

# Déficits immunitaires d'origine génétique

**Marie-Paule LEFRANC**

Université Montpellier 2, CNRS, IMGT

*Cours du 17 octobre 2013*

Master 1ère année BIO-Santé

Bases moléculaires et métaboliques des maladies héréditaires (FMBS107)

Responsables: **Dr. Pascale Perrin, Université Montpellier 2**

**Dr. Mireille Cossée, Université Montpellier 1**

# Déficits immunitaires d'origine génétique (immunodéficiences héréditaires)

## Objectifs du cours:

- « Immuno » et « génétique »
- « normale » et « pathologique »

## Contenu:

- Protéines, Gènes
- Signes cliniques, signes biologiques, traitements
- Fonctions de ces protéines dans les cellules impliquées:
  - dans les réponses adaptatives: lymphocytes B et T, CPA (cellules dendritiques, macrophages et lymphocytes B)
  - dans les réponses innées: cellules NK

**Non exhaustif:** de nombreux déficits immunitaires ne seront pas traités en raison de leur grand nombre et de leurs causes multiples (ex.: CVID pour Common Variable ImmunoDeficiency)

**Sources d'information:** HGNC (gènes), OMIM (maladies), IMGT (immunogénétique)

## Plan du cours:

### 1- Lymphocytes T et B:

Adénosine désaminase (ADA)

Réarrangements des gènes V-(D)-J

TdT

### 2- Lymphocytes T et NK:

ZAP 70

Chaîne gamma commune à IL-2R,-4R,-7R,-9R,-15R,-21R

JAK3

### 3- Lymphocytes B:

Bruton tyrosine kinase (BTK)

### 4- Coopération cellulaire B et T:

CD40L...

### 5- Cellules présentatrices d'antigènes (CPA):

CTAII...

### 6- Propriétés effectrices (cytotoxiques):

MYO5A...

Im  
Muno  
Gene  
Tics



Information  
system®

<http://www.imgt.org>

# **IMGT®**, the international ImMunoGeneTics information system®

[\*\*http://www.imgt.org\*\*](http://www.imgt.org)

Marie-Paule Lefranc > Enseignement > **PDF**

Pour plus d'information:

**IMGT Education>**

**Déficits immunitaires primaires: les mécanismes moléculaires**

# 1 - Lymphocytes T et B

# Déficit en adénosine désaminase (ADA)

**Protéine:** Adénosine désaminase (ADA)

**Gène:** ADA (20q13)



**Déficit:** alymphocytose, lymphopénie

- Premier déficit immunitaire caractérisé au niveau moléculaire
- Enzyme dans le cycle des nucléotides puriques: déficit entraîne accumulation de **désoxyadénosine** et augmentation de **dATP** (x100) qui inhibe la synthèse des autres dNTPs

**Traitement:** Polyéthylène glycol-ADA (PEG-ADA), greffe de MO, thérapie génique

# Déficits dans l'une des protéines impliquées dans les réarrangements des gènes V(D)J

Les réarrangements des gènes V(D)J dans les lignées lymphoïdes B et T: à l'origine de la **diversité combinatoire** des **IG** (ou **anticorps**) et des **récepteurs T**. Interventions successives de nombreuses protéines.

Des **mutations** des gènes correspondants vont entraîner des **déficits immunitaires**:

- . **RAG 1 et 2** (Recombination Activating Genes): cassure double-brin de l'ADN
- . **Ku 70 et 80**, hétérodimère fixant l'ADN ainsi « cassé »
- . **DNA-PKcs**, sous-unité catalytique associée à Ku 70/80 qui phosphoryle...
- . **Artemis**, recrutée par le complexe précédent.

Puis intervention de 3 dernières enzymes assurant la réparation de l'ADN:

- . **XRCC4**
- . **DNA-Ligase IV**
- . **Cernunnos**

Tous ces complexes représentent la « voie de réparation des extrémités non homologues » (**Non-Homologous End Joining** ou **NHEJ**)



# Déficit en Terminal deoxynucleotidyl Transferase (TdT)

A la diversité combinatoire s'ajoute la **diversité N** qui dépend de l'action de la TdT (action exonucléase, puis addition de novo, de manière aléatoire et sans brin matrice, de nucléotides).

Ceci résulte en de courtes séquences ou **régions N** (N pour nucléotides), entre D et J et entre V et D-J, qui:

- sont différentes d'un lymphocyte B à un autre, ou d'un lymphocyte T à un autre, ce qui augmente considérablement la **diversité** et le nombre de **spécificités des IG et des TR**.
- signent l'**identité des lymphocytes B et T** et des clones qui en résultent.

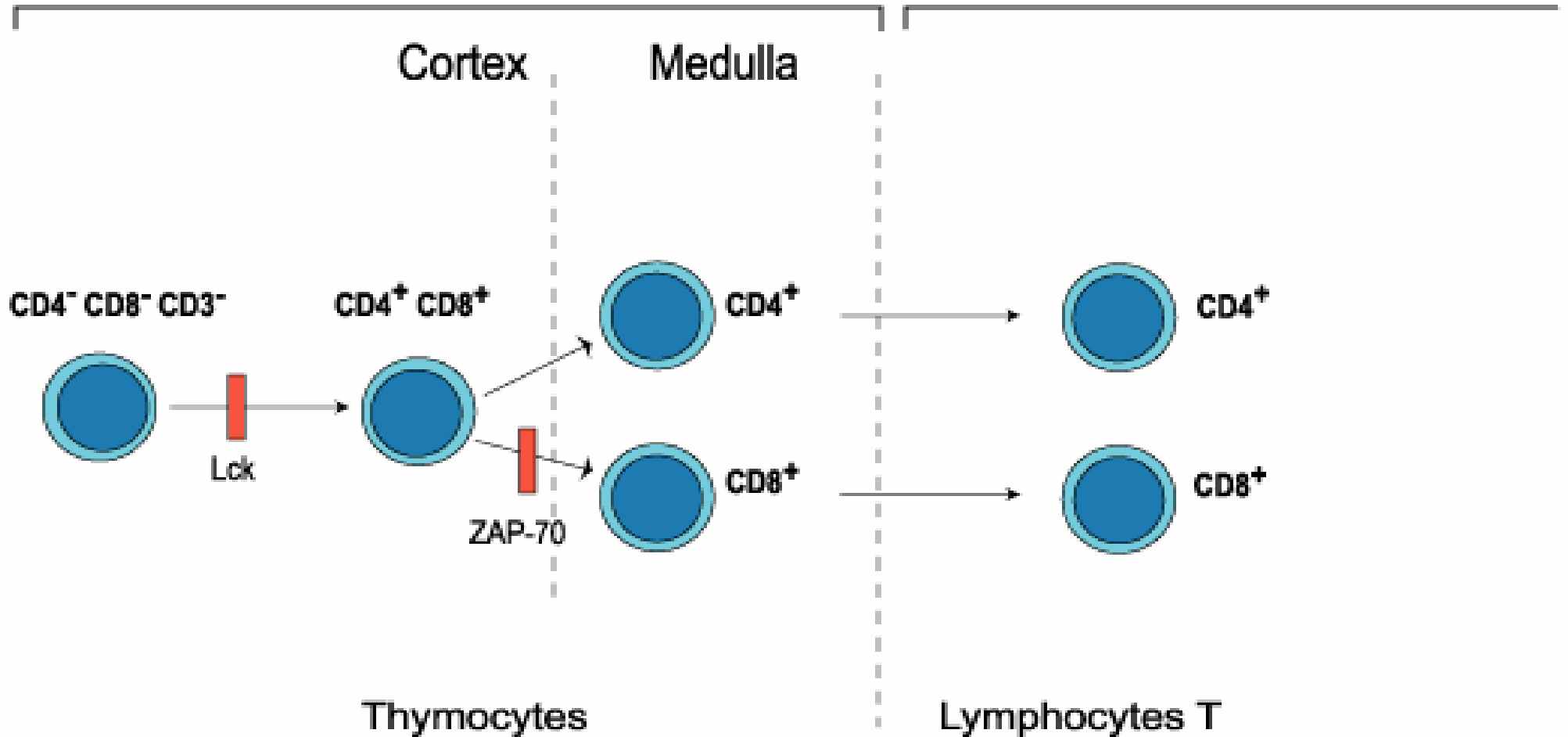
Sont concernés, par ces régions N, les **domaines variables des chaînes lourdes des IG** et les **domaines variables des chaînes des TR**.

