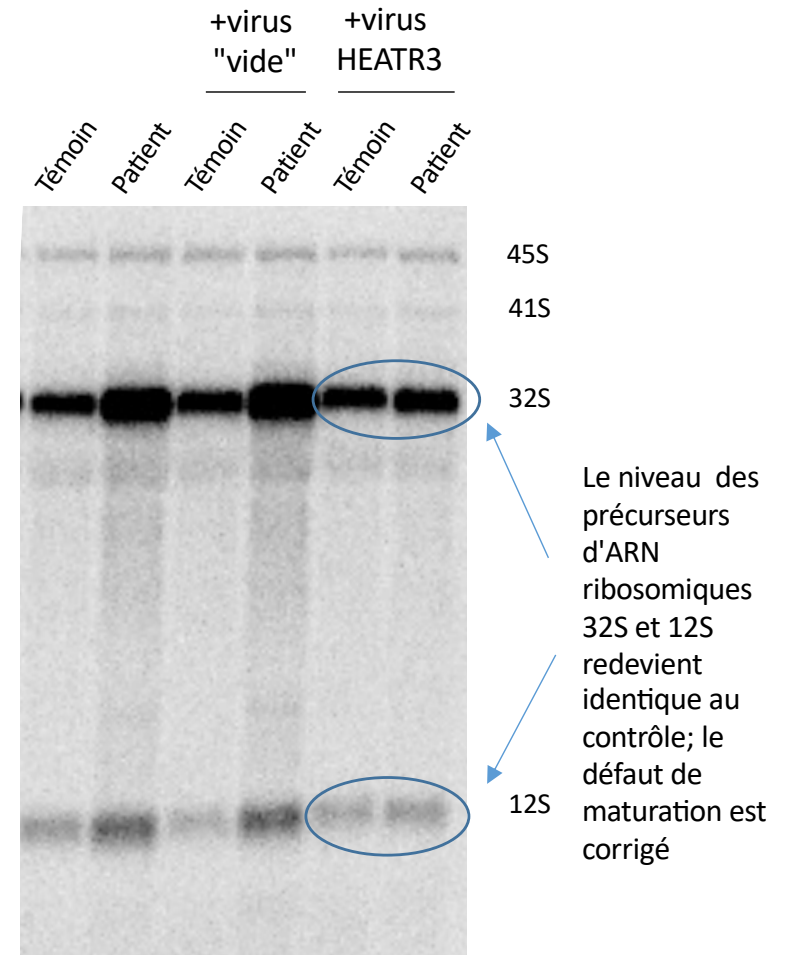
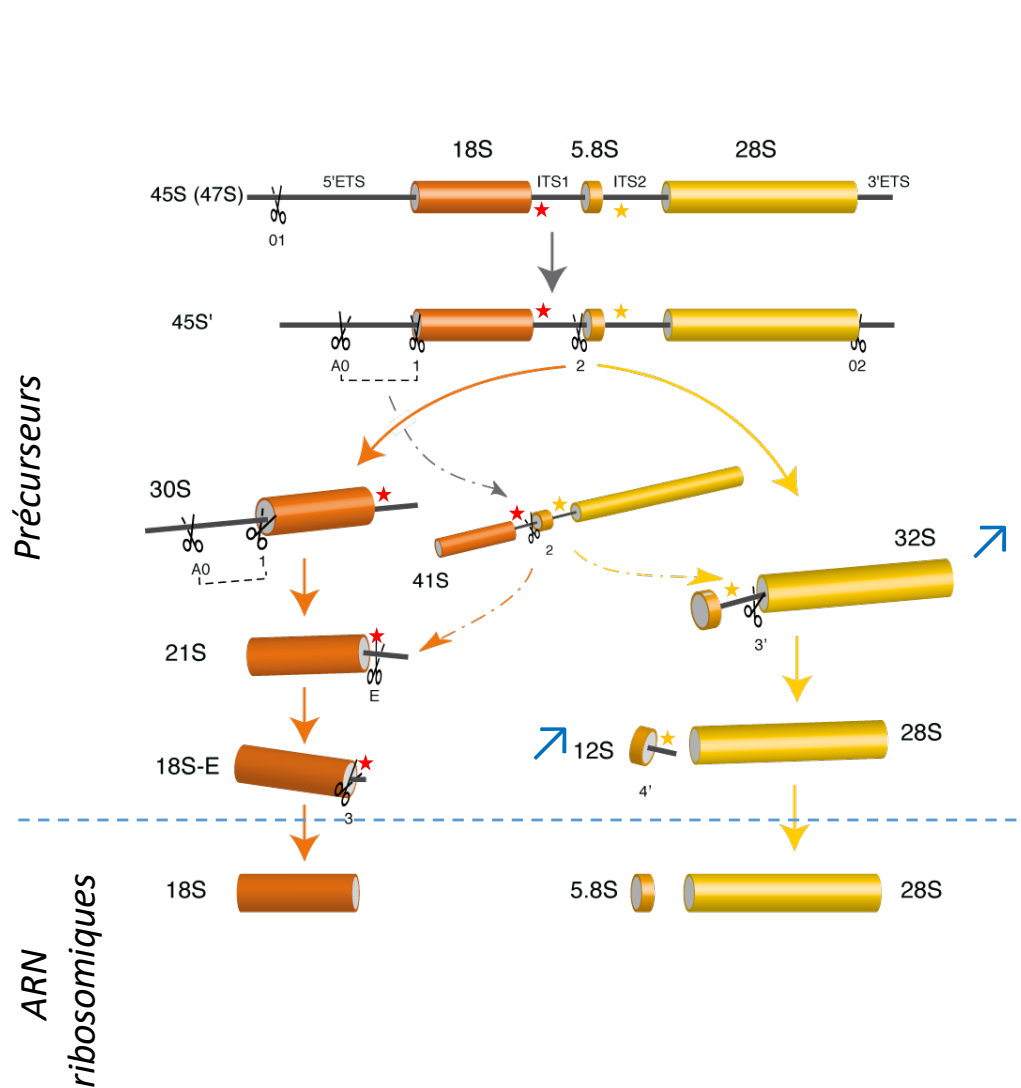
Découverte d'un nouveau gène associé à la DBA : *HEATR3*

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