

L'hémoglobine fœtale : physiologie, génétique et manipulations thérapeutiques

Nicolas Hébert

EFS IMRB INSERM U955 équipe Pirenne :
Transfusion et maladies du globule rouge

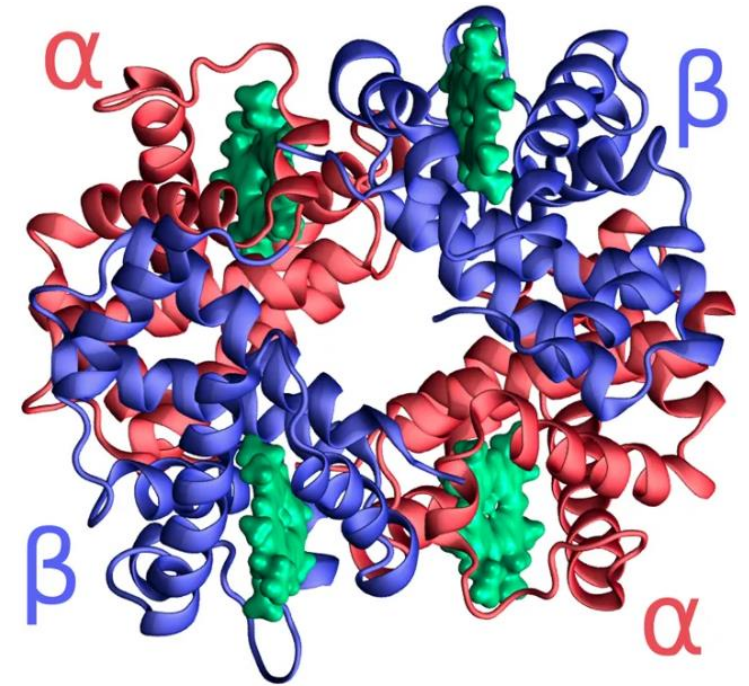
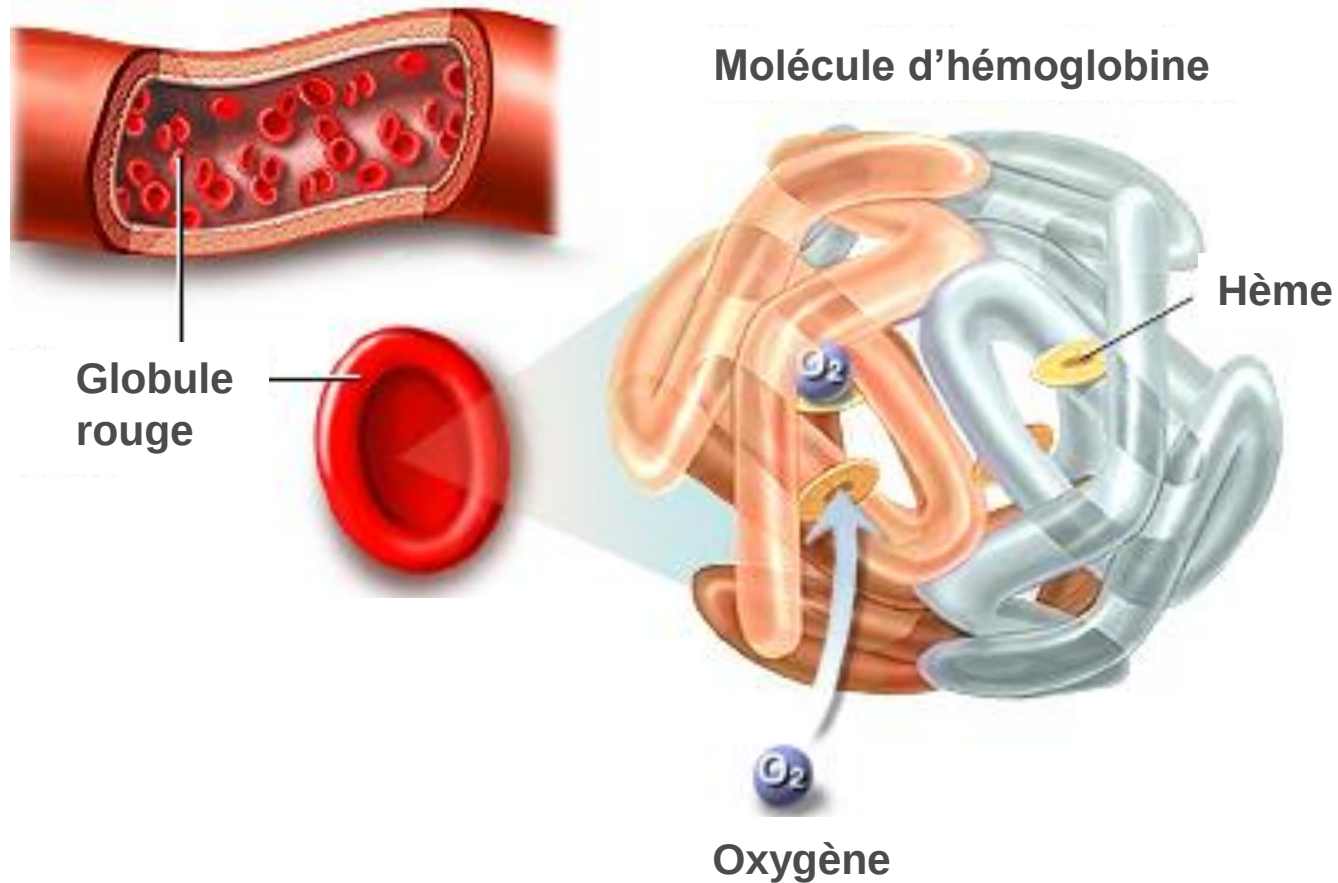
Groupe drépanocytose et hémolyses - P. Bartolucci

Hôpital Henri Mondor
Créteil



HÉMOGLOBINE

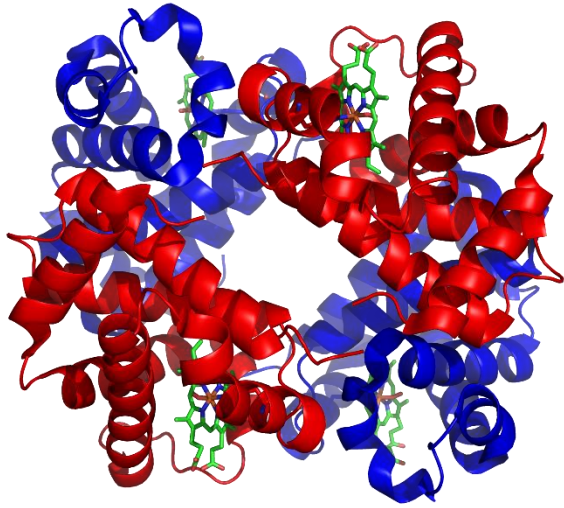
- ➔ L'hémoglobine est la protéine la plus abondante dans le globule rouge
- ◆ Transport de l'oxygène (O_2) dans l'organisme
- ◆ Hétérotramère : 4 sous-unités (globines), 2 types alpha et 2 types bêta



