

LE METABOLISME DU FER BASES MOLECULAIRES

H. Puy



LABORATORY OF EXCELLENCE GR-EX
THE RED BLOOD CELL: FROM GENESIS TO DEATH



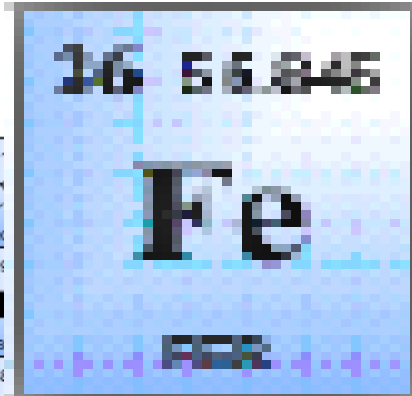
TABLEAU PÉRIODIQUE DES ÉLÉMENTS

<http://www.kf-split.hr/periodni/fr/>

PÉRIODE	GROUPE 1 IA		GROUPE IUBAC										GROUPE CAS						18 VIIIA
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
1	1 1.0079 H HYDROGÈNE																	2 4.0026 He HÉLIUM	
2	3 6.941 Li LITHIUM	4 9.0122 Be BÉRYLLIUM											5 10.811 B BORE	6 12.011 C CARBONE	7 14.007 N AZOTE	8 15.999 O OXYGÈNE	9 18.998 F FLUOR	10 20.180 Ne NÉON	
3	11 22.990 Na SODIUM	12 24.305 Mg MAGNÉSIUM											13 26.982 Al ALUMINIUM	14 28.086 Si SILICIUM	15 30.974 P PHOSPHORE	16 32.065 S SOUFRE	17 35.453 Cl CHLORE	18 39.948 Ar ARGON	
4	19 39.098 K POTASSIUM	20 40.078 Ca CALCIUM	21 44.956 Sc SCANDIUM	22 47.867 Ti TITANE	23 50.942 V VANADIUM	24 58.933 Cr CHROME	25 58.933 Mn MANGANESE	26 58.933 Fe FER	27 58.933 Co COBALTE	28 63.546 Ni NICKEL	29 63.546 Cu CUIVRE	30 65.39 Zn ZINC	31 69.723 Ga GALLIUM	32 72.64 Ge GERMANIUM	33 74.922 As ARSENIC	34 78.96 Se SÉLÉNIUM	35 79.904 Br BROME	36 83.80 Kr KRYPTON	
5	37 85.468 Rb RUBIDIUM	38 87.62 Sr STRONTIUM	39 88.906 Y YTTRIUM	40 91.224 Zr ZIRCONIUM	41 92.906 Nb NIOBIUM	42 92.906 Mo MOLYBDÈNE	43 92.906 Tc TECHNETIUM	44 92.906 Ru RUTHÈNE	45 92.906 Rh RHODIUM	46 92.906 Pd PALADIUM	47 107.87 Ag ARGENT	48 112.41 Cd CADMIUM	49 114.82 In INDIUM	50 118.71 Sn ÉTAIN	51 121.76 Sb ANTIMOINE	52 127.60 Te TELLEURE	53 126.90 I IODE	54 131.29 Xe XÉNON	
6	55 132.91 Cs CÉSURIUM	56 137.33 Ba BARYUM	57-71 La-Lu Lanthanides	72 178.49 Hf HAFNIUM	73 180.95 Ta TANTALE	74 180.95 W TUNGSTÈNE	75 180.95 Re RHÈNIUM	76 180.95 Os OSMIUM	77 180.95 Ir IRIDIUM	78 180.95 Pt PLATINE	79 196.97 Au OR	80 200.59 Hg MERCURE	81 204.38 Tl THALIUM	82 207.2 Pb PLOMB	83 208.98 Bi BISMUTH	84 (209) Po POLONIUM	85 (210) At ASTATE	86 (222) Rn RADON	
7	87 (223) Fr FRANCIUM	88 (226) Ra RADIUM	89-103 Ac-Lr Actinides	104 (261) Rf RUTHÉRIUM	105 (262) Db DUBNIUM	106 (266) Sg SEABORGIUM	107 (264) Bh BOHRUM	108 (277) Hs HASSIUM	109 (268) Mt MEITNERIUM	110 (281) Uun UNUNNIUM	111 (272) Uuu UNUNUNIUM	112 (285) Uub UNUNBIUM	113 (284) Uut UNUNTRIUM	114 (289) Uuq UNUNQUADIUM	115 (288) Uup UNUNPENTIUM	116 (289) Uuq UNUNQUADIUM	117 (285) Uuh UNUNHEPTIUM	118 (289) Uuo UNUNOCTIUM	

■ Métaux ■ Métalloïdes ■ Non-métaux
■ Métaux alcalins ■ Chalcogènes
■ Métaux alcalino-terreux ■ Halogènes
■ Métaux de transition ■ Gaz nobles

1 : synthétique
2 : solide
3 : synthétique



LANTHANIDES

57 138.91 La LANTHANE	58 140.12 Ce CÉRIUM	59 140.91 Pr PRASÉODYME	60 144.24 Nd NÉODYME	61 (145) Pm PROMÉTHIUM	62 150.36 Sm SAMARIUM	63 151.96 Eu EUROPYUM	64 157.25 Gd GADOLINIUM	65 158.93 Tb TERBIUM	66 162.50 Dy DYSPROSIUM	67 164.93 Ho HOLMIUM	68 167.26 Er ERBIUM	69 168.93 Tm THULIUM	70 173.04 Yb YTTÉRIUM	71 174.97 Lu LUTÉTIUM
------------------------------------	----------------------------------	--------------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------------	------------------------------------	------------------------------------	--------------------------------------	-----------------------------------	--------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	-----------------------------------	------------------------------------	------------------------------------

ACTINIDES

89 (227) Ac ACTINIUM	90 232.04 Th THORIUM	91 231.04 Pa PROTACTINIUM	92 238.03 U URANIUM	93 (237) Np NEPTUNIUM	94 (244) Pu PLUTONIUM	95 (243) Am AMÉRICIUM	96 (247) Cm CURIUM	97 (247) Bk BERKÉLIUM	98 (251) Cf CALIFORNIUM	99 (252) Es EINSTEINIUM	100 (257) Fm FERMIUM	101 (258) Md MENDELÉVIUM	102 (259) No NOBÉLIUM	103 (262) Lr LAWRENCIUM
-----------------------------------	-----------------------------------	--	----------------------------------	------------------------------------	------------------------------------	------------------------------------	---------------------------------	------------------------------------	--------------------------------------	--------------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------------	------------------------------------	--------------------------------------

(1) Pure Appl. Chem., 73, No. 4, 667-683 (2001)
 La masse atomique relative est donnée avec cinq chiffres significatifs. Pour les éléments qui n'ont pas de nucléides stables, la valeur entre parenthèses indique le nombre de masse de l'isotope de l'élément ayant la durée de vie la plus grande.
 Toutefois, pour les trois éléments Th, Pa et U qui ont une composition isotopique terrestre connue, une masse atomique est indiquée.

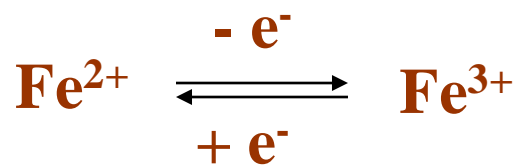
EXPLORATION DU

METABOLISME DU FER

Ferritine
Transferrine
CTF
rsTF
Hepcidine?

IRM
Histologie :
coloration de Perls,
sidéroblastes, ME

Vérifier le statut
inflammatoire



Indispensable à toute forme de vie... Hémoprotéines et protéines à centre Fe-S

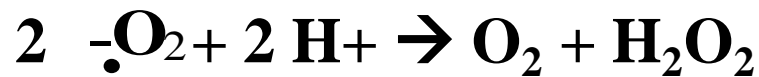
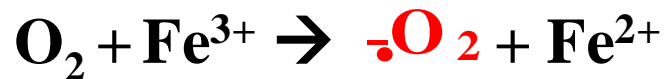
- Transport d'oxygène
- Réactions de transfert d'électrons
- Respiration cellulaire
- Synthèse ADN, ARN, protéines

Cofacteur des nombreuses enzymes:

- Oxydases, Catalases
- Péroxydases, Cytochromes
- Ribonucléotide réductases
- Aconitases, NO synthétases

...Éventuellement Nocif

Catalyse la production de formes radicalaires de l'oxygène FRO

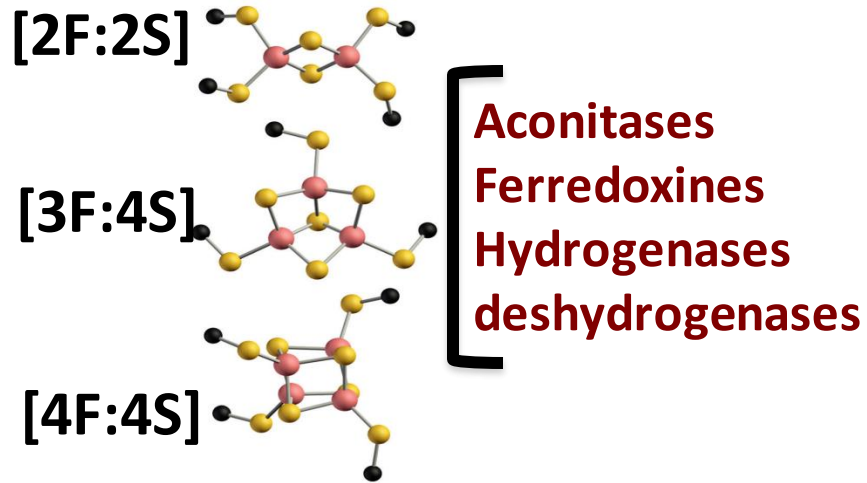


- Cassures de l'ADN
- Inactivation des enzymes
- Peroxydation lipidique

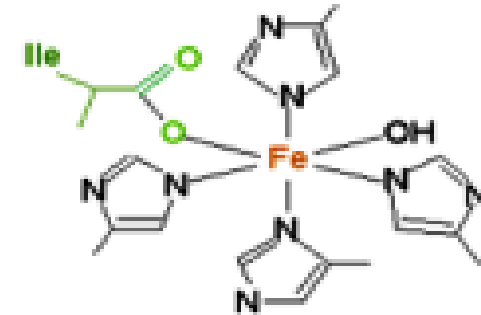
Le FER, pour quoi FAIRE?

- Réactions métaboliques oxydatives:

Centres fer/soufre

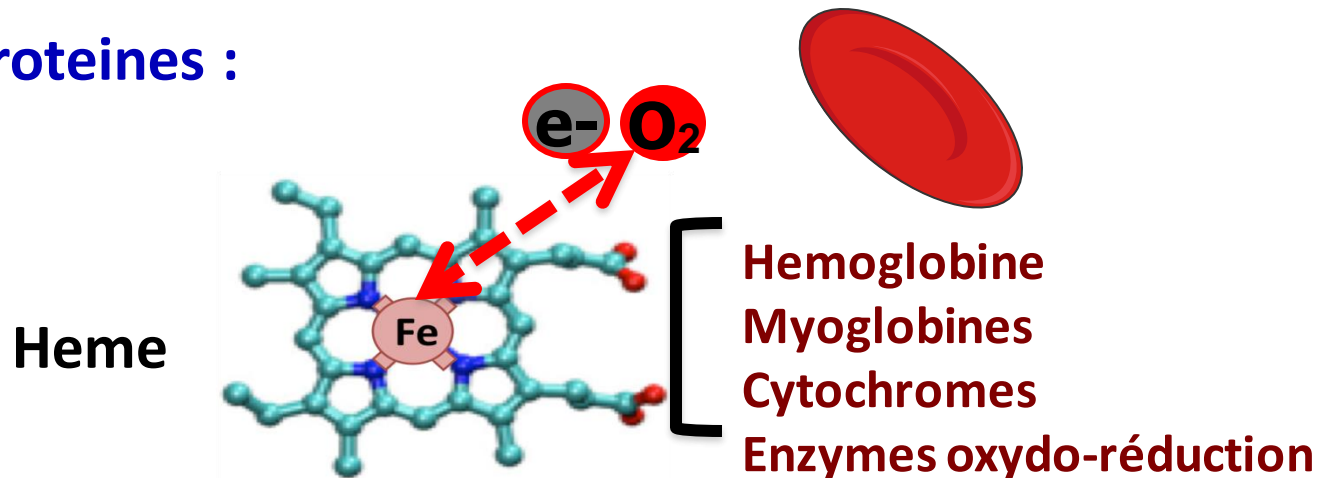


Fer cofacteur

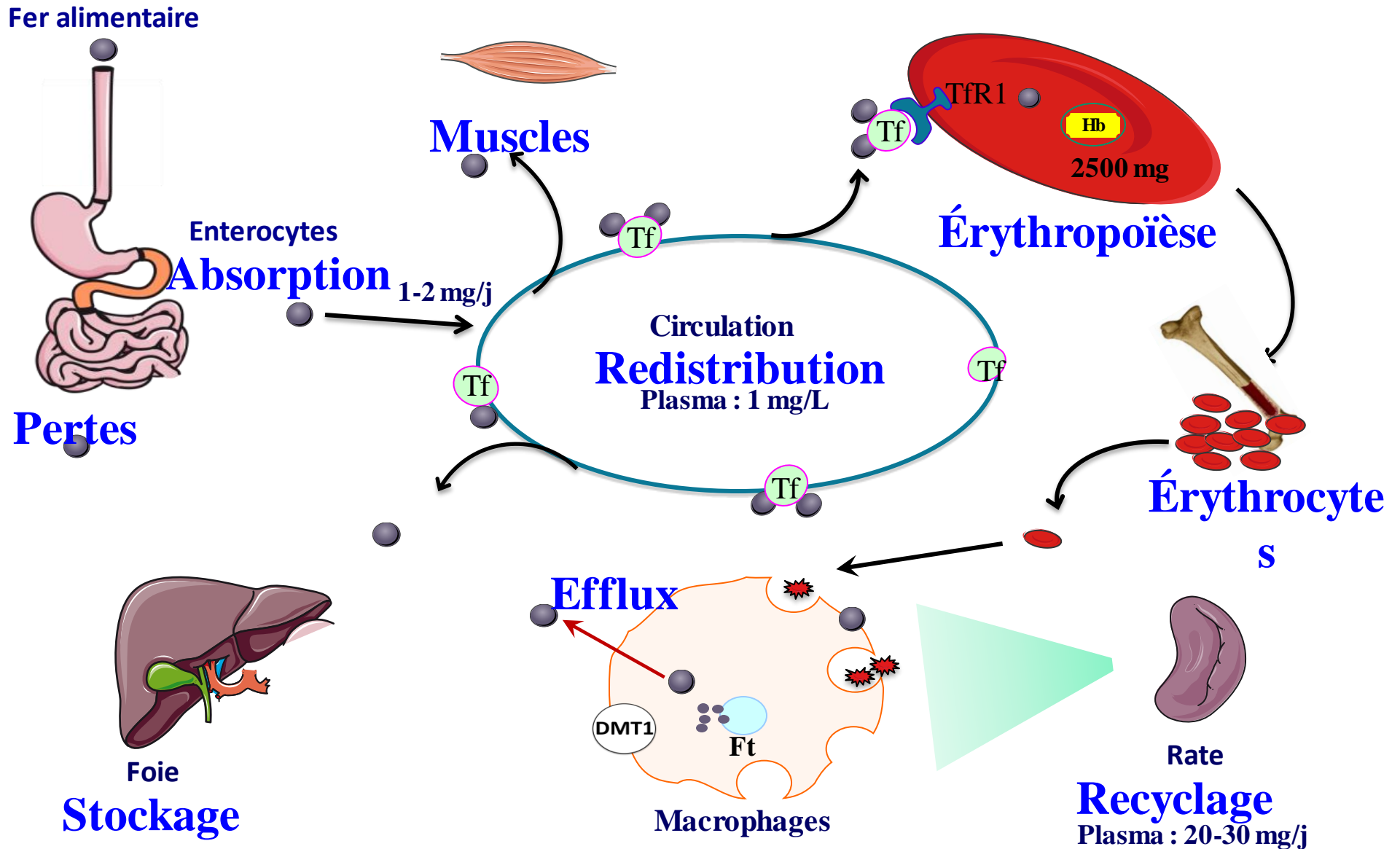


Lipoxygenase
Phosphatase acide
Ribonucléotide réductase

- Hemoprotéines :

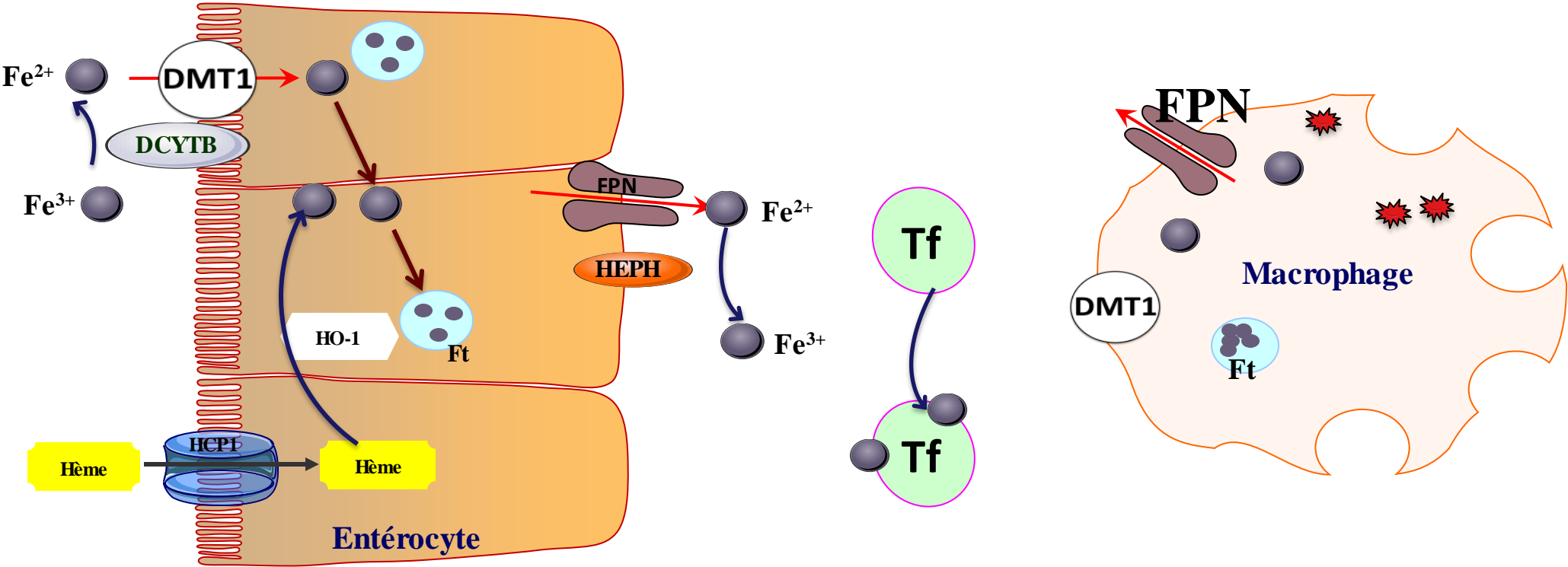


Homéostasie du fer chez les mammifères (3)



