

# Déficits immunitaires congénitaux

**Marie-Paule LEFRANC**

Université Montpellier II, CNRS, IMGT

*Cours du 22 mars 2007*

**Master 1ère année – Immunopathologie (UMBS217)**

Responsables: Professeur Jacques Clot, Université Montpellier I  
et Professeur Gérard Lefranc, Université Montpellier II

Objectifs du cours:

Immunodéficiences (déficits immunitaires)  
héréditaires

# Objectifs du cours:

## 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

# Objectifs du cours:

## 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

# WELCOME ! to the IMGT Home page

THE INTERNATIONAL  
IMMUNOGENETICS  
INFORMATION SYSTEM®



<http://imgt.cines.fr>

**IMGT®, the international ImMunoGeneTics information system®** <http://imgt.cines.fr>, is a high-quality integrated knowledge resource specialized in the immunoglobulins (IG), T cell receptors (TR), major histocompatibility complex (MHC), immunoglobulin superfamily (IgSF), major histocompatibility complex superfamily (MhcSF) and related proteins of the immune system (RPI) of human and other vertebrate species, created in 1989 by Marie-Paule Lefranc ([Université Montpellier II](#), [CNRS](#)). IMGT, a European project since 1992, works in close collaboration with [EBI](#). IMGT consists of [sequence](#) databases (IMGT/LIGM-DB, a comprehensive database of IG and TR from human and other vertebrates, with translation for fully annotated sequences, IMGT/MHC-DB, IMGT/PRIMER-DB), [genome](#) database (IMGT/GENE-DB) and [structure](#) database (IMGT/3Dstructure-DB), **Web resources** (IMGT Marie-Paule page) and **interactive tools**. The IMGT Home page <http://imgt.cines.fr> (Montpellier, France) provides a common access to all Immunogenetics data.

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

[IMGT® Site Map](#)

[Information on IMGT® \(creations and updates, references, FAQ, citing IMGT, funding support...\)](#)



IMGT Livre d'Or

## IMGT databases

- **IMGT/LIGM-DB** (IG and TR from 150 species) (LIGM, Montpellier, France) (**105 188 entries** - 22/03/2007)
- **IMGT/MHC-DB** (IMGT/MHC-HLA, -NHP, -DLA, -FLA) (ANRI, BPRC, hosted at EBI)
- **IMGT/PRIMER-DB** (IG and TR from 11 species) (LIGM, Montpellier, France) (**1 864 entries** - 22/03/2007)
- **IMGT/GENE-DB** (IG and TR genes from human and mouse) (LIGM, Montpellier, France) (**1 512 genes, 2 461 alleles** - 22/03/2007)
- **IMGT/3Dstructure-DB** (IG and TR, MHC and RPI gene and allele identification and IMGT Colliers de Perles) (**1 221 entries** - 19/01/2007)

## IMGT Web resources

- **IMGT Répertoire** (IG and TR, MHC and RPI)
- **IMGT Index** (FactsBook)
- **IMGT Scientific chart** (Sequence description, Numbering, Nomenclature, Representation rules)
- **IMGT Bloc-notes** (Interesting links, PubMed, Meeting announcements, Postdoctoral positions and jobs **NEW!**, Messages, Search engines...)
- **IMGT Education** (IMGT Lexique, Aide-mémoire, Tutorials, Questions and answers, Enseignements...)
- **IMGT Medical page**, **IMGT Veterinary page**, **IMGT Biotechnology page**
- **IMGT Posters and diaporama**
- **The IMGT Immunoinformatics page**

## IMGT databases

**IMGT/LIGM-DB** (IG and TR from 150 species) (LIGM, Montpellier, France) (**105 188 entries** - 22/03/2007)

**IMGT/MHC-DB** (IMGT/MHC-HLA, -NHP, -DLA, -FLA) (ANRI, BPRC, hosted at EBI)

**IMGT/PRIMER-DB** (IG and TR from 11 species) (LIGM, Montpellier, France) (**1 864 entries** - 22/03/2007)

**IMGT/GENE-DB** (IG and TR genes from human and mouse) (LIGM, Montpellier, France) (**1 512 genes, 2 461 alleles** - 22/03/2007)

**IMGT/3Dstructure-DB** (IG and TR, MHC and RPI gene and allele identification and IMGT Colliers de Perles) (**1 221 entries** - 19/01/2007)

## IMGT tools

**IMGT/V-QUEST** (sequence alignment software for IG, TR and HLA)

**IMGT/JunctionAnalysis** (for human and mouse IG and TR)

**IMGT/Allele-Align**

**IMGT/PhyloGene**

**IMGT/DomainDisplay** (Amino acid sequences)

**IMGT/LocusView, IMGT/GeneView, IMGT/GeneSearch, IMGT/CloneSearch** (for human IGH, IGL, IGK, TRAJTRD, TRB, TRG, mouse TRAJTRD and human MHC)

**IMGT/GeneInfo** (TIMC and ICH, Grenoble; LIGM, Montpellier)

**IMGT/GeneFrequency**

**IMGT/DomainGapAlign**

**IMGT/Collier-de-Perles**

**IMGT/DomainSuperimpose**

**IMGT/StructuralQuery**

## IMGT Web resources

• **IMGT Repertoire** (IG and TR, MHC and RPI)

• **IMGT Index** (FactsBook)

• **IMGT Scientific chart** (Sequence description, Numbering, Nomenclature, Representation rules)

• **IMGT Bloc-notes** (Interesting links, PubMed, Meeting announcements, Postdoctoral positions and jobs **NEW!**, Messages, Search engines...)

• **IMGT Education** (IMGT Lexique, Aide-mémoire, Tutorials, Questions and answers, Enseignements...)

• IMGT Medical page, IMGT Veterinary page, IMGT Biotechnology page

• IMGT Posters and diaporama

• **The IMGT Immunoinformatics page**

## IMGT other accesses

• IMGT Other accesses (SRS, FTP...)

• Compare your sequence against IMGT (BLAST, FASTA)

• IMGT/LIGM-DB Sequence submission

• IMGT flat file release information

Search

Google



WWW



IMGT domain



**1 - Lymphocytes T**

# 1 - Lymphocytes T

**Protéine:** Adénosine désaminase (ADA)

**Gène:** ADA (20q13)



# OMIM

Online Mendelian Inheritance in Man



Johns Hopkins University

My NCBI

[\[Sign In\]](#) [\[Register\]](#)

All Databases PubMed Nucleotide Protein Genome Structure PMC Taxonomy OMIM

Search OMIM for ADA Go Clear Save Search

Limits Preview/index History Clipboard Details

Display Titles Show 20 Send to

All: 41 OMIM dbSNP: 5 OMIM UniSTS: 7

Items 1 - 20 of 41

Page 1 of 3 Next

1: [#102700](#) GeneTests, Links

SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY, AUTOSOMAL RECESSIVE, T CELL-NEGATIVE, B CELL-NEGATIVE, NK CELL-NEGATIVE, DUE TO ADENOSINE DEAMINASE DEFICIENCY

SCID DUE TO ADA DEFICIENCY, DELAYED ONSET, INCLUDED

Gene map locus [20q13.11](#)

2: [\\*608958](#) GeneTests, Links

ADENOSINE DEAMINASE; ADA

Gene map locus [20q13.11](#)

Entrez

OMIM

[Search OMIM](#)

[Search Gene Map](#)

[Search Morbid Map](#)

Help

[OMIM Help](#)

[How to Link](#)

FAQ

[Numbering System](#)

[Symbols](#)

[How to Print](#)

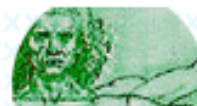
[Citing OMIM](#)

[Download](#)



# OMIM

Online Mendelian Inheritance in Man



Johns Hopkins University

My NCBI

[\[Sign In\]](#) [\[Register\]](#)

All Databases PubMed Nucleotide Protein Genome Structure PMC Taxonomy OMIM

Search **OMIM** for **ADA**   [Save Search](#)

Display **Titles** Show **20** Send to

**All: 41**

Items 1 - 20 of 41

Page  of 3 [Next](#)

**1:** [#102700](#) [GeneTests](#), [Links](#)

SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY, AUTOSOMAL RECESSIVE, T CELL-NEGATIVE, B CELL-NEGATIVE, NK CELL-NEGATIVE, DUE TO ADENOSINE DEAMINASE DEFICIENCY

SCID DUE TO ADA DEFICIENCY, DELAYED ONSET, INCLUDED

Gene map locus [20q13.11](#)

**2:** [\\*608958](#) [GeneTests](#), [Links](#)

ADENOSINE DEAMINASE; ADA

Gene map locus [20q13.11](#)

Entrez

OMIM

[Search OMIM](#)

[Search Gene Map](#)

[Search Morbid Map](#)

Help

[OMIM Help](#)

[How to Link](#)

FAQ

[Numbering System](#)

[Symbols](#)

[How to Print](#)

[Citing OMIM](#)

[Download](#)

