

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

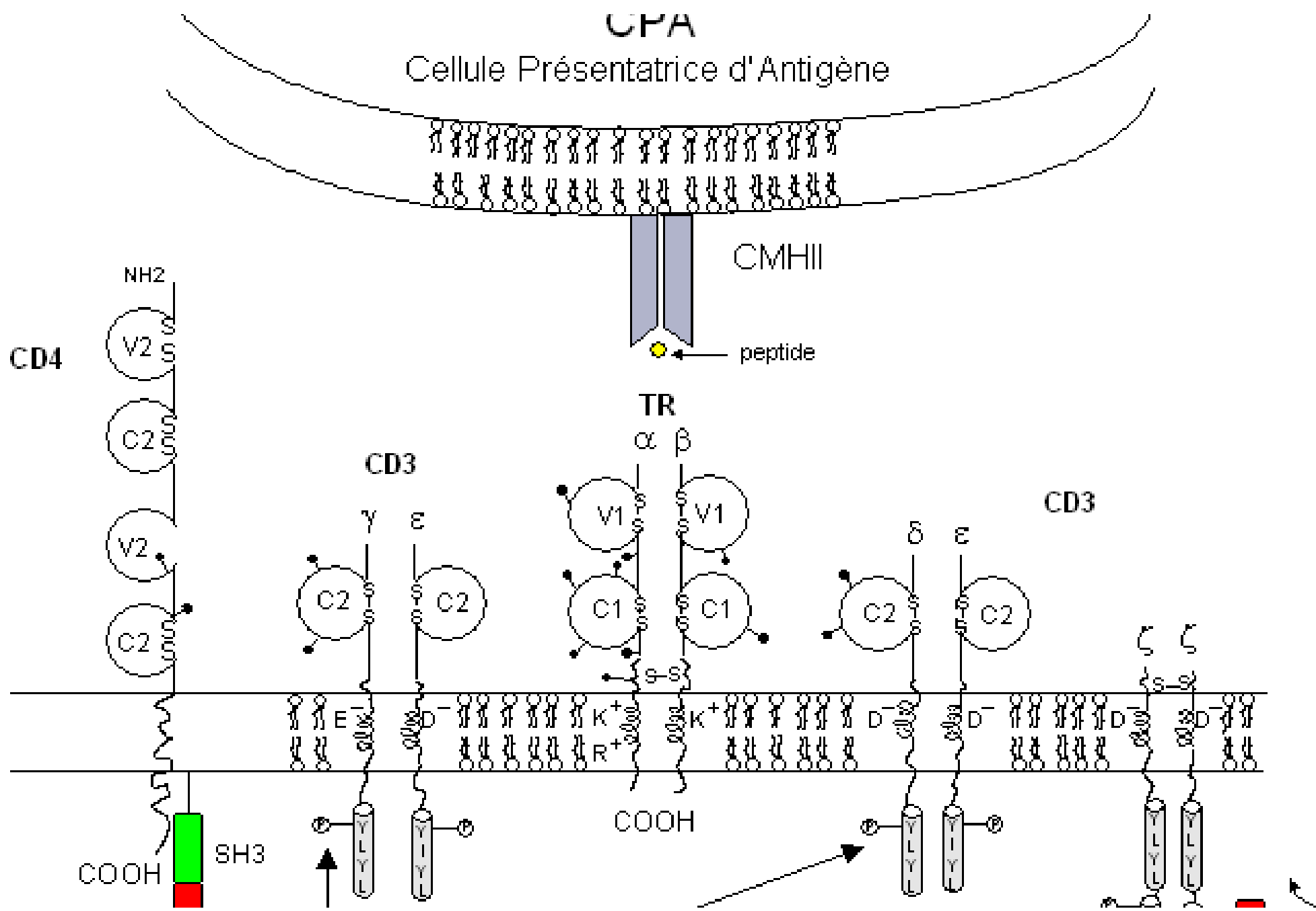
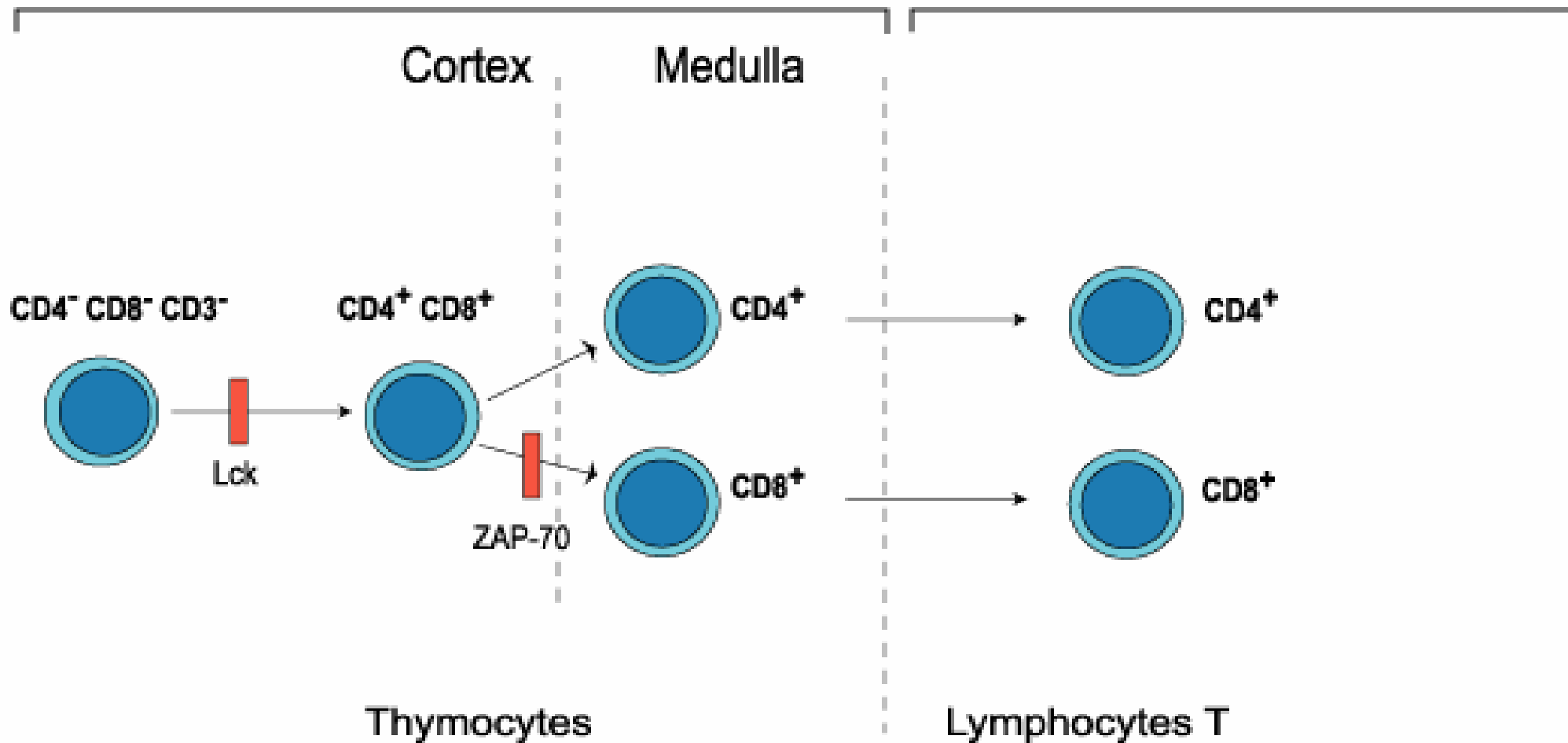