Principaux acteurs du métabolisme du fer

Protéines de transport



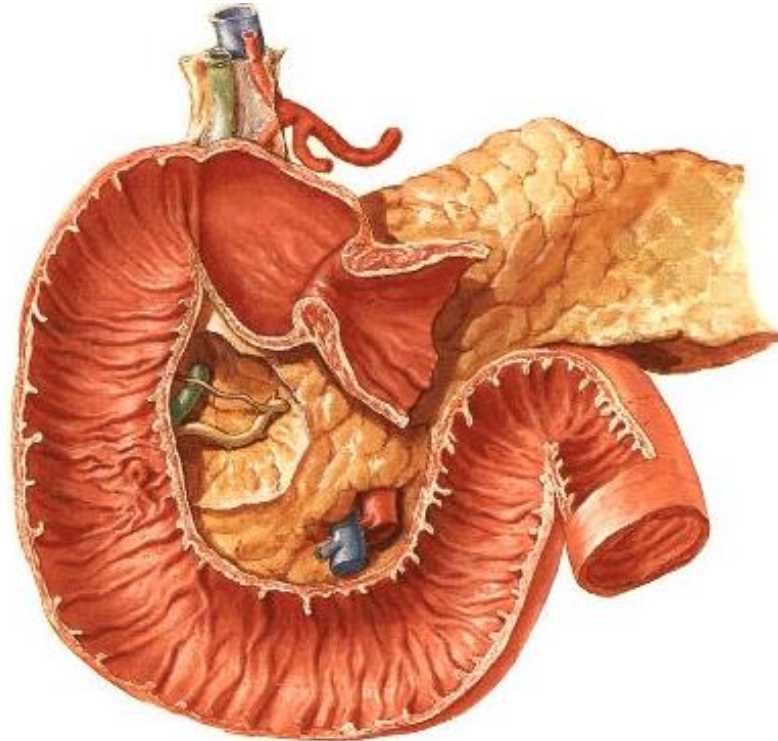
- DMT1 *divalent metal transporter 1*
- FPN *ferroportine*
- Tf *transferrine*
- Ft *ferritine*

Absorption intestinale du fer

Fer héminique Fe^{++} , ferreux, réduit: 10% bol alimentaire mais 1/3 du fer absorbé

Fer non-héminique Fe^{+++} , ferrique, oxydé: inorganique 90% apports et 2/3 fer absorbé

D2



Besoins:

Homme et Femme ménopausée: 1mg/j

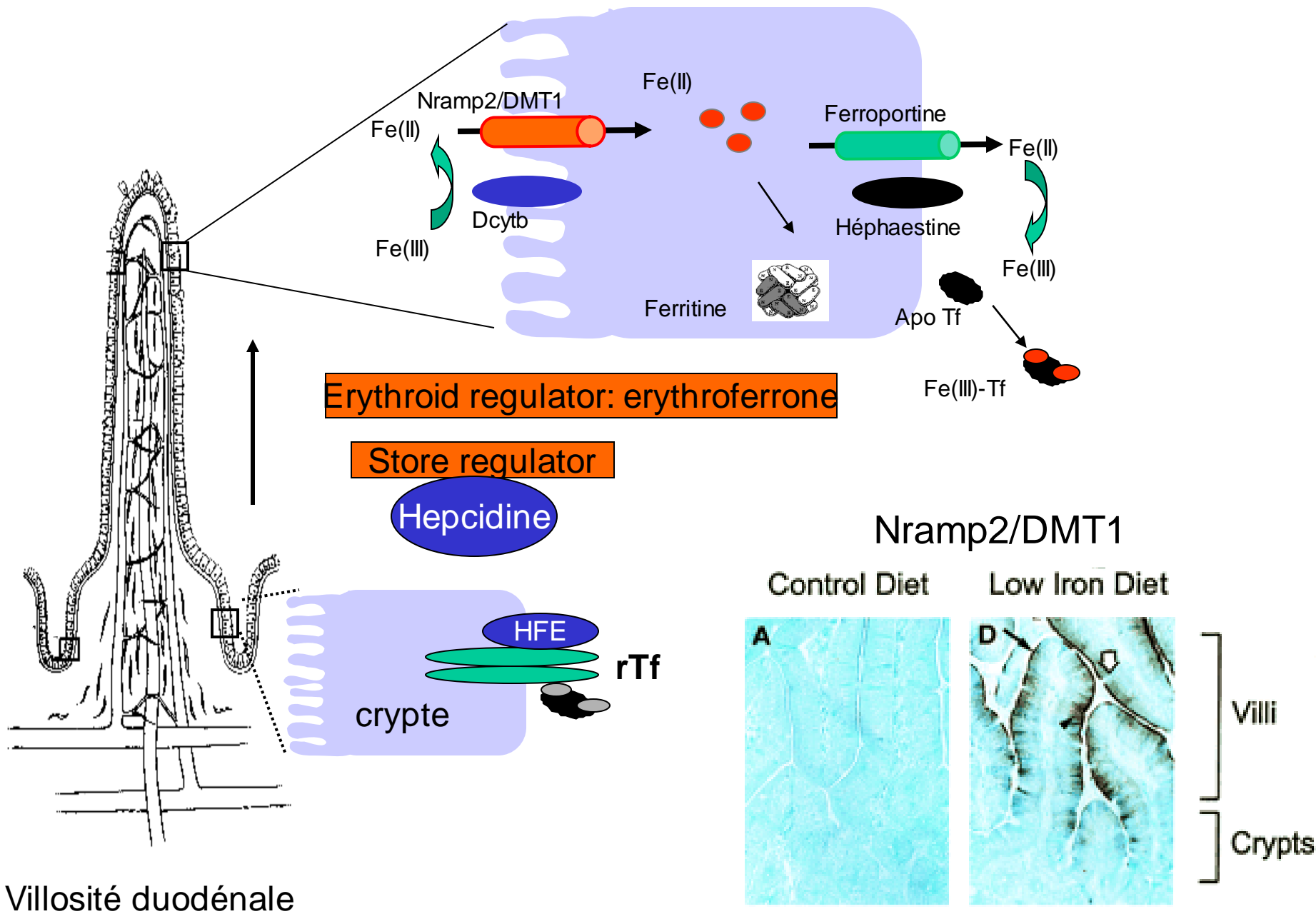
Femme jeune: 2mg/j; enceinte: 3mg/j

Apports: 10 à 15mg/j

viandes >> légumes

Ac ascorbique++

Régulation de l'absorption intestinale du fer



DMT1 (Nramp2)

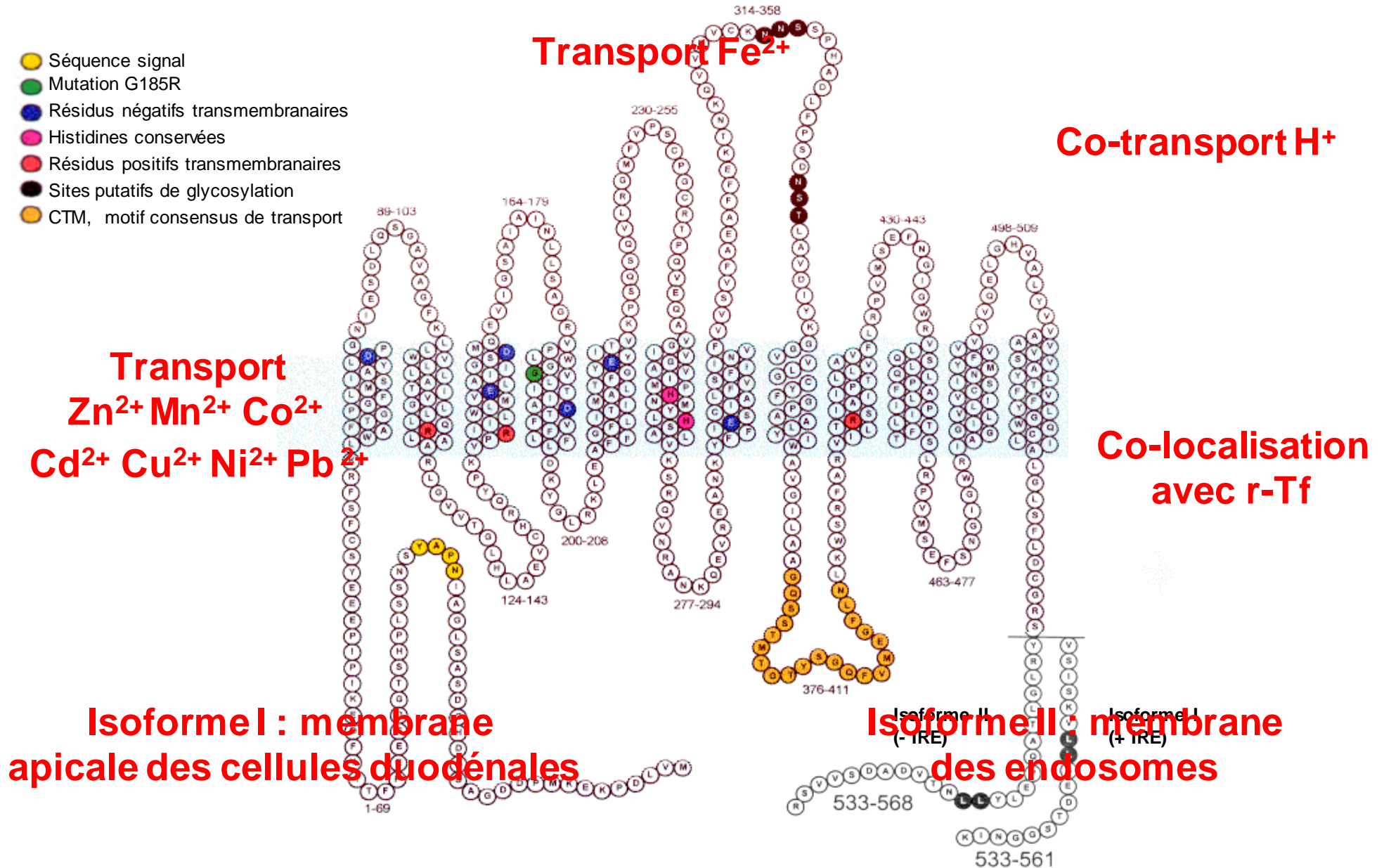
Acquisition et trafic intracellulaire du fer

**Transport du fer à travers
la membrane apicale
des cellules duodénales**

**Transport du fer
de l'endosome
vers le cytoplasme**

Structure et fonction de la protéine DMT1

- Séquence signal
- Mutation G185R
- Résidus négatifs transmembranaires
- Histidines conservées
- Résidus positifs transmembranaires
- Sites putatifs de glycosylation
- CTM, motif consensus de transport



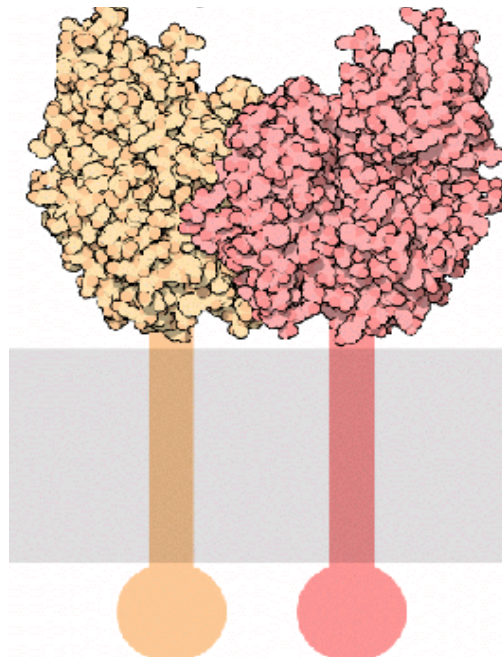
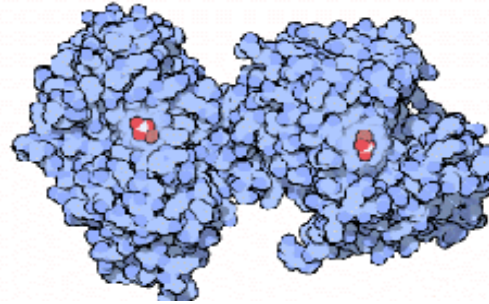
Transport sérique du fer : le système transferrine / récepteur à la transferrine

Transferrine (3q21)

Glycoprotéine avec deux sites

de fixation de Fe^{3+}

Transport de fer dans le plasma



Récepteur à la transferrine I (3q29)

Glycoprotéine dimérique transmembranaire

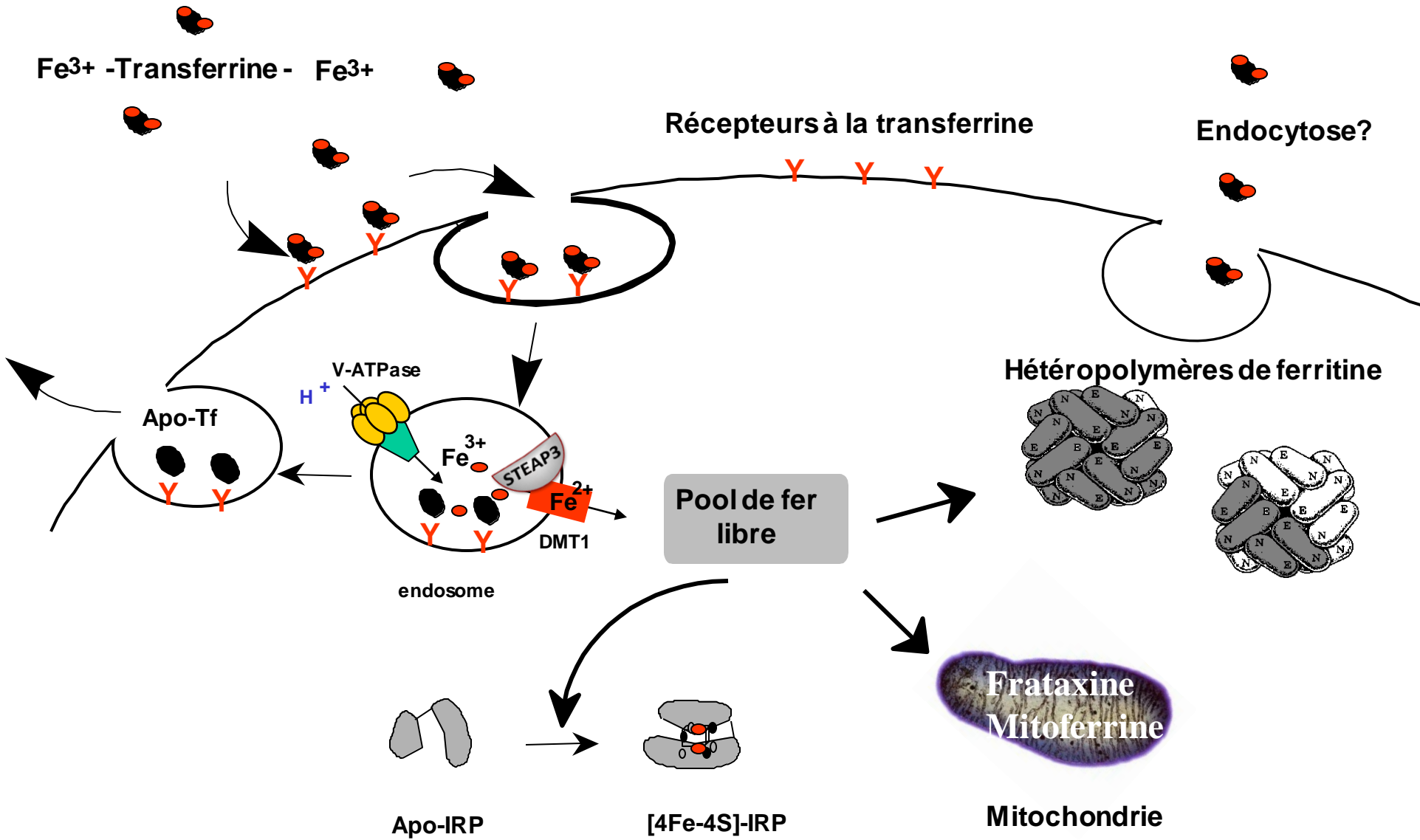
avec 2 sites de fixation de Tf

Récepteur à la transferrine II (7q22)