Des mutations du gène TdT vont diminuer cette diversité et les spécificités correspondantes, diminuant d'autant les réponses immunitaires.

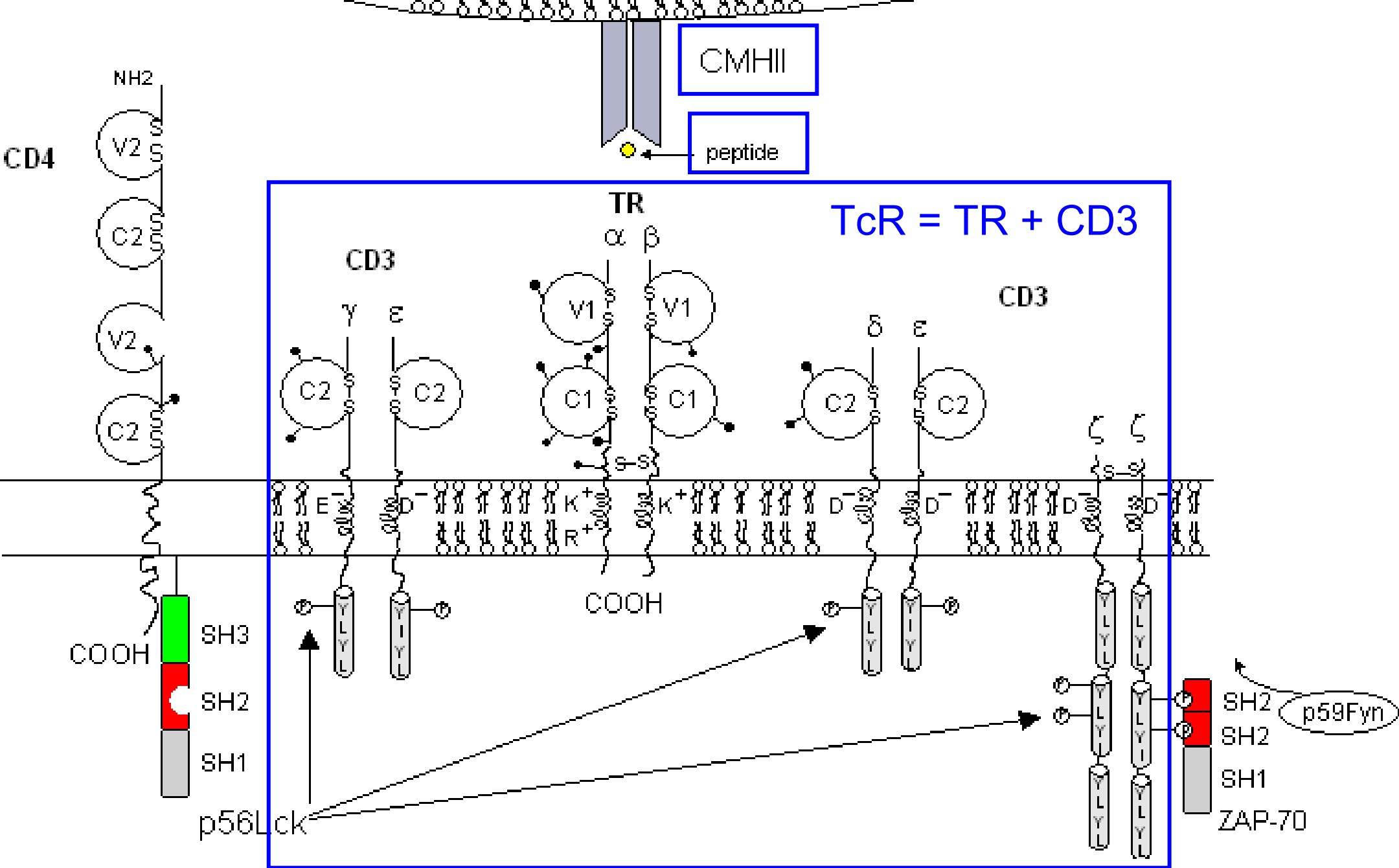
## 2- Lymphocytes T et Natural Killers (NK)

# Thymus

# Périphérie



## Différenciation des lymphocytes T



**Activation d'un lymphocyte T**

# Déficit en ZAP70

**Protéine:** Zeta chain associated protein 70 (ZAP70)

**Gène:** ZAP70 (2q12)

**Déficit:** Severe combined immunodeficiency (SCID),  
autosomale récessive

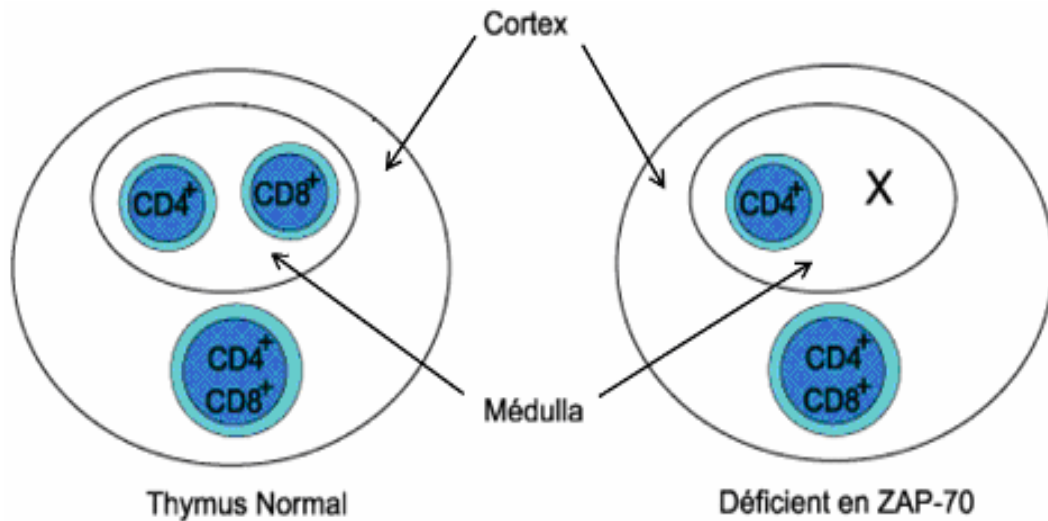
Immunodéficience des lymphocytes T et NK

Découverte en 1994 de patients dépourvus de ZAP70

# Déficit en ZAP70

Défaut en lymphocytes T:

Les lymphocytes T périphériques expriment le TR et le CD4, mais pas le CD8



Lymphocytes T double-positifs CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> dans le **cortex** du thymus

Absence de T CD8<sup>+</sup> dans la **médulla** du thymus

- Défaut intrathymique de la **différenciation** des lymphocytes T CD8<sup>+</sup> *mais aussi:*
- Défaut dans la **signalisation** des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> matures

# Déficit en chaîne gamma commune ( $\gamma_c$ ) à 6 récepteurs d'interleukines

**Protéine:** Chaîne gamma commune à 6 récepteurs d'interleukines (IL-2R,-4R,-7R,-9R,-15R,-21R)

**Gène:** IL2RG (Xq13)

**Déficit:** SCID-X1 T- B+

SCID lié à l'X (affecte les garçons)

Représente plus de 50% des cas de SCID

Enfant-bulle de Houston (12 ans dans une bulle stérile)

Pas de thymocytes, pas de lymphocytes T et pas de NK, lymphocytes B en nombre élevé, mais peu ou pas fonctionnels en l'absence de lymphocytes T (SCID T- B+)

# Déficit en chaîne gamma commune ( $\gamma_c$ ) à 6 récepteurs d'interleukines

**Traitement:** Greffe de moelle osseuse (si donneur HLA compatible), thérapie génique

Equipe de Alain Fischer en 2000.

**Avantage sélectif** des cellules transfectées.

Problème: 2 **leucémies** par intégration du vecteur dans le gène LMO2) sur les 9 premiers enfants traités.



# Déficit en Janus kinase 3 (JAK3)

**Protéine:** Janus kinase 3 (JAK3) interagit avec la chaîne gamma commune pour la transduction du signal

**Gène:** JAK3 (19p13)

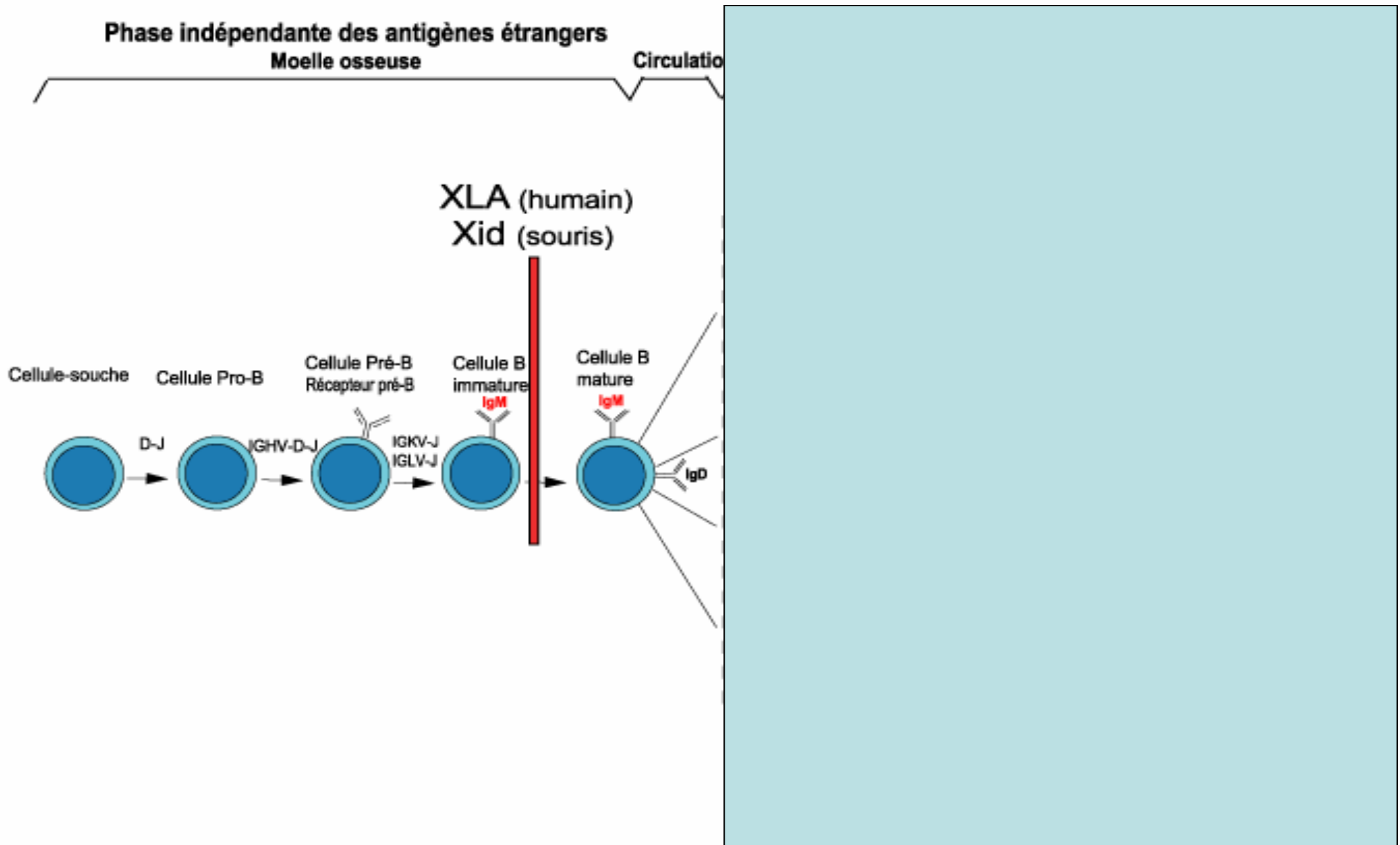
**Déficit:** SCID T- B+

**Autosomal récessif:**

- même phénotype que pour le déficit en chaîne gamma commune mais **affectant filles et garçons**
- patients soit **homozygotes** pour une même mutation, soit **hétérozygotes** pour 2 mutations différentes

Pas de thymocytes, pas de lymphocytes T et pas de NK, lymphocytes B en nombre élevé, mais peu ou pas fonctionnels en l'absence de lymphocytes T (SCID T- B+)

## 3- Lymphocytes B



**Différenciation des lymphocytes B (dans la moelle osseuse)**

# Déficit en BTK (Bruton agammaglobulinemia tyrosine kinase)

**Protéine:** Bruton tyrosine kinase

**Gène:** BTK (Xq21-22)

**Déficit:** XLA

Agammaglobulinémie liée à l'X (affecte les garçons)

Pas de lymphocytes B circulants, pas de plasmocytes, pas d'immunoglobulines.

Le nombre de pré-B dans la moelle osseuse est normal.

Les lymphocytes T ne sont pas affectés.