Diagram illustrating the interaction between the TCR-CD3 complex and the Antigen Presenting Cell (CPA) via MHCII. The CPA membrane displays MHCII molecules presenting a peptide. The TCR-CD3 complex is shown with its α and β chains, and associated CD3 and CD4 proteins. The cytoplasmic tails of the TCR and CD3 chains are anchored in the membrane and contain SH3 domains. The CD4 protein is shown with its cytoplasmic tail containing an SH3 domain. The diagram also shows the presence of a peptide in the MHCII binding groove.

Thymus

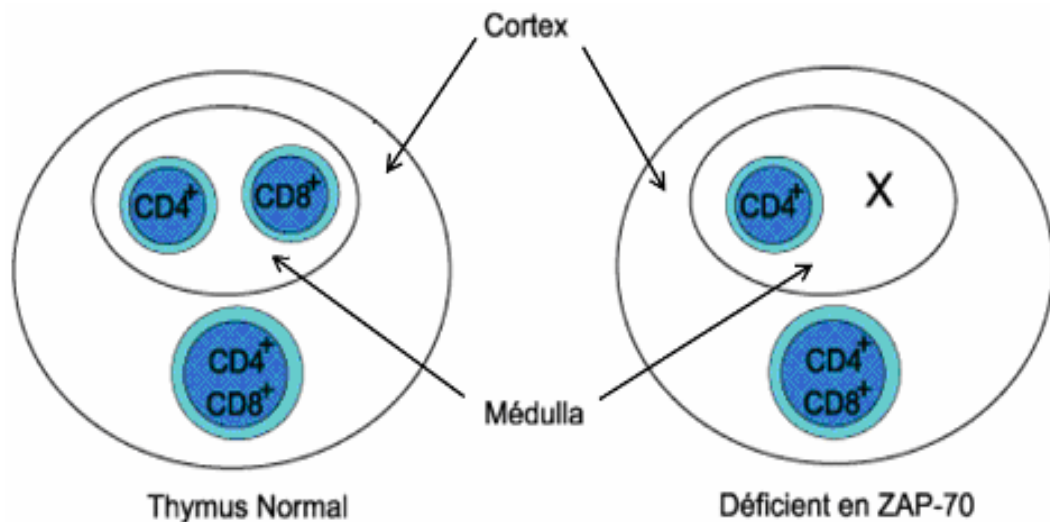
Périphérie



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)