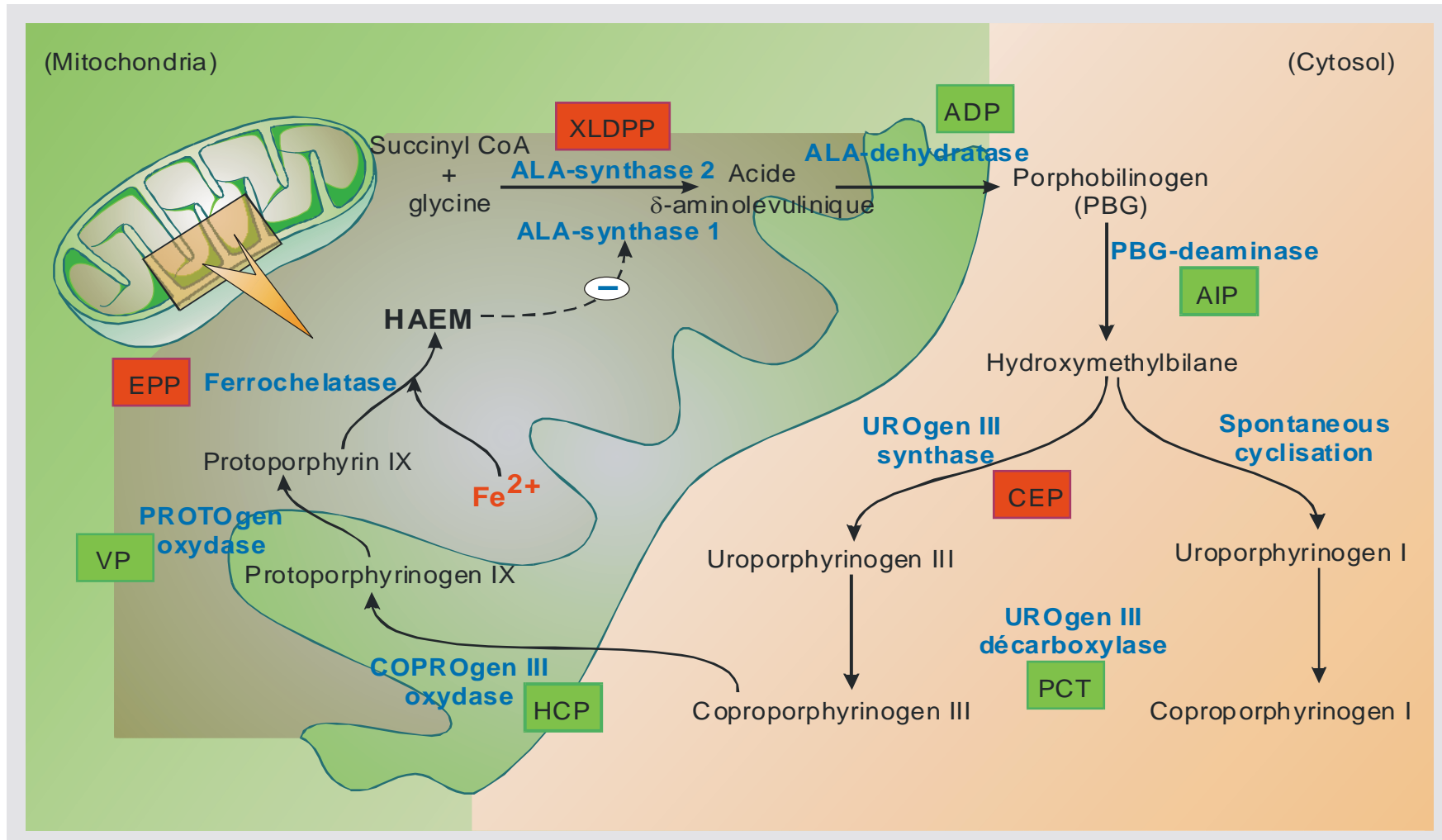
66% d'homologie

Expression majoritairement hépatique

Capture, transport et stockage du fer dans la cellule



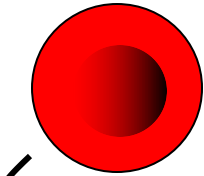
BIOSYNTHESE DE L'HEME



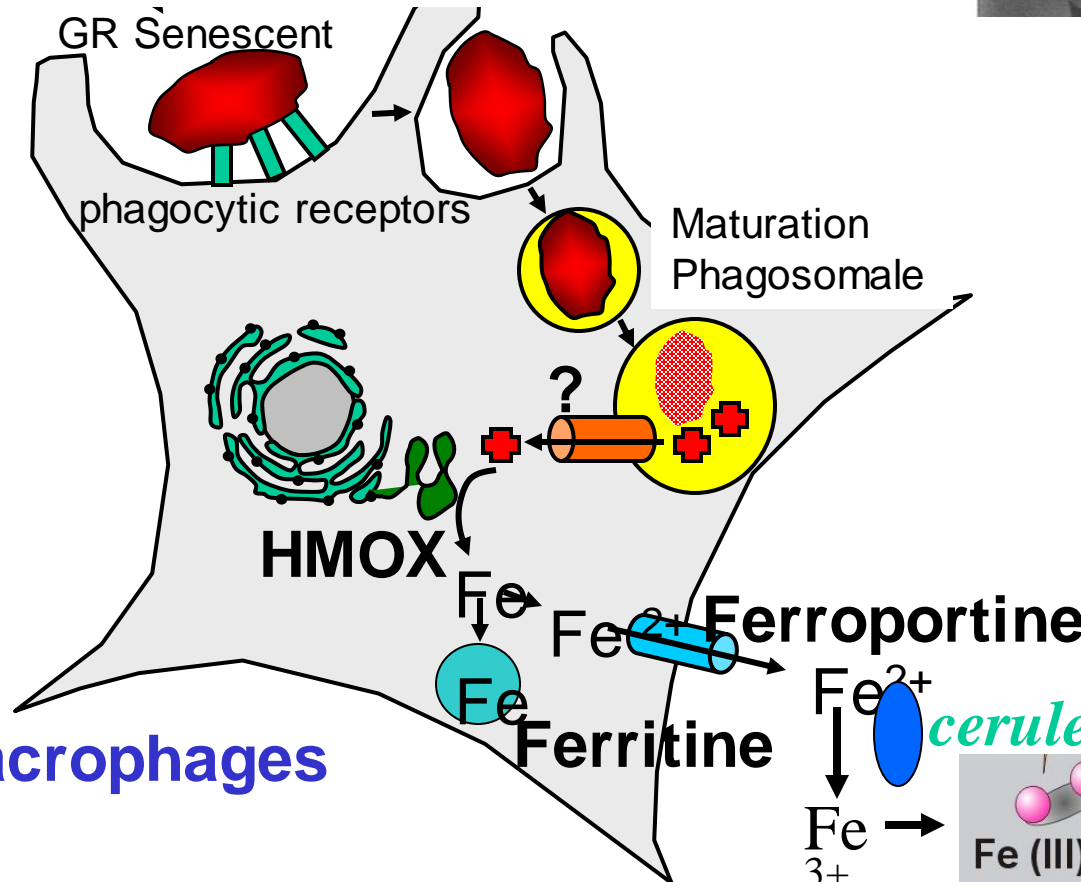
- ❖ Antigènes de sénescence
- ❖ Oxydation lipides membran.

La sénescence des GRs

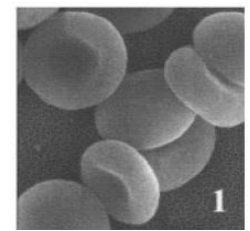
110-120 JOURS



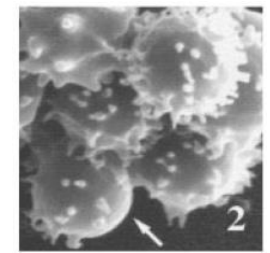
Erythrophagocytose



Macrophages



Erytose



>90% du fer de l'organisme recyclé par erythrophagocytose

5 million GRsenescent /sec

Chaque GR contient 1.2 billion hemes

$[5 \times 10^6] \times [1.2 \times 10^9]$ heme/sec

Hème

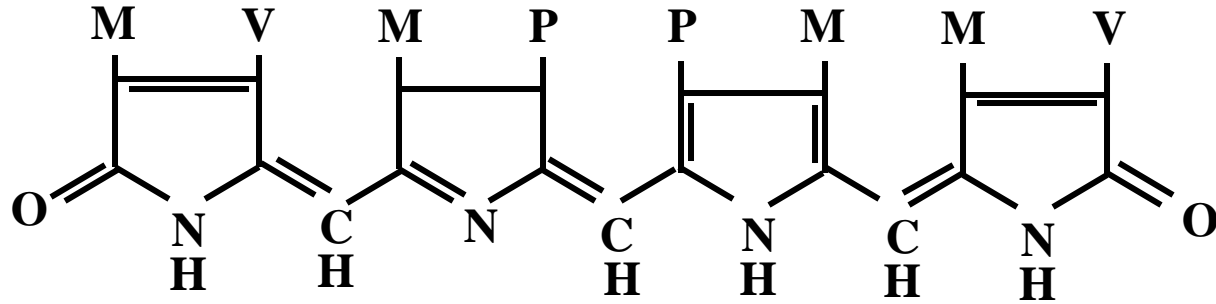
Hème Oxygénase
(HO)

NADPH + H⁺
O₂

Cytochrome P450 réductase
H₂O + NADP

Fe²⁺

Biliverdine



+

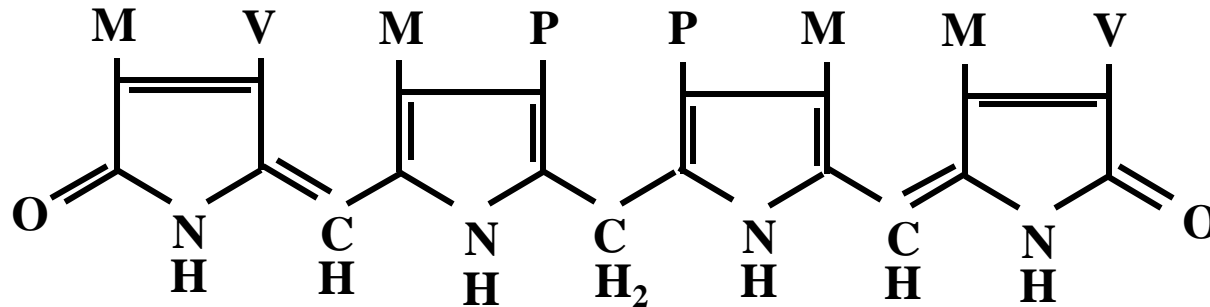
CO

Biliverdine réductase A
(BVRA)

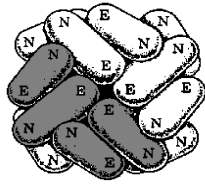
NADPH + H⁺

NADP⁺

Bilirubine



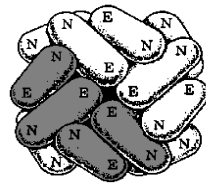
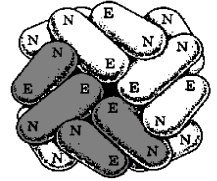
Stockage du fer : ferritine



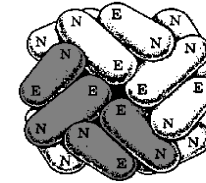
coquille protéique : hétéropolymère de 24 su (H et L)
noyau ferrique : jusqu'à 4500 atomes de fer par molécule

hépatocytes : fer absorbé au niveau duodénal

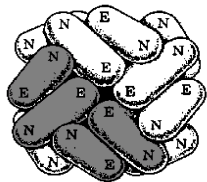
**macrophages de la rate, du foie, de la moelle osseuse :
fer recyclé héminique**



H (11q23)



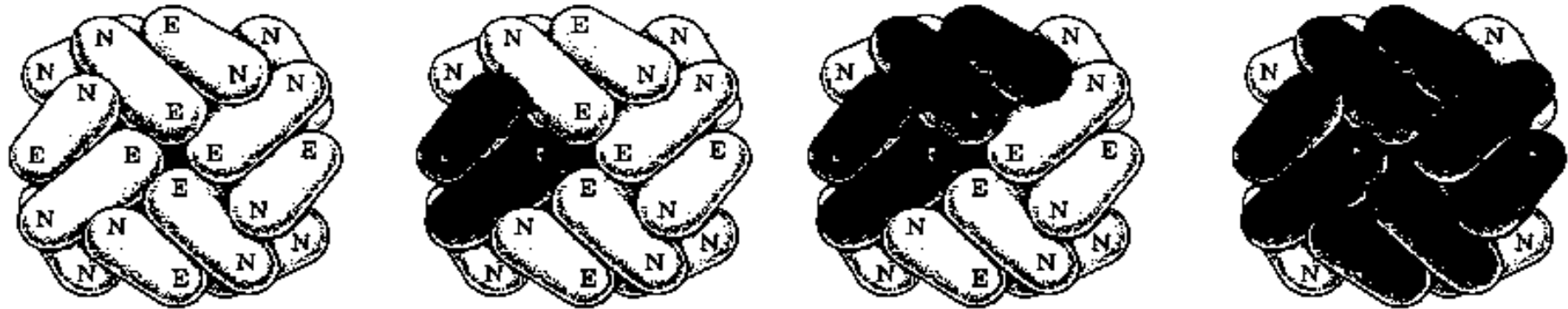
L (19q13)



ferritine mitochondriale (5q23.1)

Structure des isoferritines

○ sous-unité L
● sous-unité H



Distribution tissu-spécifique

Foie

Rate

Coeur

Erythroblastes

Cellules cancéreuses

Structure et fonction de la ferritine

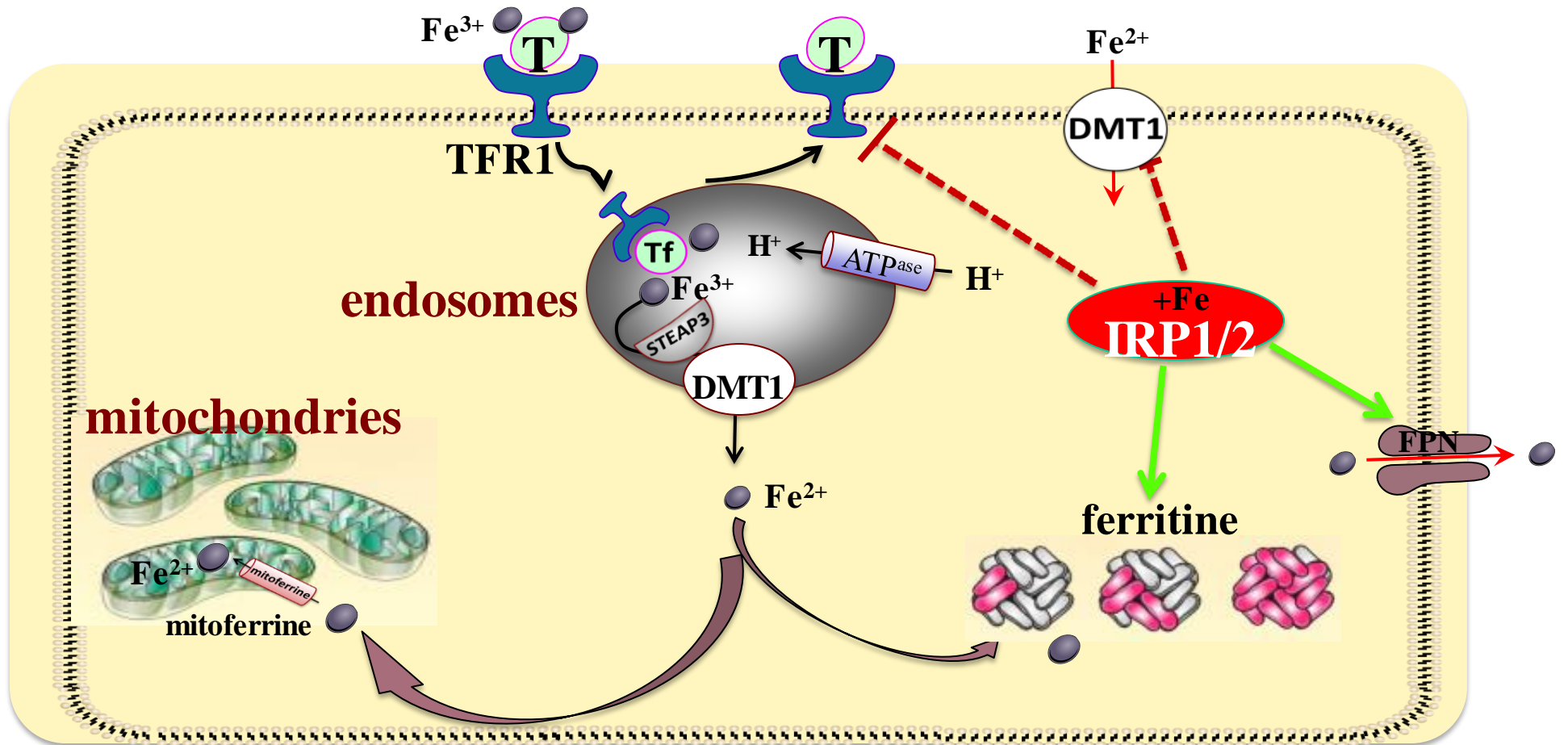
- **La sous-unité H ferritine :**
 - **Activité ferroxidase - Catalyse $\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$**
 - **Contrôle le pool de fer libre et joue un rôle dans la défense contre le stress oxydatif**
- **La sous-unité L ferritine** facilite la formation du noyau ferrique à l'intérieur de la molécule de ferritine
- **Pas de redondance fonctionnelle entre les deux sous-unités**
 - ***L'inactivation des deux allèles H ferritine chez la souris (HFt -/-) est létale entre 3.5 et 9.5 jours de développement embryonnaire***

La ferritine sérique

- **Valeurs normales:** 20 à 250 µg/l
- **Propriétés:** Contient peu de fer
Partiellement glycosylée
Composée principalement de sous-unité L
- **Les causes d'élévation de la ferritine sérique sont multiples:**
Surcharge en fer génétique ou secondaire
Etats inflammatoires et infectieux
Syndrome cataracte-hyperferritinémie
Autres: cancer.....

Régulateurs intracellulaires

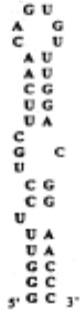
Système IRE/IRP



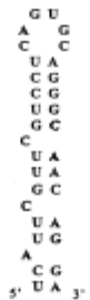
T : transferrine

TFR1 : *transferrin receptor 1*

Iron responsive element (IRE) Régulation post-transcriptionnelle par le fer



H ferritine

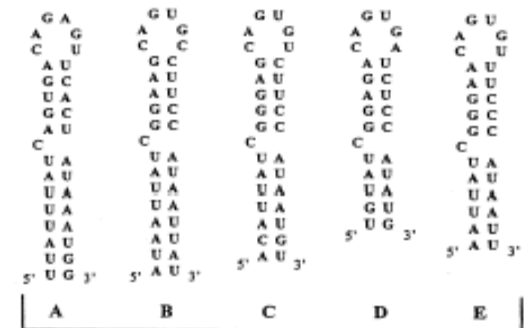


eALA-S

ARNm		Position d'IRE
H ferritine		5'
L ferritine	G U	5'
Ferroportine	A G	5'
Phosphatase acide	C N	5'
eALA-S	N-N	5'
Aconitase	N-N	5'
Hexokinase III	N-N	5'
MRP	C N-N	5'
Uracile ADN phosphotase	N-N	5'
r-Tf	N-N	3'
DMT1	N-N	3'
Aminopeptidase A	N-N	3'
K-Cl co-transporteur	N-N	3'