# 1 - Lymphocytes T

**Protéine:** Adénosine désaminase (ADA)

**Gène:** ADA (20q13)

**Déficit:** alymphocytose, lymphopénie

- Premier déficit immunitaire caractérisé au niveau moléculaire

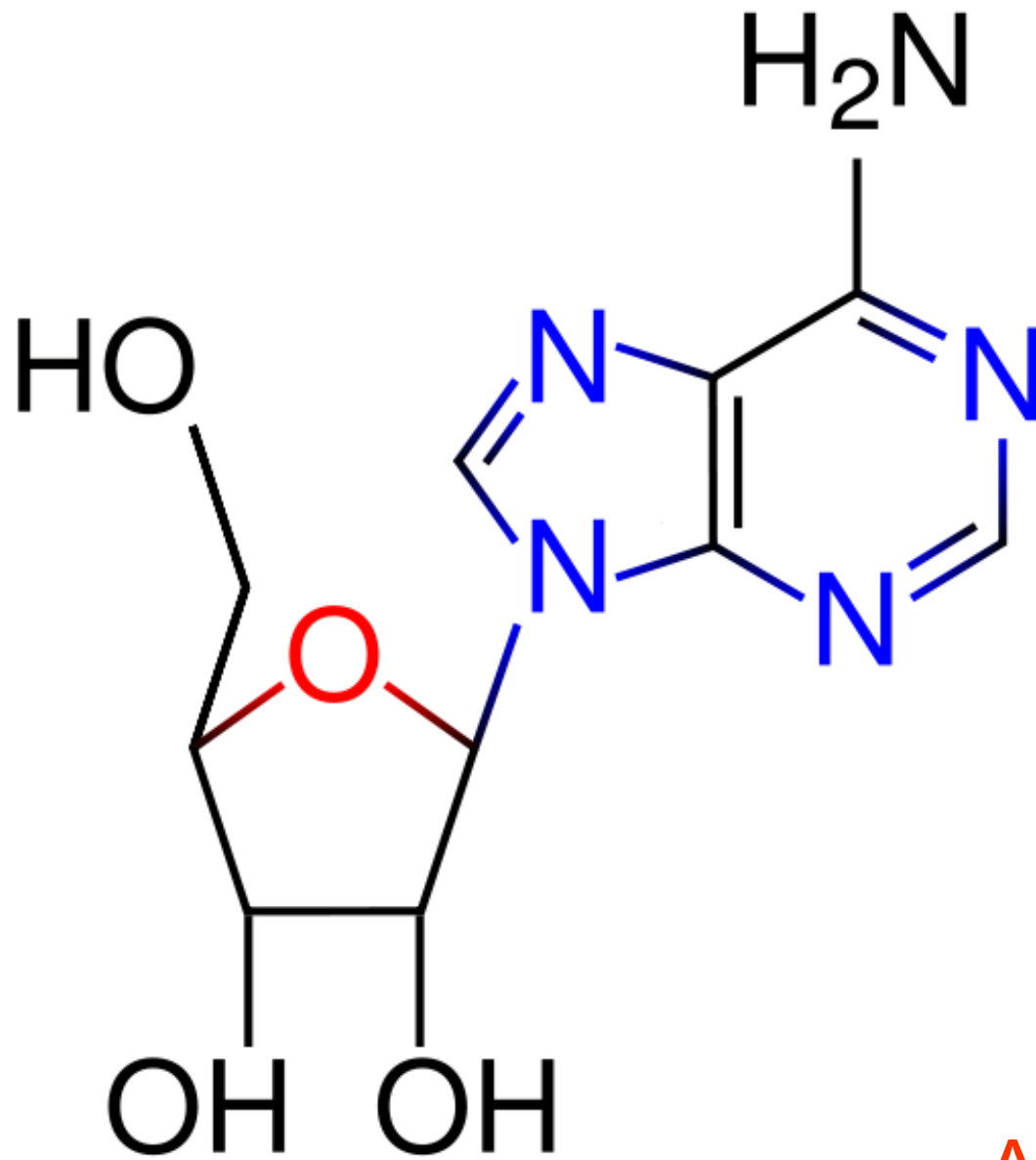
# 1 - Lymphocytes T

Protéine: Adénosine désaminase (ADA)

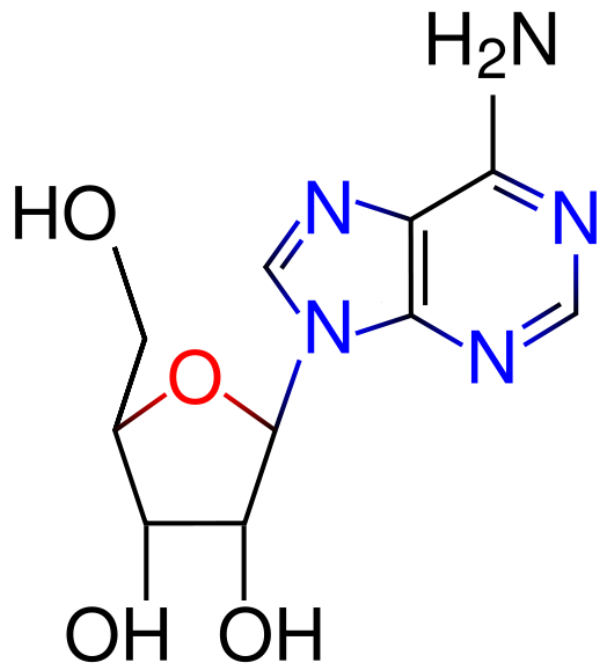
Gène: ADA (20q13)



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



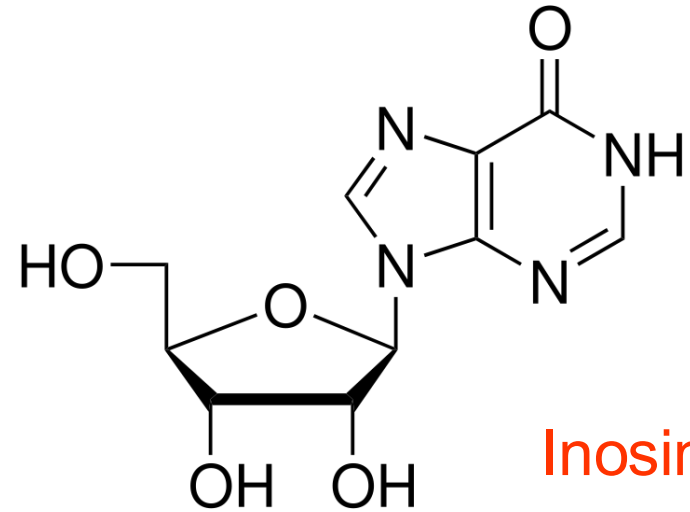
Adénosine



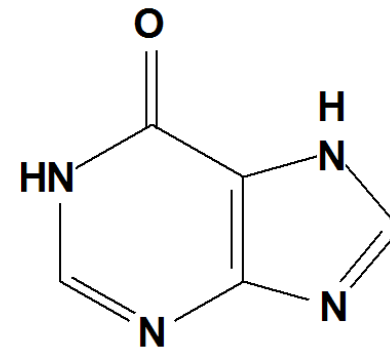
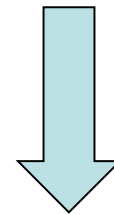
Adénosine



