

CTL2 : SYSTÈME N°39

Une longue histoire, remontant à 2007

- **Femme enceinte**
- **Origine marocaine**
- **Réside en Belgique**
- **Grossesses en 2007 et 2011**
- **Anticorps anti-public non identifié => envoi au CNRGS**

CTL2 : SYSTÈME N°39

RH										KEL		FY		JK		LE		MNS			P	LU		TIA	TIA Pap	TIA Tryp
D	C	E	C	e	C ^w	K	k	K _a ^p	K _b ^p	Fy ^a	Fy ^b	JK ^a	JK ^b	Le ^a	Le ^b	M	N	S	s	P1	Lu ^a	Lu ^b				
1	0	+	0	0	+	0	0	+	0	+	+	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	+	2+	3+	2+
2	0	0	+	+	0	0	+	0	+	+	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	2+	3+	2+
3	0	0	0	+	0	+	+	0	+	+	0	0	+	0	+	+	0	+	+	+	+	+	+	2+	3+	2+
4	0	0	0	+	0	0	+	0	+	0	+	+	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	2+	3+	2+
5	0	0	0	+	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	+	2+	3+	2+
6	0	0	0	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	0	+	+	+	0	+	0	+	+	+	2+	3+	2+
7	+	0	+	0	0	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	2+	3+	2+
8	+	+	0	0	+	0	+	0	+	0	+	0	0	+	0	+	+	+	0	+	+	+	+	2+	3+	2+
9	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	+	+	0	0	+	0	+	+	+	0	0	0	+	2+	3+	2+
10	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	2+	3+	2+
11	+	0	0	+	0	0	+	0	+	+	+	+	0	+	0	+	0	+	0	0	0	0	+	2+	3+	2+
12	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	+	+	0	0	+	+	+	0	+	+	+	0	+	2+	3+	2+
13	+	+	0	0	+	0	+	+	+	+	+	+	0	0	+	+	+	0	+	0	0	0	+	2+	3+	2+
14	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	+	+	+	0	+	+	0	+	0	+	+	0	+	2+	3+	2+
15	0	0	0	+	0	0	+	0	+	+	0	+	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	2+	3+	2+

Anticorps non identifiable au CNRGS malgré tous les efforts entrepris...

T autologues

0 0 0

CTL2 : SYSTÈME N°39

Tests réalisés en 2017 avec d'autres sujets présentant un anticorps non identifiés au CNRGS
5 sujets non apparentés, tous d'origine marocaine, trouvés cross-compatibles avec le propositus
=> 6 sujets partageant le même groupe rare

Une patiente française d'origine européenne (Italie) trouvée non réactive avec le plasma du propositus. Mais son plasma était réactif sur les 6 sujets d'origine marocaine => phénotype "null" pour la protéine ?

NEXT GENERATION SEQUENCING (NGS)

- **Whole genome sequencing (WGS)** : tout l'ADN est séquencé, incluant les introns et régions intergéniques
- **Whole exome sequencing (WES)** : séquençage de tout l'ADN codant (exons/introns flanquants). ~1% du génome (~22 000 gènes, 180 000 exons, 30 Mb)
- **Targeted exome sequencing** : ciblage de quelques gènes seulement, par ex. de tout ou partie des 53 (+2) gènes de groupes sanguins

CTL2 : SYSTÈME N°39

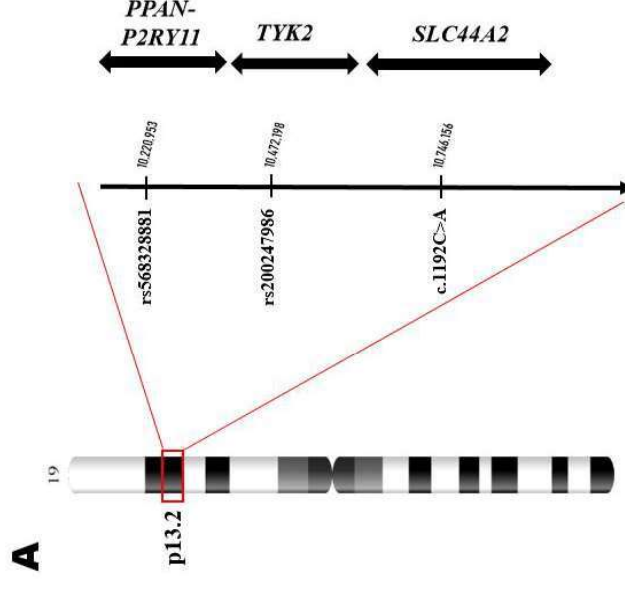
→ Whole Exome Sequencing chez les 6 sujets cross-compatibles d'origine marocaine => recherche d'une mutation rare en commun, à l'état homozygote

