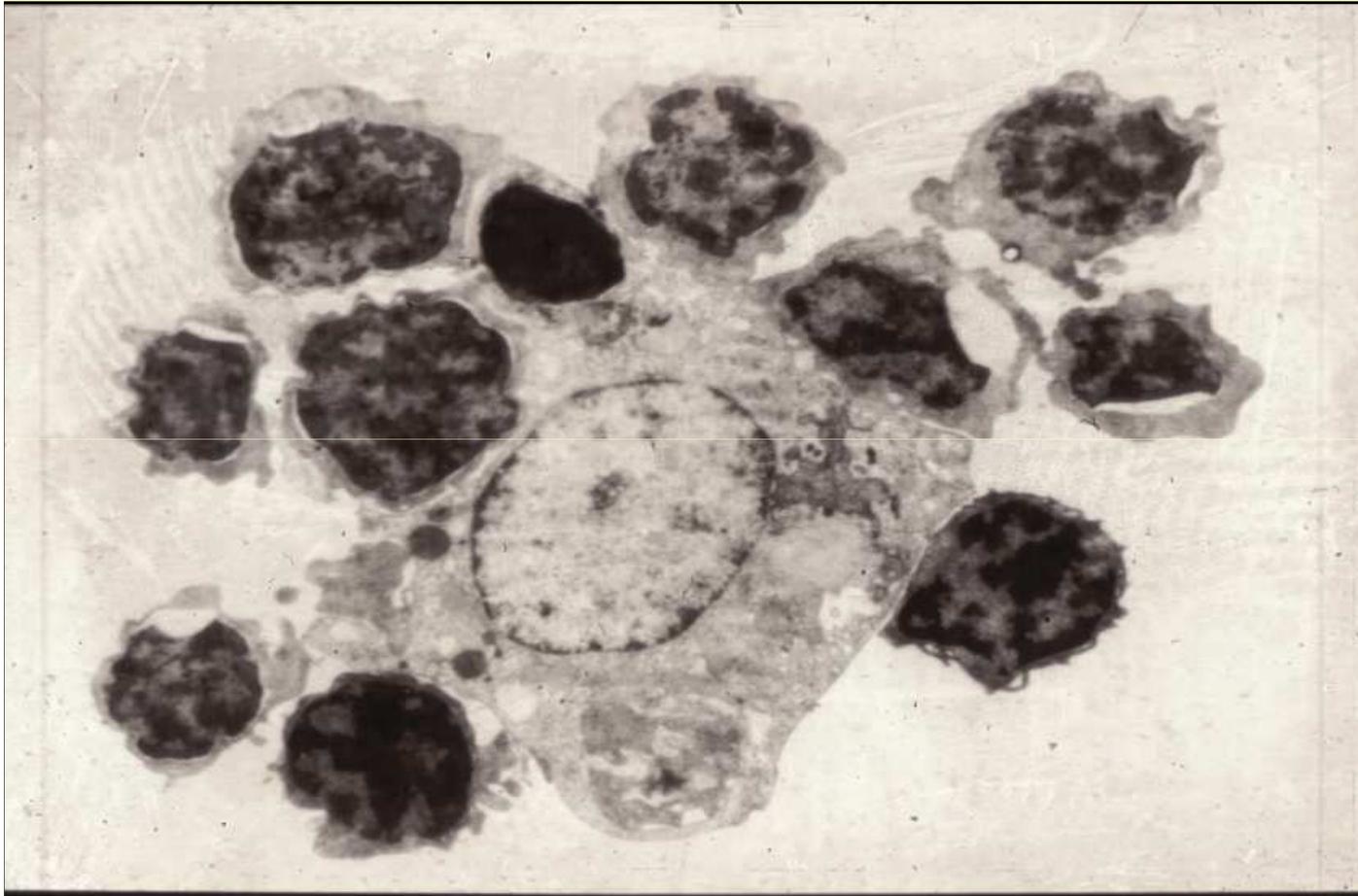


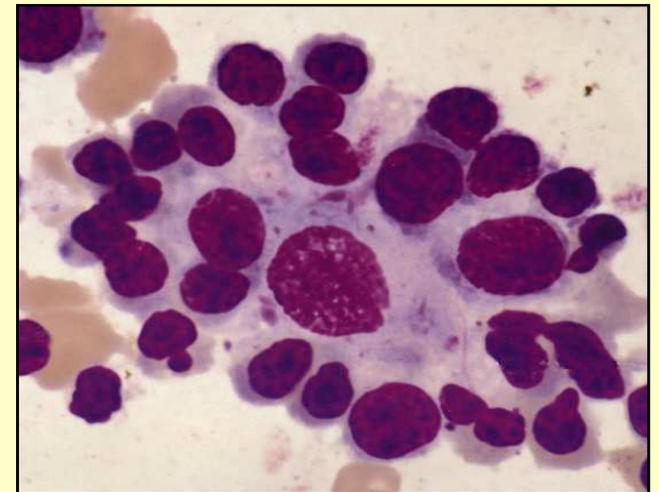
Nouvelles acquisitions sur l'érythropoïèse et la membrane du globule rouge

Narla Mohandas
New York Blood Center

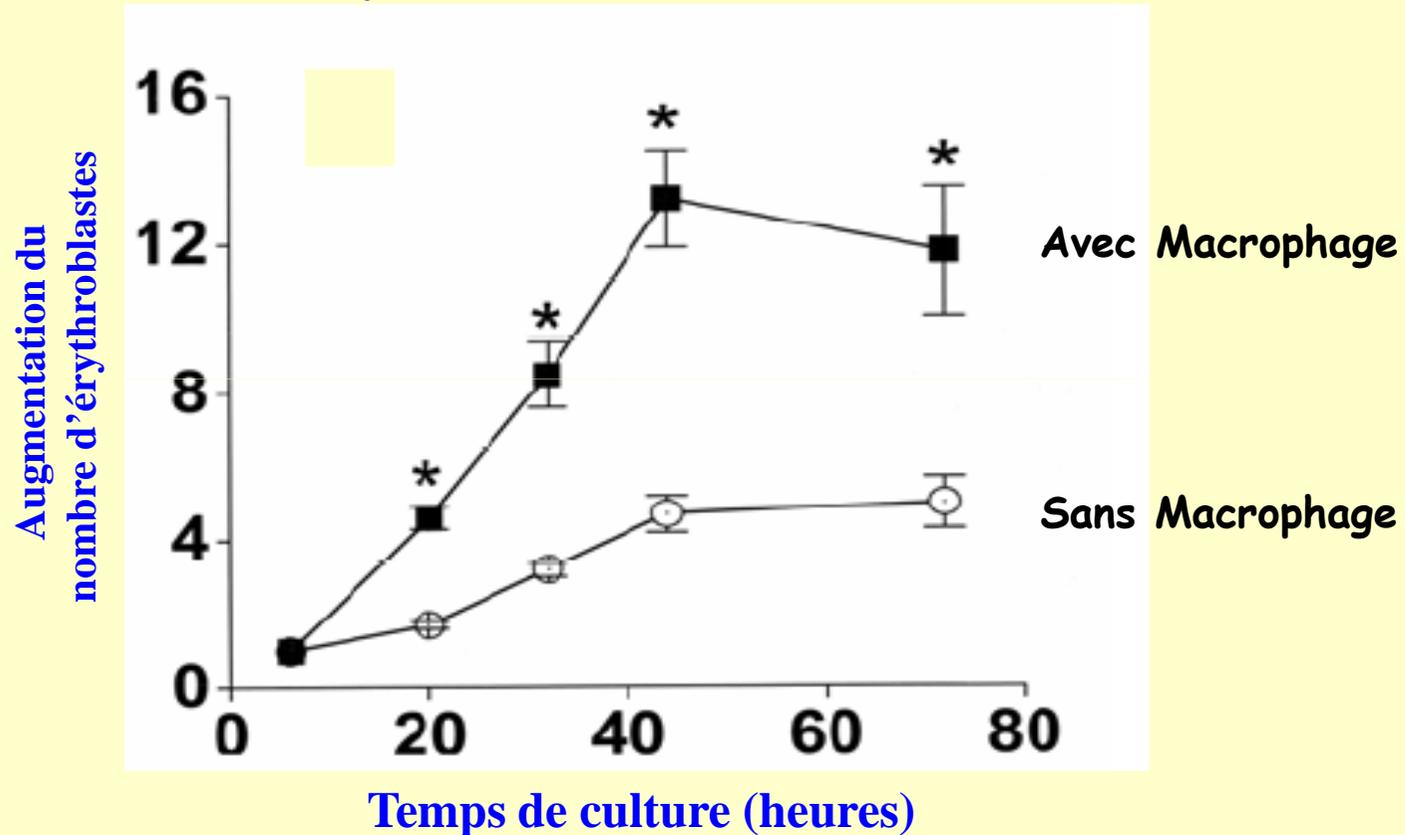
L' îlot érythroblastique (Bessis 1958)



