

Modèles expérimentaux de la β -thalassémie

Deux modèles expérimentaux de la β -thalassémie humaine peuvent être utilisés pour des études physiopathologiques ou des essais thérapeutiques, l'un cellulaire et l'autre animal. L'introduction par hémolyse réversible d'un excès de chaînes de globine α dans les hématies humaines conduit à des lésions cellulaires dues à la précipitation de ces chaînes non appariées en excès, à leur fixation à la membrane et à la production de radicaux libres de l'oxygène ; ces anomalies miment les anomalies observées au niveau des globules rouges thalassémiques. Les souris β -thalassémiques ont une délétion du gène β majeur et développent une symptomatologie proche de celle des malades humains. Elles répondent à des médicaments telles l'érythropoïétine et l'hydroxyurée, qui stimulent l'expression des gènes de globine β mineur chez la souris et γ chez l'homme.

**Karen Leroy-Viard
Philippe Rouyer-Fessard
Claire Sauvage
Mark Scott
Yves Beuzard**

ADRESSE

K. Leroy-Viard, Ph. Rouyer-Fessard, C. Sauvage, Y. Beuzard : Inserm U. 91, hôpital Henri-Mondor, 94010 Créteil, France. M. Scott : Children's hospital Oakland Research Institute, 747 Fifty Second Street, Oakland, CA 94609, États-Unis.

La β -thalassémie est définie par un déficit de synthèse partiel ou total de la chaîne β de l'hémoglobine. Cette anomalie héréditaire autosomale et récessive est fréquente dans les populations méditerranéennes, en Asie et en Afrique. L'état homozygote est responsable de deux formes cliniques : la maladie de Cooley ou forme majeure est une anémie très sévère, mortelle dans la petite enfance en l'absence de transfusions régulières. La β -thalassémie intermédiaire, moins sévère, est atténuée par une capacité accrue à exprimer les gènes γ de l'hémoglobine fœtale (qui compense en partie le déficit β) ou par un déficit concomitant de l'expression des gènes α (α -thalassémie) qui réduit le déséquilibre de synthèse des chaî-

nes α et β de l'hémoglobine. Si les lésions moléculaires à l'origine des différents syndromes β -thalassémiques sont nombreuses et actuellement bien répertoriées [1], les mécanismes cellulaires responsables de la dysérythropoïèse médullaire (érythropoïèse inefficace) et de l'hémolyse périphérique sont encore mal connus. De plus, la prise en charge thérapeutique des patients atteints de syndromes β -thalassémiques sévères est actuellement limitée à la transfusion au long cours, associée au traitement chélateur du fer. La greffe de moelle osseuse allogénique est effectuée lorsqu'elle est possible, avec les risques inhérents à ce type de traitement. L'existence de modèles expérimentaux de cette maladie permet d'espérer une meilleure compréhension

Tableau I			
PHYSIOPATHOLOGIE COMPARÉE DES ALTÉRATIONS CELLULAIRES DE LA β -THALASSÉMIE			
	Homme	Souris	Modèle cellulaire
Déficit chaîne β	+++	+	0
Chaînes α solubles % Hb	0,2-1,3 % (sang) 2 % (réticulocytes)	<0,01 %	2-4 %
Protéolyse chaînes α	++ (réticulocytes)	0	++ (réticulocytes)
Vitesse de précipitation des chaînes α	+	+++	+
Chaînes α insolubles (pourcentage des protéines membranaires)	10-40	36	48
Diminution de la spectrine et de l'ankyrine	+++	+++	+++
Oxydation des protéines membranaires	+++	+++	+++
Oxydation des lipides membranaires	+++	+++	+++
Oxydation de l'hémoglobine	-	-	+++
Déformabilité érythrocytaire	↘	↘	↘

sion des phénomènes cellulaires et moléculaires impliqués dans sa symptomatologie et le développement de nouvelles approches thérapeutiques.