HÉMOGLOBINE

➔ Composition en hémoglobine chez un adulte sain

● Différents types d'hémoglobine avec différentes sous-unités

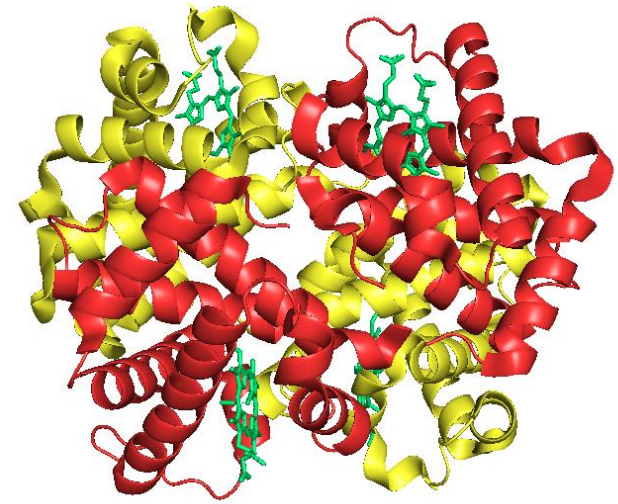


Hémoglobine Adulte

2 chaines α et 2 chaines β
HbA $\alpha_2\beta_2$: 97%



2 chaines α et 2 chaines δ
HbA2 $\alpha_2\delta_2$: 2-3%



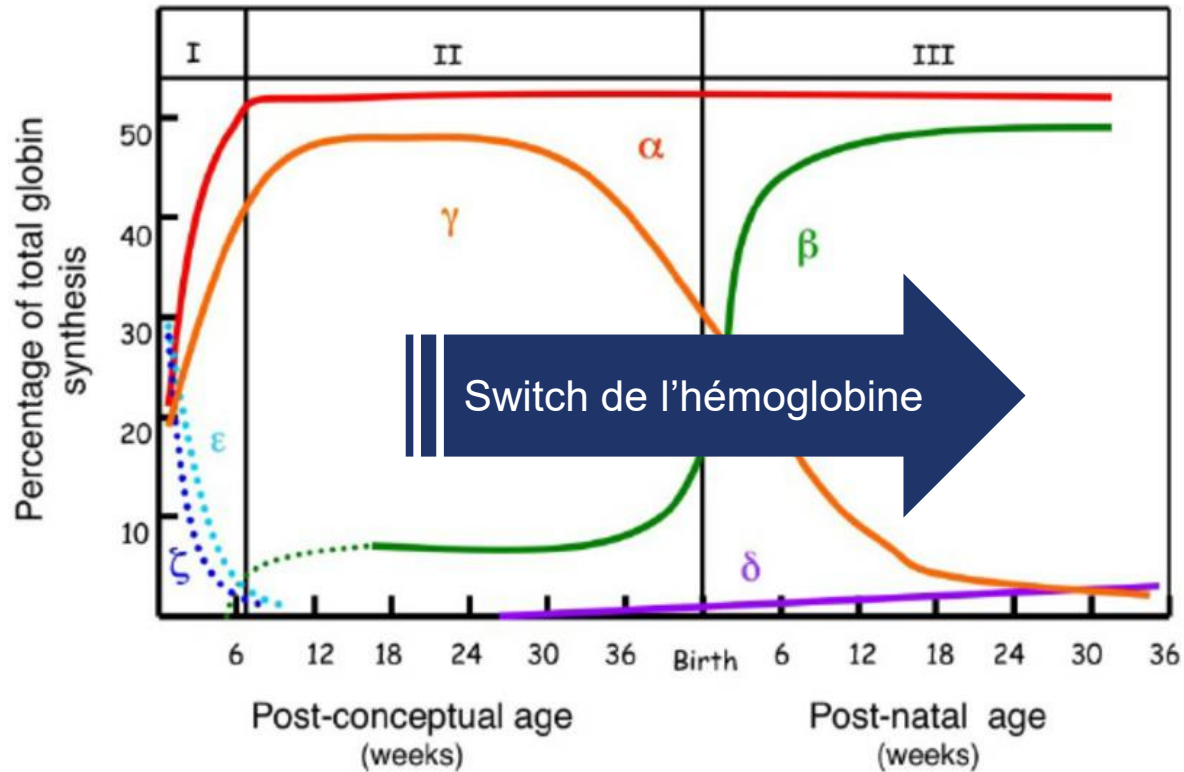
Hémoglobine Foétale

2 chaines α et 2 chaines γ
HbF $\alpha_2\gamma_2$: <1%

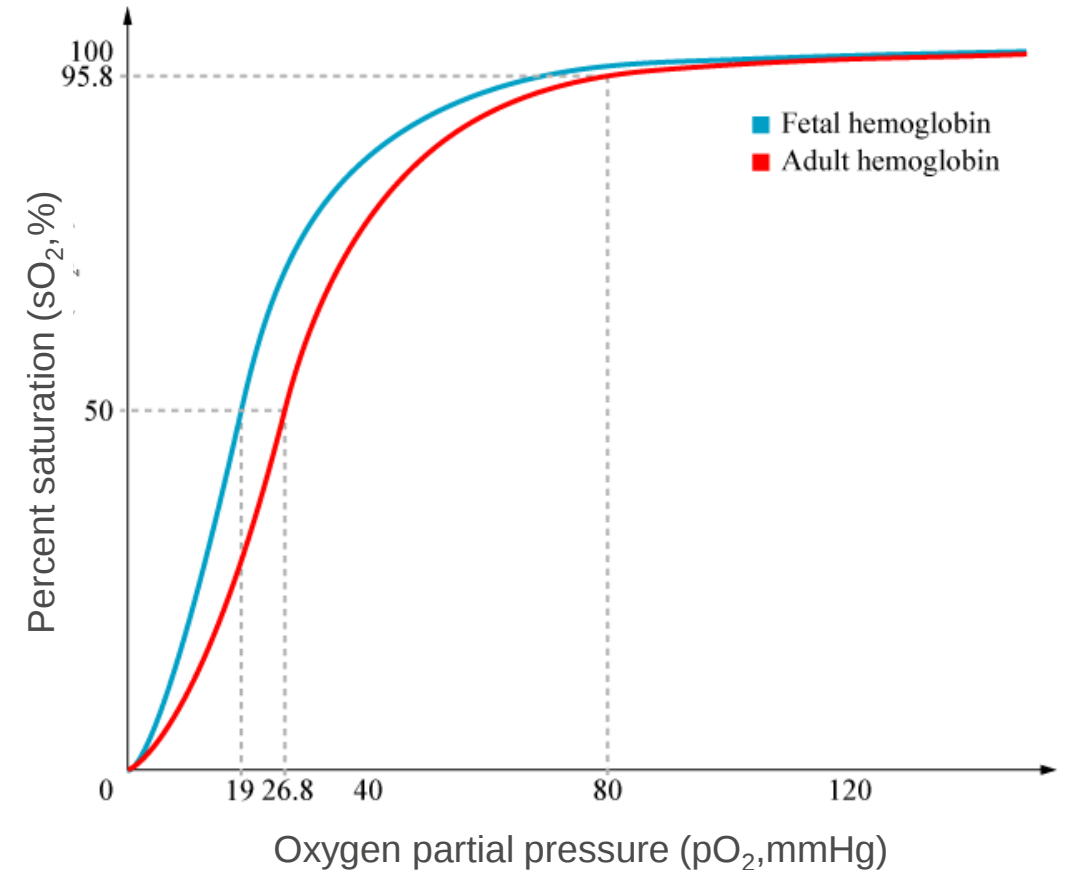
HÉMOGLOBINE

➡ L'hémoglobine foétale (HbF)

◆ Majoritaire durant la vie foétale



Changements dans le profil d'expression des gènes de la globine au cours du développement

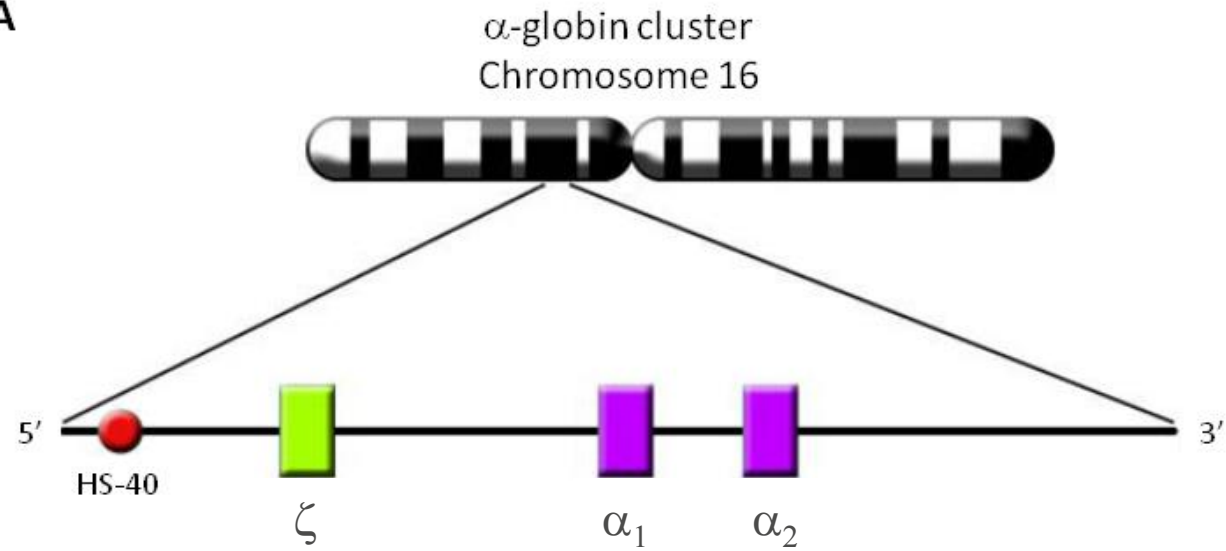


L'HbF a une plus grande affinité pour l'oxygène.

