

# Déficits immunitaires congénitaux

**Marie-Paule LEFRANC**

Université Montpellier 2, CNRS, IMGT

Cours du 21 mars 2013

Master 1ère année (M1) Biologie-Santé

UE Immunopathologie (FMBS 215)

Coordination : Pr. Jean-François Eliaou, Université Montpellier 1  
Pr. Marie-Alix Poul, Université Montpellier 2

# Déficits immunitaires congénitaux (immunodéficiences héréditaires = d'origine génétique)

## 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)



Browse approved symbols by chromosome

The HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC) has assigned unique gene symbols and names to over 33,000 human loci, of which around 19,000 are protein coding. [genenames.org](http://genenames.org) is a curated online repository of HGNC-approved gene nomenclature and associated resources including links to genomic, proteomic and phenotypic information, as well as dedicated gene family pages.

## Quick Gene Search

Search symbols, keywords or IDs for:

Results that  equal  begin  contain

Display  hits





Search OMIM for

Entrez

### OMIM

Search OMIM  
Search Gene Map  
Help  
FAQ  
Statistics  
Update List

### Allied Resources

The Jackson  
Laboratory  
Human Gene  
Nomenclature

### Human Genome Resources

Entrez Gene  
Genes and Disease  
GeneReviews

- Enter one or more search terms.
- Use **Limits** to restrict your search by search field, chromosome, and other criteria.
- Use **Index** to browse terms found in OMIM records.
- Use **History** to retrieve records from previous searches, or to combine searches.

NCBI is implementing changes to help you find current content in OMIM based on resources at NCBI, and then directing you to [omim.org](http://omim.org). Please be aware that you will leave NCBI to view OMIM records. Access to full records from NCBI (e.g. web, ftp, eutils) will no longer be supported.

## OMIM<sup>®</sup> - Online Mendelian Inheritance in Man<sup>®</sup>

Welcome to OMIM<sup>®</sup>, Online Mendelian Inheritance in Man<sup>®</sup>. OMIM is a comprehensive, authoritative, and timely compendium of human genes and genetic phenotypes. The full-text, referenced overviews in OMIM contain information on all known mendelian disorders and over 12,000 genes. OMIM focuses on the relationship between phenotype and genotype. It is updated daily, and the entries contain copious links to other genetics resources.

This database was initiated in the early 1960s by Dr. Victor A. McKusick as a catalog of mendelian traits and disorders, entitled Mendelian Inheritance in Man (MIM). Twelve book editions of MIM were published between 1966 and 1998. The online version, OMIM, was created in 1985 by a collaboration between the National Library of Medicine and the William H. Welch Medical Library at Johns Hopkins. It was made generally available on the internet starting in 1987. In 1995, OMIM was developed for the World Wide Web by NCBI, the National Center for Biotechnology Information.

Sort by:  Relevance  Date updatedAdvanced Search: [OMIM](#), [Clinical Synopses](#), [OMIM Gene Map](#) Display: [Toggle highlight](#)  
Search History: [View](#), [Clear](#)Retrieve corresponding: [gene map](#) [clinical synop](#)

Search: 'Bruton'

Results: 1 - 24 of 24

- 1 : \* 300300. BRUTON AGAMMAGLOBULINEMIA TYROSINE KINASE; BTK  
Cytogenetic location: Xq22.1 , Genomic coordinates (GRCh37): X:100,604,434 - 100,641,211
- 2 : # 300755. AGAMMAGLOBULINEMIA, X-LINKED; XLA  
HYPOGAMMAGLOBULINEMIA, X-LINKED, INCLUDED  
Cytogenetic location: Xq22.1
- 3 : \* 601679. GENERAL TRANSCRIPTION FACTOR II-I; GTF2I  
Cytogenetic location: 7q11.23 , Genomic coordinates (GRCh37): 7:74,072,029 - 74,175,021
- 4 : \* 606457. INHIBITOR OF BRUTON AGAMMAGLOBULINEMIA TYROSINE KINASE; IBTK  
Cytogenetic location: 6q14.1 , Genomic coordinates (GRCh37): 6:82,879,955 - 82,957,447
- 5 : # 601457. SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY, AUTOSOMAL RECESSIVE, T CELL-NEGATIVE, B CELL-NEGATIVE, NK CELL-POSITIVE  
Cytogenetic locations: 11p12 , 11p12

# OMIM

Search: 'Bruton'

Results: 1 – 24 of 24

- 1 : \* 300300. BRUTON AGAMMAGLOBULINEMIA TYROSINE KINASE; BTK  
Cytogenetic location: Xq22.1 , Genomic coordinates (GRCh37): X:100,604,434 - 100,641,211
  
- 2 : # 300755. AGAMMAGLOBULINEMIA, X-LINKED; XLA  
HYPOGAMMAGLOBULINEMIA, X-LINKED, INCLUDED  
Cytogenetic location: Xq22.1

Im  
Muno  
Gene  
Tics



Information  
system®

<http://www.imgt.org>

# WELCOME ! to the IMGT Home page

THE INTERNATIONAL  
IMMUNOGENETICS  
INFORMATION SYSTEM®



<http://www.imgt.org>

IMGT®, the international ImMunoGeneTics information system® <http://www.imgt.org>, is the global reference in immunogenetics and immunoinformatics, created in 1989 by Marie-Paule Lefranc ([Université Montpellier 2](#) and [CNRS](#)). IMGT® is a high-quality integrated knowledge resource specialized in the immunoglobulins (IG) or antibodies, T cell receptors (TR), major histocompatibility (MH) of human and other vertebrate species, and in the immunoglobulin superfamily (IgSF), MH superfamily (MhSF) and related proteins of the immune system (RPI) of vertebrates and invertebrates. IMGT® provides a common access to sequence, genome and structure Immunogenetics data, based on the concepts of IMGT-ONTOLOGY and on the IMGT Scientific chart rules. IMGT® works in close collaboration with [EBI](#) (Europe), [DDBJ](#) (Japan) and [NCBI](#) (USA). IMGT® consists of [sequence](#) databases, [genome](#) database, [structure](#) database, and [monoclonal antibodies](#) database, [Web resources](#) and [interactive tools](#).

IMGT founder and director: [Marie-Paule Lefranc](#) ([Marie-Paule.Lefranc@igh.cnrs.fr](mailto:Marie-Paule.Lefranc@igh.cnrs.fr)), Université Montpellier 2, CNRS, [LIGM](#), [IGH](#), [IFR3](#), Montpellier (France)

[IMGT® Site Map](#)

[Information on IMGT®](#), [IMGT creations and updates](#), [IMGT references](#), [FAQ](#), [Citing IMGT](#), [Acknowledgments and Funding support](#)

[IMGT Livre d'or](#)

[The 2010 IMGT® Customer Satisfaction Survey](#)



The Quality Management System of IMGT® Montpellier France has been approved by Lloyd's Register Quality Assurance France SAS to the following [Quality Management System Standard: ISO 9001:2008](#)

## IMGT databases

- [IMGT/LIGM-DB \(doc\)](#) LIGM, Montpellier, France  
Nucleotide sequences of IG and TR from 280 species (**157 164 entries**)
- [IMGT/MH-DB](#) ANRI, BPRC, hosted at EBI  
Sequences of the human MH (HLA)
- [IMGT/PRIMER-DB \(doc\)](#) LIGM, Montpellier, France  
Oligonucleotides (primers) of IG and TR from 11 species (**1 864 entries**)
- [IMGT/CLL-DB \(bylaws\)](#) LIGM, Montpellier, France  
IG sequences from CLL, an initiative of the IMGT/CLL-DB group
- [IMGT/GENE-DB \(doc\)](#) LIGM, Montpellier, France  
International nomenclature for IG and TR genes from human, mouse, rat and rabbit (**2 795**)

## IMGT Web resources

- [IMGT Repertoire](#) (IG and TR, MH and RPI)
- [IMGT Scientific chart](#) (Sequence description, Numbering, Nomenclature, Representation rules)
- [IMGT Index](#) (FactsBook)
- [IMGT Bloc-notes](#) (Interesting links, PubMed, Meeting announcements, Postdoctoral positions and jobs, Messages, Search engines...)
- [IMGT Education](#) (IMGT Lexique, Aide-mémoire, Tutorials, Questions and answers, Enseignements...)
- [IMGT Posters and diaporama](#)
- [The IMGT Medical page](#)



# **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**

## 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...

# 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

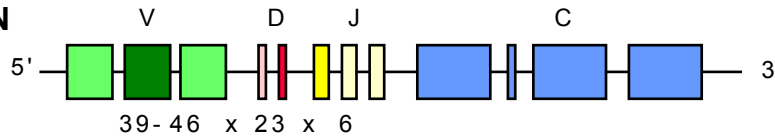
**Traitement:** Polyéthylène glycol-ADA (PEG-ADA), greffe de MO, thérapie génique