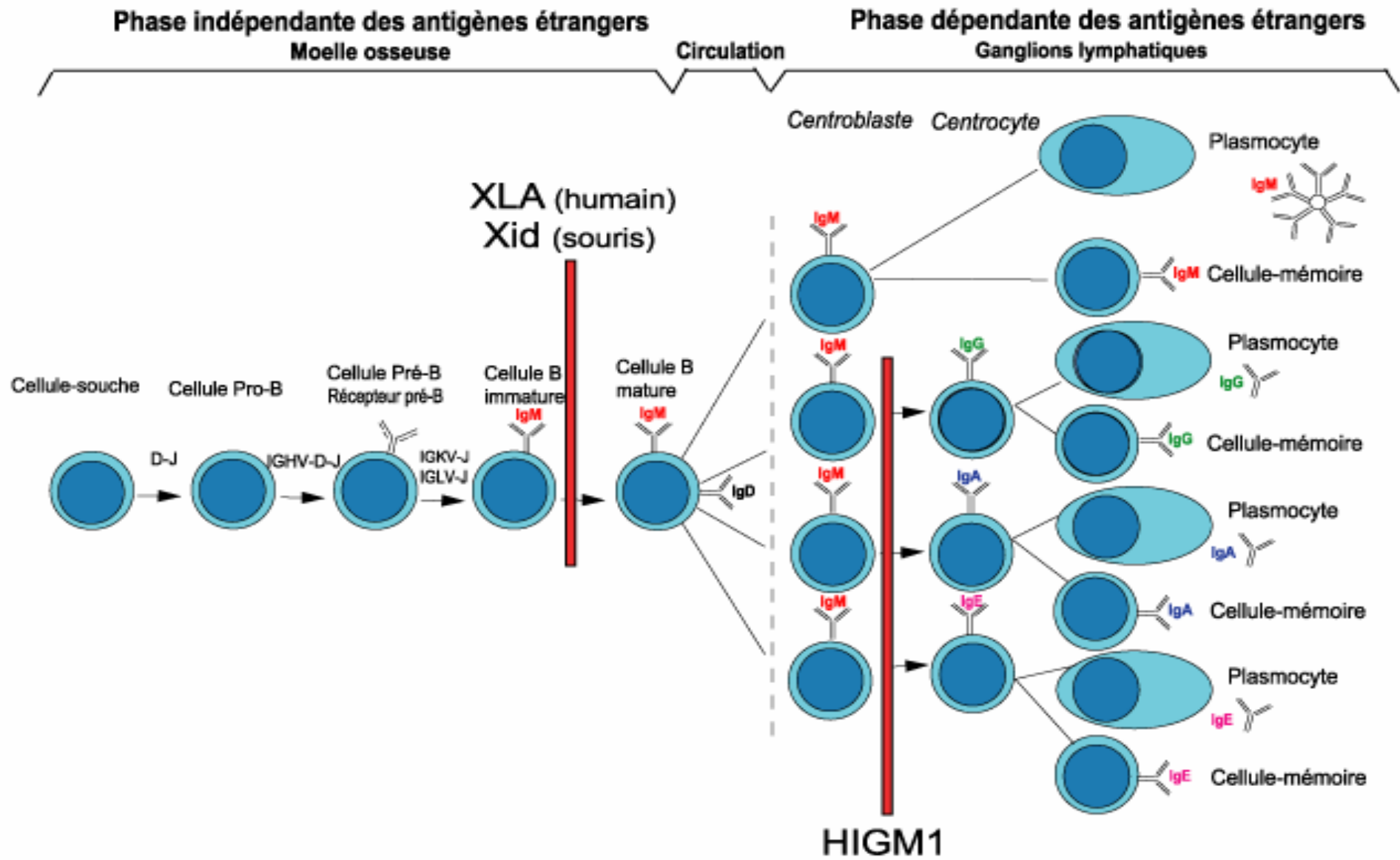
Déficit: XLA

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.

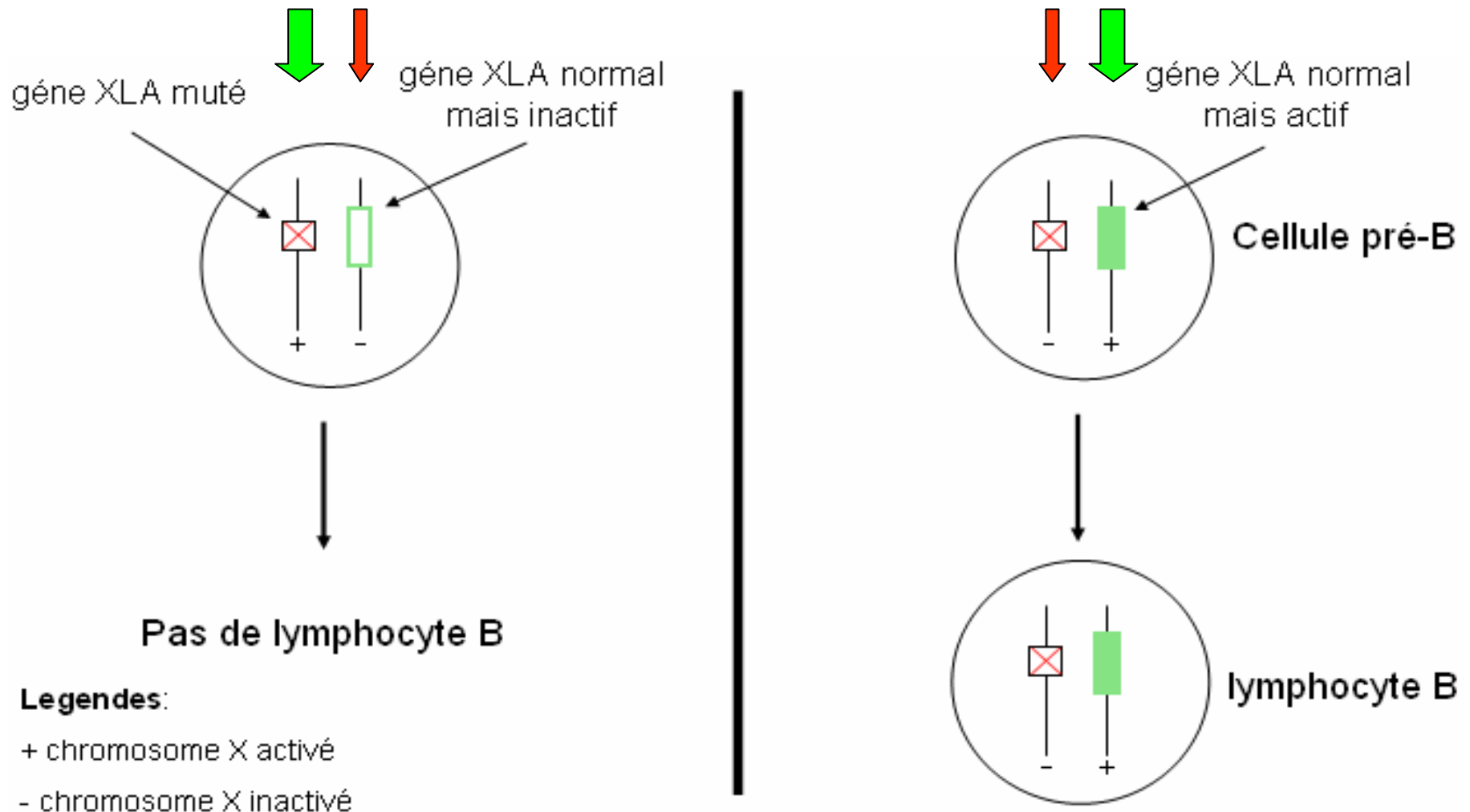


3- Lymphocytes B

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)