Chez l'homme, le processus d'érythropoïèse s'effectue dans la moelle au sein de niches appelées îlots érythroblastiques

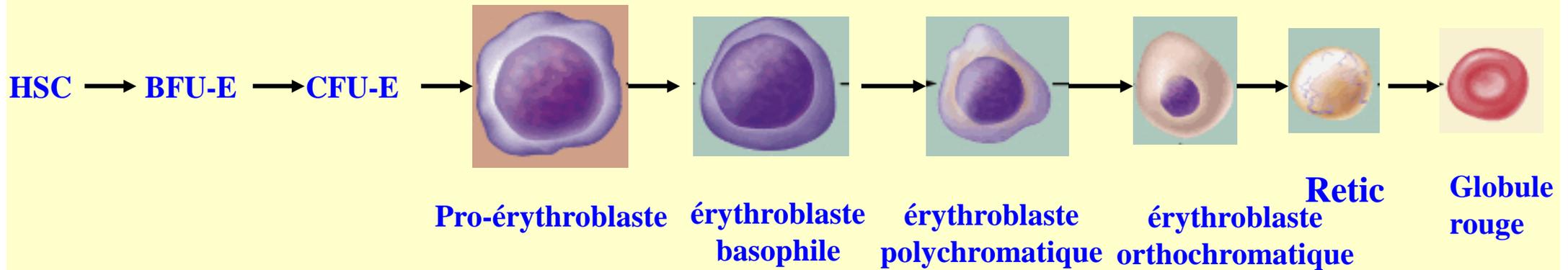


Importance de la fonction du macrophage au sein de l'îlot érythroblastique



La prolifération des érythroblastes est augmentée d'un facteur 3-4 en présence de macrophages (Rhodes et al., Blood 2008)

Érythropoïèse et différenciation terminale



Diminution de la taille des cellules

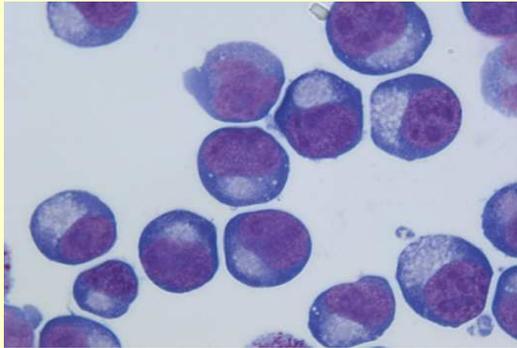
Condensation de la chromatine

Énucléation

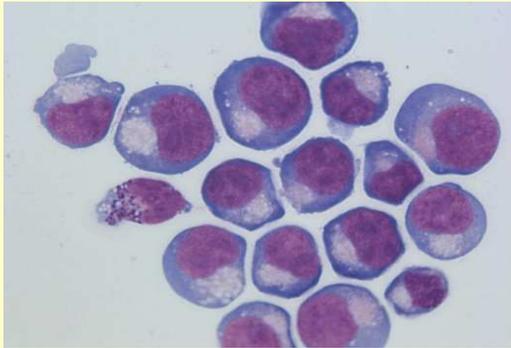
**Augmentation de la synthèse
d'hémoglobine**

Différenciation terminale d'érythroblastes cultivés à partir de sang de cordon ombilical (cellules CD34⁺)