→ 3 gènes candidats

- *PPAN-P2RY11*

- *TYK2*

- *SLC44A2*



CTL2 : SYSTÈME N°39

SLC44A2 considéré comme le gène candidat le plus probable car il code pour la protéine choline transporter-like 2 (CTL2), connue pour être fortement exprimée sur la membrane du globule rouge

CTL2 : SYSTÈME N°39

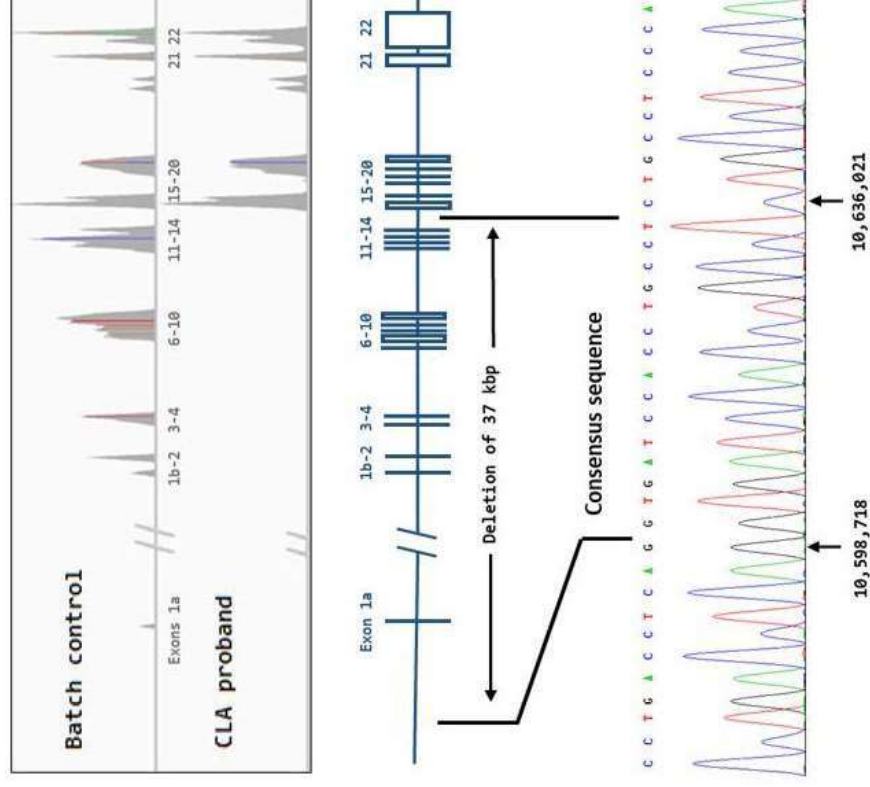
- ➡ **Séquençage de SLC44A2 chez les 6 personnes d'origine marocaine**
- ➡ **Mutation c.1192C>A, p.Pro398Thr**
- ➡ **Travaux complémentaires (études d'expression dans modèles cellulaires, etc.) => confirmation que cette mutation d'AA est responsable de l'absence d'expression d'un antigène public de la protéine CTL2 => Nouvel antigène de groupe sanguin (dénommé RIF) et nouveau système CTL2**

CTL2 : SYSTÈME N°39



CTL2 : SYSTÈME N°39

- Patiente d'origine européenne :**
- Séquençage de *SLC44A2***
- ⇒ **délétion large de 37 kbp**
 - ⇒ **phénotype null confirmé**
 - ⇒ **retrouvé chez deux de ses frères**



CTL2 : SYSTÈME N°39

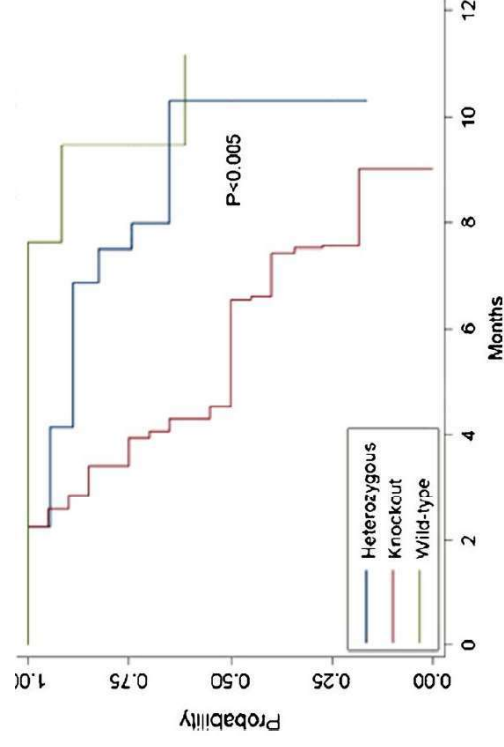
JARO 16: 695–712 (2015)
DOI: 10.1007/s10162-015-0547-3
© 2015 The Author(s). This article is published with open access at Springerlink.com