# Déficit en BTK (Bruton agammaglobulinemia tyrosine kinase)

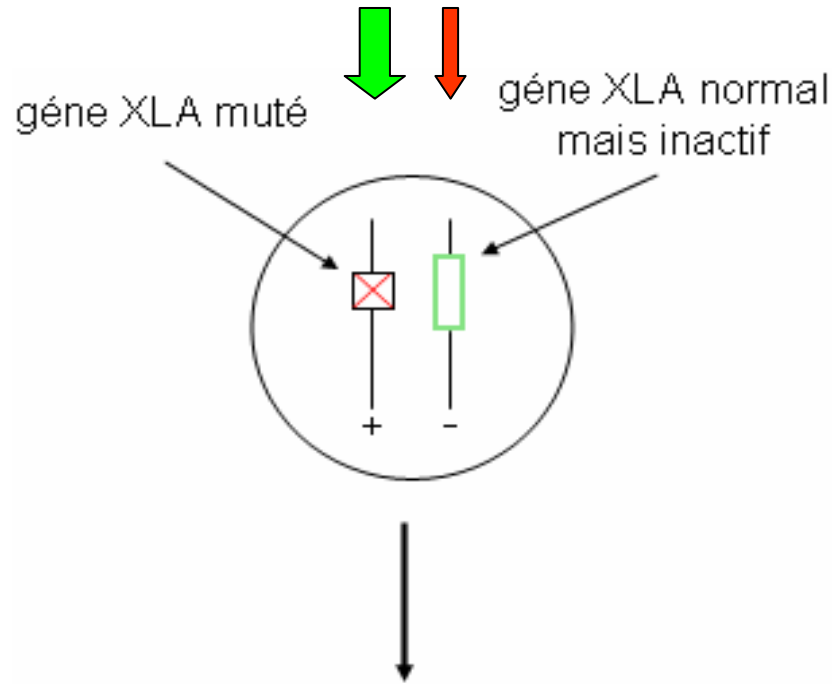
## Déficit (suite):

On observe un **blocage de la maturation** des cellules pré-B en lymphocytes B matures dans la **moelle osseuse**, d'où absence de lymphocytes B circulants.

## Traitement:

Efficacité de la thérapie de substitution (perfusion d'immunoglobulines toutes les 3 semaines, durée de 1/2 vie des IG).

Chez les femmes hétérozygotes (porteuses de la mutation du gène BTK), un chromosome X est **inactivé** (↓) et l'autre chromosome X est **activé** (↓), au hasard, dans les cellules pendant l'embryogenèse.

