

Déficits immunitaires congénitaux

Marie-Paule LEFRANC

Université Montpellier 2, CNRS, IMGT

Cours du 27 mars 2008

Master 1ère année – Immunopathologie (UMBS217)

Responsables: Professeur Jacques Clot, Université Montpellier 1
et Professeur Gérard Lefranc, Université Montpellier 2

Objectifs du cours:

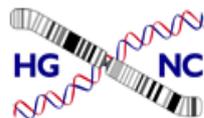
Immunodéficiences (déficits immunitaires) héréditaires

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)



HUGO Gene Nomenclature Committee

[About HGNC](#)[Gene Search](#)[Guidelines](#)[Gene Submission](#)[Downloads](#)[Home](#)

Giving unique and meaningful names to every human gene

[HGNC Activities](#)[Useful Links](#)[HCOP Search Tool](#)[Public Engagement of Science](#)[FAQs](#)[International Advisory Committee](#)[Gene Families/Groupings](#)

Current committee

Gene nomenclature advisors:

[Dr Elspeth Bruford](#)[Dr Matt Wright](#)

Bioinformatics support:

[Dr Michael Lush](#)

FEEDBACK - we welcome your feedback, please click [here](#) to leave your comments and/or suggestions.

[Quick Gene Search](#)[Advanced Gene Search](#)

We have approved over **25,000** human gene symbols and names. Each symbol is unique and we ensure that each gene is only given one approved gene symbol. Search the HGNC database for your gene.

GCCTGGT
CATTGGAC
CGGCTCCC

[Request a Gene Symbol](#) - **NEW** online request form

Obtaining a gene symbol before publication will avoid any possible conflicts with existing symbols and will ensure that your gene is promptly recorded in our database and others. Any information that you provide will be treated in the strictest confidence. For bulk data submissions please email us at hgnc@genenames.org prior to submission.

[Hot Topic](#)

We would like to hear your opinion on the latest issues in the world of human gene nomenclature.

[Gene Families and Groupings](#)

We strongly encourage the use of a stem (or root) symbol as a basis for a hierarchical series that allows the easy identification of other related members in both database searches and the literature. Please contact us as soon as possible with new members of gene families, as some symbols may be reserved in our database.

[Search](#)

Google™
Custom Search


 Search for

- 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.

OMIM™ - Online Mendelian Inheritance in Man™

Welcome to OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man. This database is a catalog of human genes and genetic disorders authored and edited by Dr. Victor A. McKusick and his colleagues at Johns Hopkins and elsewhere, and developed for the World Wide Web by NCBI, the National Center for Biotechnology Information. The database contains textual information and references. It also contains copious links to MEDLINE and sequence records in the Entrez system, and links to additional related resources at NCBI and elsewhere.

You can do a search by entering one or more terms in the text box above. Advanced search options are accessible via the Limits, Preview/Index, History, and Clipboard options in the grey bar beneath the text box. The [OMIM help](#) document provides additional information and examples of basic and advanced searches.

The links to the left provide further technical information, searching options, frequently asked questions ([FAQ](#)), and information on allied resources. To return to this page, click on the OMIM link in the black header bar or on the graphic at the top of any OMIM page.

NOTE: OMIM is intended for use primarily by physicians and other professionals concerned with genetic disorders, by genetics researchers, and by advanced students in science and medicine. While the OMIM database is open to the public, users seeking information about a personal medical or genetic condition are urged to consult with a qualified physician for diagnosis and for answers to personal questions.

OMIM™ and Online Mendelian Inheritance in Man™ are trademarks of the Johns Hopkins University.

[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 Facts](#)
[Statistics](#)
[Update Log](#)
[Restrictions on Use](#)
[Allied Resources](#)
[Genetic Alliance](#)
[Databases](#)
[HGMD](#)
[Locus-Specific](#)
[Model Organisms](#)
[MitoMap](#)
[Phenotype](#)
[Davis Human/Mouse](#)
[Homology Maps](#)
[Coriell](#)
[The Jackson](#)
[Laboratory](#)
[Human Gene](#)
[Nomenclature](#)
[Human Genome Resources](#)
[Entrez Gene](#)
[Genes and Disease](#)
[Map Viewer](#)

WELCOME ! to the IMGT Home page

THE INTERNATIONAL
IMMUNOGENETICS
INFORMATION SYSTEM®



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 2, CNRS](http://www.univ-montpellier.fr)). IMGT, a European project since 1992, works in close collaboration with [EBI](http://www.ebi.ac.uk). 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 2, CNRS, [LIGM](http://www.igh.cnrs.fr), [IGH](http://www.igh.cnrs.fr), [IFR3](http://www.igh.cnrs.fr), Montpellier (France)

[IMGT® Site Map](#)

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



IMGT databases

- **IMGT/LIGM-DB** (IG and TR from 221 species) (LIGM, Montpellier, France) (**122 084 entries**)
- **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**)
- **IMGT/GENE-DB** (IG and TR genes from human, mouse and rat) (LIGM, Montpellier, France) (**1 894 genes, 2 884 alleles**)
- **IMGT/3Dstructure-DB** (IG and TR, MHC and RPI gene and allele identification and IMGT Colliers de Perles) (**1 403 entries**)

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 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, 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**

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 Repertoire **10.000 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-ADA (PEG-ADA), greffe de MO, et Thérapie génique

Search PubMed for

Display AbstractPlus Show 20 Sort By Send to

All: 1 Review: 0

1: [Hum Gene Ther.](#) 1990 Fall;1(3):331-62.