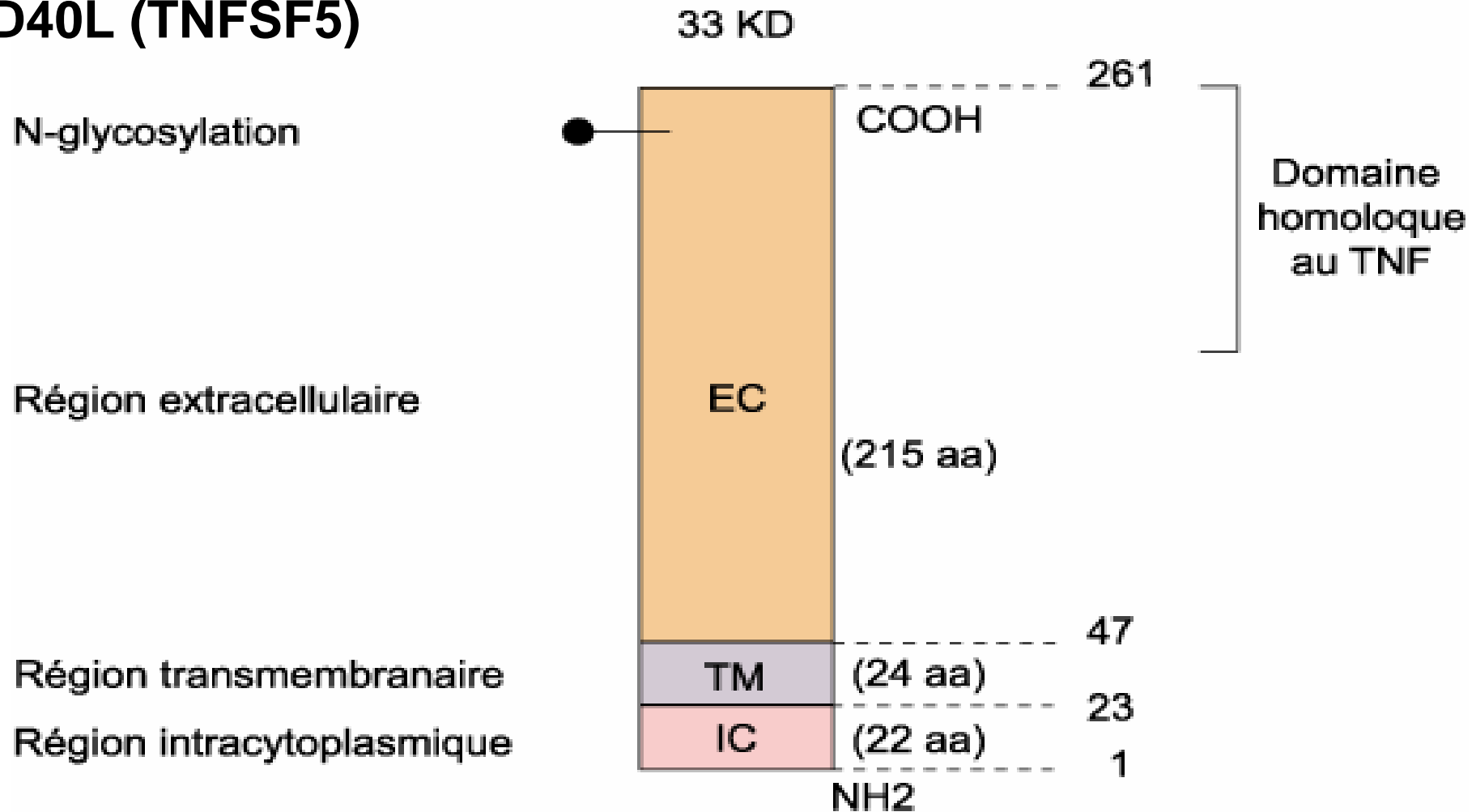
Déficit: HIGM1 (affectent les petits garçons)