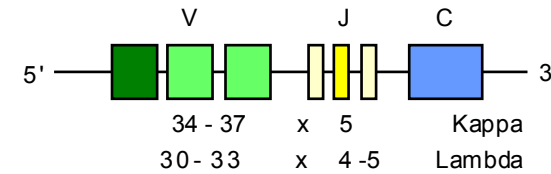
# Immunoglobulin (IG) synthesis

**150**  
**FUNCTIONAL IG GENES**

**HEAVY CHAIN**



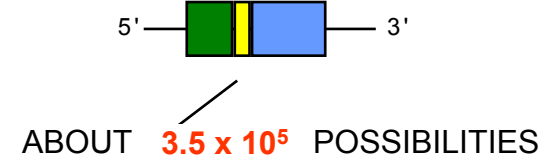
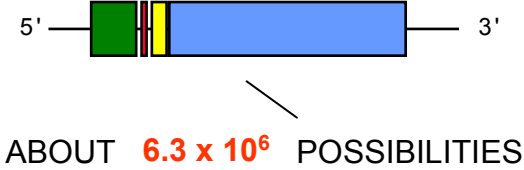
**LIGHT CHAIN**



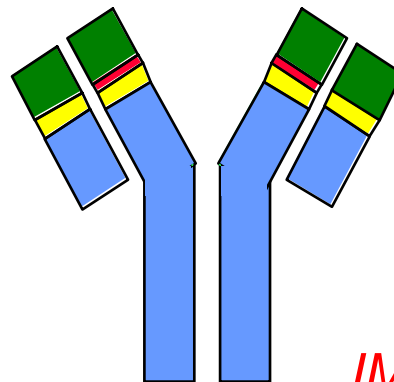
**6300** POTENTIAL RECOMBINATIONS

**185 + 165** POTENTIAL RECOMBINATIONS

**N-DIVERSITY  
SOMATIC MUTATIONS  
x 1000**



**$2 \times 10^{12}$**   
**DIFFERENT ANTIBODIES**



# 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:

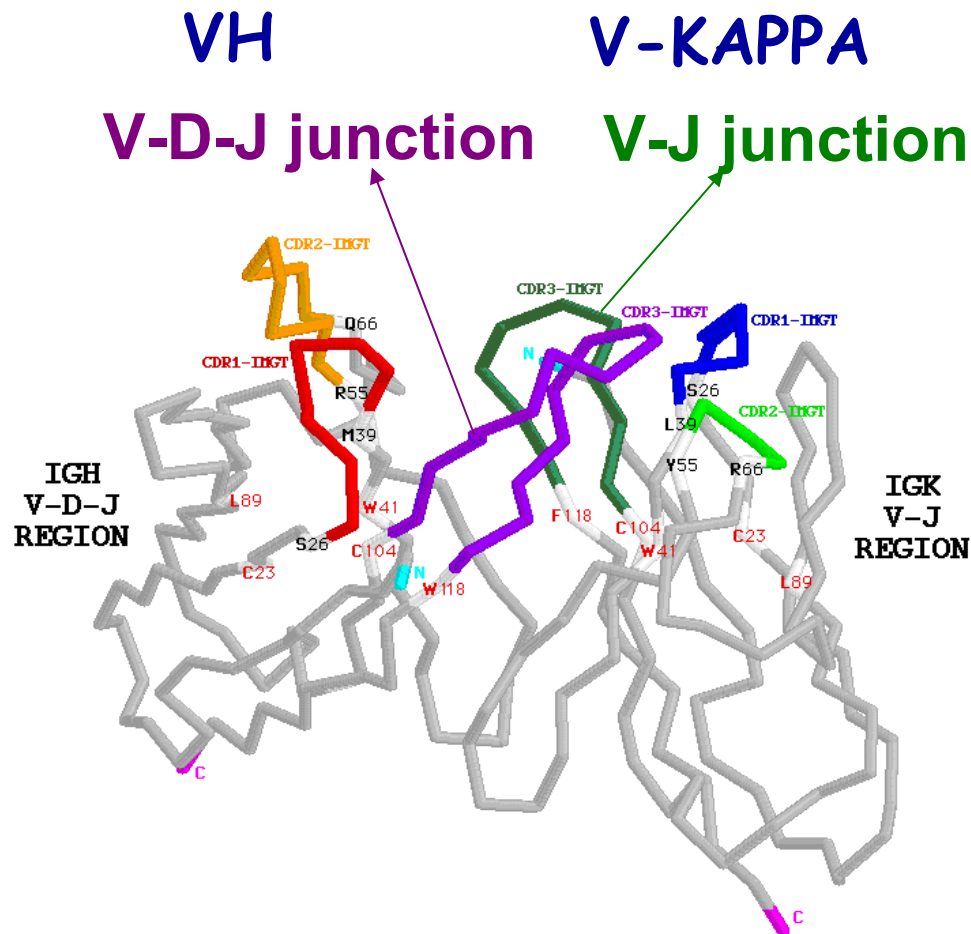
- sont différentes d'un lymphocyte B à un autre, ou d'un lymphocyte T à un autre, ce qui augmente considérablement la **diversité** et le nombre de **spécificités des IG et des TR**.
- signent l'**identité des lymphocytes B et T** et des clones qui en résultent.

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

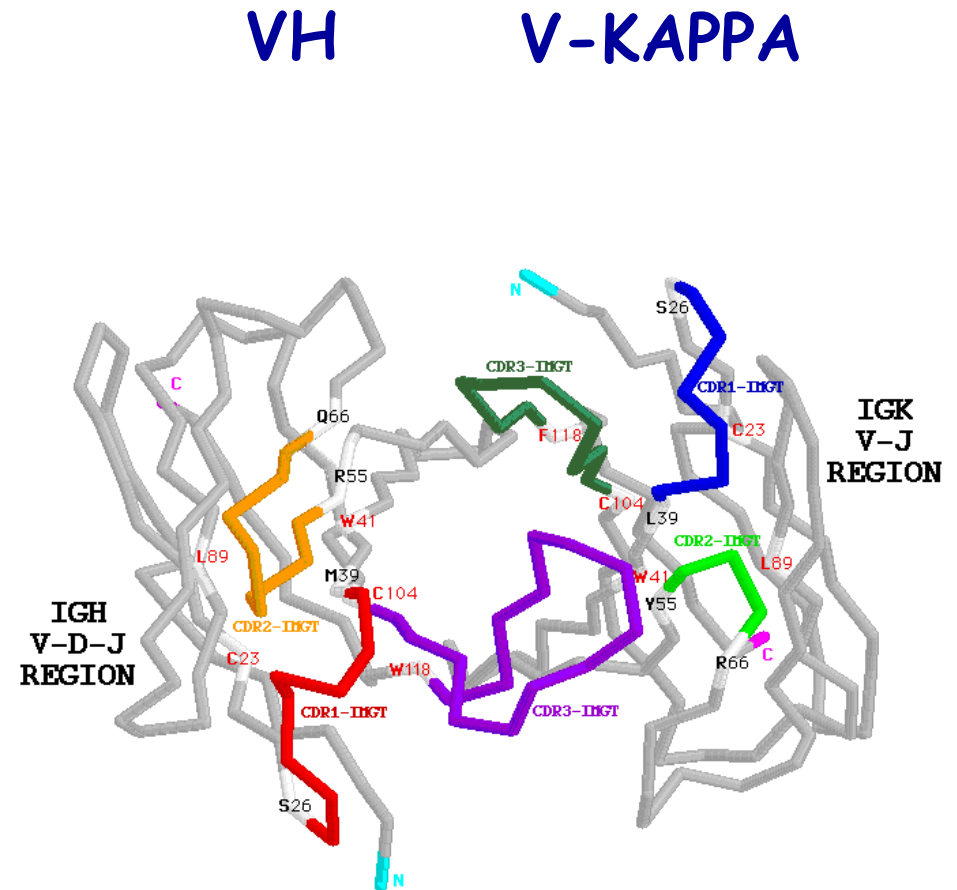
Des mutations du gène TdT vont diminuer cette diversité et les spécificités correspondantes, diminuant d'autant les réponses immunitaires.