Research Article

Hair Cell Loss, Spiral Ganglion Degeneration, and Progressive Sensorineural Hearing Loss in Mice with Targeted Deletion of *Slc44a2/Ctl2*

PAVAN KOMMAREDDI,¹ THANKAM NAIR,¹ BALA NAVEEN KAKARAPARTHI,¹ MARIA M. GALANO,¹ DANIELLE MILLER,¹ IRINA LACZKOVICH,¹ TREY THOMAS,¹ LILLIAN LU,¹ KELLI RULE,² LISA KABARA,¹ ARIANE KANICKI,¹ ELIZABETH D. HUGHES,³ JULIE M. JONES,⁵ MARK HOENERHOFF,² SUSAN C. FISHER,⁶ RICHARD A. ALTSCHULER,¹ DAVID DOLAN,¹ DAVID C. KOHRMAN,^{1,5} THOMAS L. SAUNDERS,^{3,4} AND THOMAS E. CAREY¹

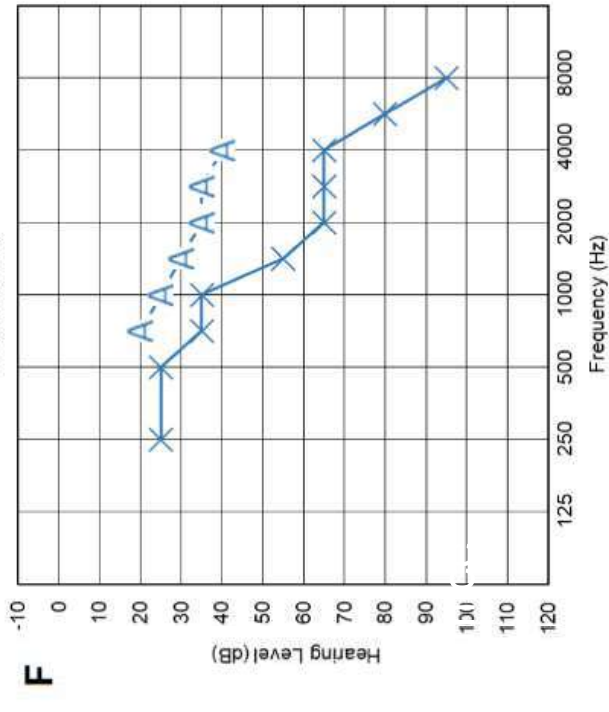
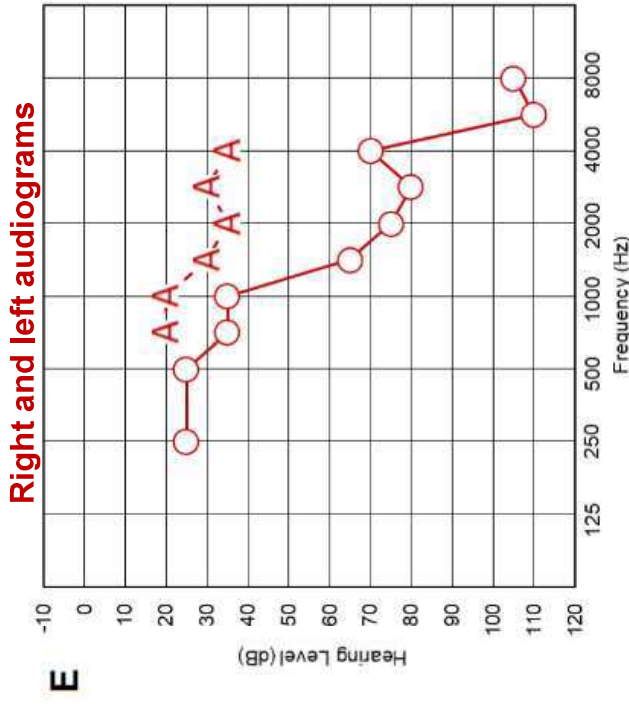


Souris knockout pour *SLC44A2* atteinte d'un déficit auditif progressif bilatéral, dans les sons aigus