Modèle de β -thalassémie in vitro : le globule rouge thalassémique

Le déficit de synthèse de la chaîne β de l'hémoglobine n'est pas compensé par la réduction concomitante de la synthèse de la chaîne α . Il existe donc dans les érythrocytes β thalassémiques à la fois une diminution de la quantité d'hémoglobine A ($\alpha_2\beta_2$), principale hémoglobine synthétisée après la naissance, et une augmentation des chaînes α libres non appariées. Ces chaînes α en excès relatif peuvent être protéolysées (Tableau I). Dans le cas de la β -thalassémie majeure ou intermédiaire, la protéolyse est insuffisante et une partie de ces chaînes α , instables, précipitent et libèrent de l'hème (forme oxydée de l'hème) et du fer responsables de l'oxydation de lipides et de protéines membranaires, en particulier du cytosquelette [2]. Les altérations membranaires érythrocytaires, à la fois structurales et fonctionnelles, sont probablement responsables de la des-

truction prématurée des érythrocytes (figure 1). Afin de déterminer le rôle exact joué par les chaînes α non appariées dans la physiopathologie cellulaire du globule rouge thalassémique, nous avons réalisé un modèle *in vitro* de β -thalassémie : le globule

rouge β -thalassémique [3]. Dans ce but, des chaînes α humaines purifiées sont incorporées dans des globules rouges de sujets normaux par une technique de « lyse réversible ». Cette technique permet d'incorporer dans les érythrocytes des molécules de

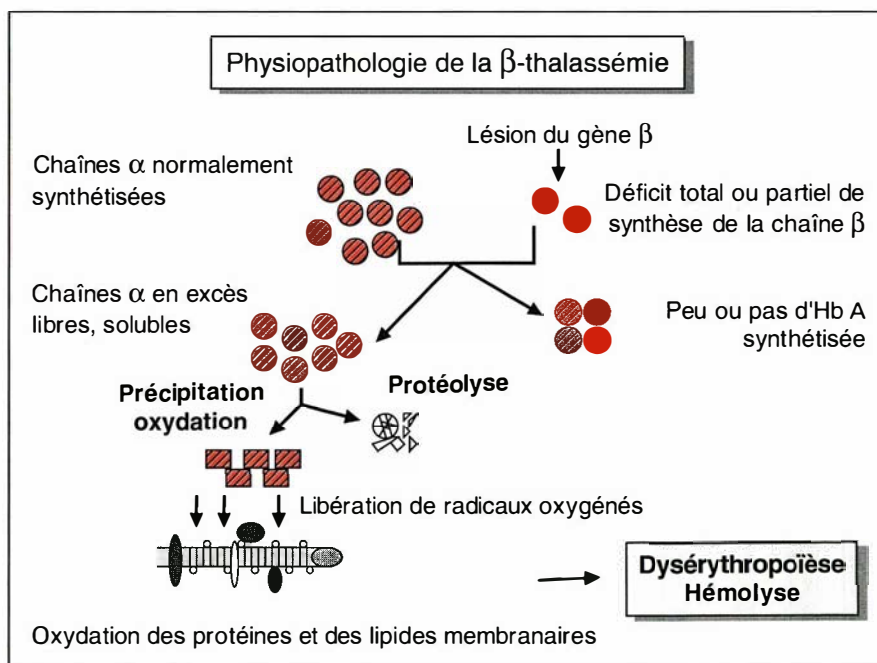


Figure 1. Physiopathologie de la β -thalassémie.

RÉFÉRENCES

1. Kazazian H. Molecular basis and prenatal diagnosis of β -thalassemia. *Blood* 1988 ; 72 : 1107-16.
2. Shinar E, Rachmilewitz EA. Oxidative denaturation of red blood cells in thalassemia. *Semin Hematol* 1990 ; 27 : 70-82.
3. Scott M, Rouyer-Fessard P, Lubin BH, et al. Entrapment of purified α -hemoglobin chains in normal erythrocytes. A model for β thalassemia. *J Biol Chem* 1990 ; 265 : 17953-9.
4. Scott MD, Kuypers FA, Butikofer P, et al. Effect of osmotic lysis and rescaling on red cell structure and function. *J Lab Clin Med* 1990 ; 115 : 470-80.
5. Scott MD, Van der Berg JM, Rouyer-Fessard P, et al. Effects of excess α -hemoglobin chains on cellular and membrane oxidation in normal erythrocytes. *J Clin Invest* 1992 (sous presse).
6. Rouyer-Fessard P, Garel MC, Domenget C, et al. A study of membrane protein defects and α -hemoglobin chains of red blood cells in human β thalassemia. *J Biol Chem* 1989 ; 264 : 19092-8.
7. Johnson FM, Lewis SE. Electrophoretically detected germinal mutations induced in the mouse by ethylnitrosourea. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981 ; 78 : 3138-41.
8. Skow LC, Burkhart BA, Johnson FM, et al. A mouse model for β thalassemia. *Cell* 1983 ; 34 : 1043-52.
9. Curcio MJ, Kantoff P, Schafer MP, et al. Compensatory increase in levels of β minor globin in murine β thalassemia is under translational control. *J Biol Chem* 1986 ; 261 : 16126-32.
10. Olivieri O, Vitoux D, Galactéros F, et al. Hemoglobin variants and activity of the (K^+Cl^-) cotransport system in human erythrocytes. *Blood* 1992 ; 79 : 3 : 793-7.
11. Rouyer-Fessard P, Leroy-Viard K, Domenget C, et al. Mouse β thalassemia, a model for the membrane defects of erythrocytes in the human disease. *J Biol Chem* 1990 ; 265 : 20247-51.
12. Alter BP, Goff SC. A murine model for the switch from fetal to adult hemoglobin during ontogeny. *Blood* 1980 ; 56 : 1100-5.