# Junctions of the V-DOMAINS



**Side view**



**View from above**

*Mouse (Mus musculus) E5.2Fv*

CDR3-IMGT= Complementarity determining region (105-117)

V-J junction (104-118)

V-D-J junction (104-118)

# Generation of the JUNCTION diversity



## JUNCTION

**C A P Y R G D T Y D Y S W**  
tgt gcg cca tac cgg ggt gac act tat gat tac tcc tgg

# 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.

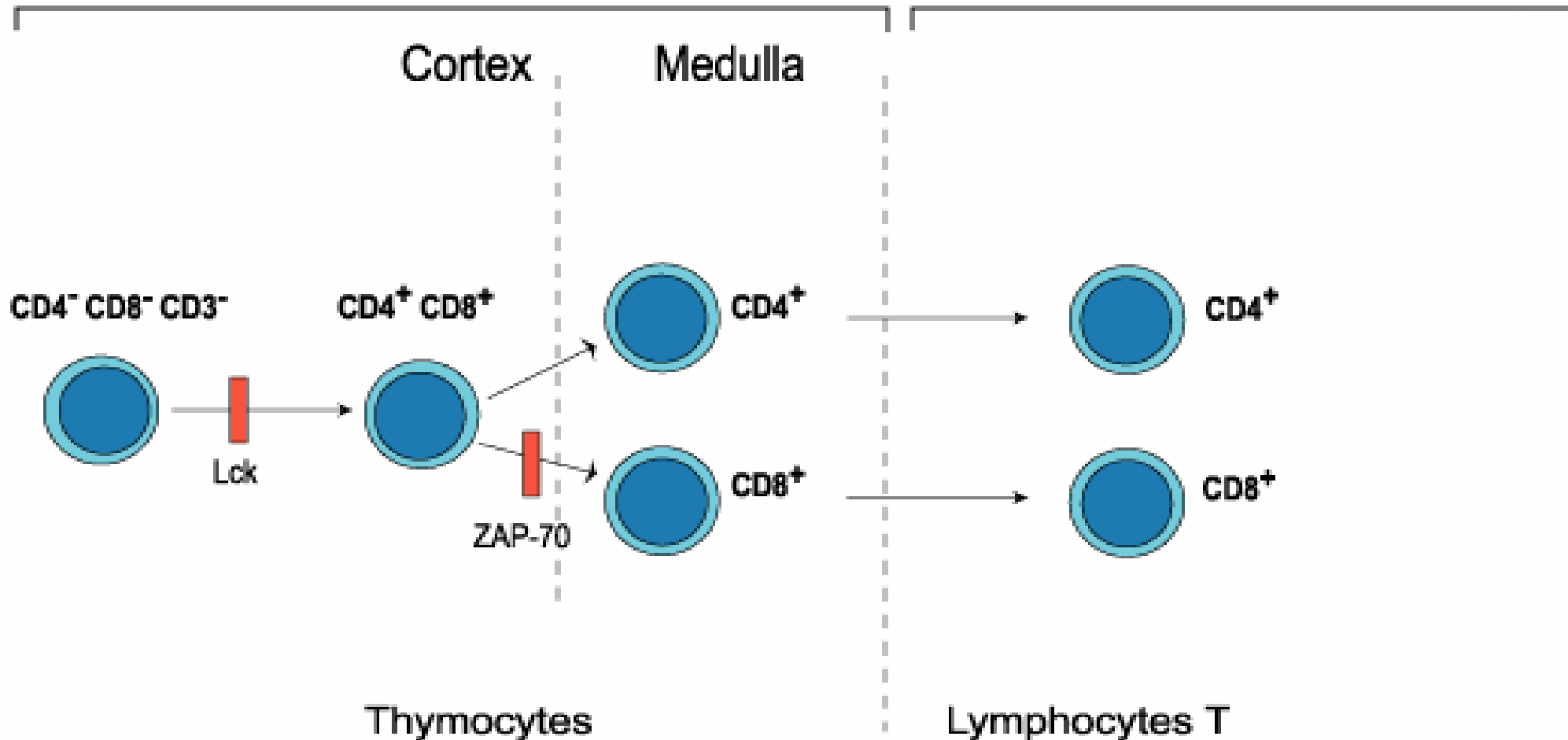
Sont concernés, par ces régions N, les **domaines variables des chaînes lourdes des IG** et les **domaines variables des chaînes des TR**.

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

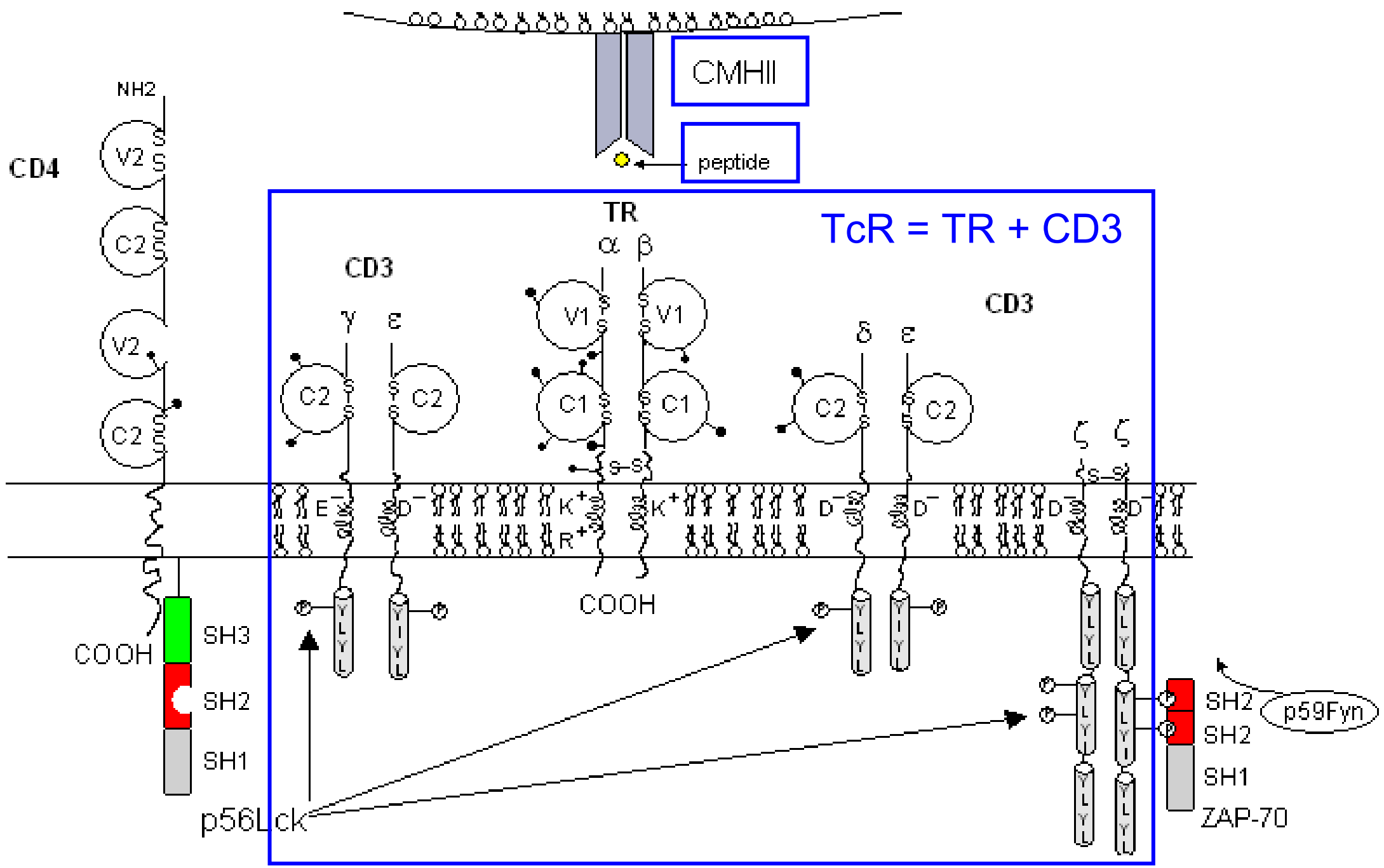
## 2- Lymphocytes T et Natural Killers (NK)