ADA



Inosine



Hypoxanthine



# 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

Immunodéficience des lymphocytes T et NK

Découverte en 1994 de patients dépourvus de ZAP70

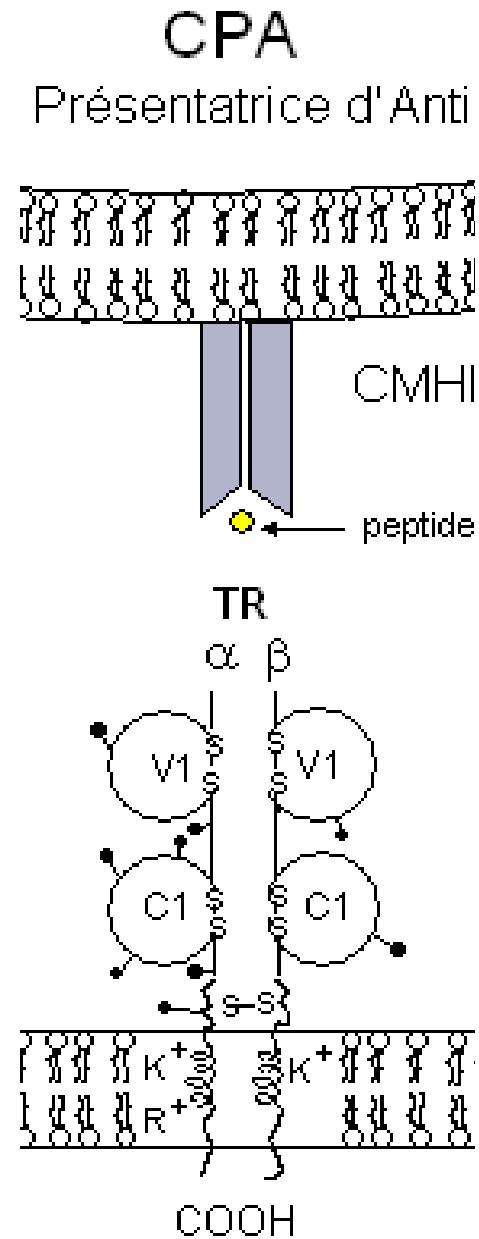
CMH II

peptide

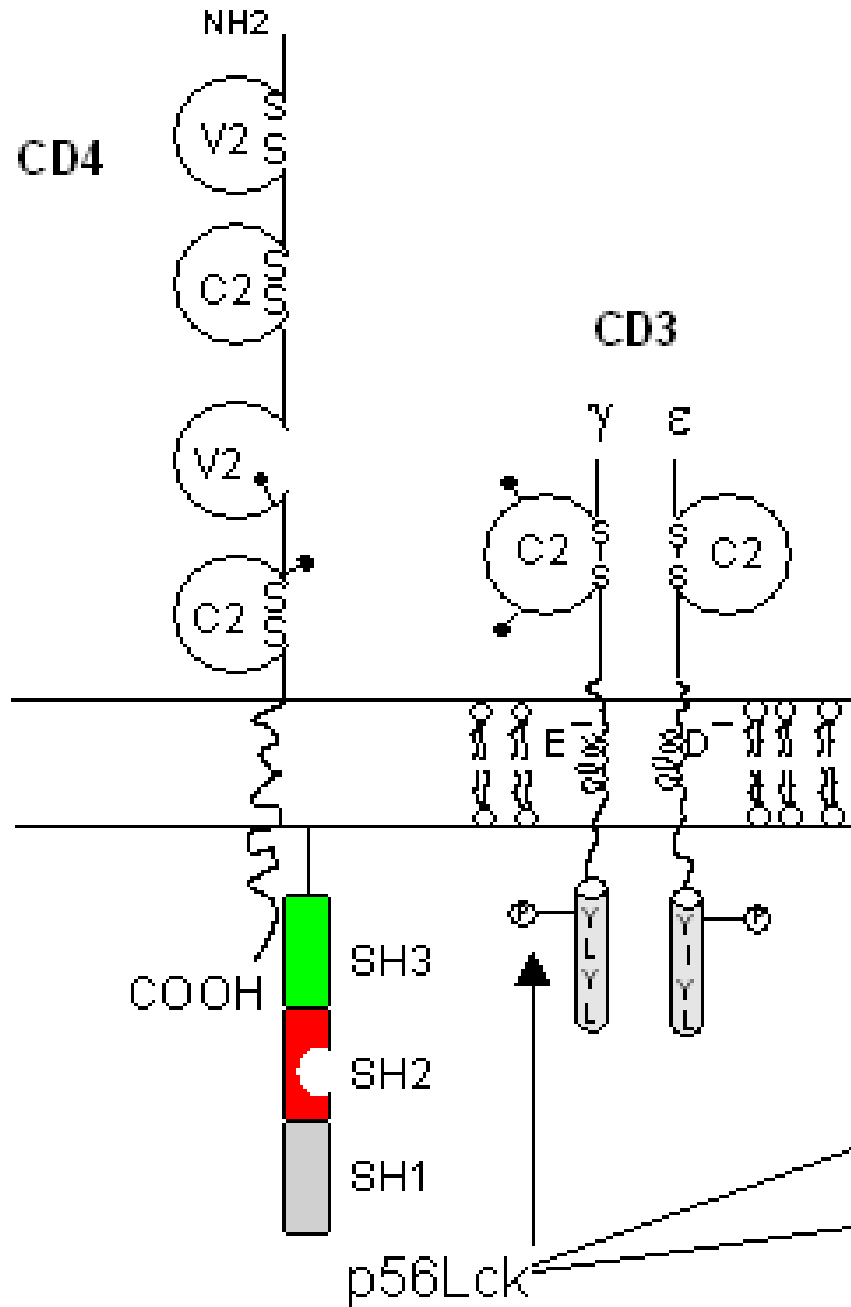
TR

T cell receptor

Récepteur T



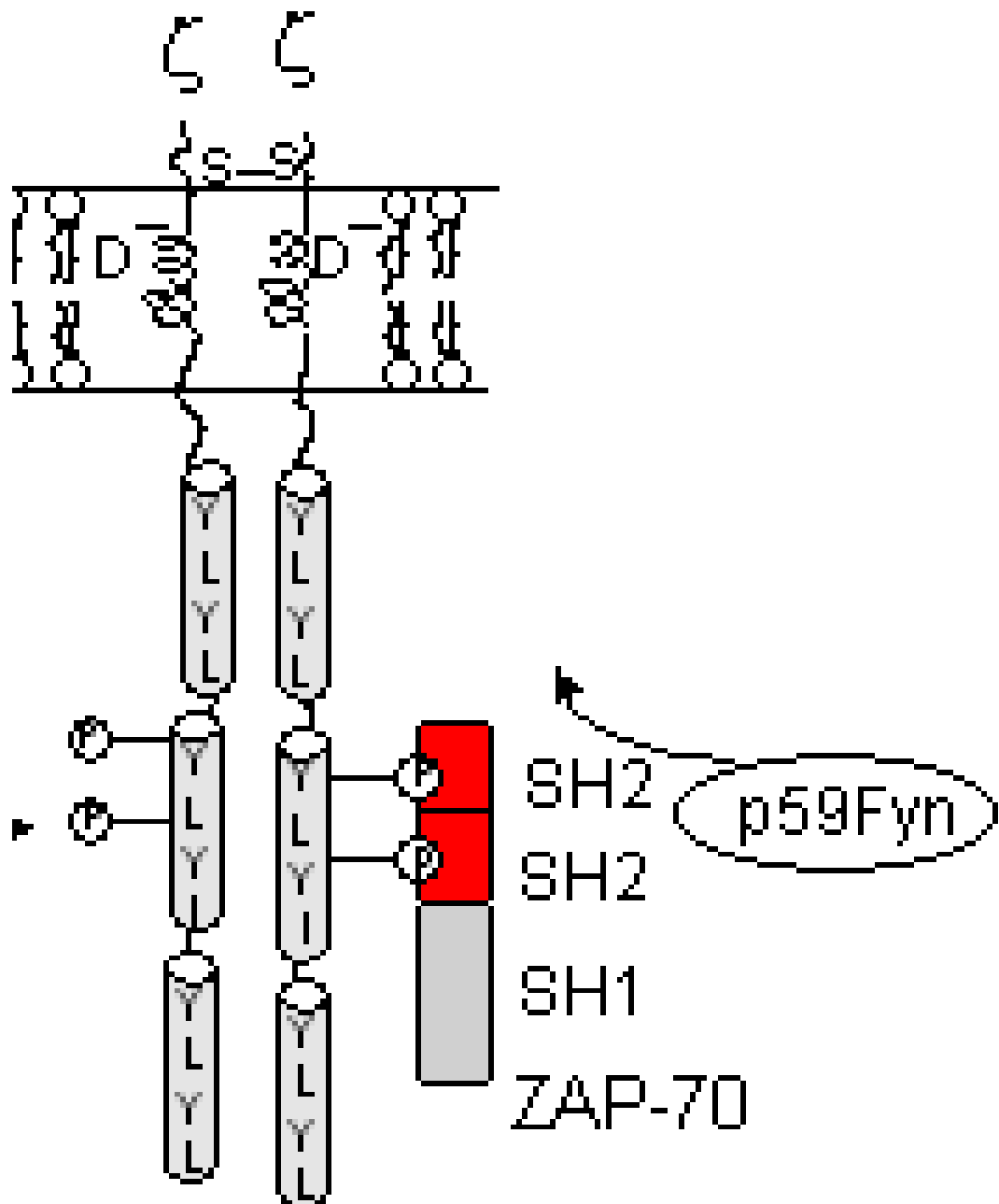
CD4



CD3

CD3Z

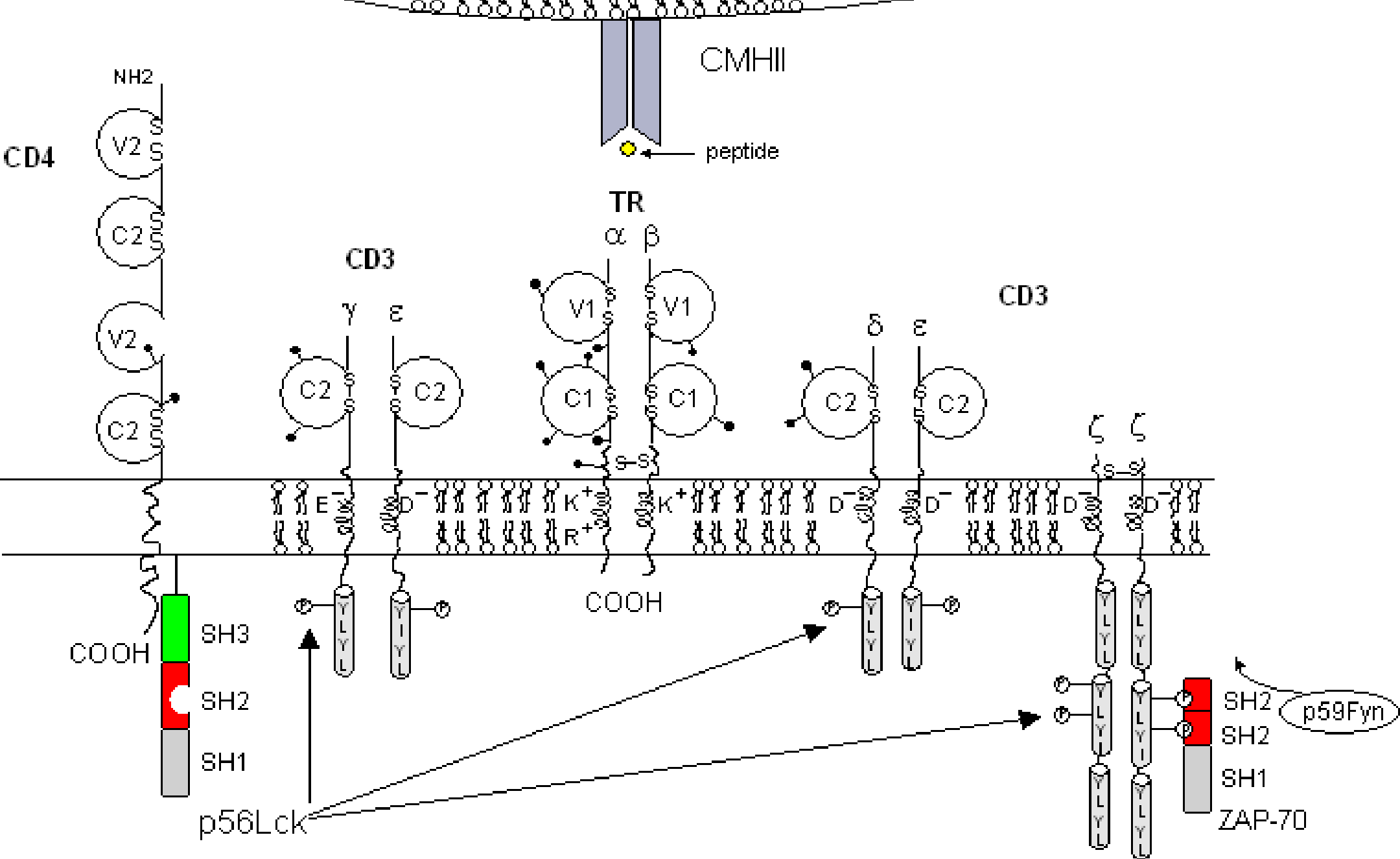
Motifs ITAM



ZAP70

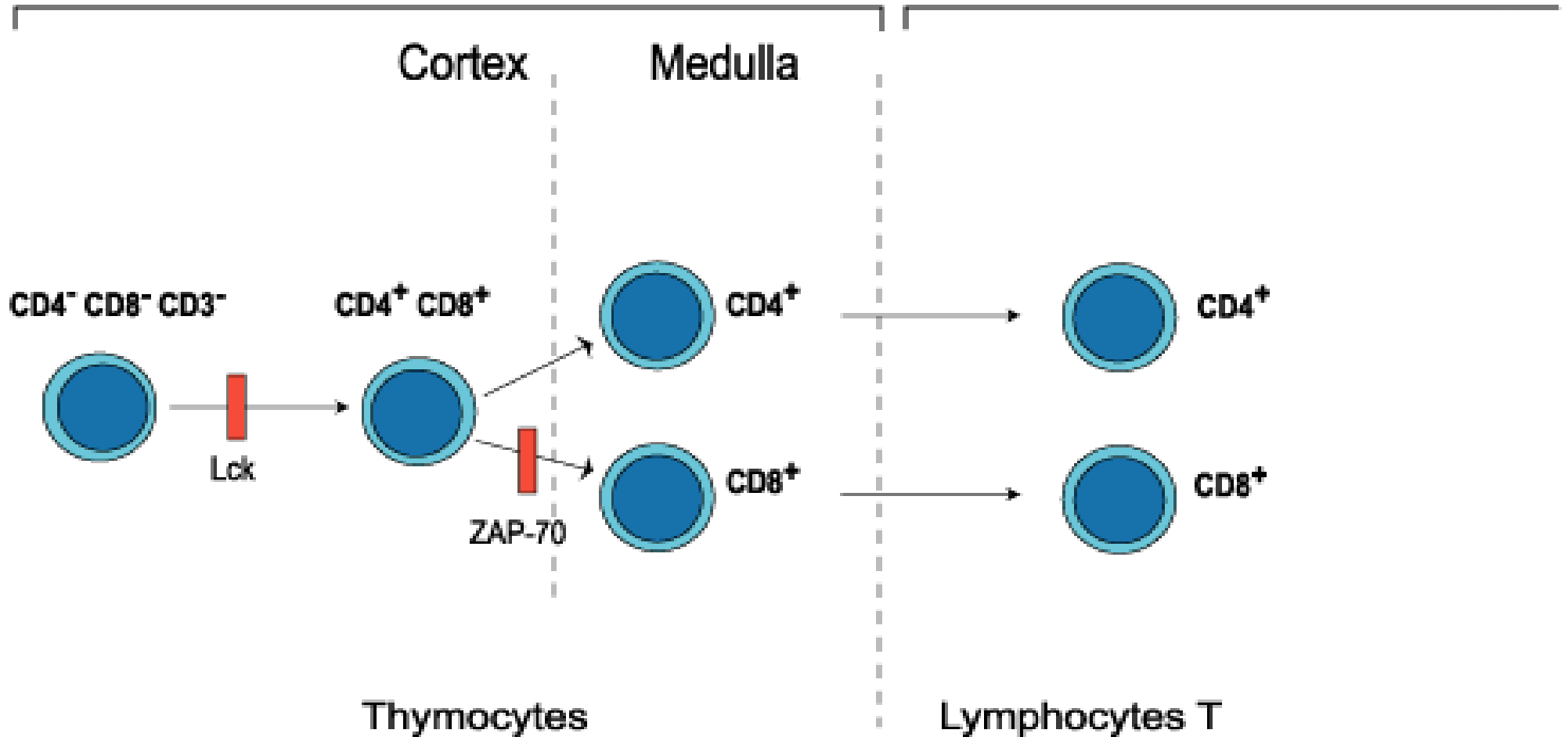