grande taille à l'occasion d'un choc osmotique temporaire, sans pour cela altérer de manière significative leur morphologie, leur contenu en hémoglobine et en ATP, leur déformabilité, ni leur survie *in vivo* [4]. L'étude des globules rouges chargés d'une petite quantité de chaînes α libres et solubles (2-4 % de l'hémoglobine) montre que ces chaînes α , initialement solubles, précipitent progressivement avec apparition d'une fraction de chaînes α adhérentes à la membrane (cette fraction représente moins de 3 % des protéines membranaires au temps 0 et 48 % de ces protéines après 20 heures d'incubation à 37° C). La vitesse à laquelle apparaissent les chaînes α associées à la membrane érythrocytaire est parallèle à la vitesse d'oxydation de l'hémoglobine en méthémoglobine. De plus, les érythrocytes chargés en chaînes α acquièrent des altérations progressives des protéines du cytosquelette (diminution des fractions spectrine et ankyrine, diminution de la réactivité de leurs groupements thiols). L'altération des groupements thiols de ces protéines du cytosquelette témoigne d'une augmentation des phénomènes d'oxydation, de même que l'élévation du pourcentage de méthémoglobine. Il existe également une augmentation de l'oxydation des lipides membranaires [5]. Enfin, l'ensemble de ces modifications se traduit sur le plan fonctionnel par une diminution de la déformabilité des globules rouges. De manière tout à fait remarquable, l'incorporation de chaînes α par lyse réversible dans des globules rouges humains normaux induit des anomalies

structurales et fonctionnelles des globules rouges tout à fait similaires à celles observées au cours de la β -thalassémie humaine de sévérité intermédiaire [6]. Ce modèle de « globules rouges thalassémiques » constitue de ce fait un outil intéressant pour l'étude de la physiopathologie induite par un excès de chaînes α et la recherche d'agents thérapeutiques susceptibles de prévenir ou de réduire ces lésions cellulaires.

Modèle de β -thalassémie in vivo : la souris β -thalassémique

En 1981, Johnson et Lewis détectent un syndrome β -thalassémique chez une souris DBA/2J [7]. Dans l'espèce murine, deux gènes de type β sont exprimés au cours de la vie fœtale et adulte. Ces deux gènes sont côte à côte sur le chromosome 7 (figure 2) et sont responsables de la synthèse des chaînes β majeure (représentant 80 % des chaînes β synthétisées à l'âge adulte) et β mineure (représentant 20 % des chaînes β synthétisées à l'âge adulte). La mutation responsable de la β -thalassémie murine consiste en une délétion de 3,3 kilobases amputant les séquences codantes et régulatrices du gène β majeur, mais épargnant le gène β mineur [8]. Cette mutation est transmise selon les lois de Mendel, et peut donc être présente à l'état homozygote ou à l'état hétérozygote. Les souris hétérozygotes pour la mutation β -thalassémique ne sont pas anémiques, ne présentent pas d'anomalies de la morphologie érythrocytaire, mais ont