# 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

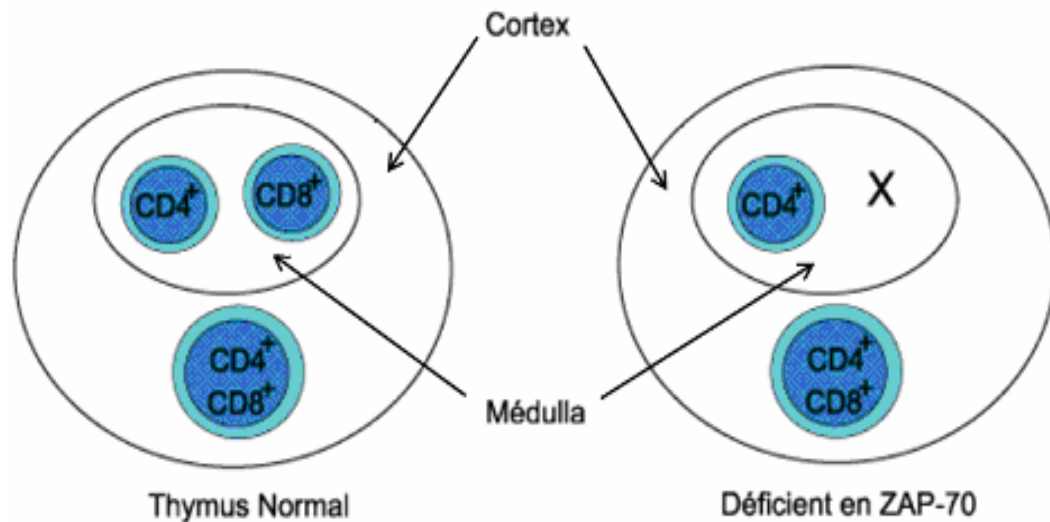
Immunodéficience des lymphocytes T et NK

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)

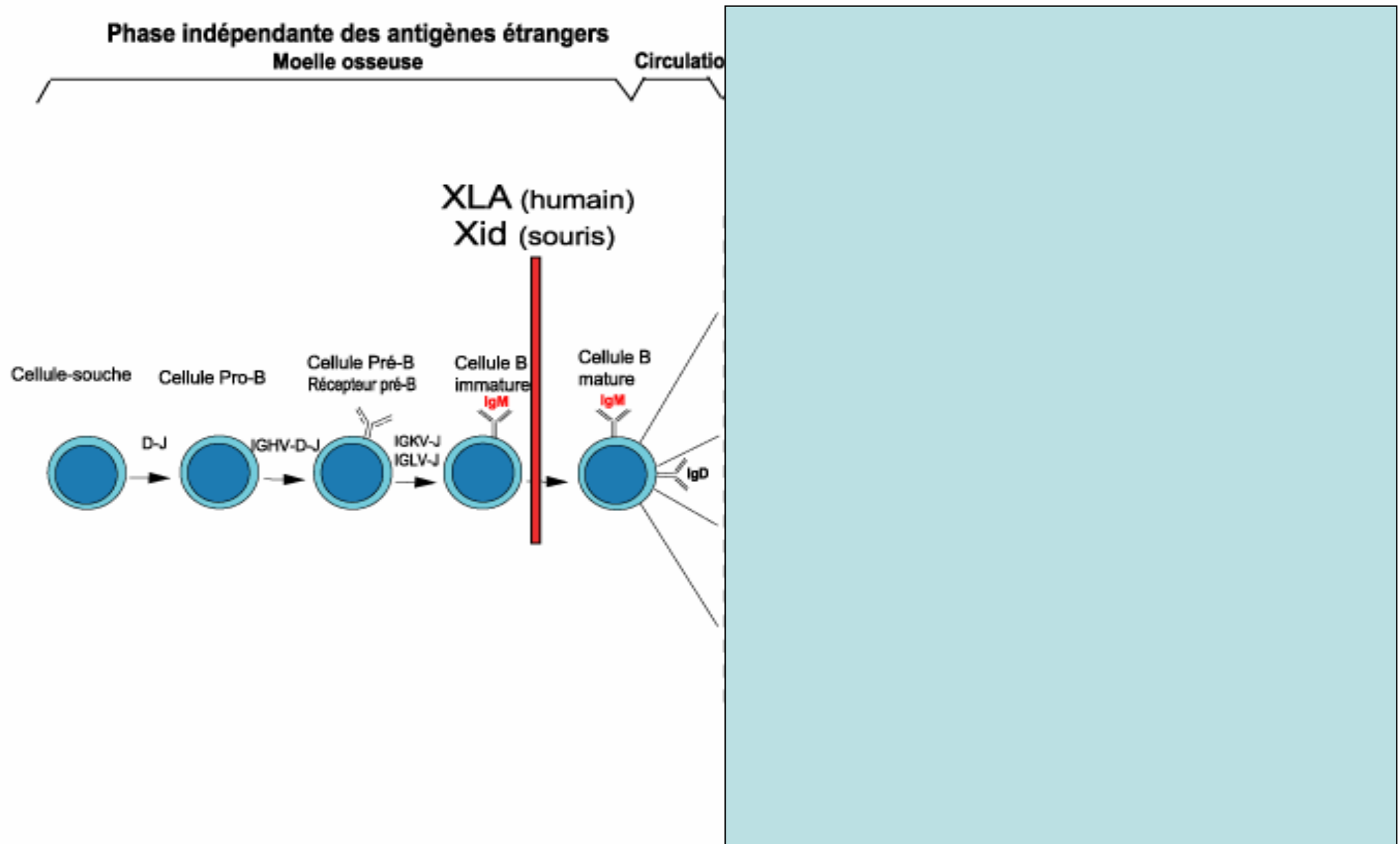
**Déficit:** SCID T- B+

**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)

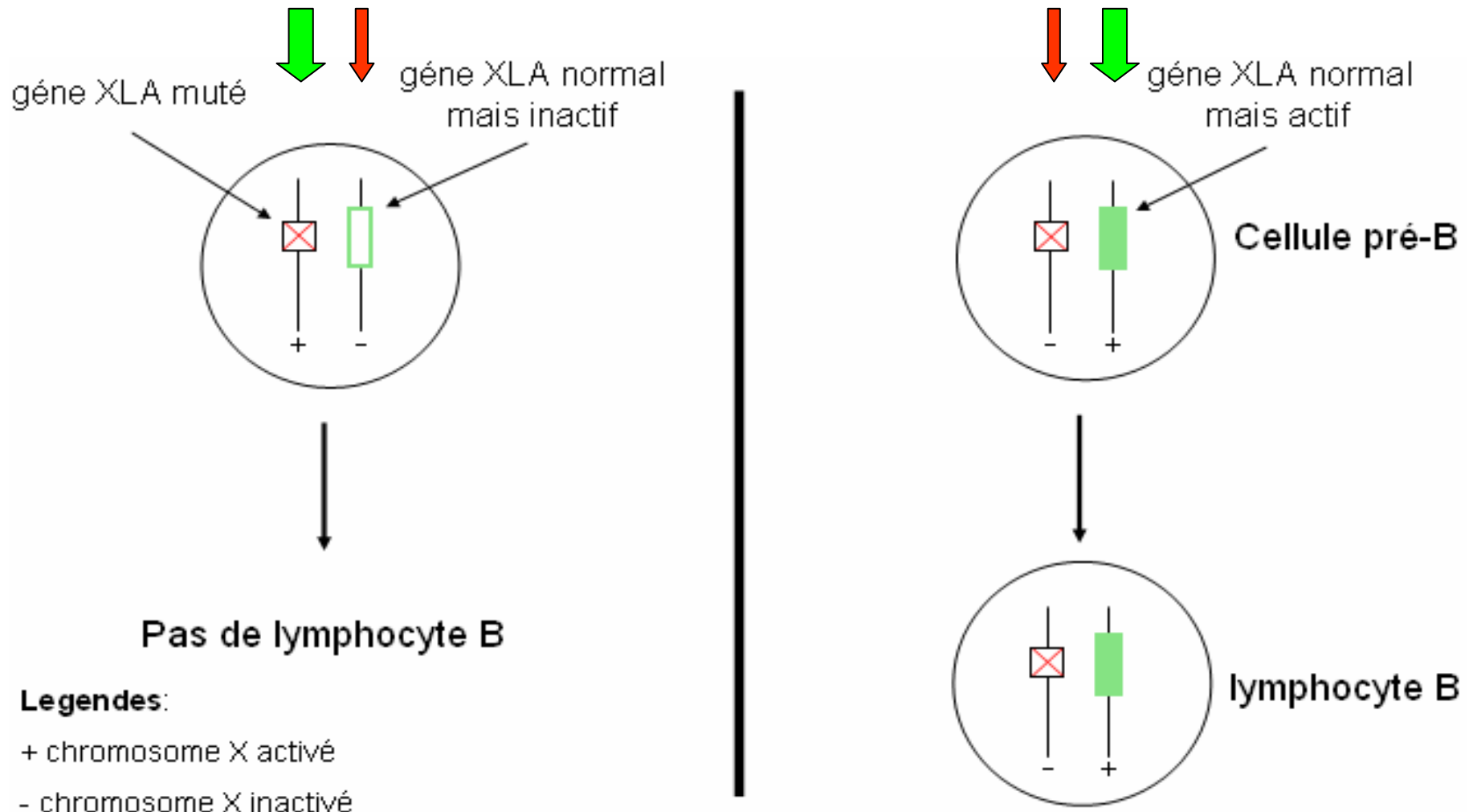
## Déficit (suite):