SH2  
SH2  
SH1  
ZAP-70

p59Fyn



# Thymus

# Périphérie

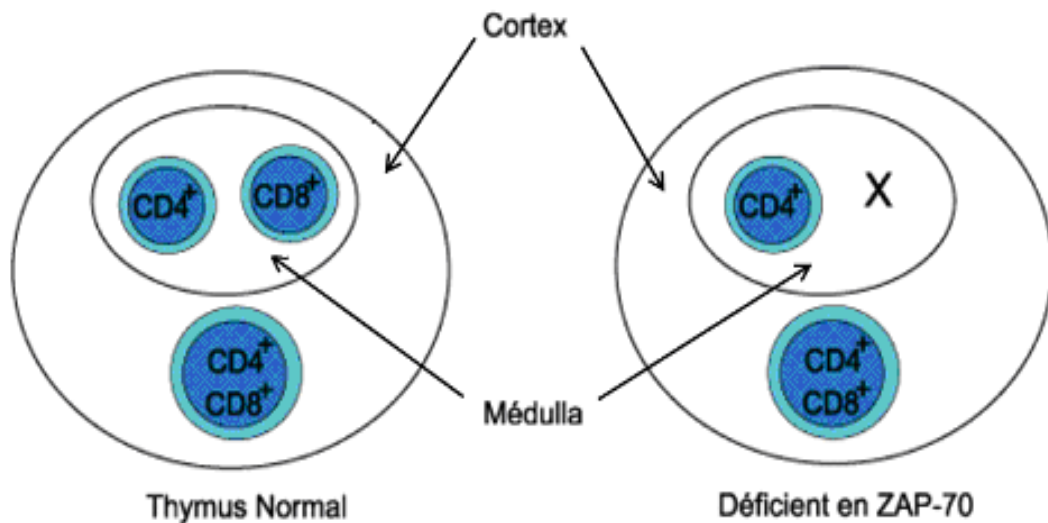




## 2- Lymphocytes T et Natural killers (NK)

Déficit en ZAP70: Défaut en lymphocytes T

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



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

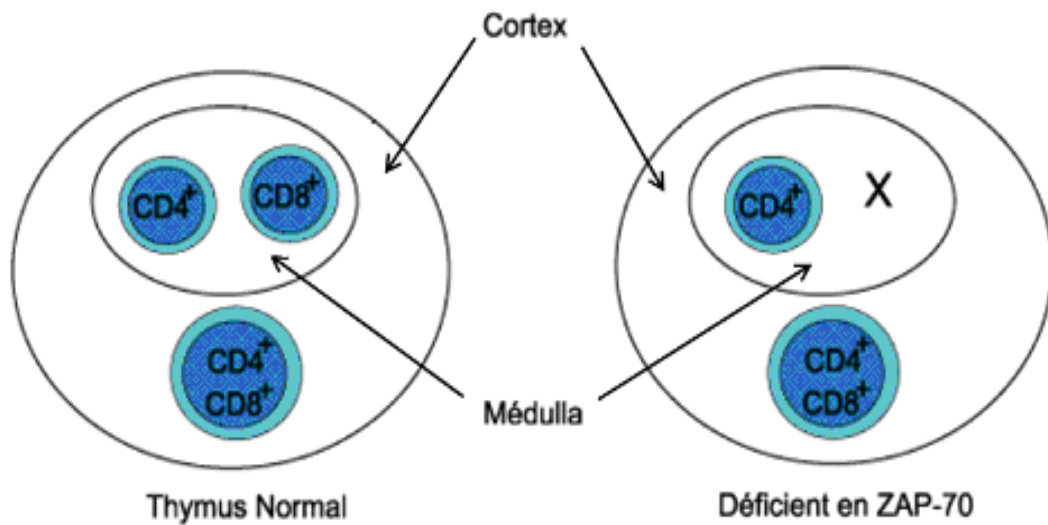
*mais aussi:*

- Défaut dans la **signalisation** des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> matures

