

les fonctions biologiques des systèmes érythrocytaires



LabMed-CPLN

Neuchâtel, le 3 novembre 2008

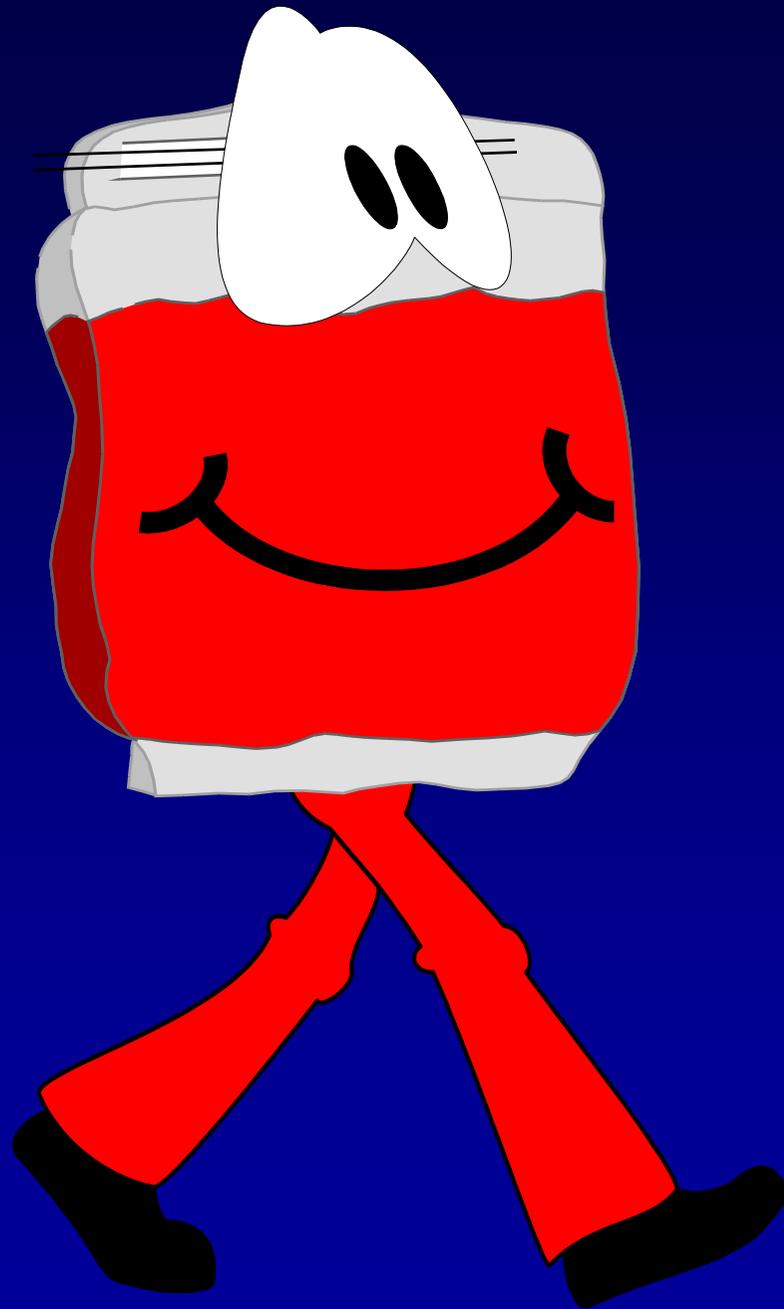
avec la participation de Dr Marie-José Stelling-Auderset cc

ABO

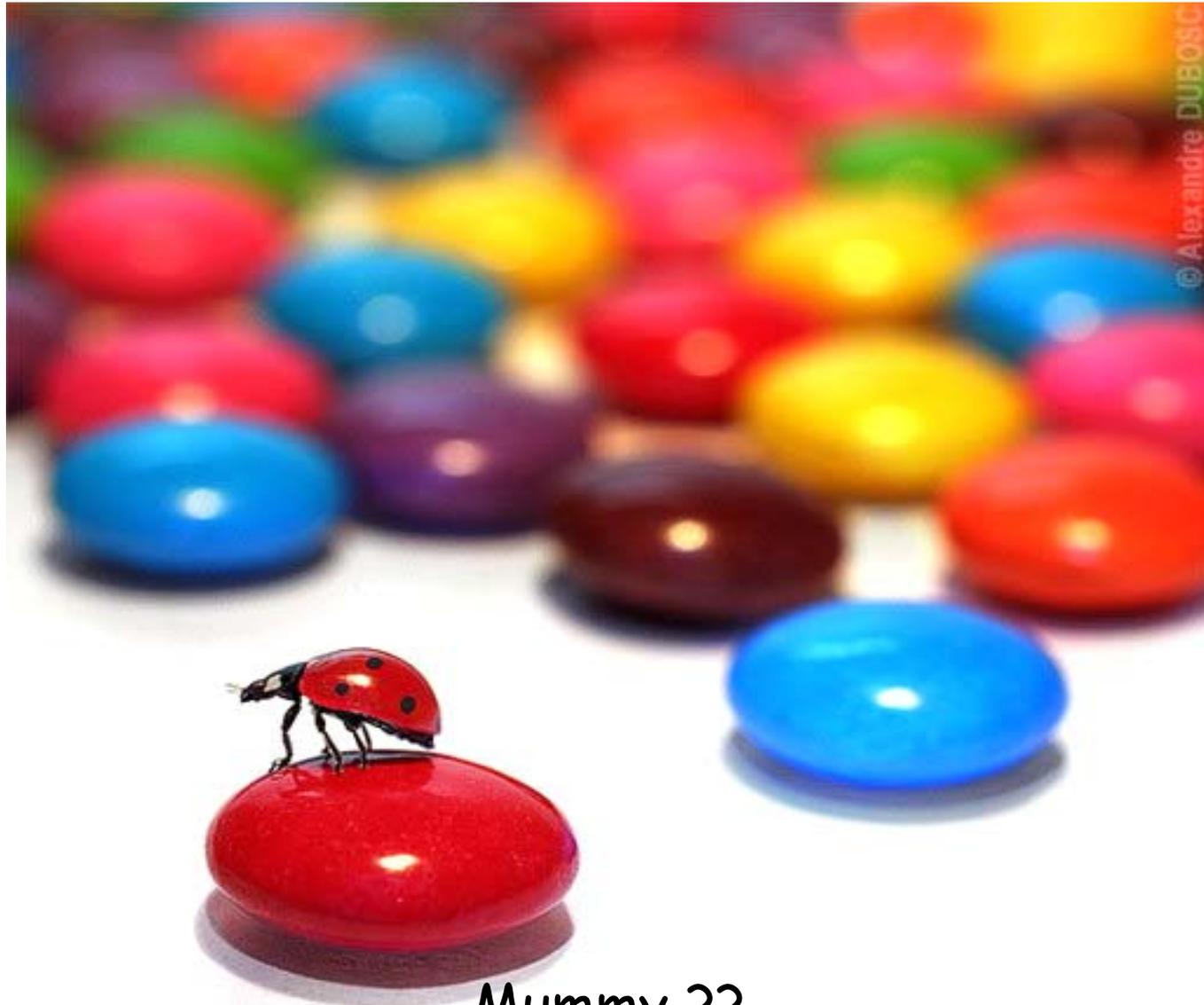
Rhésus

Kell

ABO
Rhésus
Kell



30 systèmes érythrocytaires (août 2008)



Mummy ??

numéro	nom	Symbole ISBT	Importance en transfusion
001	ABO	ABO	oui
002	MNSs	MNS	oui (S et s)
003	P	P	non
004	Rhésus	RH	oui
005	Lutheran	LU	oui
006	Kell	KEL	oui
007	Lewis	LE	non
008	Duffy	FY	oui
009	Kidd	JK	oui

010	Diego	DI	oui
011	Cartwright	YT	(oui)
012	Xg	XG	non
013	Scianna	SC	non
014	Dombrock	DO	oui
015	Colton	CO	oui
016	Landst.Wiener	LW	non
017	Chido/Rodgers	CH/RG	non
018	H	H	oui
019	Kx	XK	oui
020	Gerbich	GE	non

021	Cromer	CROM	non
022	Knops	KN	non
023	Indian	IN	?
024	Ok	OK	?
025	Raph	RAPH	?
026	John Milton Hagen	JMH	oui
027	li	l	(oui si titre élevé)
028	Globoside	GLOB	?
029	Gill	GIL	?
030	RHAG	RHAG	?

Paire de chromosomes	Systèmes érythrocytaires				
1	RH	FY	SC	CROM	KN
2	GE				
3	GLOB				
4	MNS				
6	I	CH/RG	RHAG		
7	KEL	YT	CO		
9	ABO	GIL			
11	IN	RAPH			

12	DO				
15	JMH				
17	DI				
18	JK				
19	LU	LE	LW	H	OK
22	P				
X	XG	XK			

Coã de neuf ?

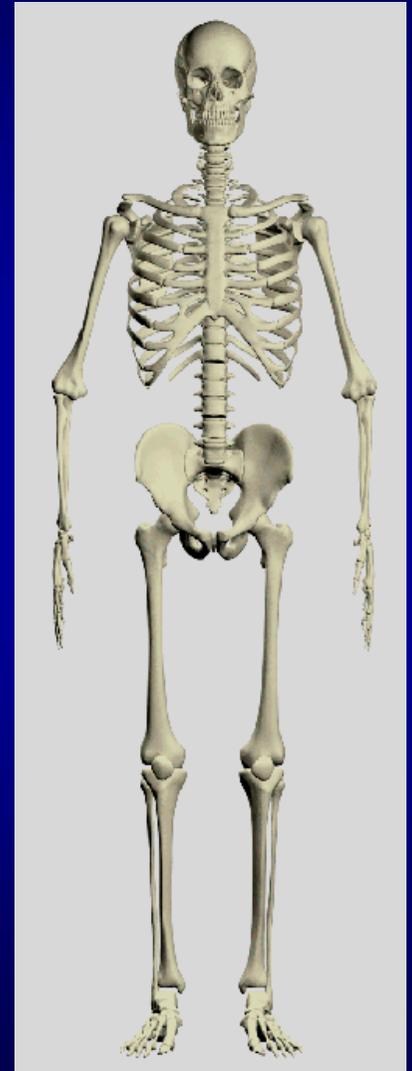


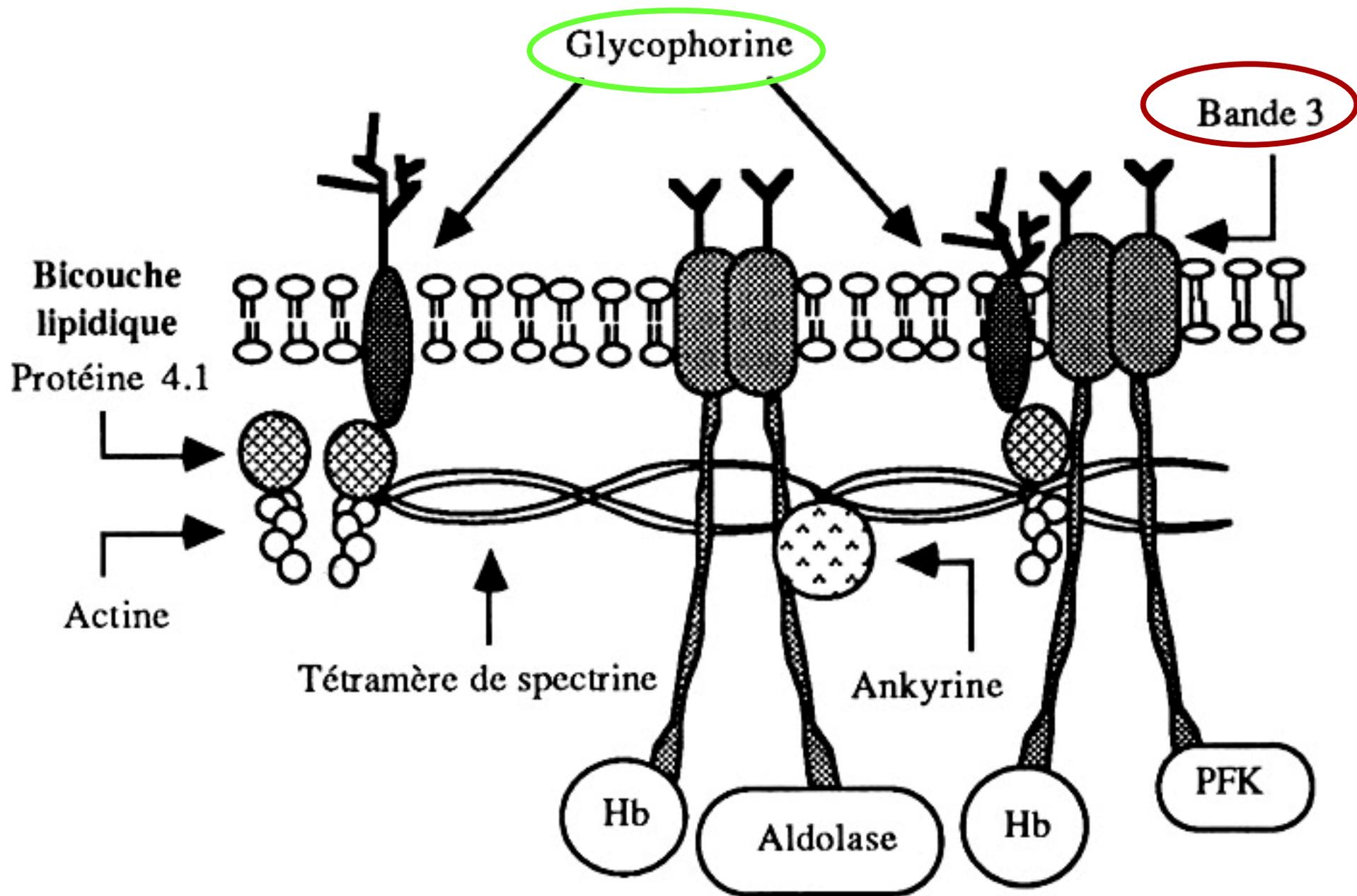
fonctions des antigènes de groupes sanguins

- **structure de la membrane**
- **enzyme**
- **transport / canal**
- **récepteurs** (parasites, bactéries, virus, Complément, intercellulaires, chimiokines)
- **adhésion**

Protéines de structure

- fixation de la membrane érythrocytaire au cytosquelette (spectrine, actine, protéine 4, ankyrine, bande 3)
- maintien de la forme et de la flexibilité des érythrocytes





A photograph of a green lotus seed pod (receptacle) against a dark orange background. A small, light-colored frog is clinging to the tip of the pod with its front legs. The text 'systemes érythrocytaires' is overlaid in blue with a white outline.

systemes érythrocytaires

d'ancrage

systemes érythrocytaires

systemes érythrocytaires d'ancrage

Diego (DI)

RHAG / RH

Gerbich (GE)

Kx (XK)

Lutheran (LU)

Cromer (CROM)

bande 3

bande 3

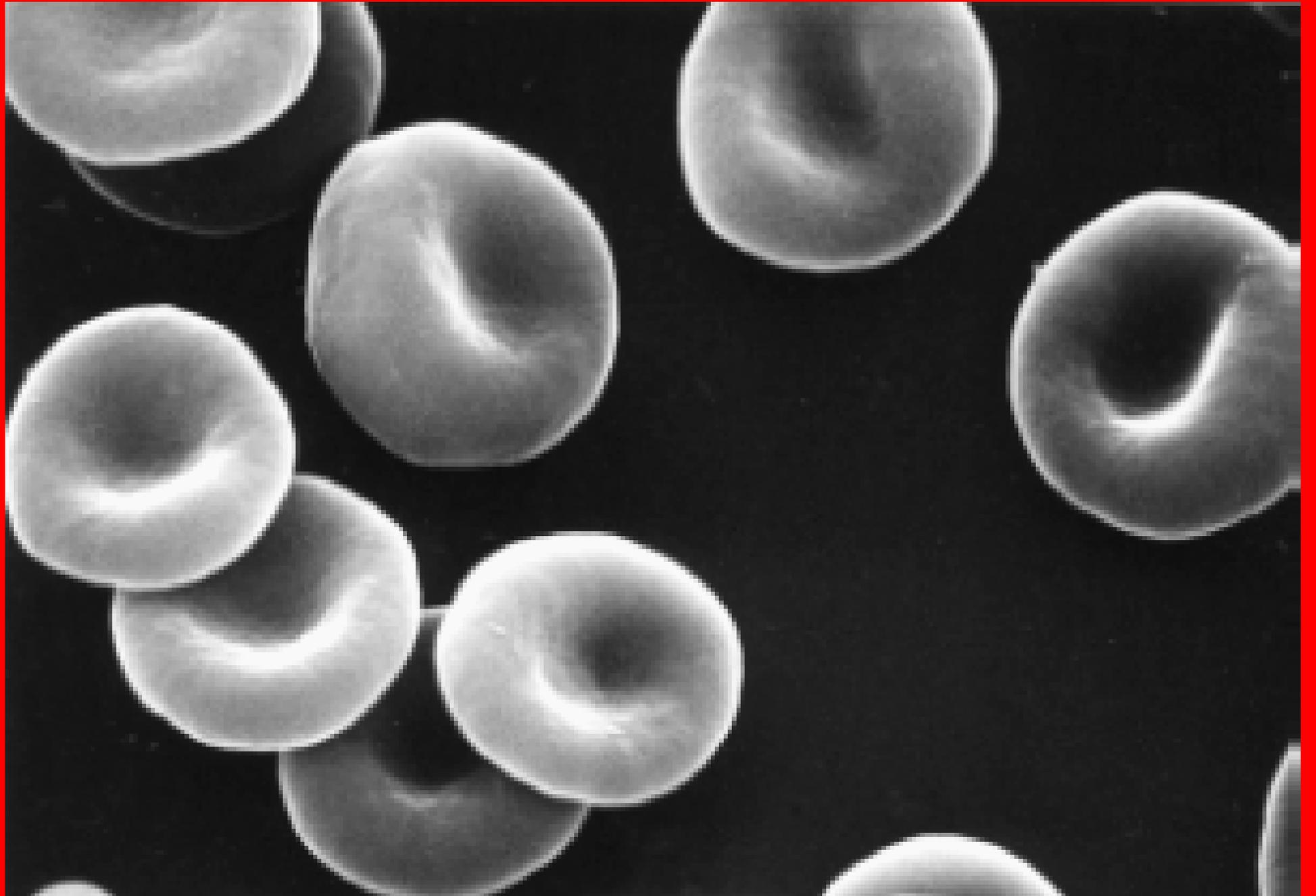
GPC et GPD

spectrine

spectrine

DAF (↓ C3 convertase)