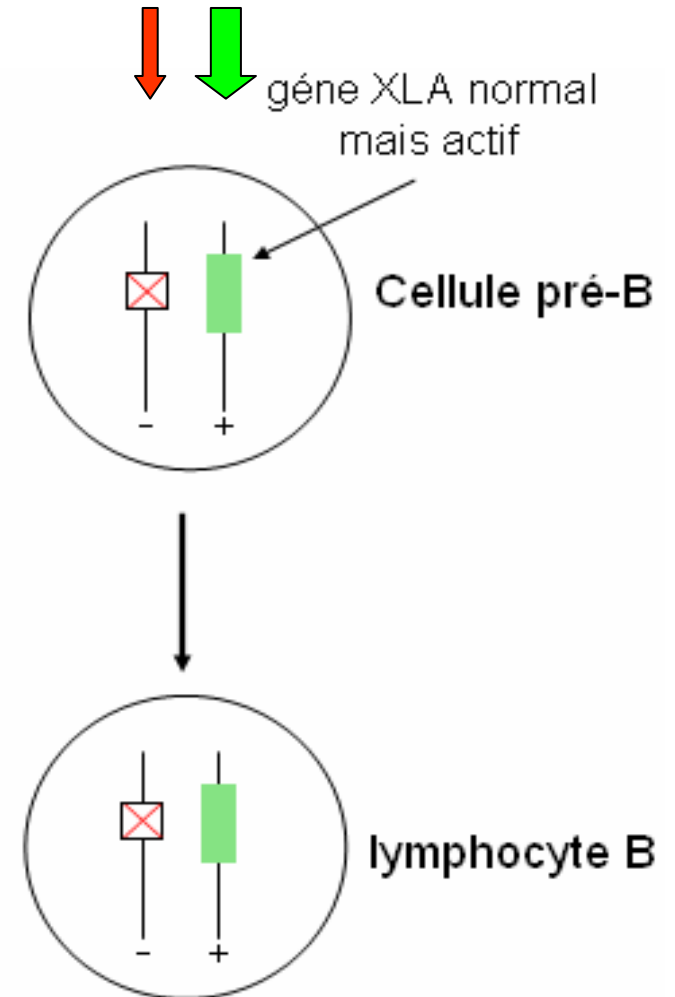


Pas de lymphocyte B

**Legendes:**

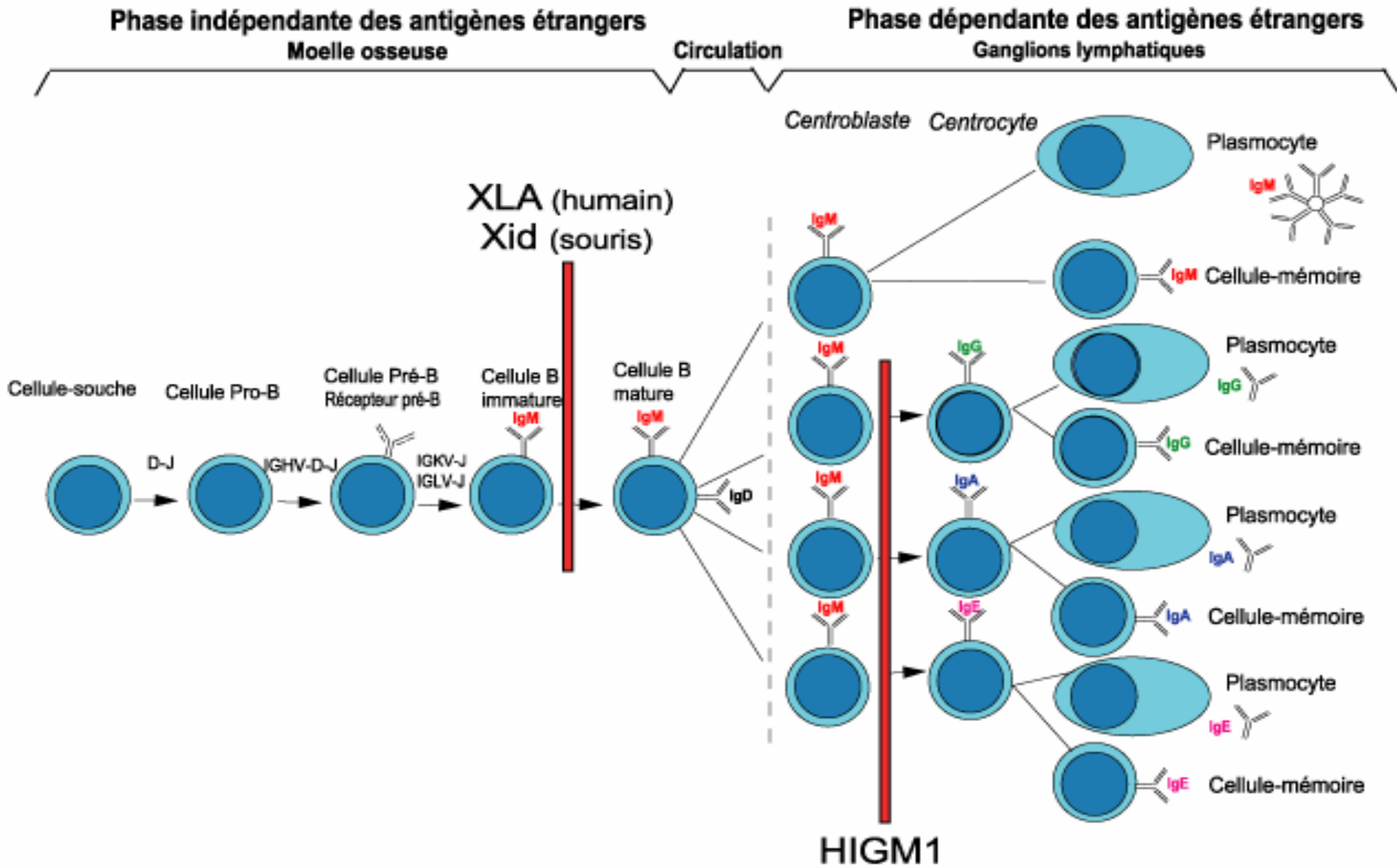
+ chromosome X activé

- chromosome X inactivé



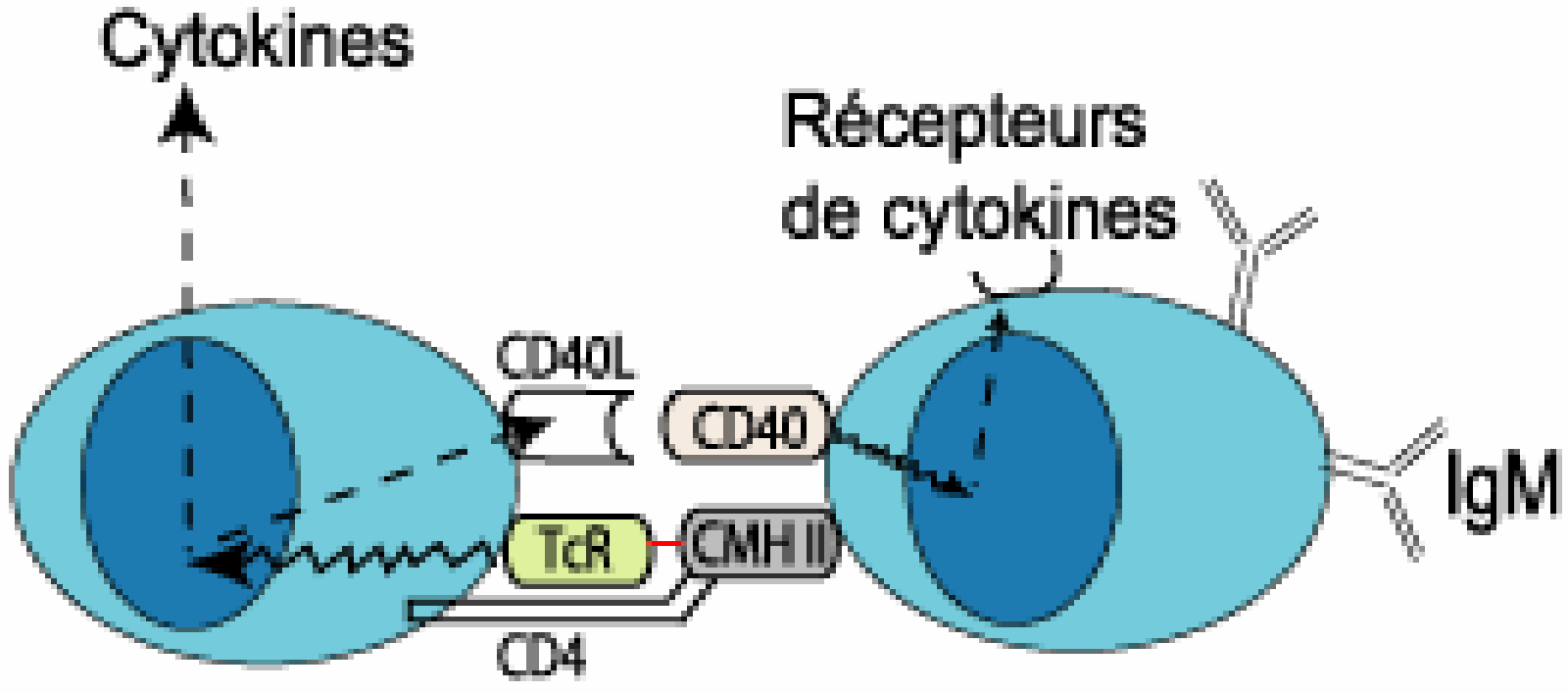
lymphocyte B

## 4- Coopération cellulaire B et T



## Différenciation des lymphocytes B



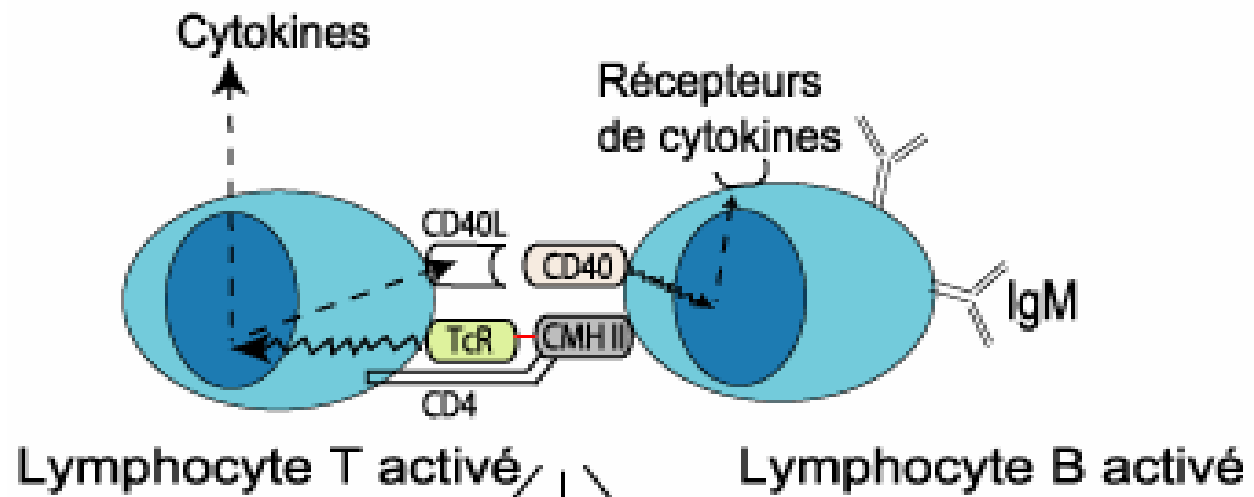


Lymphocyte T activé

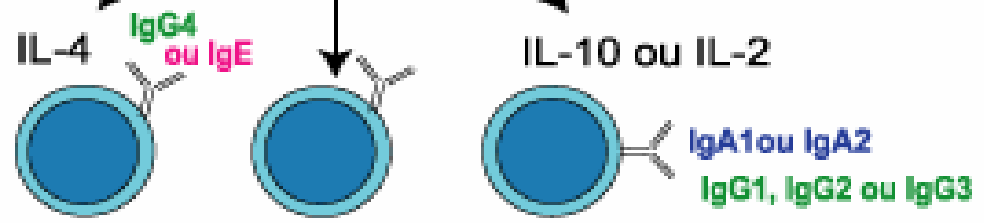
Lymphocyte B activé

- (1) B reconnaît T (MHCII - CD4)
- (2) T reconnaît B (TR - peptide/MHCII) et devient « T activé »
- (3) « T activé » synthétise et exprime CD40L et des cytokines
- (4) B reconnaît «T activé» (CD40- CD40L) et devient « B activé »
- (5) « B activé » synthétise des récepteurs de cytokines, SWITCH