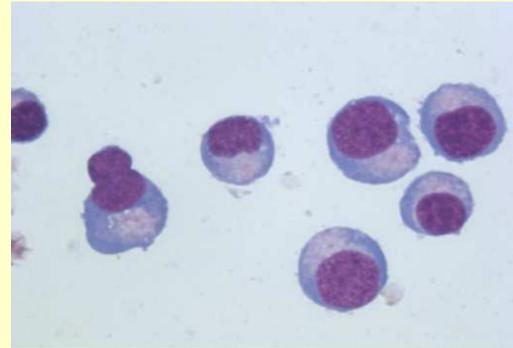
Jour 7



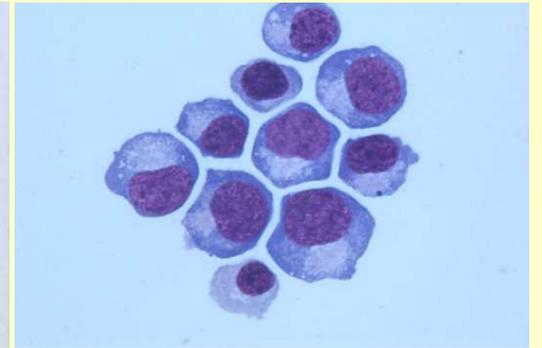
Jour 8



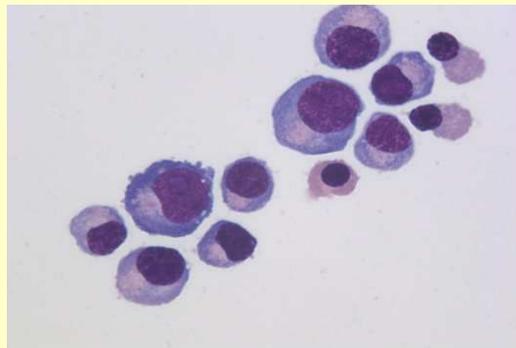
Jour 9



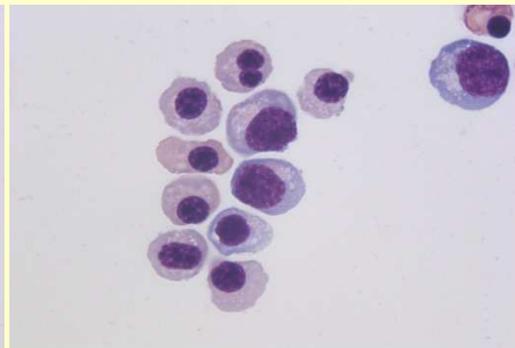
Jour 10



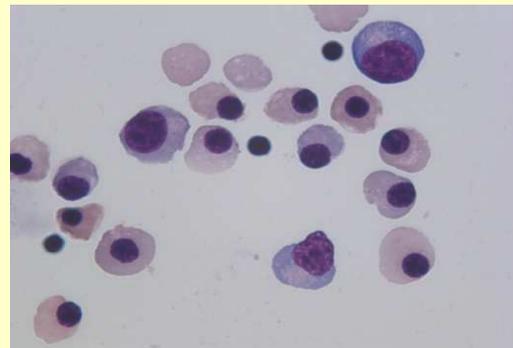
Jour 11



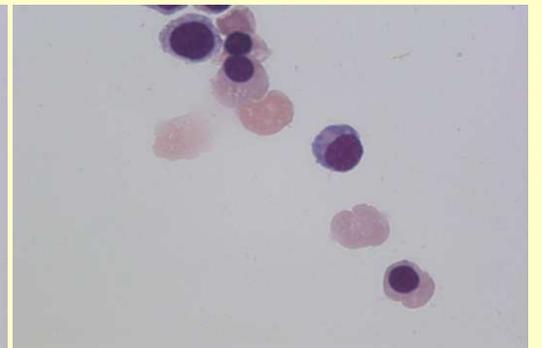
Jour 12



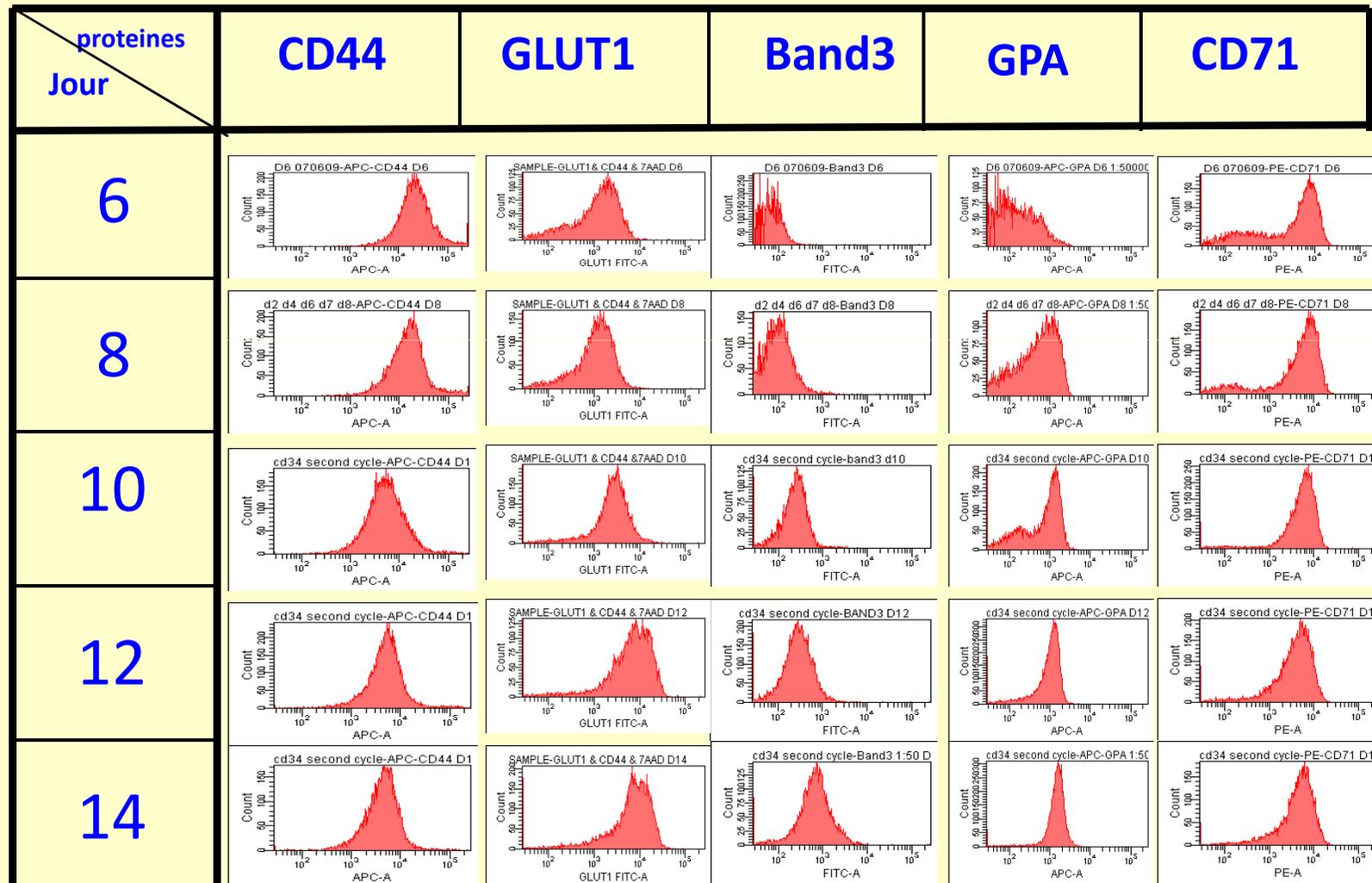
Jour 13



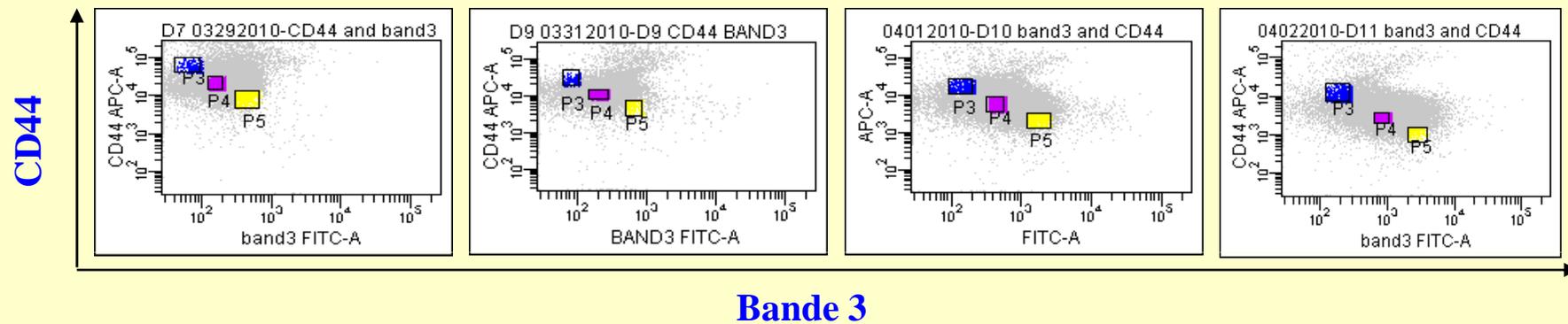
Jour 14



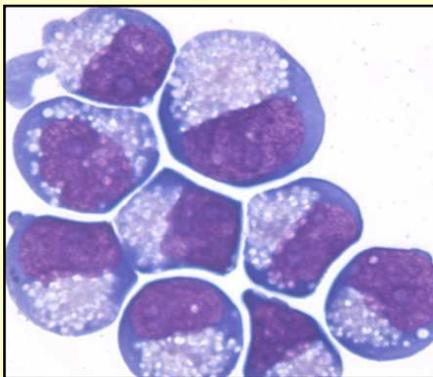
Evaluation par cytométrie en flux de l'expression de surface de protéines membranaires au cours de l'érythropoïèse humaine