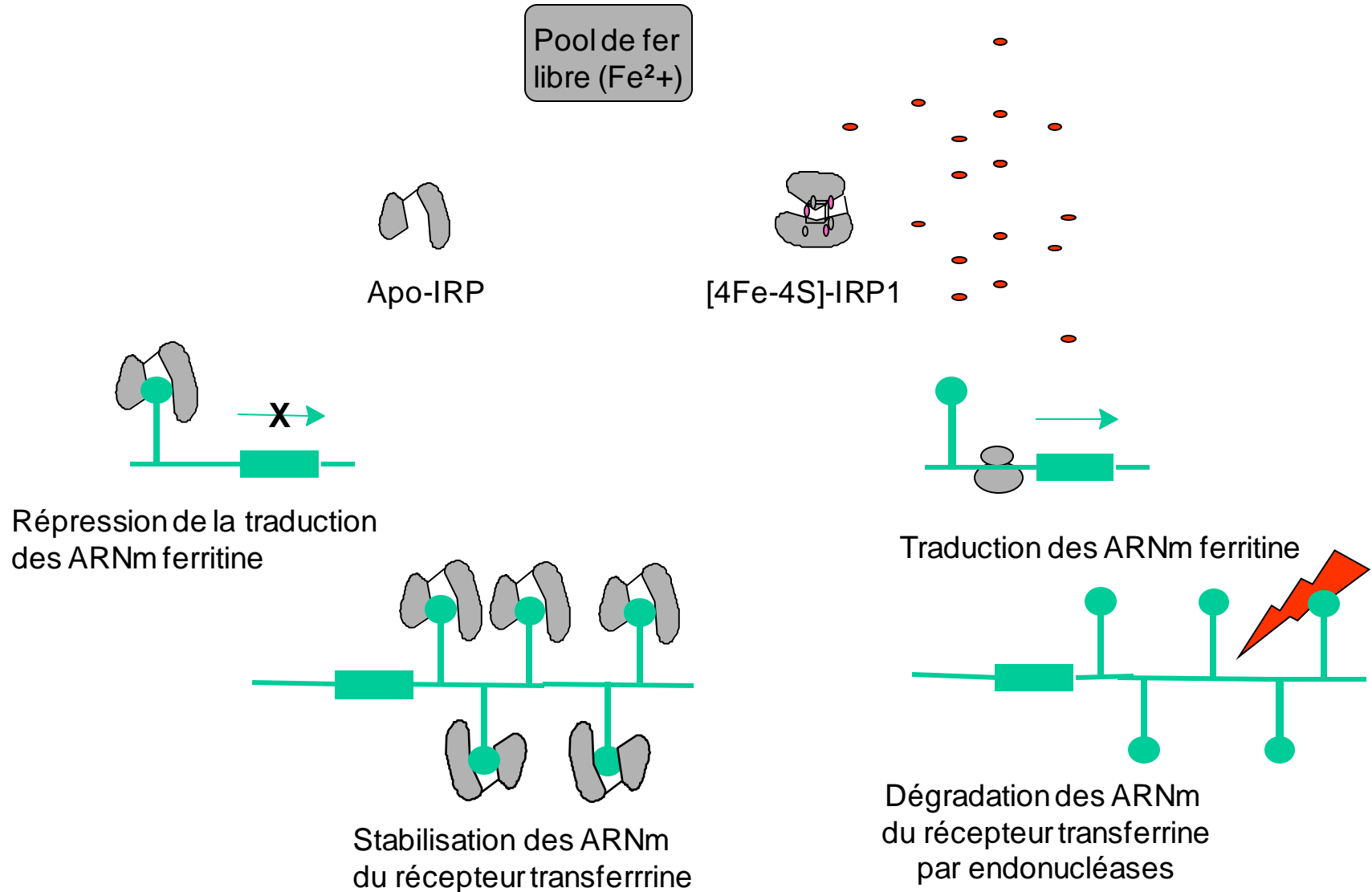


DMT1

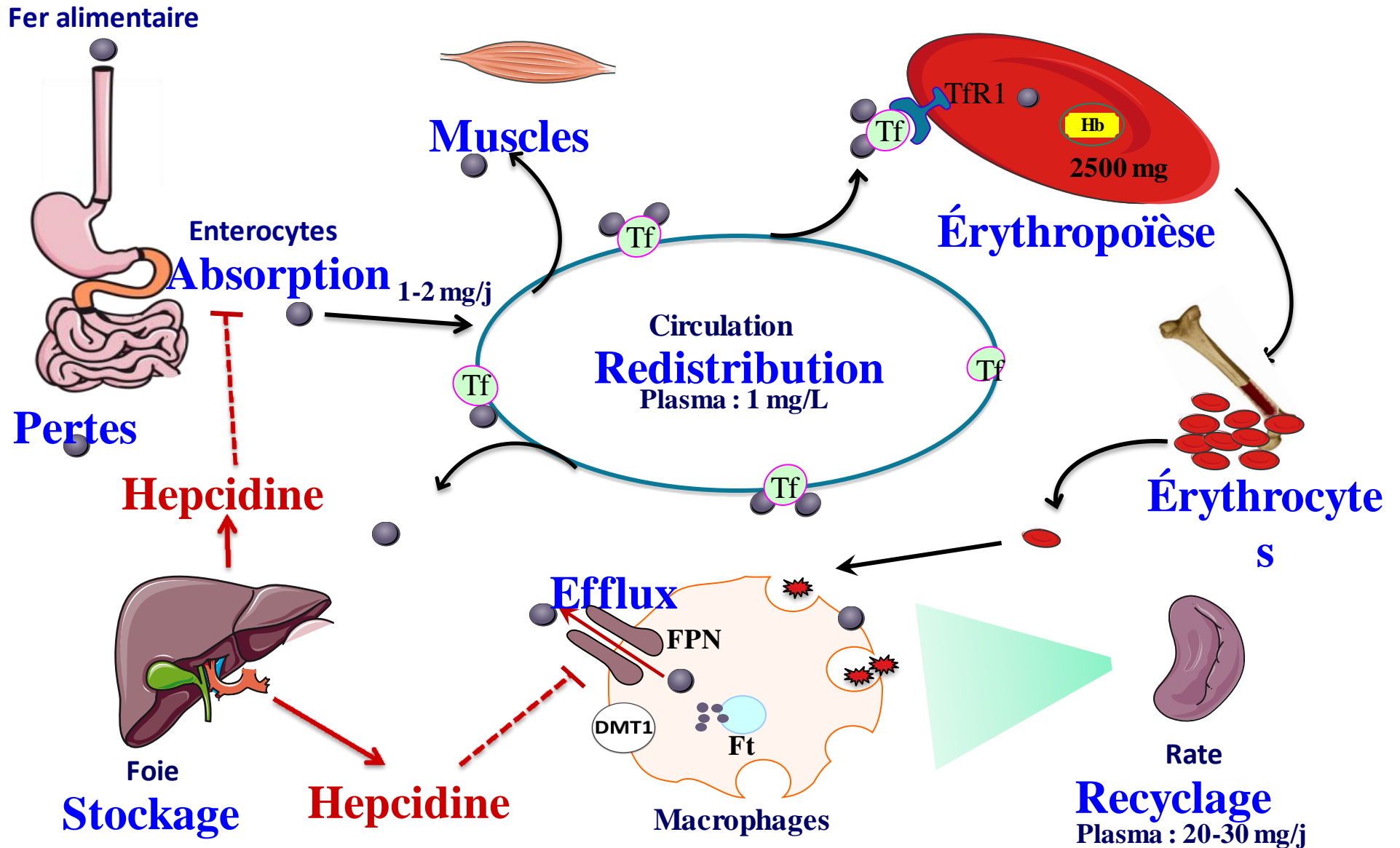


r-Tf

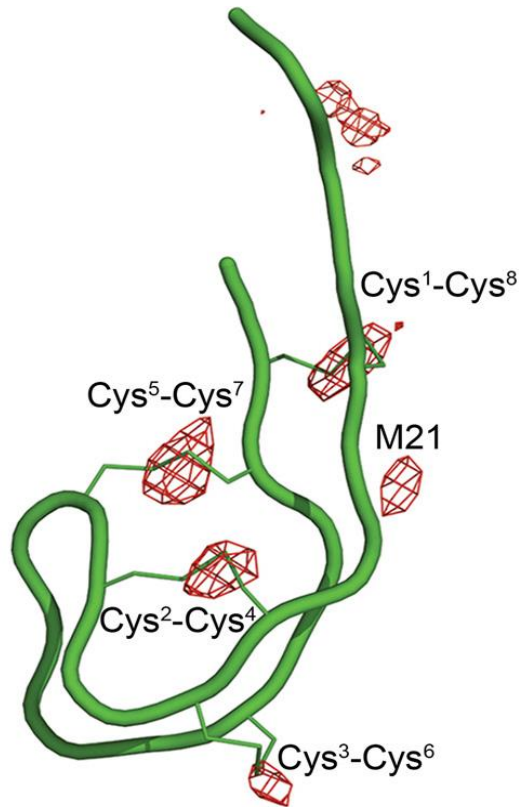
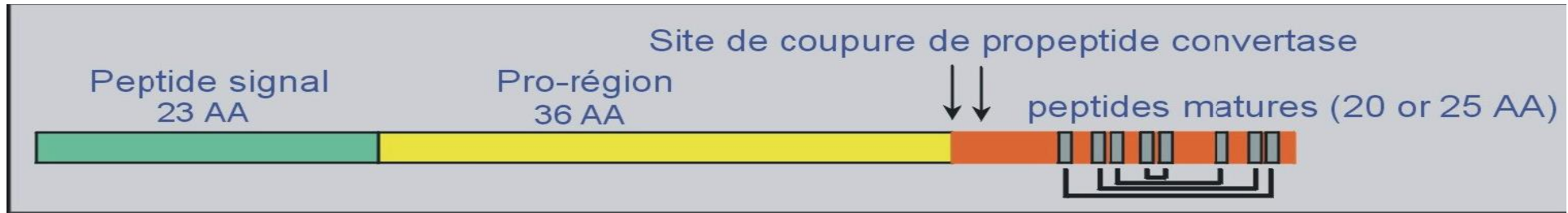
Interaction IRE/IRP et conséquences fonctionnelles



Régulateur Systémique (Hepcidine: hormone hyposidérémiante)



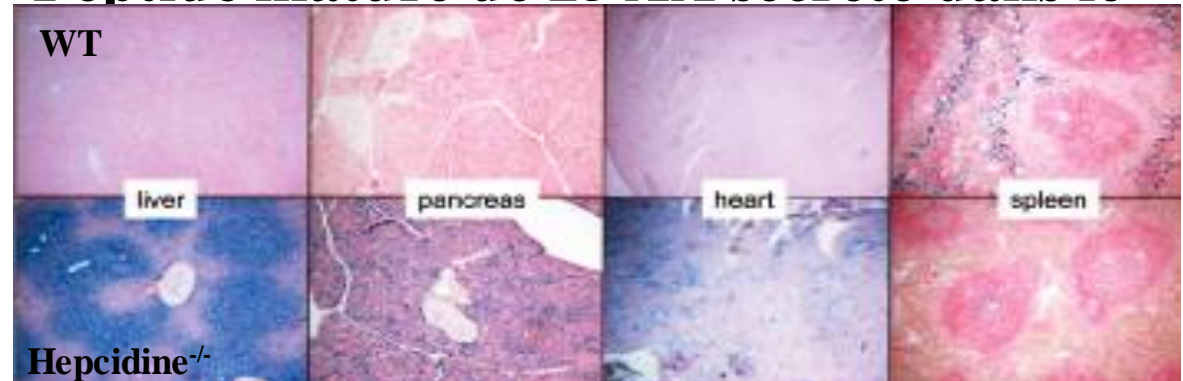
Hepcidine, régulateur central de l'homéostasie du fer



Découverte en 2001: G. Nicolas et al, PNAS
Synthétisée par le foie

Pré-pro-forme de 85 AA

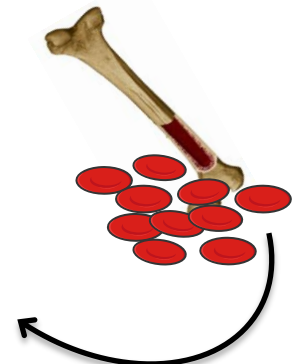
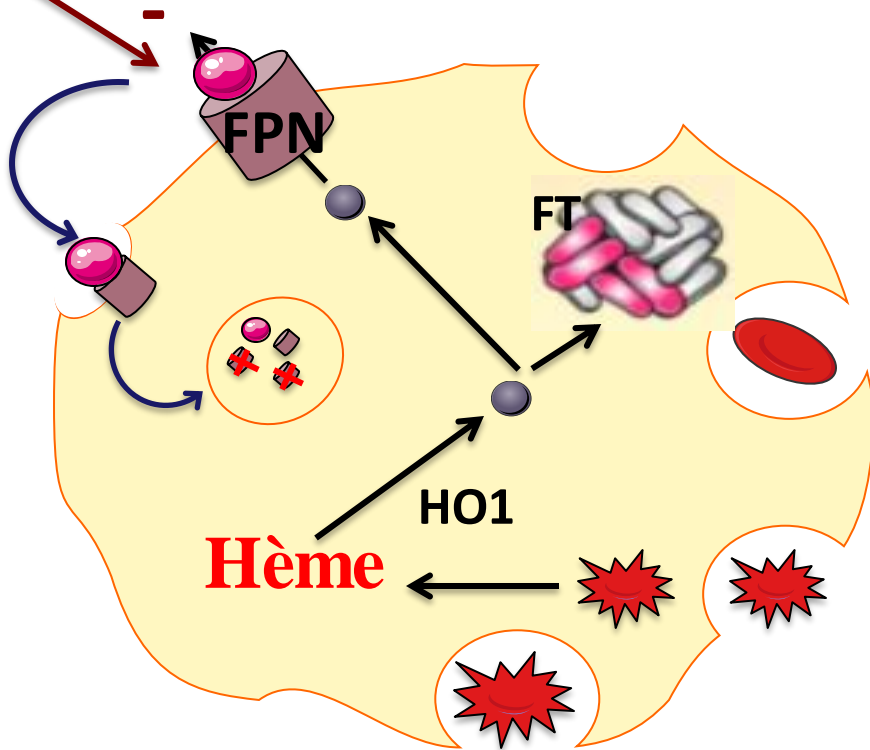
Peptide mature de 25 AA sécrété dans le



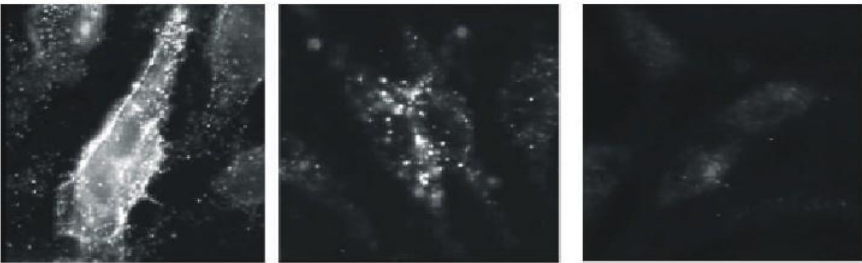
Mode d'action de l'hepcidine

1- Inhibition du recyclage du fer hémérique par les macrophages Internalisation de la ferroportine (FPN)

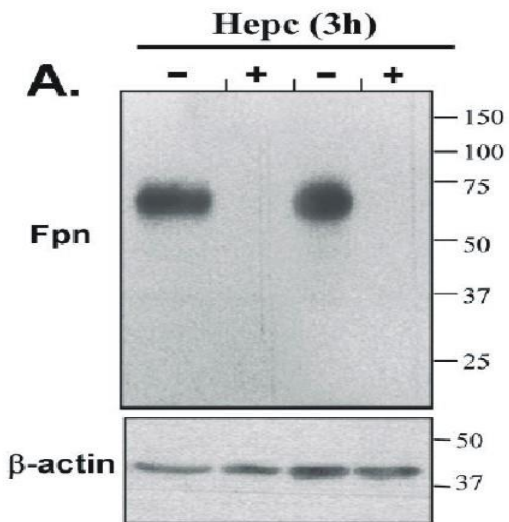
hepcidine



Sénescence des GRs

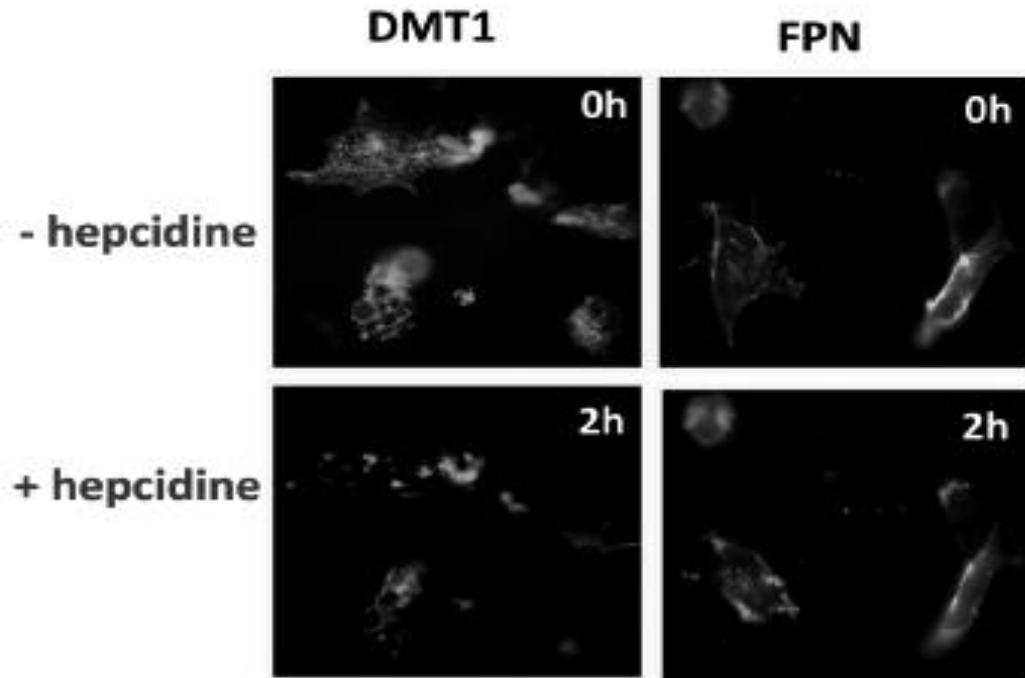


Delaby et al. Blood, 2005



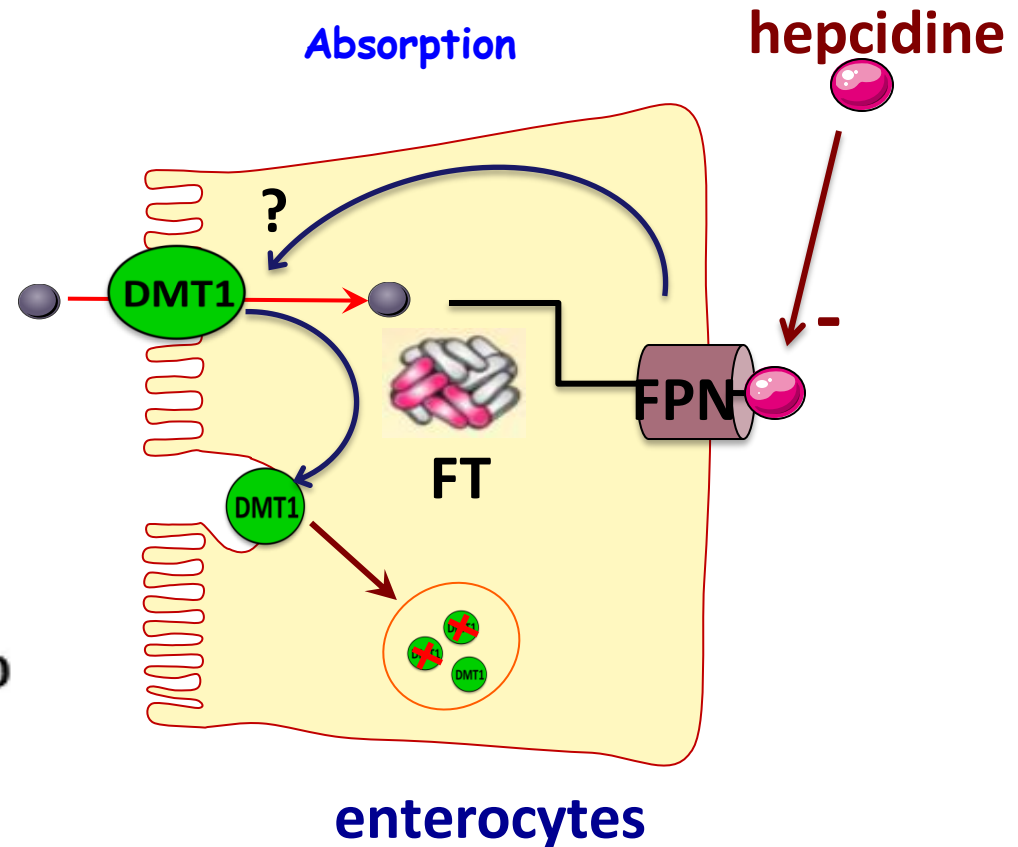
Mode d'action de l'hepcidine

2- Inhibition de l'absorption intestinale par interaction avec la ferroportine (FPN) et internalisation du cotransporteur DMT1 (divalent metal transporter1, Nramp2)