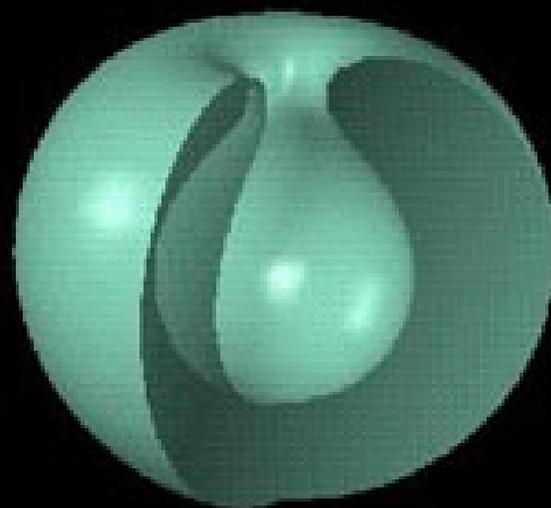
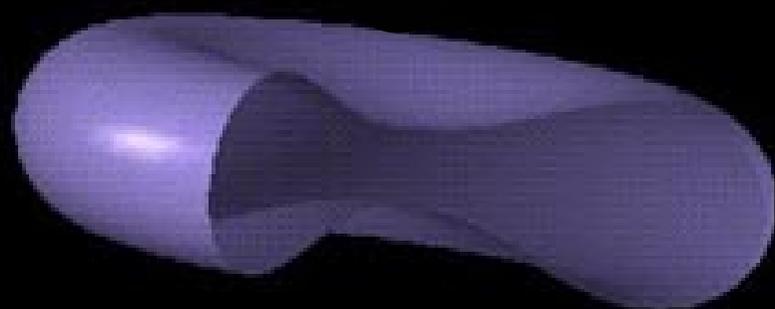




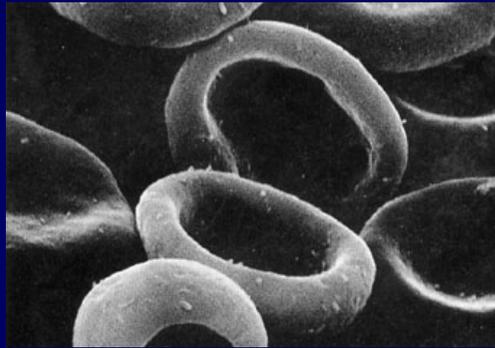
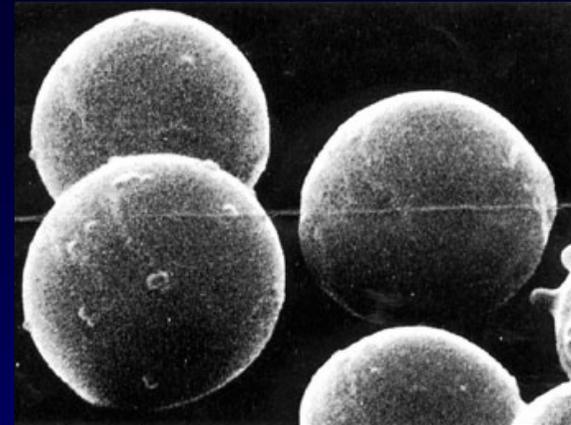
absence

ou

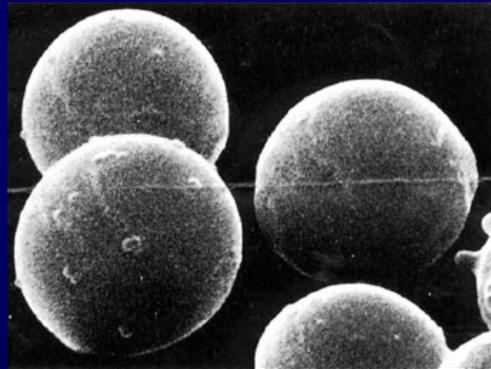
dépression antigénique



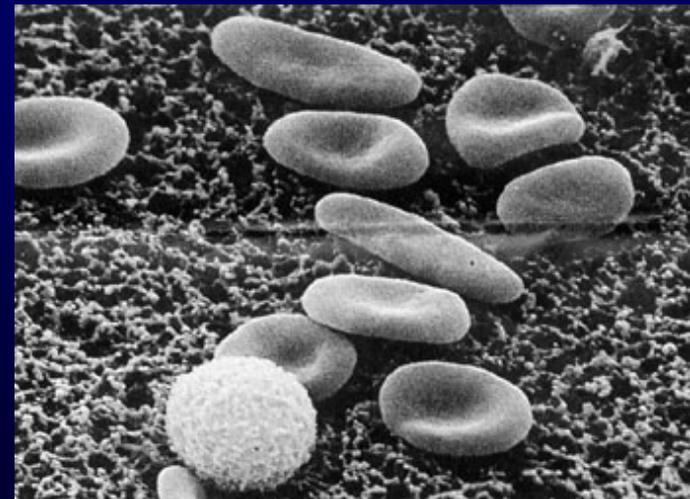
DI nul ⇒ **sphérocytose**
(bande 3)



RH nul ⇒ **stomatocytose**
⇒ **sphérocytose**



GE nul ⇒ **elliptocytose**
(protéine 4)



Systeme GERBICH (GE / 020)



- * gènes sur la paire de chromosomes n°2
- * 8 antigènes sur les glycophorines C et D
- * interaction directe avec la protéine 4 de la membrane d'où déficience antigénique cause une elliptocytose

phénotype habituel ← GE: 2,3,4

Anticorps:

IgG, parfois IgM,
cliniquement peu actifs



LU nul ⇒ **acanthocytose**

McLeod ⇒ **acanthocytose**



CROM nul (Inab type) ⇒ **lyse**



glycocalyx et protection cellulaire

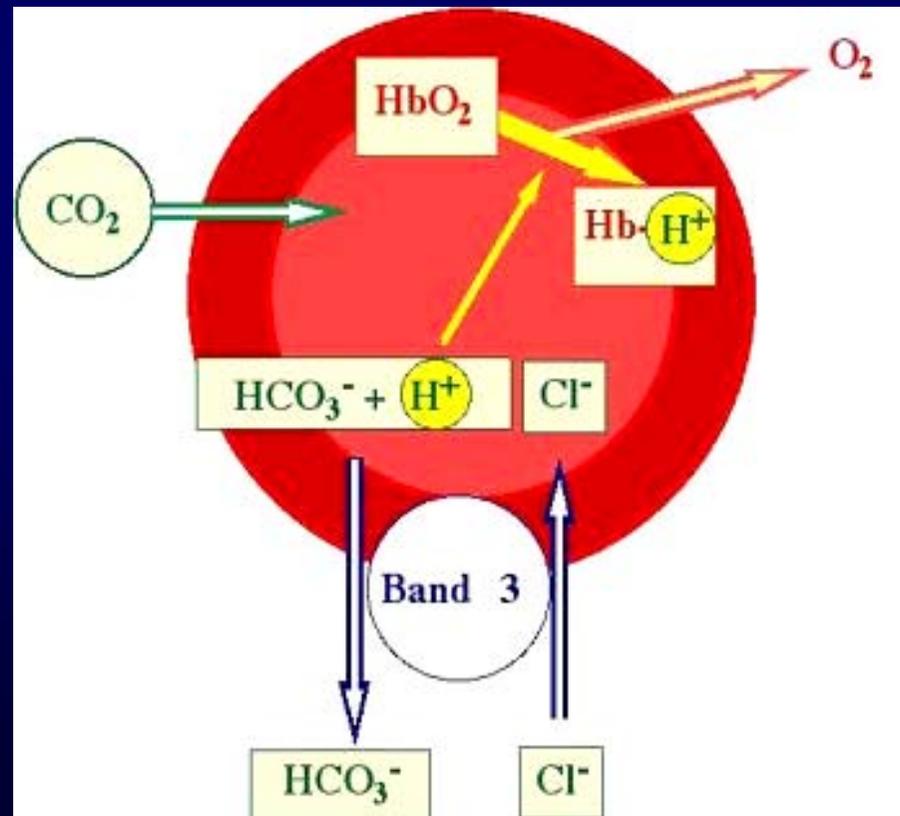
- ★ certains systèmes érythrocytaires participent à la formation du glycocalyx ou couverture extramembranaire du globule rouge

ABO, H, I, GLOB

- ★ Ces chaînes de sucres enveloppent la cellule et la protègent contre les attaques mécaniques et microbiennes

Transport / Canal

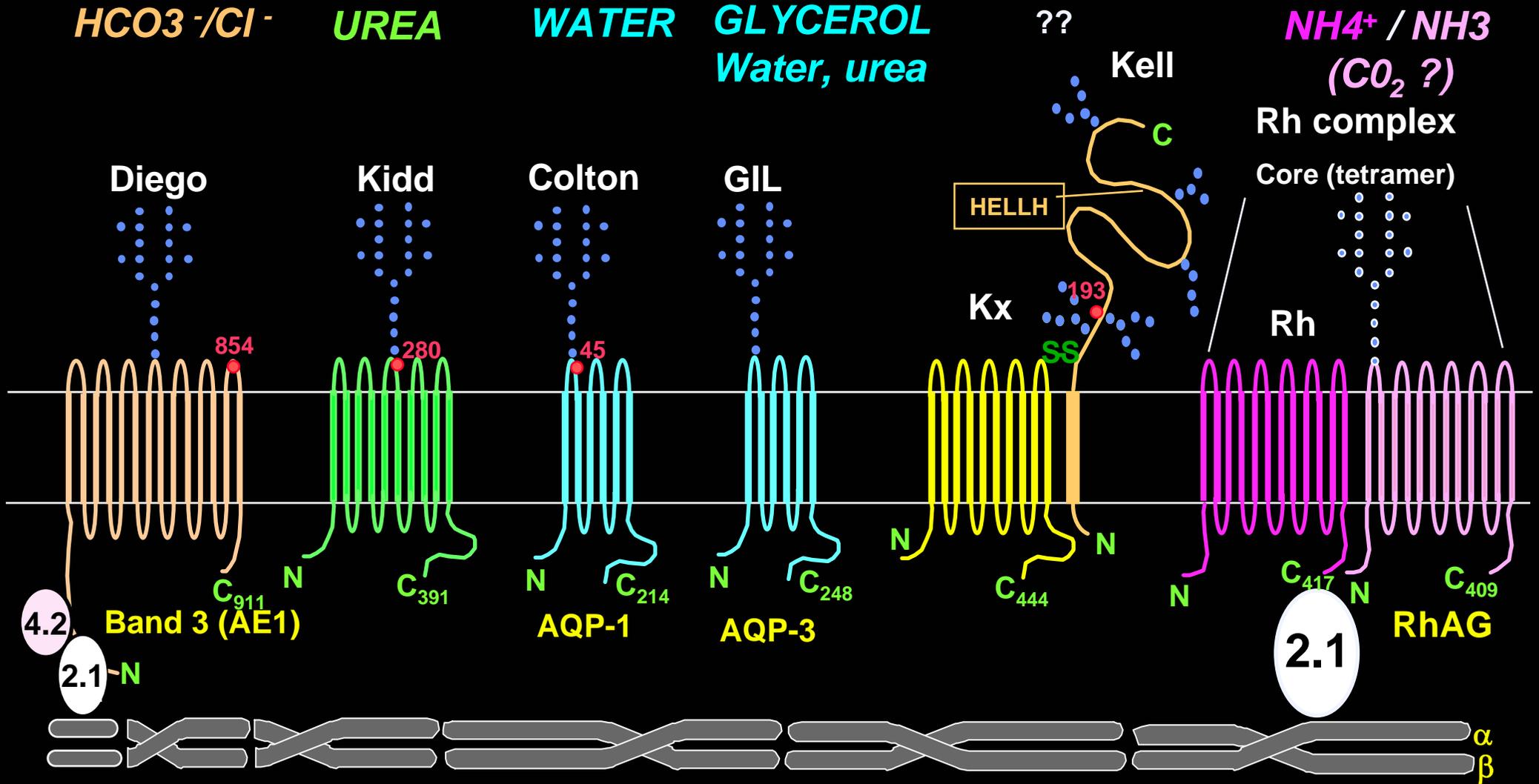
- Diego (DI) Bande 3 anions



Transport / canal

- Diego (DI) Bande 3 anions
- Kidd (JK) urée
- Colton (CO) AQP-1 eau
- Gill (GIL) AQP-3 eau, glycérol
- Kx (XK) neurotransmetteur
- Rhésus (RH) / RHAG ammonium, CO₂?

Transporters and Channels with blood group specificity



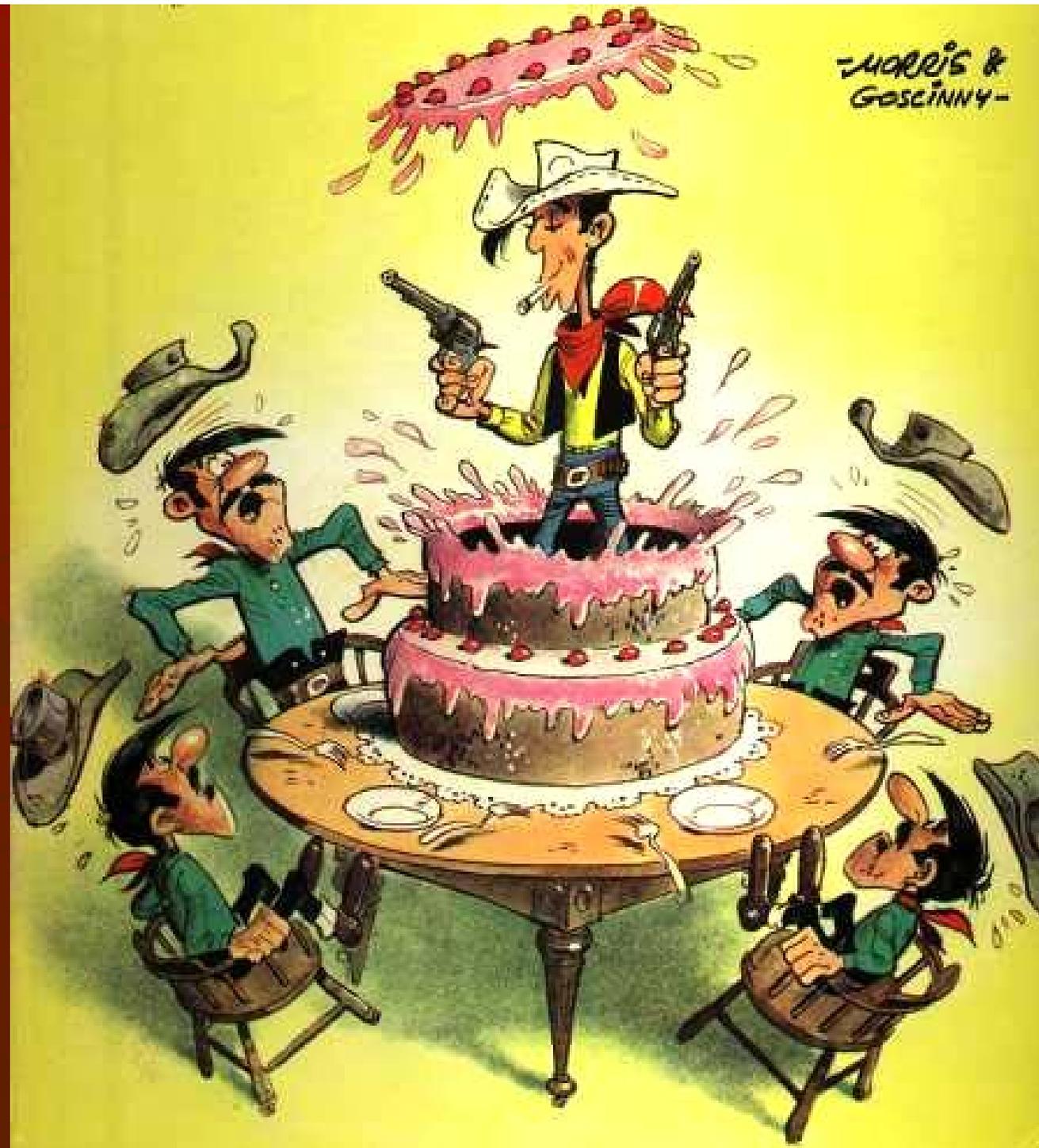
• Major polymorphism

Systeme Gill (ISBT GIL 029)

- ◆ Gènes sur **chromosomes n°9**
sur **AQP3 (H₂O, glycérol)**
- ◆ 1 antigène haute fréquence



MORRIS &
GOSCINNY-



Systeme Colton (ISBT CO 015)

