

Immunogénétique normale et pathologique

Marie-Paule LEFRANC

Université Montpellier II, CNRS, IMGT

Cours du 7 décembre 2004

Master 1ère année - Bases moléculaires des maladies génétiques

Responsables: Professeur Mireille Claustres, Université Montpellier I
et Professeur Gérard Lefranc, Université Montpellier II

Objectifs du cours:

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

Immunodéficiences (déficits immunitaires) héréditaires

Contenu:

- Protéine, Gène
- Signes cliniques, signes biologiques, traitement
- Fonction des protéines impliquées, dans les cellules lymphocytaires B et T, NK et CPA (Où?, Quand? Comment?)

Non exhaustif: par exemple, déficits par défaut des réarrangements de l'ADN non traités

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

Immunogénétique normale et pathologique

Plan du cours:

1- Lymphocytes T:

Adénosine désaminase (ADA)

2- Lymphocytes T et NK:

ZAP 70

Chaîne gamma c des IL-R (-2, -4, -7, -9, -12, -15)

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,...

IMGT® Ressources Web

IMGT Repertoire **8.000 pages HTML**

Chromosomal localizations
Locus representations, etc

IMGT Bloc-notes

Interesting links
Meeting announcements, etc

IMGT Education

Tutorials, IMGT Lexique, etc

1 - Lymphocytes T

1 - Lymphocytes T

Protéine: Adénosine désaminase (ADA)

Gène: ADA (20q13)



Déficit: alymphocytose, lymphopénie

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

Traitement: Polyéthylène glycol (PEG) et Thérapie génique

2- Lymphocytes T et Natural killers (NK)

2- Lymphocytes T et Natural killers (NK)

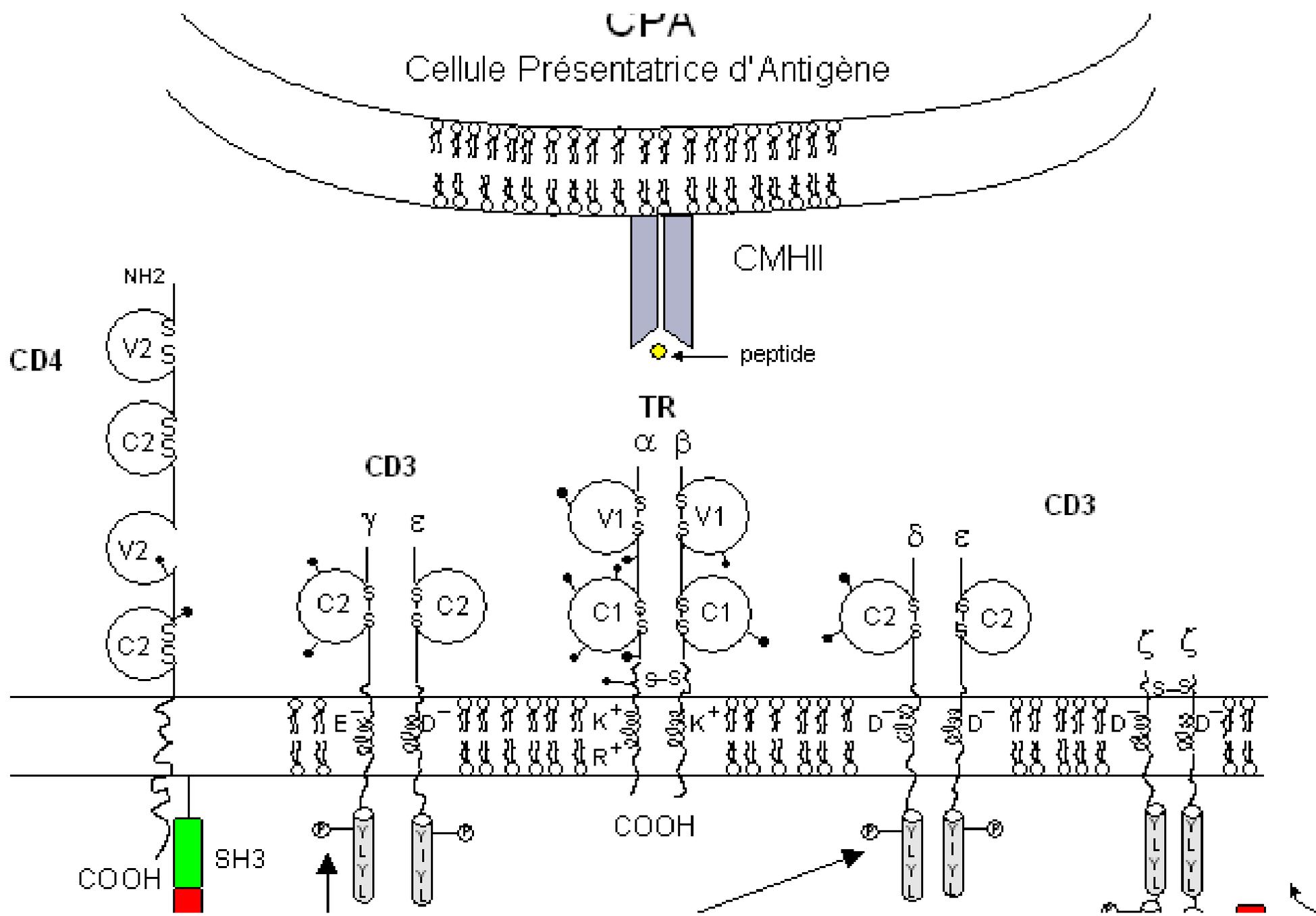
Protéine: Zeta chain associated protein 70 (ZAP70)

Gène: ZAP70 (2q12)