Lagnel et al, Gastroenterology, 2010

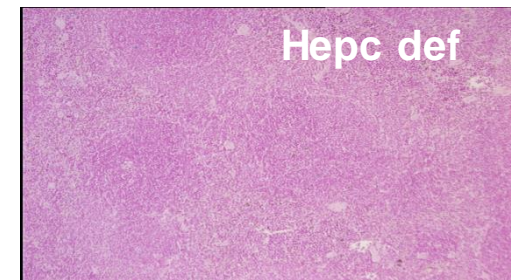
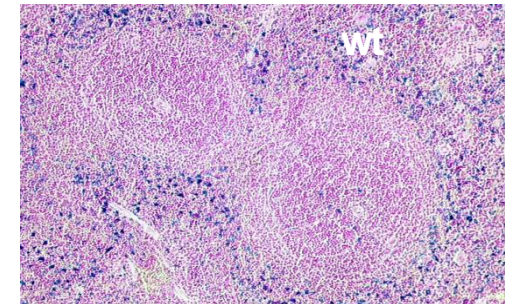
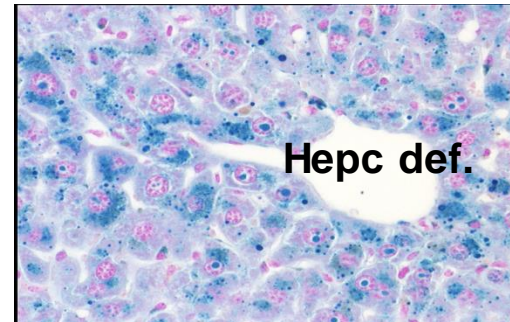
Cellules CACO2 transfectées par DMT1 ou FPN



(Gaël Nicolas, Sophie Vaulont, Axel Kahn, Institut Cochin)



Souris déficitaires en hepcidine: Un modèle de surcharge en fer



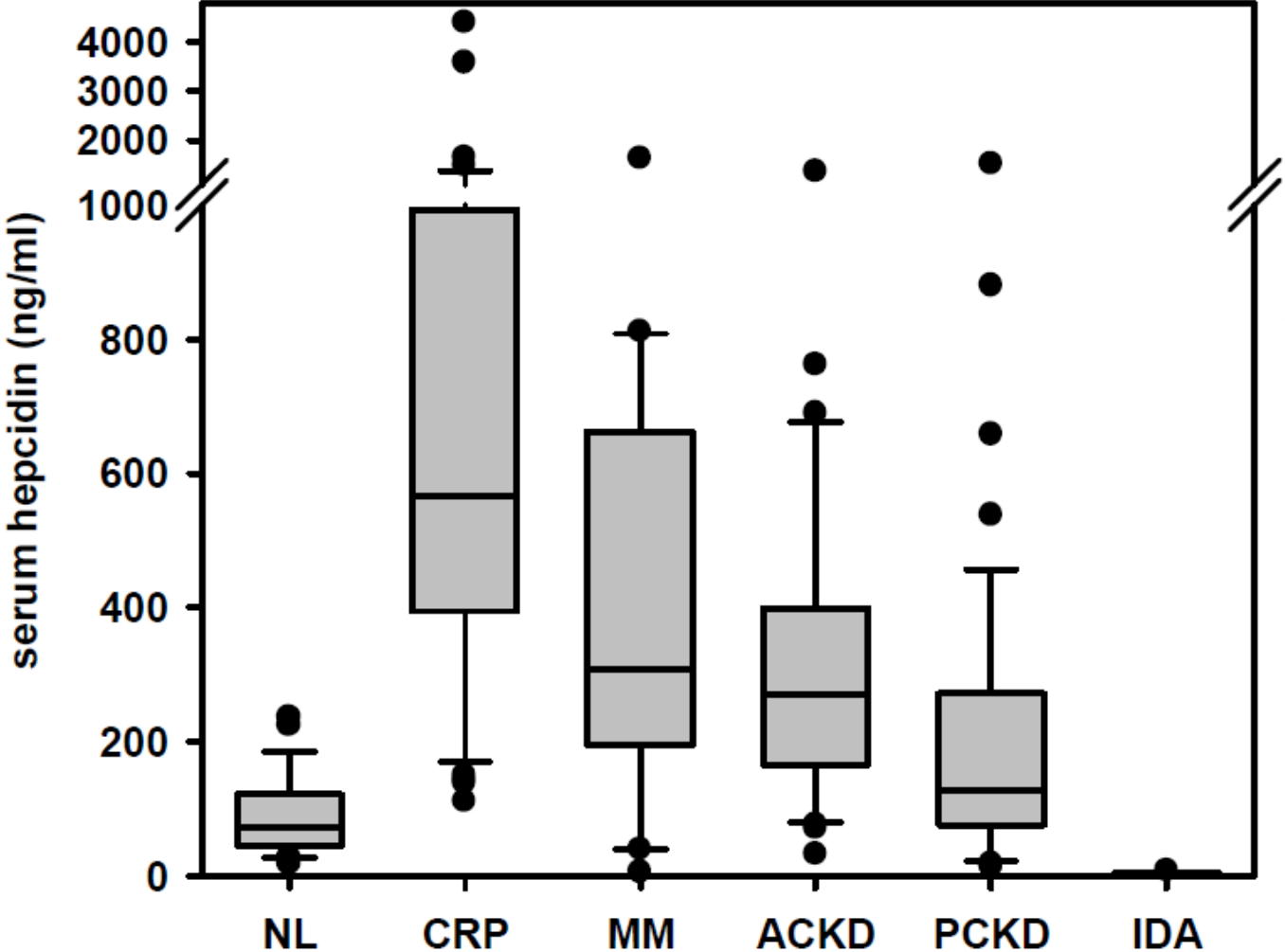
Surexpression de l'hepcidine



Anémie microcytaire hypochrome

Dépletion du fer
macrophagique

Dosage d'hepcidine sérique

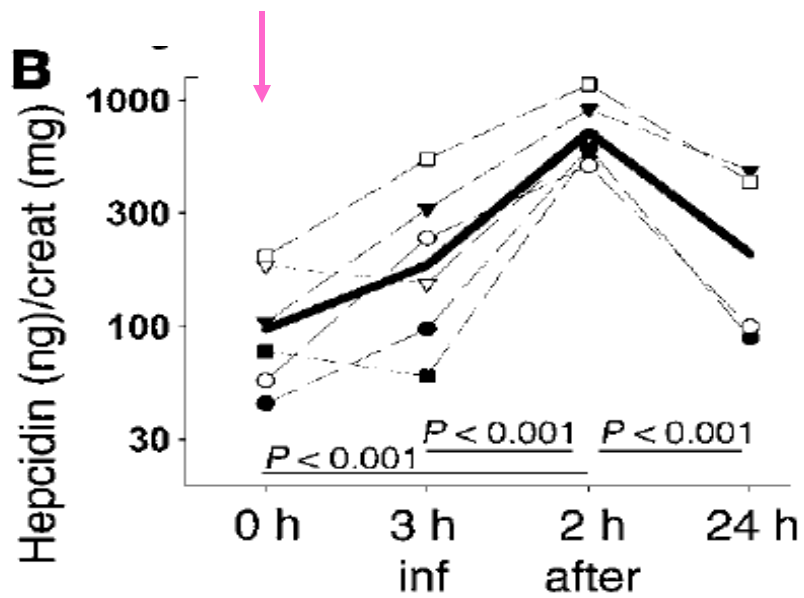


contrôles

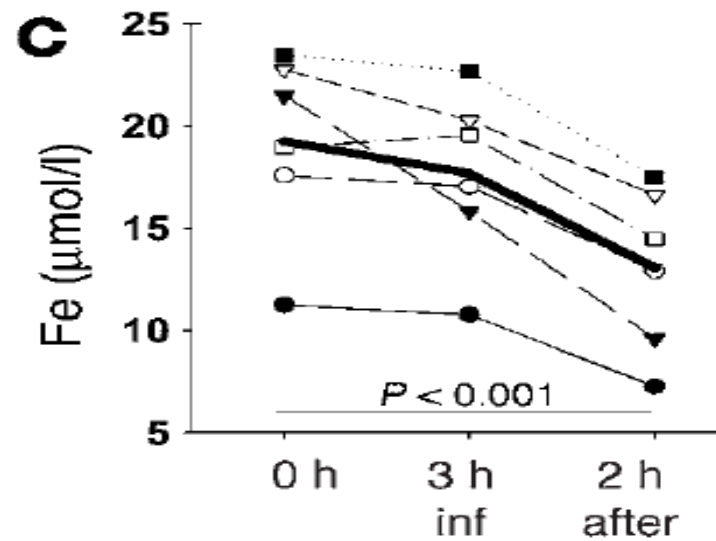
inflammation

Carence en fer

Inflammation aiguë



Excrétion urinaire d'hepcidine



Fer sérique

(Nemeth et al., J. Clin. Invest., 2004)

Régulateur Systémique (Hepcidine)

Hepc

Fe

Anémie microcytaire

Carence en fer

Iron Refractory Anemia IRIDA

Hémochromatose

Déficit en hepcidine
(ou de sa fonction)

Anémie inflammatoire

Augmentation de l'hepcidine
est à l'origine de l'anémie

Hepcidine → Régulateur majeur de l'homéostasie du fer

Dysérythropoïèses

- Répression de l'hepcidine
- Augmentation de l'absorption intestinale du fer et surcharge
« Iron loading anemia »

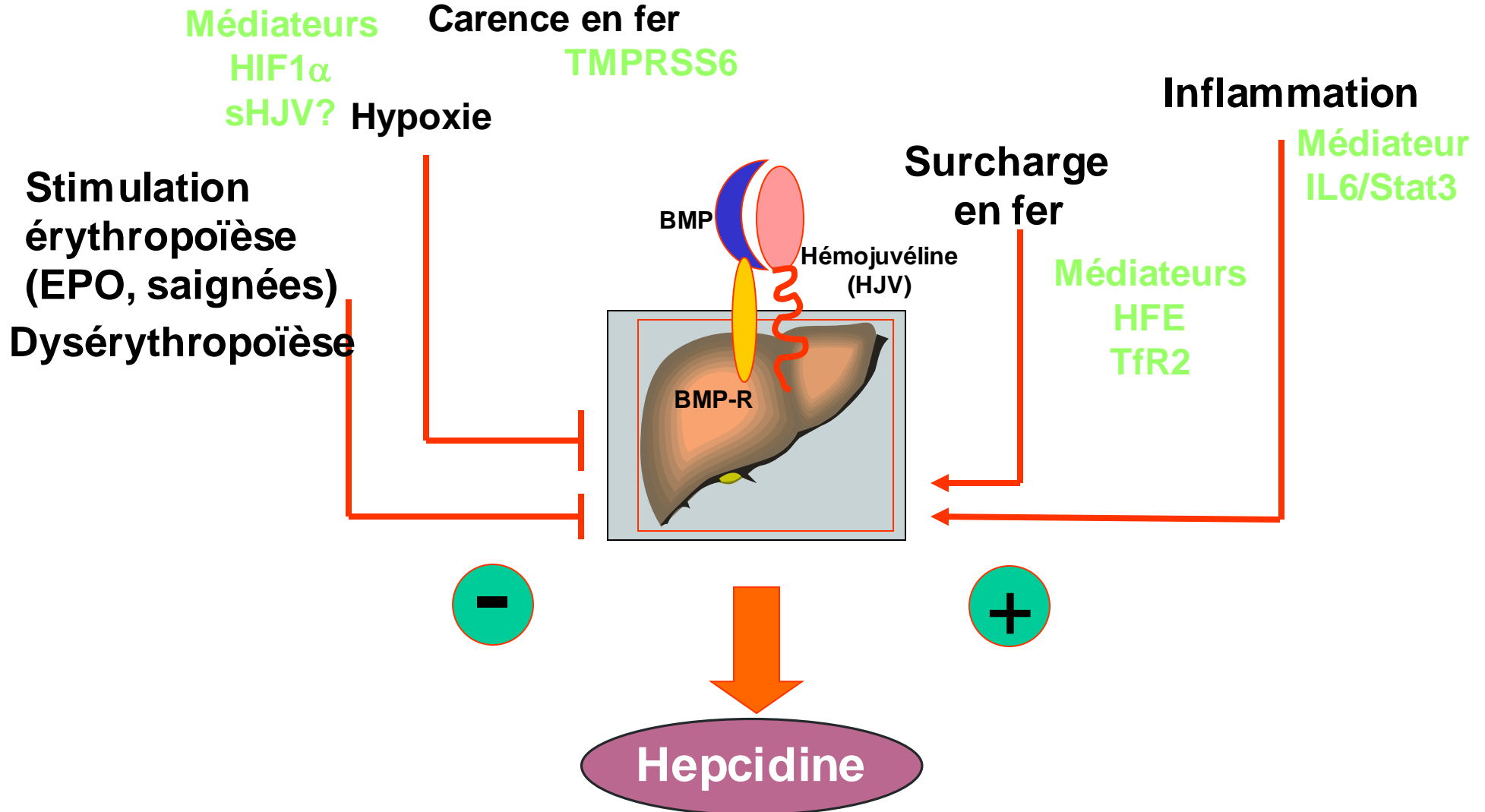
Hémochromatose génétique

- Défaut de régulation de l'hepcidine
- Augmentation de l'absorption intestinale du fer et surcharge

Anémie des états inflammatoires

- Activation de l'hepcidine et rétention du fer dans les macrophages

Régulation de l'expression de l'hepcidine





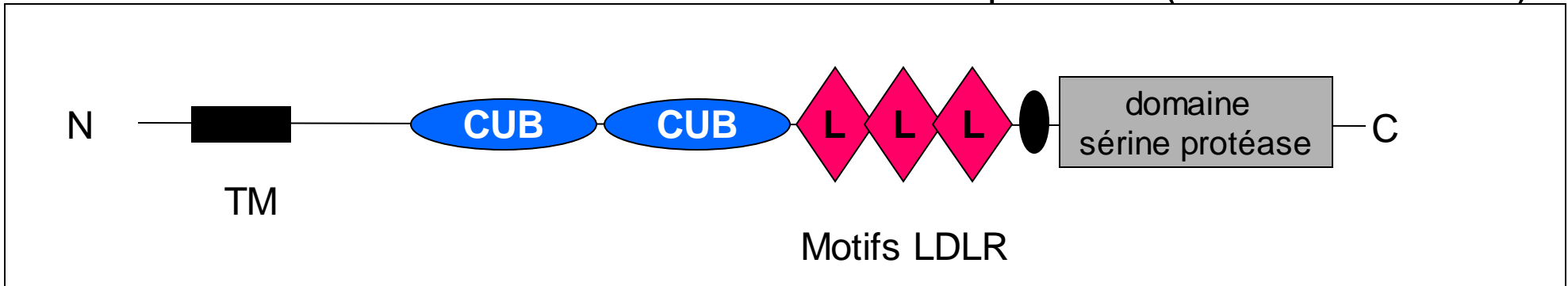
Alopécie du tronc **La souris Mask**

Anémie microcytaire hypochrome, carence en fer

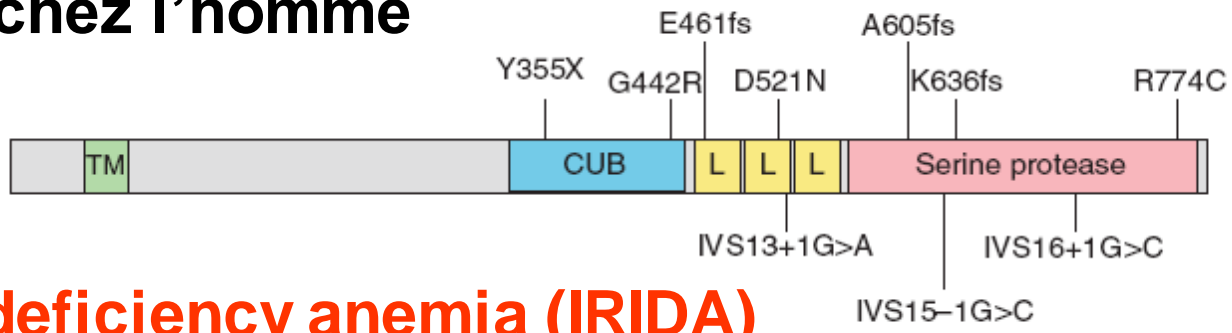
- déficit d'absorption intestinale du fer
- synthèse d'hepcidine anormalement élevée

Du et al., Science 2008

Mutation d'une sérine protéase (TMPRSS6: MTP2)

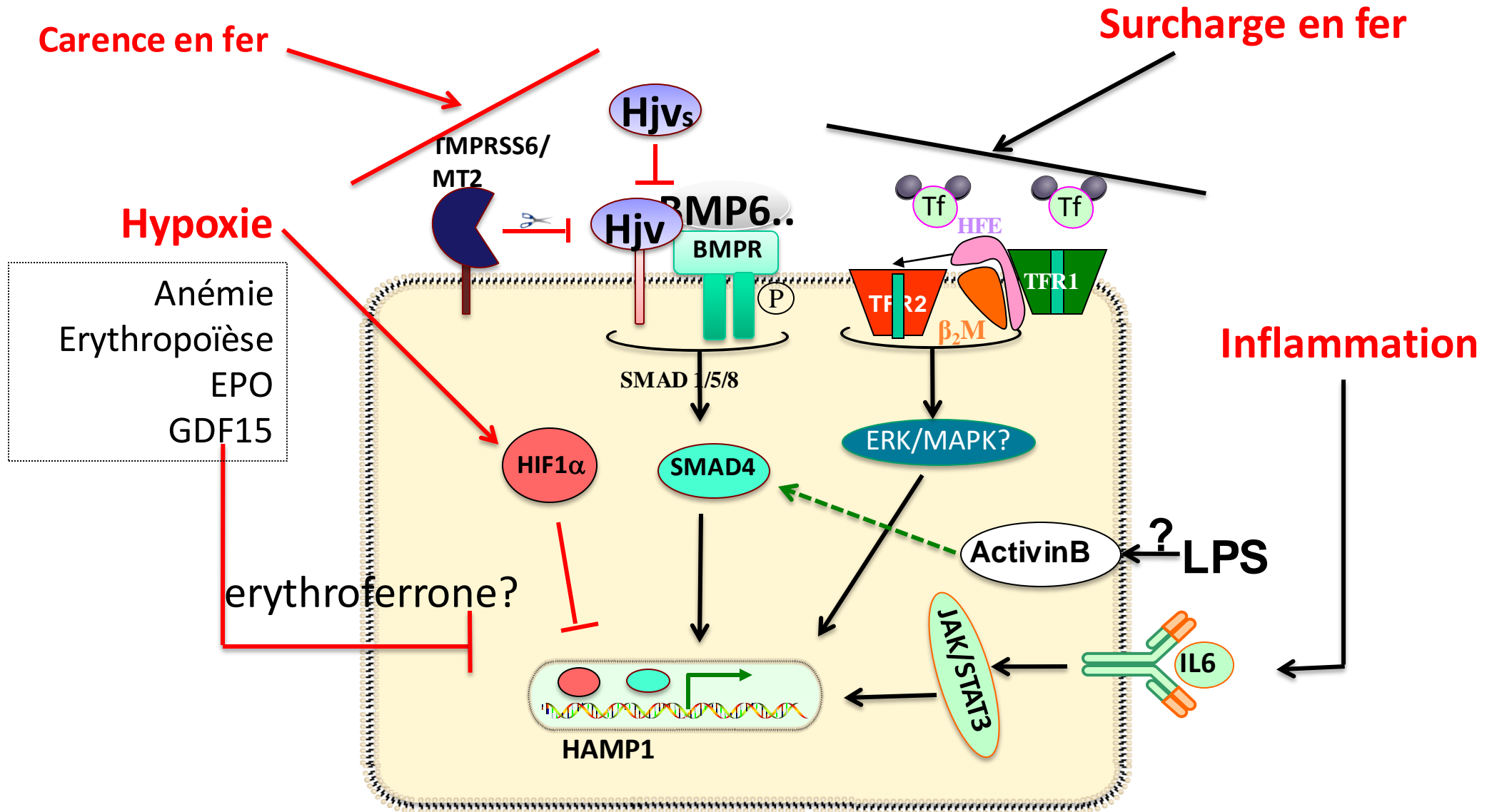


Mutations TMPRSS6 chez l'homme



Iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA)