1 naissance sur 200.000

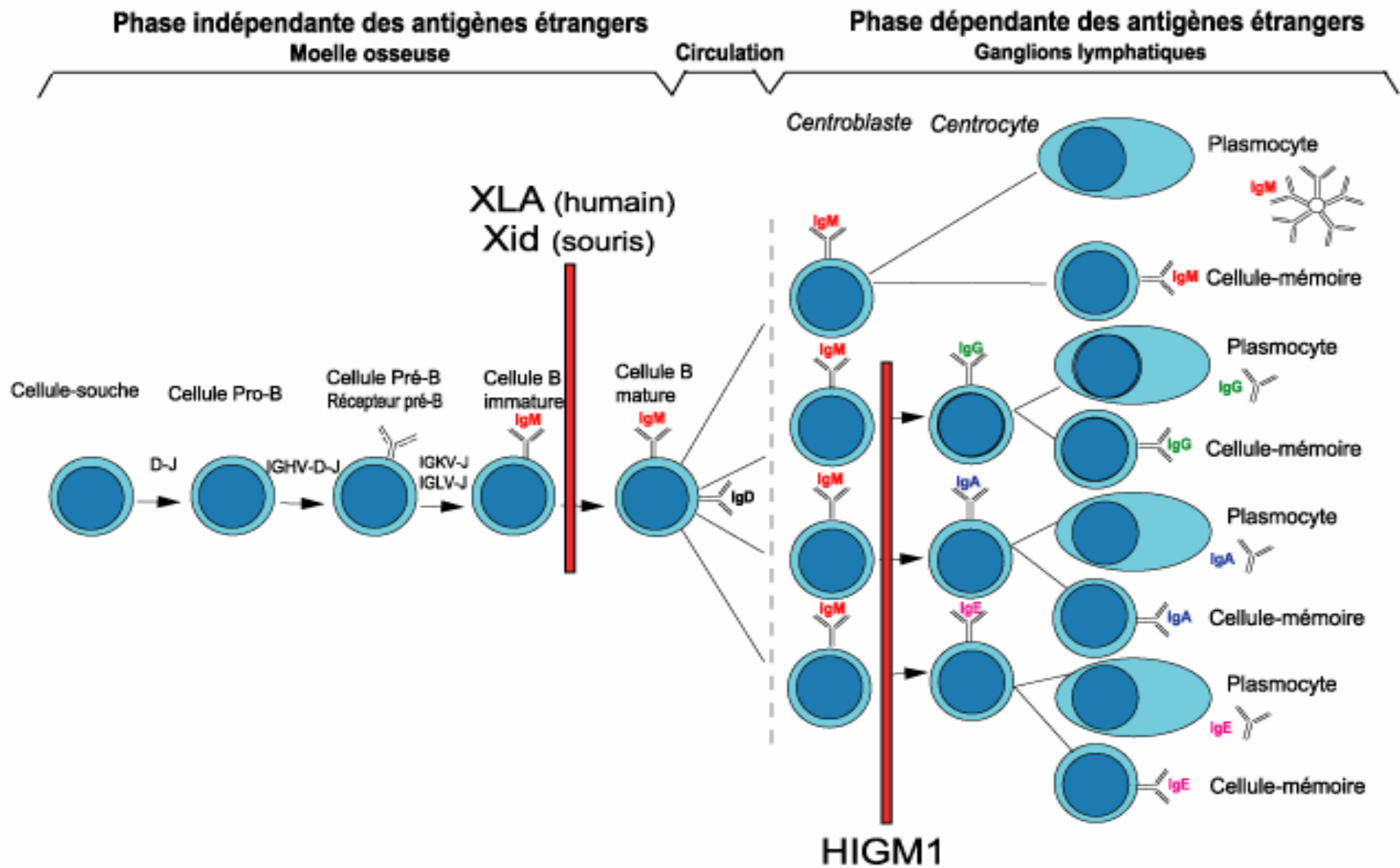
Signes cliniques: infections opportunistes (pneumocystose, cryptosporidiose)

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

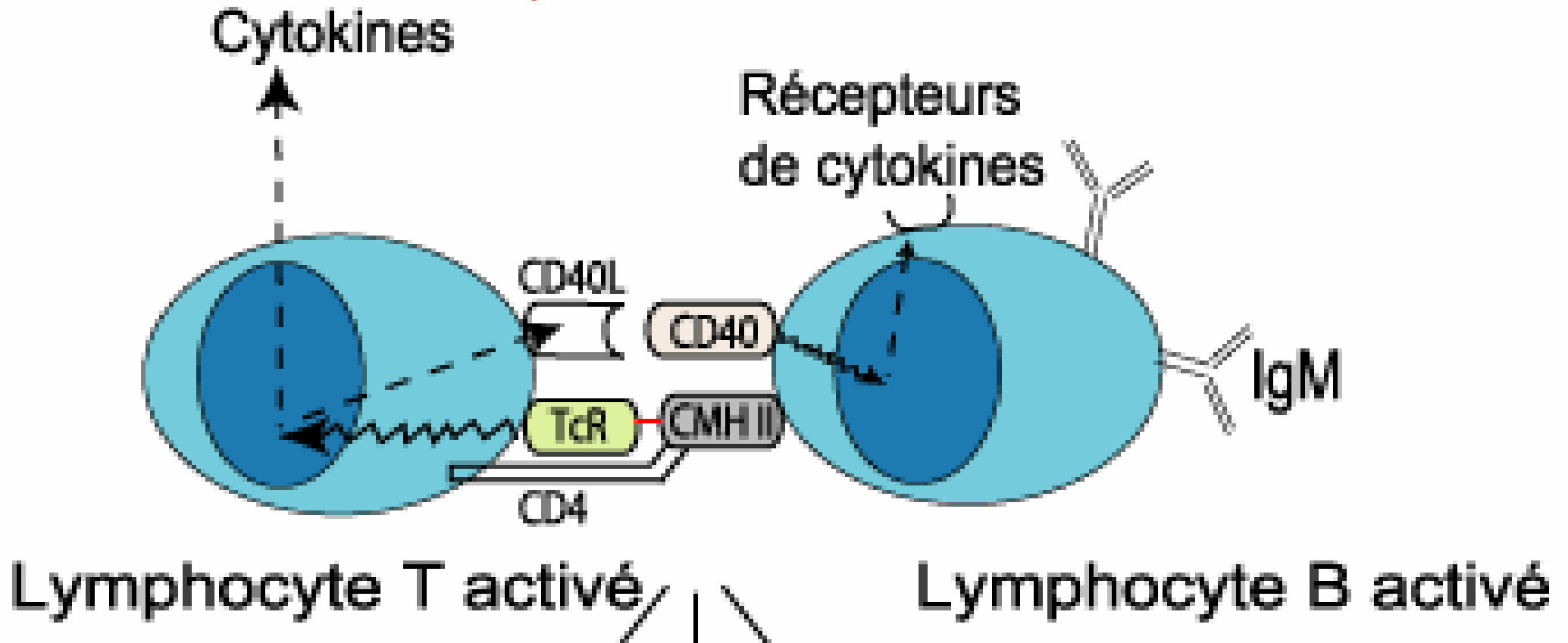
CD40L (TNFSF5)