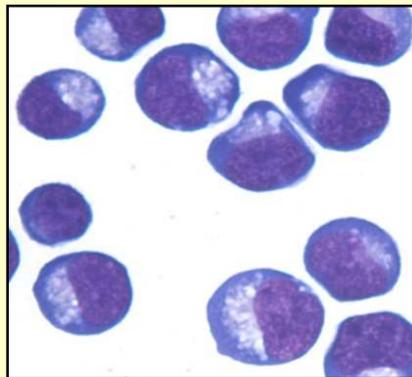
Isolement des différents stades érythroblastiques en utilisant CD44 et Bande 3 comme marqueurs de surface



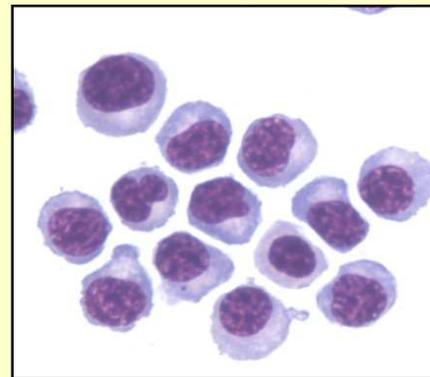
Pro



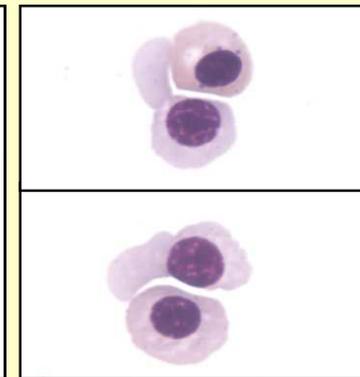
Baso



Poly



Ortho



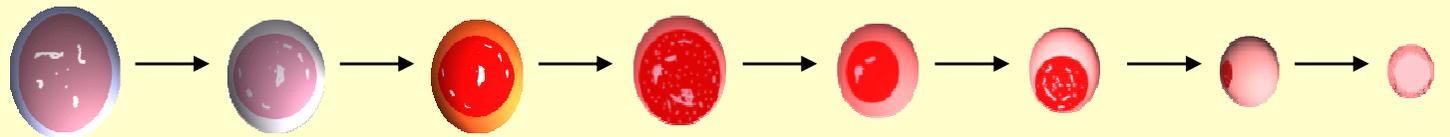
Erythropoïèse Inefficace

Anémie de Diamond Blackfan
Thalassémie

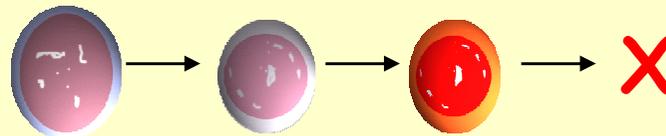
Myelodysplasie

Dysérythropoïèse congénitale

Erythropoïèse normale



Erythropoïèse Ineffectual



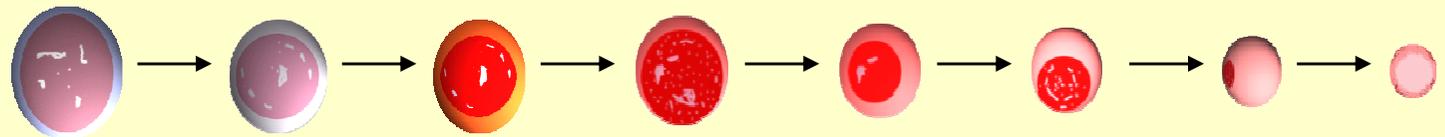
Anémie de Diamond-Blackfan (DBA)

- Anémie congénitale hypoplastique rare.
- Possède une incidence de 5-7 par million de naissances
- Consiste en un défaut intrinsèque des progéniteurs érythroïdes avec un arrêt du processus de différenciation