Déficit: Severe combined immunodeficiency (SCID),
autosomale récessive

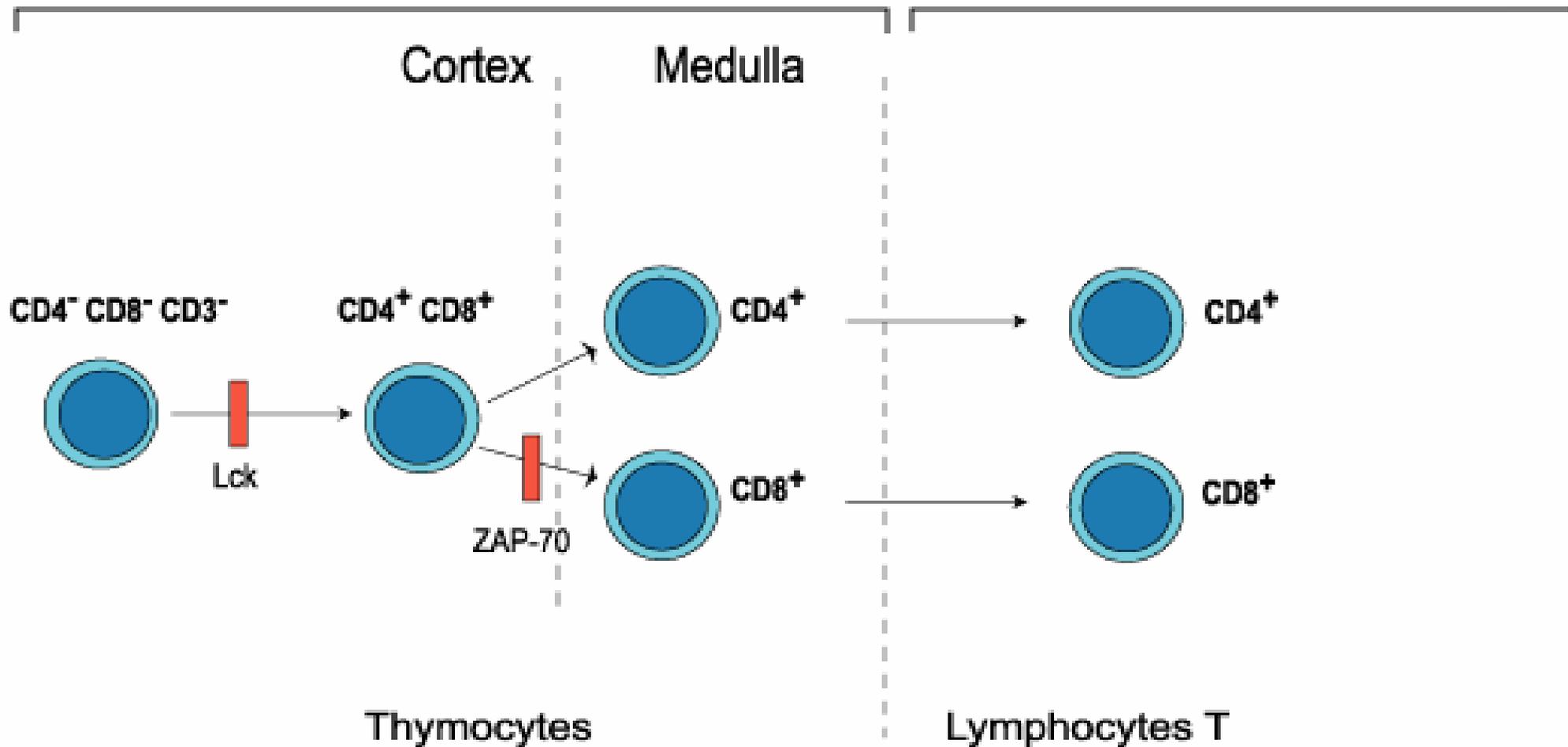
Immunodéficiences des lymphocytes T et NK

Découverte en 1994 de patients dépourvus de ZAP70



Thymus

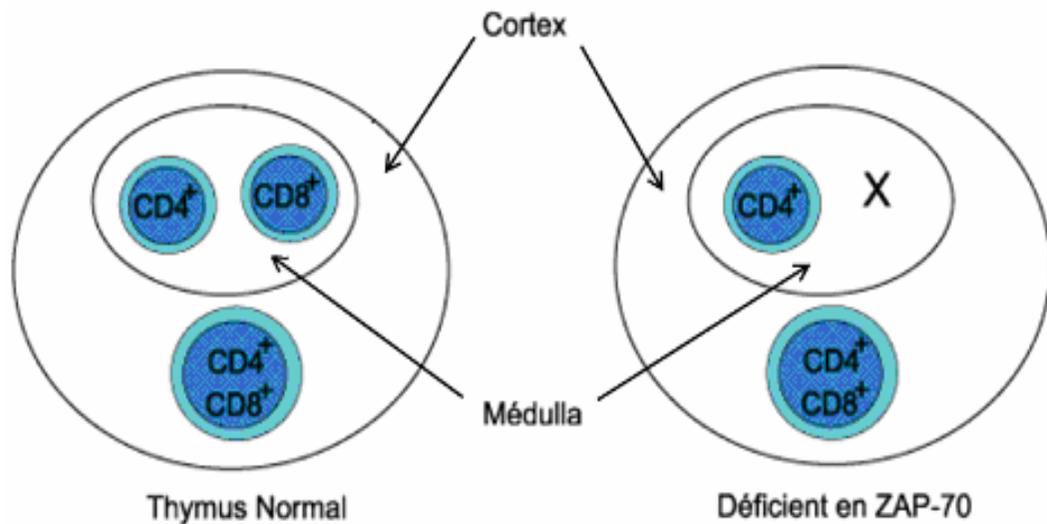
Périphérie



2- Lymphocytes T et Natural killers (NK)

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⁺CD8⁺ dans le **cortex** du thymus

Absence de T CD8⁺ dans la **médulla** du thymus

-Défaut intrathymique de la **différenciation** des lymphocytes T CD8⁺ **mais aussi:**

- Défaut dans la **signalisation** des lymphocytes T CD4⁺ matures

2- Lymphocytes T et Natural killers (NK)

Protéine: Chaîne gamma c des récepteurs de cytokines (IL-2R, IL-4R, IL-7R, IL-9R, IL-15R et IL-21R)

Gène: IL2RG (Xq13)

Déficit: SCID-X1 (affectent les garçons)

SCID liés à l'X: 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 fonctionnels

2- Lymphocytes T et Natural killers (NK)

Protéine: Chaîne gamma c des récepteurs de cytokines (IL-2R, IL-4R, IL-7R, IL-9R, IL-15R et IL-21)

Gène: IL2RG (Xq13)

Déficit: SCID-X1 (affectent les garçons)

Traitement: Greffe de moelle osseuse,
Thérapie génique

9 enfants traités

Equipe de Fischer en 2000.