## 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.

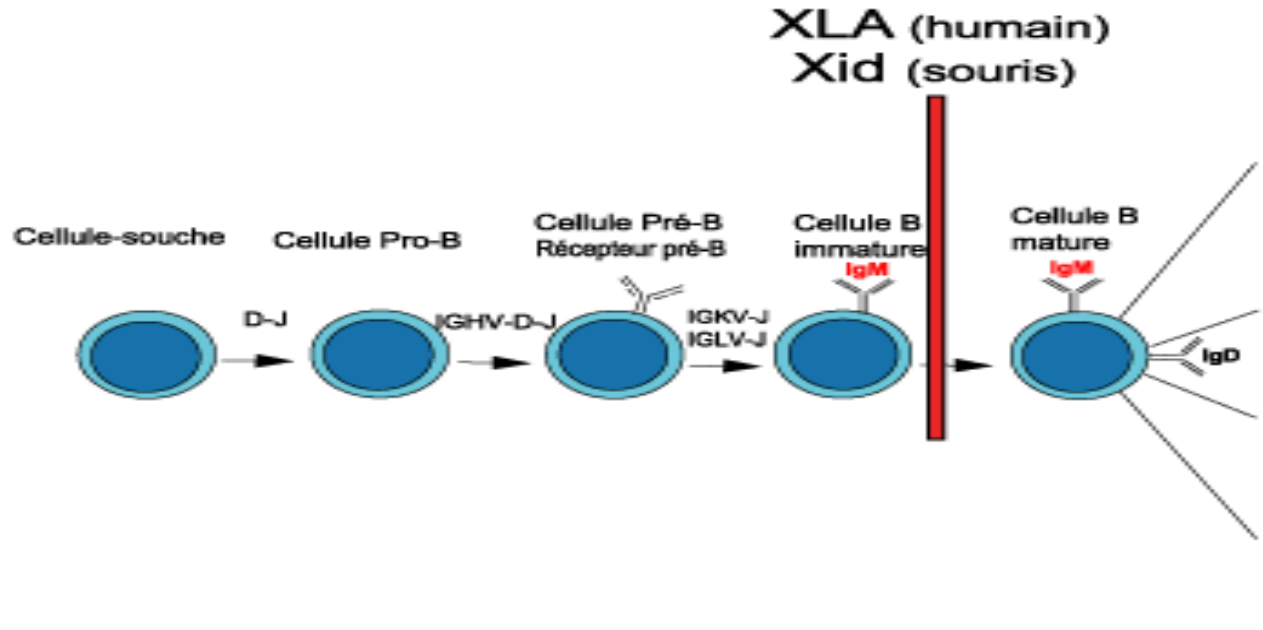
Le nombre de pré-B dans la moelle osseuse est normale.

Les lymphocytes T ne sont pas affectés.

# Phase indépendante des antigènes étrangers

Moelle osseuse

Circulation



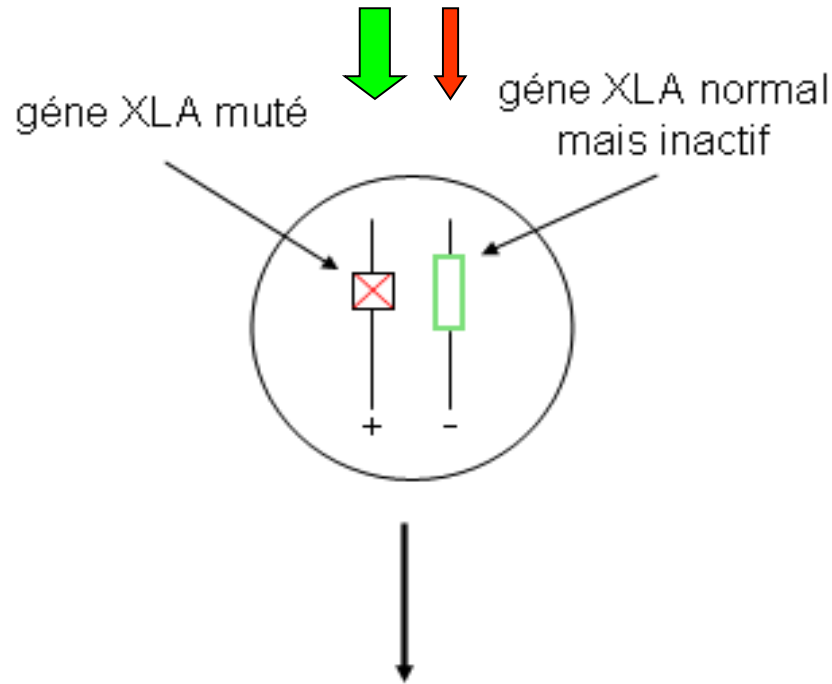


### 3- Lymphocytes B

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.**

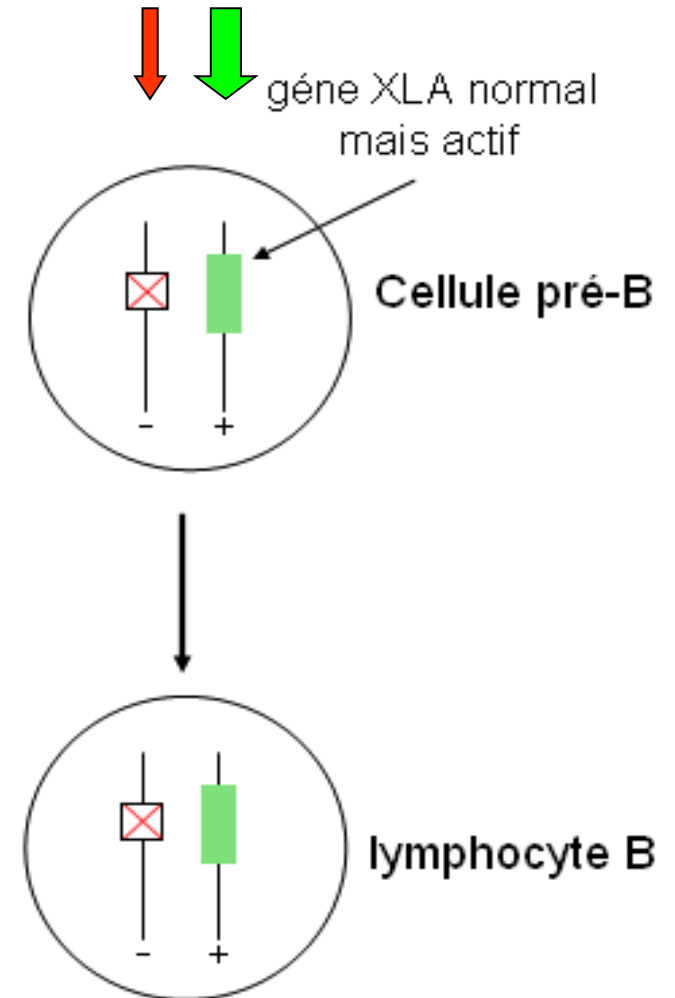


**Pas de lymphocyte B**

**Legendes:**

+ chromosome X activé

- chromosome X inactivé



## 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 $\alpha$ ) (Xq26)

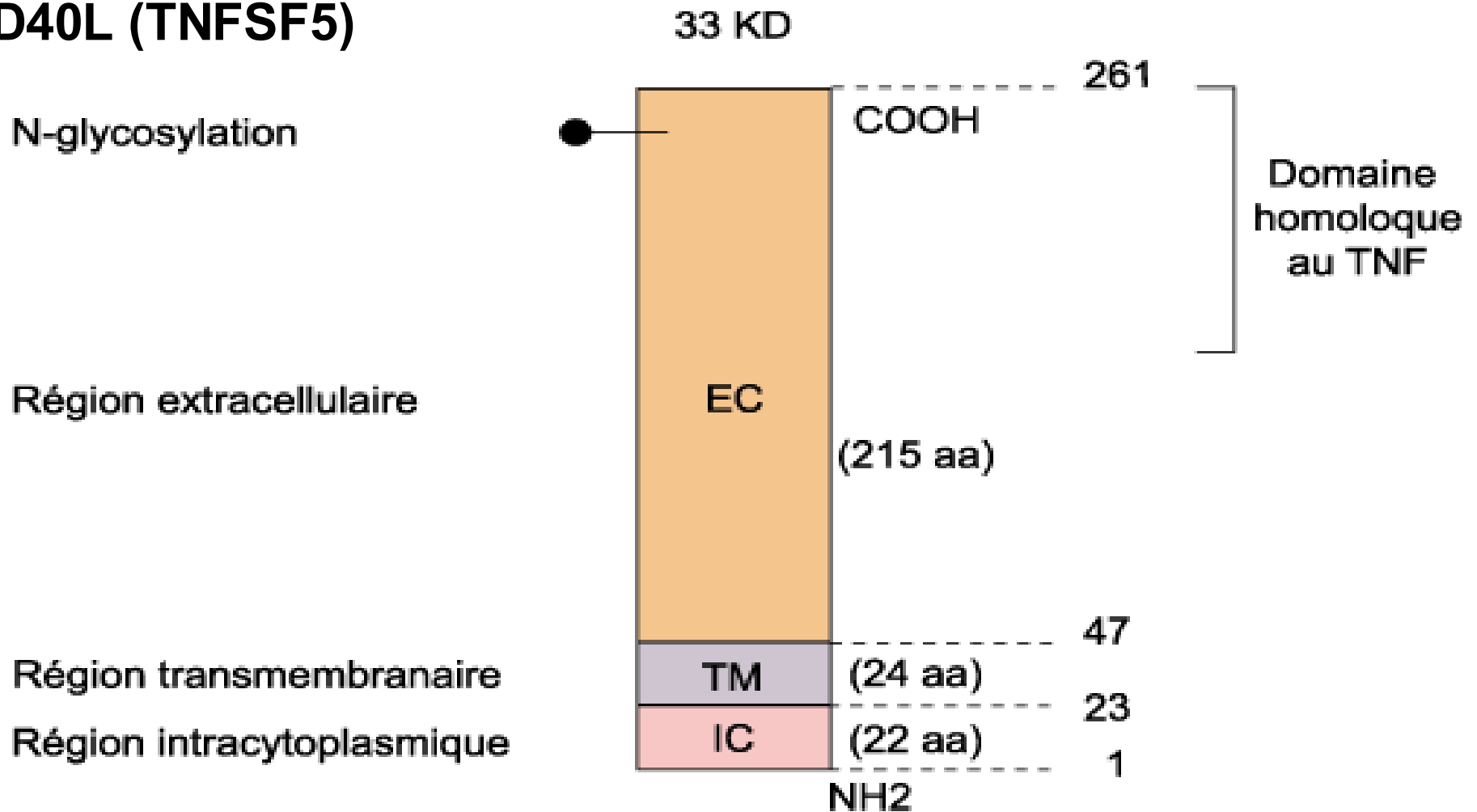
**Déficit:** HIGM1 (affectent les petits garçons)