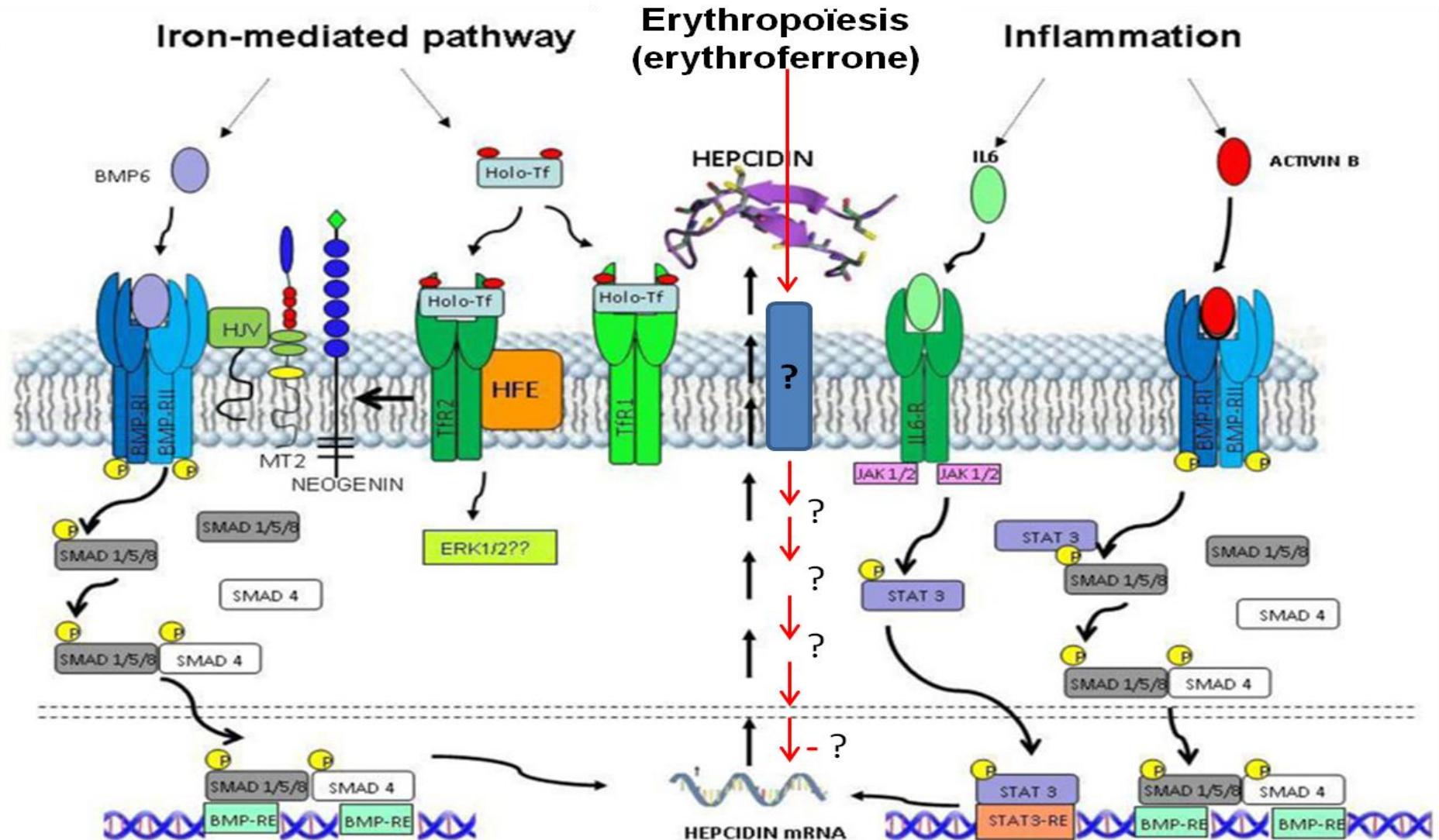
Régulation de l'expression de l'hepcidine



(Actualisé à partir de Anderson et al, Nat Genet 2006)

Régulateur Systémique (Hepcidine)

Facteurs régulant l'expression de l'hepcidine dans le foie



Mode d'action de l'hepcidine: voie Jak2?

Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Mar 10;106(10):3800-5. Epub 2009 Feb 20.

Hepcidin-induced internalization of ferroportin requires binding and cooperative interaction with Jak2.

De Domenico I, Lo E, Ward DM, Kaplan J.

Erratum in Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 May 8;109(19):7582-6.

Cell Metab. 2011 Nov 2;14(5):635-46.

The role of ubiquitination in hepcidin-independent and hepcidin-dependent degradation of ferroportin.

De Domenico I, Lo E, Yang B, Korolnek T, Hamza I, Ward DM, Kaplan J.

Erratum in Cell Metab. 2012 Jun 6;15(6):927.

Blood. 2007 Nov 15;110(10):3780-3. Epub 2007 Aug 28.

Zebrafish as a model for defining the functional impact of mammalian ferroportin mutations.

De Domenico I, Vaughn MB, Yoon D, Kushner JP, Ward DM, Kaplan J.

Erratum in Blood. 2012 May 31;119(22):5340.

Hemochromatoses Héritaires

Conséquence d'un défaut de production d'Hepcidine

Autosomale récessive

- **Type 1: mutations HFE (C282Y)**
- **Type 2: Hémochromatoses Juveniles**

2a: Chr1q24



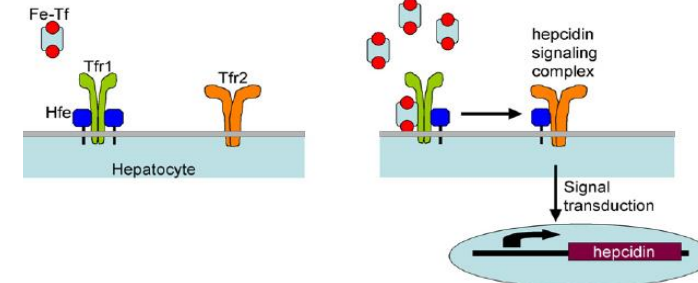
Hémojuvéline

2b: Chr19q13.12



Hepcidine

- **Type 3: Mutations TfR2**



Conséquence d'un défaut des effecteurs

Autosomal récessif

- **Mutations Céruléoplasmine**

Autosomal dominant

- **Type 4 a, b: Mutations Ferroportine**

Surcharge en fer d'origine génétique : classification

**Hémochromatose
Juvénile (<30 ans)**

HJV

AR

HAMP

AR

**Hémochromatose
adulte (>30 ans)**

HFE

AR

TFR2

AR

SLC40A1 (FPN)

AD

Fréquence (décroissante)



Hémochromatoses héréditaires

Autosomale récessive

▶ **Type 1:** mutations HFE mutations (Y632H, H63D, S65C)
(Pénétrance incomplète, déficit en hepcidine)

Défaut de synthèse
d'hepcidine

▶ **Type 2:** Hémochromatose juvénile
● Liée au Chr1 (HFE2) → Hemojuveline
● Liée au Chr16q13 (HFE3) → Hemojuveline
→ Hpcidine

▶ **Type 3:** mutations TfR2

Autosomale dominante

▶ **Type 4:** mutations ferroportine

Hémochromatose Type 1 liée à HFE

- surcharge en fer progressive
- défaut de régulation de l'absorption intestinale du fer
- complications de la surcharge en fer: multiorgane

Fibrose → cirrhose → cancer du foie

Diabète

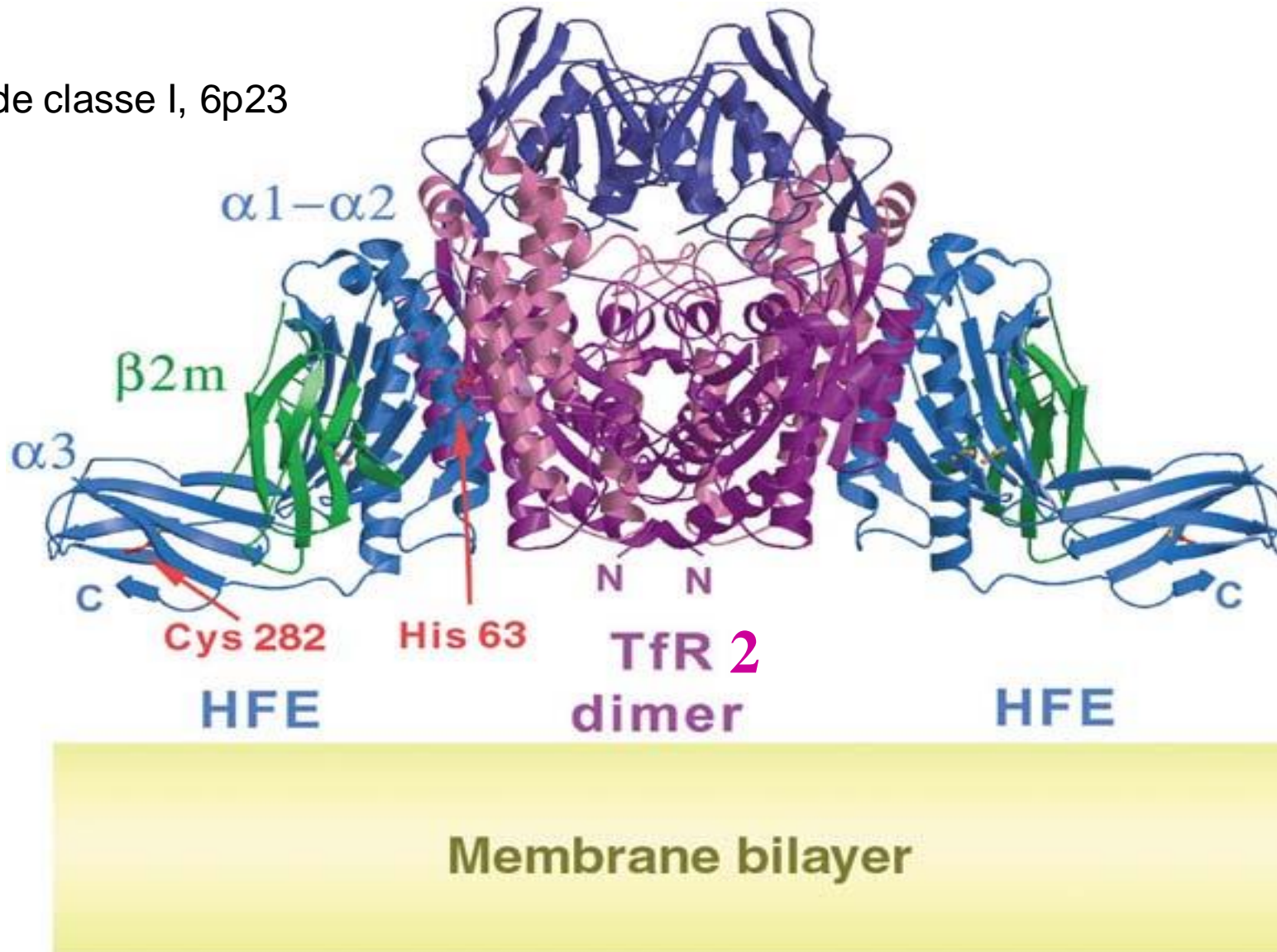
Insuffisance cardiaque

Arthropathies, mélanodermie...

Traitement: saignées / chélateurs oraux

HFE-1

HLA de classe I, 6p23

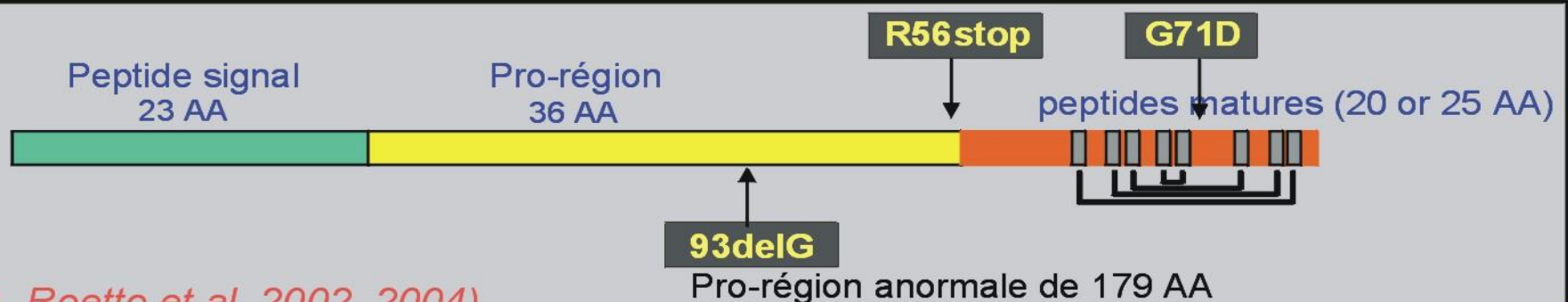


Mutations de l'hepcidine chez l'homme: hémochromatose de type IIa



Hémochromatose juvénile

- Surcharge sévère en fer, apparaissant dès l'adolescence
- hypogonadisme hypogonadotrope
- Cardiomyopathie (létale en l'absence de traitement)



(A. Roetto et al., 2002, 2004)

Chr 19q13.2

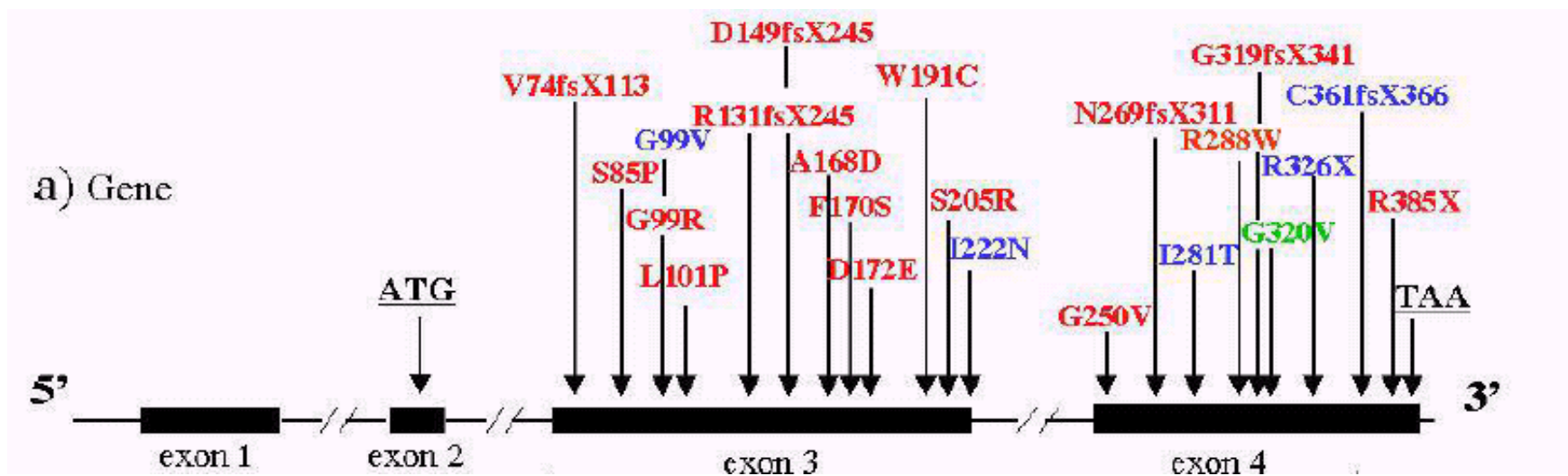


Mutations Hémojuvéline humaine Chr 1q24 hémochromatose de type IIb

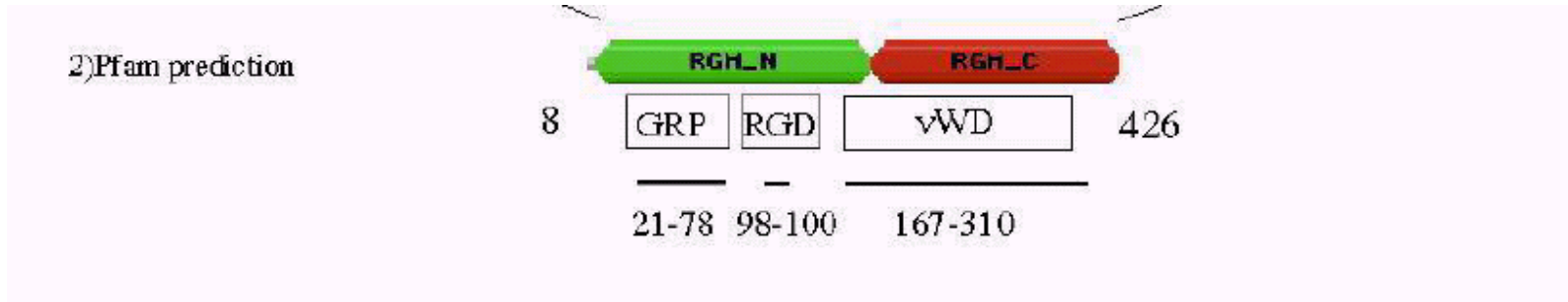
Hémojuvéline (*HJV*)

Cloné par P. Goldberg (Nature genetics, 2003)

1er gène en cause dans l'hémochromatose juvénile



(C. Lanzara et al., Blood 2004)