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:

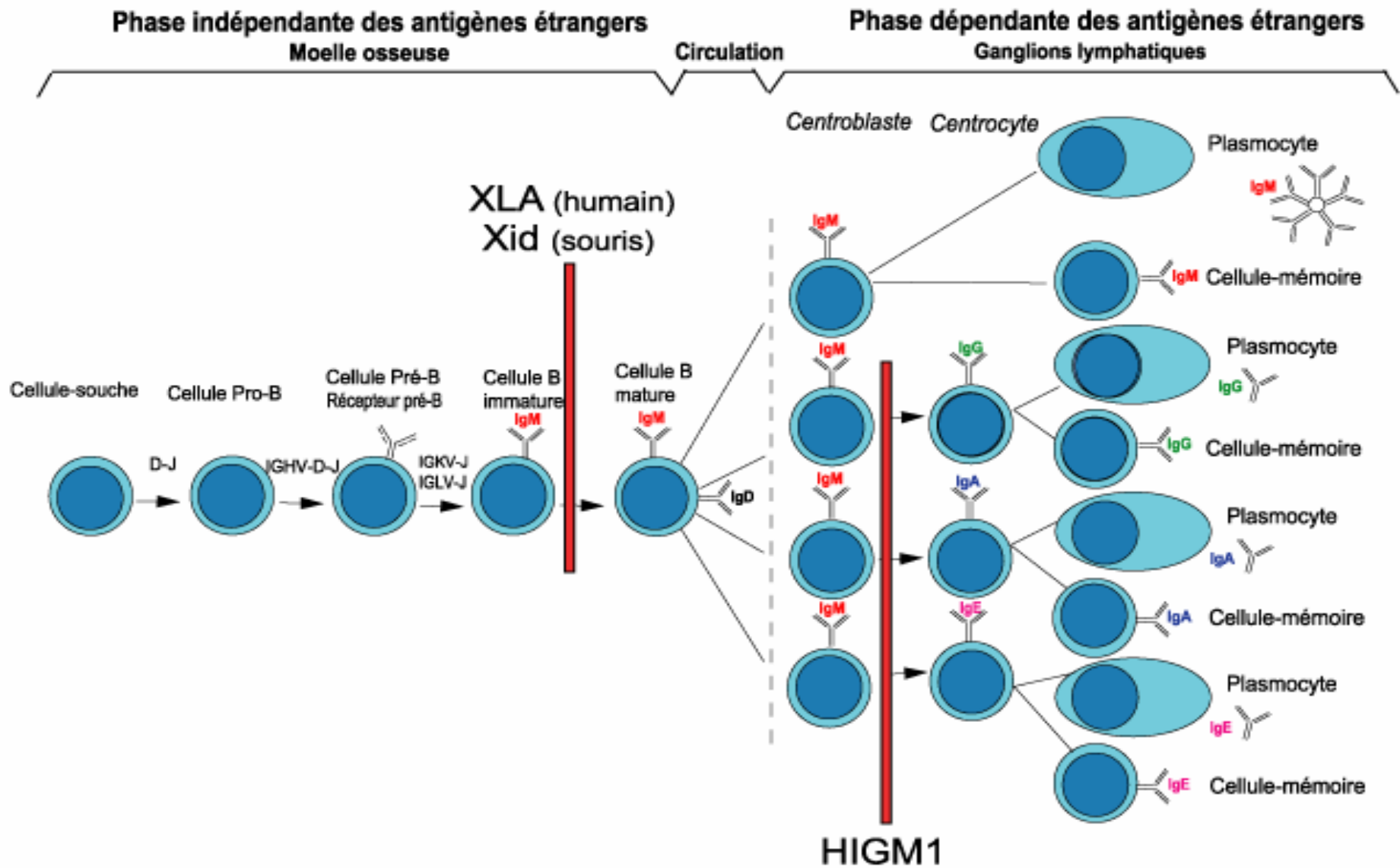
Efficacité de la thérapie de substitution (perfusion d'immunoglobulines toutes les 3 semaines, durée de 1/2 vie des IG).

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.