Avantage sélectif des cellules transfectées.

Problème: 2 leucémies par intégration du vecteur dans le gène LMO2)

2- Lymphocytes T et Natural killers (NK)

Protéine: Janus kinase 3 (JAK3)

Gène: JAK3 (19p13)

Déficit: SCID

Autosomal récessif

(Définition générale: Les patients sont **homozygotes** pour une même mutation ou **hétérozygotes** pour deux mutations différentes)

Pas de thymocytes, pas de lymphocytes T et pas de NK, lymphocytes B en nombre élevé mais peu fonctionnels

3- Lymphocytes B

3- Lymphocytes B

Protéine: Bruton tyrosine kinase

Gène: BTK (Xq21-22)

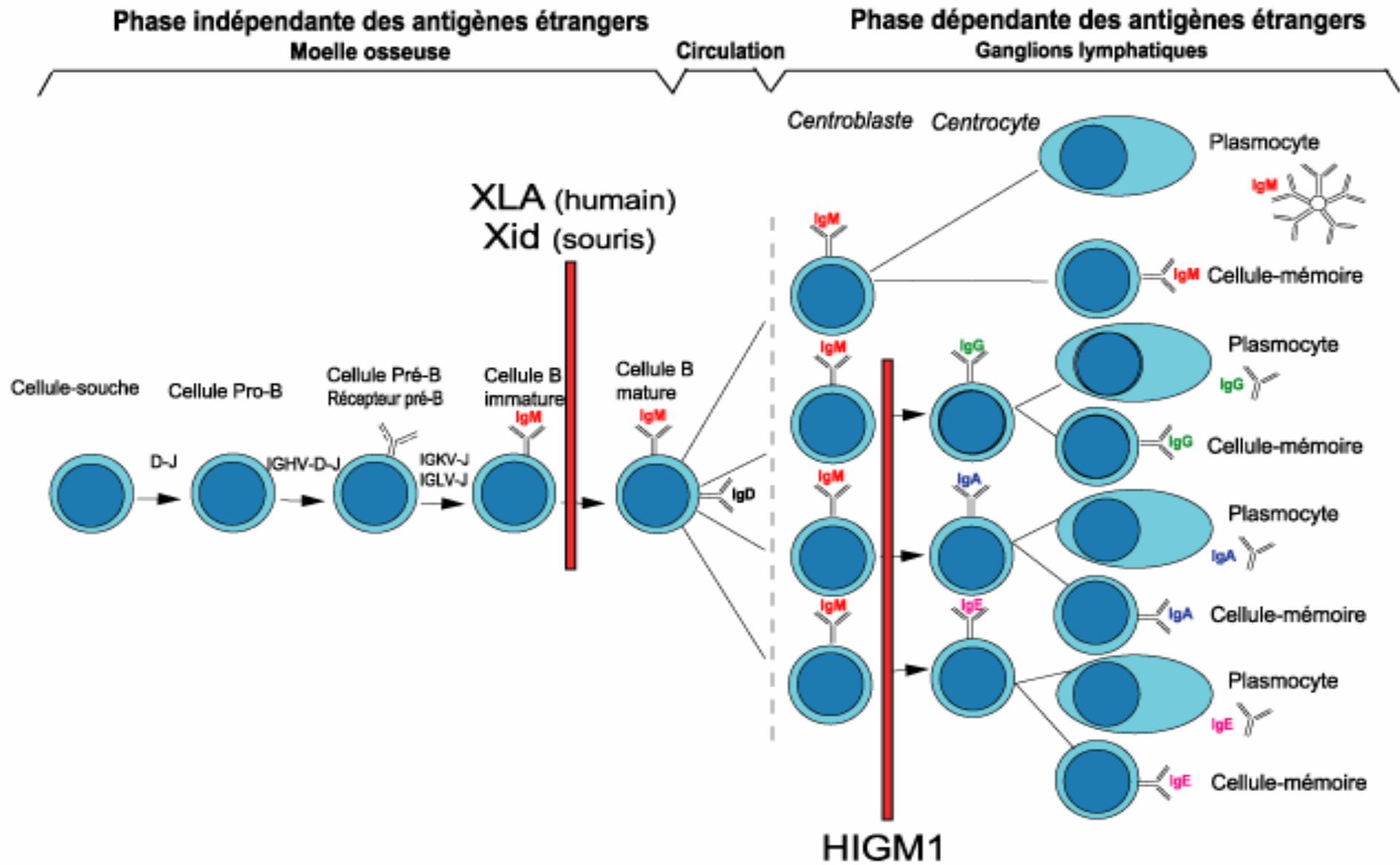
Déficit: XLA

Agammaglobulinémie liée à l'X

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

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

Les lymphocytes T ne sont pas affectés.