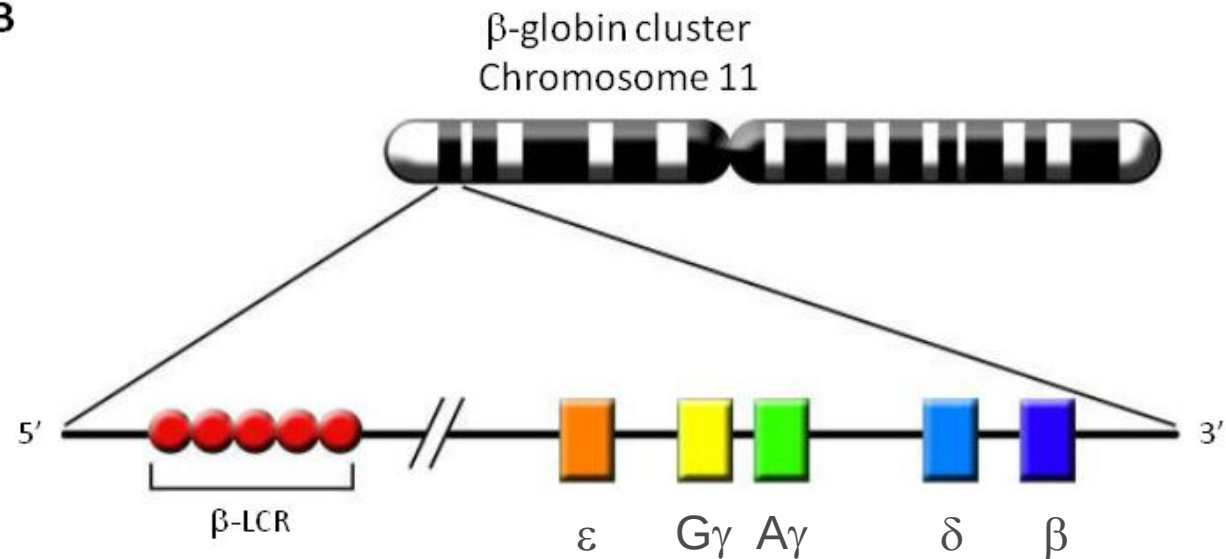
RÉGULATION GÉNÉTIQUE

➡ Clusters de globines

A



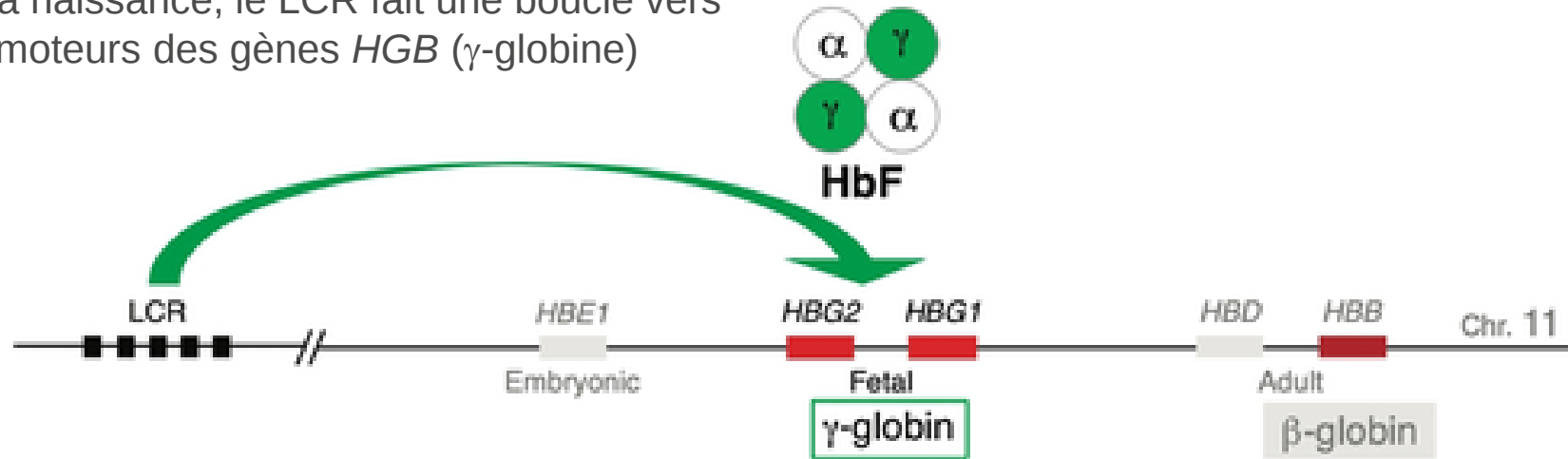
B



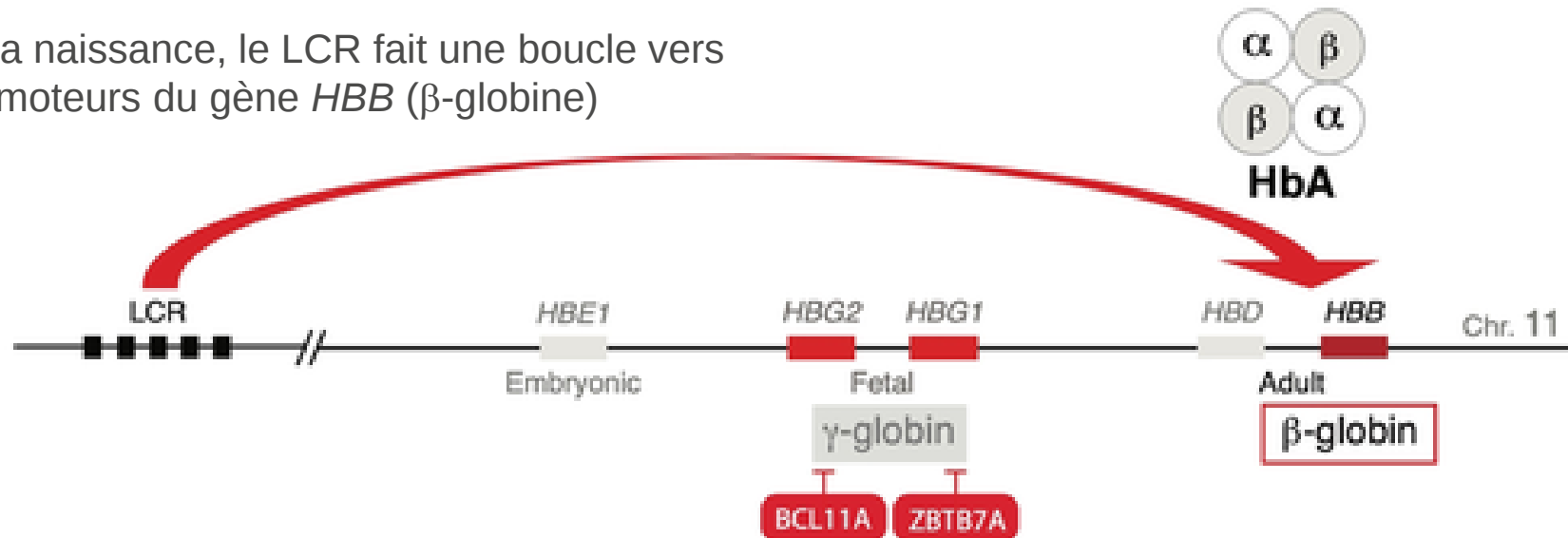
RÉGULATION GÉNÉTIQUE

➔ Le Locus Control Region (LCR)

- Avant la naissance, le LCR fait une boucle vers les promoteurs des gènes *HGB* (γ -globine)



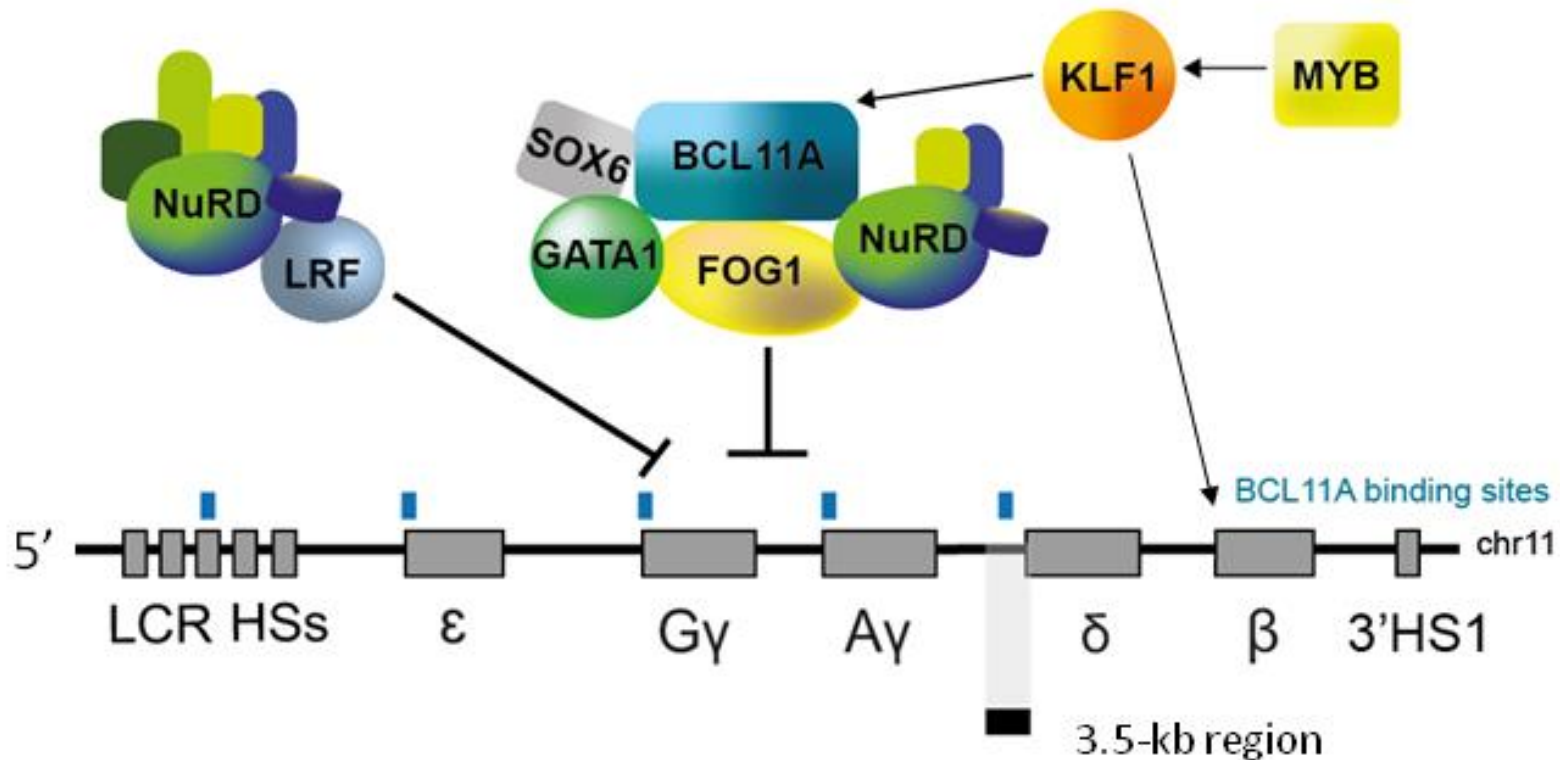
- Après la naissance, le LCR fait une boucle vers les promoteurs du gène *HBB* (β -globine)