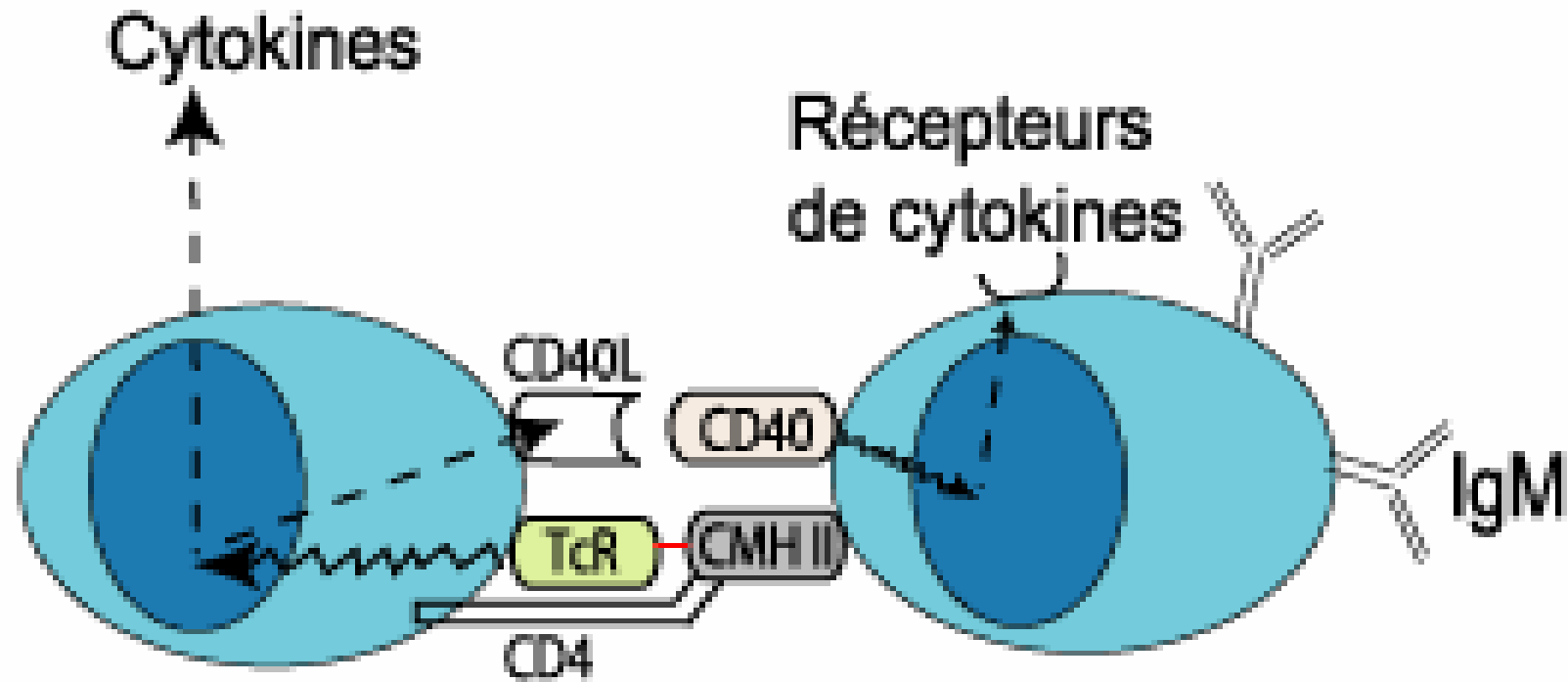




## 4- Coopération cellulaire B et T



## Différenciation des lymphocytes B

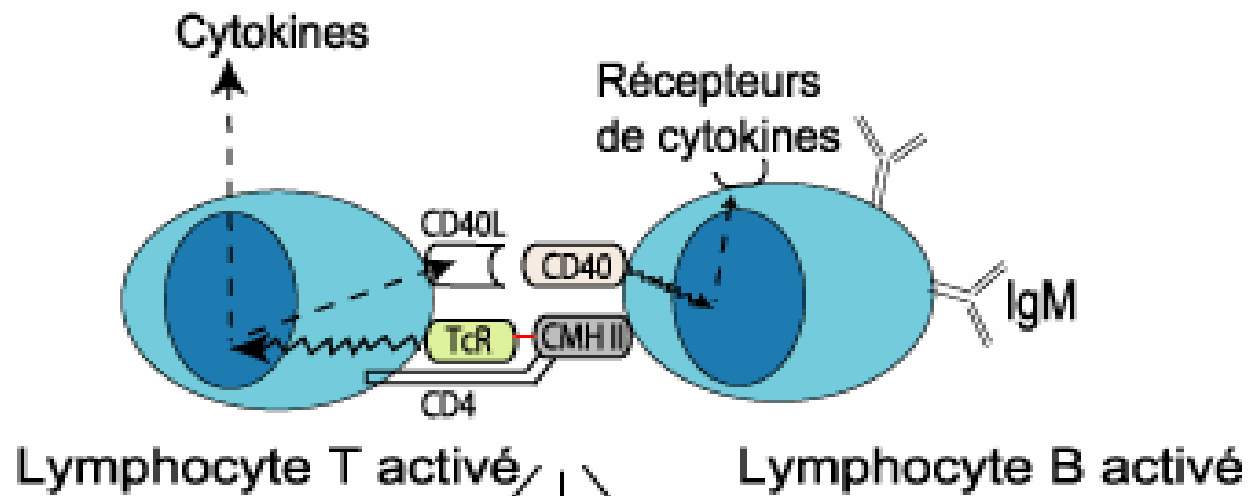


Lymphocyte T activé

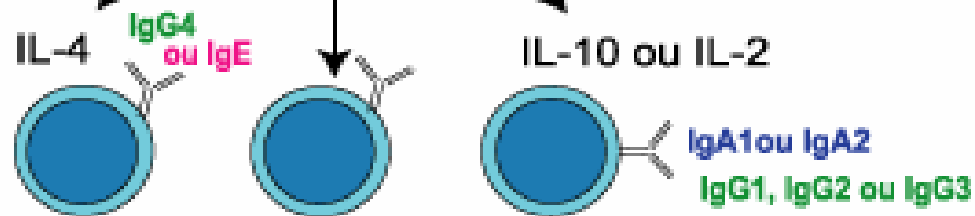
Lymphocyte B activé

- (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**



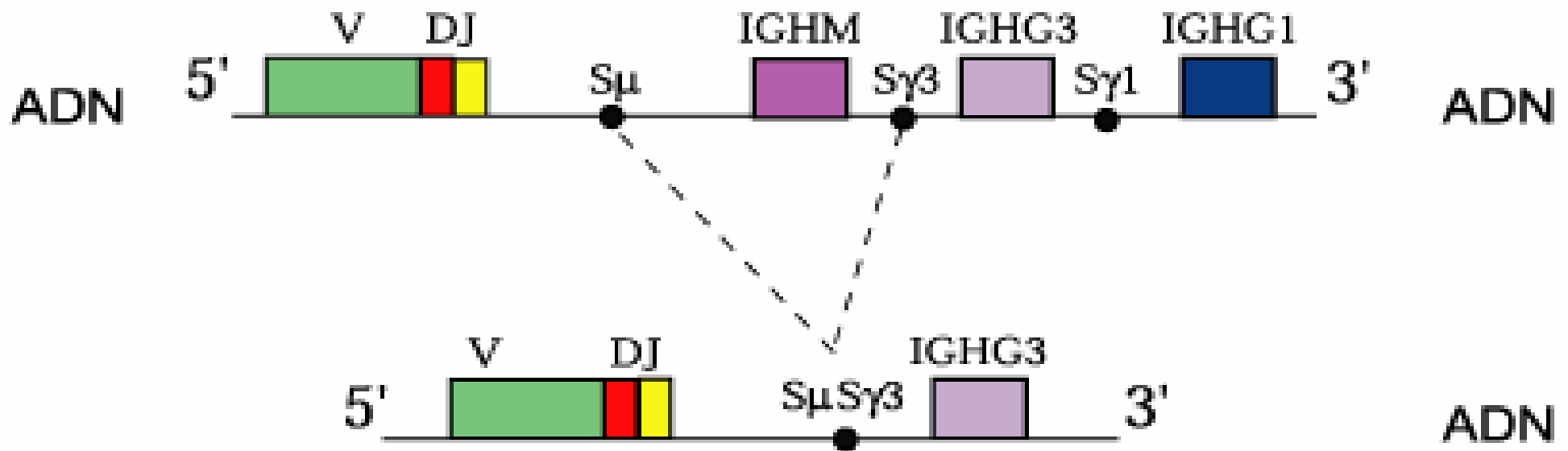
Activation, prolifération



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

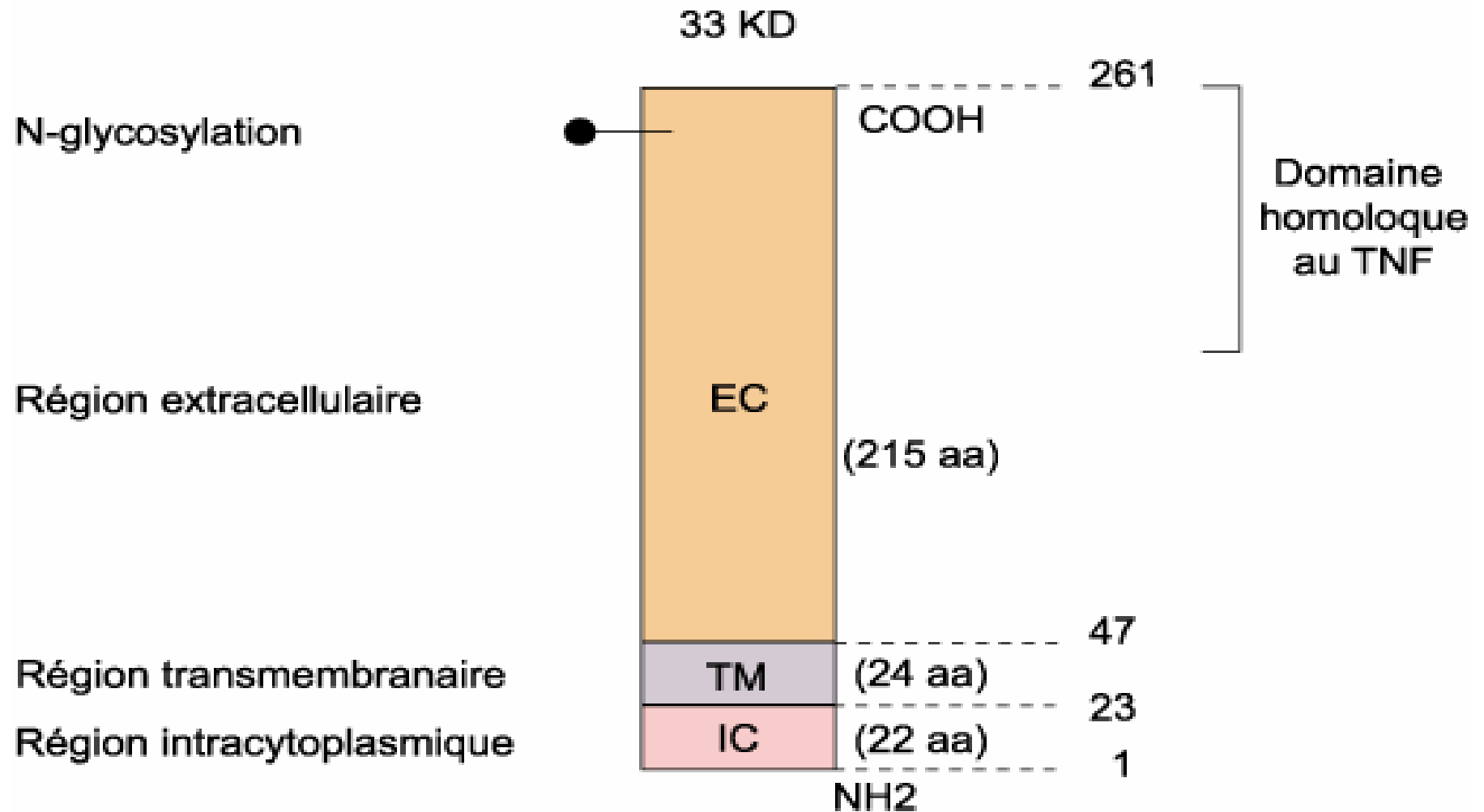
**Gène:** TNFSF5 ou TRAP (TNF-related activation protein, car homologie avec le TNF $\alpha$ ) (Xq26)