1 naissance sur 200.000

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

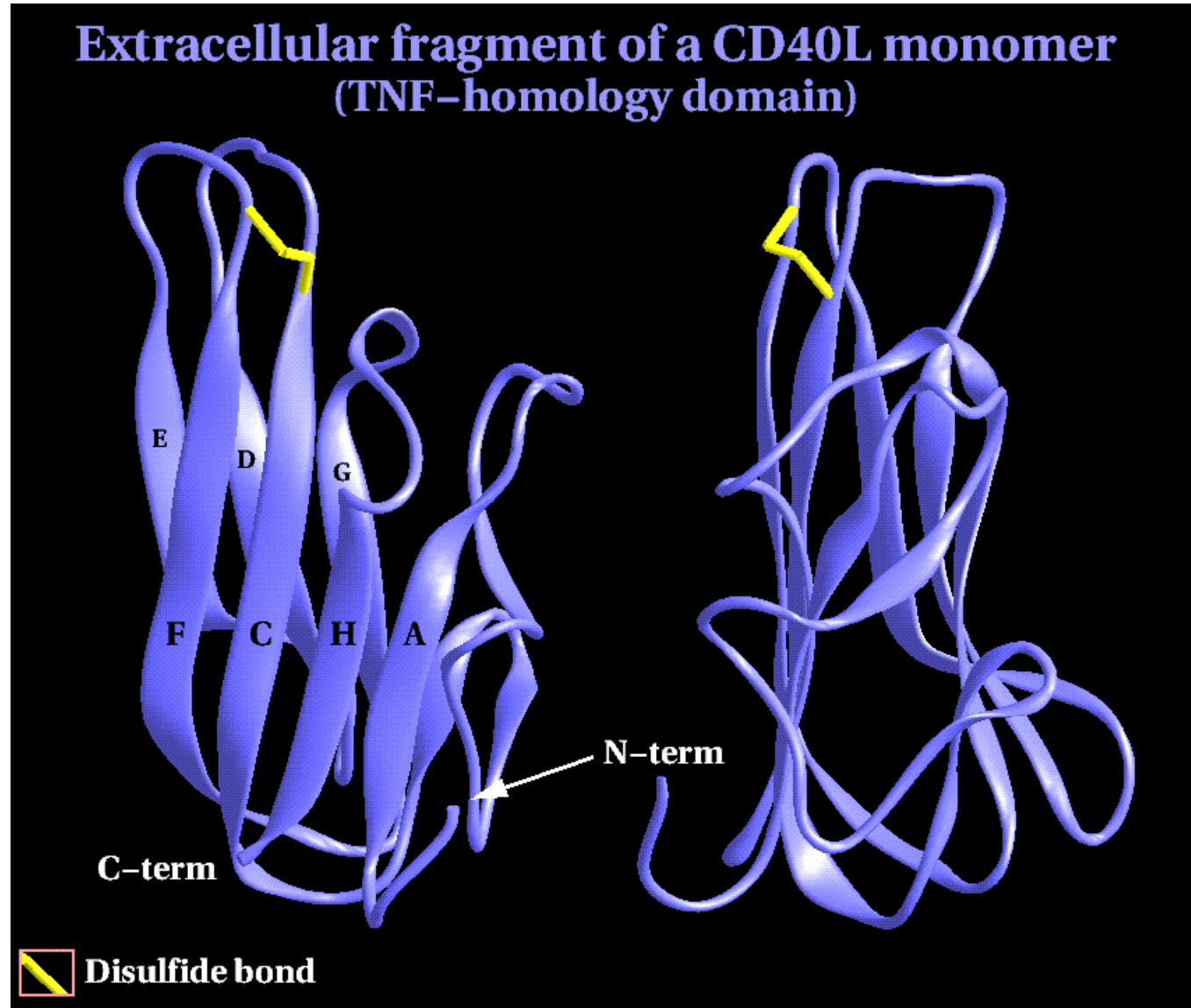
**Signes biologiques:** absence de lymphocytes B mémoires, absence de centres germinaux, hyperimmunoglobulinémie à IgM

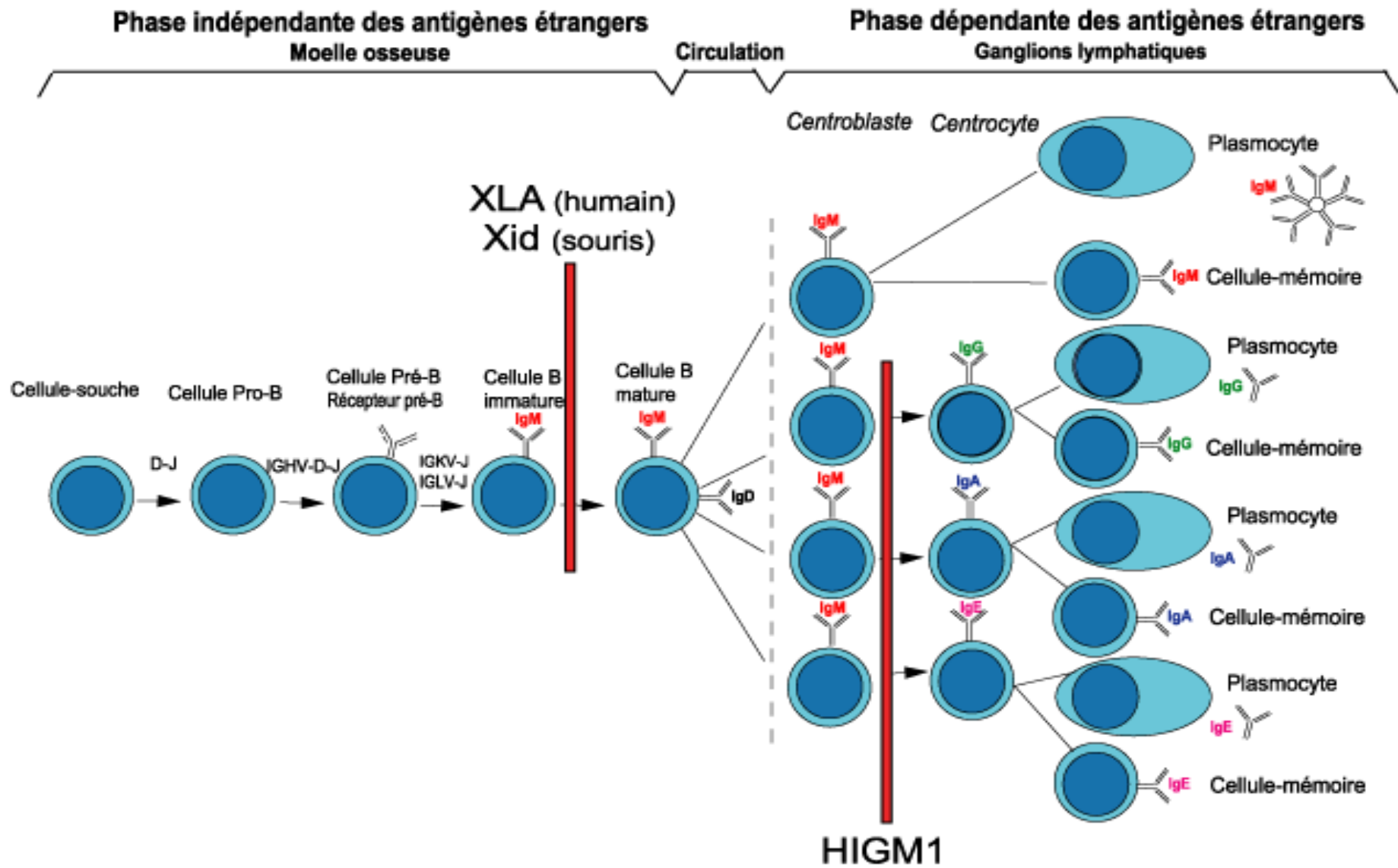
# CD40L (TNFSF5)