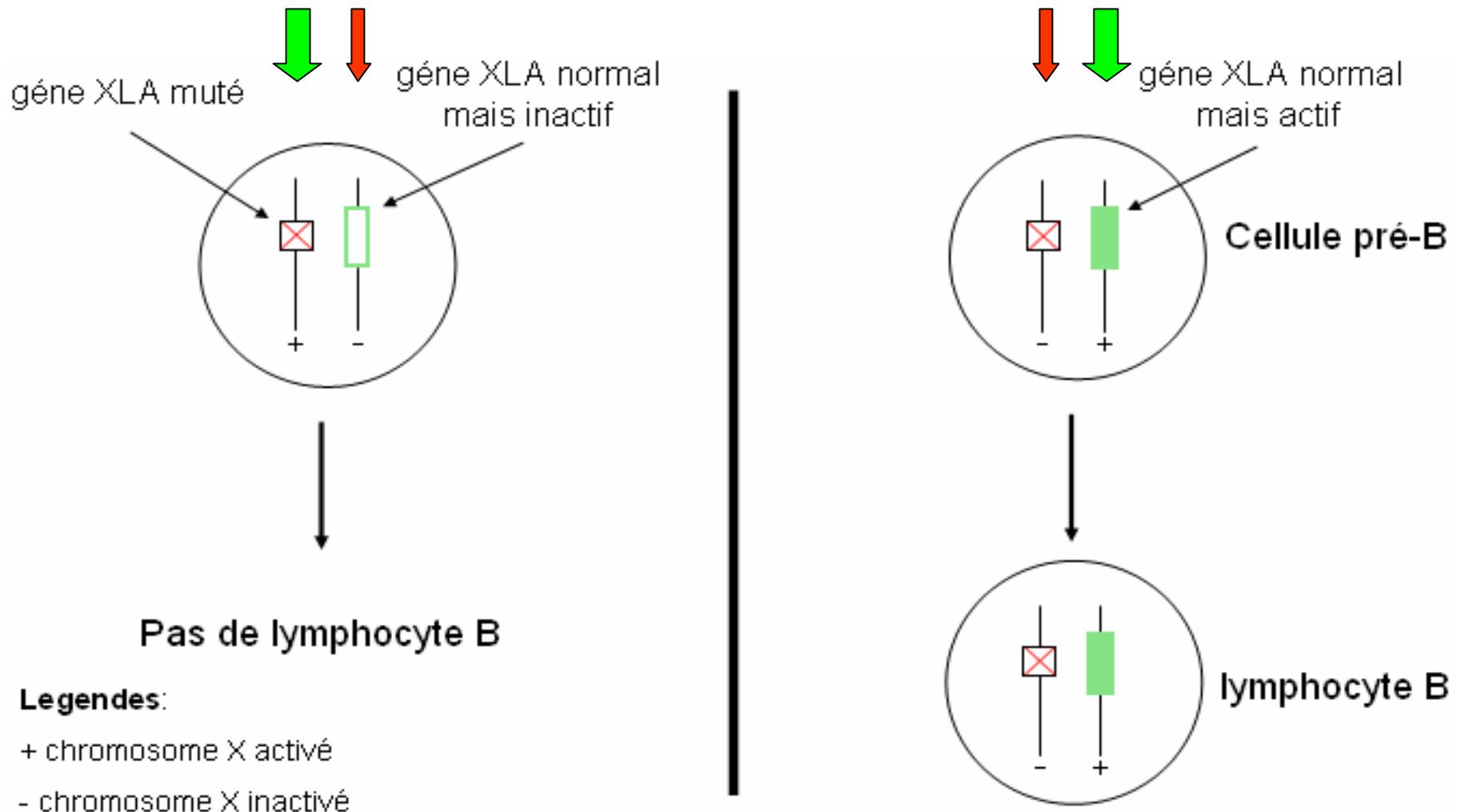


3- Lymphocytes B

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 (injection d'immunoglobulines)

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

4- Coopération cellulaire B et T

Protéine: CD40L (ligand de CD40)

Gène: TNFSF5 ou TRAP (TNF-related activation protein, car homologie avec le TNF α) (Xq26)

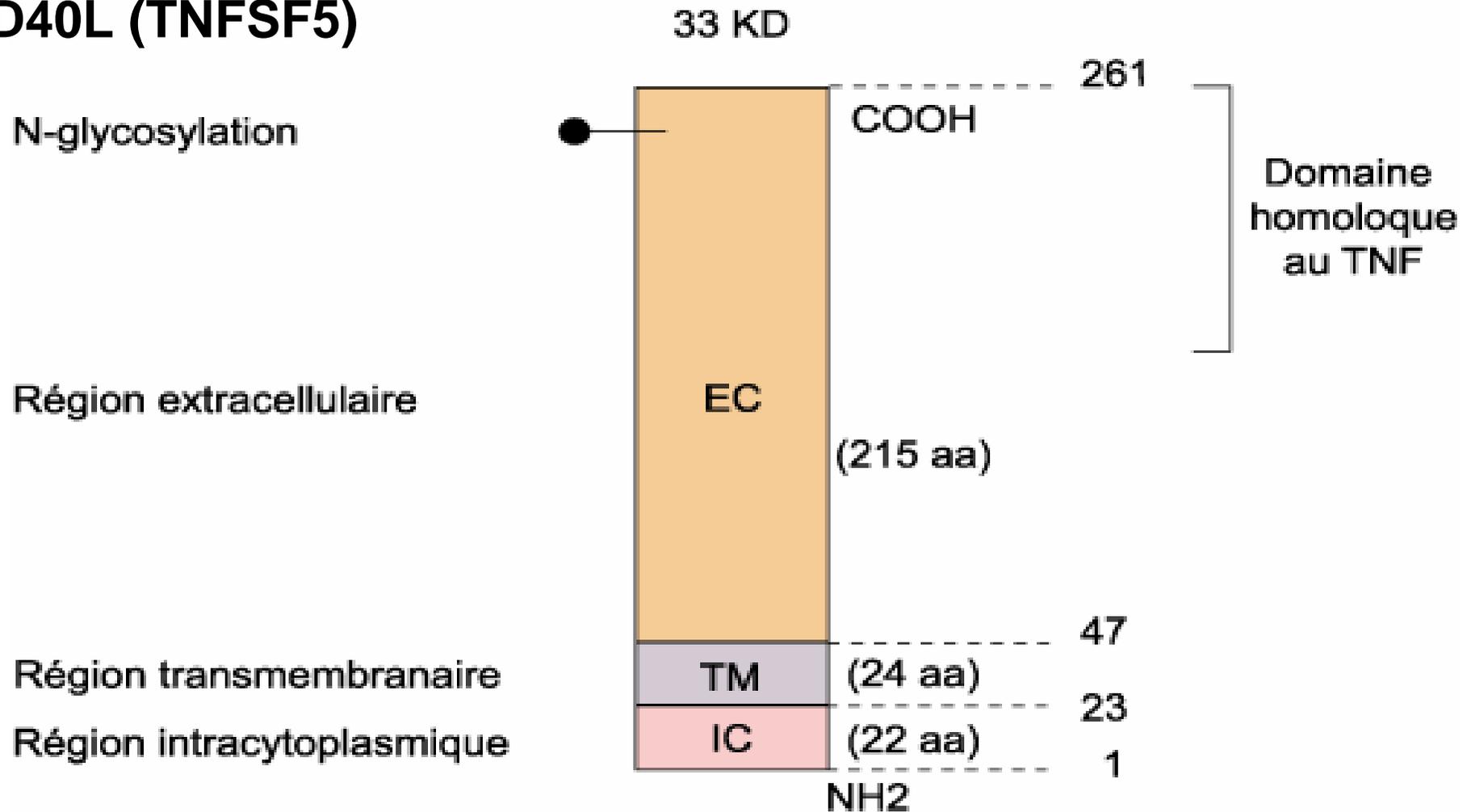
Déficit: HIGM1 (affectent les petits garçons)