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

1 naissance sur 200.000

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

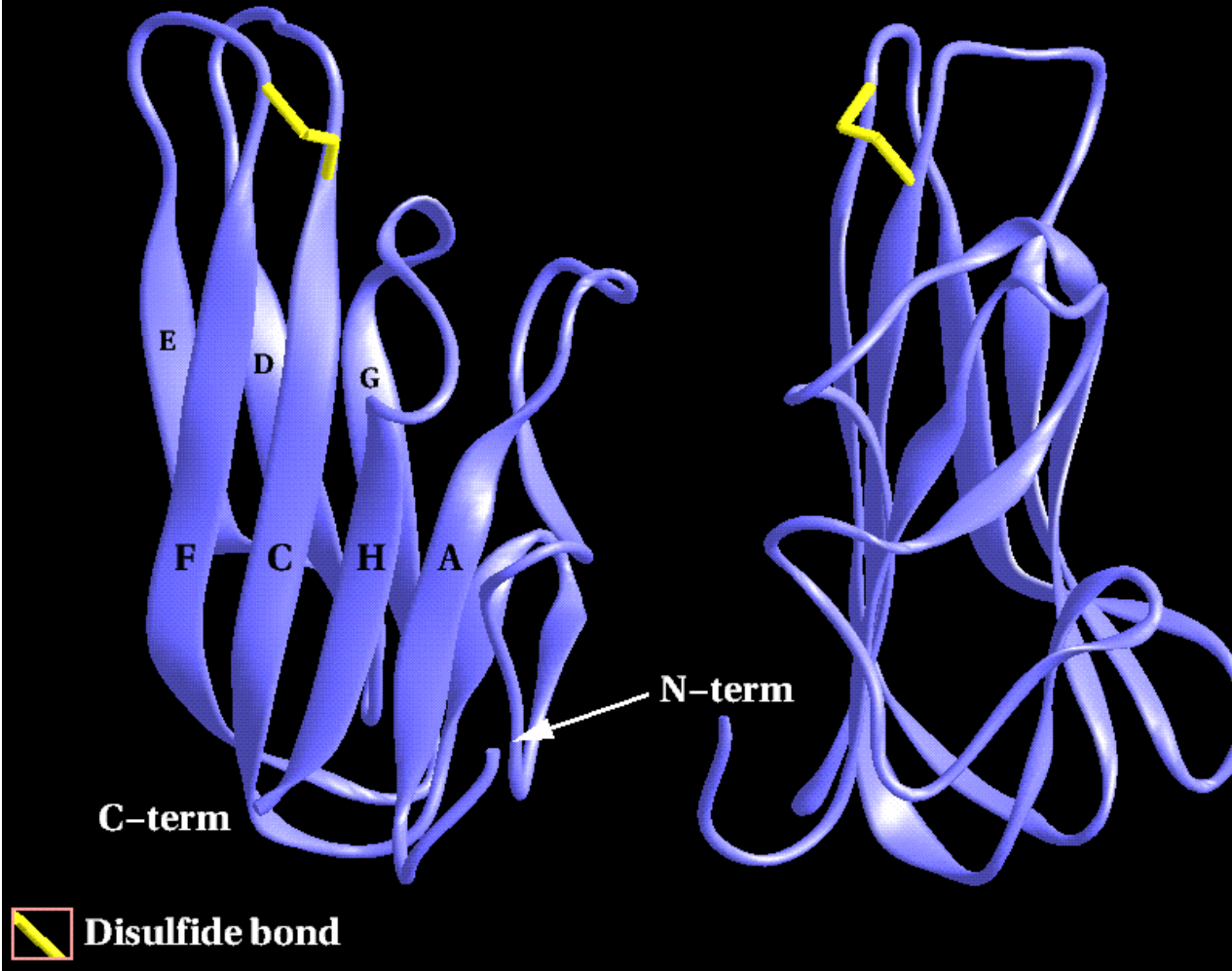
**Signes biologiques:** absence de lymphocytes B mémoires, absence de centres germinaux, hyperimmunoglobulinémie à IgM: pas de Switch d'où l'absence des autres classes d'IG.



Protéine membranaire de type II  
(NH2 intracytoplasmique)

## CD40L (TNFSF5)

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



## CD40L (TNFSF5)

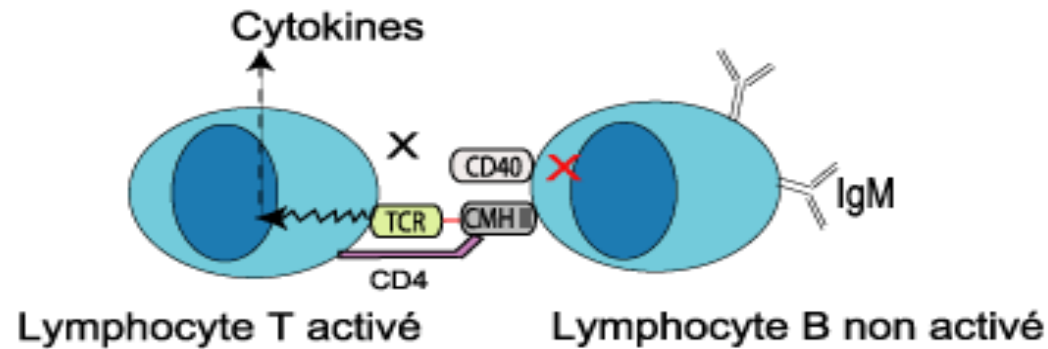
CD40L is a member of the tumor necrosis factor (TNF) family of proteins which form homotrimers.

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

*The European  
CD40L Defect  
Database*



# Déficit en CD40L: HIGM1



Absence de commutation de classe



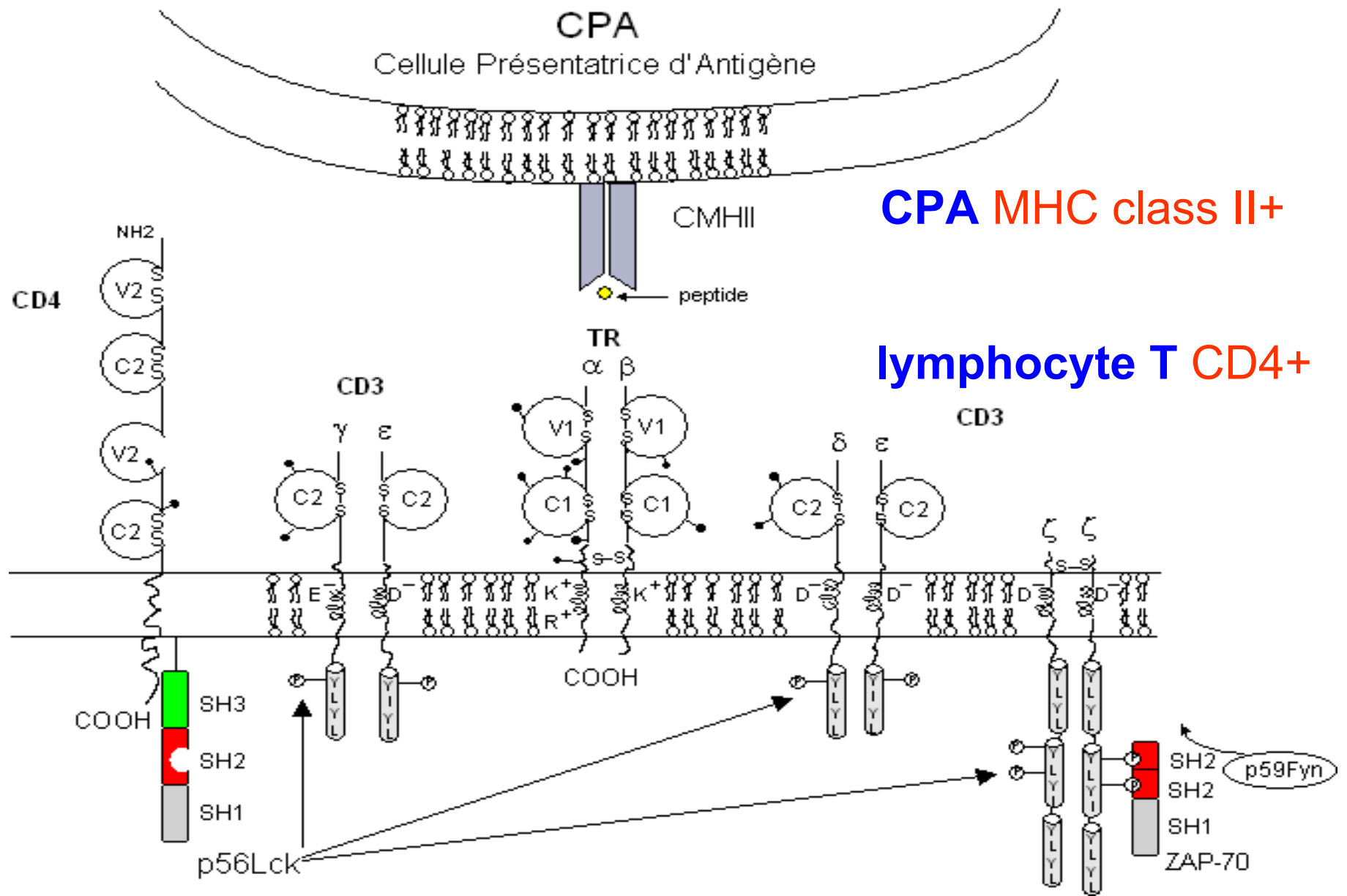
Hyperimmunoglobulinémies à IgM (HIGM):  
absence de commutation de classe, absence des autres classes d'IG.  
Peuvent être dues à d'autres déficits. Ainsi déficit en CD40: HIGM3