L'hémojuvéline (RGMc):

appartient à la famille des Repulsive Guidance Molecules
motif RGM

protéine avec une ancre GPI

existe sous forme soluble ou membranaire

ARNm trouvé dans

muscle squelettique

muscle cardiaque

foie

Régule l'expression de l'hepcidine

Hemochromatose de type IV autosomique dominante

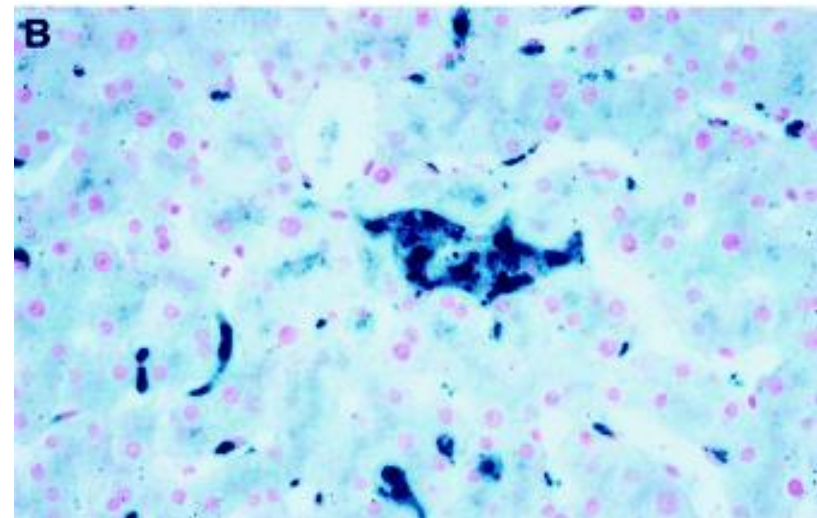
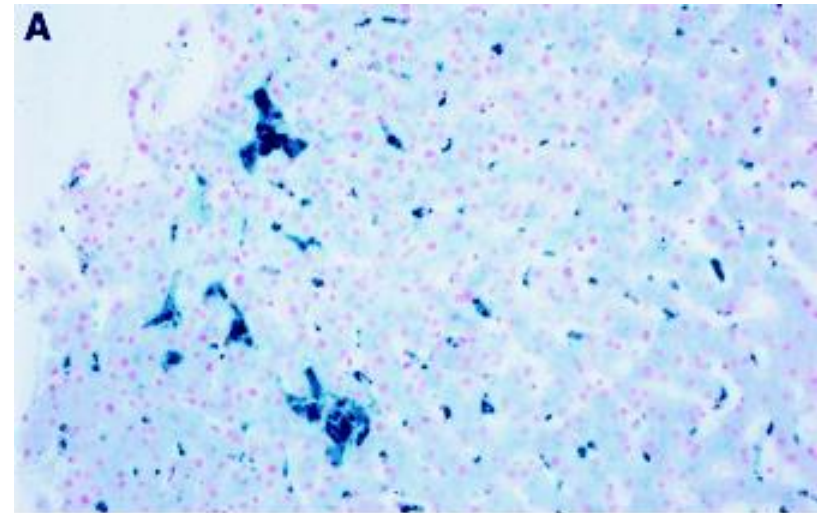
Elevated serum ferritin levels ($> 1000\mu\text{g/L}$)

Normal % transferrin saturation +++

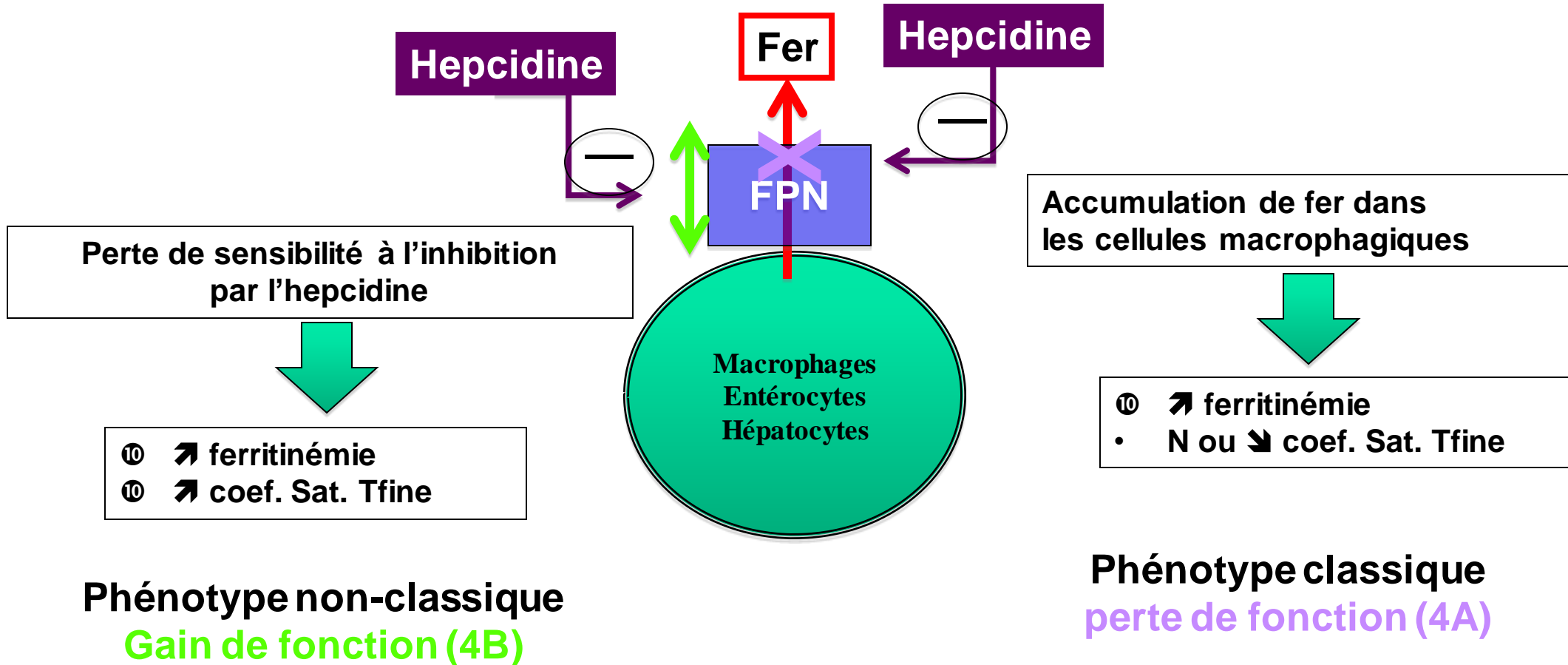
Liver biopsy

- macrophage iron overload
- no fibrosis

Phlebotomies → anemia

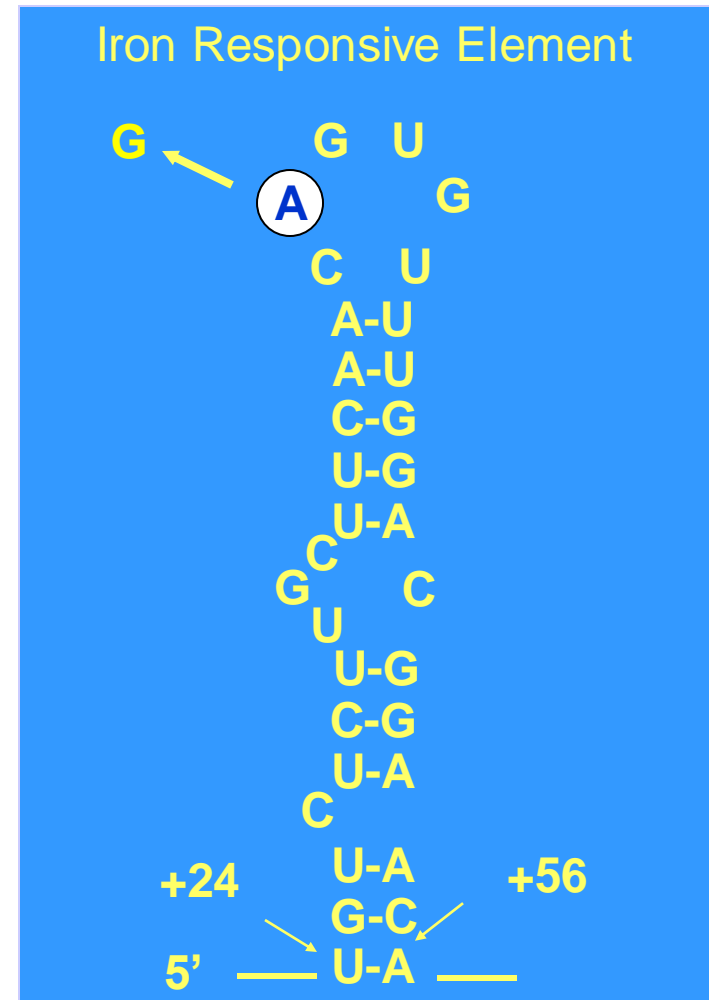


Hémochromatoses liée à la ferroportine (SLC40A1)



LE SYNDROME HEREDITAIRE CATARACTE-HYPERFERRITINEMIE

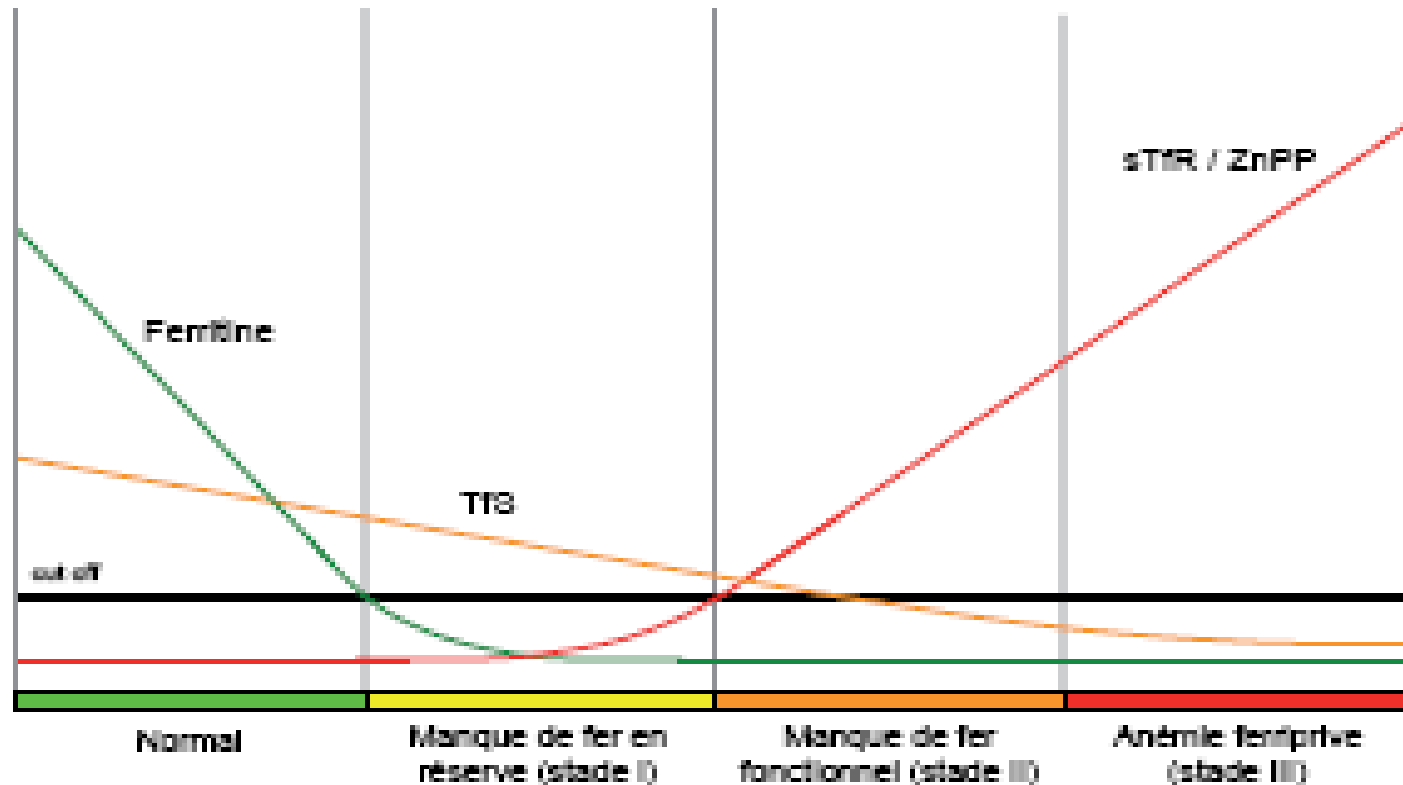
- Cataracte autosomique dominante, apparaissant dans l'enfance
- Ferritinémie élevée (400-2000 µg/l)
- Absence totale de surcharge en fer
 - % saturation Tf normal
 - Fer sérique normal
 - Pas de dépôt de fer dans le foie



ANEMIE MICROCYTAIRE d'origine génétique

Hb < 10g/dl (OMS)

VGM < 80 fl



Evolution des paramètres biochimiques d'une carence martiale

ANEMIE MICROCYTAIRE d'origine génétique

Diagnostic différentiel : thalassémie, maladie coeliaque

SIDEROBLASTIQUE

**Non
syndromique**

Syndromique

NON SIDEROBLASTIQUE

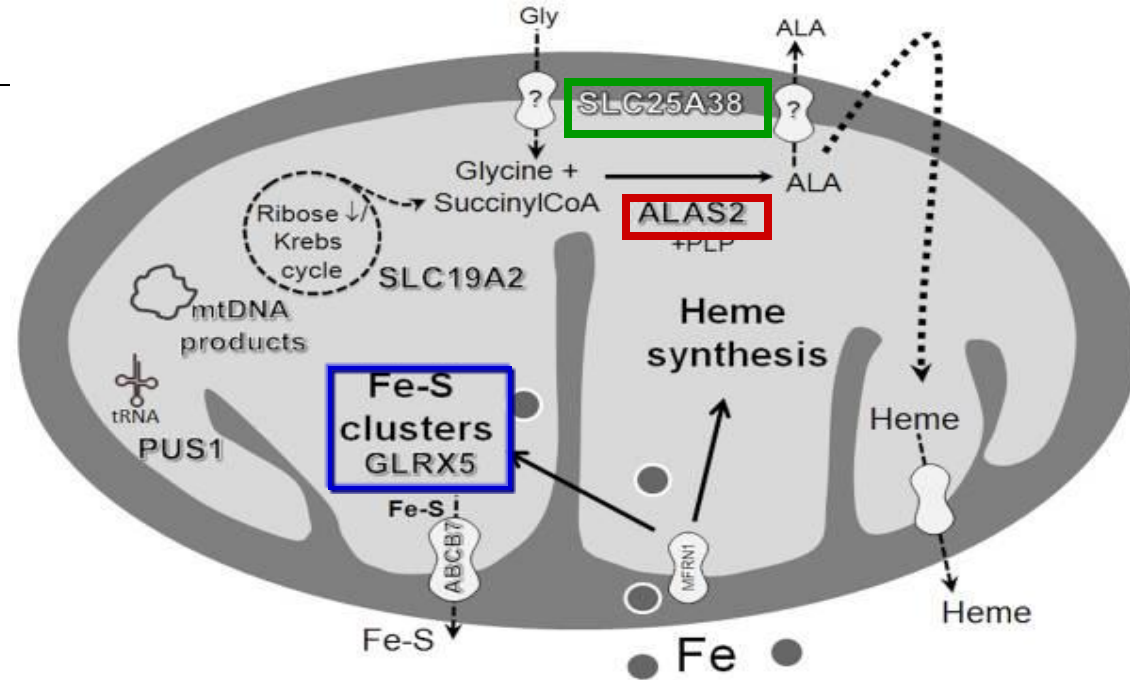
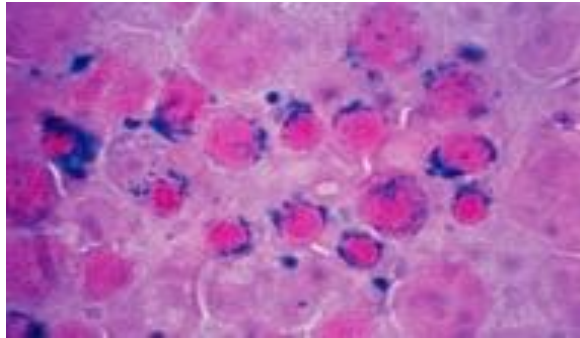
DMT1

STEAP3

**IRIDA ou
*TMPRSS6***

ANEMIES SIDEROBLASTIQUES NON SYNDROMIQUES

Anémie microcytaire + sidéroblastes + surcharge en fer + taux effondrés de ZnPP



ALAS2

XLSA

(>100 cas)

SLC25A38

(> 40 cas)

GLRX5

hypogonadisme associé

(Ye H et al. *J Clin Invest.* 2010. Glutaredoxin 5 deficiency)

RESEARCH ARTICLE

Human Mutation
2011



Sideroblastic Anemia: Molecular Analysis of the ALAS2 Gene in a Series of 29 Proband and Functional Studies of 10 Missense Mutations

Sarah Ducamp,^{1,2†} Caroline Kannengiesser,^{1,3†} Mohamed Touati,⁴ Loïc Garçon,⁵ Agnès Guerci-Bresler,⁶ Jean François Guichard,⁷ Christiane Vermylen,⁸ Joaquim Dochir,⁸ Hélène A. Poirel,⁸ Fanny Fouyssac,⁹ Ludovic Mansuy,⁹ Geneviève Leroux,¹⁰ Gérard Tertian,¹¹ Robert Girot,¹² Hermann Heimpel,¹³ Thomas Matthes,¹⁴ Neila Talbi,^{1,2} Jean-Charles Deybach,² Carole Beaumont,¹ Hervé Puy,^{1,2} and Bernard Grandchamp^{1,3*}

causes: **Missense SLC25A38 variations play an important role in autosomal recessive inherited sideroblastic anemia**