◆ Gènes sur **chromosomes n° 7**

◆ 3 antigènes sur l'aquaporine-1

Co ^a ,	CO1	haute incidence
Co ^b ,	CO2	faible incidence
Co3,	CO3	↔ Fy3

Systeme Colton (ISBT CO 015)

phénotypes

fréquence

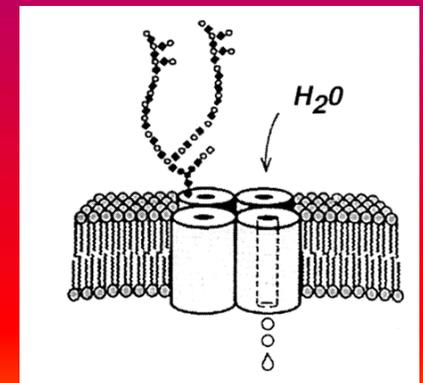
Co(a+b-)	CO: 1,-2	90 %
Co(a+b+)	CO: 1,2	9.7 %
Co(a-b+)	CO: -1,2	0.3 %
Co(a-b-)	CO: -1,-2 (réduction de la perméabilité à l'eau)	très rare

modèle de l'AQP1

dans revue "Transfusion, vol 44, September 2004"



4 canaux hydriques



aquaporines

- protéines fondamentales à la vie ⇔ régulation du volume d'eau de la cellule et par conséquent du corps tout entier
- fonction primordiale, chez l'homme, pour les mouvements d'eau au niveau des glomérules rénaux
- découvertes par Peter AGRE en 1992 (prix Nobel 2003); protéines de 250-300 a.a. constituées de 6 hélices et une 7ème ⇔ pore
- mécanisme du sablier: 1 molécule d'eau à la fois!
Les protons ne passent pas, ce qui permet aux cellules de garder leur potentiel électrique

Aquaporin 1 (AQP1)

H₂O

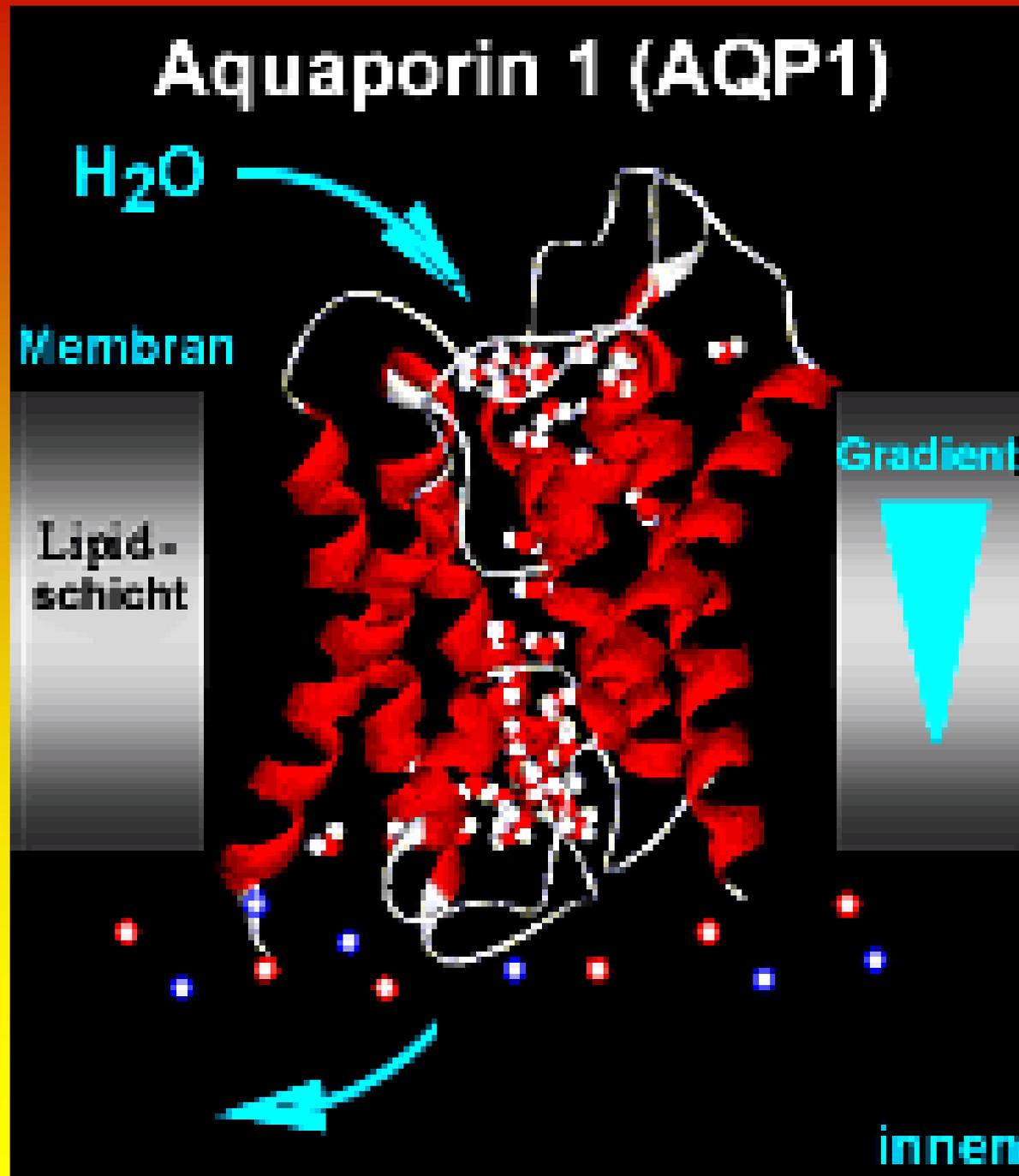
Membran

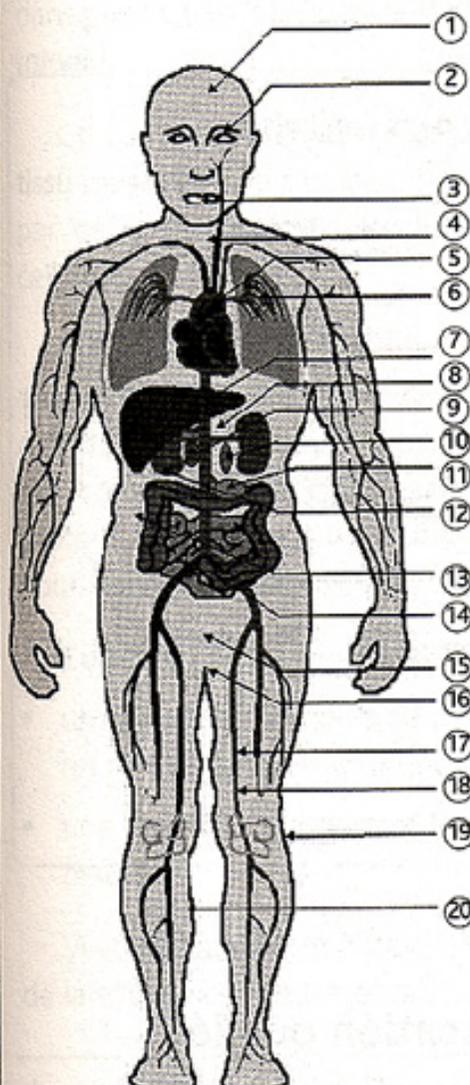
Lipid-
schicht

Gradient



innen





1. Cerveau	plexus choroïde: AQP1 méninge: AQP3 et AQP4 épendyme et astrocytes: AQP4
2. Œil	fibre du cristallin: AQP0 cornée, iris, cristallin et corps ciliaire: AQP1 conjonctive: AQP3 rétine, iris, glande lacrymale et corps ciliaire: AQP4 cornée et glande lacrymale: AQP5
3. Glande salivaire	AQP1, AQP4, AQP5 et AQP8
4. Trachée	AQP1, AQP3, AQP4 et AQP5
5. Cœur	AQP1
6. Poumons	AQP3 et AQP5 alvéoles et bronches: AQP1 bronches AQP4
7. Foie	AQP1, AQP4 et AQP8
8. Moelle épinière	astrocytes: AQP4
9. Vésicule biliaire	AQP1
10. Pancréas	acini: AQP1 et AQP8
11. Rate	AQP3 réticulocytes: AQP1
12. Rein	tubule proximal: AQP1 AQP2, AQP3, AQP4, AQP6
13. Estomac	AQP3 cellules pariétales: AQP4
14. Côlon	AQP1, AQP, AQP4 et AQP8
15. Vessie	AQP1 et AQP3
16. Syst. reproduction	testicule, utérus et placenta: AQP1 tube séminifère: AQP7 et AQP8
17. Globule rouge	AQP1 et AQP3
18. Capillaires non fenestré	AQP1
19. Peau	glande sudoripare: AQP1 épiderme: AQP3 et AQP4
20. Muscle squelettique	AQP sarcolemme: AQP4

D'après Bruno Corman, Service de Biologie Cellulaire, CEA, Centre d'Etudes de Saclay, Gif-sur-Yvette, 91191.

« La nature de l'eau » 2007
de Y. Olivaux

Systeme Colton (ISBT CO 015)

Anticorps

- ☞ rare
- ☞ détectés en IAT
- ☞ anti-Co^a et anti-Co^b
- ☞ impliqués dans les réactions transfusionnelles et l'anémie hémolytique du nouveau-né

systemes érythrocytaires et principaux récepteurs pour pathogènes

Parasites

Duffy	(FY)	DARC	P. vivax
Diego	(DI)	Bande 3	P. falciparum
MNSs	(MNS)	GPA/GPB	P. falciparum
Gerbich	(GE)	GPC	P. falciparum

P. vivax

HIV-1 (?)

Fy^{a/b}

Fy6

NH₂

Fy3

51 C

276 C

1

7

6

C

5

2

129

C

3

4

195

Fy^x I

COOH

Noirs ► 65 % Fy(a-b-)
Résistants à la malaria
(Plasmodium vivax)

Gerbich nul

En Nouvelle Guinée, les
Papous sont nombreux
avec **GE nul** ⇒ protection
contre la malaria qui y est
endémique
(P. falciparum)



systemes érythrocytaires et principaux récepteurs pour pathogènes

Bactéries

Globoside (GLOB) [GLOB1 = P]

E. coli

Cromer (CROM) DAF

E. coli

Lewis (LE) Le^b

H. pylori

Virus

Globoside (GLOB) [GLOB1 = P]

parvovirus B19

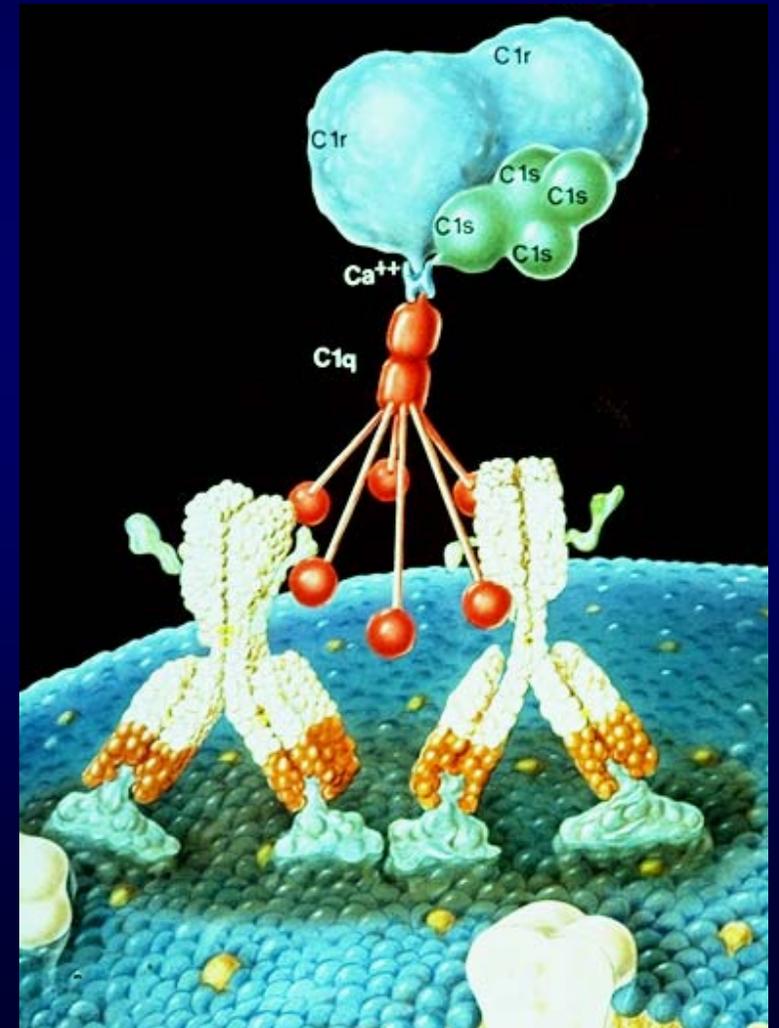
Duffy (FY) DARC

HIV ?

systemes érythrocytaires et principaux récepteurs pour le Complément

Knops (KN) CR1

régulation du *systeme*
du Complément
au niveau du complexe
ag - ac

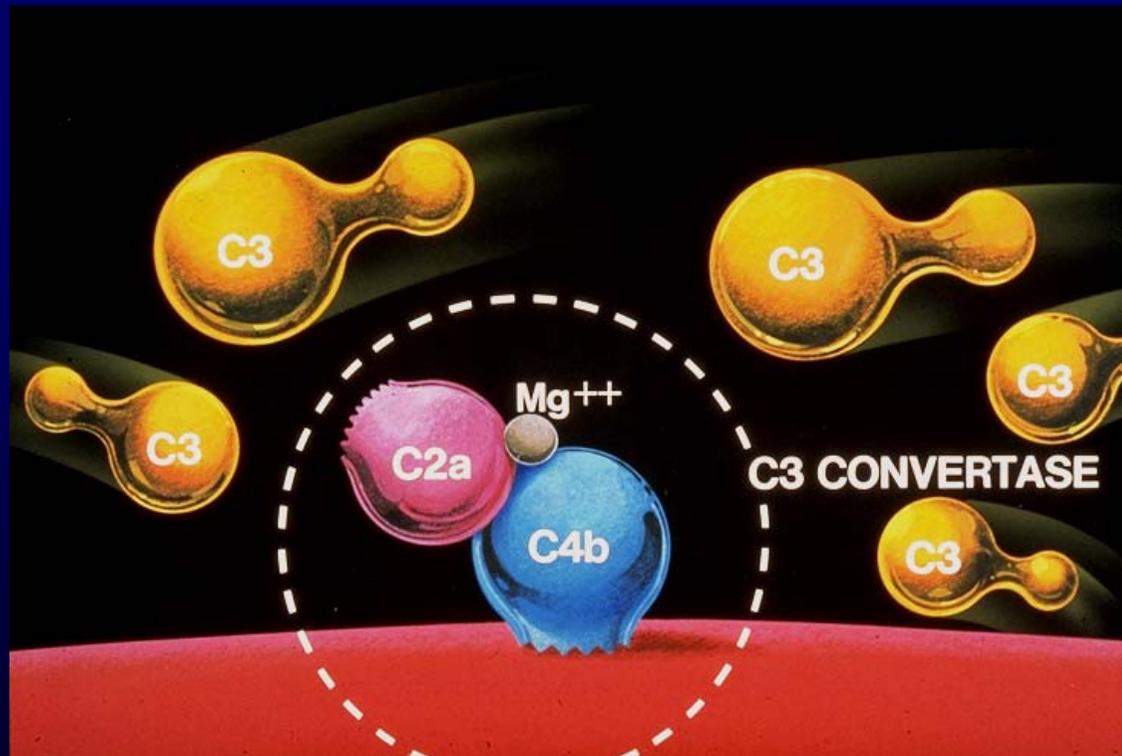


systemes érythrocytaires et principaux récepteurs pour le Complément

Cromer (CROM)