# 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:** immunodéficience

**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)

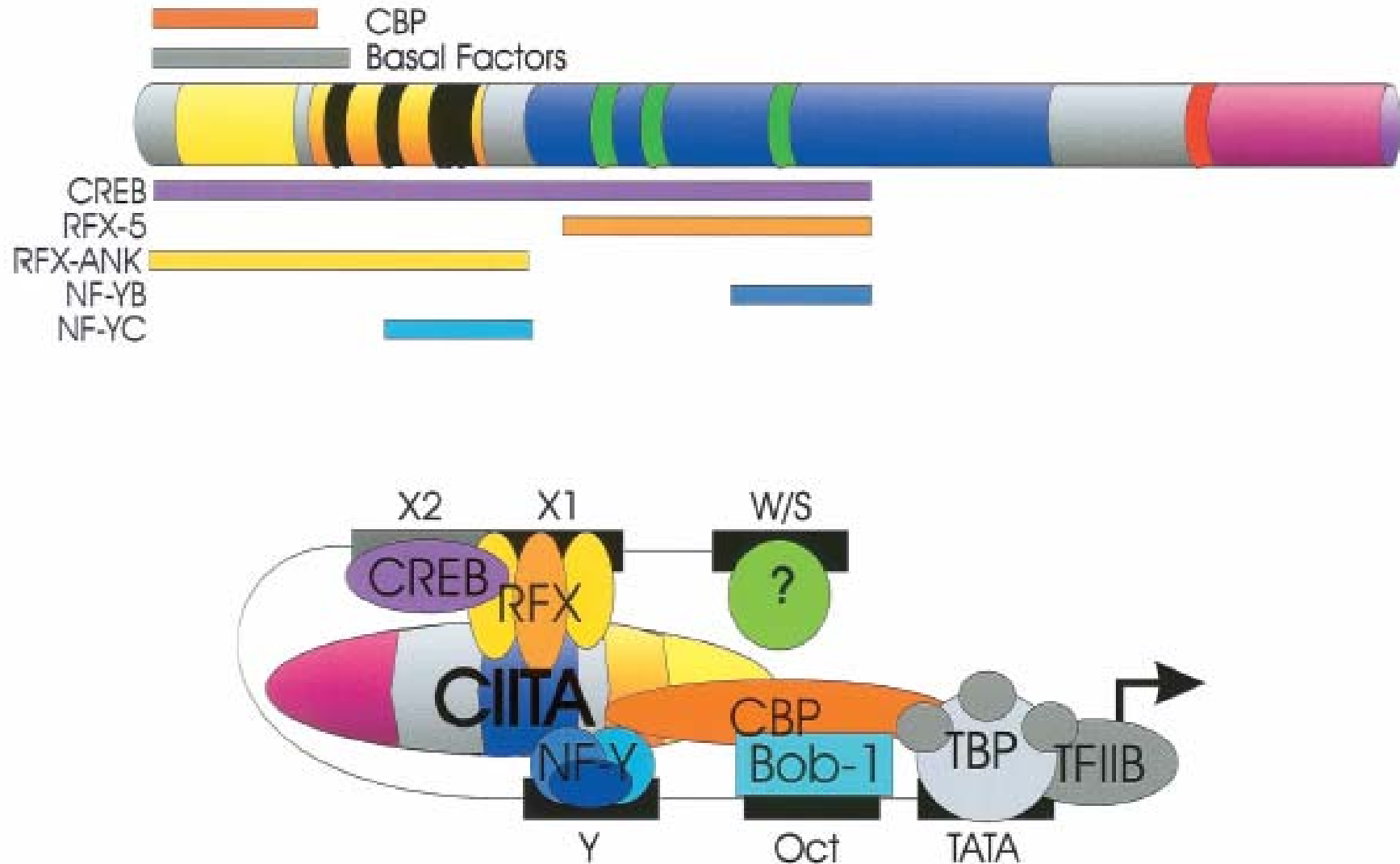
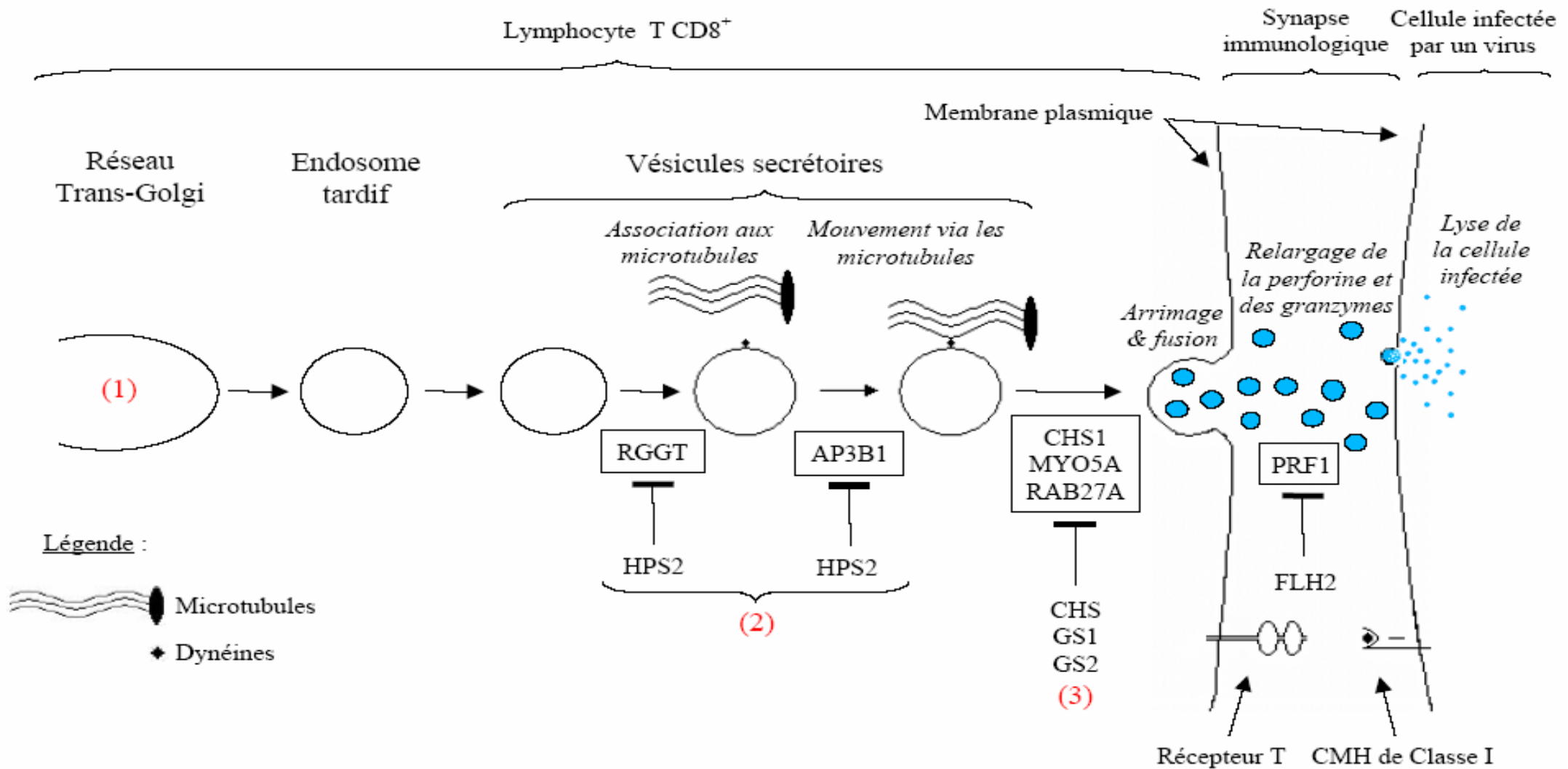


FIG. 5. Multiple transcription factor contacts allow CIITA to function as a transcriptional scaffold and integrator. CIITA contacts components of the basal transcription machinery via its acidic domain. Interactions with RFX, RFXANK, CREB (X2BP), NF-YB, and NF-YC have been mapped. The region of CIITA required for each interaction is shown (see text). Domain markings for CIITA are the same as in Fig. 3. TBP, TATA-binding protein.

## 6- Propriétés effectrices



**Secrétion de la perforine et des granzymes  
par les lymphocytes T cytotoxiques CD8<sup>+</sup>**



# 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**