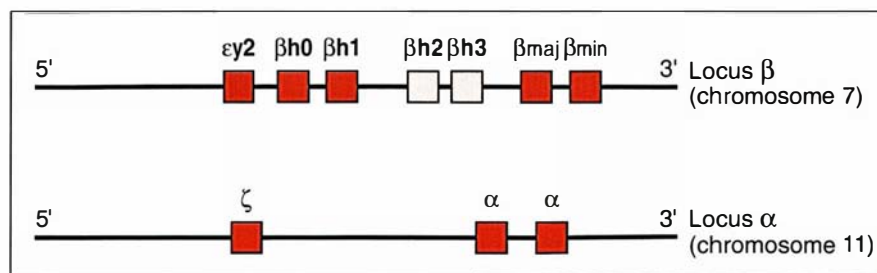


Figure 2. Organisation des gènes de globine α et β dans le génome murin. ■ : gène ; □ : pseudogène.

une discrète élévation de la réticulocytose (6 % des globules rouges circulants). Les souris homozygotes pour cette mutation sont petites et anémiques à la naissance, mais survivent à l'âge adulte et se reproduisent. Ces souris ont une β -thalassémie intermédiaire avec une anémie modérée (le taux d'hémoglobine est de 9-10 g/dl alors qu'il est de 14-15 g/dl chez des souris normales de même origine). L'anémie hypochrome est associée à une hétérogénéité de la taille et de la forme des globules rouges, à la présence de précipités d'hémoglobine (corps de Heinz) dans 20-30 % des érythrocytes circulants et à une réticulocytose élevée (41 % des globules rouges circulants au lieu de 2 % chez la souris normale). Une splénomégalie importante est observée. De plus, il existe chez ces animaux une surcharge ferrique progressive, et une hypertrophie cardiaque et rénale. La mesure des taux relatifs de synthèse des chaînes de globine montre que la synthèse de chaîne β est peu diminuée (rapport de synthèse $\beta/\alpha = 0,7-0,8$). Cette faible diminution de synthèse de la chaîne β est étonnante chez des animaux anémiques, homozygotes pour la mutation, porteurs d'une délétion du gène β majeur, gène responsable chez la souris normale de 80 % de la synthèse des chaînes β . Une étude faite par Curcio *et al.* en 1986 indique que l'augmentation de synthèse de la chaîne β mineure chez la souris β -thalassémique n'est pas due à une augmentation de transcription du gène β mineur, mais à une traduction préférentielle de l'ARN messager β mineur [9]. Ainsi ce modèle « naturel » murin de β -thalassémie permet, d'une part, d'étudier les mécanismes physiopathologiques à l'origine de l'anémie et, d'autre part, de tester *in vivo* de nouvelles approches thérapeutiques.

Modèle physiopathologique

Les souris β -thalassémiques homozygotes ont une anémie dont la sévérité est similaire à celle de la β -thalassémie humaine dans sa forme intermédiaire, alors que le déficit de synthèse de chaîne β est très modéré, puisque le rapport de synthèse β/α

est de 0,7 à 0,8. Chez l'homme, un déficit plus important de la chaîne β ($\beta/\alpha = 0,5$), tel qu'il est observé chez l'hétérozygote, est le plus souvent asymptomatique. Cette différence n'est explicable que par un éventuel comportement particulier des chaînes α de souris par rapport à celles de l'homme, ou par une plus grande sensibilité des globules rouges murins à la présence d'une faible quantité de chaînes α . Nous avons donc analysé les étapes qui conduisent aux altérations des globules rouges β -thalassémiques et comparé la souris à l'homme. Chez les patients atteints de β -thalassémie intermédiaire, la quantité des chaînes α solubles dans les globules rouges circulants a pu être évaluée *ex vivo* à l'aide d'une sonde spécifique constituée de chaînes β radioactives qui s'associent aux chaînes α libres, présentes en solution après lyse des cellules. La radioactivité de l'hémoglobine reconstituée *in vitro* et séparée de la chaîne β en excès permet de quantifier les chaînes α qui n'étaient pas appariées *in vivo*. Elles représentent 0,2 à 1,3 % du total de l'hémoglobine chez les patients β -thalassémiques ayant une forme intermédiaire. Cette méthode appliquée aux globules rouges thalassémiques murins a montré l'absence de chaînes α solubles en quantité notable ($< 0,01$ %). Ce résultat ne pouvait être expliqué qu'en partie par le plus faible déséquilibre de synthèse des chaînes de globine α et β chez la souris β -thalassémique. Nous avons donc étudié le devenir des chaînes α nouvellement synthétisées par les réticulocytes thalassémiques murins, incubés *in vitro* en présence de ^3H -leucine. Les chaînes α radioactives, libres et solubles ne sont pas protéolysées et se révèlent beaucoup plus instables chez la souris β -thalassémique que chez les patients. Ces chaînes α de souris sont retrouvées en quantité importante sous forme insoluble, associées aux membranes des globules rouges de souris thalassémiques homozygotes, constituant ainsi la première analogie « physiopathologique » avec la maladie humaine : à sévérité égale de l'anémie chez l'homme ou chez la souris β -thalassémique, la quantité de chaînes α associées aux membranes est du même ordre de grandeur.