Le phénotype CTL2_{null}

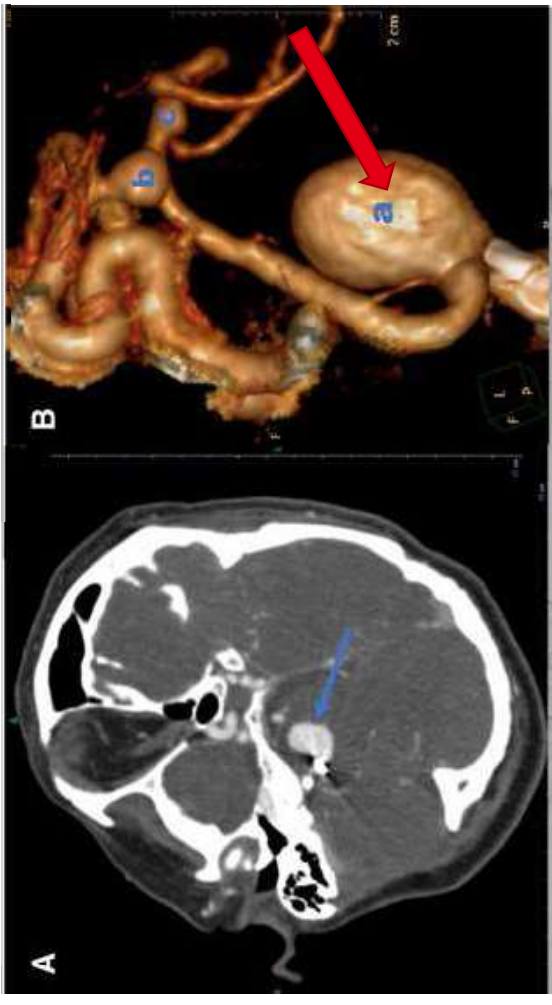
Nos 3 patients CTL2_{null} patients souffrent tous d'un déficit auditif bilatéral dans les aigus => appareillés depuis l'âge d'environ 40 ans

EMBO Mol Med (2023) 15: e16320

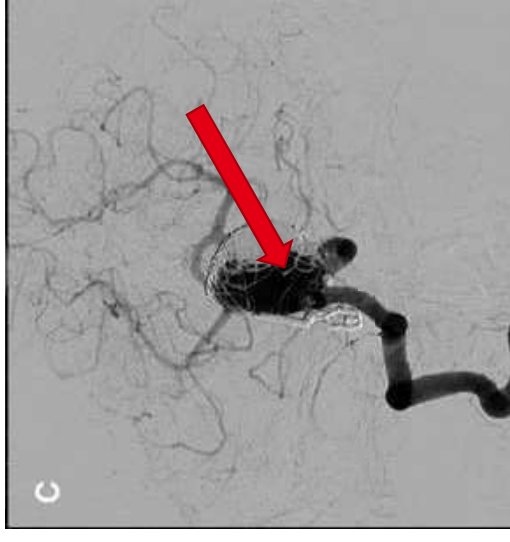


Le phénotype CTL2_{null}

EMBO Mol Med (2023) 15: e16320



**Anévrismes géants
(propositus)
Fragilité vasculaire globale**



PEL

**LE 40ÈME SYSTÈME DE GROUPE
SANGUIN**

G. L. Daniels^a
H. Simard^b
M. Goldman^c
V. Taliano^c
M. Fleury^c
F. Decary^c
G. Spurrill^d
C. Garcia^d
P. Ouellet^e

^a MRC Blood Group Unit, London, UK;

^b Hôpital de Chicoutimi, Quebec,

^c CRC Transfusion Service, Montreal

^d Royal Victoria Hospital, Montreal, and

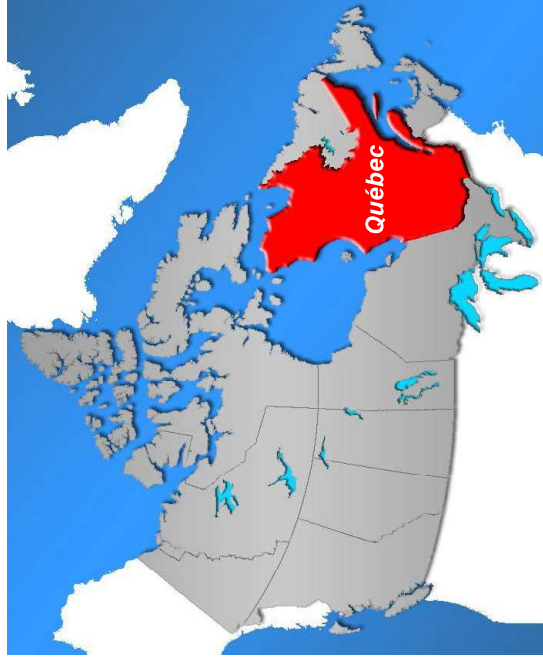
^e Hôtel-Dieu de Quebec, Canada

PEL, a 'New' High-Frequency Red Cell Surface Antigen

**Description de plusieurs individus ayant développé un anticorps anti-public dénommé anti-PEL (d'après le nom du cas index)
=> phénotype rare PEL–**

PEL joins the 901 series of red cell antigens of high frequency which have not been shown to belong to an existing blood group system. Like several other members of that series – Vel, Lan, At^a, Jr^a, and Emm – virtually nothing is known about the molecular nature of the PEL antigen.

