



INSTITUT NATIONAL DE LA TRANSFUSION SANGUINE

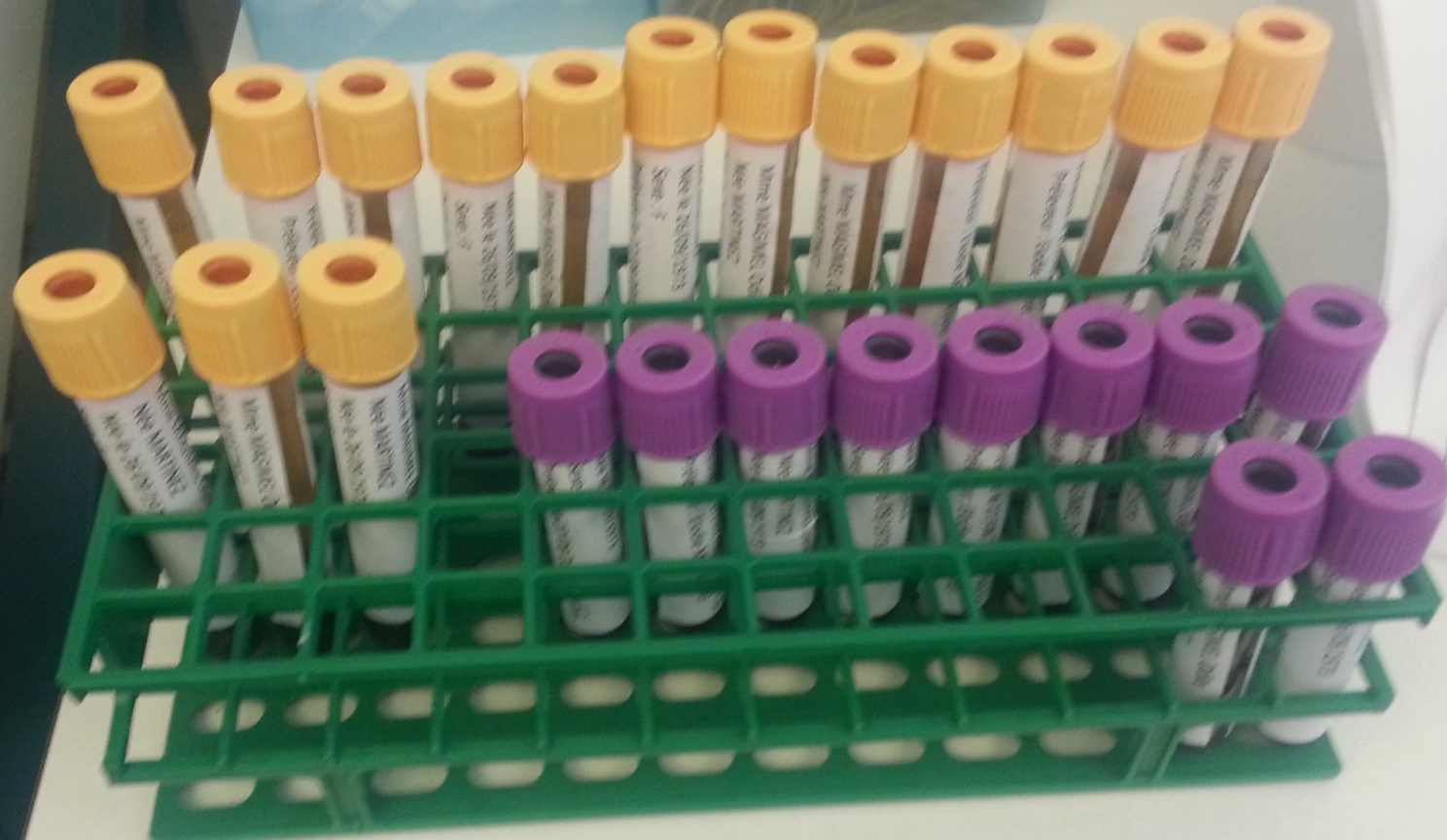
# **ACTUALITÉS SUR LES GROUPES SANGUINS**