Cette observation suggère que la quantité de chaînes α insolubles est un facteur essentiel dans la physiopathologie de la maladie, et qu'elle est la résultante du déséquilibre de synthèse des chaînes α et β bien sûr, mais aussi de la vitesse de protéolyse des chaînes α en excès et de leur degré d'instabilité. Les chaînes α insolubles sont en partie associées au cytosquelette, à la fois chez l'homme et chez la souris β -thalassémique.

Les altérations membranaires érythrocytaires associées à la β -thalassémie humaine sont nombreuses. Chez des patients atteints de β -thalassémie intermédiaire et splénectomisés, l'électrophorèse des protéines membranaires met notamment en évidence une diminution de la proportion de spectrine (- 26 %) et d'ankyrine (- 34 %), et une diminution de la réactivité de leurs groupements thiols, témoignant de phénomènes d'oxydation *in vivo* de ces protéines. Il existe chez la souris des altérations membranaires très similaires à celles observées chez l'homme : une diminution de la proportion de spectrine (- 25 %) et une altération nette de la réactivité des groupements thiols de la spectrine et de l'ankyrine. Enfin, l'étude des globules rouges de souris β -thalassémiques montre une réduction de la déformabilité érythrocytaire, et une grande hétérogénéité dans la distribution des densités érythrocytaires, avec une proportion élevée de cellules de faible densité du fait de leur faible contenu en hémoglobine, mais aussi une fraction anormale de cellules denses, en raison d'une déshydratation cellulaire liée à l'altération des transports ioniques transmembranaires. Ces anomalies « fonctionnelles » sont tout à fait similaires à celles observées dans la maladie humaine. La déshydratation cellulaire est en partie liée à une activation du cotransport K^+Cl^- chez l'homme [10].

A ce stade de cette étude, la β -thalassémie murine constitue un modèle cellulaire pertinent de la maladie humaine, mettant clairement en évidence le rôle important joué par les chaînes α insolubles dans la genèse des anomalies membranaires, que l'excès relatif de chaînes α soit dû principalement, chez l'homme, à un déséquilibre de synthèse ou, chez

RÉFÉRENCES

13. Alter BP, Campbell AS, Holland JG, *et al.* Increased mouse minor hemoglobin during erythroid stress : a model for hemoglobin regulation. *Exp Hematol* 1982 ; 10 : 754-60.
14. Anderson WF, Goldberg S, Kantoff P, *et al.* Attempts at gene therapy in β -thalassemic mice. *Ann NY Acad Sci* 1985 ; 445 : 445-51.
15. Alter BP, Wagner CK, Susser LS, *et al.* Modulation of mouse hemoglobin expression by hydroxyurea and erythropoietin *in vivo*. In : Stamatayannopoulos G, Nienhuis A, eds. *Proceeding of the 6th Conference on Hemoglobin Switching*. New York : Alan R. Liss, 1989 : 317-25.
16. Ley TJ, DeSimone J, Anagnou NP, *et al.* 5-azacytidine selectively increases γ -globin synthesis in a patient with β^+ thalassemia. *N Engl J Med* 1982 ; 307 : 1469-75.
17. Letvin NL, Linch DC, Beardsley GP, *et al.* Augmentation of fetal-hemoglobin production in anemic monkeys by hydroxyurea. *N Engl J Med* 1984 ; 310 : 869-73.
18. Popp RA, Stratton LP, Hawley DK, *et al.* Altered concentrations of parental type hemoglobins in thalassemic mice. *Genetics* 1976 ; 83 : S58-9.
19. Leroy-Viard K, Rouyer-Fessard P, Beuzard Y. Improvement of mouse β -thalassemia by recombinant human erythropoietin. *Blood* 1991 ; 78 : 1596-602.
20. Sauvage C, Rouyer-Fessard P, Brissot P, *et al.* Study of L1Nallyl, a new oral iron chelator in two experimental models of human β thalassemia. *Br J Haematol* 1992 (sous presse).
21. Goldberg MA, Brugnara C, Dober GJ, *et al.* Treatment of sickle cell anemia with hydroxyurea and erythropoietin. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 366-72.
22. Costantini F, Chada K, Magram J. Correction of murine β -thalassemia by gene transfer into the germ line. *Science* 1986 ; 233 : 1192-4.