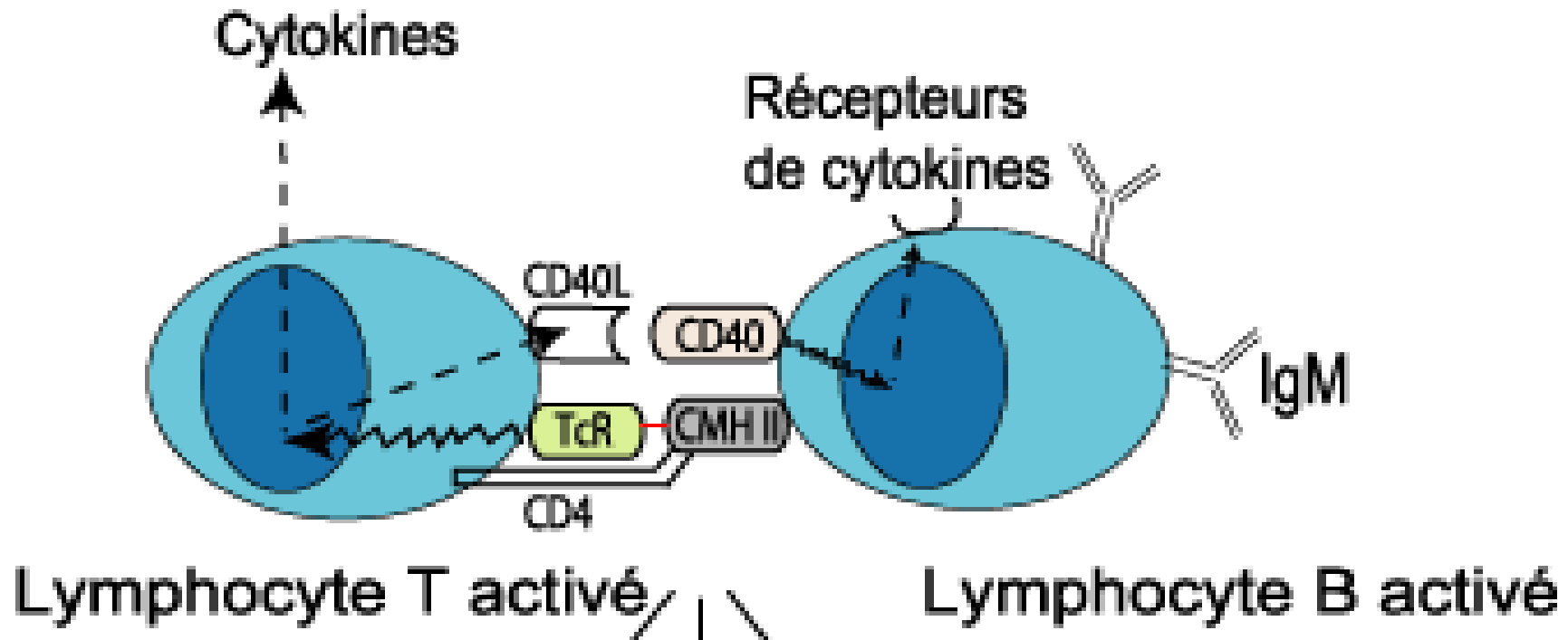
Protéine membranaire de type II  
(NH2 intracytoplasmique)

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





# Coopération cellulaire B et T

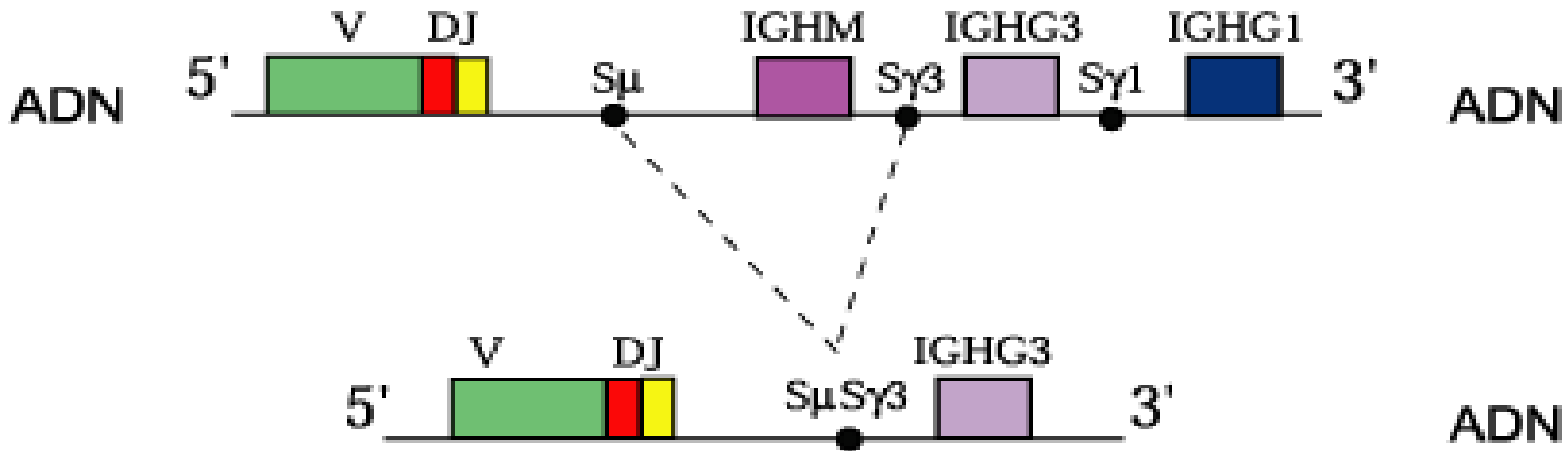


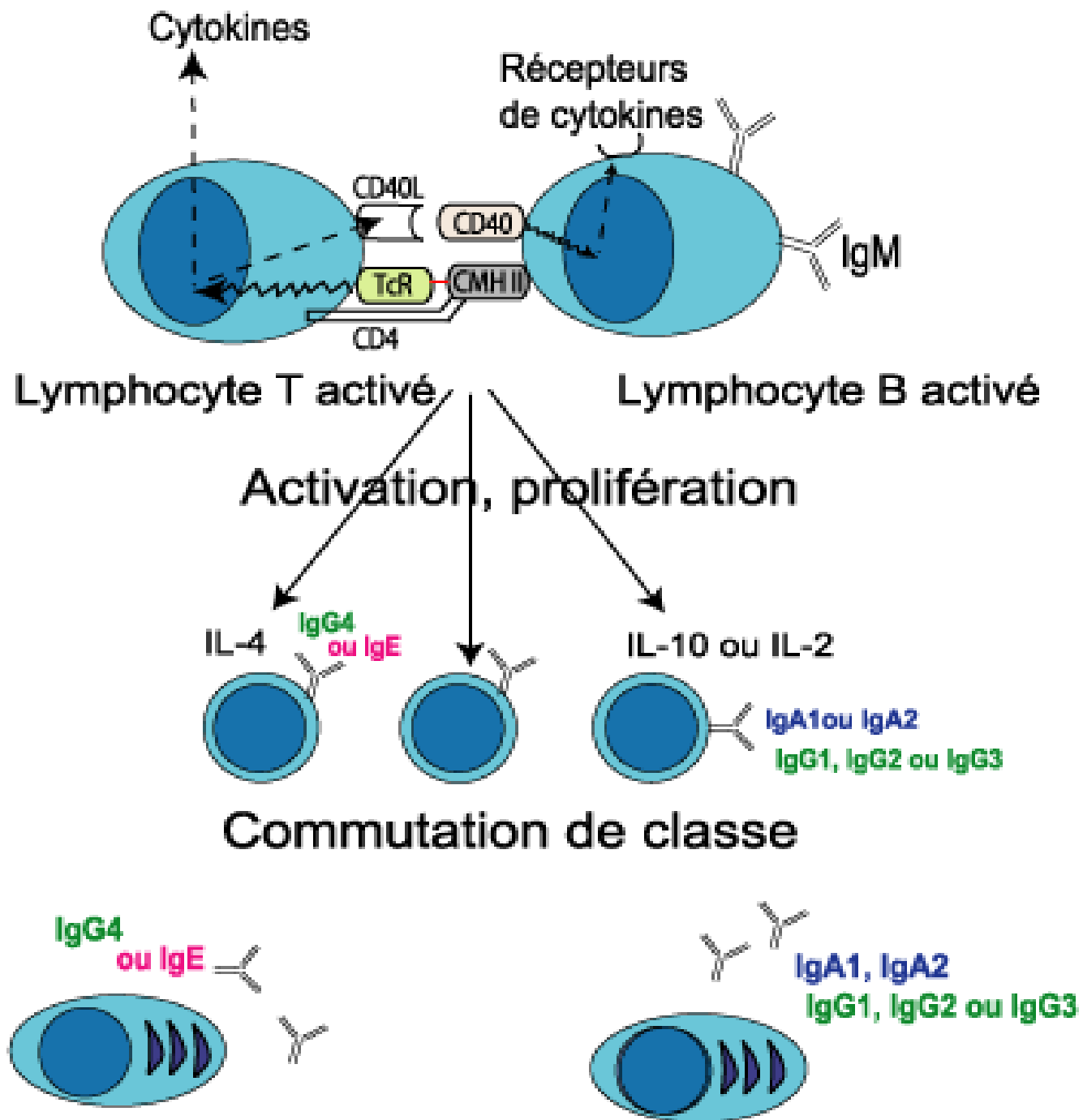
- (1) B reconnaît T (MHCII - CD4)
- (2) T reconnaît B (TR - peptide/MHCII) et devient « T activé »
- (3) « T activé » synthétise CD40L et des cytokines
- (4) B reconnaît « T activé » (CD40- CD40L) et devient « B activé »
- (5) « B activé » synthétise des récepteurs de cytokines, SWITCH



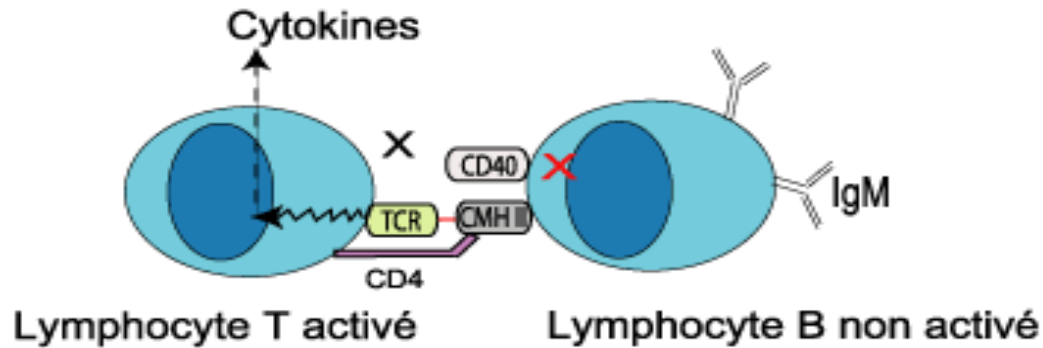
# Commutation de classe (Switch) des IG

dans les ganglions lymphatiques (follicules secondaires)