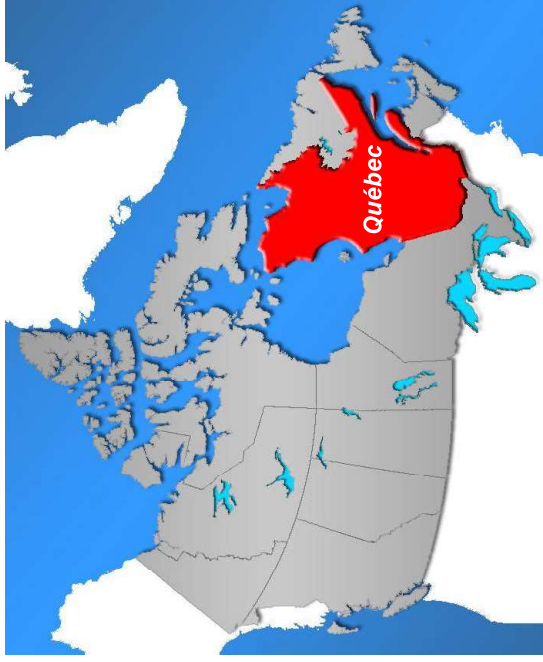
TOUS LES SUJETS PEL– SONT ORIGNAIRES DU QUÉBEC



**Groupe rare PEL– chez 4
familles Franco-Canadiennes
(non apparentées au-delà de 5
générations)**

**12 sujets PEL– rapportés à ce
jour**

DE NOMBREUSES TENTATIVES POUR ÉLUCIDER LE MYSTÈRE DE L'ANTIGÈNE PEL



Travaux de recherche actifs à
Héma-Québec (Montréal)

- ❑ Pas de résultats concluants
- ❑ Quelle autre piste choisir ?
- ⇒ Travail collaboratif avec nos collègues Québécois
- ⇒ Choix de la piste génétique

WHOLE EXOME SEQUENCING (WES)

➔ Réalisé chez 4 sujets PEL– non apparentés

➔ *Variant Filtering Strategy*



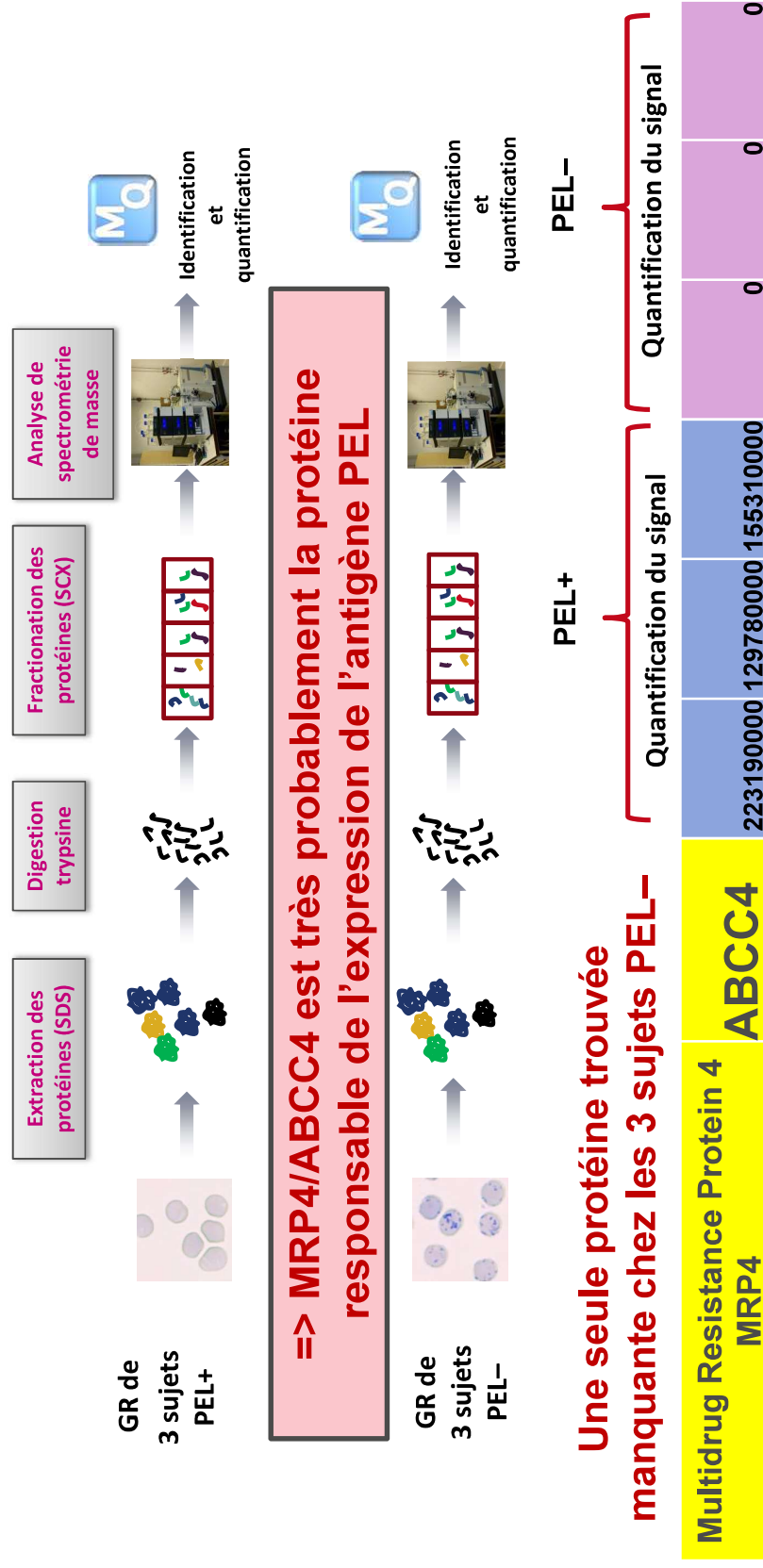
Recherche de mutations rares, à l'état homozygote (ou hétérozygote composite), partagées par tous ces sujets, en se focalisant en priorité sur des gènes codant pour des protéines présentes à la surface du globule rouge