la souris, à l'instabilité et à l'absence de protéolyse des chaînes α en excès [11].

Modèle thérapeutique

Deux approches thérapeutiques expérimentales ont été étudiées dans ce modèle animal. Elles visent à modifier le programme d'expression des gènes de globine en augmentant l'expression des gènes γ (homme) ou du gène β mineur (souris) afin de compenser le déficit β . Un agent cytotoxique, l'hydroxyurée, et une hormone spécifique, l'érythropoïétine, ont été étudiés.

S'il n'existe pas d'hémoglobine fœtale à proprement parler chez la souris, plusieurs observations indiquent que le gène β mineur subit une régulation analogue à celle du gène γ de l'hémoglobine fœtale humaine. Il existe une diminution de son expression au cours de la deuxième moitié de la gestation et lors du passage de la vie fœtale à la vie adulte [12]. Son expression est accrue lors de stimulations de l'érythropoïèse [13] et sous l'influence de molécules cytotoxiques telles que la 5-azacytidine et l'hydroxyurée [14, 15], qui stimulent l'expression des gènes γ de l'hémoglobine F chez l'homme et le babouin [16, 17]. Enfin, la chaîne β mineure et la chaîne γ sont exprimées de manière accrue au cours des thalassémies [18]. Nous avons donc administré à des souris β -thalassémiques homozygotes deux agents thérapeutiques potentiels connus pour augmenter à la fois la synthèse de la chaîne γ chez l'homme ou le babouin, mais aussi la synthèse de la chaîne β mineure chez la souris normale : l'érythropoïétine (rhEpo) et l'hydroxyurée (HU).

L'érythropoïétine (rhEpo)

L'érythropoïétine humaine recombinante a été administrée à de fortes doses (1660 U/kg/j, 5 jours par semaine, pendant 2 semaines) à des souris β -thalassémiques. Ce traitement a induit une augmentation modérée mais significative du taux de l'hémoglobine (de $9,2 \pm 0,6$ g/dl à $10,5 \pm 0,4$ g/dl, $p = 0,002$) et de l'hématocrite ($29,2 \pm 0,9$ % à $34,1 \pm 1,9$ %, $p = 0,002$). Les souris β -thalassémiques se sont montrées moins sensibles aux injections d'Epo (à une dose identique) que des sou-

ris normales, probablement en raison de taux spontanément plus élevés d'érythropoïétine endogène. L'injection d'Epo a augmenté la synthèse de la chaîne β mineure. De plus, les injections d'Epo ont atténué les altérations membranaires : réduction de la quantité de chaînes α insolubles associées aux membranes, augmentation de la proportion de spectrine et de la réactivité des groupements thiols de la spectrine et de l'ankyrine. Enfin, ces améliorations structurales étaient associées à une amélioration fonctionnelle des globules rouges thalassémiques, la déformabilité des érythrocytes (appréciée par un test de filtration) étant normalisée après érythropoïétine [19].

L'hydroxyurée (HU)

L'hydroxyurée a été administrée à la dose de 200 mg/kg/j par gavage gastrique pendant 30 jours. Ce traitement a entraîné une réduction significative de l'anémie. Un accroissement du volume globulaire moyen (47 fl au jour 0 et 51,5 fl au jour 30) est apparu également, analogue à celui observé chez l'homme traité par hydroxyurée. La myélosuppression a été modérée (baisse des leucocytes). La synthèse de la chaîne β mineure a été accrue sous hydroxyurée (le rapport de synthèse β mineur / α était 0,78 initialement et de 0,97 après 30 jours d'hydroxyurée). Des améliorations structurales et fonctionnelles des globules rouges thalassémiques murins ont été observées également : réduction des chaînes α liées à la membrane, augmentation de la spectrine et de l'ankyrine, amélioration considérable de la déformabilité cellulaire. L'ensemble de ces observations suggère que la demi-vie des érythrocytes est augmentée sous HU, permettant une correction partielle de l'anémie malgré la myélosuppression [20].