**Journées rencontres TACT**

**Paris 24/25 mars 2014**

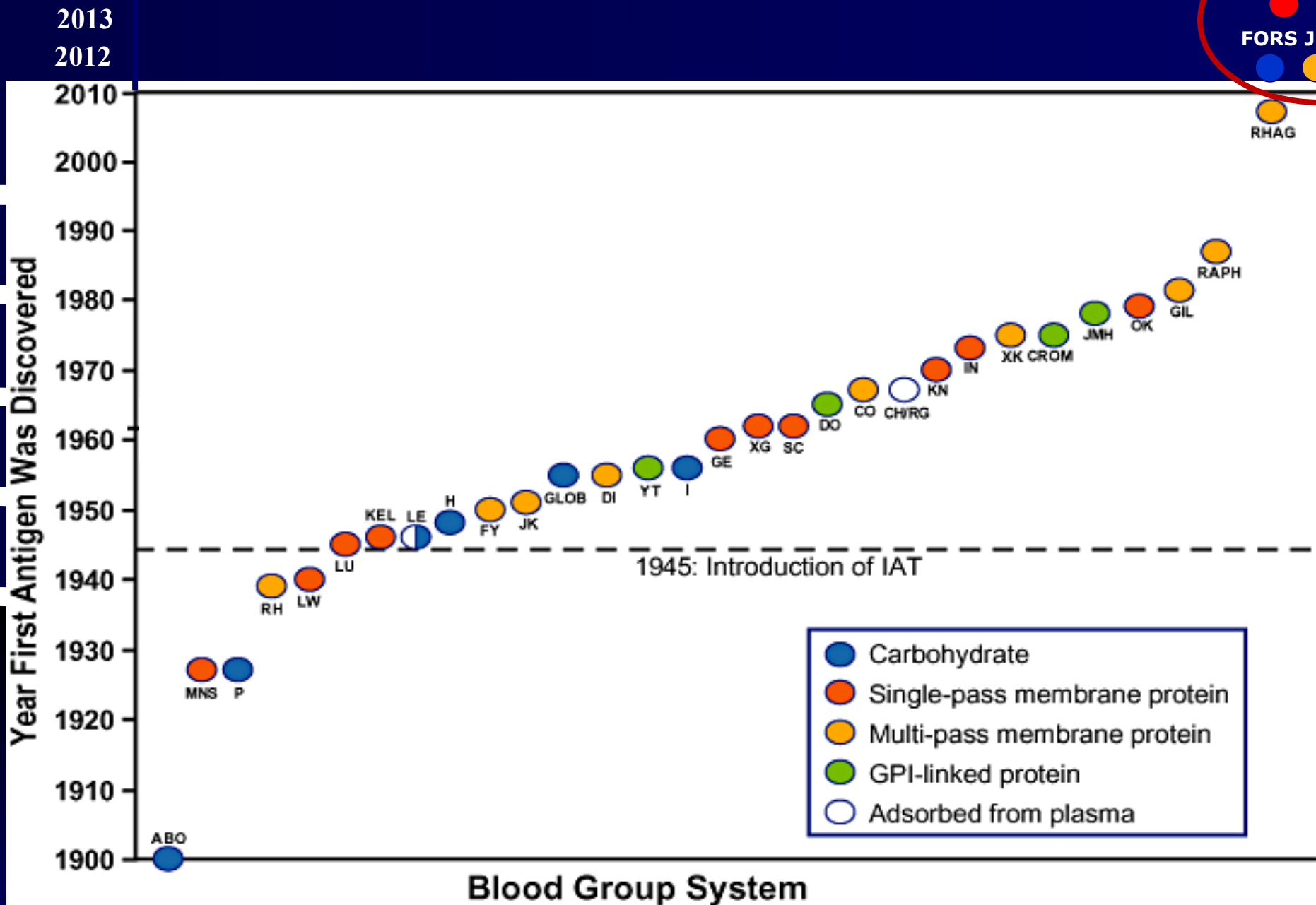
**Dr Thierry Peyrard – INTS/CNRGS**

***LA NÉCESSITÉ D'UNE BONNE  
COMMUNICATION ENTRE LE  
LABORATOIRE ET LE  
PRESCRIPTEUR !***



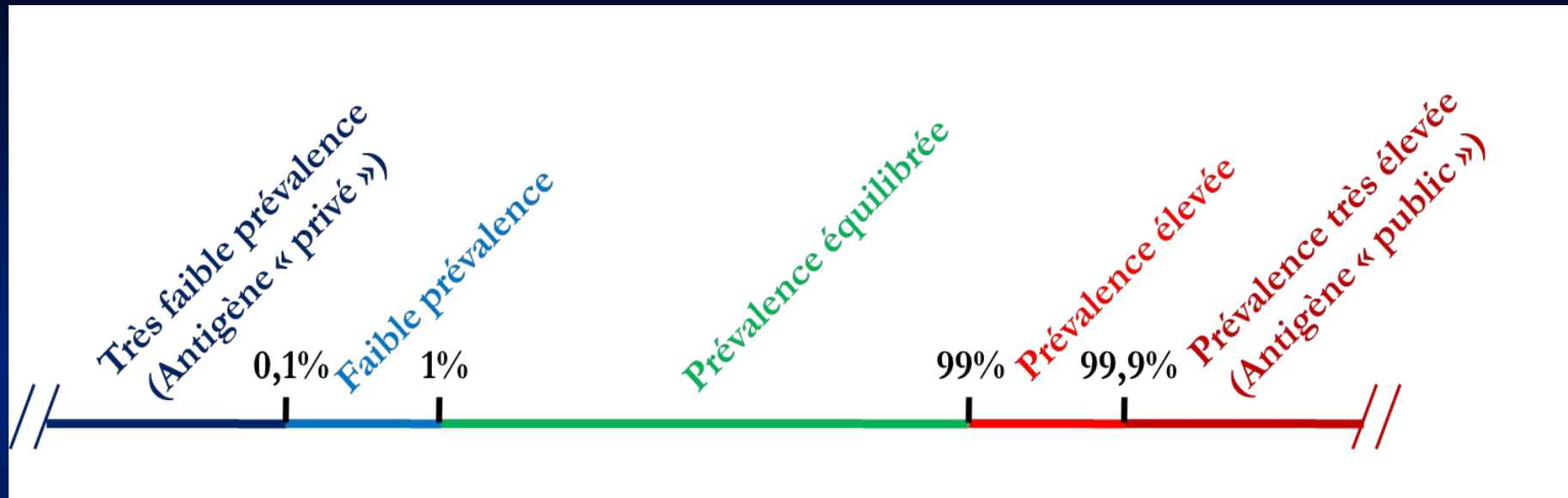
*Ne pas confondre nombre de millilitres et nombre de tubes !*

# **QUELQUES RAPPELS SUR LES GROUPES SANGUINS**



Adapté de Daniels G & Reid ME. Blood groups: the past 50 years. *Transfusion*. 2010;50:281-9

# 339 antigènes de groupes sanguins chez l'homme



~ 40%

~ 20%

~ 40%

Antigène d'intérêt majeur en médecine transfusionnelle

- prévalence équilibrée

- immunogène

- anticorps correspondant toxique

N°	Système	Symbole	Gène	Nb d'Ag	Nb Ag fréquence > 99%
001	ABO	ABO	<i>ABO</i>	4	0
002	MNS	MNS	<i>GYPA, GYPB, GYPE</i>	46	9
003	P1PK	P1PK	<i>A4GALT</i>	3	1
004	Rh	RH	<i>RHD, RHCE</i>	54	10
005	Lutheran	LU	<i>LU</i>	20	14
006	Kell	KEL	<i>KEL</i>	35	20
007	Lewis	LE	<i>FUT3</i>	6	0
008	Duffy	FY	<i>FY</i>	5	3
009	Kidd	JK	<i>SLC14A1</i>	3	1
010	Diego	DI	<i>SLC4A1</i>	22	3
011	Yt	YT	<i>ACHE</i>	2	1
012	Xg	XG	<i>XG, MIC2</i>	2	1
013	Scianna	SC	<i>ERMAP</i>	7	5
014	Dombrock	DO	<i>DO</i>	8	5
015	Colton	CO	<i>AQP1</i>	4	3
016	Landsteiner-Wiener	LW	<i>ICAM4</i>	3	2

N°	System	Symbol	Gene	Number of antigens	Number of high-prevalence antigens
017	Chido/Rodgers	CH/RG	<i>C4A, C4B</i>	9	3
018	H	H	<i>FUT1</i>	1	1
019	Kx	XK	<i>XK</i>	1	1
020	Gerbich	GE	<i>GYPC</i>	11	6
021	Cromer	CROM	<i>DAF</i>	18	12
022	Knops	KN	<i>CR1</i>	9	1
023	Indian	IN	<i>CD44</i>	4	3
024	Ok	OK	<i>BSG</i>	3	3
025	Raph	RAPH	<i>CD151</i>	1	0
026	John Milton Hagen	JMH	<i>SEMA7A</i>	6	6
027	I	I	<i>GCNT2</i>	1	1
028	Globoside	GLOB	<i>B3GALT3</i>	1	1
029	Gill	GIL	<i>AQP3</i>	1	1
030	Rh-associated glycoprotein	RHAG	<i>RHAG</i>	4	2
031	Forssman	FORS	<i>GBGT1</i>	1	0
032	Jr	JR	<i>ABCG2</i>	1	1



# COLLECTIONS DE GROUPE SANGUINS

Collection			Antigène		
N°	Nom	Symbole	N°	Symbole	Prévalence %
205	Cost	COST	205001 205002	Cs <sup>a</sup> (COST1) Cs <sup>b</sup> (COST2)	>98 34
207	li	I	207002	I (I2)	>99
208	Er	ER	208001 208002 208002	Er <sup>a</sup> (ER1) Er <sup>b</sup> (ER2) Er3 (ER3)	>99 <0.01 >99
209		GLOB	209002 209003 209004	... LKE (GLOB3) PX2	98 >99
210			210001 210002	Le <sup>c</sup> Le <sup>d</sup>	1 6
212	Vel	VEL	212001 212002	Vel (VEL1) ABTI (VEL2)	>99 >99
213		MN CHO	213001 213002 213003 213004 213005 213006	Hu M1 Tm Can Sext Sj	



34ème  
système  
?

# ANTIGENES DE FAIBLE PREVALENCE (< 1%) SERIE 700

N°	Nom	Symbole
700002	Batty	By
700003	Christiansen	Chr <sup>a</sup>
700005	Biles	Bi
700006	Box	Bx <sup>a</sup>
700017	Torkildsen	To <sup>a</sup>
700018	Peters	Pt <sup>a</sup>
700019	Reid	Re <sup>a</sup>
700021	Jensen	Je <sup>a</sup>
700028	Livesay	Li <sup>a</sup>
700039	Milne	
700040	Rasmussen	RASM
700044		JFV
700045	Katagiri	Kg
700047	Jones	JONES
700049		HJK
700050		HOFM
700052		SARA
700054		REIT

# ANTIGENES DE PREVALENCE > 90% DE LA SERIE 901

N°	Name	Symbol	Prevalence (%)
901003	August	<b>At<sup>a</sup></b>	> 99
901008		<b>Emm</b>	> 99
901009	Anton	<b>AnWj</b>	> 99
901011	Sid	<b>Sd<sup>a</sup></b>	91
901014		<b>PEL</b>	> 99
901016		<b>MAM</b>	> 99

# ANTIGENES DE PREVALENCE > 90% 2011

N°	Nom	Symbole	Prévalence (%)
901002	Langereis	<b>Lan</b>	<b>&gt; 99</b>
901003	August	<b>At<sup>a</sup></b>	> 99
901005		<b>Jr<sup>a</sup></b>	<b>&gt; 99</b>
901008		<b>Emm</b>	> 99
901009	Anton	<b>AnWj</b>	> 99
901011	Sid	<b>Sd<sup>a</sup></b>	91
901014		<b>PEL</b>	> 99
901016		<b>MAM</b>	> 99

**TROIS NOUVEAUX SYSTÈMES DE  
GROUPES SANGUINS:  
JR, LAN ET VEL**

**SYSTÈME JR**

## Jr<sup>a</sup> ANTIGEN

### Terminology

ISBT symbol (Number)

Jr<sup>a</sup> (901.005)

Other names

Junior; 900.012

History

The first five examples of anti-Jr<sup>a</sup> were reported in 1970. Named for the first maker of anti-Jr<sup>a</sup>

### Occurrence

All populations: > 99%.

Approximately half of the known Jr(a-) persons are Japanese. The Jr(a-) phenotype has also been found in persons of northern European extraction, Bedouin Arabs and in one Mexican.