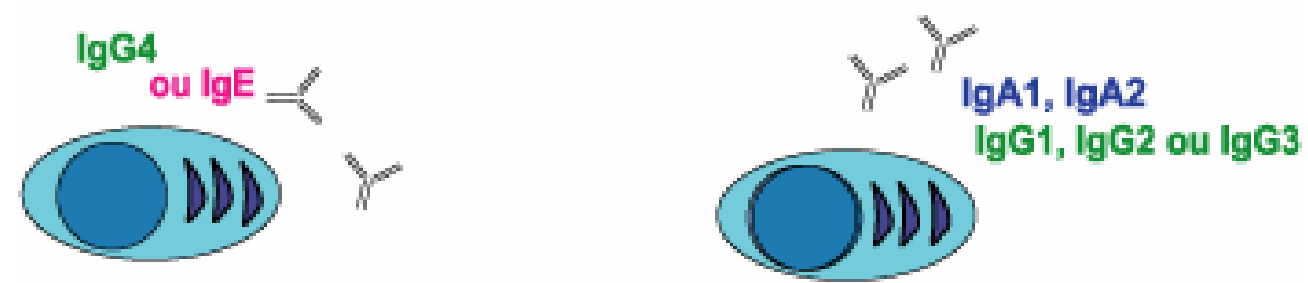
**Coopération cellulaire B et T**



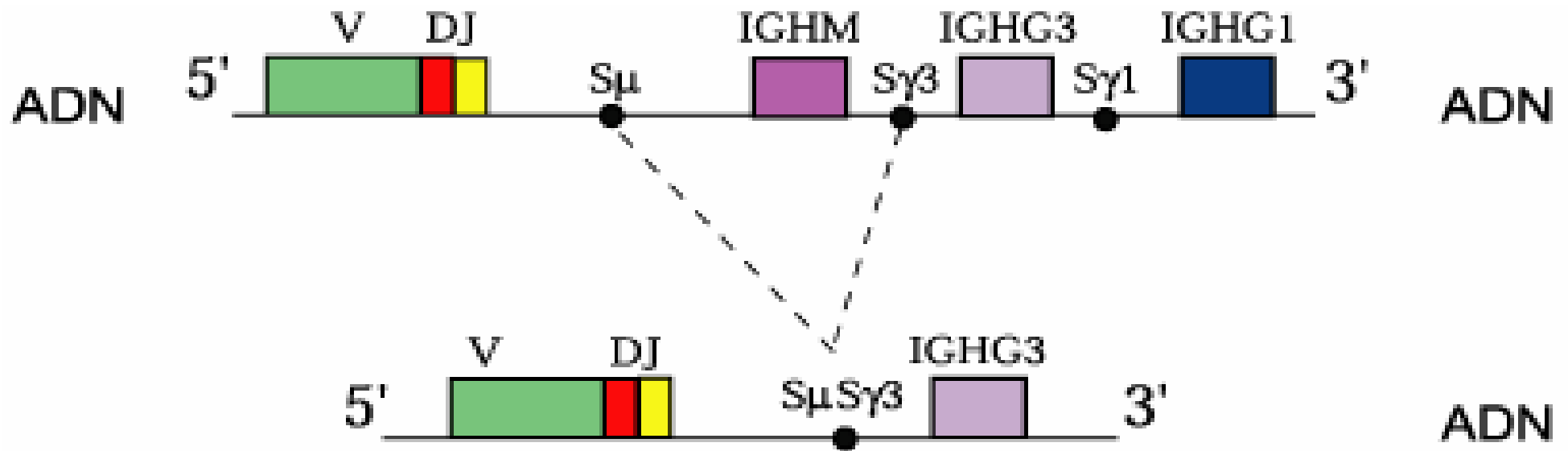
Activation, prolifération



Commutation de classe



**Coopération cellulaire B et T et commutation de classe**



**Commutation de classe (Switch) des IG  
dans les ganglions lymphatiques (follicules secondaires)**

# Déficit en CD40L (TNFSF5)

**Protéine:** CD40L (ligand de CD40) ou CD 154

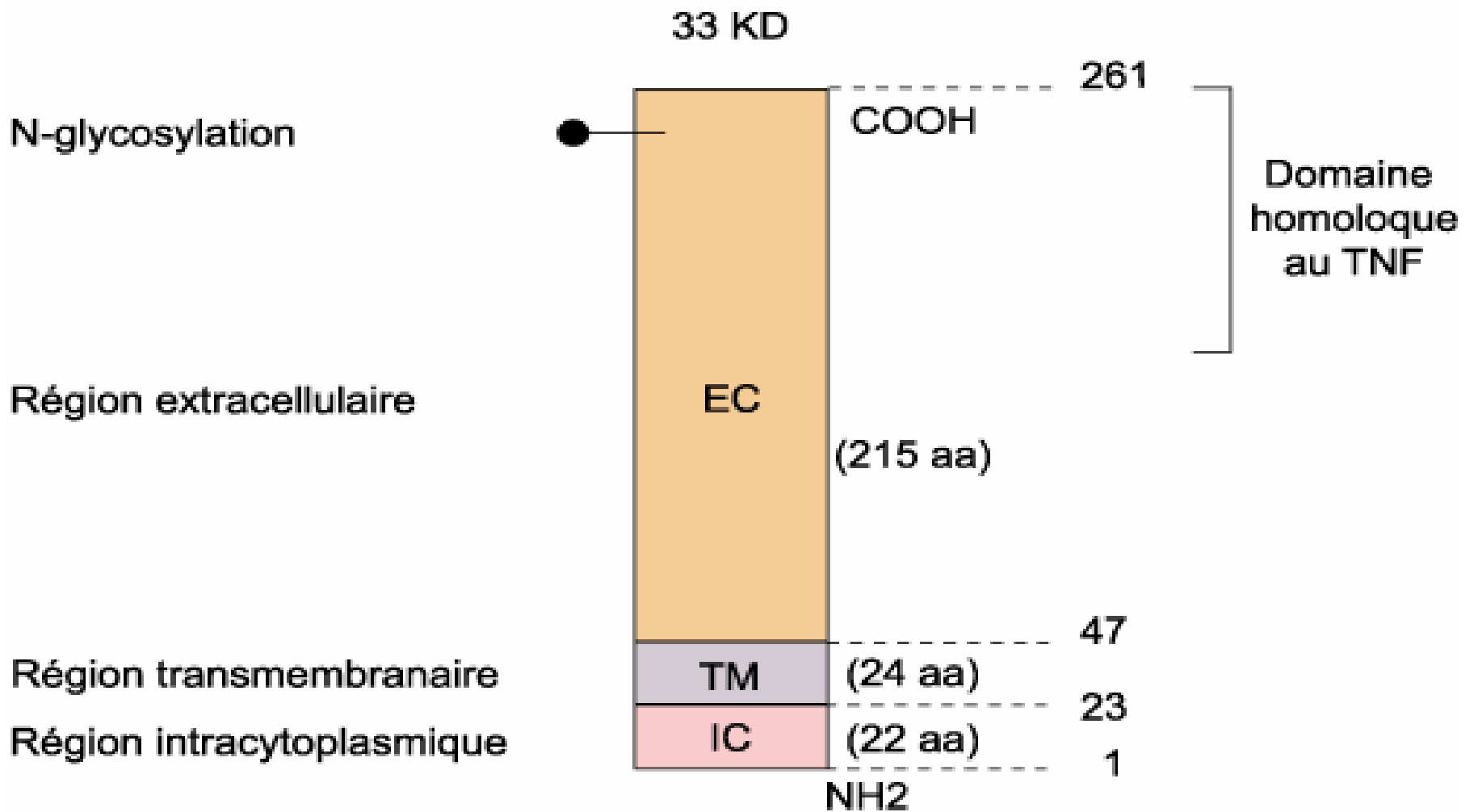
**Gène:** TNFSF5 ou TRAP (TNF-related activation protein, car homologie avec le TNF $\alpha$ ) (Xq26)