Protéine membranaire de type II
(NH2 intracytoplasmique)

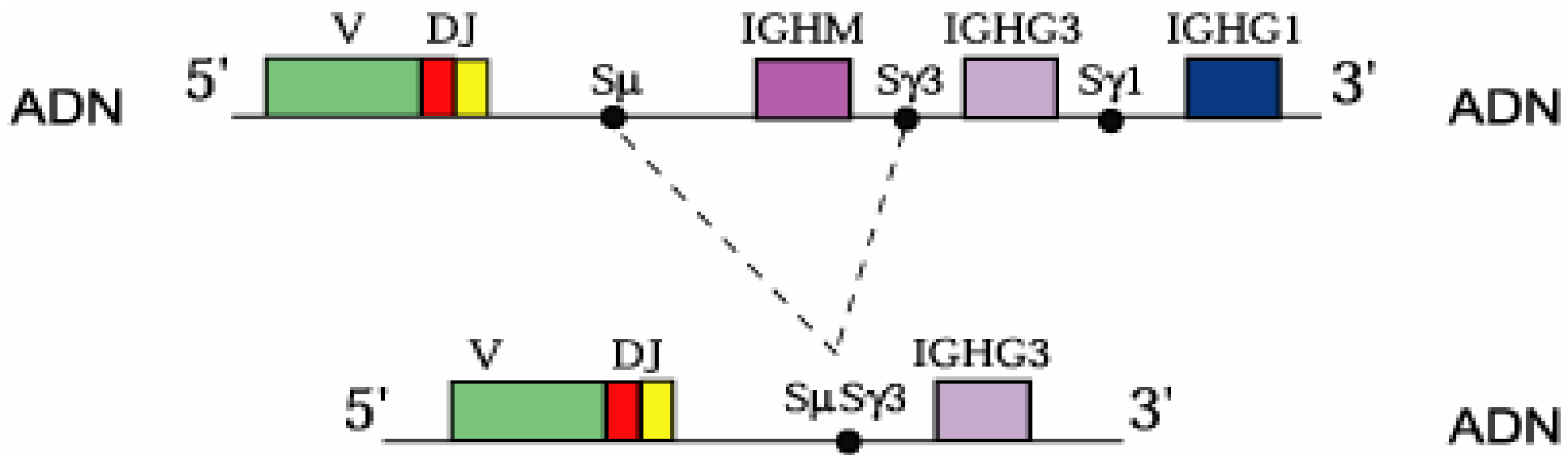


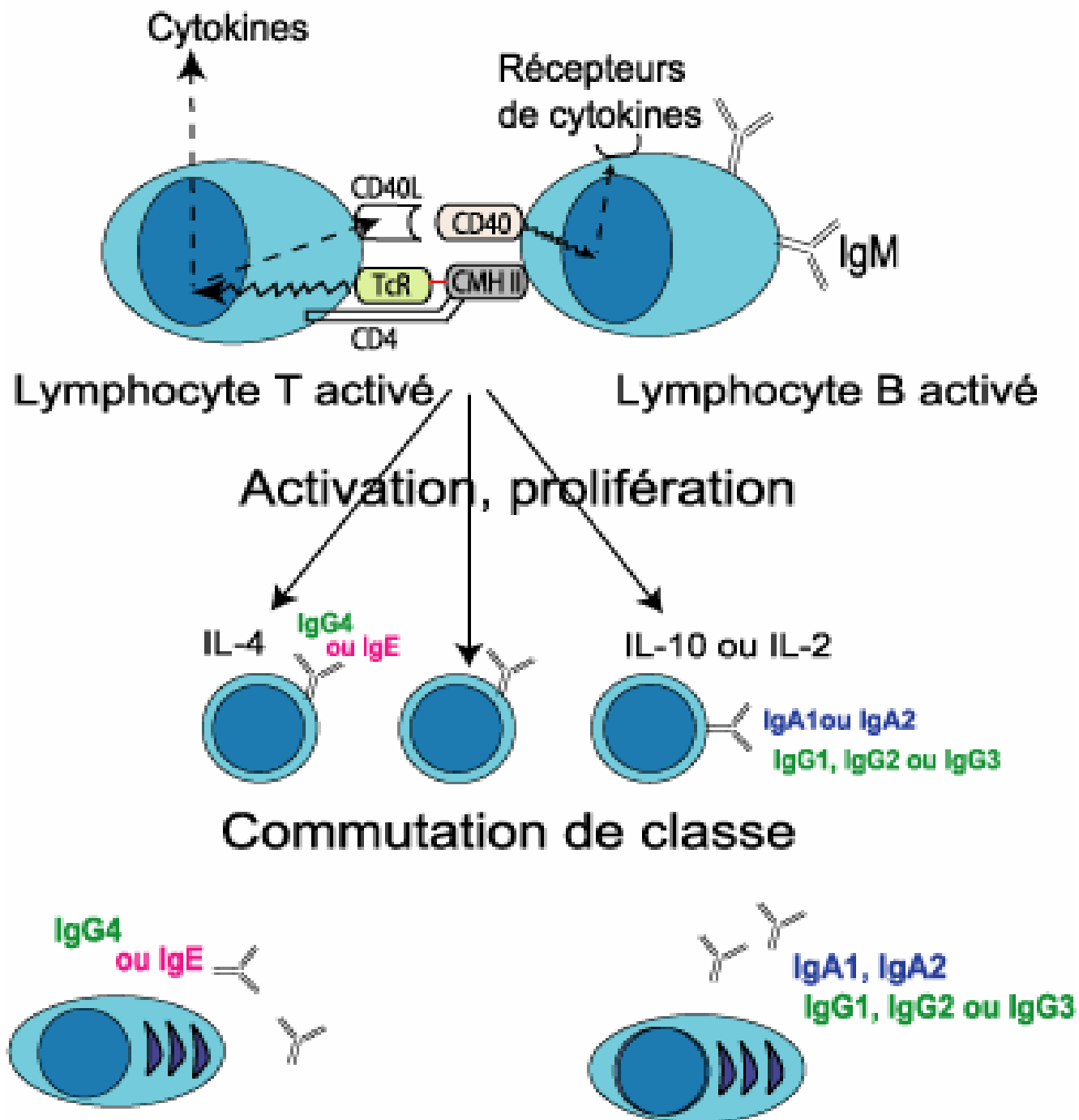
Coopération cellulaire B et T



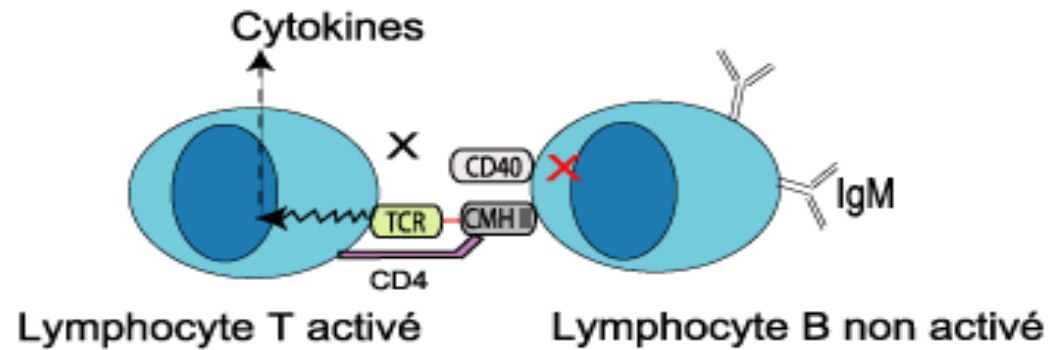
- (1) B reconnaît T (MHCII - CD4)
- (2) T reconnaît B (TR - peptide/MHCII) et devient « T activé »
- (3) « T activé » synthétise CD40L et des cytokines
- (4) B reconnaît « T activé » (CD40- CD40L) et devient « B activé »
- (5) « B activé » synthétise des récepteurs de cytokines, SWITCH

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

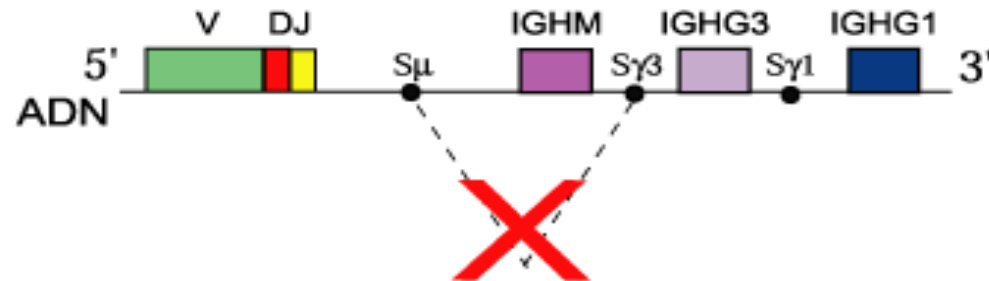




Déficit en CD40: absence de commutation de classe, hyperimmunoglobulinémie à IgM (HIGM1)