=> **Aucun gène candidat mis en évidence...**

Mais importante limite à cette époque : pas de possibilité simple de mise en évidence de larges délétions dans un gène (pas de "*copy number variation analysis*") => Le phénotype rare PEL– serait-il dû à une large délétion, conduisant alors à un phénotype nul ?

ANALYSE DE PROTÉOMIQUE COMPARATIVE

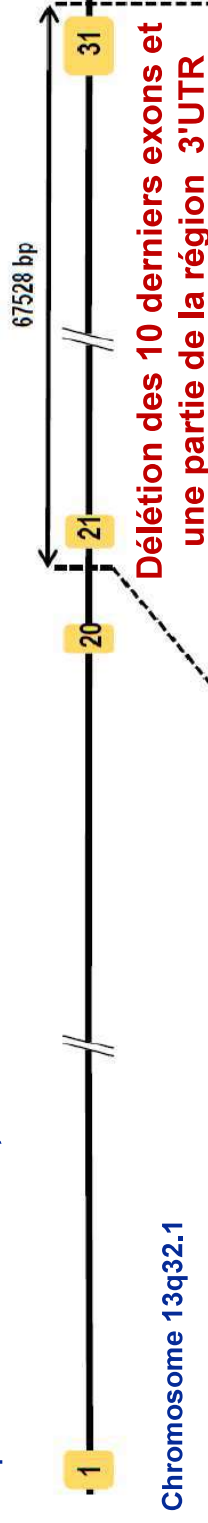
Globale



NOUVELLE APPROCHE ULTÉRIEURE DE WHOLE EXOME SEQUENCING

➔ **“Copy number variation analysis” => large délétion homozygote de 67,528 bp dans le gène *ABCC4***

Adapté de Azouzi S et al. *Blood*, 2020



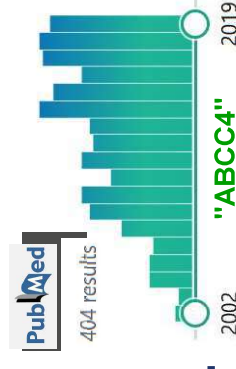
Les sujets PEL– sont prédits comme n’exprimant pas du tout la protéine ABCC4