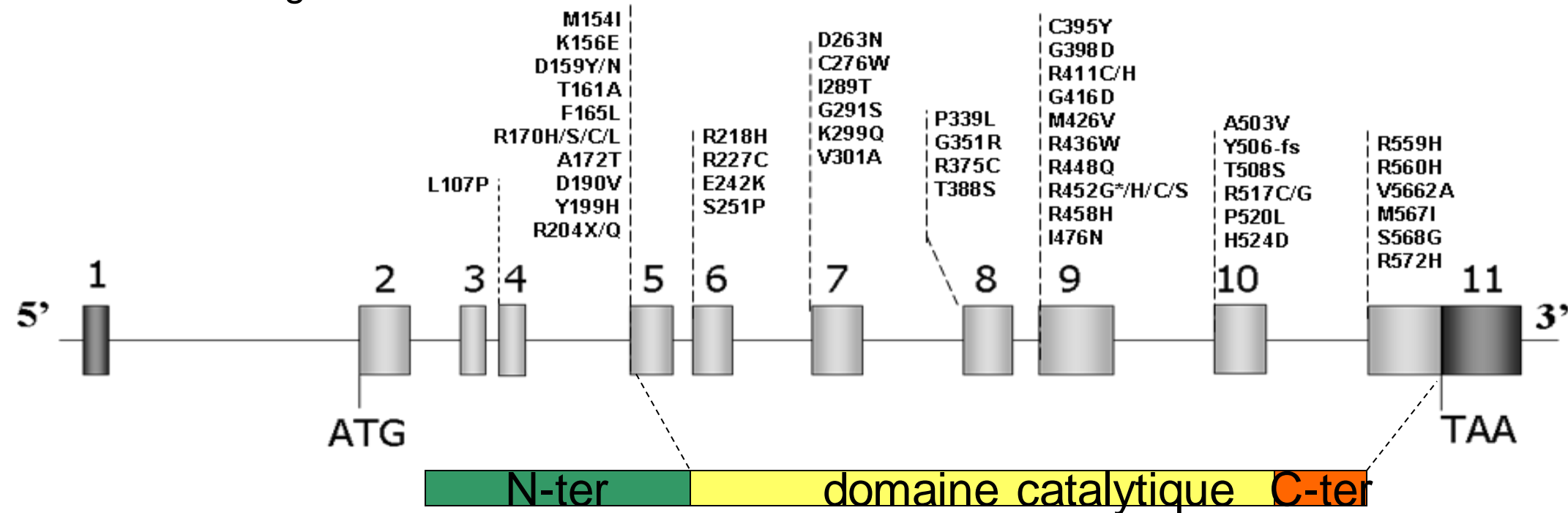
by Caroline Kannengiesser, Mayka Sanchez, Marion Sweeney, Gilles Hetet, Briedgeen Kerr, Erica Moran, Josè L. Fuster Soler, Karim Maloum, Thomas Matthes, Caroline Oudot, Axelle Lascaux, Corinne Pondarre, Julian Sevilla Navarro, Sudharma Vidyatilake, Carole Beaumont, Bernard Grandchamp, and Alison May

Haematologica 2011 [Epub ahead of print]

Anémie Sidéroblastique liée à l'X (XLSA)



Surcharge mitochondriale en fer: sideroblastes en couronne
Mutations du gène *ALAS2*:



ANEMIE SIDEROBLASTIQUE SYNDROMIQUE

Anémie
mégaloblastique
répondant à la
thiamine (TRMA)

+ diabète
+ rétinite pigmentaire

Macrocytaire/
mégaloblastique

SLC19A2

Myopathie
mitochondrial et
anémie
sidéroblastique
(MLASA)

Normocytaire

PUS1

Normocytaire

YARS2

Macrocytaire

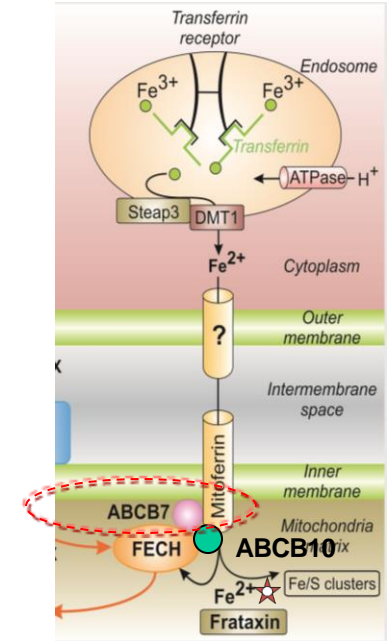
*Délétion ADN
mitochondrial*

Syndrome de
Pearson

**Anémie
sidéroblastique
liée à l'X et ataxie
(XLSA/A)**

Microcytaire

ABCB7



ANEMIE MICROCYTAIRE NON SIDEROBLASTIQUE D'ORIGINE GENETIQUE

Diagnostics différentiels : carence en fer, malabsorption,, α et β Thalassémies, anémies hémolytiques (elliptocytose, sphérocytose, déficit en G6PD)

Anémies microcytaires Avec surcharge en fer

- microcytose +++
- ferritine basse ou normale
- CST \uparrow
- surcharge hépatique en fer le + souvent

Gène
DMT1/NRAMP2

IRIDA (Iron Refractory Iron Deficiency Anemia)

- Fer sérique très diminué et CST bas
- Ferritine souvent basse, parfois N
- Traitement au Fer oral inefficace ou efficacité partielle
- Réponse variable au Fer IV
- Hepcidine plasmatique et urinaire \uparrow

Gène *TMPRSS6*
codant matryptase 2

STEAP3 deficiency

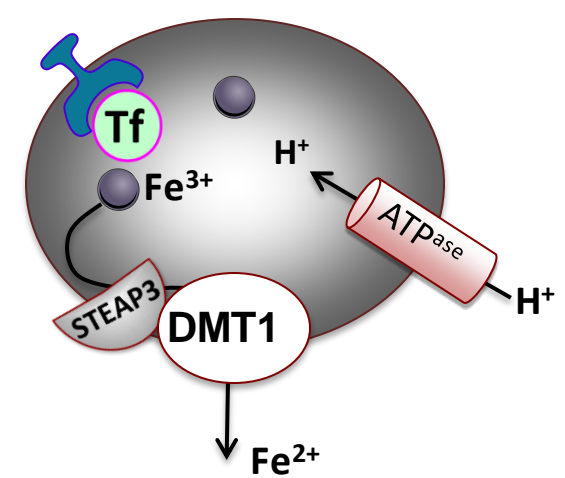
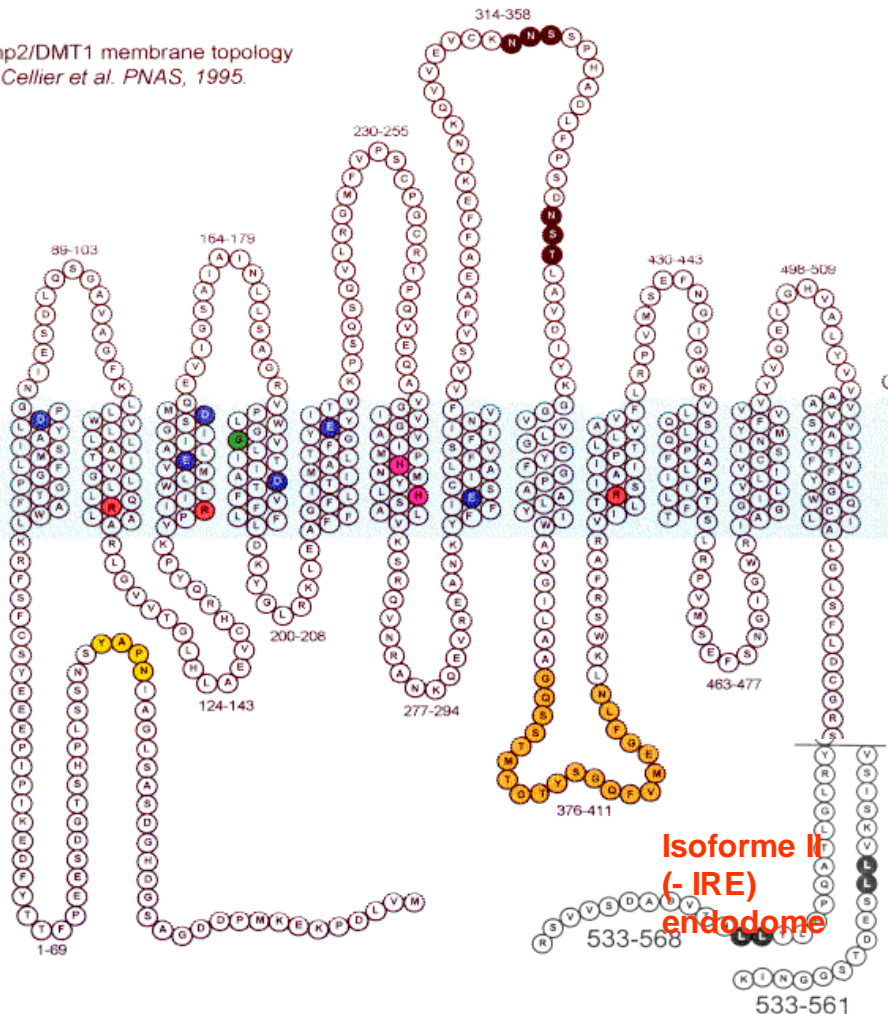
- microcytose modérée
- anémie sévère
- transfusion
- Surcharge en fer

Gene
STEAP3

Déficit en DMT1

Transport Fe²⁺

amp2/DMT1 membrane topology
m Cellier et al. PNAS, 1995.



- Mutation *DMT1* décrite chez la souris
- le rat avec anémie microcytaire



transmission

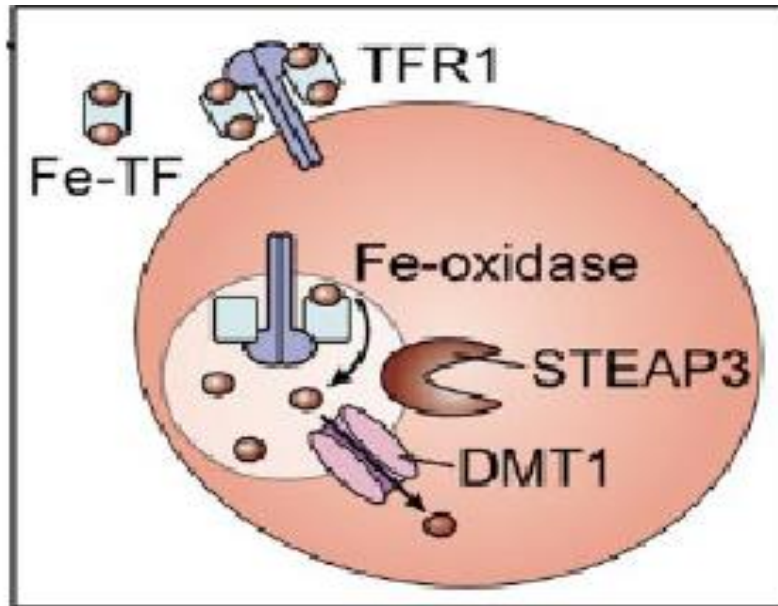
Autosomique recessive

- Surcharge hépatique en fer
- Anémie microcytaire
- partiellement corrigée par E
- > 10 familles décrites depuis 2

A candidate gene approach : STEAP3

Function

Erythroblastes



➤ **STEAP3** = reductase
reduction Fe(III) -> Fe(II)

Mice models

Homozygous mutant STEAP3 mice

- *Ohgami RS et al. Nat Genet. 2005*
- *Lambe T et al., Blood. 2009*
- *Lespagnol A et al., Cell Death Differ. 2008*

➤ **Hypochromic anemia**

Chez l'homme: responsable d'anémie sévère par la Co-transmission d'un allele muté et d'un allele normal hypomorphe

ANEMIES MICROCYTAIRES D'ORIGINE GENETIQUE

TMPRSS6

- Matriptase 2 : régulateur négatif de l'hepcidine (sensor d'un défaut de fer et bloque la transcription de HAMP permettant d'augmenter l'absorption de fer oral)
= sérine protéase : substrat : HJV membranaire
- Modèle murin Mask

Gène TMPRSS6

chrom22

18ex

Protéine : Domaines TM, 2 CUB, 3 LDLR, SP

• **Syndrome IRIDA (Iron refractory iron deficiency anemia)**

Mode de transmission AR

Mutations stop, faux sens, fs

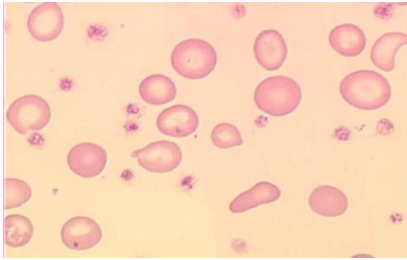
➤ **répression inappropriée de l'absorption du fer.**

Patients : Concentration anormalement élevée d'Hepcidine plasmatique



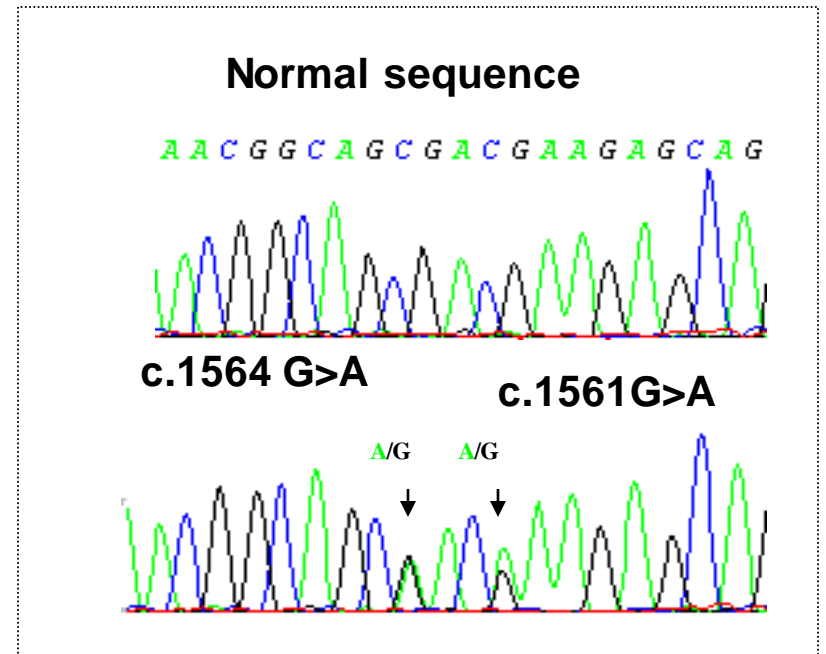
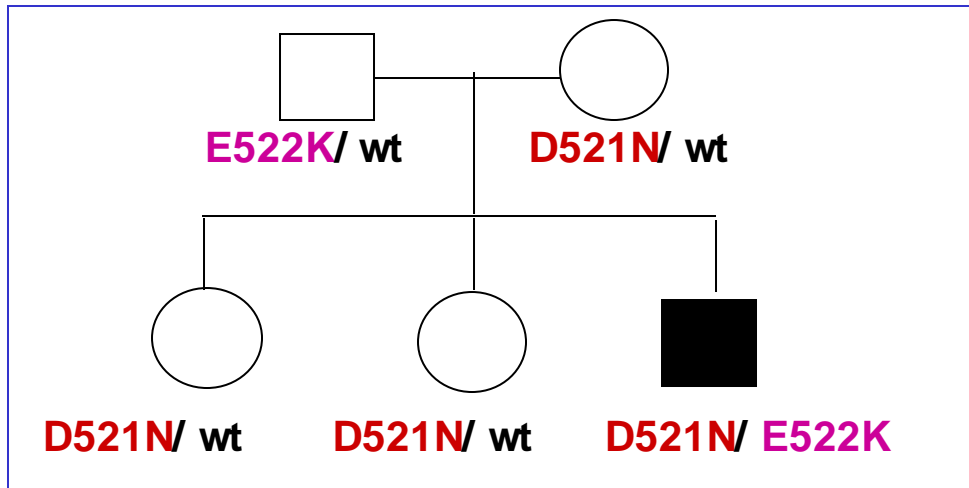
***TMPRSS6* deficiency in human**

The human counterpart of the mask mice: IRIDA patients



- Microcytic anemia
- Low plasma iron
- Defect in iron absorption due to high serum hepcidin
- Partial response to IV iron

Autosomal recessive transmission



Polygenic approach : association study=GWAS

Association studies between Tmprss6 polymorphisms, iron markers and hematological parameters

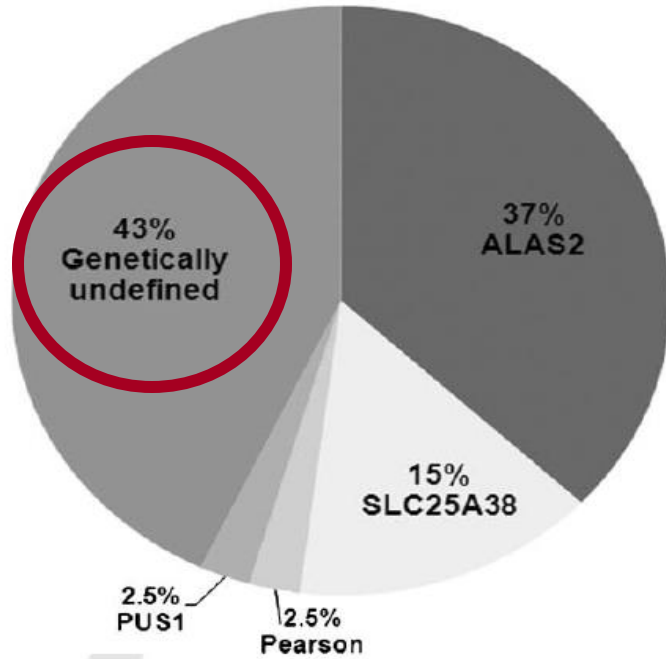
Etude	SNP(rs)	allèle	Fer sérique	Tfsat	Hb	MCV	MCH	MCHC
(Benyamin, Ferreira et al. 2009)	855791	A	↘	↘	↘	↘		
(Chambers, Zhang et al. 2009)	855791	A			↘	↘	↘	↘
(Ganesh, Zakai et al. 2009)	855791	A			↘			
(Kullo, Ding et al. 2010)	855791	A				↘	↘	↘
(Tanaka, Roy et al. 2010)	855791	G	↗		↗	↗		
(Soranzo, Sanna et al. 2010)	5756506	C					↗	
(Kullo, Ding et al. 2010)	5756504	T					↗	
(Tanaka, Roy et al. 2010)	4820268	A	↗		↗	↗		
(Ganesh, Zakai et al. 2009)	4820268	A			↗	↗	↗	
(Kullo, Ding et al. 2010)	4820268	G					↘	↘
(Ganesh, Zakai et al. 2009)	2413450	T			↘	↘	↘	

SNP (rs)	Haplotype 1	Haplotype 2	Localisation dans Tmprss6
855791	A	G	Exon 17
5756506	G	C	Intron 13
5756504	C	T	Intron 13
4820268	G	A	Exon 13
2413450	T	C	Intron 12

rs855791
 ↘
 0,13 g/dL per copy of A

➤ A polymorphism of MT2 associated to Hb level

EXEMPLE :
Anémies Sideroblastiques



Unexplained iron metabolism defect :
Genes en cause et/ou modulateur restent à découvrir



Fer, Hème et inflammation U1149

Zoubida KARIM

Carole BEAUMONT

Laurent GOUYA

Valérie Andrieux

Dounia Houamel

Nicolas DUCROT

Thibaud LEFEBVRE

Raêd DAHER

Dimitri TCHERNITCHKO

Caroline Schmitt

CFP

Jean -charles DEYBACH

Catherine BOGARD

Neila Talbi

Fadi KHADRA

Collaborations

Nancy Andrews, Duke University

Joachim Fandrey, Université de Duisburg-
Essen

Plates-formes

Samira BENEDDA

Nicolas SORHAINDO

Animalerie

Nathalie IALY-RADIO

Yanis DUCOURANT

Plateau de morphologie U1152

Olivier THIBAUDEAU

Anatomie-pathologie

Véronique ALBANO

Microscopie électronique

Alain GRODET

MERCI