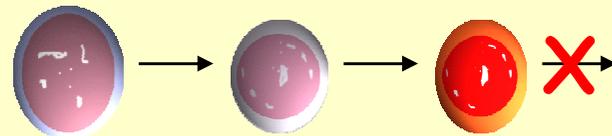
Manifestations cliniques de DBA

- Anémie
- Macrocytose
- Augmentation du nombre de plaquettes

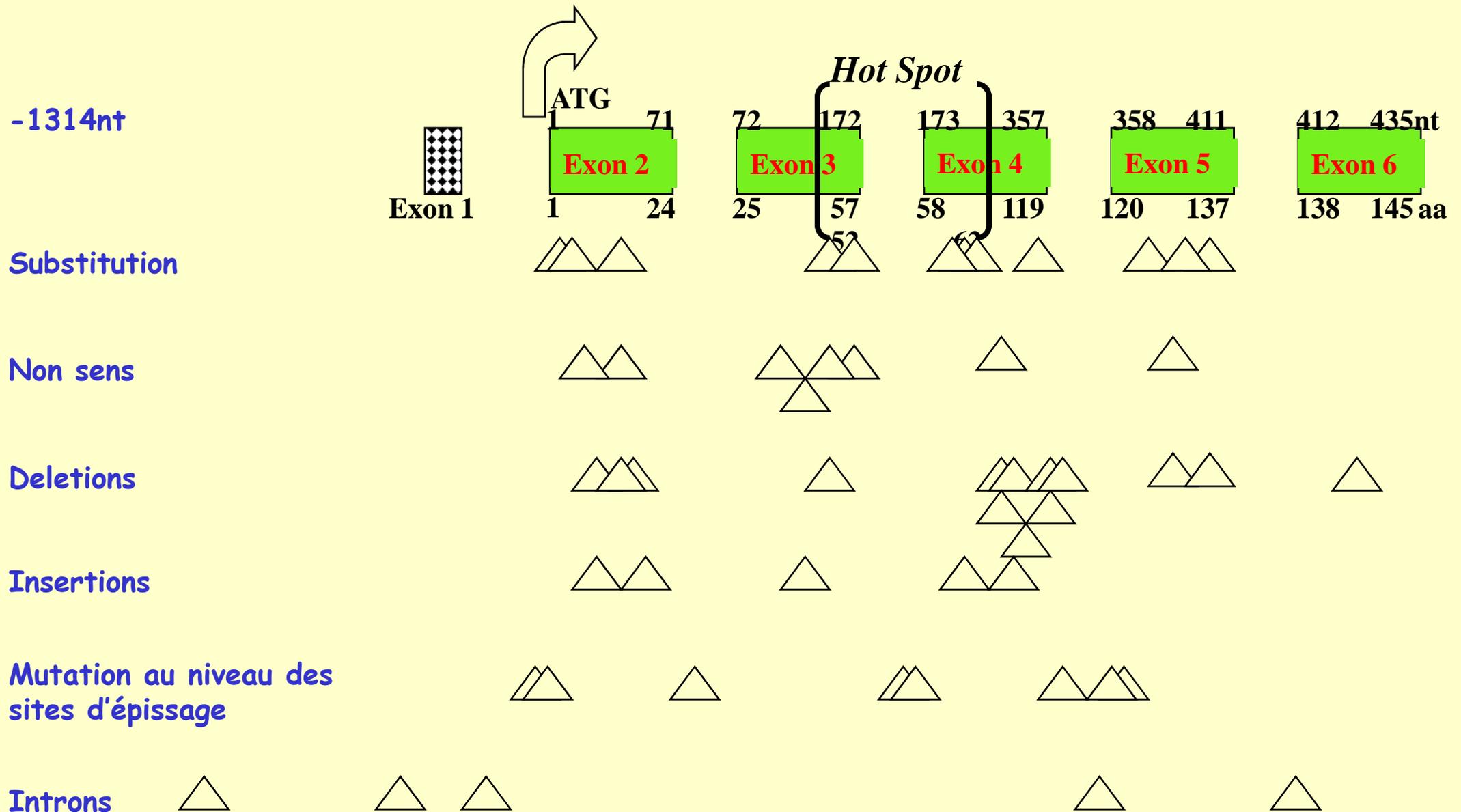
Erythropoïèse normale



Anémie de Diamond Blackfan



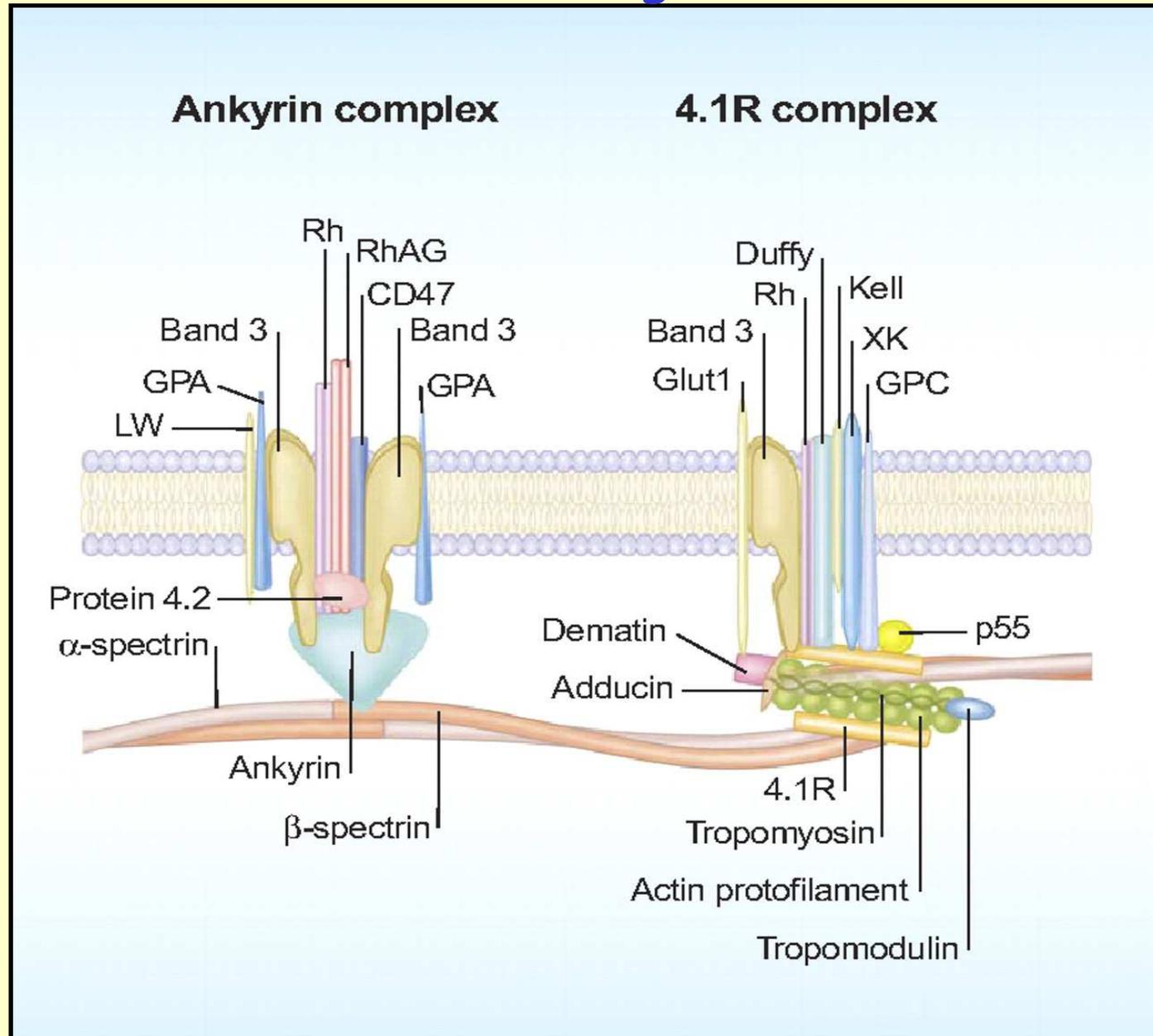
Plusieurs mutations dans le gène codant pour RPS19 ont été identifiées chez les patients souffrant de DBA



Gènes mutés dans le syndrome de DBA

- 25% des patients ont une mutation dans le gène ribosomal RPS19
- Chez 35% des patients existe une mutation dans un autre gène ribosomal:
RPS24, RPS17, RPL35, RPL5, RPL11, RPS7, RPS27A, RPS15, RPL36, RPL14, RPL9, RPS10
- DBA est en fait le premier syndrome à avoir été identifié chez l'homme résultant de mutations dans un gène ribosomal.