Le phénotype PEL– est très certainement un phénotype nul

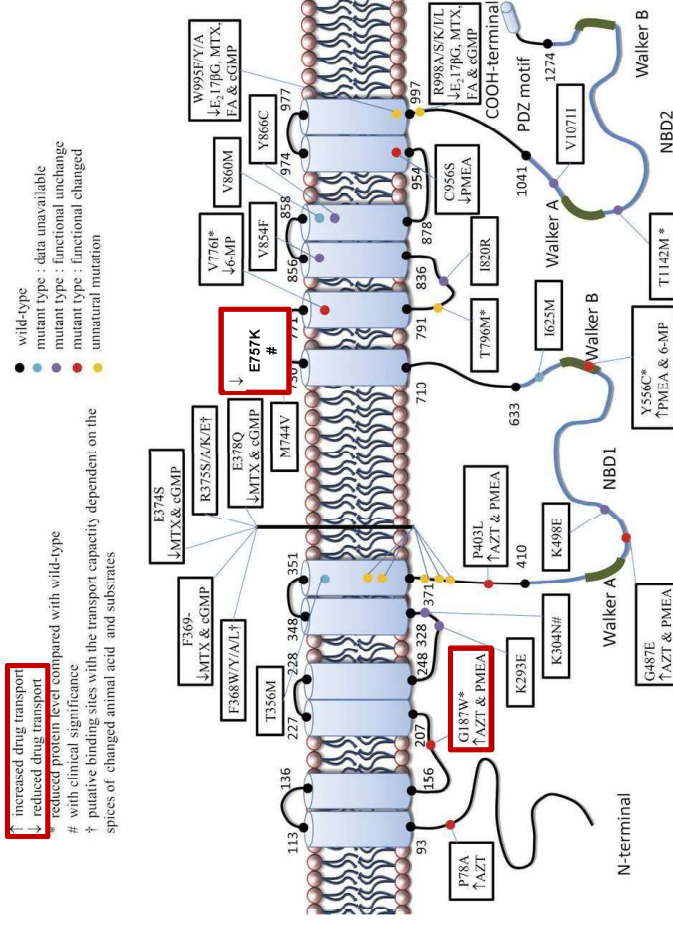
=> Après avoir réalisé plusieurs études d’expression, ABCC4 a été confirmé comme portant l’antigène PEL

LA PROTÉINE ABCC4

- ➔ Membre de la superfamille des ATP-binding cassette (ABC) transporteurs
- ➔ ABCC4 est un membre de la sous-famille MRP, impliquée dans la “multi-drug resistance” (Multidrug Resistance Protein 4)
- ➔ Export de nombreux substrats à travers la membrane des cellules (détoxification cellulaire)
 - Très étudiée en oncologie : impliquée dans la résistance à plusieurs agents anti-cancéreux, en particulier dans les LAL
 - Protéine jamais reliée à un groupe sanguin et on ne pensait pas du tout que le phénotype nul puisse exister chez l’Homme !



ABCC4 EST TRÈS POLYMORPHE !



Adapté de Jiagen Wen et al. *J Pharmacol Exp Ther* 2015;354:358-375

The Pharmacogenomics Journal (2015) 15, 380–384
© 2015 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 1470-269X/15
www.nature.com/tpj

ORIGINAL ARTICLE

Multidrug resistance protein 4 (MRP4) polymorphisms impact the 6-mercaptopurine dose tolerance during maintenance therapy in Japanese childhood acute lymphoblastic leukemia

Y Tanaka¹, A Manabe², H Fukushima³, R Suzuki⁴, H Nakadate⁴, K Kondo⁵, K Nakamura⁶, K Koh⁷, T Fukushima⁸, M Tsuchida⁹, K Koike⁸, N Kiyokawa⁷, E Noguchi¹, R Sumazaki² and T Komiya¹

LYMPHOID NEOPLASIA

Brief report

Polymorphisms in multidrug resistance-associated protein gene 4 is associated with outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia

Marc Ansari,^{1,2} Geraldine Sauly,¹ Malgorzata Labuda,¹ Vincent Gagné,¹ Caroline Laverdière,^{1,3} Albert Moghrabi,^{1,3} Daniel Sinnat,^{1,3} and Maja Krajncovic^{1,3,4}

¹Research Center, Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Montreal, QC; ²Department of Pediatrics, University Hospital of Geneva, Geneva, Switzerland; and Departments of ³Pediatrics and ⁴Pharmacology, University of Montreal, Montreal, QC

Les variants d'ABCC4 peuvent augmenter la toxicité ou causer des résistances à des agents anti-cancéreux : mutations de type « loss-of-function » ou « gain-of-function »

=> Les patients PEL-, sans expression de la protéine ABCC4, seraient-ils plus sensibles à la toxicité de certains agents anti-cancéreux ?

ABCC4 : UN TRANSPORTEUR MAJEUR DE NUCLÉOTIDES CYCLIQUES

- Transporteur majeur de **GMPc** dans de nombreuses cellules et tissus
- Exporte de manière importante l'**AMPc** au niveau des plaquettes => ABCC4 stimule l'aggrégation plaquettaire dans un modèle murin

PLATELETS AND THROMBOPOIESIS BLOOD, 8 OCTOBER 2015 • VOLUME 126, NUMBER 15

Impaired platelet activation and cAMP homeostasis in MRP4-deficient mice

Benoit Decouture,^{1,2} Elise Dreano,^{1,2} Tiphaine Belleville-Rolland,^{1,3} Orjeta Kuci,^{1,2} Blandine Dizier,^{1,2} Amine Bazaa,⁴ Bérard Coqueran,^{2,5} Anne-Marie Lompre,^{6,7} Cécile V. Denis,⁴ Jean-Sébastien Hulot,^{6,7} Christilla Bachelot-Loza,^{1,2,*} and Pascale Gaussem^{1-3,*}

¹INSERM Unité Mixte de Recherche S1140, Faculté de Pharmacie, Paris, France; ²Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France;