### Expression

Cord RBCs

Expressed

### Effect of enzymes/chemicals on Jra antigen on intact RBCs

Ficin/papain

Resistant (↑)

Trypsin

Resistant

α-Chymotrypsin

Resistant

Pronase

Resistant

Sialidase

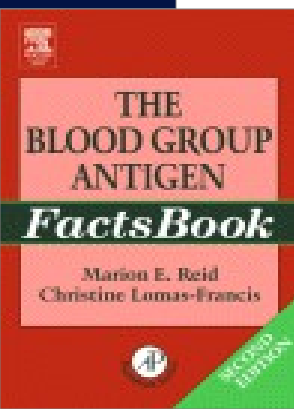
Resistant

DTT 200 mM

Resistant

Acid

Resistant



# Le phénotype rare Jr(a-)

- 46 sujets Jr(a-) répertoriés en France (la plupart dans la communauté des gens du voyage)
- 39/46 avec anti-Jra
- Anti-Jra considéré comme cliniquement significatif, en transfusion et obstétrique



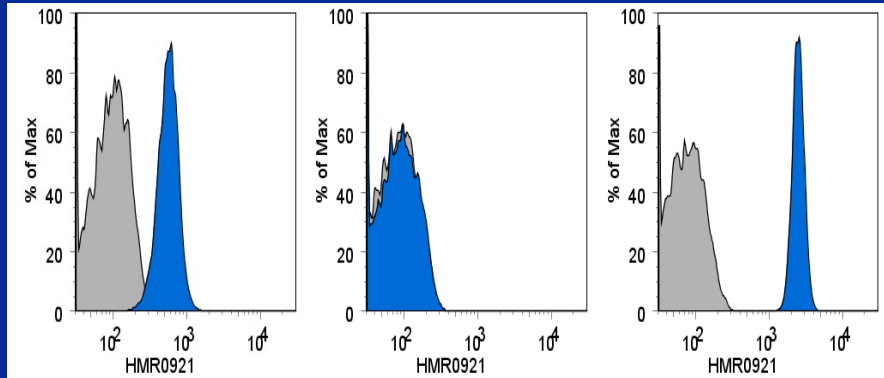


- [Fetal and neonatal anemia associated with anti-Jr\(a\) : a case report showing a poorly hemolytic mechanism.](#)
  1. Sasamoto N, Tomimatsu T, Nagamine K, Oshida M, Kashiwagi H, Koyama S, Kanagawa T, Arahori H, Tomiyama Y, Kimura T. J Obstet Gynaecol Res. 2011 Aug;37(8):1132-6. doi: 10.1111/j.1447-0756.2010.01477.x. Epub 2011 Apr 12. PMID: 21481087 [PubMed - indexed for MEDLINE]  
[Related citations](#)   [Remove from clipboard](#)
  
- [Hemolytic disease of the newborn associated with anti-Jra alloimmunization in a twin pregnancy: the first case report in Korea.](#)
  2. Kim H, Park MJ, Sung TJ, Choi JS, Hyun J, Park KU, Han KS. Korean J Lab Med. 2010 Oct;30(5):511-5. PMID: 20890084 [PubMed - indexed for MEDLINE]   **Free Article**  
[Related citations](#)   [Remove from clipboard](#)
  
- [Fatal hemolytic disease of the fetus and newborn possibly due to anti-Jr.](#)
  3. Arriaga F, Gomez I, Linares MD, Gascon A, Carpio N, Perales A. Transfusion. 2009 Apr;49(4):813. No abstract available. PMID: 19335378 [PubMed - indexed for MEDLINE]  
[Related citations](#)   [Remove from clipboard](#)
  
- [Fatal hemolytic disease of the fetus and newborn associated with anti-Jr.](#)
  4. Peyrard T, Pham BN, Arnaud L, Fleutiaux S, Brossard Y, Guerin B, Desmoulins I, Rouger P, Le Penne PY. Transfusion. 2008 Sep;48(9):1906-11. Epub 2008 Jun 2. PMID: 18522708 [PubMed - indexed for MEDLINE]  
[Related citations](#)   [Remove from clipboard](#)
  
- [Successful treatment of extremely severe fetal anemia due to anti-Jra alloimmunization.](#)
  5. Ishihara Y, Miyata S, Chiba Y, Kawai T. Fetal Diagn Ther. 2006;21(3):269-71. PMID: 16601336 [PubMed - indexed for MEDLINE]  
[Related citations](#)   [Remove from clipboard](#)

Human RBCs

Mouse RBCs

Cat RBCs



nature  
genetics

## Null alleles of *ABCG2* encoding the breast cancer resistance protein define the new blood group system Junior

Carole Saison<sup>1</sup>, Virginie Helias<sup>1</sup>, Bryan A Ballif<sup>2</sup>, Thierry Peyrard<sup>1,3</sup>, Hervé Puy<sup>4</sup>, Toru Miyazaki<sup>5</sup>, Sébastien Perrot<sup>6</sup>, Muriel Vayssier-Taussat<sup>7</sup>, Mauro Waldner<sup>8</sup>, Pierre-Yves Le Pennec<sup>1,3</sup>, Jean-Pierre Cartron<sup>1</sup> & Lionel Arnaud<sup>1</sup>

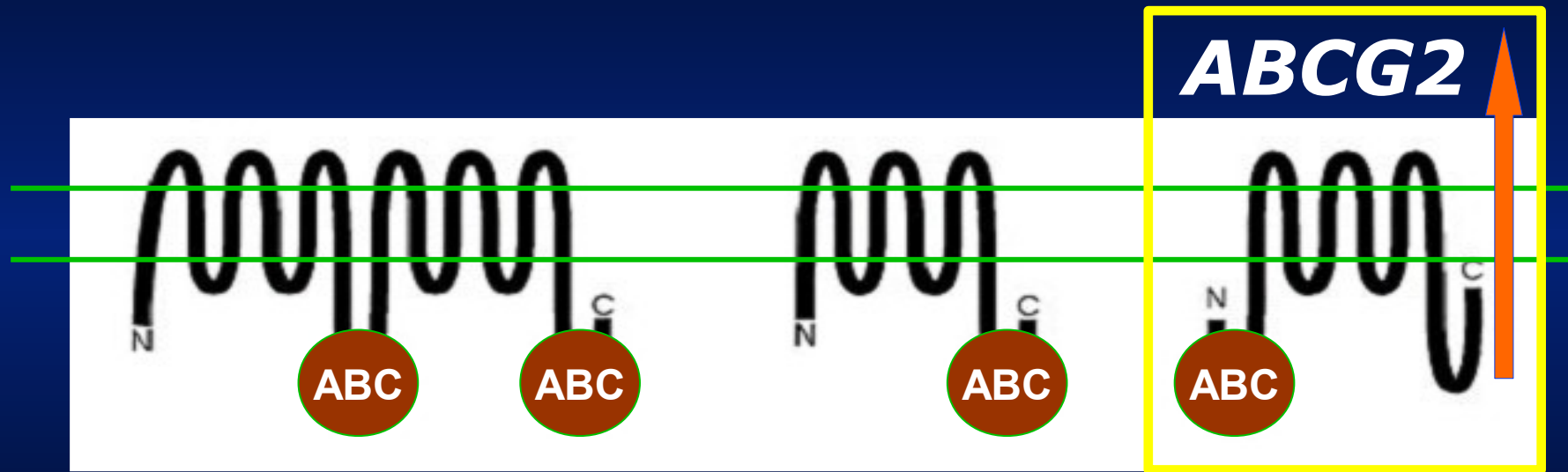
VOLUME 44 | NUMBER 2 | FEBRUARY 2012 NATURE GENETICS

**Les sujets Jr(a-) n'expriment pas la protéine Abcg2 et sont des « knock-out » humains pour le gène *ABCG2***

# Transporteurs de type ATP-Binding Cassette (ABC)

'full transporters'

'half transporters'



Cytoplasme

Les transporteurs de type ATP-binding cassette facilitent de manière active l'efflux transmembranaire de nombreuses substances

# Exemples d'allèles silencieux d'ABCG2 responsables du phénotype Jr(a-)

## ABCG2 (4q22) 16 exons

Jr(a-)	<i>ABCG2*01N.01</i>	376C>T	Exon 4	Gln126X
Jr(a-)	<i>ABCG2*01N.02.01</i>	706C>T	Exon 7	Arg236X
Jr(a-)	<i>ABCG2*01N.02.02</i>	34G>A 706C>T	Exon 2 Exon 7	Val12Met Arg236X
Jr(a-)	<i>ABCG2*01N.03</i>	736C>T	Exon 7	Arg246X
Jr(a-)	<i>ABCG2*01N.04</i>	337C>T	Exon 4	Arg113X
Jr(a-)	<i>ABCG2*01N.05</i>	784G>T	Exon 7	Gly262X
Jr(a-)	<i>ABCG2*01N.06</i>	34G>A 1591C>T	Exon 2 Exon 13	Val12Met Gln531X
Jr(a-)	<i>ABCG2*01N.07</i>	187_197delATATTATCGAA	Exon 2	Ile63TyrfsX
Jr(a-)	<i>ABCG2*01N.08</i>	542_543insA	Exon 6	Phe182ValfsX
Jr(a-)	<i>ABCG2*01N.09</i>	730C>T	Exon 7	Gln244X

**2 mutations ABCG2 « ethniques » de type stop codon**

- **Gln126Stop en Asie**
- **Arg236Stop chez les « gens du voyage »**

# ABCG2 : molécule très largement étudiée

Show additional filters

Display Settings: Summary, 20 per page, Sorted by Recently Added

Send to:

Filters: Manage Filters

Text availability  
Abstract available  
Free full text available  
Full text available

Publication dates  
5 years  
10 years  
Custom range...