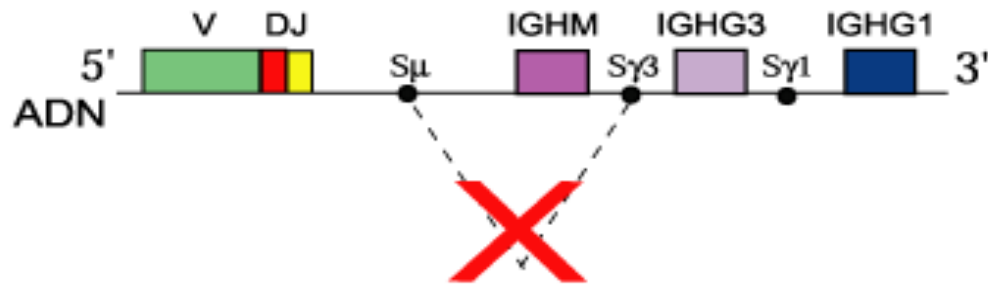




# Déficit en CD40: absence de commutation de classe, hyperimmunoglobulinémie à IgM (HIGM1)

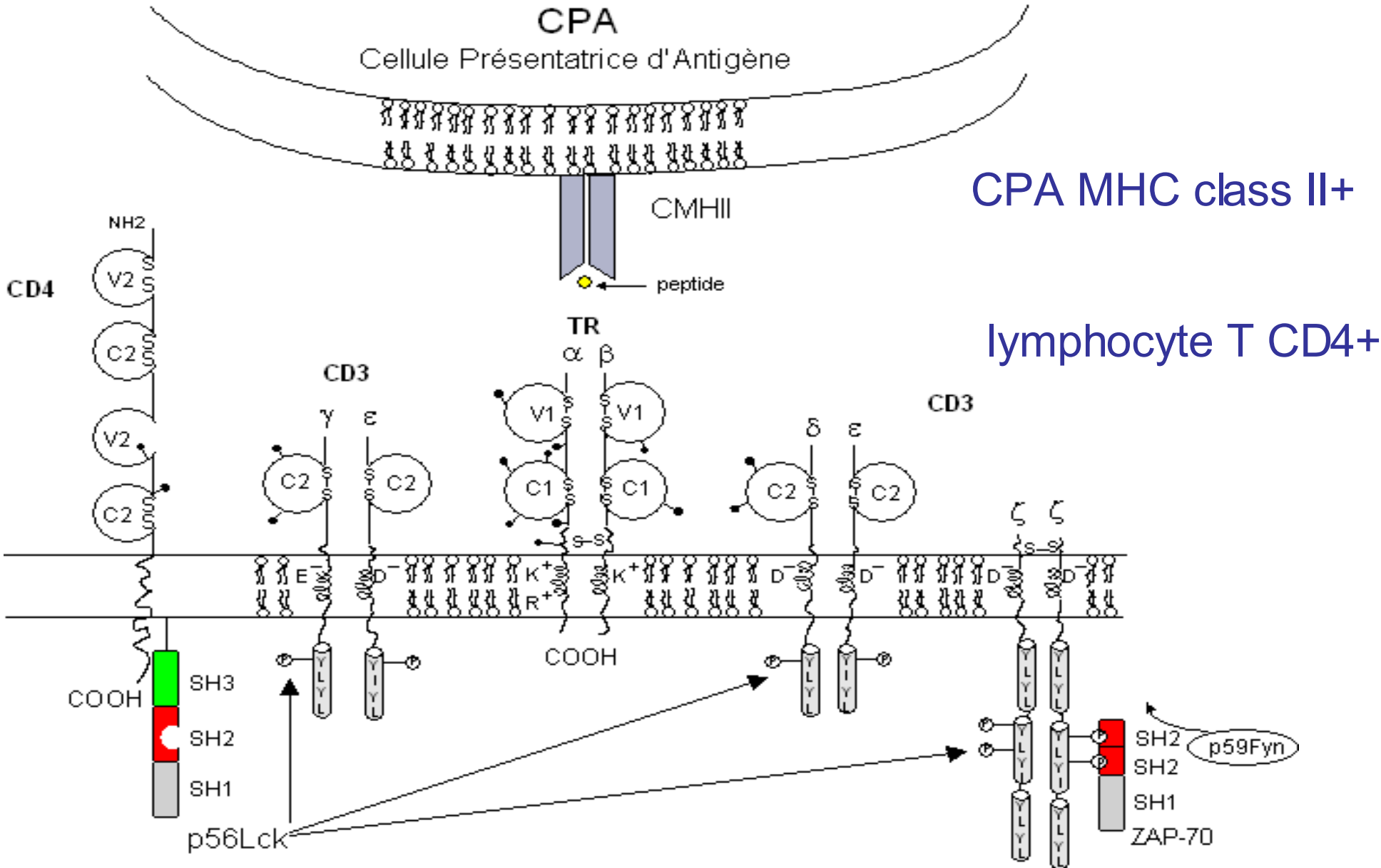


**Absence de commutation de classe**



# 5- Cellules présentatrices d'antigènes

# Cellules présentatrices d'antigènes (peptides)



## 5- Cellules présentatrices d'antigènes

**Protéines:** CTAAII (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

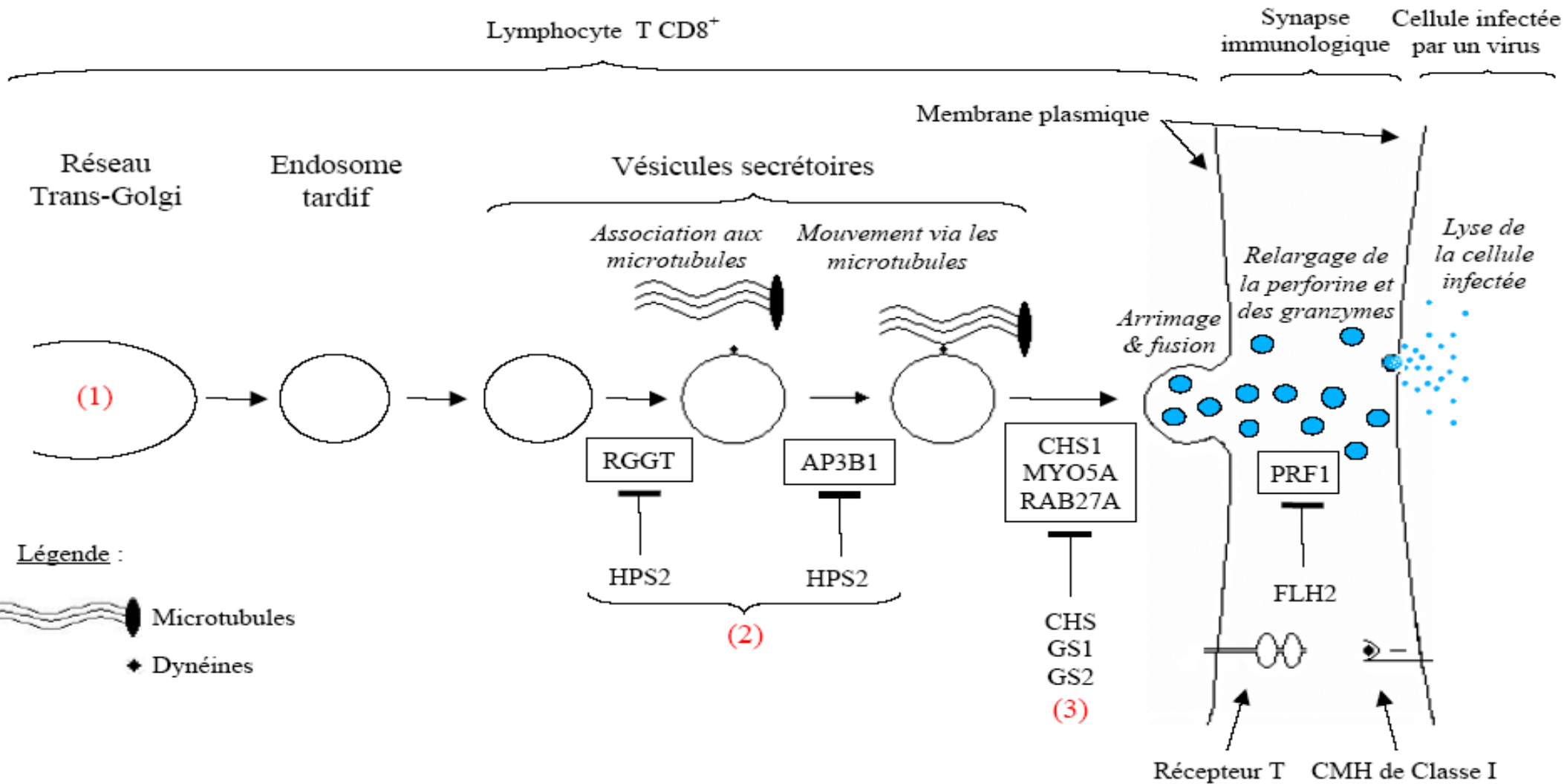
**Signes cliniques:** immunodéficience

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

Défaut de transcription (déficit en CTAAII, 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:** immunodéficiences 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>