RÉGULATION GÉNÉTIQUE

➔ Répression de la synthèse d'HbF après la naissance

- ◆ De nombreux modulateurs sont impliqués dans la répression de l'hémoglobine foetale :
- ◆ Facteurs protéiques
- ◆ Marques épigénétiques





β -HÉMOGLOBINOPATHIES ET HÉMOGLOBINE FŒTALE

β -HÉMOGLOBINOPATHIES ET HbF

➡ Maladies génétiques les plus fréquentes au monde

● Dues à des mutations affectant la chaîne β de l'hémoglobine

DÉFAUT
QUANTITATIF



β THALASSÉMIE

DÉFAUT
QUALITATIF



DRÉPANOCYTOSE

β -HÉMOGLOBINOPATHIES ET HbF

➡ β -thalassémie

- ◆ Délétion gène *HBB* (β -globine)
- ◆ Entraîne une production insuffisante d'hémoglobine - anémie
- ◆ Excès de chaînes α qui entraîne une dysérythropoïèse (apoptose)
- ◆ Surcharge en fer

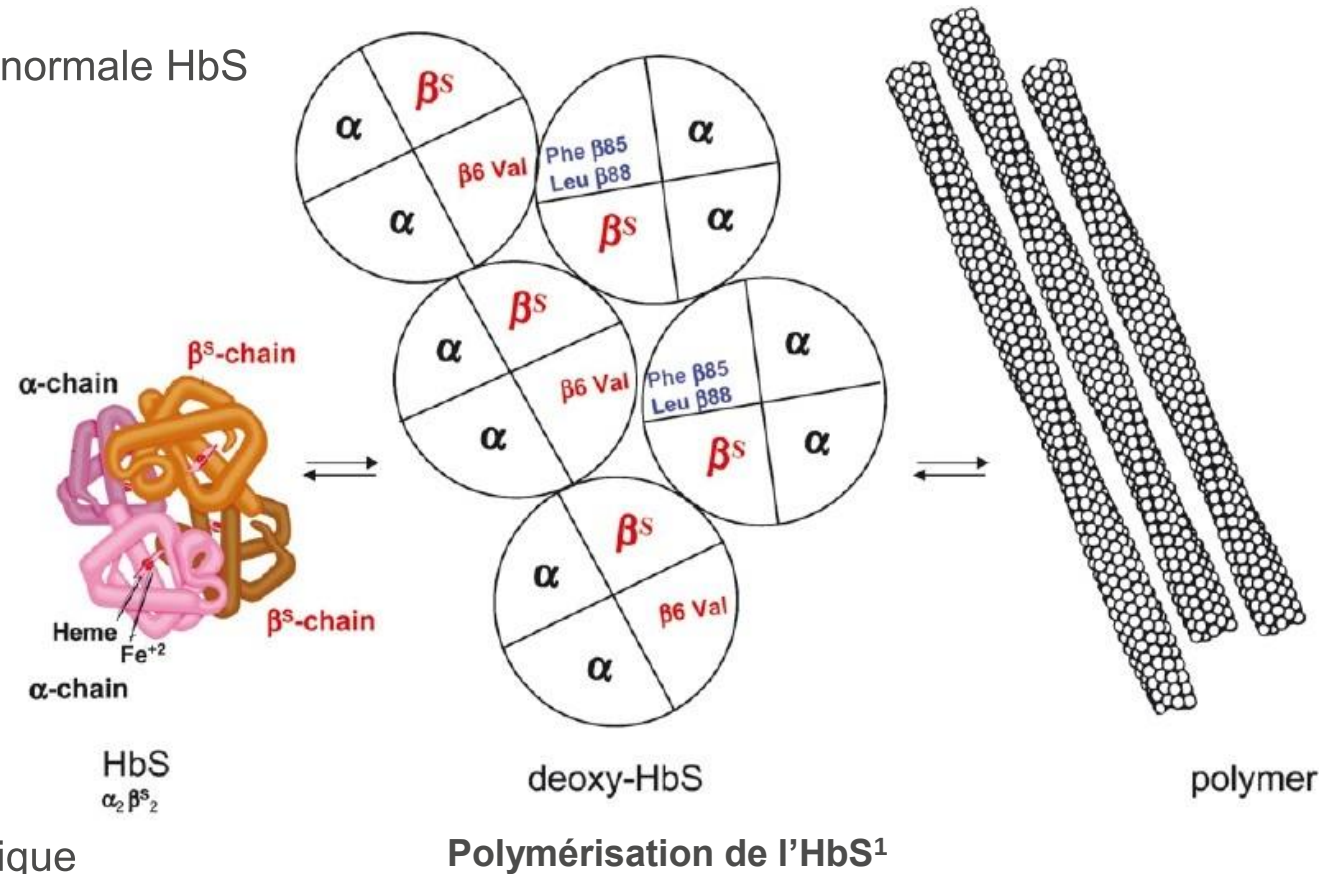
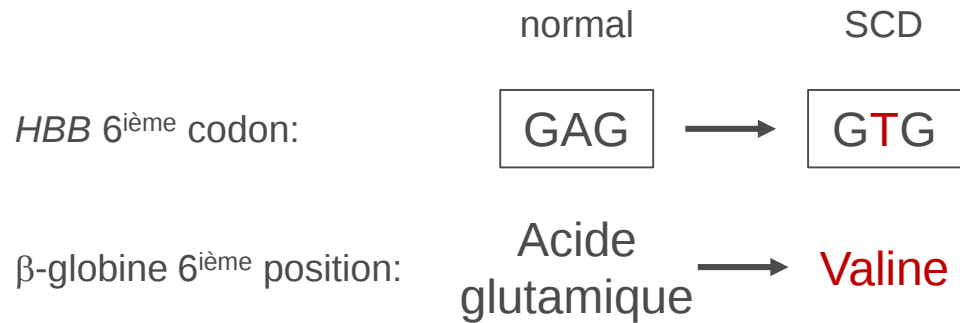
➡ Intérêt de l'induction de l'HbF dans la β -thalassémie

- ◆ Remplacer la chaîne β de l'hémoglobine par la chaîne γ

β-HÉMOGLOBINOPATHIES ET HbF

➔ Drépanocytose

- Maladie monogénique récessive
- Mutation du gène *HBB* (β-globine)
- Entraîne la production d'une hémoglobine anormale HbS