Species  
Humans  
Other Animals

Article types  
Clinical Trial  
Meta-Analysis  
Randomized Controlled Trial  
Review  
Systematic Reviews  
more ...

Languages  
English  
more ...

Clear all

Show additional filters

See 452 articles about ABCG2 gene function

See also: [ABCG2 ATP-binding cassette, sub-family G \(WHITE\), member 2](#) in the Gene database  
[abcg2](#) in [Homo sapiens](#) | [Mus musculus](#) | [Rattus norvegicus](#) | [All 31 Gene records](#)

Results: 1 to 20 of 2103

<< First < Prev Page 1 of 106 Next > Last >>

- [Biopsy harvesting site and distance from the explant affect conjunctival epithelial phenotype ex vivo.](#)  
1. Fostad IG, Eidet JR, Shatos MA, Utheim TP, Utheim OA, Raeder S, Dartt DA.  
Exp Eye Res. 2012 Sep 26. pii: S0014-4835(12)00284-9. doi: 10.1016/j.exer.2012.09.007. [Epub ahead of print]  
PMID: 23022405 [PubMed - as supplied by publisher]  
[Related citations](#)
- [Polymorphism of the FAM13A, ABCG2, OPN, LAP3, HCAP-G, PPARGC1A genes and somatic cell count of Jersey cows - Preliminary study.](#)  
2. Kowalewska-Luczak I, Kulig H.  
Res Vet Sci. 2012 Sep 25. pii: S0034-5288(12)00249-4. doi: 10.1016/j.rvsc.2012.08.006. [Epub ahead of print]  
PMID: 23021125 [PubMed - as supplied by publisher]  
[Related citations](#)
- [Oral availability and brain penetration of the B-RAFV600E inhibitor vemurafenib can be enhanced by the P-glycoprotein \(ABCB1\) and Breast Cancer Resistance Protein \(ABCG2\) inhibitor elacridar.](#)  
3. Durmus S, Sparidans RW, Wagenaar E, Beijnen JH, Schinkel AH.  
Mol Pharm. 2012 Sep 28. [Epub ahead of print]  
PMID: 23020847 [PubMed - as supplied by publisher]  
[Related citations](#)
- [Three-Dimensional Engineered Matrix to Study Cancer Stem Cells and Tumorsphere Formation: Effect of Matrix Modulus.](#)  
4. Yang X, Sarvestani SK, Moeinzadeh S, He X, Jabbari E.  
Tissue Eng Part A. 2012 Sep 26. [Epub ahead of print]

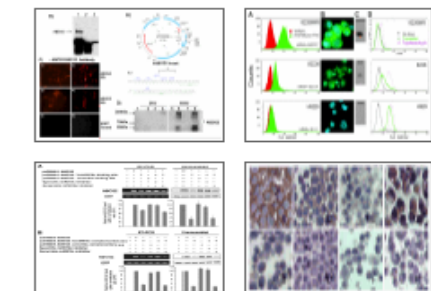
Results by year



Related searches

[abcg2 expression](#)  
[abcg2 polymorphism](#)  
[abcg2 cancer](#)  
[abcg2 review](#)  
[abcg2 stem](#)

PMC Images search for ABCG2



Aucun lien auparavant rapporté avec les groupes sanguins !

# Ce qui était inattendu !

- **ABCG2 connu comme un transporteur essentiel dans la détoxification cellulaire (intestin, foie, cellules souches et placenta)**
- **ABCG2 plus connu sous le nom de *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP). Permet un efflux +++ (pompe in → out) d'un grand nombre d'anti-cancéreux**
  - ✓ **Mitoxantrone**
  - ✓ **Camptothecine et dérivés : Topotecan, Irinotecan**
  - ✓ **Anthracyclines: Daunorubicine, Doxorubicine, Epirubicine**

**Table 1.** Substrates of Breast Cancer Resistance Protein

Drug	References	Organic Molecule	References
Anthracyclines*		Fluorophores	
Daunorubicin	35,48,52	Rhodamine 123*	36,52
Doxorubicin	35,48,52	Lysotracker Green*	36,52
Epirubicin	35,71	Prazosin-BODIPY	35,52
		Hoechst 33342	55
Anthracenes			
Mitoxantrone	35,52	Conjugates	
Bisantrone	35	Estrone-3-sulfate (E <sub>1</sub> S)	56,57
Aza-anthrapyrazole (BBR 3390)	38,39	4-MUS	56
		E3040S	56
Camptothecin Derivates		TLC-S	56
Topotecan	35	4-MUG	56
SN-38	43	E3040G	56
9-amino-camptothecin	45	E <sub>2</sub> 17 $\beta$ G	51,56
Irinotecan	41,72	DNP-SG	51
Diflomotecan	73		
Polyglutamates*		Other Molecules	
Methotrexate	50,51	Phosphatidylserine	63
Methotrexate-Glu <sub>2</sub>	51,74	Pheophorbide $\alpha$	59,60
Methotrexate-Glu <sub>3</sub>	51,74	Protoporphyrin IX	59
		PhIP	62
Nucleoside Analogs		GV196771	67
AZT	69,70	Genistein	66
AZT 5'-monophosphate	69,70		
Lamivudine (3TC)	69,70		
Other Drugs			
Prazosin	35		
Indolocarbazole	75		
Topoisomerase I inhibitors (NB-506; J-107088)	76		
Flavopiridol	27		
ErbB1 tyrosine kinase inhibitor (CI1033)	64		
Imatinib mesylate (STI571)	65		
Pantoprazole	68		

\* Whether these compounds are substrates of BCRP depends on the amino acid at position 482.

# SYSTÈME DE GROUPE JR

- **Sujets Jr(a-) dépourvus de protéine BCRP et donc supposés incapables d'éliminer normalement certains anti-cancéreux => risque de surdosage sévère => phénotype Jra systématique chez femmes japonaises et gens du voyage avec cancer du sein ?  
=> Pharmacogénétique**
- **Sujets Jr(a-) sans problème de santé apparent => ouvre la porte aux inhibiteurs de la BCRP en cancérologie**



Table 2. Inhibitors of BCRP\*

Inhibitor	IC <sub>50</sub> (nM)	Reference
GF120918	50	28,77
Fumitremorgin C (FTC)	1,000	38,72
Ko132	190–270	78,79
Ko134	85–110	78,79
Iressa (Gefitinib or ZD1839)	300	80
Imatinib mesylate (STI571 or Gleevec)	170	81
EKI-785	100	80
CI1033	3700	64
Novobiocin	50–100	44,82
Estrone	ND	83
Diethylstilbestrol	ND	83
Tamoxifen, TAG-11 and TAG0139	ND	83
Reserpine	ND	84
VX-710 (Biricodar or Incel)	ND	85
Tryprostatin A	ND	86
Flavonoids (chrysin and biochanin A)	low $\mu$ M ranges	66,87,88
Ritonavir	19 500	89
Saquinavir	19 500	89
Nelfinavir	12 500	89
Omeprazole	10 000–50 000	68