Représentation schématique de la membrane du globule rouge



Red Cell Membrane Disorders

Hereditary Spherocytosis

Hereditary Elliptocytosis

Hereditary Ovalocytosis

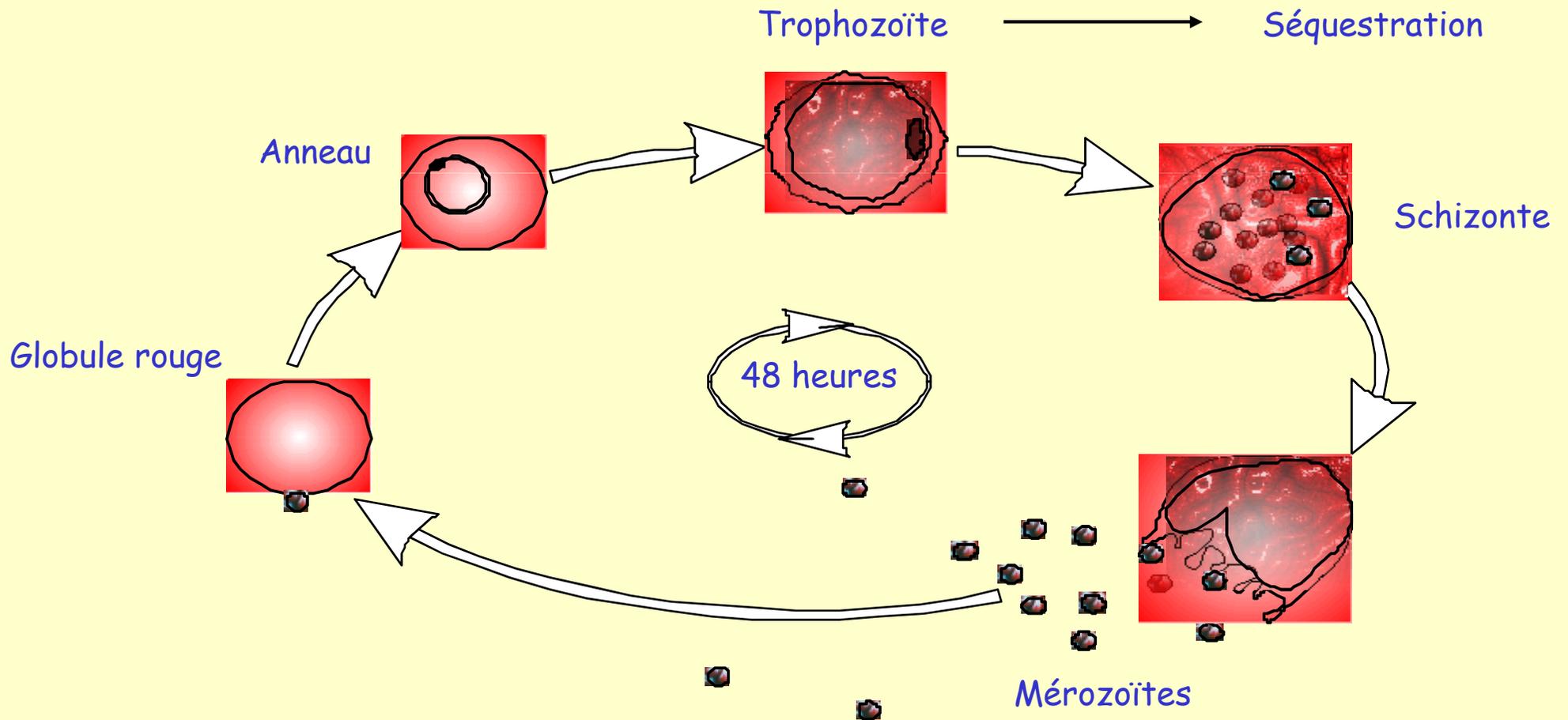
Le problème global du Paludisme

- > 2 milliards de personnes (~40% de la population mondiale) dans 100 pays sont à risque
- Il y a au moins 300 millions de cas de paludisme aigü répertoriés chaque année
- Environ 0.5 -1.0 million de personnes meurent du paludisme chaque année, pour la plupart des enfants
- Les autres groupes à haut risque concernent les femmes enceintes, les voyageurs non-immunisés, les réfugiés, les personnes déplacées ou forcées à travailler dans des régions endémiques
- Les pays d'Afrique tropicale portent le poids du paludisme, en représentant plus de 90% des 300 millions de cas annuel
- Le paludisme coûterait à l'Afrique plus de 12 milliards de dollars par an

Giles Snow

Le cycle intra-érythrocytaire de *P. falciparum*, l'agent du paludisme

Parmi les 7000 protéines codées par le génome du parasite, 500 sont exportées vers le cytoplasme du globule rouge et un certain nombre d'entre elles interagissent avec la membrane de la cellule rouge

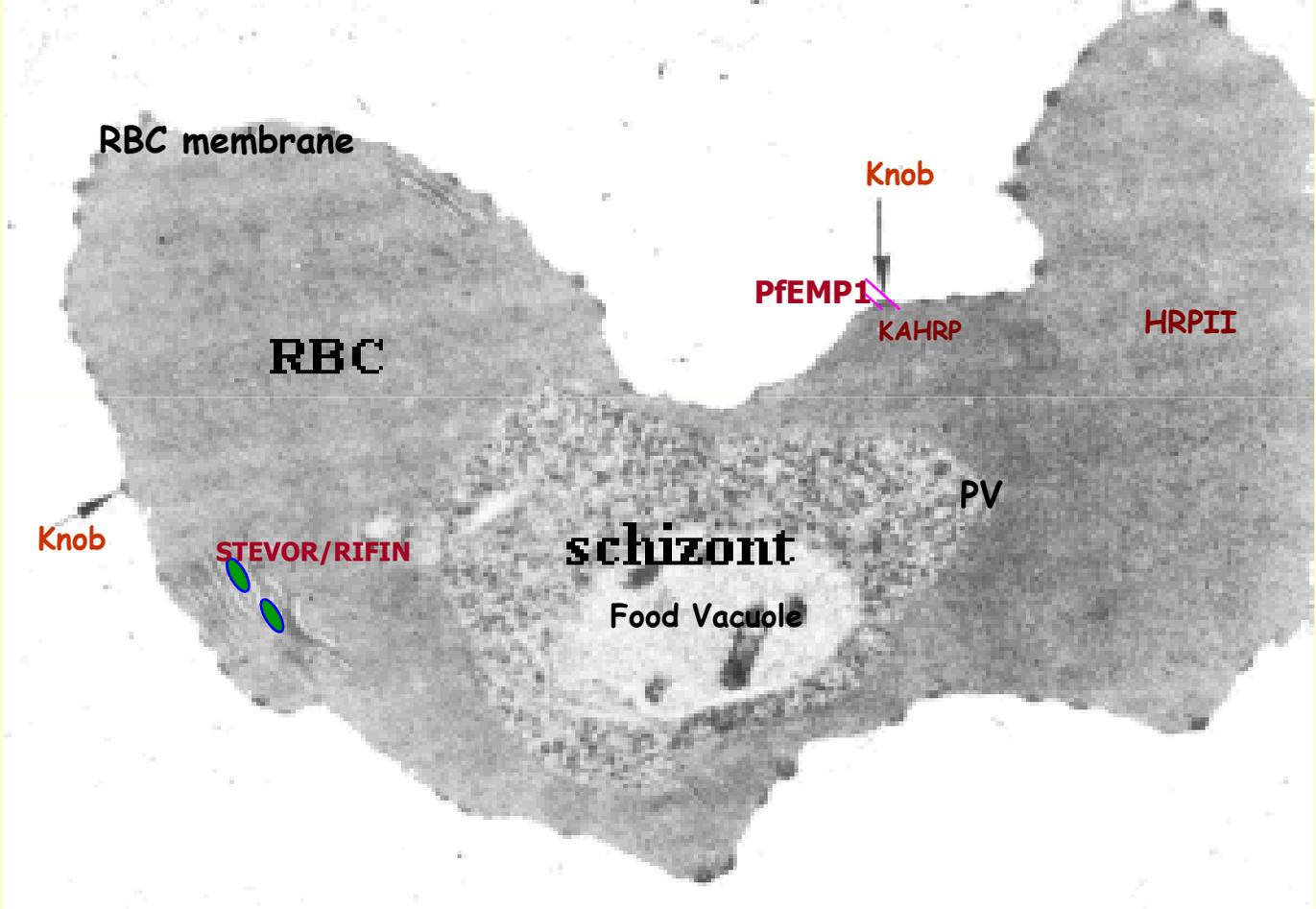


Binding of Malaria Proteins to RBC Membrane Skeleton Proteins

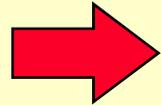
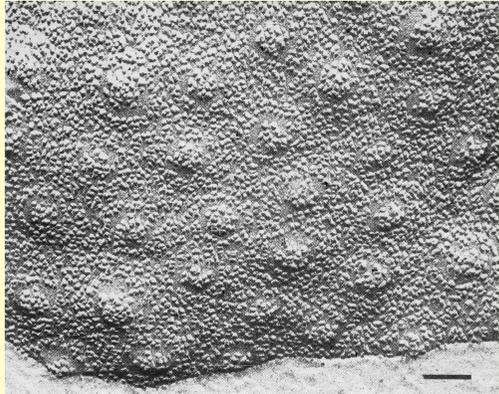
Parasite	Host
PfEMP1	Spectrin, Actin
MESA	Protein 4.1
KAHRP	Spectrin, Actin, Ankyrin
RESA	Spectrin
PfEMP3	Spectrin, actin