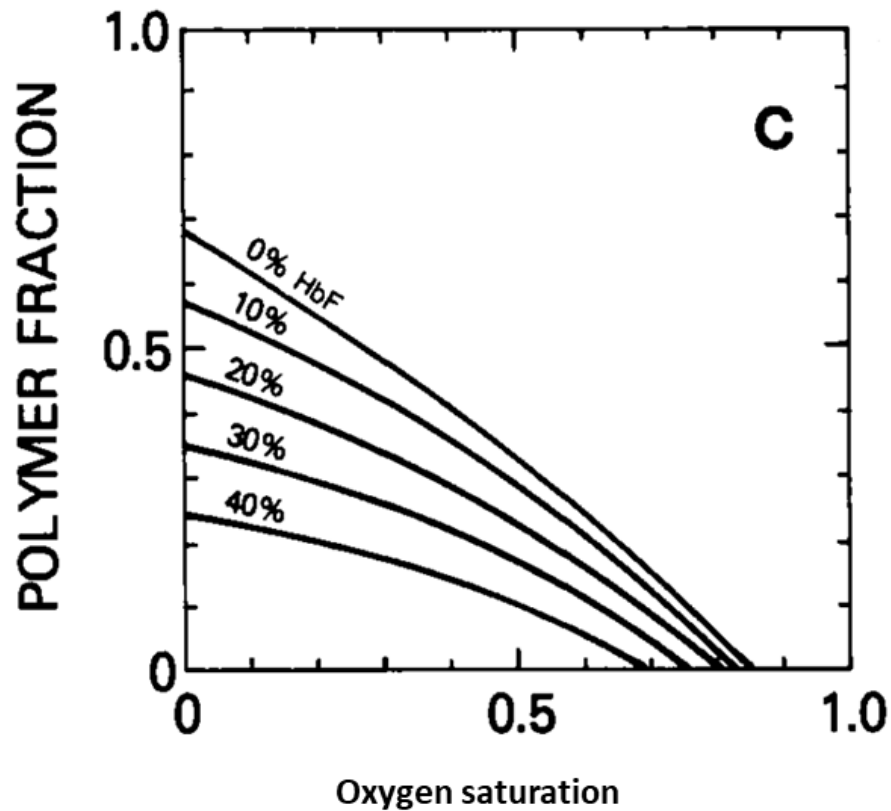
➔ Mutation "gain de fonction"

- Polymérisation de l'HbS en condition hypoxique
- Extrêmement dépendante de la concentration en HbS

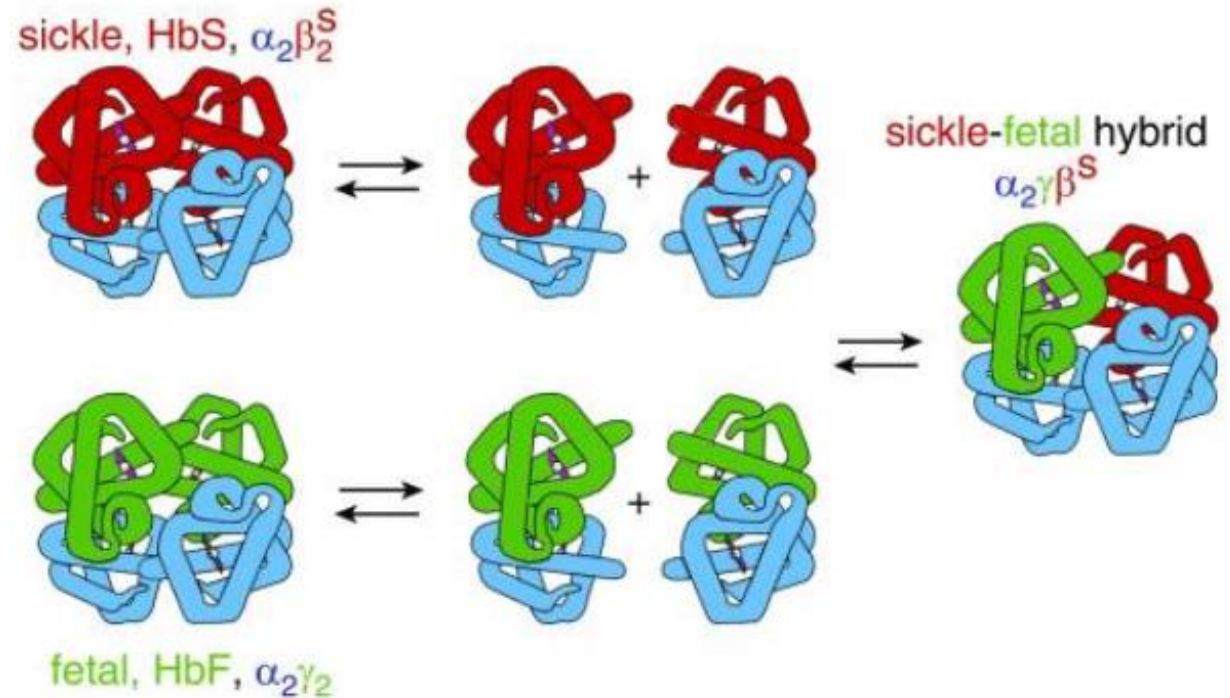
β -HÉMOGLOBINOPATHIES ET HbF

➔ Intérêt de l'induction de l'HbF dans la Drépanocytose

◆ Capacité anti-polymérisante de la chaîne γ de l'hémoglobine



in vitro HbS polymerization according to %HbF¹
(Hb tot 34g/dL)

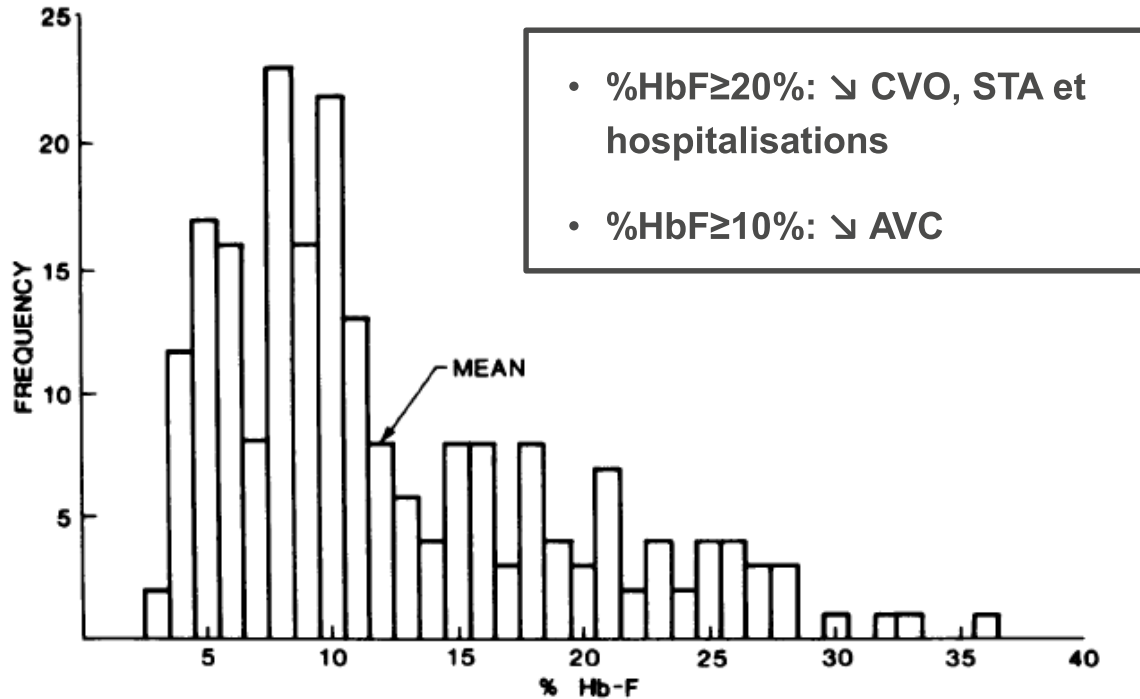


Inhibition of HbS polymerization by HbF²

¹Noguchi *et al.*
²Eaton and Bunn

β -hémoglobinopathies et HbF

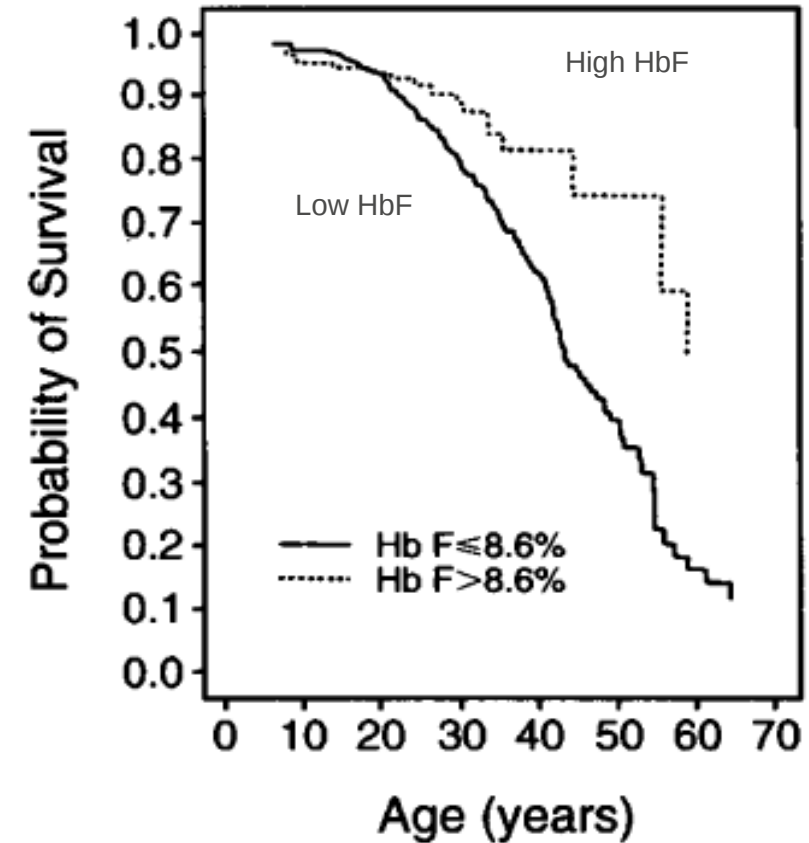
➡ Intérêt de l'induction de l'HbF dans la Drépanocytose