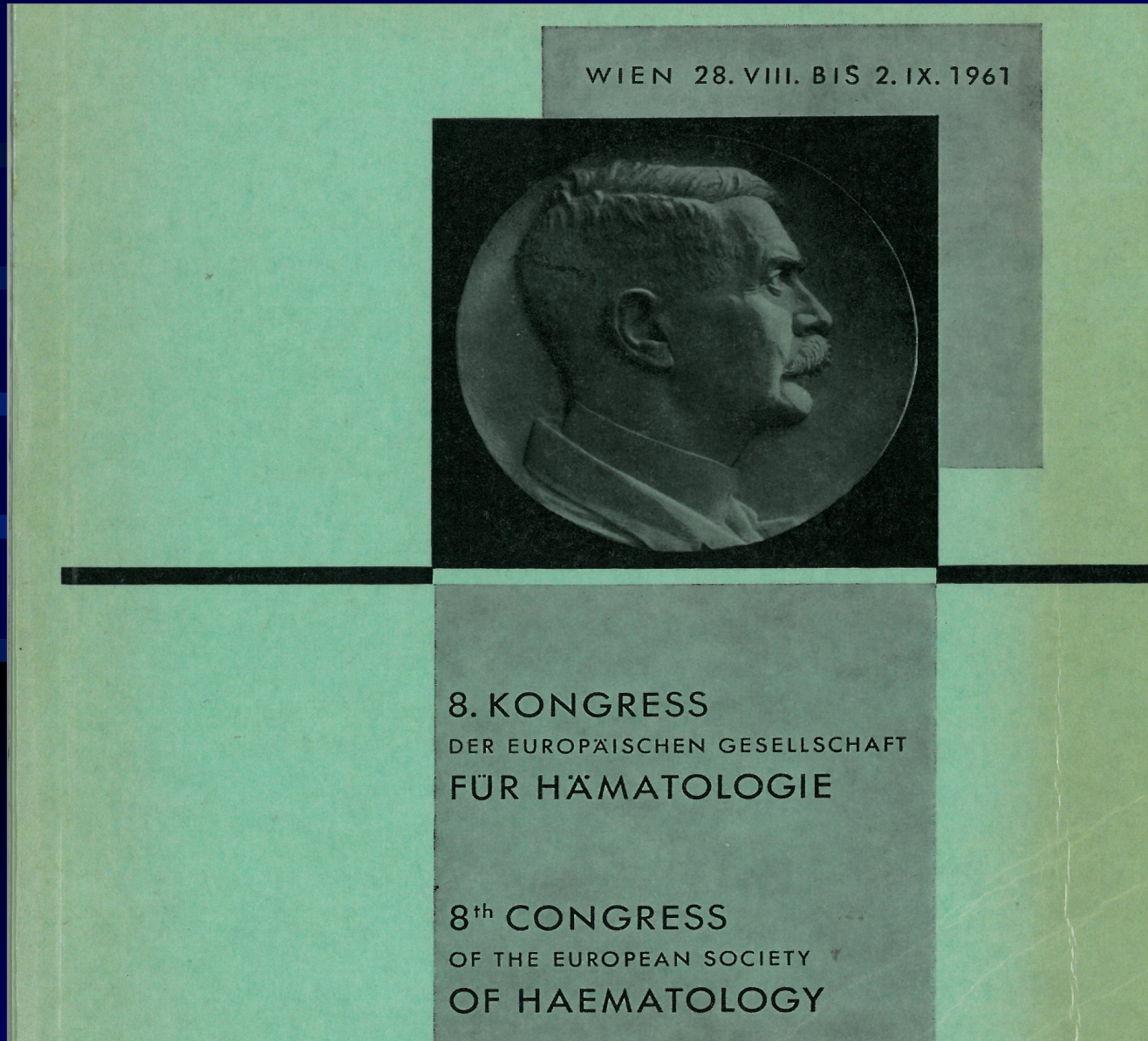
\* Several of the inhibitors such as CI1033 are BCRP substrates.  
 ND indicates not determined.

**Jr accepté comme le  
32ème système de groupe sanguin (JR) par la  
*ISBT Working Party on Red Cell  
Immunogenetics and Blood Group Terminology*  
en juillet 2012 (ISBT, Cancun, Mexique)**



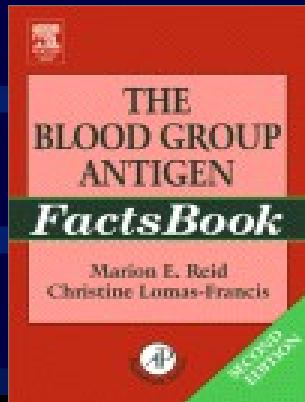
# SYSTÈME LAN

# L'antigène Lan, un mystère de plus de 50 ans



**van der Hart & al  
1961**

# L'antigène Lan



The 901 series of high incidence antigens	
<b>Lan ANTIGEN</b>	
<b>Terminology</b>	
ISBT symbol (Number)	Lan (901.002)
Other names	Langereis; Gn <sup>a</sup> ; Gonsowski; So; 900.003
History	Reported in 1961; named after the first antigen-negative proband to make anti-Lan
<b>Occurrence</b>	
All populations: > 99%.	
The Lan- phenotype occurs in about 1 in 20 000 people; found in Blacks, <sup>1,2</sup> Caucasians and Japanese.	
<b>Expression</b>	
Cord RBCs	Expressed
Altered	A weak form of Lan has been reported <sup>3</sup>
<b>Effect of enzymes/chemicals on Lan antigen on intact RBCs</b>	
Ficin/papain	Resistant
Trypsin	Resistant
α-Chymotrypsin	Resistant
Pronase	Resistant
Sialidase	Resistant
DTT 200 mM	Resistant
Acid	Resistant

<b>Occurrence</b>	
All populations: > 99%.	
The Lan- phenotype occurs in about 1 in 20 000 people; found in Blacks, <sup>1,2</sup> Caucasians and Japanese.	

<b>Effect of enzymes/chemicals on Lan antigen on intact RBCs</b>	
Ficin/papain	Resistant <b>YYY</b>
Trypsin	Resistant <b>Y</b>
α-Chymotrypsin	Resistant
Pronase	Resistant
Sialidase	Resistant
DTT 200 mM	Resistant
Acid	Resistant

**Lan- : groupe rare**

# Le phénotype Lan-

- **30 sujets Lan- dans le registre national français**
- **25/30 avec anti-Lan**
- **Anti-Lan considéré comme cliniquement significatif**

☐ [Hemolytic disease of the newborn caused by anti-Lan, anti-Jka, and anti-c.](#)

1. Shertz WT, Carty L, Wolford F.  
Transfusion. 1987 Jan-Feb;27(1):117. No abstract available.  
PMID: 3101246 [PubMed - indexed for MEDLINE]  
[Related citations](#) [Remove from clipboard](#)

☐ [Clinical significance of anti-Lan.](#)

2. Judd WJ, Oberman HA, Silenieks A, Steiner EA.  
Transfusion. 1984 Mar-Apr;24(2):181. No abstract available.  
PMID: 6585080 [PubMed - indexed for MEDLINE]  
[Related citations](#) [Remove from clipboard](#)

☐ [Hemolytic disease of the newborn due to anti-Lan.](#)

3. Page PL.  
Transfusion. 1983 May-Jun;23(3):256-7. No abstract available.  
PMID: 6679383 [PubMed - indexed for MEDLINE]  
[Related citations](#) [Remove from clipboard](#)

☐ [Haemolytic disease of the newborn caused by anti-Lan antibody.](#)

4. Smith DS, Stratton F, Johnson T, Brown R, Howell P, Riches R.  
Br Med J. 1969 Jul 12;3(5662):90-2.  
PMID: 5790273 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free PMC Article**  
[Related citations](#) [Remove from clipboard](#)

☐ [\[Lan antigen of erythrocytes and clinical significance of anti-Lan antibody\].](#)

5. Kuśnierz-Alejska G, Wiecek B.  
Acta Haematol Pol. 1993;24(2):169-75. Polish.  
PMID: 8372617 [PubMed - indexed for MEDLINE]  
[Related citations](#) [Remove from clipboard](#)



---

# ABCB6 is dispensable for erythropoiesis and specifies the new blood group system Langereis

Virginie Helias<sup>1</sup>, Carole Saison<sup>1</sup>, Bryan A Ballif<sup>2</sup>, Thierry Peyrard<sup>1,3</sup>, Junko Takahashi<sup>4</sup>, Hideo Takahashi<sup>4</sup>, Mitsunobu Tanaka<sup>4</sup>, Jean-Charles Deybach<sup>5</sup>, Hervé Puy<sup>5</sup>, Maude Le Gall<sup>6</sup>, Camille Sureau<sup>1</sup>, Bach-Nga Pham<sup>1,3</sup>, Pierre-Yves Le Pennec<sup>1,3</sup>, Yoshihiko Tani<sup>4</sup>, Jean-Pierre Cartron<sup>1</sup> & Lionel Arnaud<sup>1</sup>