DAF

régulation de la C3
convertase



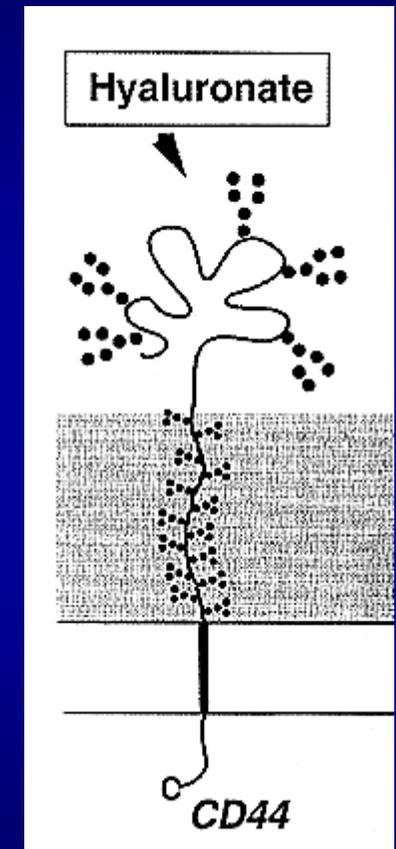
récepteurs

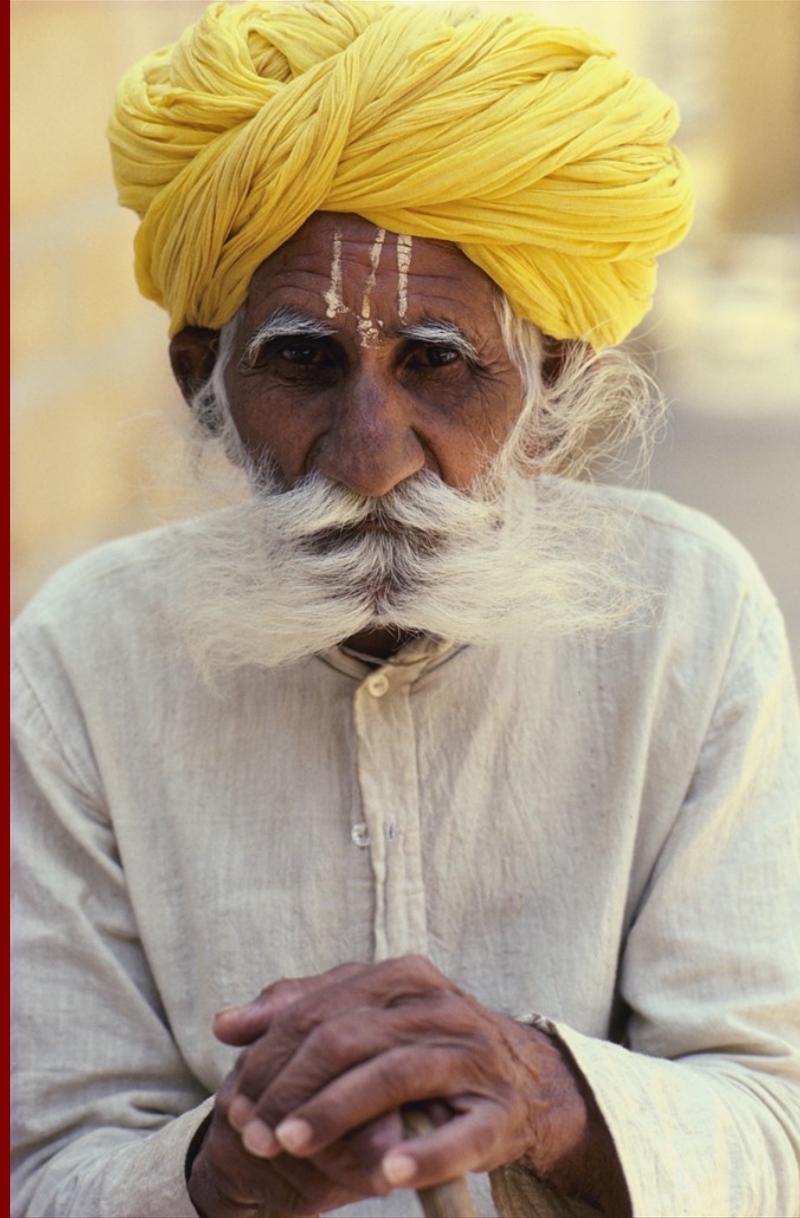
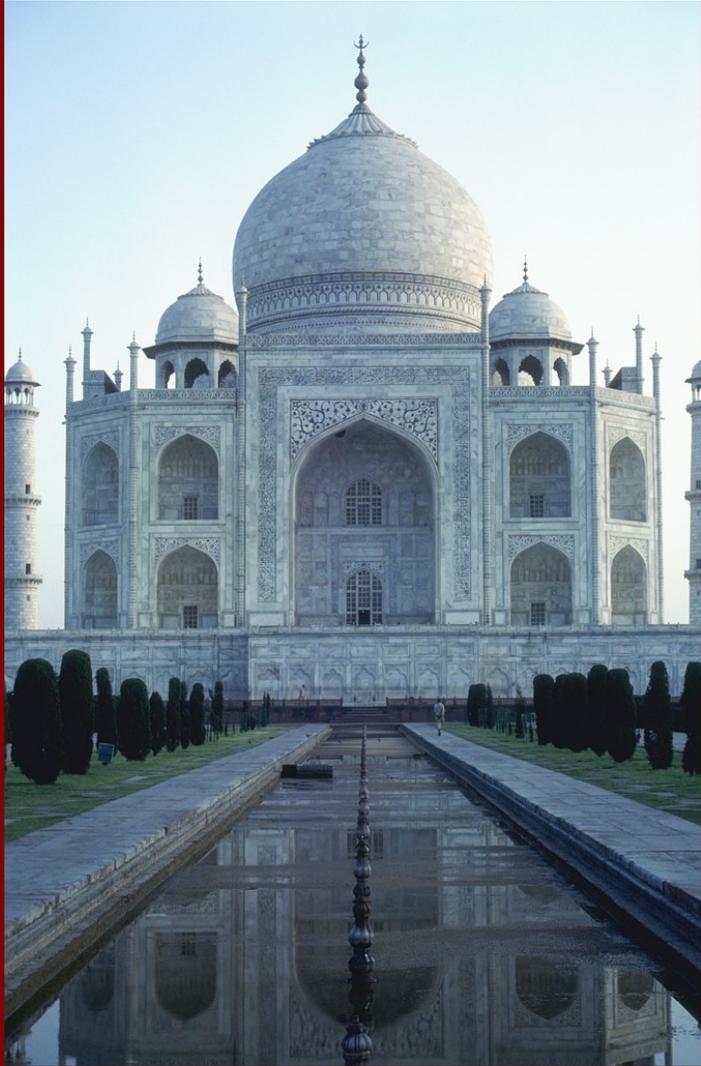
Indian (IN)

récepteur CD44 extracellulaire de l'acide hyaluronique

lorsque cette liaison est interrompue, les cellules sont détruites rapidement

⇒ rôle dans la protection des cellules cancéreuses





systeme Indian

(IN / 023)

In^a et In^b sont situés sur la protéine CD44 (rôle dans les réactions intercellulaires et la migration cellulaire)  chrom. 11

$In(a-b+)$ plus de 99 %

$In(a+b+)$  1 %

$In(a+b-)$ très rare

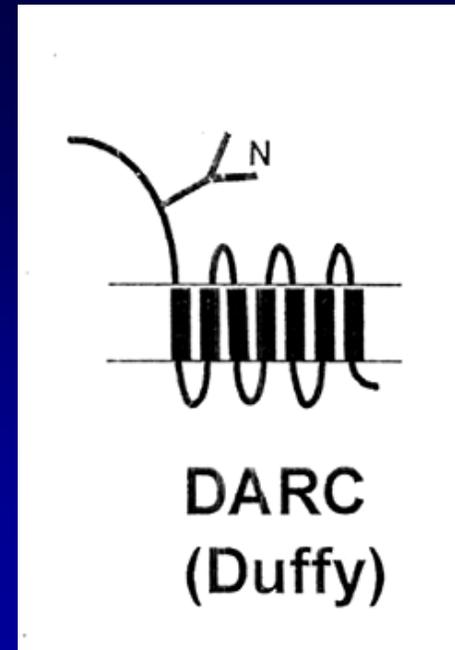
Peu de données sur les anticorps



récepteurs

DUFFY (FY)

récepteur « DARC »

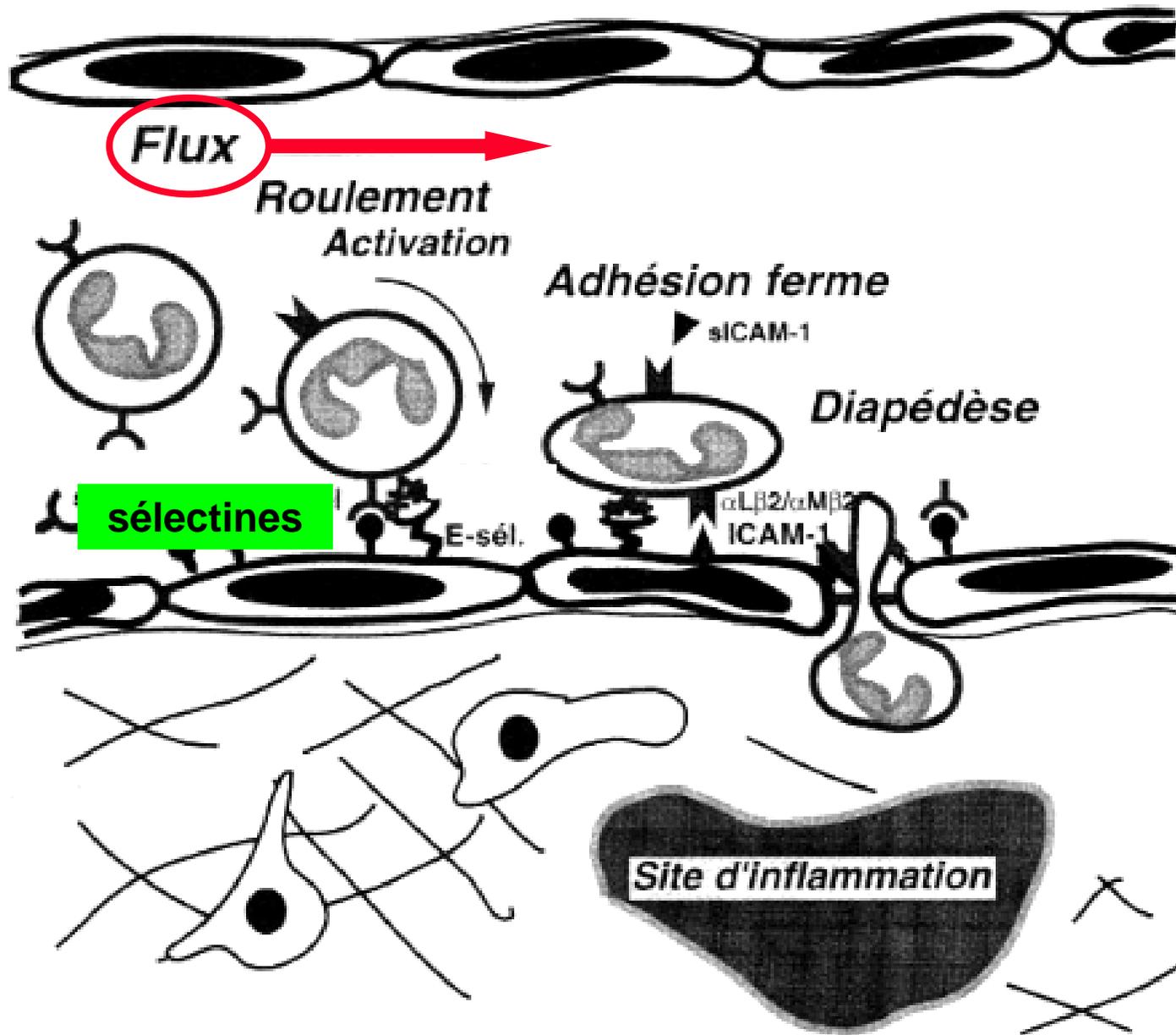


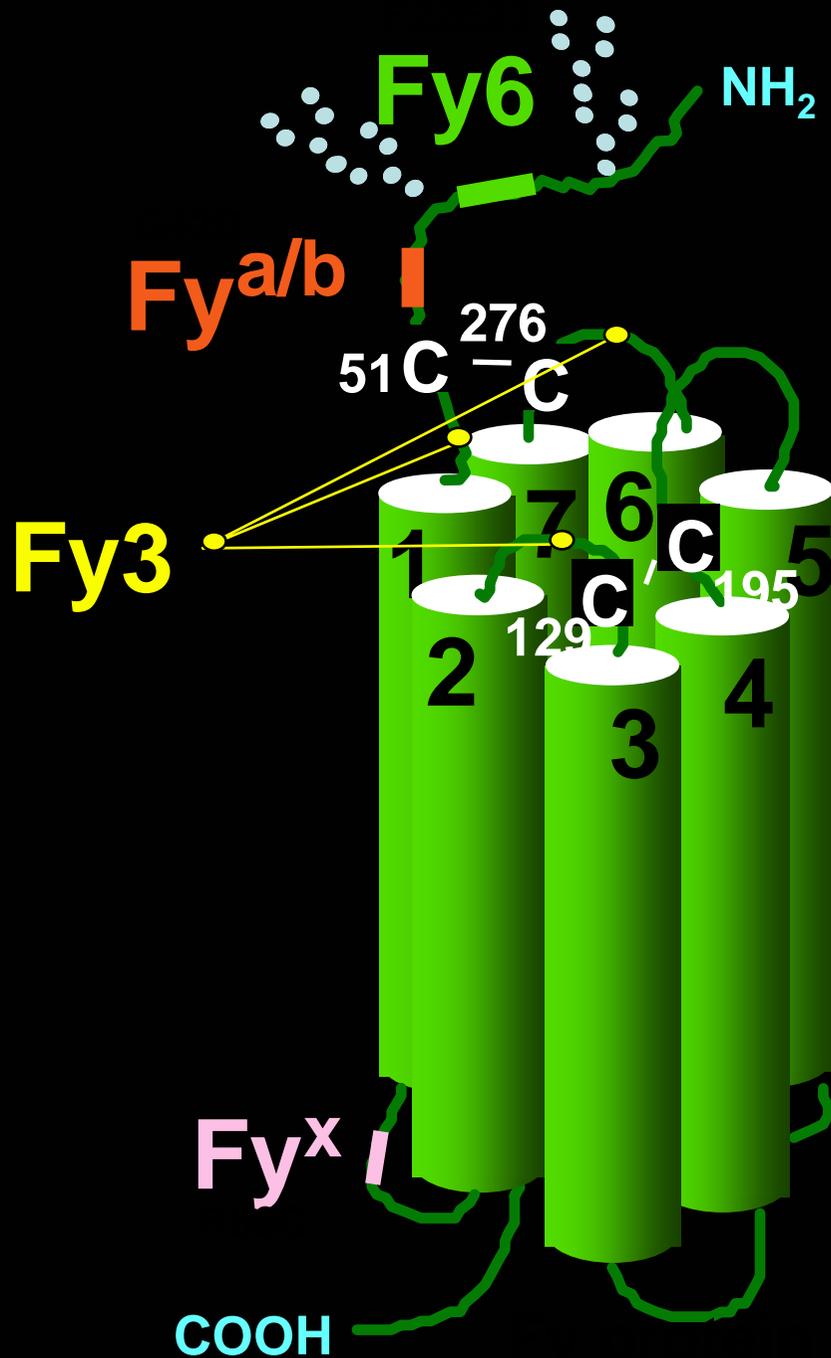
Duffy Antigen Receptor for Chemokines

Chimiokines:

**cytokines chimiotactiques
induisant le mouvement des
leucocytes ➡ rôle dans le
« trafic » cellulaire**





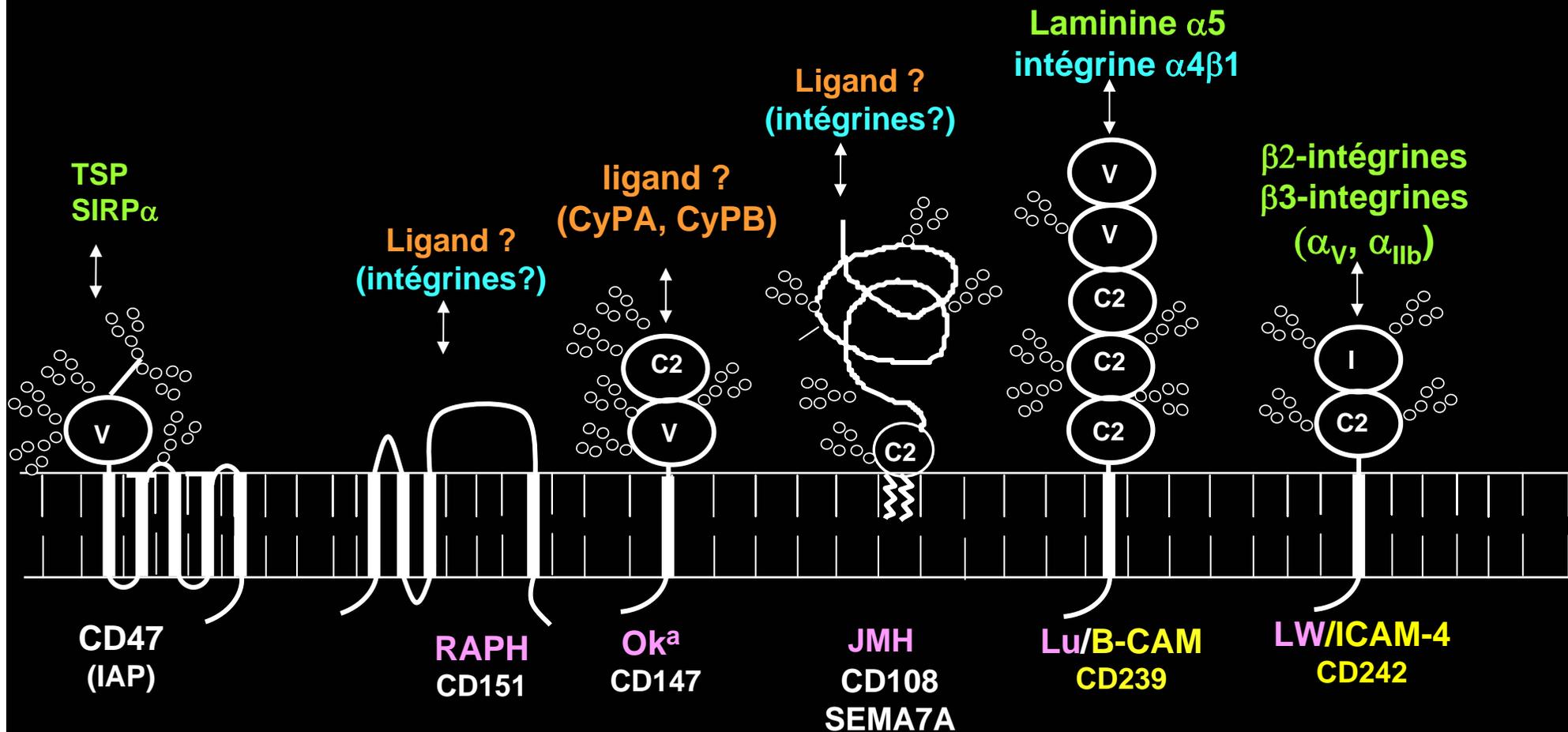


DARC

Duffy Antigen/Receptor
for Chemokines

anti-Fy⁶ bloque la liaison IL8

Molécules d'adhérence des globules rouges



associé
à Rh

Produits de groupes sanguins

Le contact entre 2 cellules ne se réalise pas spontanément en raison de forces de répulsion (charge de même signe, hydratation avec des molécules d'eau intercellulaires)

Les interactions entre les cellules font appel à 2 mécanismes:

- **contact étroit entre les cellules à l'aide de molécules d'adhérence**
- **production de médiateurs (notamment les cytokines) synthétisés par 1 ou 2 cellules**

BUT

activation ou **inhibition cellulaire** avec
transport d'informations par des seconds
messagers vers les organites
intracytoplasmiques ou gènes nucléaires

molécules d'adhérence

interviennent dans de nombreuses circonstances
pas uniquement immunologiques

- ◆ lors de l'embryogenèse
- ◆ lors de la migration des cellules sanguines vers les tissus
- ◆ lors des réactions immunitaires pendant la stimulation

Les molécules d'adhérence sont des glycoprotéines transmembranaires qui s'expriment soit de manière constitutive soit en réponse à des stimuli (cytokines)

molécules d'adhérence

➤ **Superfamilles des immunoglobulines**
similitude structurelle avec Ig

➤ **Intégrines**
chaînes α et β

jouent un rôle essentiel dans la migration cellulaire, l'agrégation plaquettaire, la cicatrisation, la genèse métastatique et les réactions immunitaires

➤ **Sélectines**

sont **des récepteurs** pour les oligosaccharides de la surface cellulaire notamment **des leucocytes, des plaquettes et des cellules endothéliales** (⇒ lectines)

jouent un rôle fondamental dans l'adhérence des cellules à l'endothélium vasculaire, dans l'inflammation et les métastases cancéreuses

roulement des leucocytes (neutrophiles et monocytes) le long de l'endothélium vasculaire activé

SYSTEME LUTHERAN

ISBT LU 005

Une vingtaine d'antigènes

Gènes sur chromosomes n° 19

1945 : Lu^a (LU1)

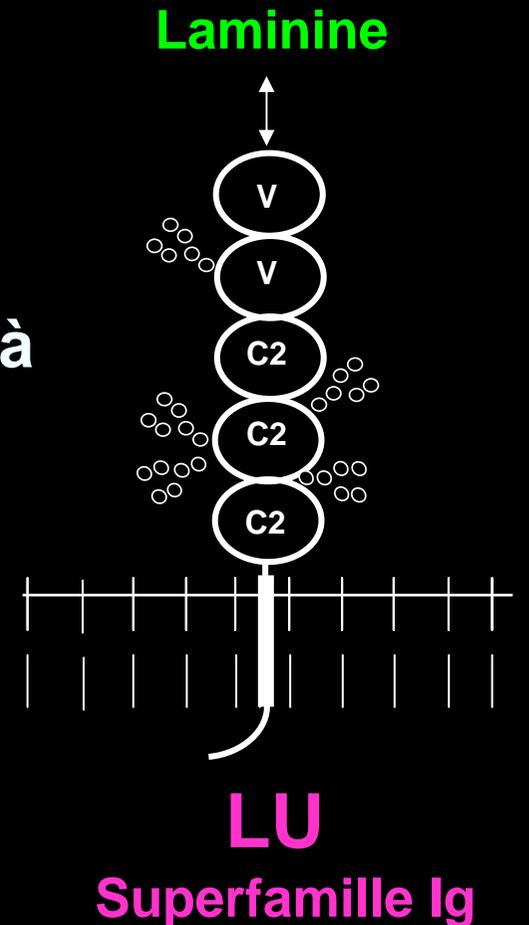
1956 : Lu^b (LU2)

1996 : molécule d'adhésion

Molécule d'adhérence du système Lutheran

Les antigènes LU sont portés par une glycoprotéine des superfamilles d'immunoglobulines qui se compose de « domaines » constants et variables et associée à un ligand de type laminine

↳ **laminine**, glycoprotéine impliquée notamment dans la l'érythropoïèse et la migration médullaire au sang périphérique



➤ Ces molécules d'adhérence ont la propriété de mettre en contact le milieu extracellulaire et intracellulaire.

➤ La reconnaissance d'un ligand extracellulaire entraîne la production d'informations destinées au reste de la cellule (modification de la structure ou de la fonction)

TRANSDUCTION DE SIGNAUX!



Certains scientifiques (*Transfusion, 2006*) ont montré l'importance des antigènes LU associés à ces molécules d'adhésion:

embryogenèse

différenciation cellulaire notamment dans l'érythropoïèse

développement vasculaire

MAIS, aussi attention, l'hyperactivité conduit



l'anarchie de signaux cellulaires peut conduire:

↳ pathologies dermatologiques

↳ mais, plus grave au développement de cellules cancéreuses:

* mélanomes

* neuroblastomes (dysfonction de l'embryogenèse)

* production de métastases (chuchotement des récepteurs de cellules à cellules)

à suivre...

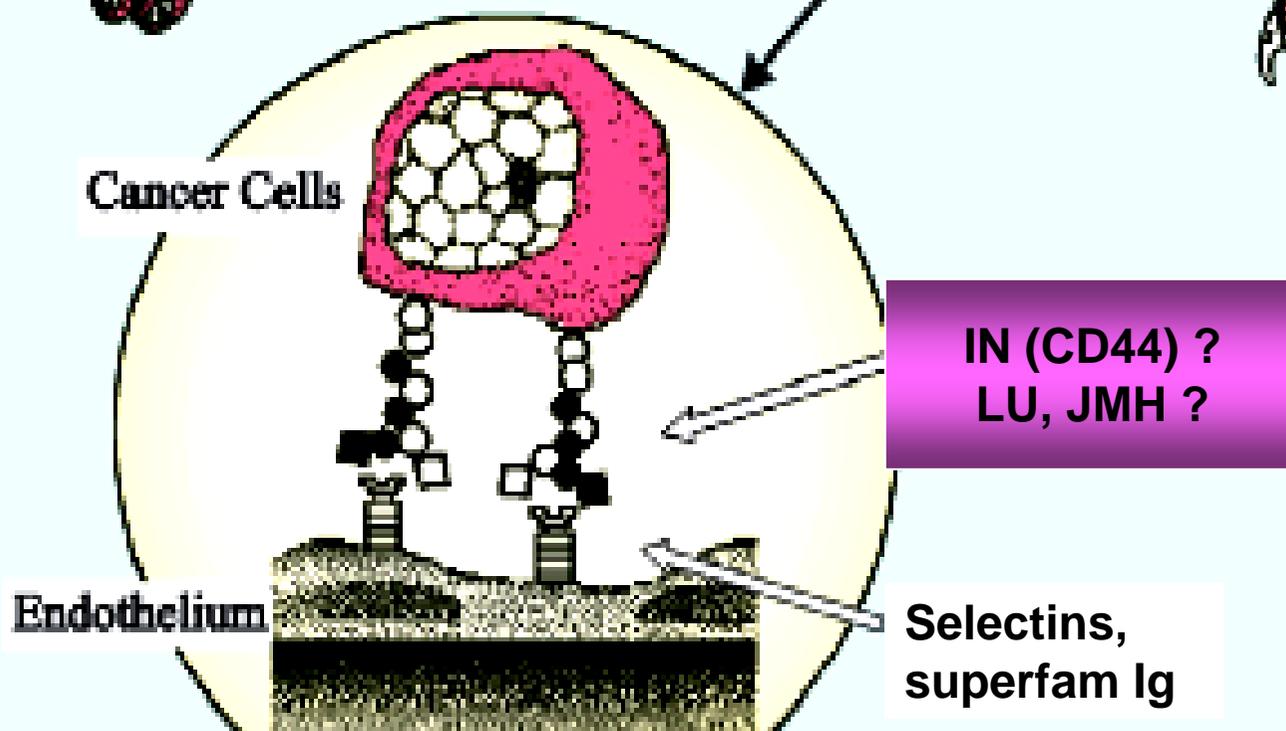
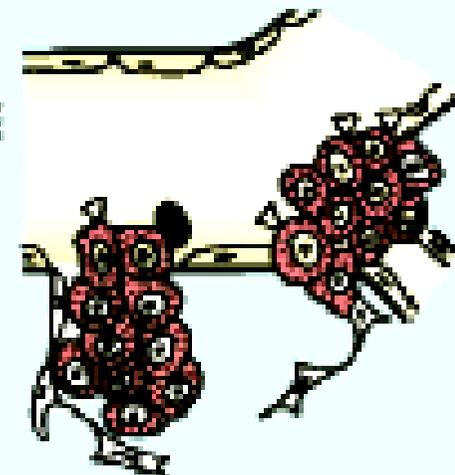
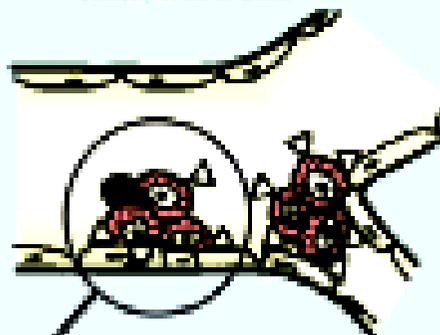
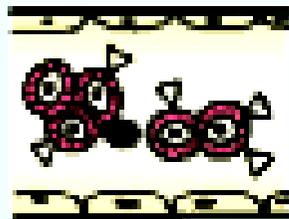
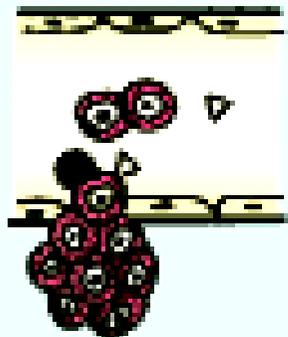
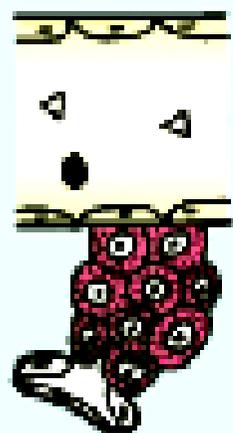
Vascular infiltration of cancer cells in primary tumor

Detachment of cancer cells from primary tumor

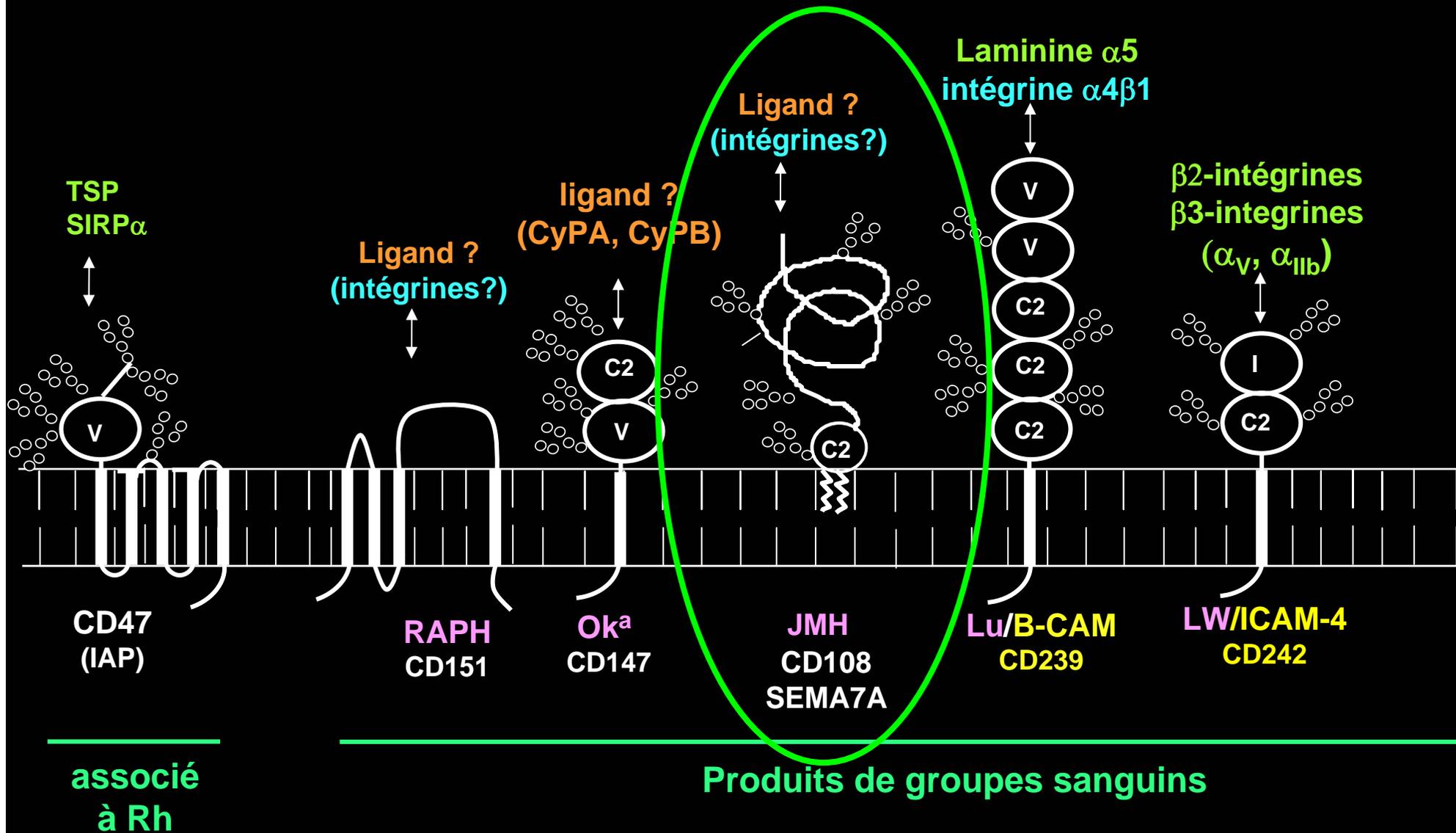
Circulating cancer cells

Adhesion of cancer cells to endothelium

Formation of metastatic tumor



Molécules d'adhérence des globules rouges

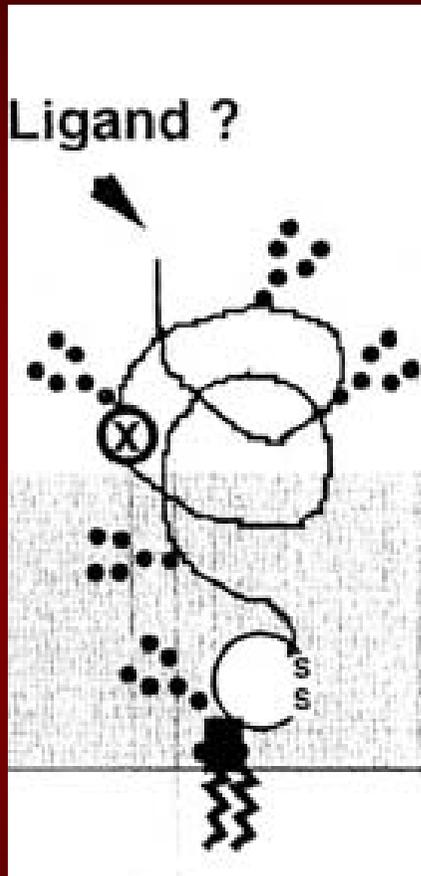


associé
à Rh

Produits de groupes sanguins

systeme John Milton Hagen

(JMH / 026)



- gènes sur paire de chromosomes n°15
- la sémaphorine (Sema7A) porteuse des 5 antigènes JMH est impliquée dans *la réponse immune* et joue un rôle important dans *le développement de l'axone neural*



« The molecular diversity of Sema7A, the semaphorin that carries the JMH blood group antigens »

**By Seltsam, Moulds and coll. équipe allemande, suisse et américaine in
*Transfusion, vol 47, Jan, 2007***

La sémaphorine est une protéine transmembranaire exprimée sur GR et lymphocytes activés

- **morphogenèse** ⇒ **croissance des axones centraux et périphériques**
- **immuno-modulation** ⇒ **activation des monocytes et des macrophages avec production de cytokines**





Phénotype McLeod

Découvert en 1961, 1er groupe sanguin associé à une maladie (hématologique, musculaire et neurologique)

L'absence de Kx engendre:

- ☞ une diminution des antigènes KEL
- ☞ la présence fréquente **anti-Kx**

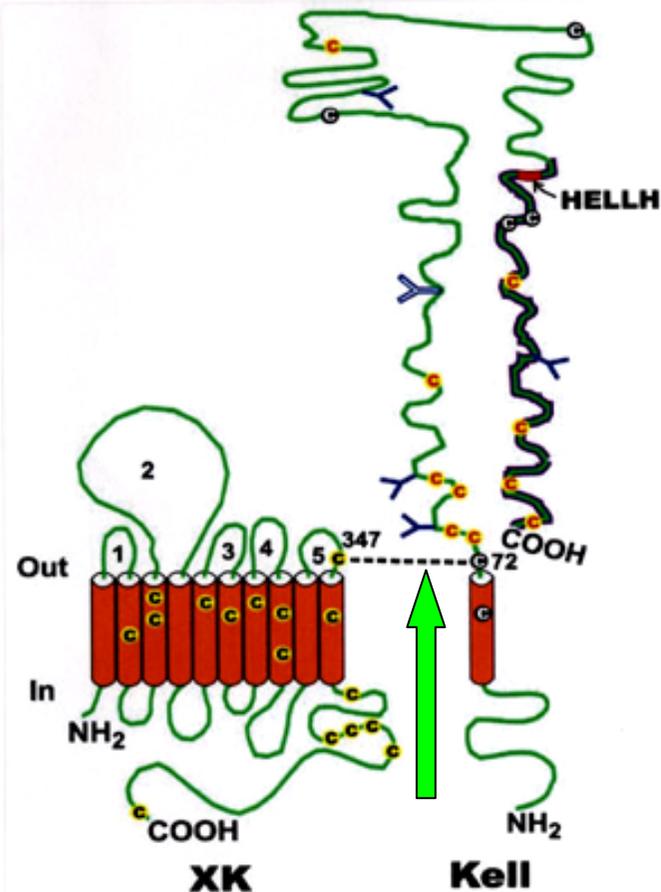
L'expression des antigènes KEL dépend

des gènes **KEL** (sur chrom. n°7)

et du gène **XK** (sur chrom. X) **ISBT 019, XK**

Les gènes KEL et
XK sont liés par
un pont disulfure

Kell/XK Protein Complex



L'antigène Kx se trouve sur les hématies, mais aussi sur les granulocytes

Un manque de Kx engendre non seulement:

- ⇒ diminution des antigènes KEL
- ⇒ augmentation de créatine kinase (CK), très répandue dans les muscles et le cerveau
- ⇒ déformation des hématies (*acanthocytose*)

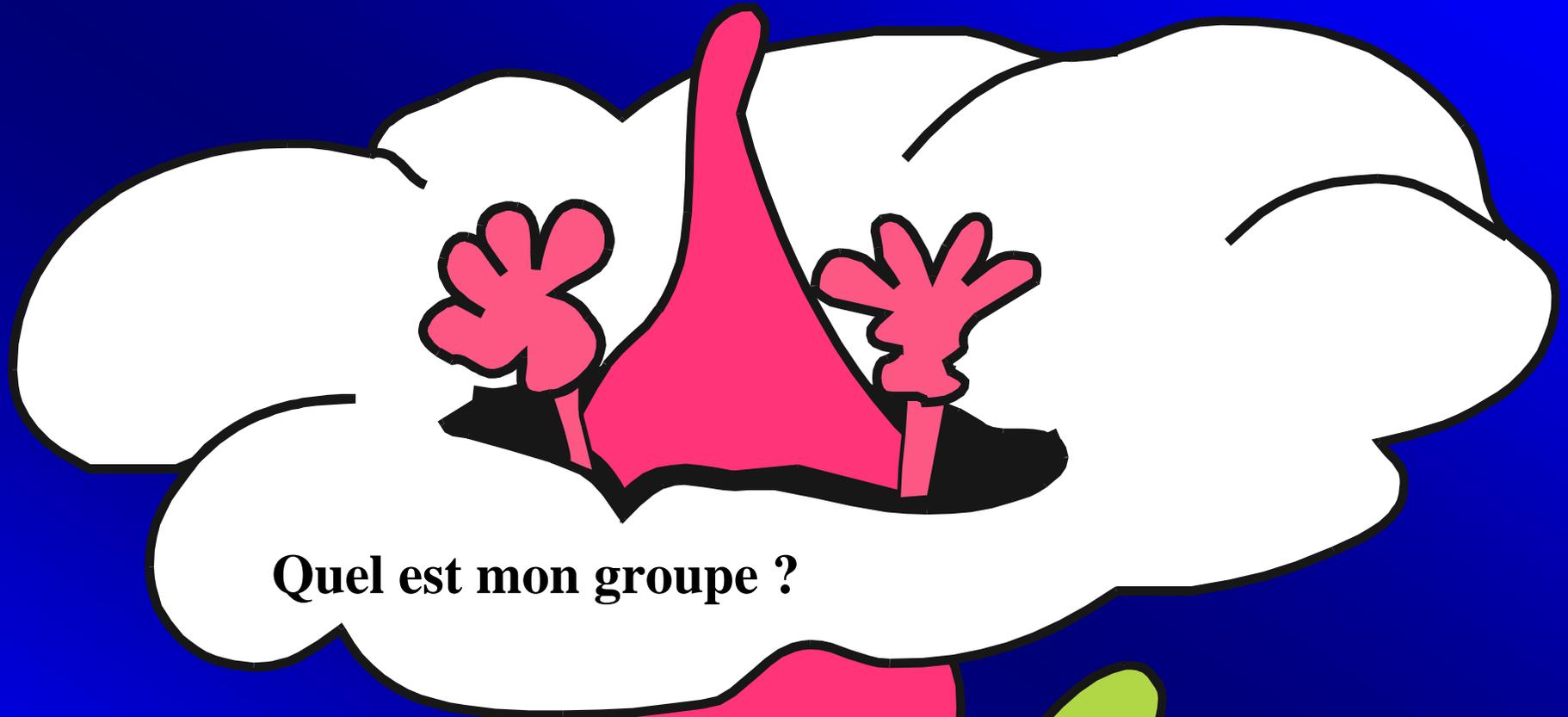
Phénotype McLeod

Chez certains patients ➡ problèmes neuromusculaires

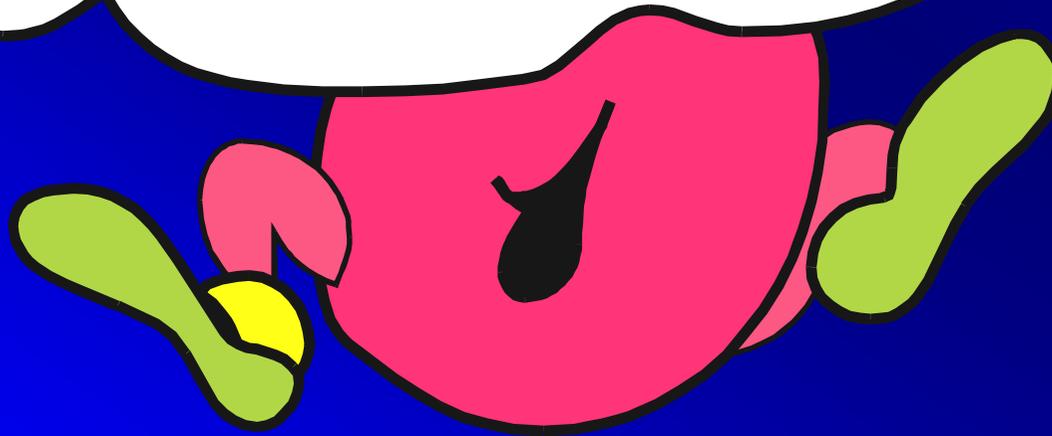
Chez d'autres ➡ maladie granulomateuse chronique
(phagocytose normale, mais
bactéricidie absente)

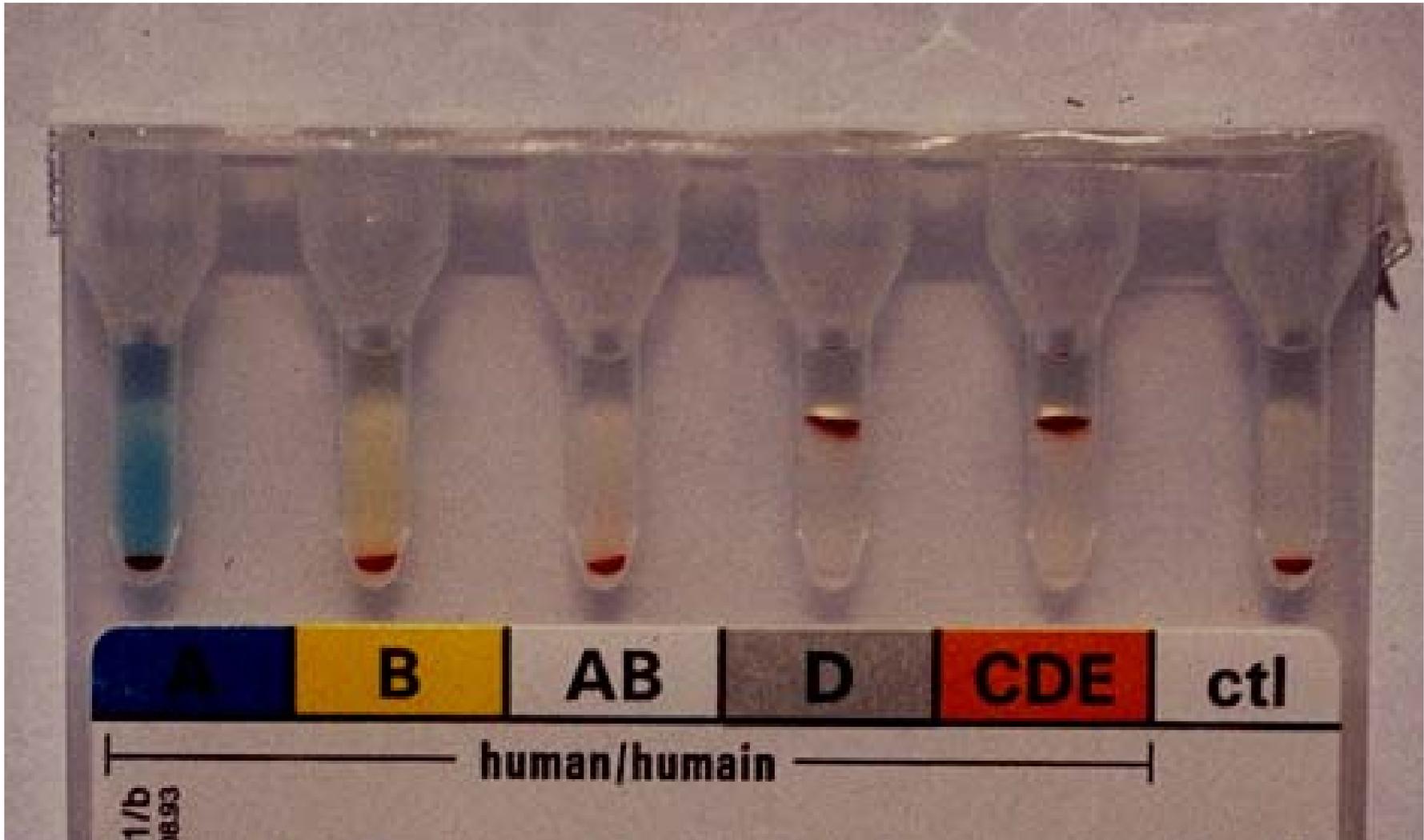
Cette variabilité de symptômes (essentiellement chez les hommes XY) indique que les génotypes McLeod résultent de diverses mutations (*Transfusion, vol 47, February, 2007*)

Mais, il existe des patients McLeod sans manifestation clinique (problème uniquement transfusionnel)



Quel est mon groupe ?







Phénotype Bombay

(1952: Bhende)

- Anti-A négatif avec hématies Bombay
- Anti-B négatif
- Anti-H négatif

- Hématies A positif avec sérum Bombay
- Hématies B positif
- Hématies O positif

BIOSYNTHESE DES ANTIGENES H, A et B DES SYSTEMES ABO ET H/h



PRECURSEUR I ou II



**Gène h
(Bombay)**



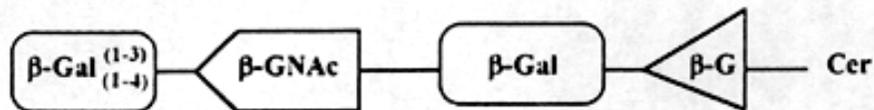
PRECURSEUR I ou II



Gène A



Gène B



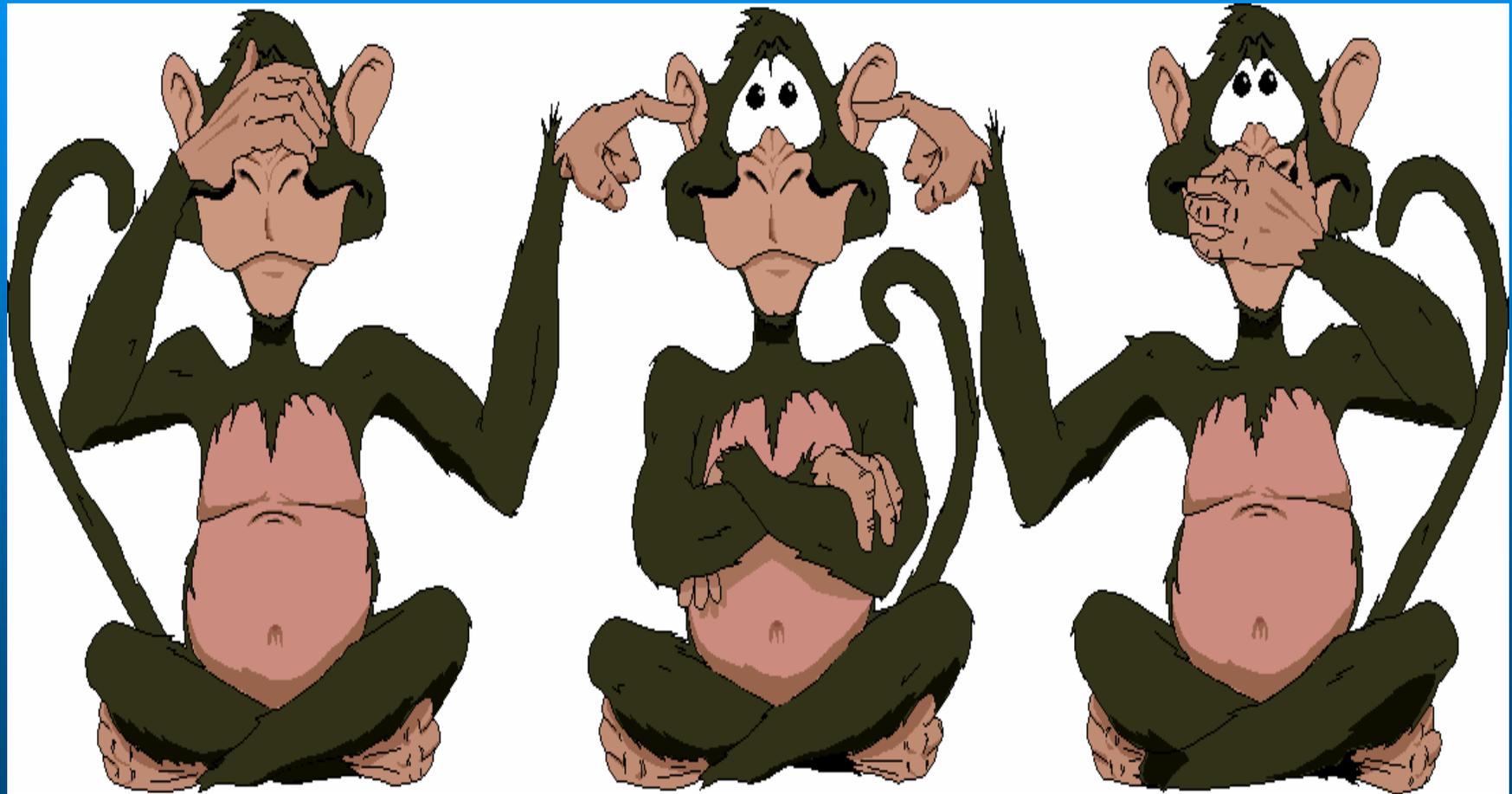
Bombay

- ◆ Phénotype nul (hérité) du système ABO
- ◆ Découvert à Bombay en 1954
- ◆ Quelques familles dans le monde
- ◆ Absence sur les hématies des antigènes A, B et H
- ◆ Présence dans le plasma: anti-A, anti-B et surtout **anti-H** fortement lytique (4 - 37 °C)
- ➔ Transfusion de CE O_h

- en 1984, aux HUG, enfant de 4 ans pour un groupe ABO / RH en prévision d'une petite opération bénigne, enfant en bonne santé
- d'origine du Sri Lanka adopté par une famille genevoise
- opération programmée et réussie avec **CE O_h** provenant de la banque de sang d'Amsterdam

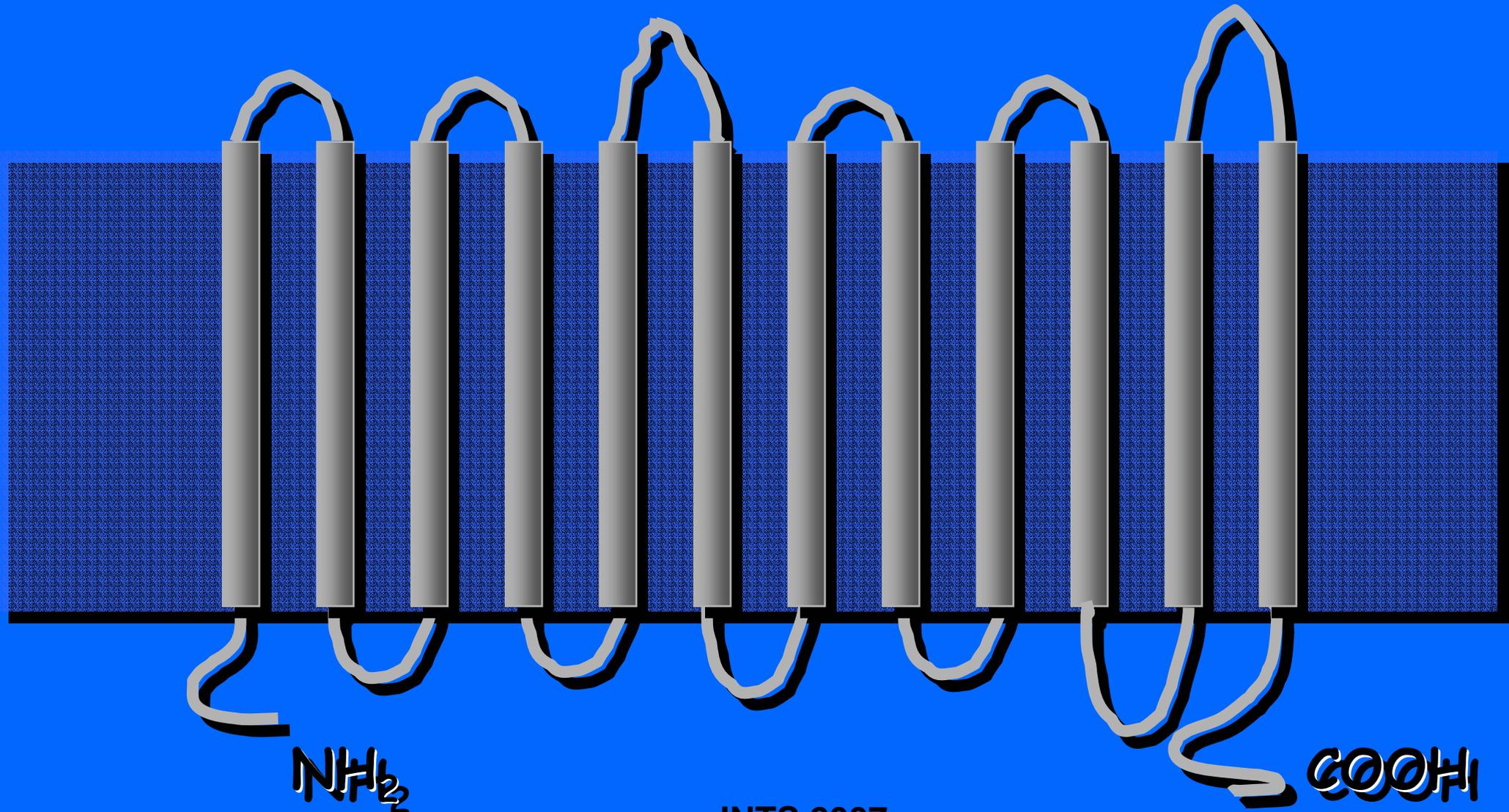


Rhésus (RH)