1 naissance sur 200.000

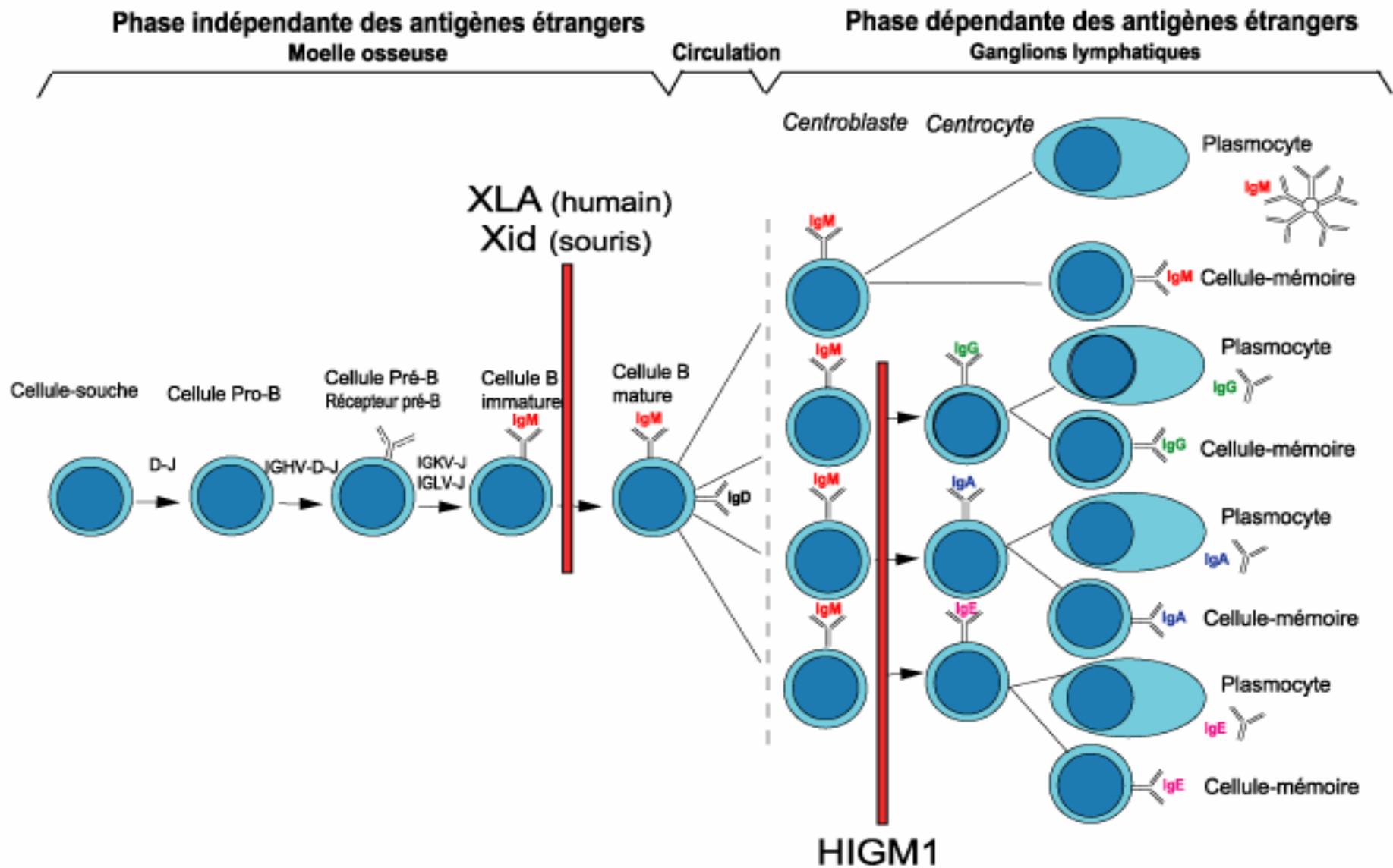
Signes cliniques: infections opportunistes (pneumocystose, cryptosporidiose)

Signes biologiques: absence de lymphocytes B mémoires, absence de centres germinaux, hyperimmunoglobulinémie à IgM

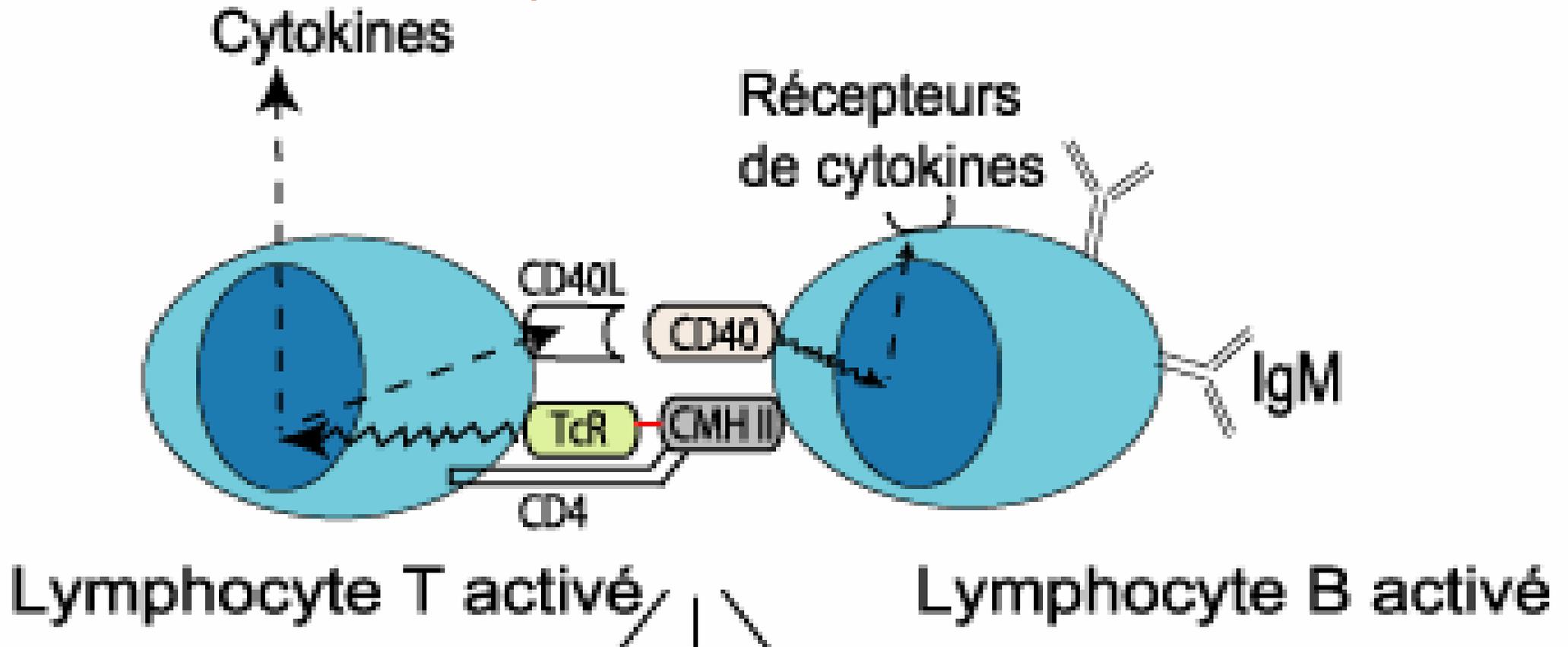
CD40L (TNFSF5)