At least a dozen other parasite proteins bind to uncharacterized proteins in the membrane skeleton

Protein export in *P. falciparum* infected erythrocyte.



sequestration of RBC infected with mature forms

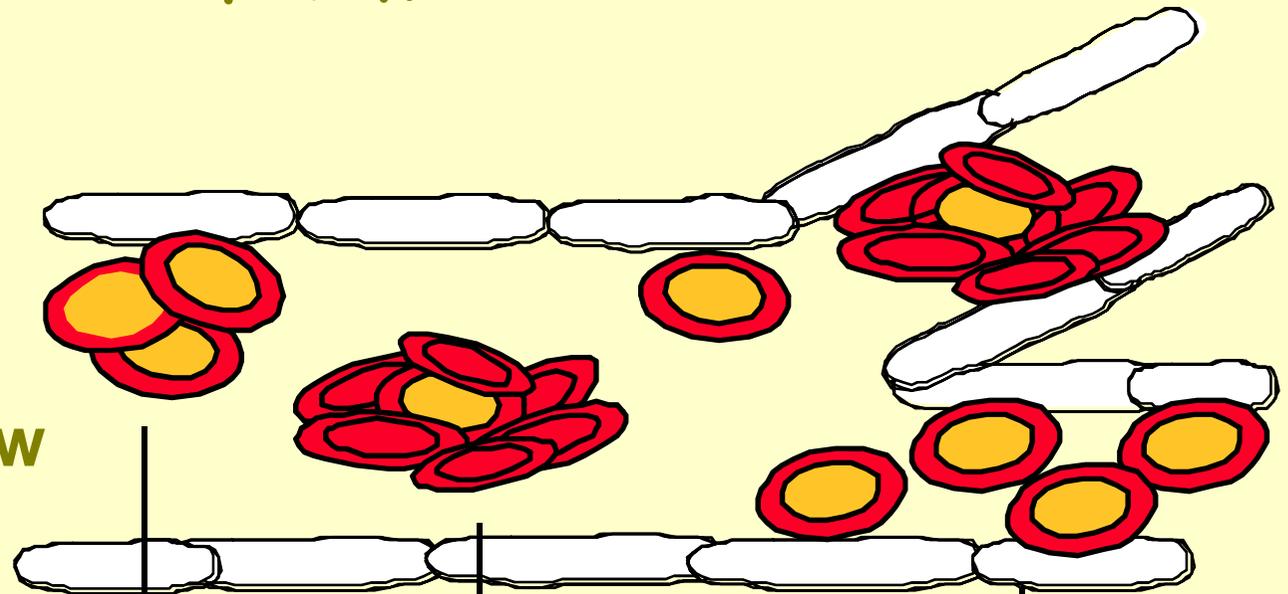


Blood flow

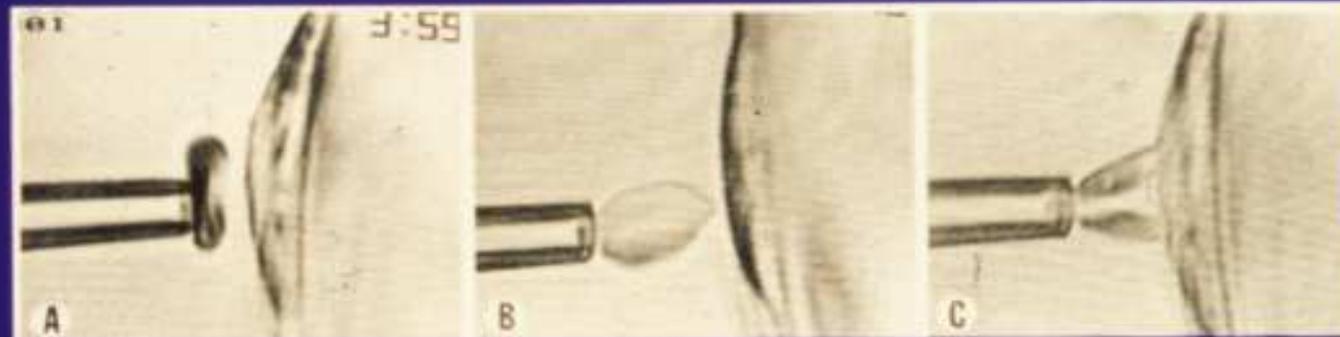
Autoagglutination

Rosetting

Cytoadherence



Adherence properties of sickle red cells



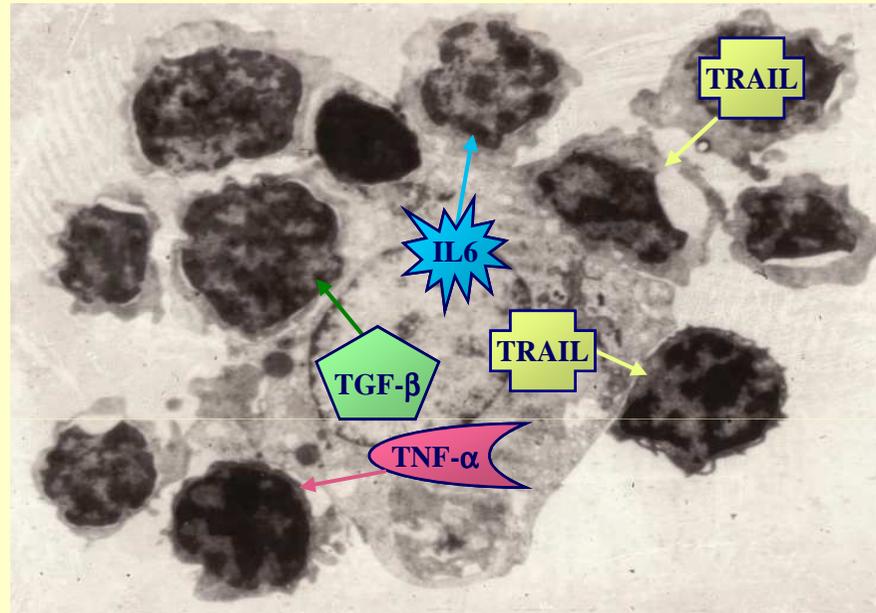
- **Sickle red cells exhibit increased adherence to vascular endothelial cells compared to normal red cells**
- **This increased adherence can play a potentially important role in vasoocclusion**

Origines de l'anémie observée dans le paludisme

Augmentation de la destruction des globules rouges circulants par leur séquestration dans la rate due à des altérations membranaires et cellulaires

Diminution de la quantité de globules rouges produits dans la moelle due à des effets de cytokines inflammatoires et de "toxines" parasitaires sur les précurseurs erythroïdes, entraînant une érythropoïèse inefficace

Suppression de l'érythropoïèse mettant en jeu les cytokines



IL6

Induction de l'hepcidine
qui séquestre le fer

Inhibe la prolifération
des érythroblastes

TGF-β

TNF-α

Induit le clivage du
facteur de transcription
majeur GATA-1

INF-γ

Induit la production de
TRAIL (TNF-related
apoptosis inducing ligand)
par les macrophages