RHD

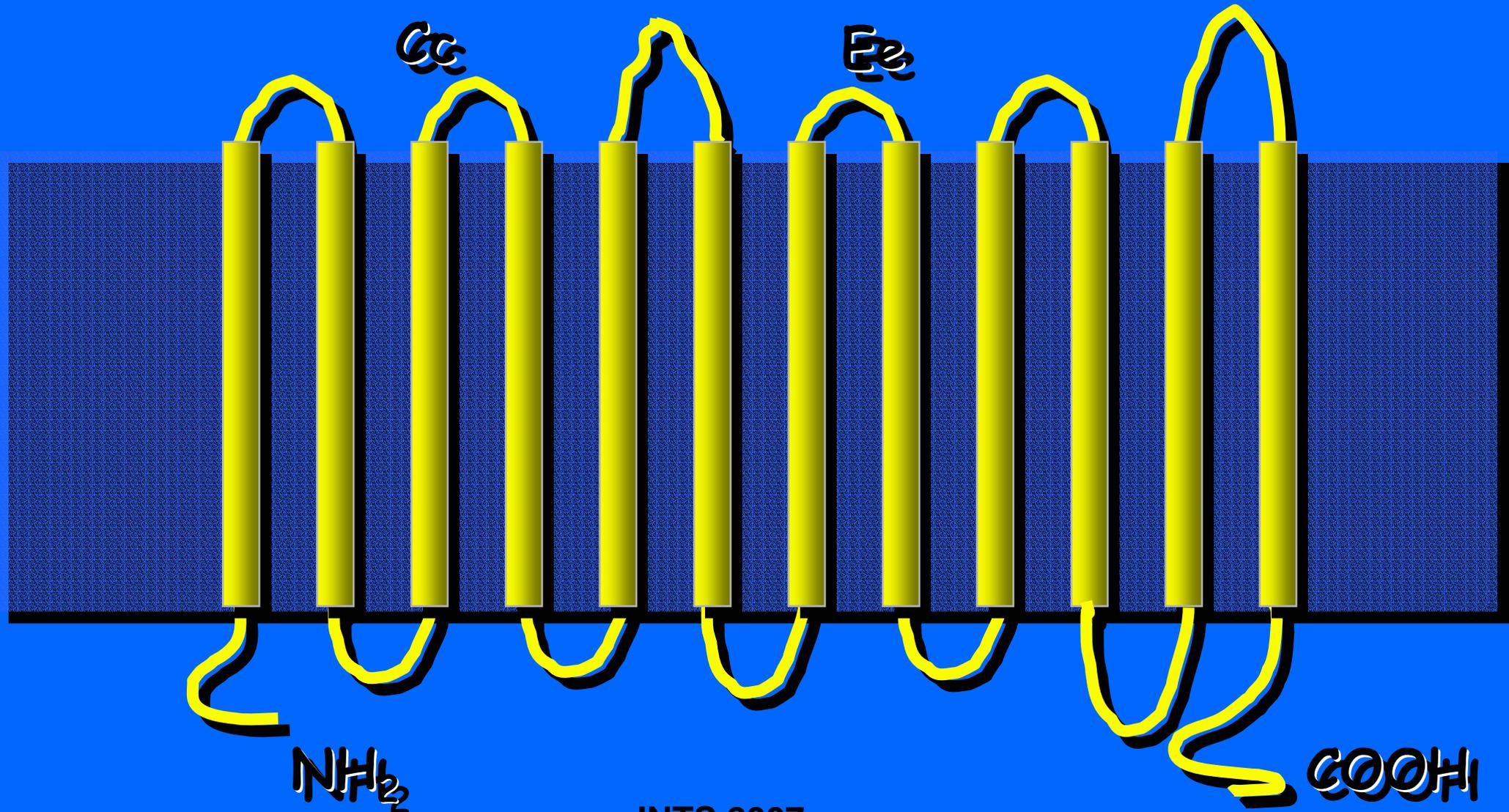
chromosomes n°1



INTS 2007

RHICE

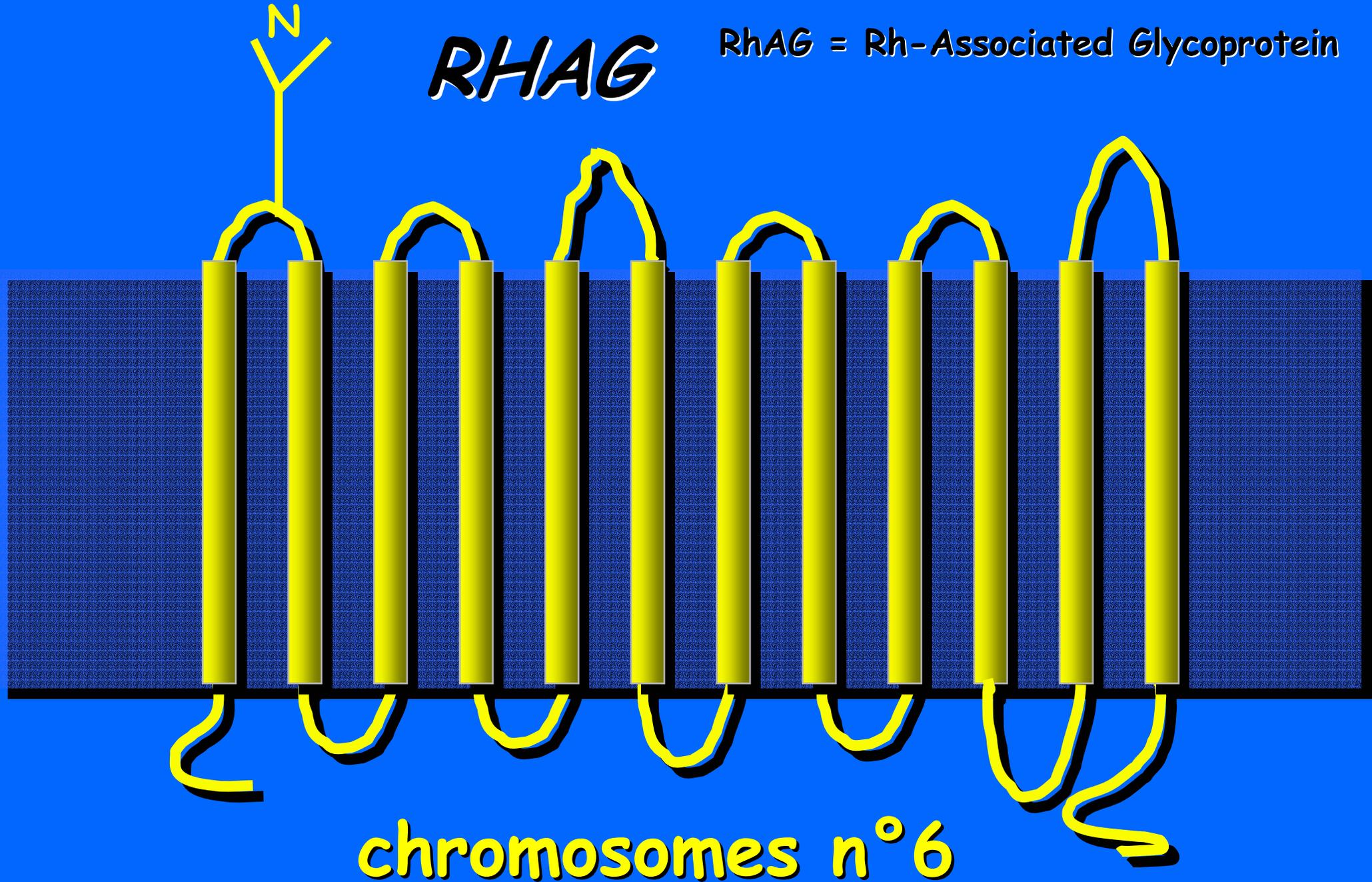
chromosomes n°1



INTS 2007

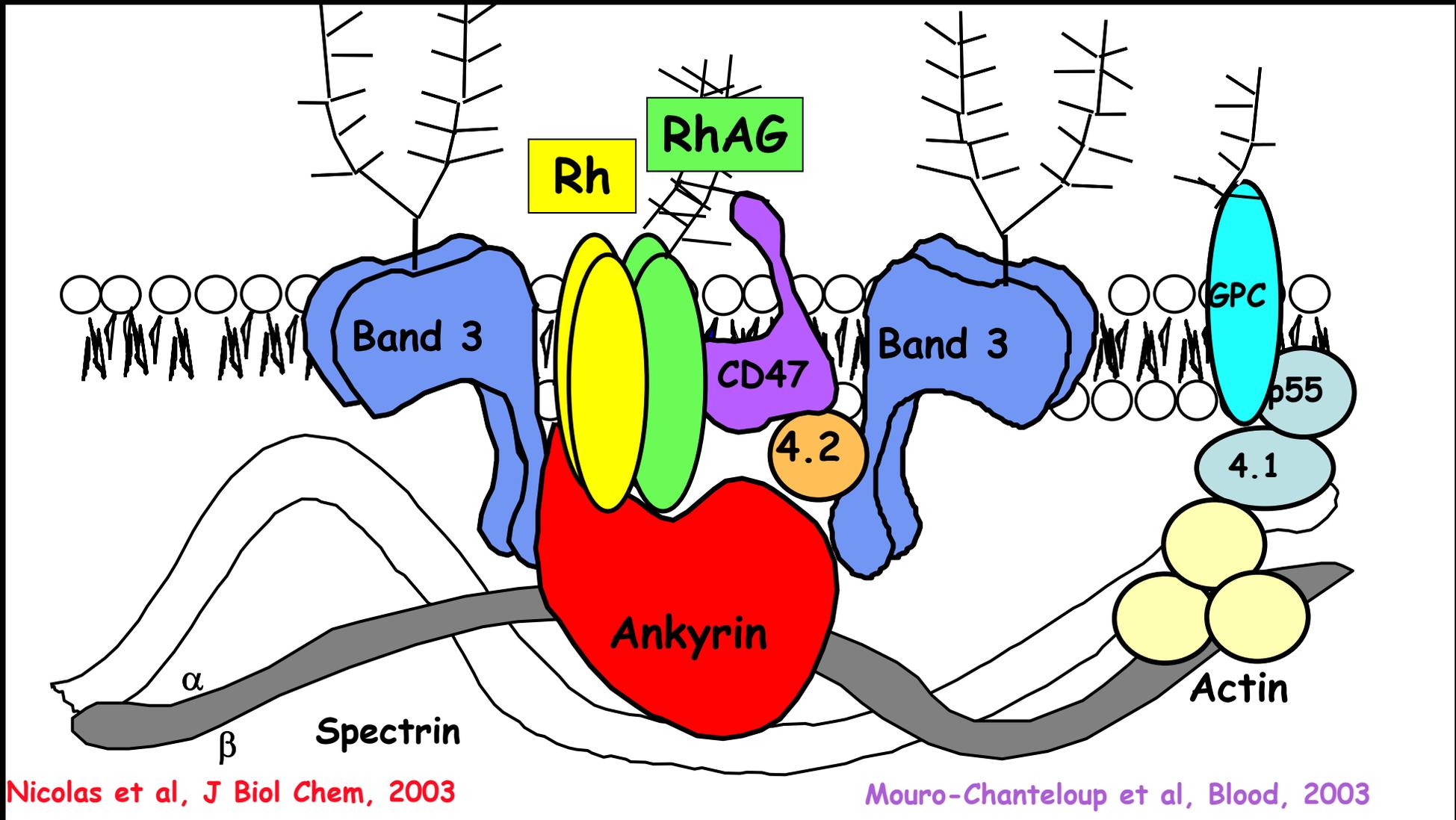
RHAG

RhAG = Rh-Associated Glycoprotein



chromosomes n°6

The Rh complex*



*Complex made of a Core [tetramer $(Rh)_2(RhAG)_2$] and Accessory chains [CD47, LW, GPB]

024	OK	Ok ^a					
025	RAPH	MER2					
026	JMH	JMH	JMHK	JMHL	JMHG	JMHM	
027	I	I					
028	GLOB	P					
029	GIL	GIL					
030	RHAG	Duclos	OJ ^a	Duclos- like			

systeme RHAG (août 2008)

RH nul

Jeune homme en bonne santé pour carte de groupe avant l'école de recrue se présente au LCST en 1977

Groupe A et absence totale des antigènes RH ⇒ phénotype nul

Début d'une collaboration avec le Dr Jean-Pierre Cartron de Paris unique spécialiste à l'époque des systèmes rares et RH

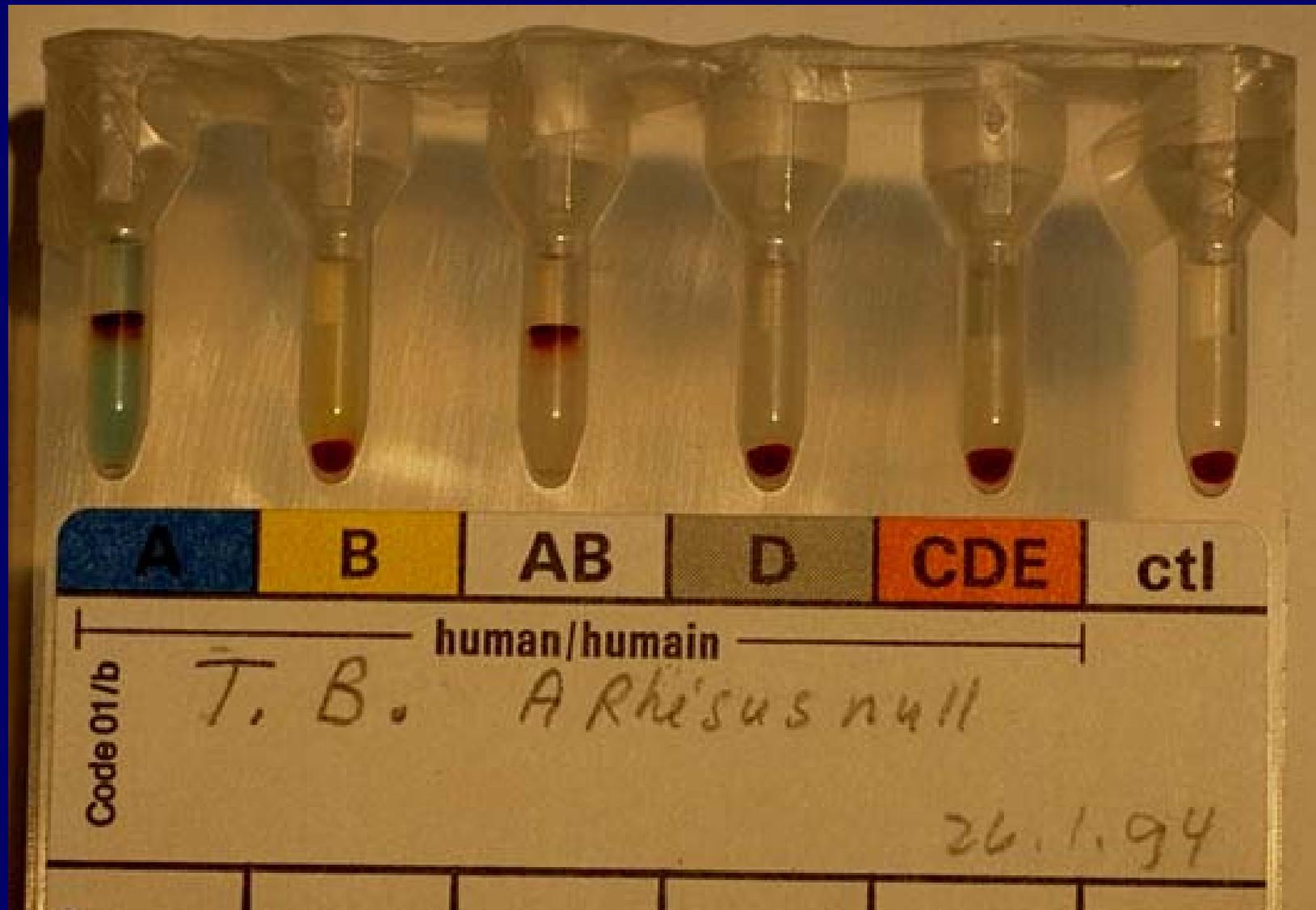
Type régulateur (mutations du gène *RHAG*) avec absence totale du gène *RHAG* et de l'expression antigénique des *RHD*, *RHCE* (mais transmission normale de ces gènes)

Anomalie morphologique légère des GR (stomatocytose)

Anémie hémolytique très bien compensée (Hb normale, mais réticulocytes augmentés)

Réserve de sang autologue congelé

RH nul découvert par MJ Stelling-Auderset en 1977 aux HUG de Genève (technique initiale en tubes!!)