Frequency distribution of the percentage of HbF in 214 SCD individuals¹

◆ %HbF facteurs associés:

- Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin (HPFH)
- Haplotypes et polymorphismes



Des niveau d'HbF élevés améliorent la probabilité de survie²

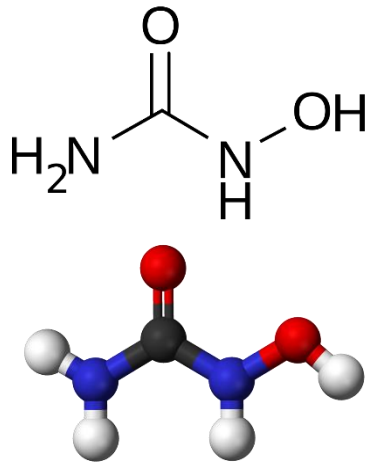


INDUCTION THÉRAPEUTIQUE DE LA SYNTHÈSE D'HÉMOGLOBINE FŒTALE DANS LES β -HÉMOGLOBINOPATHIES

INDUCTION THÉRAPEUTIQUE DE LA SYNTHÈSE D'HbF

➔ Pharmacologie

- ◆ Hydroxyurée (Hydroxycarbamide)
- ◆ Inducteur de la synthèse d'HbF
- ◆ Traitement de référence de la drépanocytose



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

CORRESPONDENCE [FREE PREVIEW](#)

Successful Use of Hydroxyurea in β -Thalassemia Major

CLINICAL THERAPEUTICS [FREE PREVIEW](#)

Hydroxyurea for the Treatment of Sickle Cell Anemia

Orah S. Platt, M.D.

ORIGINAL ARTICLE

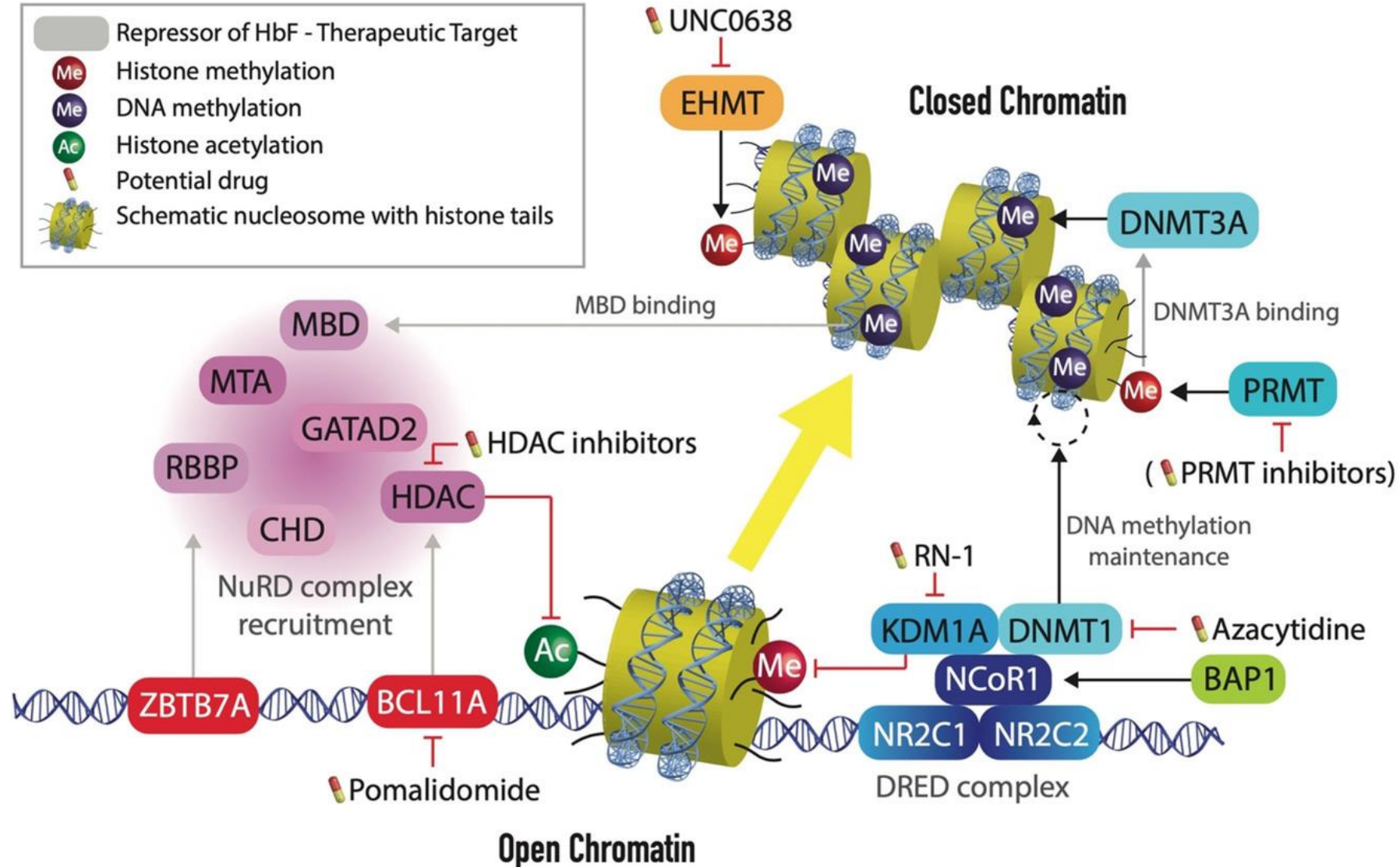
Hematologic Responses of Patients with Sickle Cell Disease to Treatment with Hydroxyurea

Griffin P. Rodgers, M.D., George J. Dover, M.D., Constance Tom Noguchi, Ph.D., Alan N. Schechter, M.D., and Arthur W. Nienhuis, M.D.