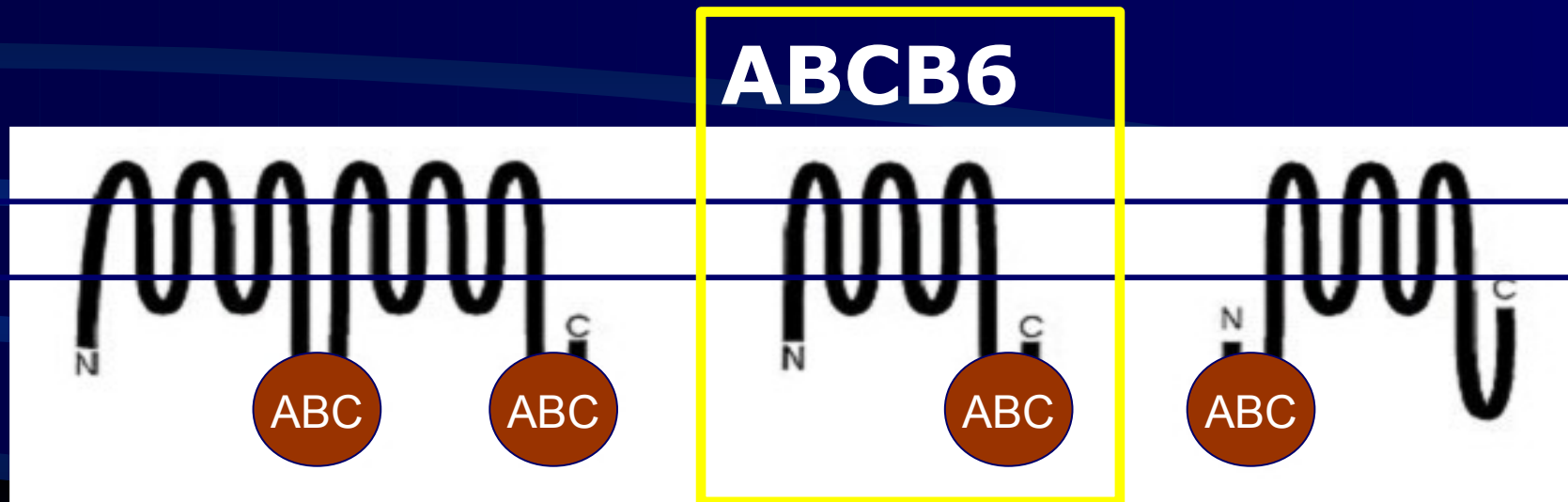
VOLUME 44 | NUMBER 2 | FEBRUARY 2012 NATURE GENETICS

**Les sujets Lan- sont des « *knock-out* » humains pour le gène *ABCB6***

# Transporteurs de type ATP-Binding Cassette (ABC)

'full transporters'

'half transporters'



Cytoplasme

# Exemples d'alleles silencieux d'*ABCB6* décrits chez les sujets Lan-

## *ABCB6* (2q36) 19 exons

Lan-	<i>ABCB6</i> *01N.01	197_198insG	Exon 1	Ala66fsX
Lan-	<i>ABCB6</i> *01N.02	717G>A	Exon 3	Gln239X
Lan-	<i>ABCB6</i> *01N.03	953_956delGTGG	Exon 4	Gly318fsX
Lan-	<i>ABCB6</i> *01N.04	1533_1543dupCGGCTCCCTGC	Exon 9	Leu515fsX
Lan-	<i>ABCB6</i> *01N.05	1709_1710delAG	Exon 11	Glu570fsX
Lan-	<i>ABCB6</i> *01N.06	1690_1691delAT	Exon 11	Met564fsX
Lan-	<i>ABCB6</i> *01N.07	1867delinsAACAGGTGA	Exon 14	Gly623fsX
Lan-	<i>ABCB6</i> *01N.08	1942C>T	Exon 14	Arg648X
Lan-	<i>ABCB6</i> *01N.09	1985_1986delTC	Exon 15	Leu662fsX
Lan-	<i>ABCB6</i> *01N.10	2256+2t>g	Intron 16	Splicing defect
Lan-	<i>ABCB6</i> *01N.11	1236G>A	Exon 6	Trp412X

# **Ce qui était inattendu !**

- **ABCB6 jamais décrit sur GR (membrane mitochondriale externe)**
- **ABCB6 rapporté comme absolument essentiel pour l'érythropoïèse**

**Personnes Lan- ("human knock out" pour ABCB6) en bonne santé apparente et sans anomalies biologiques particulières !**

		Lan- subject #1	Lan- subject #2	Lan- subject #3	Lan- subject #4
Parameters	Sex Age Units	Female 40 years	Female 27 years	Female 87 years	Male 76 years
RBC	10 <sup>12</sup> /L	4,37	4,79	4,07	4,52
HGB	g/dL	12,3	13,9	12,9	12,9
HCT	%	36,0	40,1	40,9	39,6
MCV	fL	82,4	84,0	100,5	87,6
MCH	pg	28,1	29,0	31,7	28,5
MCHC	g/dL	34,0	34,7	32,0	32,6
Reticulocytes	10 <sup>9</sup> /L	45	49	59	56
Platelets	10 <sup>9</sup> /L	415	289	282	226
WBC	10 <sup>9</sup> /L	6,84	7,10	5,75	7,83
Neutrophils	10 <sup>9</sup> /L	3,73	4,00	3,77	5,21
Eosinophils	10 <sup>9</sup> /L	0,31	0,10	0,34	0,28
Basophils	10 <sup>9</sup> /L	0,03	0,00	0,02	0,02
Lymphocytes	10 <sup>9</sup> /L	2,34	2,70	1,20	1,66
Monocytes	10 <sup>9</sup> /L	0,43	0,30	0,42	0,66
Neutrophils	%	54,6	56,0	65,6	66,5
Eosinophils	%	4,5	2,0	5,9	3,6
Basophils	%	0,4	0,0	0,3	0,3
Lymphocytes	%	34,2	38,0	20,9	21,2
Monocytes	%	6,3	4,0	7,3	8,4

## *ABCB6* Mutations Cause Ocular Coloboma

Lejing Wang,<sup>1,14,\*</sup> Fei He,<sup>2,3,14</sup> Juan Bu,<sup>1,14</sup> Xiaqi Liu,<sup>2,3</sup> Wei Du,<sup>1,13</sup> Jiamei Dong,<sup>1,4</sup> Jeffrey D. Cooney,<sup>5,6</sup> Sushil Kumar Dubey,<sup>7</sup> Yi Shi,<sup>2,3</sup> Bo Gong,<sup>2,3</sup> Jing Li,<sup>1</sup> Paul F. McBride,<sup>5,6</sup> Yanlei Jia,<sup>8</sup> Fang Lu,<sup>2,3</sup> Kathleen A. Soltis,<sup>5,6</sup> Ying Lin,<sup>2,3</sup> Prasanthi Namburi,<sup>7</sup> Chen Liang,<sup>1</sup> Periasamy Sundaresan,<sup>7</sup> Barry H. Paw,<sup>5,6</sup> Dean Y. Li,<sup>9,10,11</sup> John D. Phillips,<sup>12</sup> and Zhenglin Yang<sup>2,3,\*</sup>

Ocular coloboma is a developmental defect of the eye and is due to abnormal or incomplete closure of the optic fissure. This disorder displays genetic and clinical heterogeneity. Using a positional cloning approach, we identified a mutation in the ATP-binding cassette (ABC) transporter *ABCB6* in a Chinese family affected by autosomal-dominant coloboma. The Leu811Val mutation was identified in seven affected members of the family and was absent in six unaffected members from three generations. A LOD score of 3.2 at  $\theta = 0$  was calculated for the mutation identified in this family. Sequence analysis was performed on the *ABCB6* exons from 116 sporadic cases of microphthalmia with coloboma (MAC), isolated coloboma, and aniridia, and an additional mutation (A57T) was identified in three patients with MAC. These two mutations were not present in the ethnically matched control populations. Immunostaining of transiently transfected, Myc-tagged *ABCB6* in retinal pigment epithelial (RPE) cells showed that it localized to the endoplasmic reticulum and Golgi apparatus of RPE cells. RT-PCR of *ABCB6* mRNA in human cell lines and tissue indicated that *ABCB6* is expressed in the retinae and RPE cells. Using zebrafish, we show that *abcb6* is expressed in the eye and CNS. Morpholino knockdown of *abcb6* in zebrafish produces a phenotype characteristic of coloboma and replicates the clinical phenotype observed in our index cases. The knockdown phenotype can be corrected with coinjection of the wild-type, but not mutant, *ABCB6* mRNA, suggesting that the phenotypes observed in zebrafish are due to insufficient *abcb6* function. Our results demonstrate that *ABCB6* mutations cause ocular coloboma.