RH: -1,-2,-3,-4,-5





I

II

III

I

II

III

← Gogenprobe Reverse typing Groupage sérique →

Code 30/b

T.B. A Rhesus u411

Coombs

Coombs

Coombs

26.1.94

RAI négative

A	B	AB	D	CDE	ctl
human/humain					
Code 01/b 000201 09.93	Jameau ; Th. B. 29.04.1963				
	21.03.95				

C	c	D	E	e	ctl
human/humain					
Code 06/b 000206 09.93	Jameau Th. B. 29.04.1963				
	21.03.95				

Microarray slide showing ABO and RhD/RhCDE genotyping results. The slide contains six wells labeled A, B, AB, D, CDE, and ctl. The A, B, and AB wells show a blue color change, indicating a positive result. The D, CDE, and ctl wells show a red color change, indicating a negative result.

A	B	AB	D	CDE	ctl
human/humain					
Code 01/b 000/201 08.93					
Jumeau S. B. 29.04.1963					
21.03.95					

Microarray slide showing RhC, Rhc, RhD, RhE, and Rhes genotyping results. The slide contains six wells labeled C, c, D, E, e, and ctl. The C, D, and E wells show a red color change, indicating a positive result. The c and e wells show a blue color change, indicating a negative result. The ctl well shows a red color change, indicating a positive result.

C	c	D	E	e	ctl
human/humain					
Code 06/b 000/206 09.93					
Jumeau S. B. 29.04.1963					
21.03.95					

Rh_{null} deficiency syndrome

Rare autosomal recessive disorder (« amorph » and « regulatory » types):
Hemolytic anemia of varying severity

Stomato-spherocytosis

Biochemical alterations

- . *Cations transport*
- . *Phospholipid organization*

Antigen and protein defects

- . *Rh, RhAG, LW, CD47, GPB*

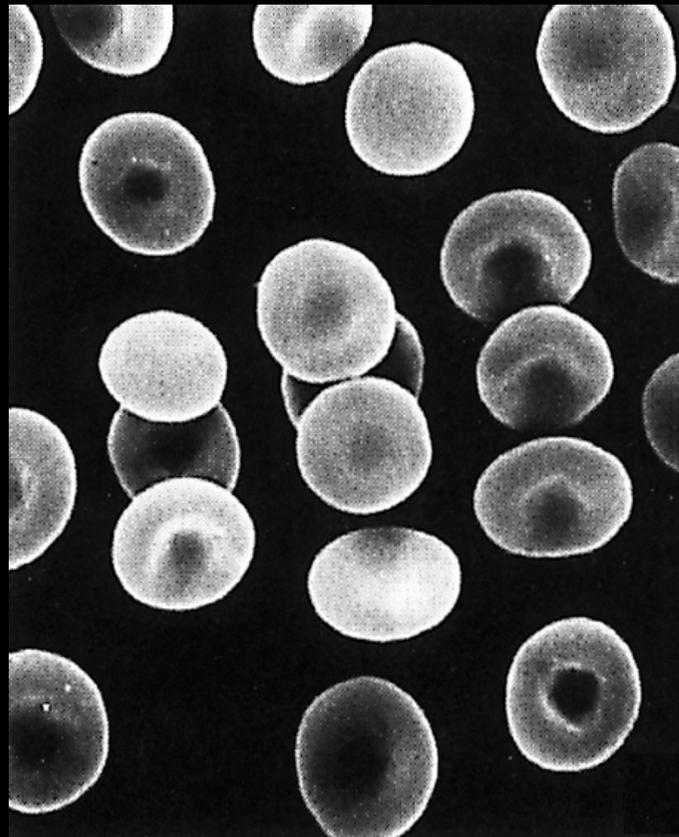
Genetic defects

***RHAG* mutations**

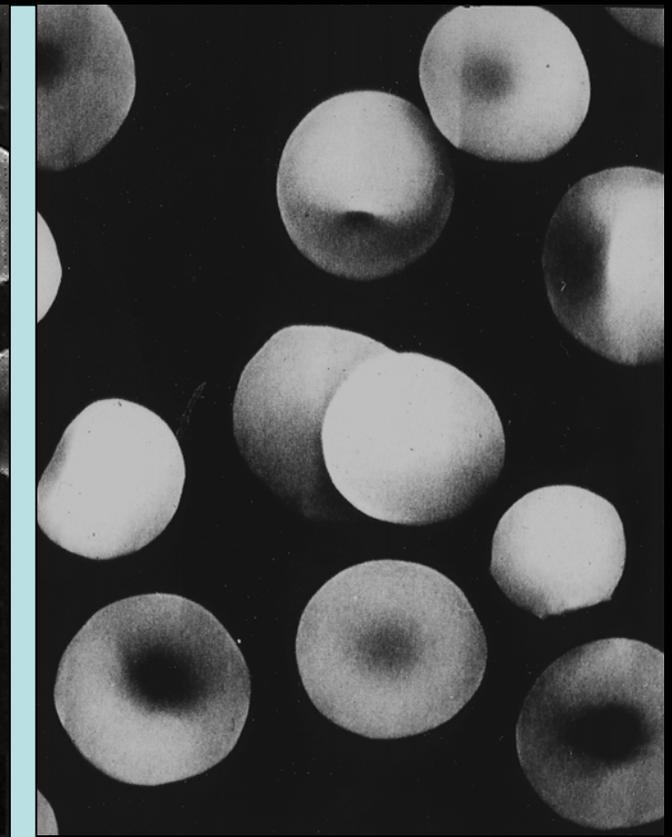
or

***RH* mutations**

normal

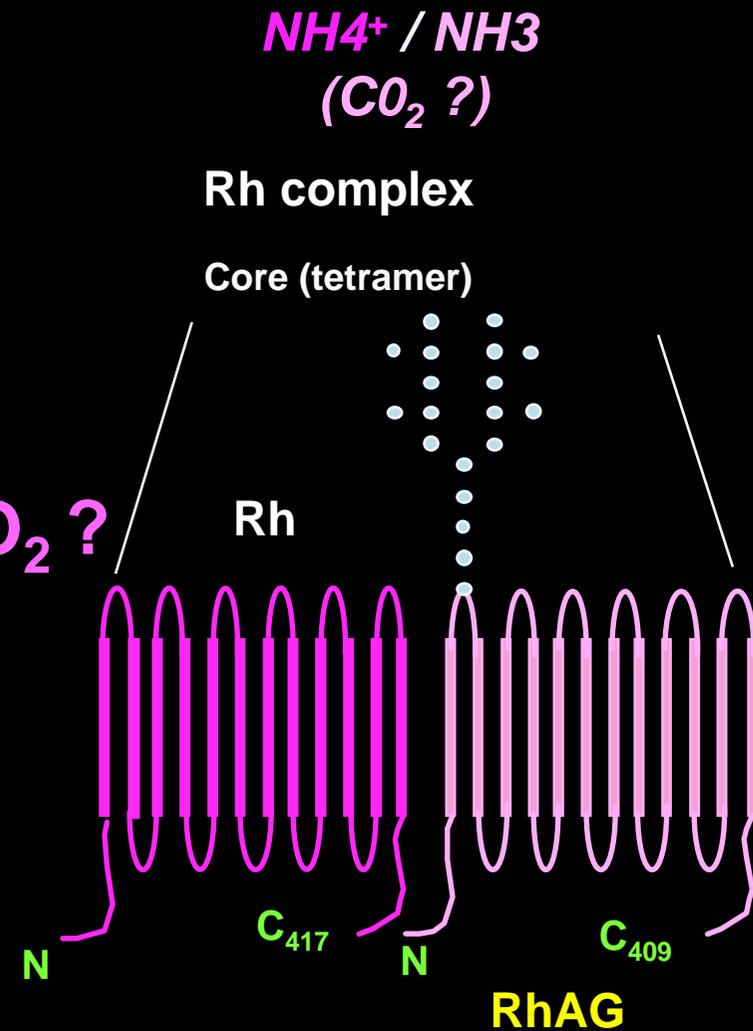


Rh_{null}

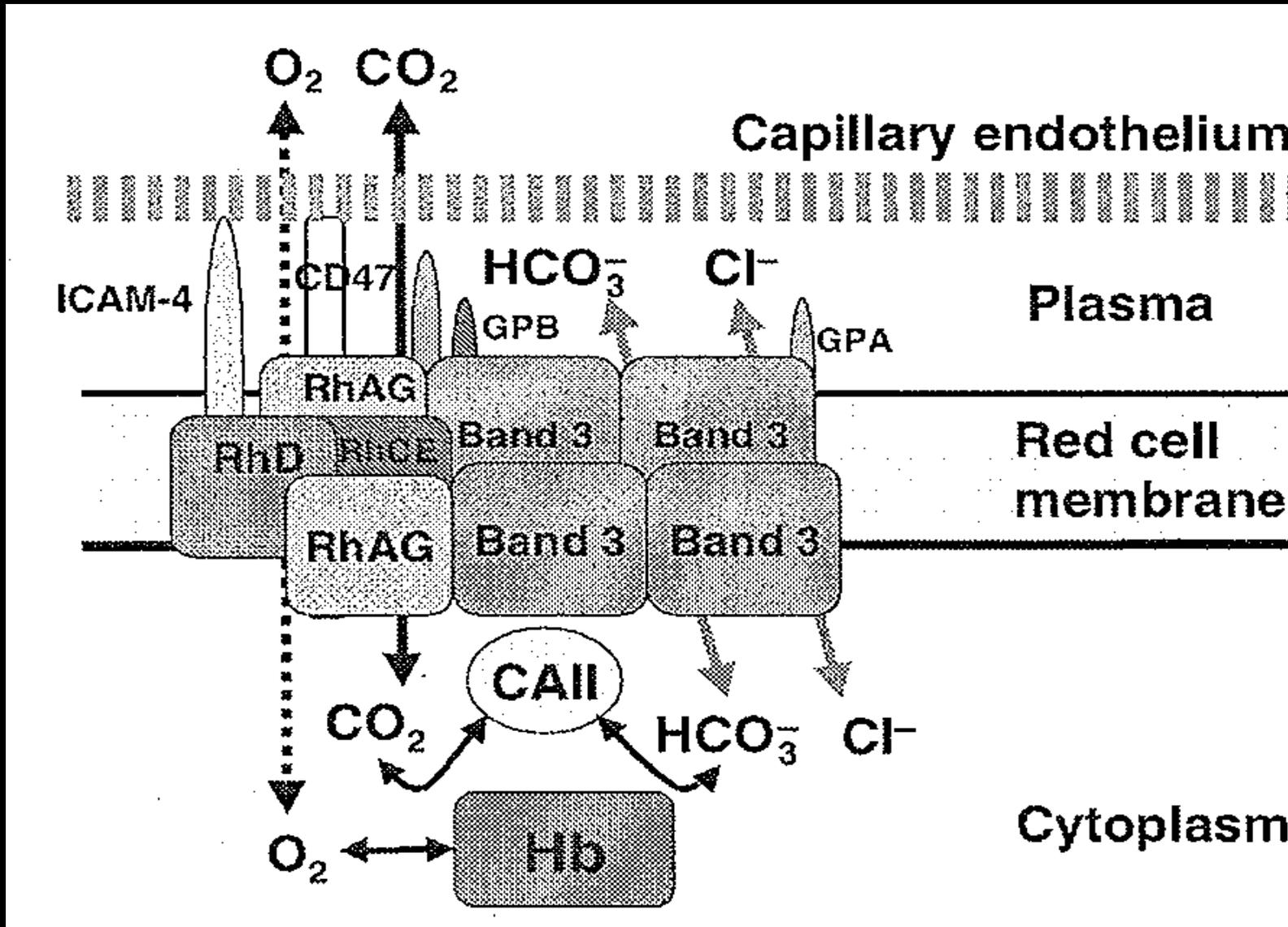


Rappel

- ▶ transport d'ammonium
- ▶ transport / canal à gaz, CO_2 , O_2 ?
- ▶ structure de la membrane

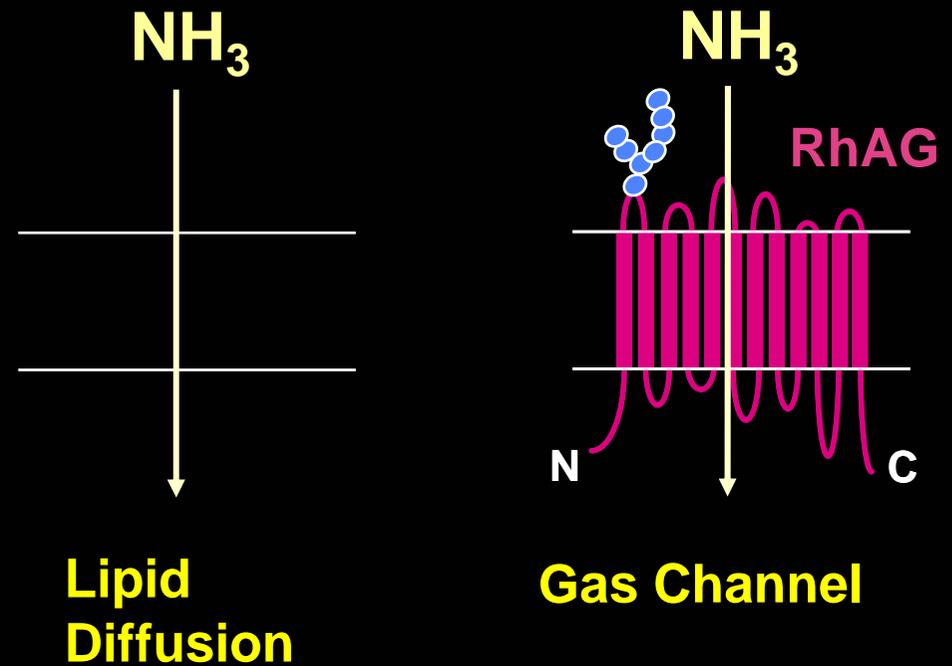
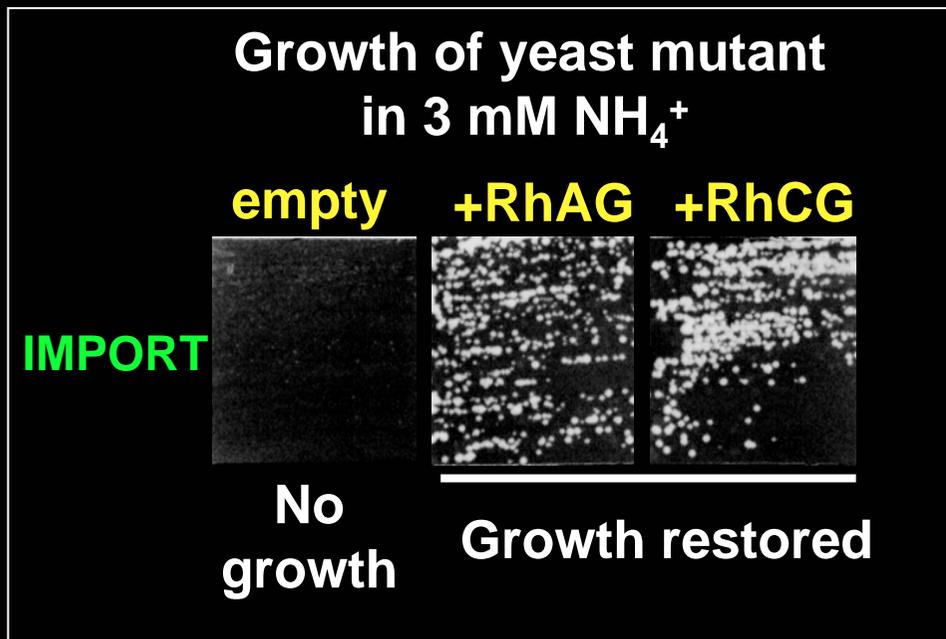


proximité du complexe RH
avec la bande 3 (échangeur d'anions)



Homologie entre le RhAG et Mep protéine des plantes

⇒ Le RhAG serait un vestige ancestral dans la phylogénie!





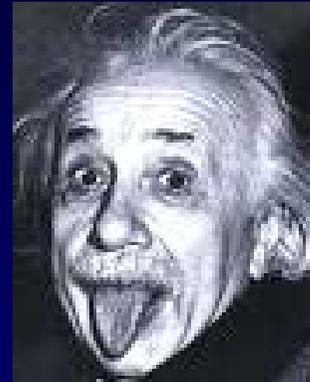
La surface des globules rouges a montré une grande diversité en **nombre** et en **activité fonctionnelle** que l'on peut illustrer par cette harmonieuse palette de couleur du « jardin des roses » de Paul Klee

Rosen Garten (1920)
de Paul Klee

- La plupart des systèmes érythrocytaires avec absence antigénique (**phénotype nul hérité génétiquement**) ne présentent pas de signes cliniques, comme s'il y avait une **compensation** par le relais des autres systèmes érythrocytaires.
- Cependant, la complication majeure reste d'ordre immunologique, puisqu'il est impératif de **transfuser** avec **le même phénotype compatible** et rarissime.
- De plus, la signification biologique du polymorphisme des antigènes érythrocytaires qui les rendent alloantigéniques reste encore une énigme!
- Ceci ouvre la voie à la recherche de nombreux mécanismes encore inconnus.

Pour rire

- **groupe AB** ↔ QI élevé

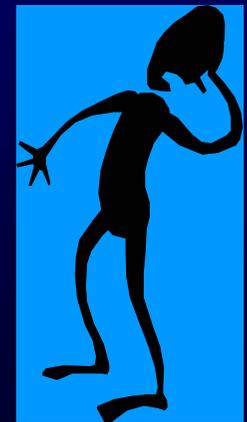


• **groupe 0** a les plus belles dents

- **groupe B** parmi les criminels?



- **groupe A** supporte mal la gueule de bois!





F I N