Protéine membranaire de type II
(NH2 intracytoplasmique)

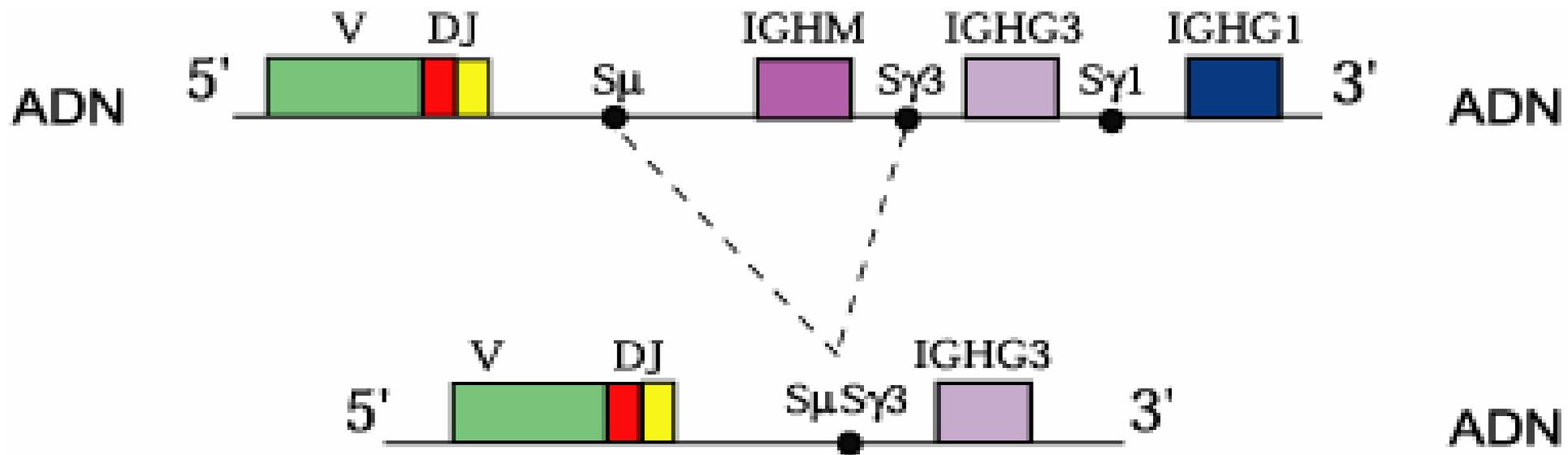


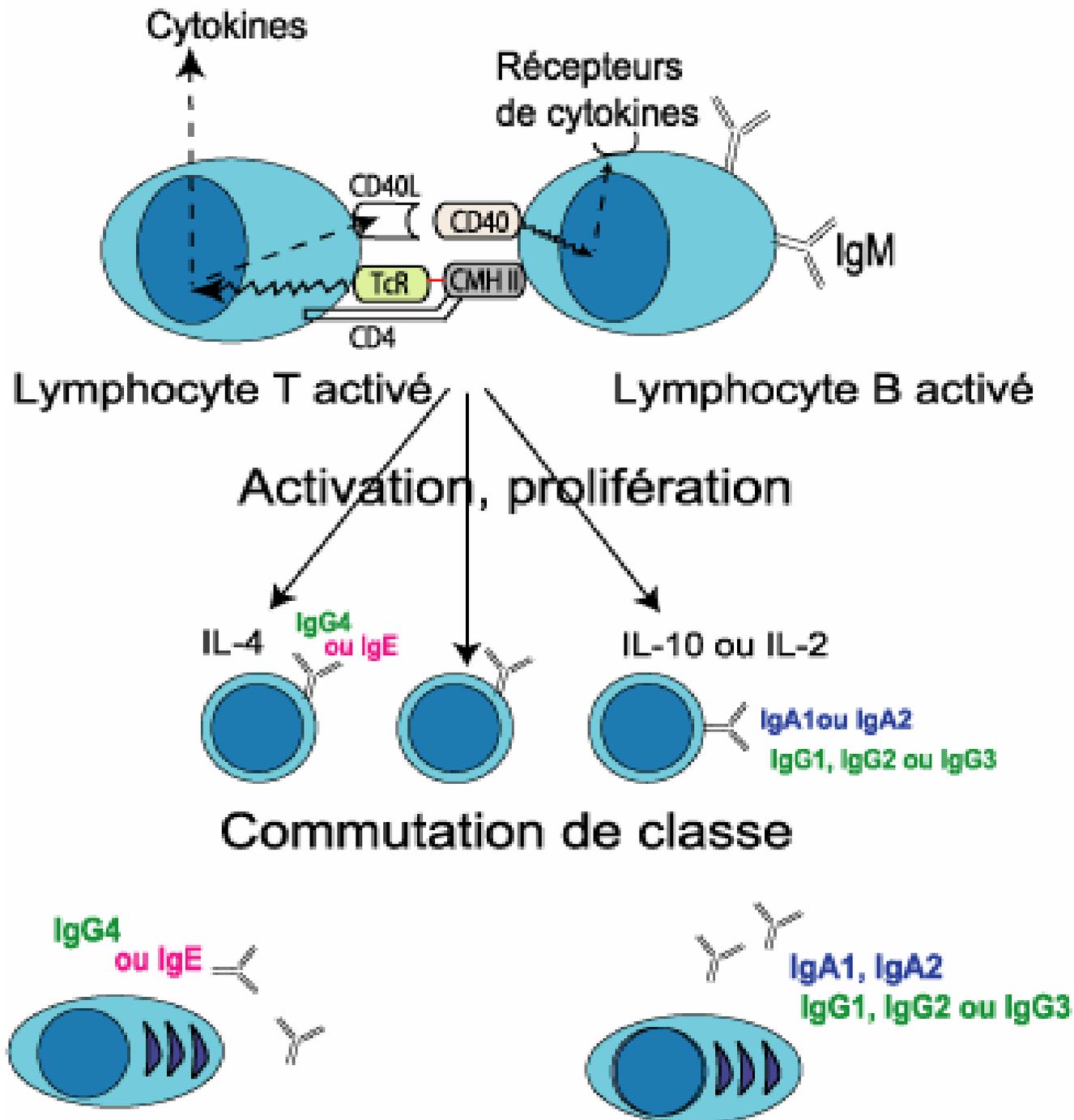
Coopération cellulaire B et T



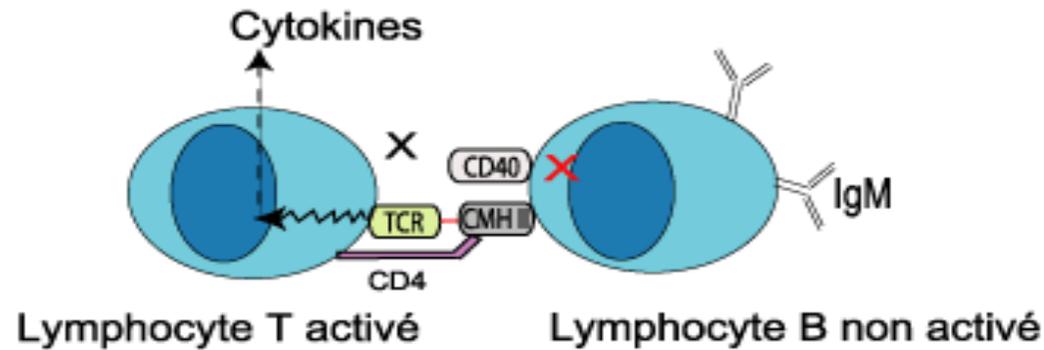
- (1) B reconnaît T (MHCII - CD4)
- (2) T reconnaît B (TR - peptide/MHCII) et devient « T activé »
- (3) « T activé » synthétise CD40L et des cytokines
- (4) B reconnaît « T activé » (CD40- CD40L) et devient « B activé »
- (5) « B activé » synthétise des récepteurs de cytokines, SWITCH

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

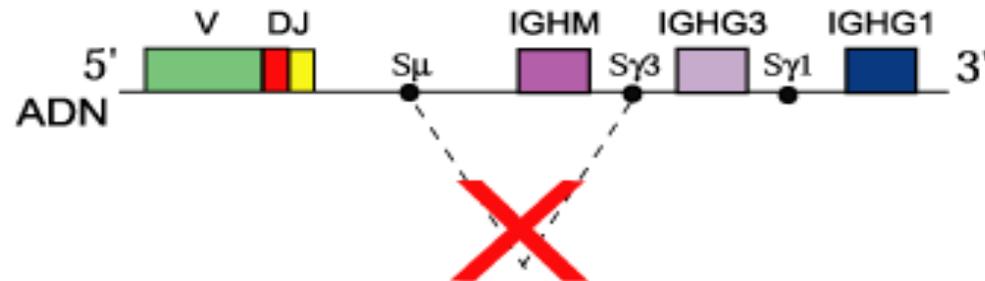




Déficit en CD40: absence de commutation de classe, hyperimmunoglobulinémie à IgM (HIGM1)