INDUCTION THÉRAPEUTIQUE DE LA SYNTHÈSE D'HbF

➔ Pharmacologie

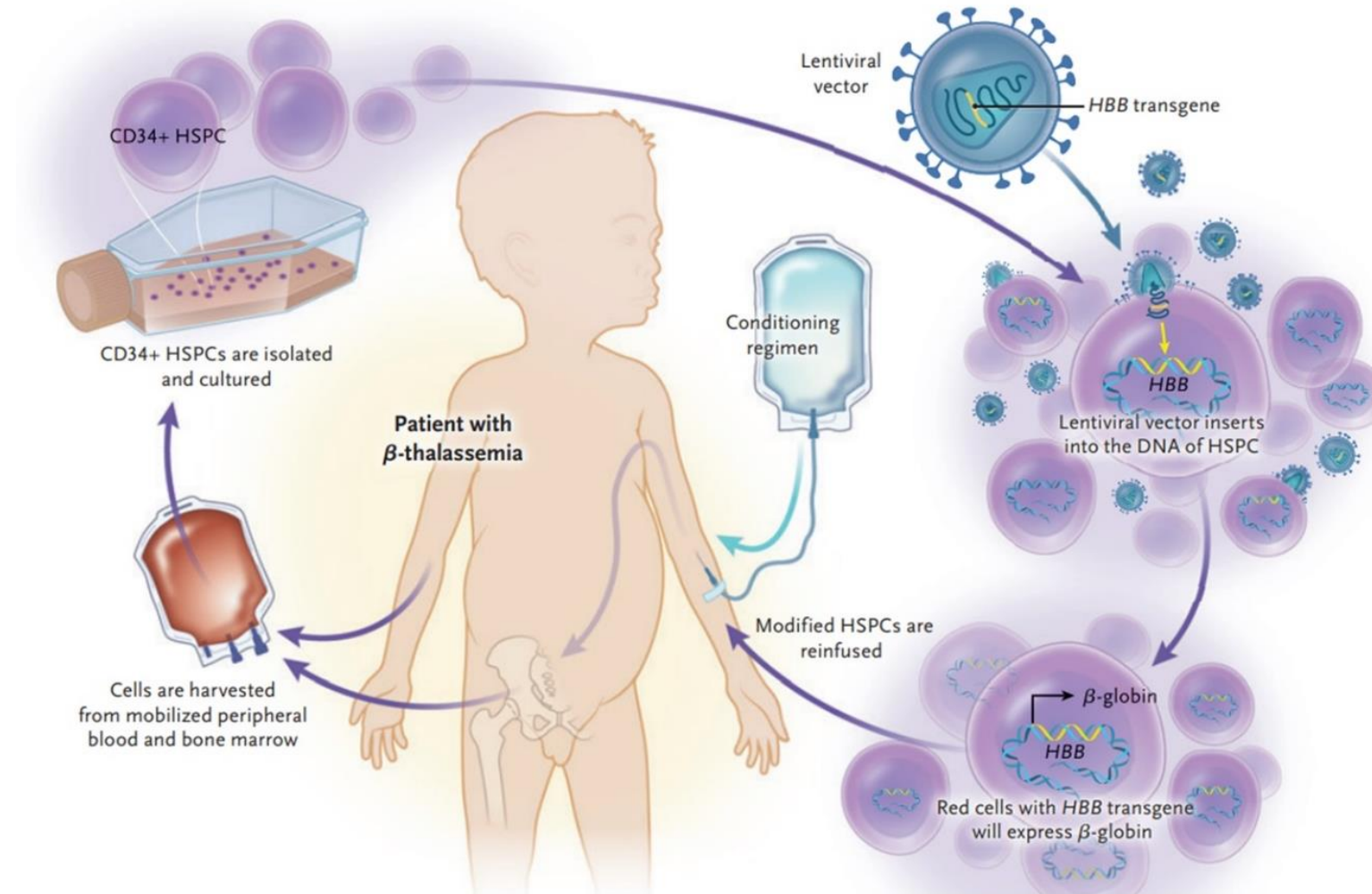
◆ Autres cibles potentielles



INDUCTION THÉRAPEUTIQUE DE LA SYNTHÈSE D'HbF

➔ Manipulation génétique (thérapie génique)

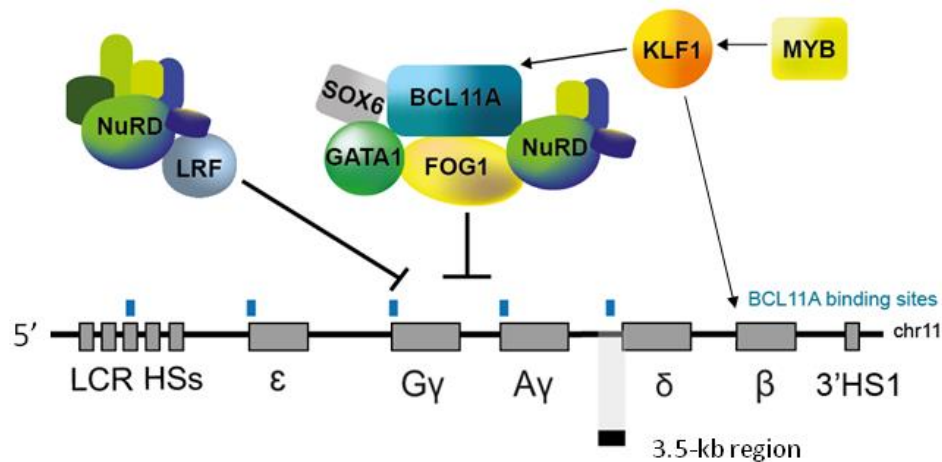
- ◆ Stratégie d'addition génique *ex vivo*
- ◆ Gènes *HBG1* ou *HBG2* modifié ou non (HbF exogène)



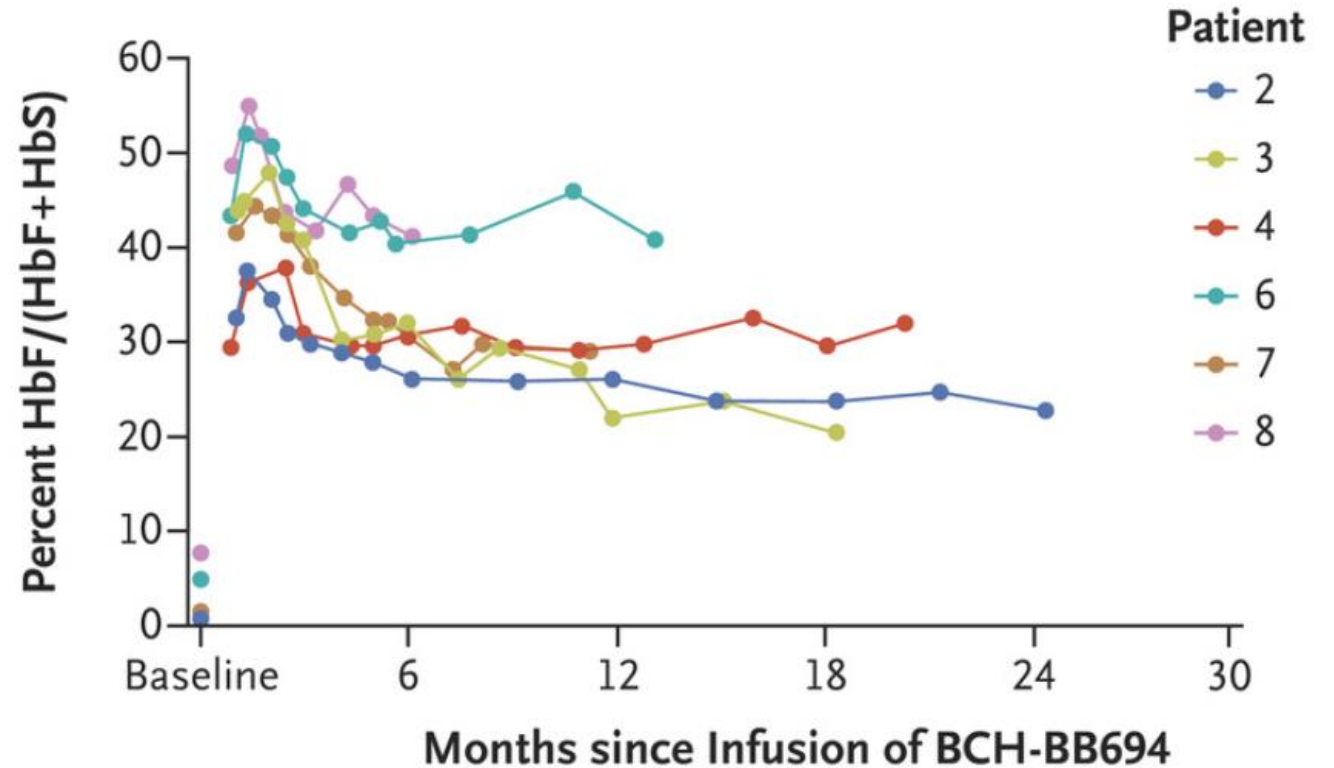
INDUCTION THÉRAPEUTIQUE DE LA SYNTHÈSE D'HbF

➡ Manipulation génétique (thérapie génique)

◆ Réversion du switch de l'hémoglobine par inhibition génétique de BCL11A (par shmiR)