## Missense mutations in the ABCB6 transporter cause dominant familial pseudohyperkalemia

Immacolata Andolfo,<sup>1,2</sup> Seth L. Alper,<sup>3,4,5</sup> Jean Delaunay,<sup>6</sup> Carla Auriemma,<sup>1,2</sup> Roberta Russo,<sup>1,2</sup> Roberta Asci,<sup>1</sup> Maria Rosaria Esposito,<sup>1</sup> Alok K. Sharma,<sup>3,4,5</sup> Boris E. Shmukler,<sup>3,4,5</sup> Carlo Brugnara,<sup>7</sup> Lucia De Franceschi,<sup>8</sup> and Achille Iolascon<sup>1,2\*</sup>

Am. J. Hematol. 88:66–72, 2013.

**Concept de « *gain of function protein* » : il vaut parfois mieux ne pas avoir du tout de protéine qu'une forme altérée !**

**Lan accepté comme le  
33ème système de groupe sanguin (LAN) par la  
ISBT *Working Party on Red Cell  
Immunogenetics and Blood Group Terminology*  
en juillet 2012 (ISBT, Cancun, Mexique)**



**VEL : LE 34E SYSTÈME ?**

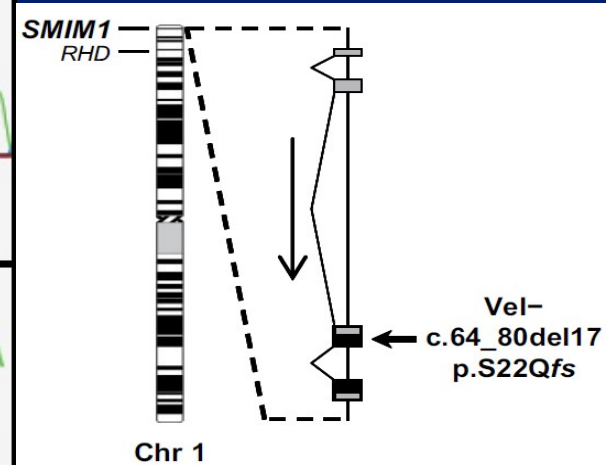
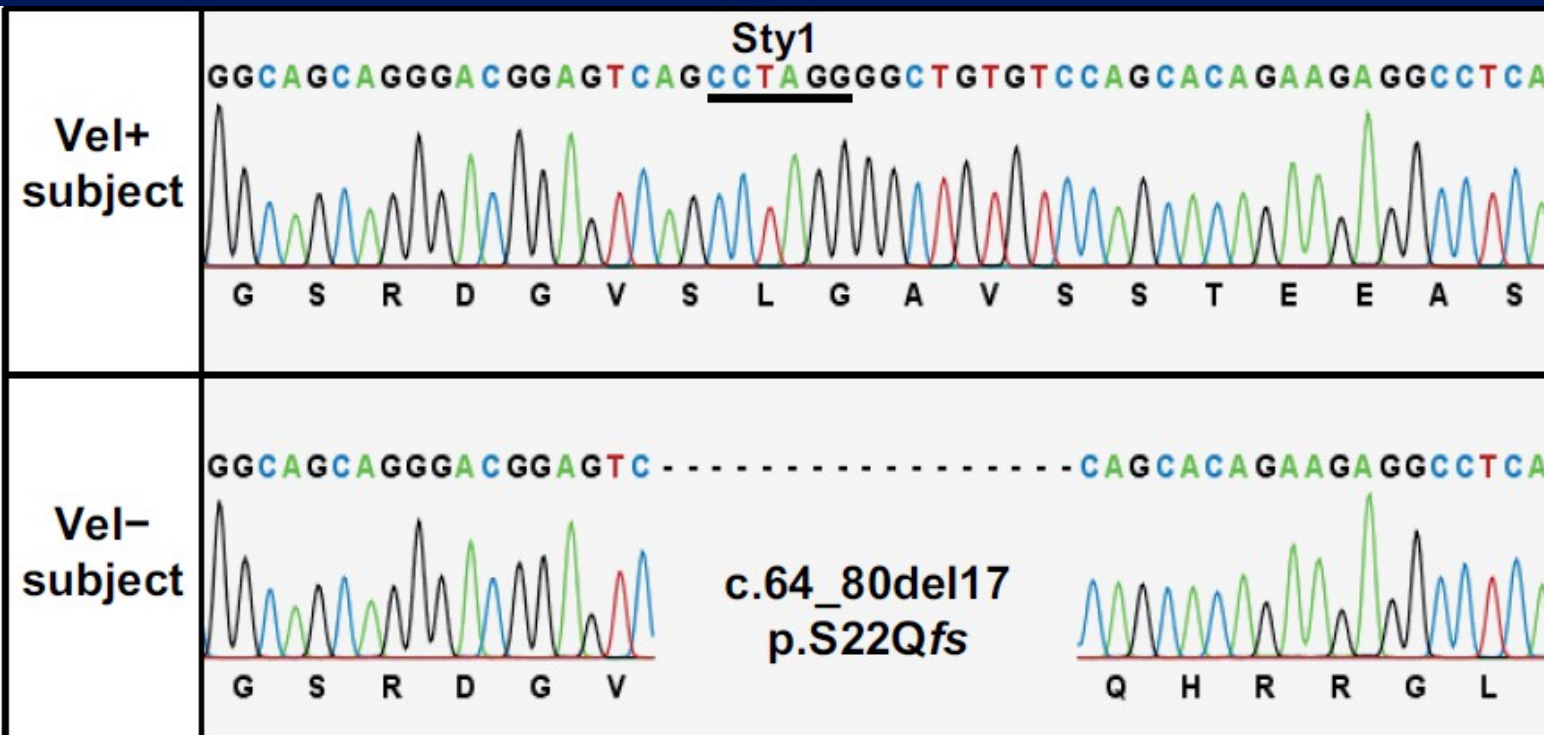
# ANTIGÈNE/ANTICORPS ANTI-VEL

- Antigène Vel connu depuis 1952
- Phénotype Vel- rare (4/10 000)
- 190 sujets connus en France
- Anticorps dangereux +++
- Un accident grave/an en France
- Difficile à mettre en évidence
  - expression variable de l'antigène selon les donneurs d'hématies-tests
  - optimum d'activité thermique < 37°C (attention à la technique « *pre-warming* »)
  - fixe le complément (attention aux antiglobulines anti-IgG)
- Autoanticorps anti-Vel existe !



# BASE MOLECULAIRE DU GROUPE SANGUIN RARE VEL-

## Déletion homozygote de 17 paires de bases dans l'exon 3 du gène *SMIM1*



Base moléculaire unique à ce jour  
=> Intérêt +++ pour génotypage

**Research Article**

Molecular basis of the Vel<sup>-</sup> blood group

EMBO Mol Med (2013) 5, 751–761



# Disruption of *SMIM1* causes the Vel<sup>-</sup> blood type

Bryan A. Ballif<sup>1†</sup>, Virginie Helias<sup>2†</sup>, Thierry Peyrard<sup>2,3†</sup>, Cécile Menanteau<sup>2,3</sup>, Carole Saison<sup>2</sup>, Nicole Lucien<sup>2</sup>, Sébastien Bourgoïn<sup>2,3</sup>, Maude Le Gall<sup>4</sup>, Jean-Pierre Cartron<sup>2</sup>, Lionel Arnaud<sup>2\*</sup>

<sup>†</sup>These authors contributed equally to this work.

**Les sujets Vel<sup>-</sup> sont des « *knock-out* » humains pour le gène *SMIM1***

**Découverte majeure pour la sécurité transfusionnelle des patients VEL:-1 et pour distinguer auto et alloanticorps anti-Vel si transfusion récente**

# ETUDE DE CAS

# CAS CLINIQUE

- **Patiente âgée de 67 ans, polytransfusée depuis 10 mois en service d'hématologie (myélodysplasie)**
- **O, D+C-E+c+e+, K-, Fy(a+b+), Jk(a-b+), S-s+**
- **RAI initialement négative puis conclue « anticorps sans spécificité courante » 6 mois plus tard**
- **RAI adressée au laboratoire de référence car mauvais rendement transfusionnel et nouvelle demande de sang**