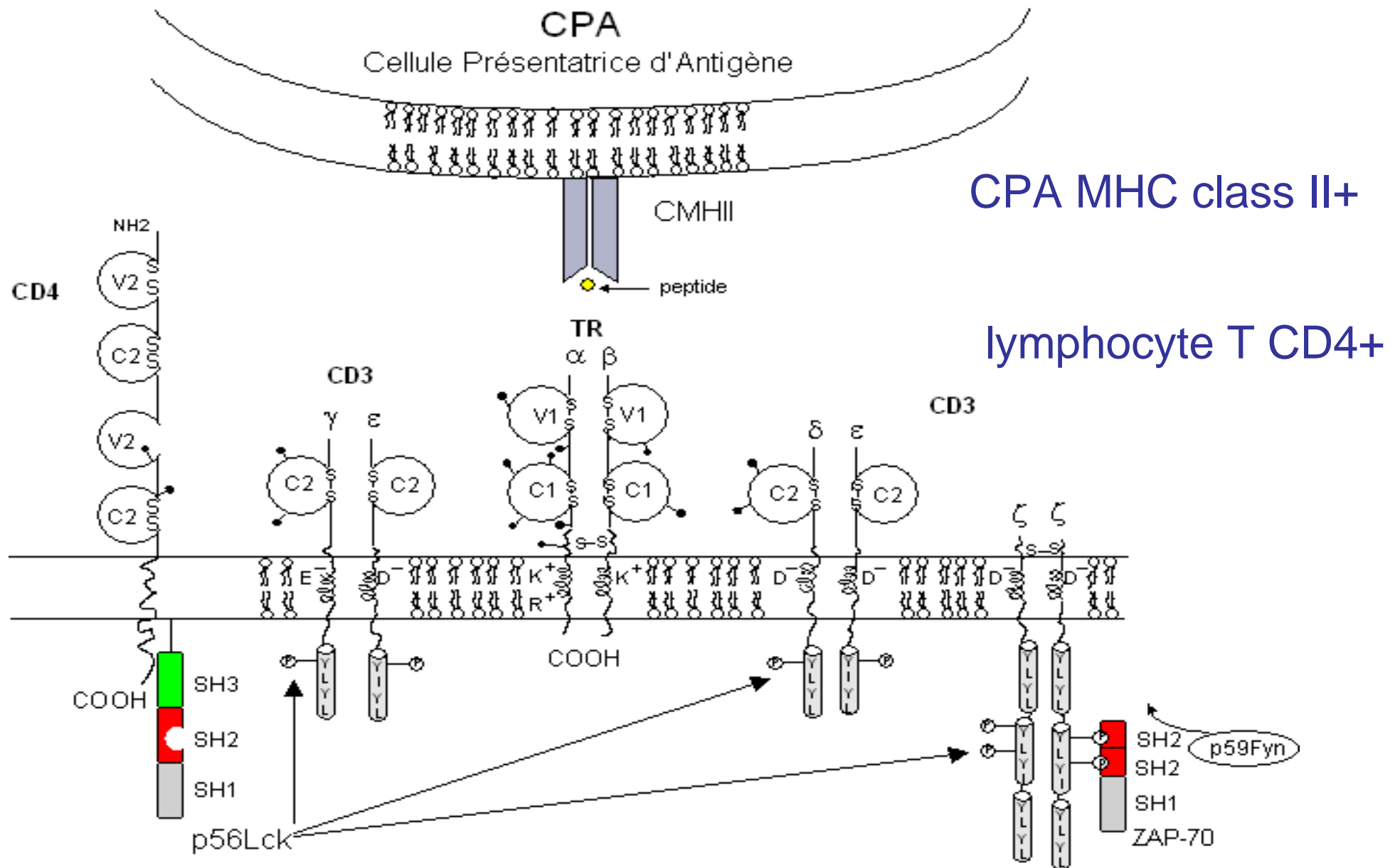


Absence de commutation de classe



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

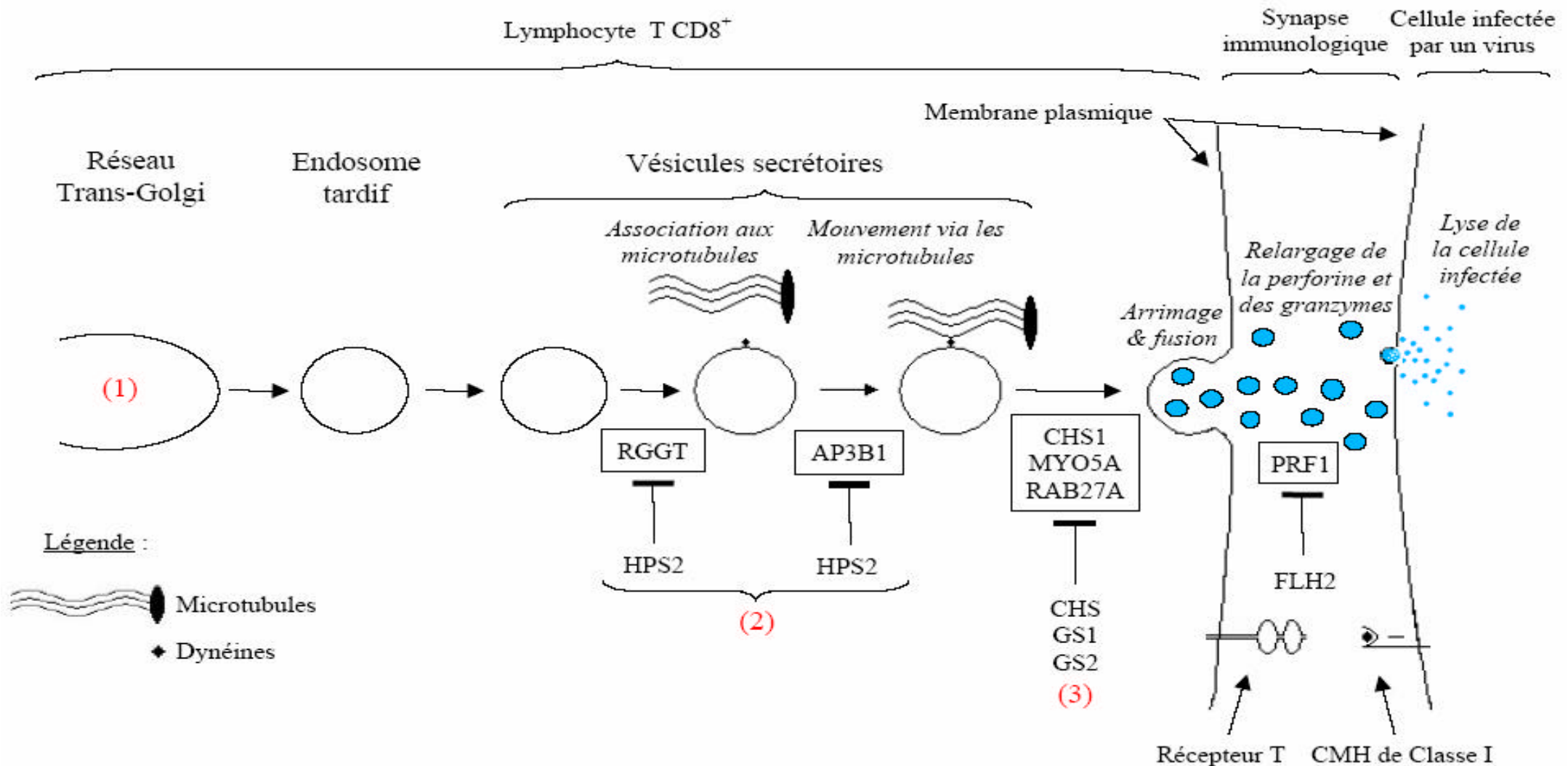
Signes cliniques: immunodéficience

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>