**Déficit:** HIGM1 lié à l'X (affecte les garçons)

1 naissance sur 200.000

**Signes cliniques:** infections opportunistes (pneumocystose, cryptosporidiose)

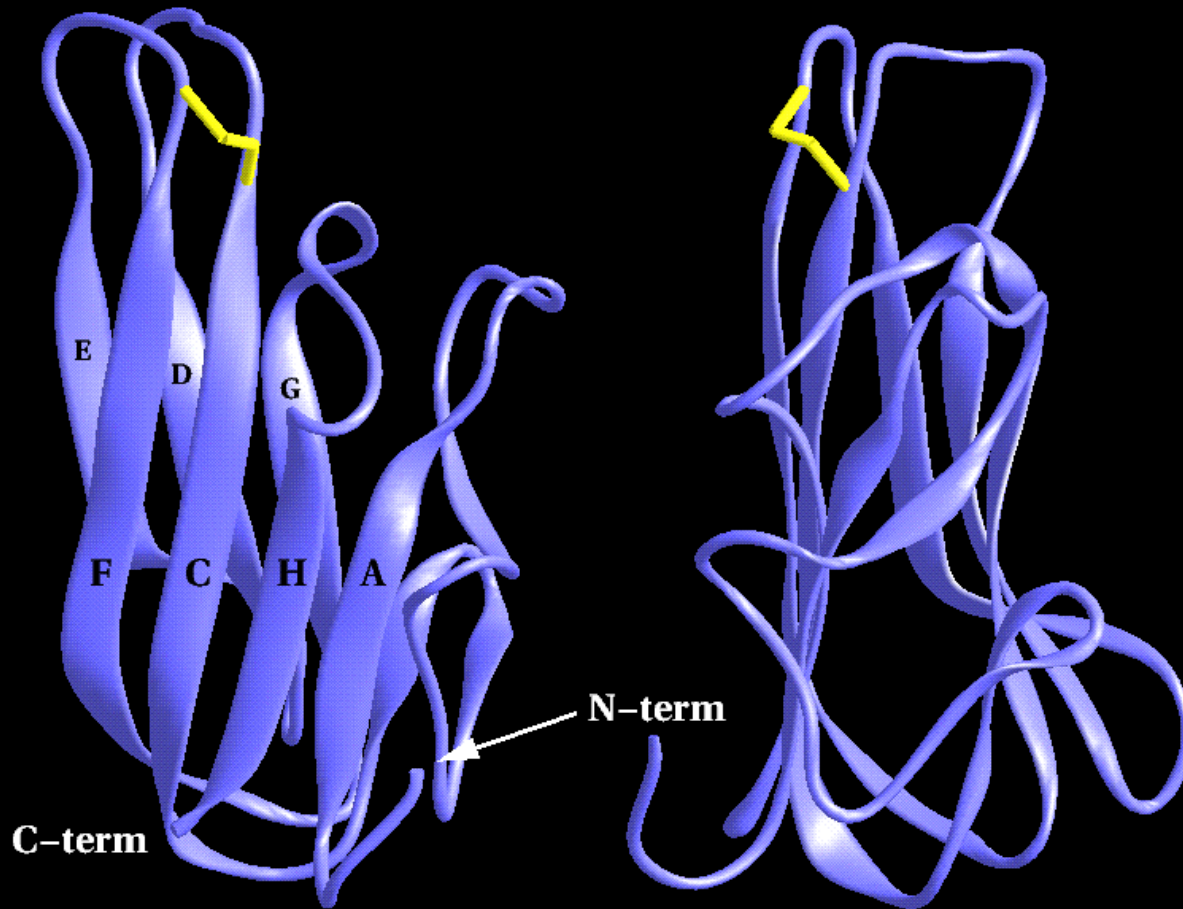
**Signes biologiques:** absence de lymphocytes B mémoires, absence de centres germinaux, hyperimmunoglobulinémie à IgM: pas de Switch d'où l'absence des autres classes d'IG.



Protéine membranaire de type II  
(NH2 intracytoplasmique)

**CD40L (TNFSF5)**

## Extracellular fragment of a CD40L monomer (TNF-homology domain)



 Disulfide bond

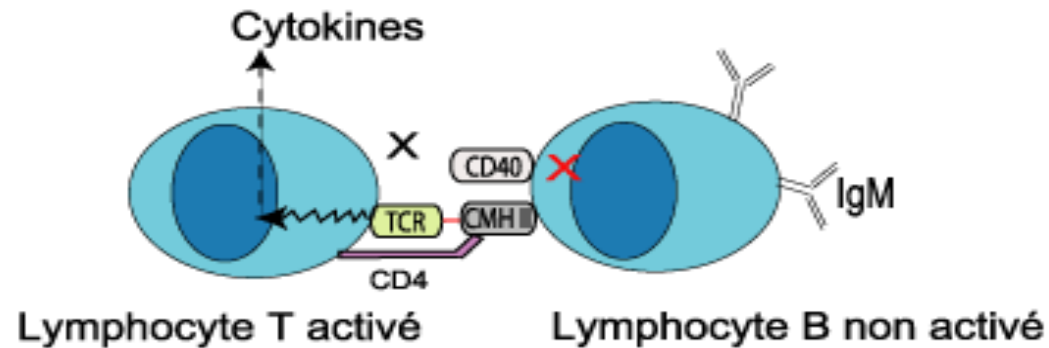
CD40L is a member of the tumor necrosis factor (TNF) family of proteins which form homotrimers.

Despite their relatively low sequence identity, TNFalpha, TNFbeta(LTalpha) and CD40L share a high degree of structural similarity and each monomer folds as a beta-sheet sandwich

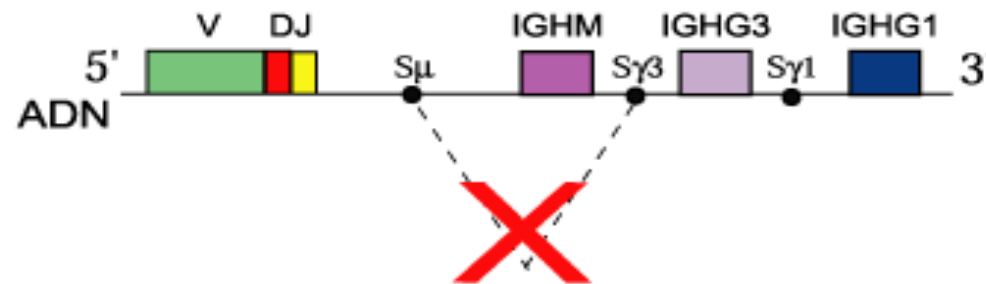
**CD40L (TNFSF5)**

*The European  
CD40L Defect  
Database*

# Déficit en CD40L: HIGM1



Absence de commutation de classe



Hyperimmunoglobulinémies à IgM (HIGM):  
absence de commutation de classe, absence des autres classes d'IG.  
Peuvent être dues à d'autres déficits. Ainsi déficit en CD40: HIGM3