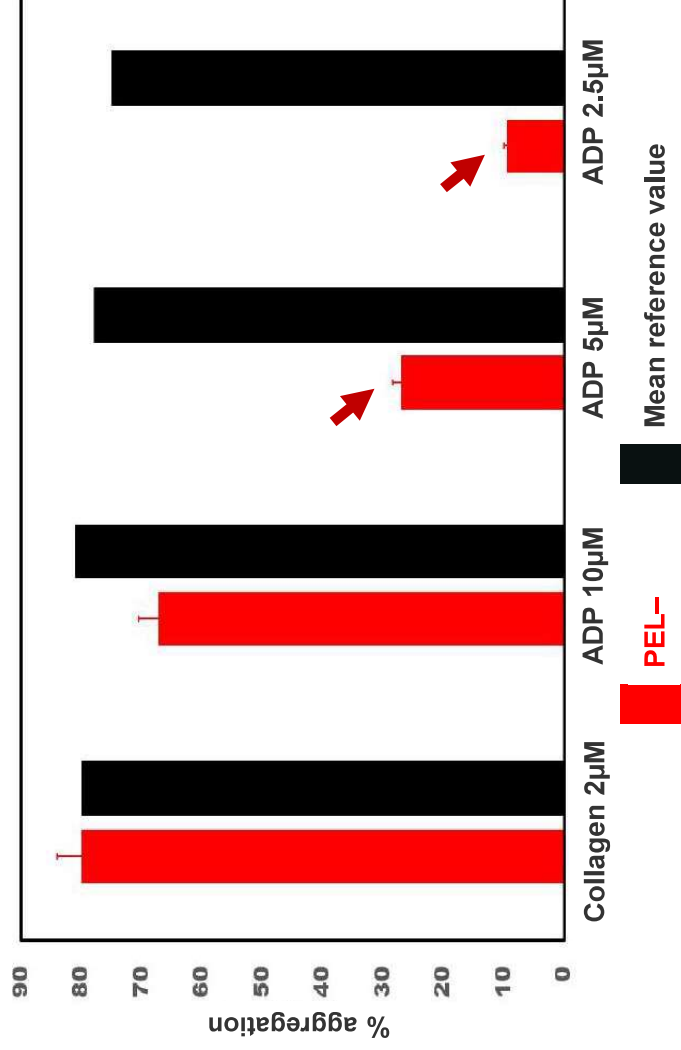
³Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Service d'Hématologie Biologique, Paris, France; ⁴INSERM Unité Mixte de Recherche S1176, Université Paris-Sud, Le Kremlin-Bicêtre, France; ⁵Equipe d'Accueil 4475, Faculté de Pharmacie, Paris, France; ⁶Sorbonne Universités, Université Pierre et Marie Curie Univ Paris 06, Faculté de Médecine, Unité Mixte de Recherche S1166, Institute of Cardiometaolism and Nutrition, Paris, France; and ⁷Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Service de Pharmacologie et Centre d'Investigation Clinique 1421, Paris, France

SUJETS PEL- (ABCC4_{null}) : ALTÉRATION (MODÉRÉE) DE L'AGGRÉGATION PLAQUETTAIRE

Tests d'agrégométrie plaquettaire chez 4 sujets PEL-

Agrégation plaquettaire significativement altérée, à de faibles concentrations d'ADP

Résultats comparables à ceux des souris **ABCC4^{-/-}** (Decouture B et al., *Blood* 2015)



PEL : SYSTÈME DE GROUPE SANGUIN

N°40



Regular Article

Blood. 2020;135(6):441-448;

TRANSFUSION MEDICINE

Lack of the multidrug transporter MRP4/ABCC4 defines the PEL-negative blood group and impairs platelet aggregation

Slim Azouzi,^{1,4,*} Mahmoud Mikdar,^{1,4,*} Patricia Hermand,^{1,2,4} Emilie-Fleur Gautier,^{4,5} Virginie Salhot,^{4,5} Alexandra Willemetz,^{1,4} Gaël Nicolas,^{4,6} Cédric Vrignaud,^{1,4} Alexandre Raneri,^{2,3} Patrick Mayeux,^{4,5} Christine Bole-Feyso,⁷ Patrick Nitschké,⁸ Jean-Pierre Cartron,² Yves Colin,^{1,2,4} Olivier Hermine,⁹ Gabriele Jedlitschky,¹⁰ Marc Cloutier,¹¹ Jessica Constanzo-Yanez,¹² Carole Ethier,¹¹ Nancy Robitaille,¹² Maryse St-Louis,¹¹ Caroline Le Van Kim,^{1,2,4,t} and Thierry Peyrard^{1,4,t}

ATP11C

**LE 46ÈME SYSTÈME DE GROUPE
SANGUIN**