D



ORIGINAL ARTICLE



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

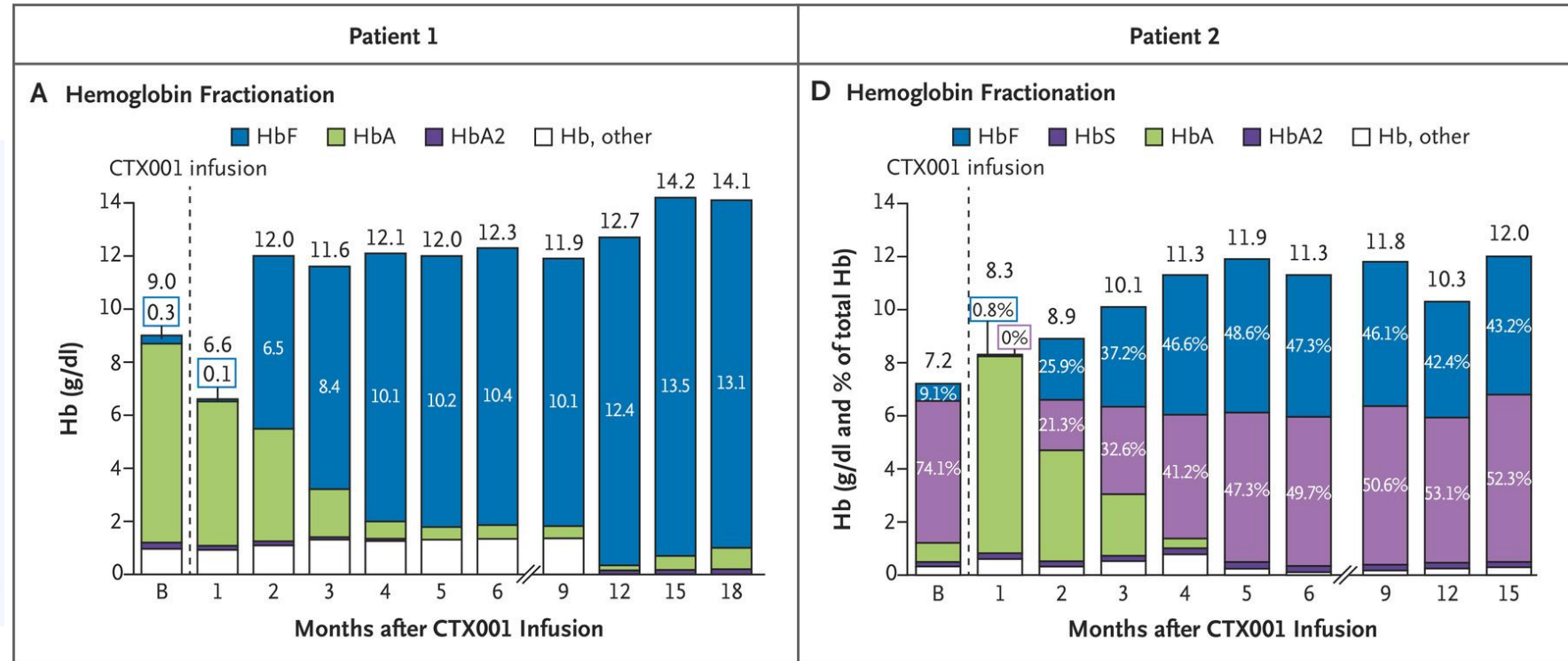
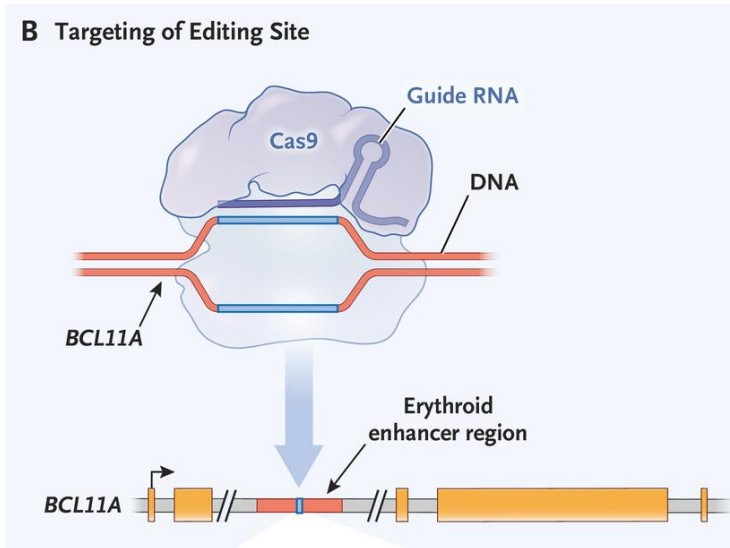
Post-Transcriptional Genetic Silencing of BCL11A to Treat Sickle Cell Disease

Erica B. Esrick, M.D., Leslie E. Lehmann, M.D., Alessandra Biffi, M.D., Ph.D., Maureen Achebe, M.D., Christian Brendel, Ph.D., Marioara F. Ciuculescu, M.D., Heather Daley, B.S., Brenda MacKinnon, B.S.N., R.N., Emily Morris, M.P.H., Amy Federico, C.P.N.P., Daniela Abriss, Ph.D., Kari Boardman, B.S., et al.

INDUCTION THÉRAPEUTIQUE DE LA SYNTHÈSE D'HbF

➔ Manipulation génétique (thérapie génique)

● Réversion du switch de l'hémoglobine par inhibition génétique de BCL11A (par CRISPR-Cas9)

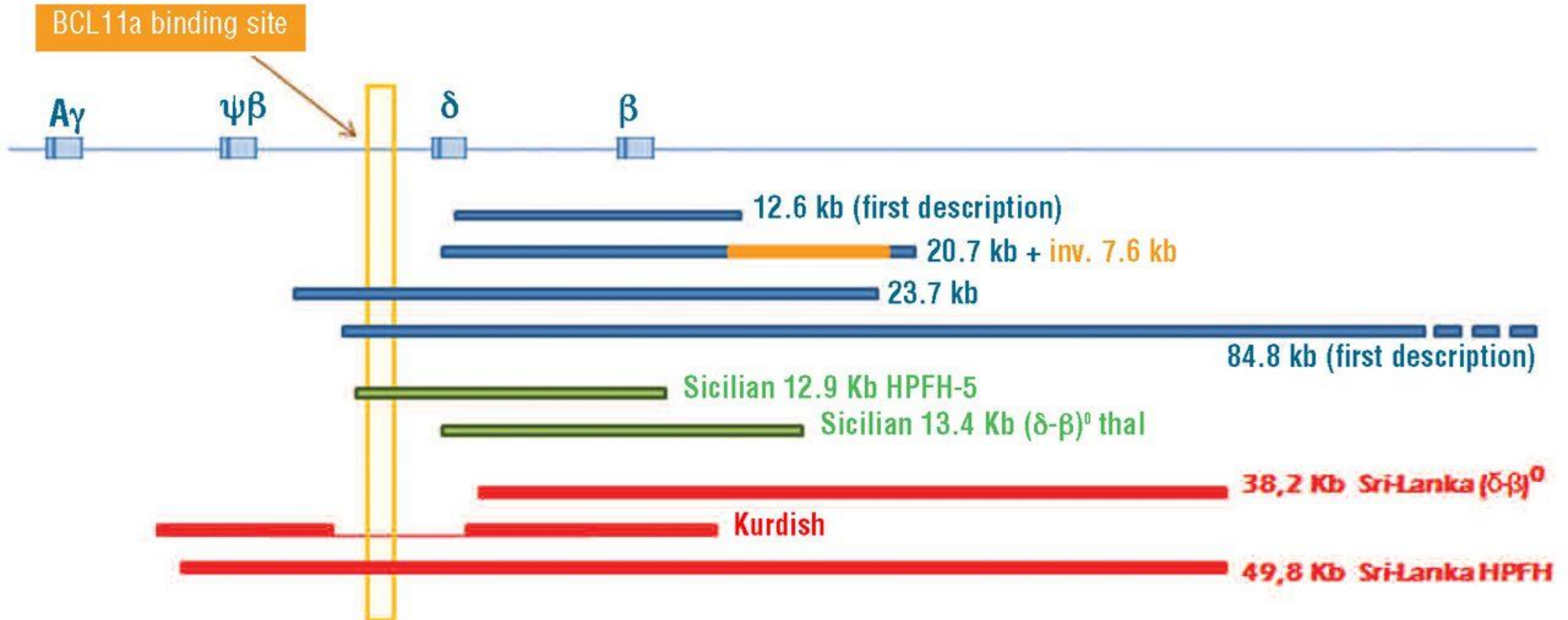


ORIGINAL ARTICLE BRIEF REPORT

INDUCTION THÉRAPEUTIQUE DE LA SYNTHÈSE D'HbF

➡ Manipulation génétique (thérapie génique)

◆ Génération d'une Persistance Héritaire d'Hémoglobine Foétale (HPFH) par délétion

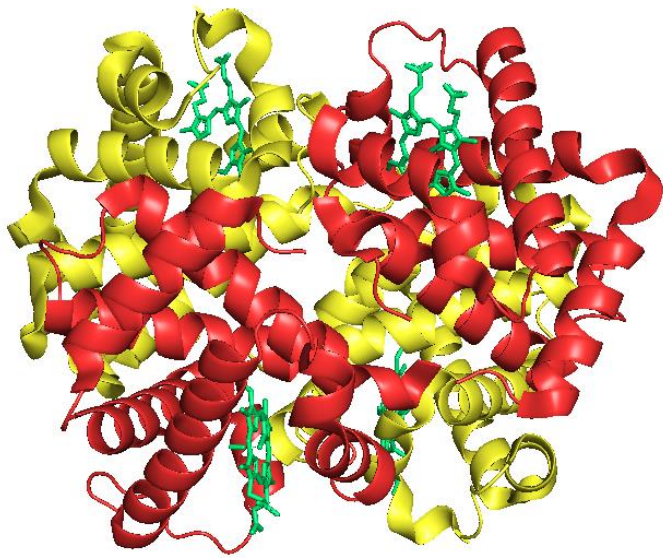


INDUCTION THÉRAPEUTIQUE DE LA SYNTHÈSE D'HbF

➡ Conclusions

- ◆ L'hémoglobine foétale est une **cible thérapeutique** de choix dans le traitement des β -hémoglobinopathies
- ◆ Outre l'**hydroxyurée**, et malgré de nombreuses recherches, peu d'agents pharmacologiques sont utilisables
- ◆ Les stratégies de **thérapie génique**, actuellement en cours d'essais cliniques, sont nombreuses et semblent augmenter fortement la synthèse d'HbF
- ◆ Quelque soit la stratégie : nécessité qu'**une majorité** de globule rouge possèdent de l'HbF en **quantité suffisante** pour contrôler la maladie
- ◆ -> importance d'évaluer la quantité d'HbF à **l'échelle unicellulaire** et non sur une moyenne de la population

MERCI



➡ Contact

Nicolas Hébert

● e-mail : nicolas.hebert@efs.sante.fr

● Tél. : 01 56 72 17 46