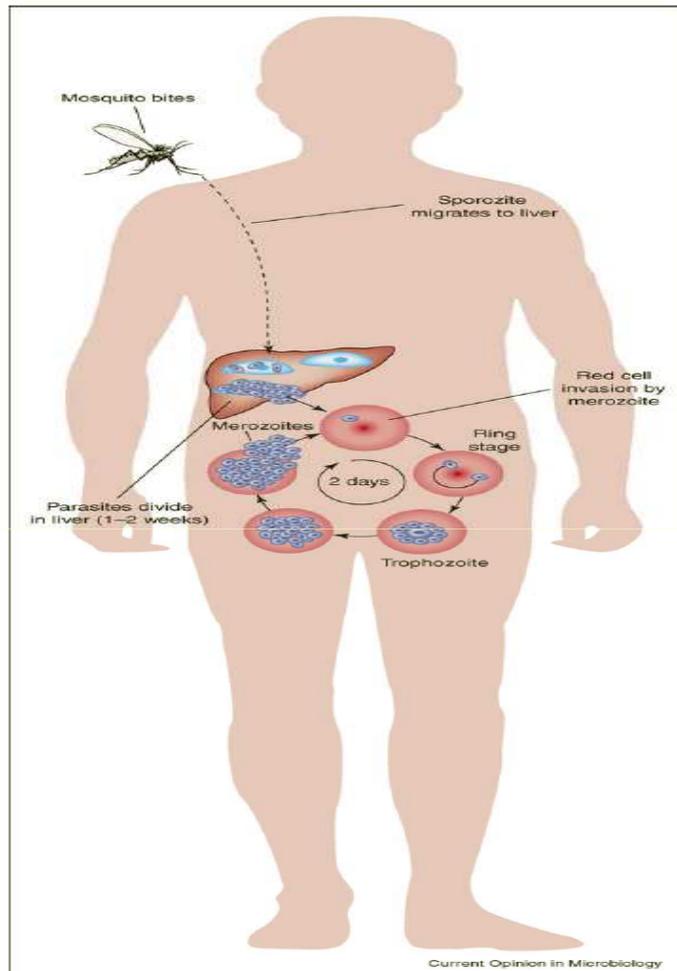
TRAIL

Inhibe la différenciation
des érythroblastes

Human red blood cell polymorphisms and malaria

Thomas N Williams^{1,2}

Figure 1



The life cycle of *P. falciparum* malaria in man. Figure partially based on image in [67].

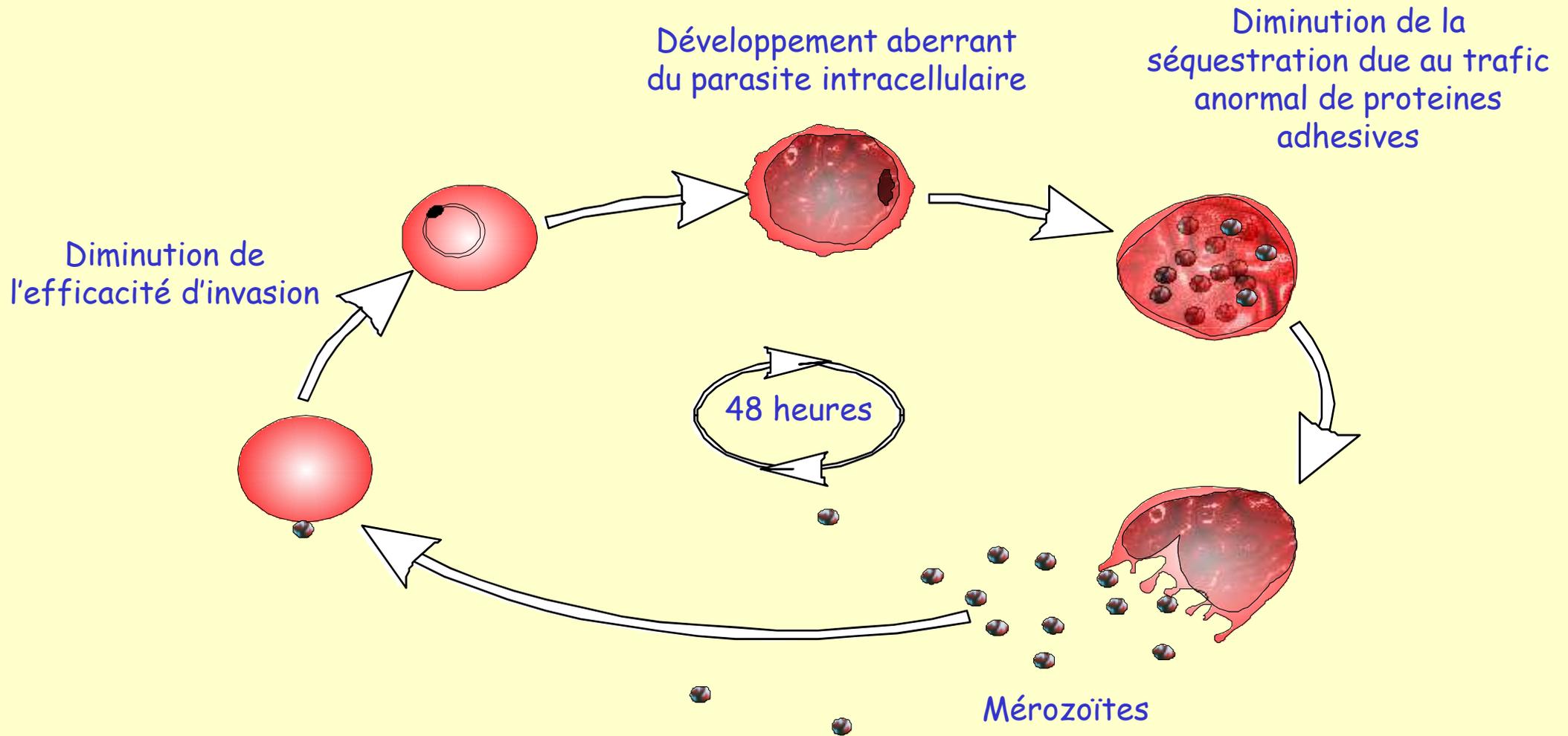
Table 1

Malaria-protective red blood cell polymorphisms that are discussed, with key recent references

Membrane proteins	References
Duffy blood-group negativity	[5*]
Gerbich blood group negativity	[9-11]
Ovalocytosis as a result of deletions in the band 3 gene	[13,14,15*,16*]
Complement receptor proteins	[23**,24**,25*,27]
RBC enzymes	
Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency	[29,31,33,34**]
Pyruvate kinase deficiency	[35]
Haemoglobinopathies	
Structural haemoglobin variants	
Haemoglobin C	[44,45,46*,48,52**]
Haemoglobin E	[53,54]
Haemoglobin S	[55*,56,57**,58*]
The thalassaemias	
α -thalassaemia	[62**,63-65,66**]

L'infection par le palud a eu de profonds effets sur la propagation de diverses pathologies de la cellule rouge dans les régions endémiques pour le paludisme. Ily'a 1 milliard (1 sur 6) humain avec different polymorphisms the globule rouge.

Protection contre les formes sévères de *P. falciparum*



Merci Beaucoup

J'espere avoir ete comprehensible

**Je serai tres heureux de
discuter avec vous pendant ce Congres**