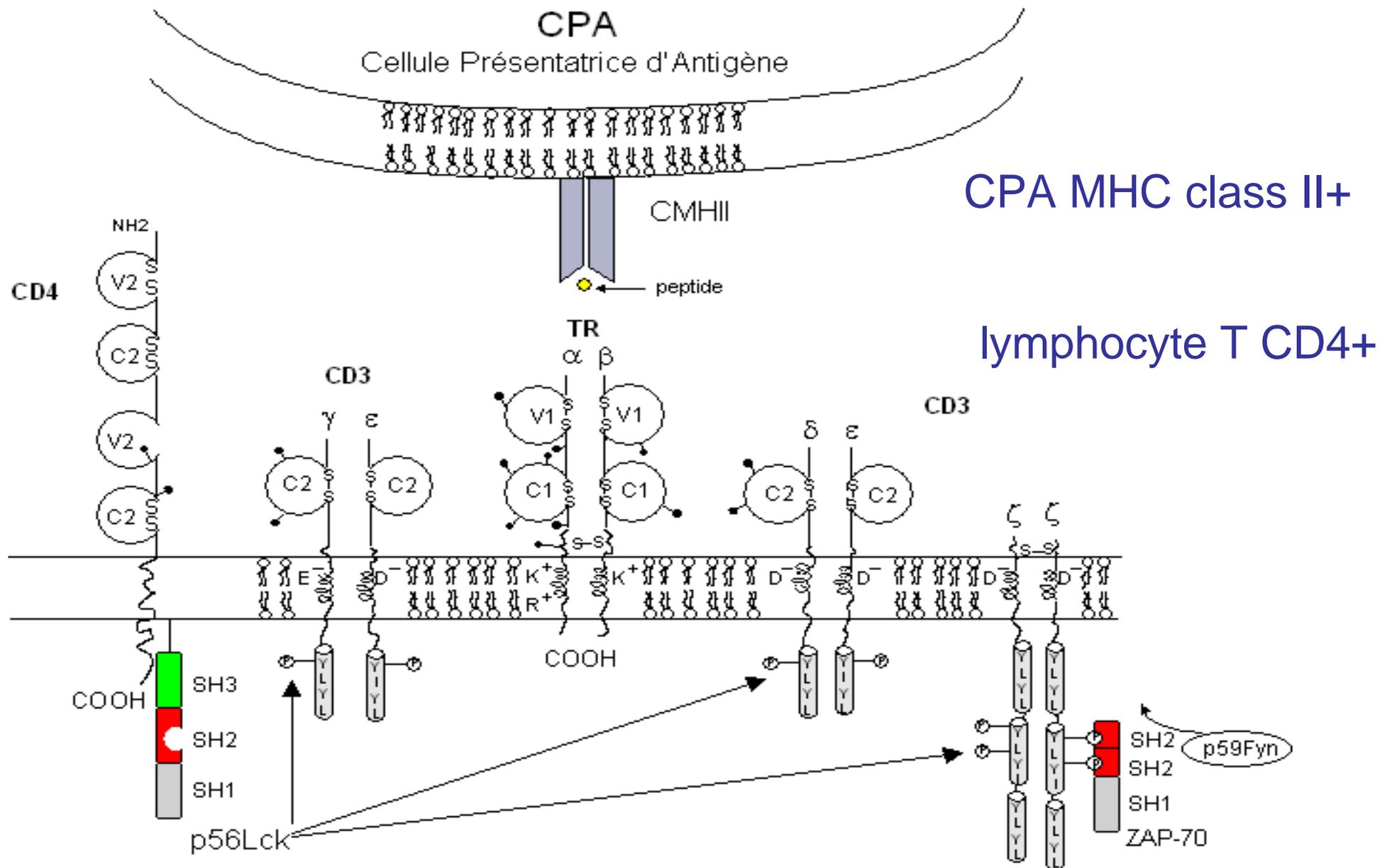


Absence de commutation de classe



5- Cellules présentatrices d'antigènes

Cellules présentatrices d'antigènes (peptides)



5- Cellules présentatrices d'antigènes

Protéines: CTAPII (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

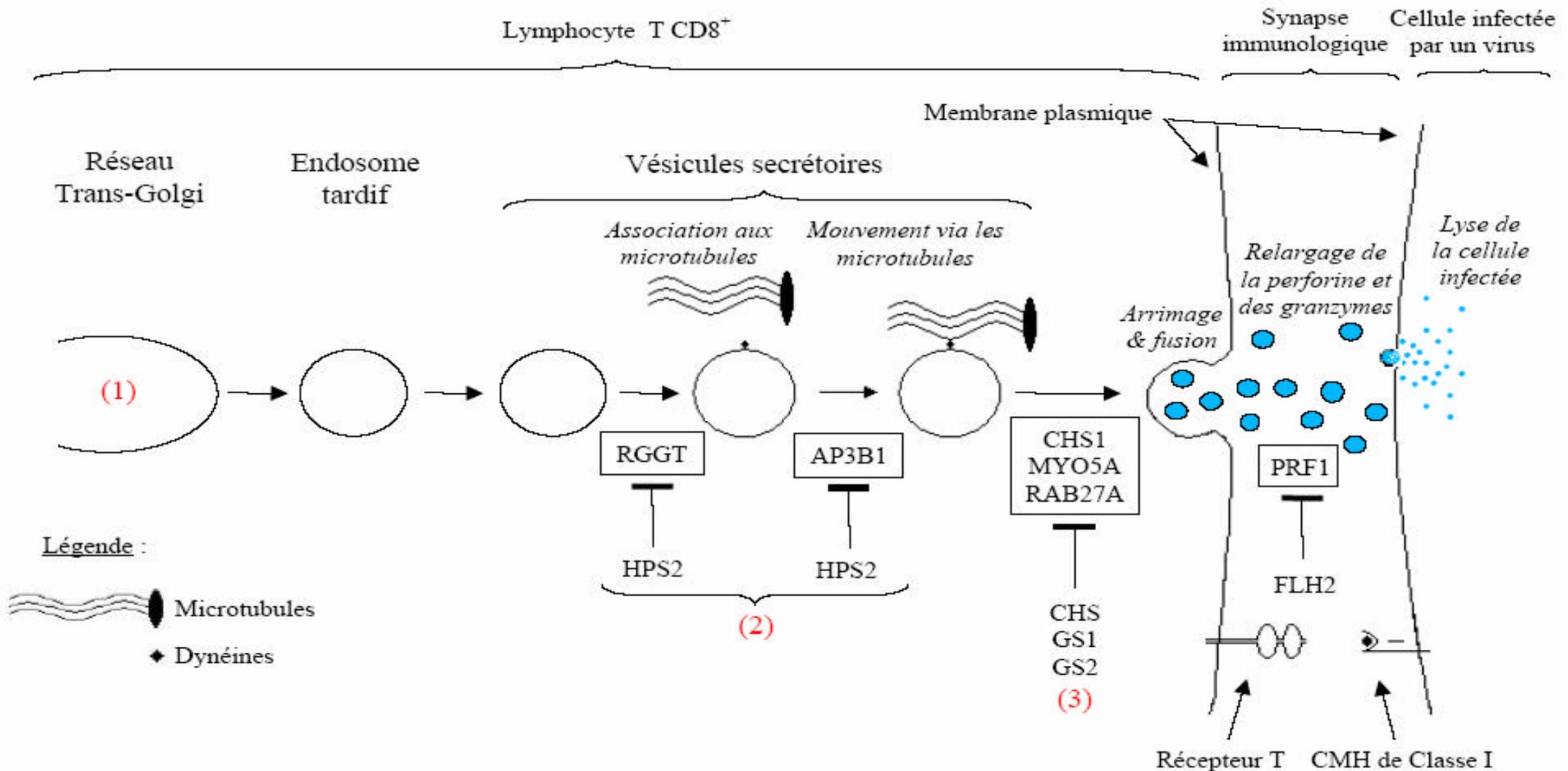
Signes cliniques: immunodéficience

Signes biologiques: pas d'expression de MHC
classe II « syndrome des lymphocytes nus »

Défaut de transcription (déficit en CTAPII, ou de
l'un des facteurs de transcription)

6- Propriétés effectrices

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



6- Propriété effectrices

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

Merci de votre attention

Pour plus d'information, voir chapitre:
**Déficits immunitaires primaires:
les mécanismes moléculaires**

M.-P. Lefranc et G. Lefranc

IMGT Education, <http://imgt.cines.fr>