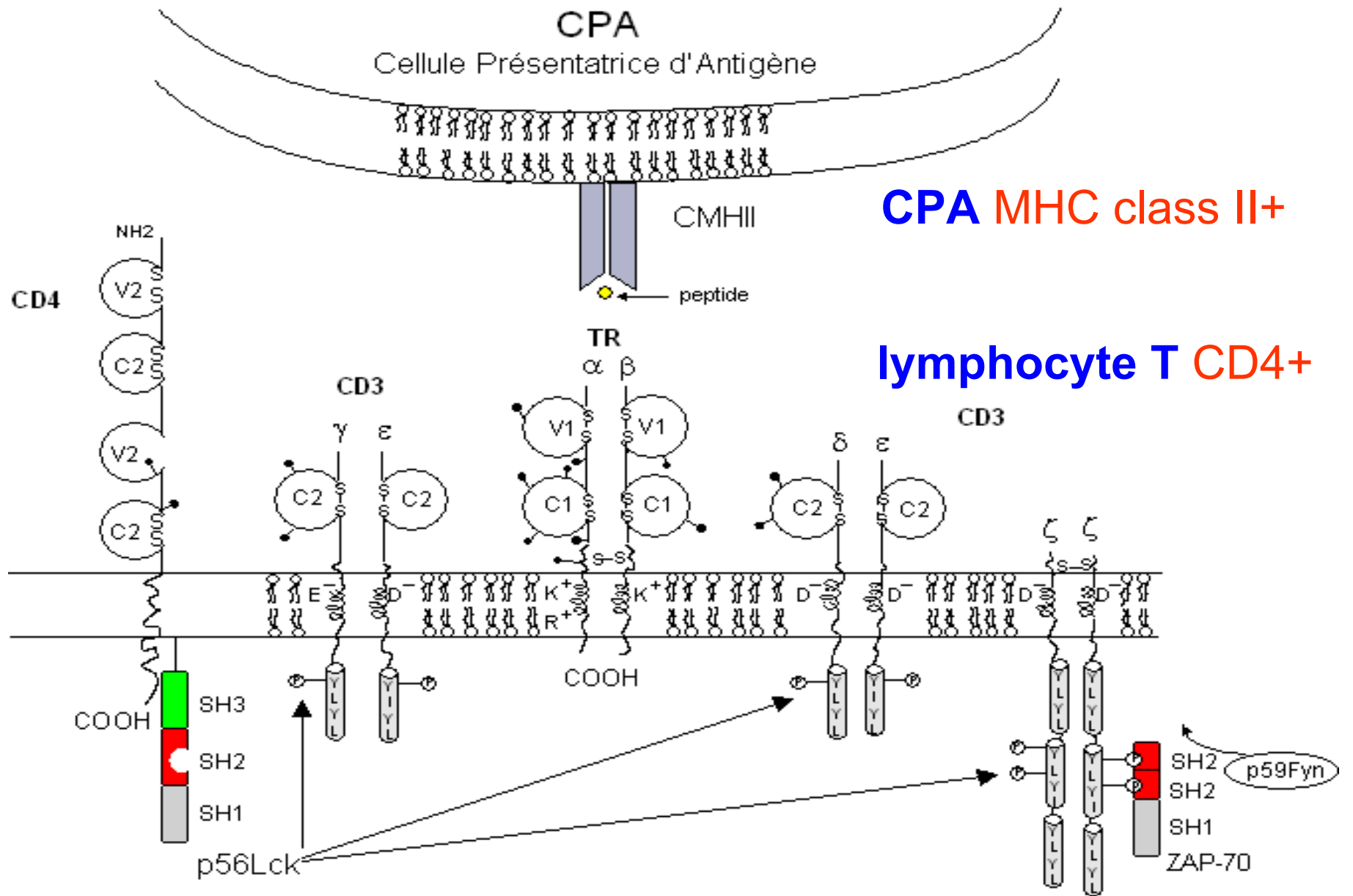
# Absence de Switch mais aussi de mutations somatiques: affinité faible des sites Ac des IgM

- En l'absence de l'interaction CD40-CD40L et, de ce fait, de certaines cytokines, **pas d'activation des B** et, par voie de conséquence, **pas d'activation des gènes** nécessaires au **Switch** et au phénomène d'**hypermutation somatique**, dont ceux:
  - d'une **cytidine déaminase (AID pour B cell Activation-Induced cytidine Deaminase)**
  - d'une **Uracil-DNA Glycosylase (UNG)**
- L'hypermutation somatique se traduisant par une augmentation d'affinité des sites Ac, son absence fait que les **IgM**, les seules IG à être exprimées à la surface des lymphocytes B et à être secrétées par les plasmocytes, ont une **affinité faible**. Les conséquences en sont une activation faible des lymphocytes B. Par ailleurs, elles **ne peuvent pas se fixer aux Récepteurs de Fc des IgG** présents à la surface des macrophages et des NK, d'où une défense immunitaire insuffisante et des infections fréquentes des patients souffrant d'HIGM.

*Remarques:* Switch et hypermutation somatique ne concernent que les lymphocytes B. L'AID intervenant dans l'hypermutation somatique et switch, il en résulte que les IgG (les IgA et IgE aussi) ont une affinité nettement supérieure à celle des IgM.



# 5- Cellules présentatrices d'antigènes



## Présentation d'antigènes par les CPA

# Déficit en CTAll ou l'un des facteurs de transcription des HLA classe II

**Protéines:** CTAll (class II Trans Activator),  
et facteurs de transcription des molécules HLA de  
classe II (HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR)

**Gènes:** 5 gènes

**Déficit:** maladies autosomales récessives

**Signes cliniques:** immunodéficiência

**Signes biologiques:** pas d'expression de MHC  
classe II «**syndrome des lymphocytes nus**» par défaut  
de transcription (déficit en CTAll, ou de l'un des  
facteurs de transcription)

## 6- Propriétés effectrices

Lymphocyte T CD8<sup>+</sup>

Synapse immunologique    Cellule infectée par un virus

Réseau Trans-Golgi

Endosome tardif

Vésicules sécrétoires

Membrane plasmique

Association aux microtubules

Mouvement via les microtubules

Arrimage & fusion

Relargage de la perforine et des granzymes

Lyse de la cellule infectée

(1)

(2)

(3)

Légende :

Microtubules  
Dynéines

RGGT

AP3B1

CHS1  
MYO5A  
RAB27A

PRF1

HPS2

HPS2

CHS  
GS1  
GS2

FLH2

Récepteur T

CMH de Classe I

**Secrétion de la perforine et des granzymes par les lymphocytes T cytotoxiques CD8+**

# Déficit en l'une des protéines de migration des vésicules et de relargage de la perforine et des granzymes

**Protéines:** protéines de migration des vésicules et de relargage de la perforine et des granzymes

**Gènes:** MYO5A, AP3B1 ...

**Déficit:** maladies autosomiques récessives

**Signes cliniques:** immunodéficience et albinisme partiel

**Signes biologiques:** défaut de la **voie d'exocytose** des vésicules sécrétoires dans les lymphocytes cytotoxiques et les mélanocytes

# **IMGT®**, the international ImMunoGeneTics information system®

<http://www.imgt.org>

Marie-Paule Lefranc > Enseignement > PDF

Pour plus d'information:

**IMGT Education>**

**Déficits immunitaires primaires: les mécanismes moléculaires**