Ainsi, de manière très intéressante, deux médicaments potentiels connus pour leurs effets sur la synthèse de la chaîne γ chez l'homme sont susceptibles de modifier la synthèse de la chaîne β mineure et d'améliorer la symptomatologie hématologique des souris β -thalassémiques homozygotes. Ces résultats sont à rapprocher de ceux obtenus par l'utilisation

d'hydroxyurée seule ou en association à l'Epo chez des patients drépanocytaires. Une étude récente [21] effectuée chez ces patients ne montrait aucun effet favorable de l'Epo, seul ou en association avec l'HU. Il est à noter toutefois que les doses utilisées étaient très faibles (ne modifiant ni la réticulocytose, ni l'hématocrite) afin d'éviter une augmentation de la masse et de la viscosité sanguine, susceptible d'induire des crises vaso-occlusives chez ces patients. Une étude en cours indique que l'utilisation alternée d'HU et d'Epo pourrait être tout à fait intéressante dans cette affection, permettant de réduire la dose efficace et donc cytotoxique de l'HU. Les résultats obtenus chez la souris suggèrent que l'érythropoïétine seule, ou en association à des drogues cytotoxiques comme l'hydroxyurée, pourrait être également bénéfique chez les patients β -thalassémiques.

Conclusion

La β -thalassémie murine et le modèle artificiel de globules rouges β -thalassémiques ont permis de mieux comprendre les mécanismes cellulaires responsables de l'anémie des patients β -thalassémiques, en particulier les lésions cellulaires secondaires à la présence de chaînes α d'hémoglobine non appariées. De plus, la β -thalassémie murine se révèle être un bon modèle pour tester *in vivo* de nouvelles approches thérapeutiques, en particulier pour stimuler l'érythropoïèse, réduire le déséquilibre de synthèse des chaînes de globine ou inhiber les oxydations pathologiques. La souris β -thalassémique constitue enfin un modèle intéressant pour la thérapie génique. Il est en effet possible de guérir la β -thalassémie murine par transgénèse [22] : le transfert de gènes β^A ou β^S de globine humains dans l'œuf fécondé de souris permet d'obtenir des souris thalassémiques exprimant en faible quantité le transgène β humain. Elles sont guéries sur le plan hématologique. La mise au point sur le modèle animal des conditions permettant le transfert de gènes β dans les cellules souches hématopoïétiques, avec une expression appropriée et correctement réglée des gènes introduits, constituera le premier pas vers une thérapie génique somatique chez l'homme ■

Summary

Experimental models for β -thalassemia

Experimental models for human genetic diseases prove to be helpful to improve our understanding of pathophysiological mechanisms and to devise new therapeutic approaches. An *in vitro* model consisted in entrapping purified α hemoglobin chains within normal erythrocytes by reversible osmotic lysis. This *in vitro* model for the β thalassaemic erythrocyte provided a tool by which the fate of excess α chains, and their cellular pathophysiological effects could be examined. Moreover, this model can be used to evaluate new therapeutic approaches, before their use in the animal model. Because of the differences between man and mice, a mouse model seldom reproduces faithfully a human disease. Nevertheless, pathophysiological features may be common to mice and men, giving thereby new insights in the human disease. Although molecular defects giving rise to murine β thalassemia are quite different from those reported in the human disease, both diseases lead to similar cellular abnormalities of red blood cells. The study of the mouse model of β thalassemia allowed us to progress in the understanding of the cellular defects leading to anemia, and to evaluate *in vivo* new agents improving the globin chain synthesis. New therapeutic approaches compensate the defect of the β gene by increasing the expression of homologous genes, fetal in human or β minor in mice. Hydroxyurea and recombinant erythropoietin decrease the severity of the mouse disease.

TIRÉS A PART

Y. Beuzard.