# CAS CLINIQUE

	RH						KEL				FY		JK		LE		MNS				P	LU				DO		YT		CO		XG	Gel Polyvalent	Gel Papaine
	1	2	3	4	5	8	1	2	3	4	1	2	1	2	1	2	1	2	3	4	1	1	2	19	1	2	1	2	1	2	1			
1	0	+	0	0	+	0	0	+	0	+	+	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	+	+	+	0	+	0	+	++++	++++			
2	0	0	+	+	+	0	0	+	0	+	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	+		+	+	+	0	+	0	+	++++	++++		
3	0	0	0	+	+	0	+	+	0	+	+	0	+	0	+	+	0	+	+	+	+	0	+	+	+	+	+	0	+	++++	++++			
4	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	+	0	+	0	+	++++	++++		
5	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	+	+	+	0	+	0	+	++++	++++			
6	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	0	+	+	0	+	0	+	+		+	+	+	0	+	0	+	++++	++++		
7	+	0	+	+	0	0	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	++++	++++		
8	+	+	0	0	+	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+	+	+	+	0	+	+	+		0	+	+	0	+	0	+	++++	++++		
9	+	+	0	0	+	0	+	+	0	+	+	+	0	0	+	0	+	+	+	0	0	+		0	+	+	0	+	0	0	++++	++++		
10	+	+	0	0	+	0	0	+	0	+	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	0	+			+	0	+	0	+	++++	++++		
11	+	0	0	+	+	0	0	+	0	+	+	+	0	+	0	+	0	+	0	0	0	+		0	+	+	0	+	0	+	++++	++++		
12	+	+	+	0	+	0	0	+	0	+	+	+	0	0	+	+	+	0	+	+	0	+	+	+	0	+	0	+	0	+	++++	++++		
13	+	+	0	0	+	0	0	+	+	+	+	+	0	0	+	+	+	0	+	0	0	+		0	+	+	0	+	0	0	++++	++++		
14	+	+	0	0	+	0	+	+	0	+	+	+	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	0	+	+	0	+	0	0	++++	++++		
15	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	+		+	+	+	0	+	0	0	++++	++++		
Panel de référence																						Témoins autologues					++++	++++						

Anticorps réputés hémolysants *in vitro*

Hémolyse partielle

- anti-Lea et anti-Leb
- Anti-H
- Anti-HI
- Anti-Tja (-PP1Pk) et anti-P
- Anti-Jk3
- Anti-Vel

# CAS CLINIQUE

	RH						KEL				FY		JK		LE		MNS				P	LU			DO		YT		CO	XG	Gel Polyvalent	Gel Papaïne
	1	2	3	4	5	8	1	2	3	4	1	2	1	2	1	2	1	2	3	4	1	1	2	19	1	2	1	2	1	2		
1	0	+	0	0	+	0	0	+	0	+	+	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	+	+	+	0	+	0	+	++++	++++	
2	0	0	+	+	+	0	0	+	0	+	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	+	+	+	0	+	0	+	++++	++++		
3	0	0	0	+	+	0	+	+	0	+	+	0	0	+	0	+	+	0	+	+	+	0	+	+	+	+	0	+	++++	++++		
4	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	+	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	+	0	+	0	+	++++	++++	
5	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	+	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	+	+	+	0	+	0	+	++++	++++	
6	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	+	+	0	0	+	+	+	0	+	0	+	+	+	+	0	+	0	+	++++	++++		
7	+	0	+	+	0	0	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	0	+	+	+	0	+	0	+	0	+	++++	++++	
8	+	+	0	0	+	+	0	+	0	+	+	0	0	+	+	+	+	0	+	+	+	0	+	+	0	+	0	+	++++	++++		
9	+	+	0	0	+	0	+	+	0	+	+	+	0	0	+	0	+	+	+	0	0	+	0	+	+	0	+	0	0	++++	++++	
10	+	+	0	0	+	0	0	+	0	+	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	+	0	+	+	+	0	+	0	+	++++	++++	
11	+	0	0	+	+	0	0	+	0	+	+	+	0	+	0	+	0	+	0	0	0	+	0	+	+	0	+	0	+	++++	++++	
12	+	+	+	0	+	0	0	+	0	+	+	+	0	0	+	+	+	0	+	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	++++	++++	
13	+	+	0	0	+	0	0	+	+	+	+	+	0	0	+	+	+	0	+	0	0	+	0	+	+	0	+	0	0	++++	++++	
14	+	+	0	0	+	0	+	+	0	+	+	+	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	0	+	0	0	++++	++++	
15	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+	+	+	0	+	0	0	++++	++++
Hématie rare Vel-																											-	-				
Panel de référence																										Témoins autologues	++++	++++				

*Hémolyse partielle*

**Hématies Vel- non réactives dans l'ensemble des techniques**

**Auto ou alloanticorps anti-Vel ?**

**Pas possible de réaliser des autoadsorptions ni de typer la malade en Vel (contexte transfusionnel et pas de génotypage Vel disponible)**

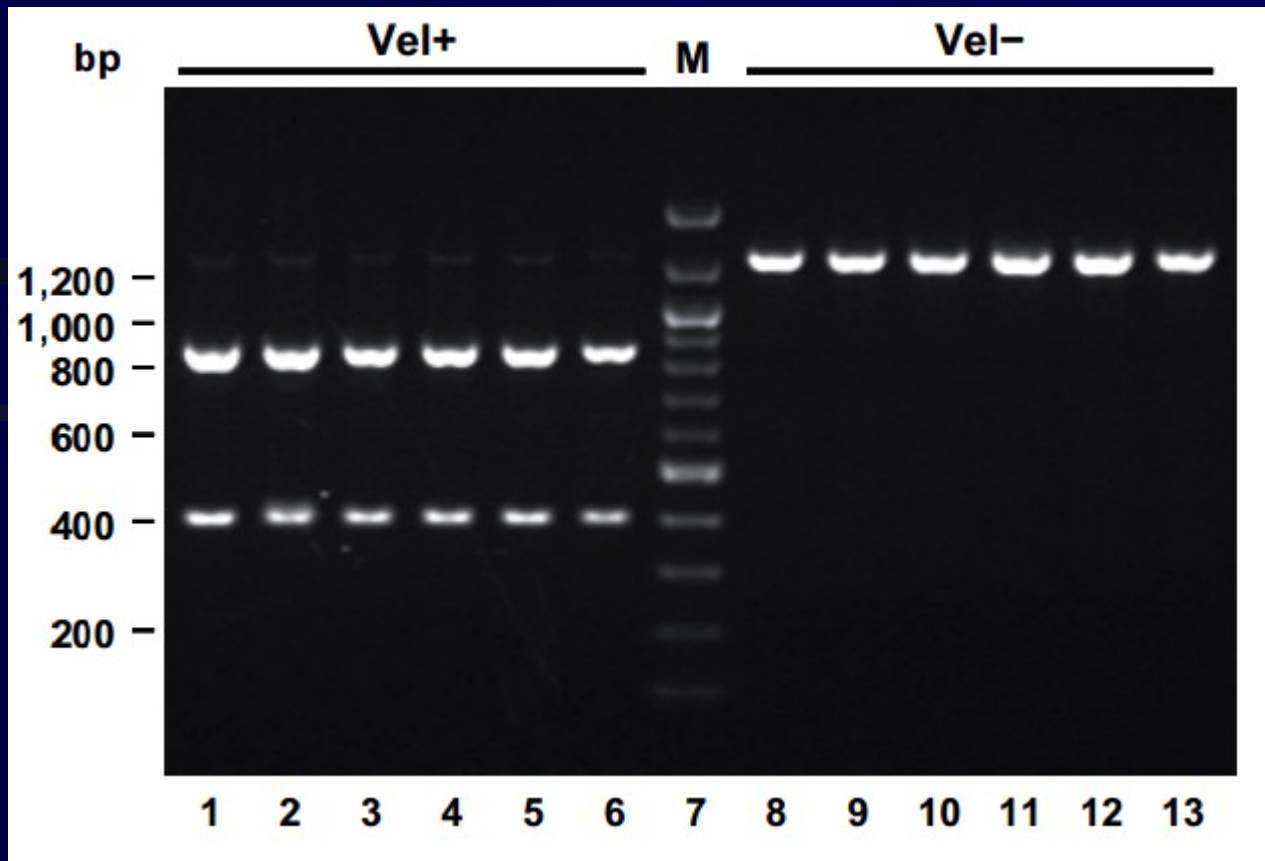
**Alloanticorps anti-Vel très dangereux contrairement à l'autoanticorps**

**Demande de sang pour ce malade...**



# CAS CLINIQUE

- 3 x 2 CGR décongelés de la banque de sang rare nationale pour cette patiente
- Rareté +++ en raison du phénotype O, C- ! (6 donneurs en France)
- Impossible de respecter Jk(a-) et S-
- La patiente a pu être ultérieurement phénotypée à distance des transfusions : phénotype Vel+ sans ambiguïté => autoanticorps anti-Vel. Arrêt des transfusions en Vel- !



**PCR-RFLP avec résultat disponible dans la journée**

**Permet de facilement typer en Vel les sujets transfusés ou avec TDA positif IgG**

**Permet de rapidement distinguer auto et alloanticorps anti-Vel**



En France, quel groupe sanguin  
est le plus fréquent ?

• A:O

• B:A

• C:B

• D:AB

**MERCI POUR VOTRE ATTENTION**