The ADA human gene therapy clinical protocol: Points to Consider response with clinical protocol, July 6, 1990.

[Anderson WF](#), [Blaese RM](#), [Culver K](#).

PMID: 11642817 [PubMed - indexed for MEDLINE]

2- Lymphocytes T et Natural killers (NK)

2- Lymphocytes T et Natural killers (NK)

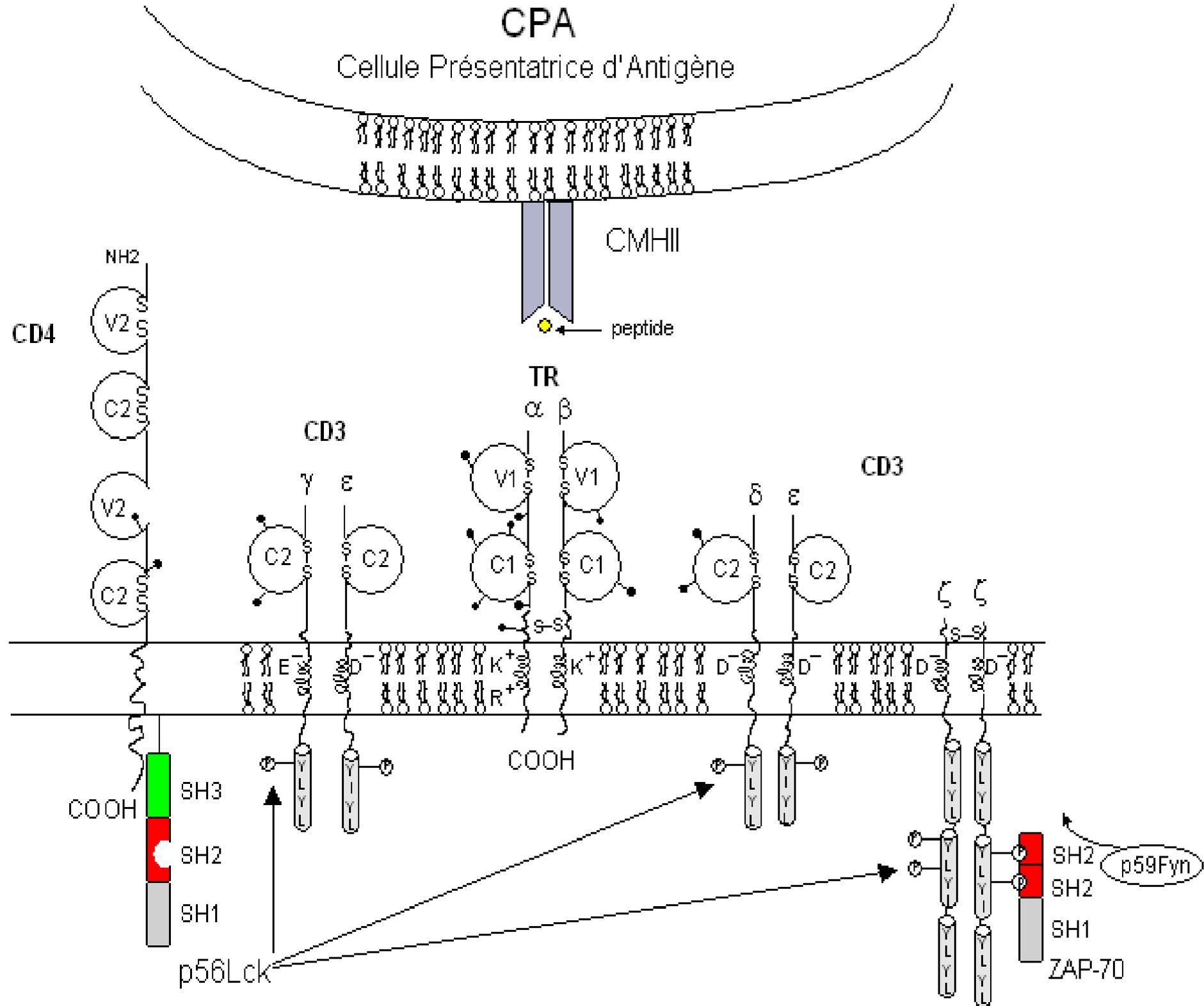
Protéine: Zeta chain associated protein 70 (ZAP70)

Gène: ZAP70 (2q12)

Déficit: Severe combined immunodeficiency (SCID),
autosomale récessive

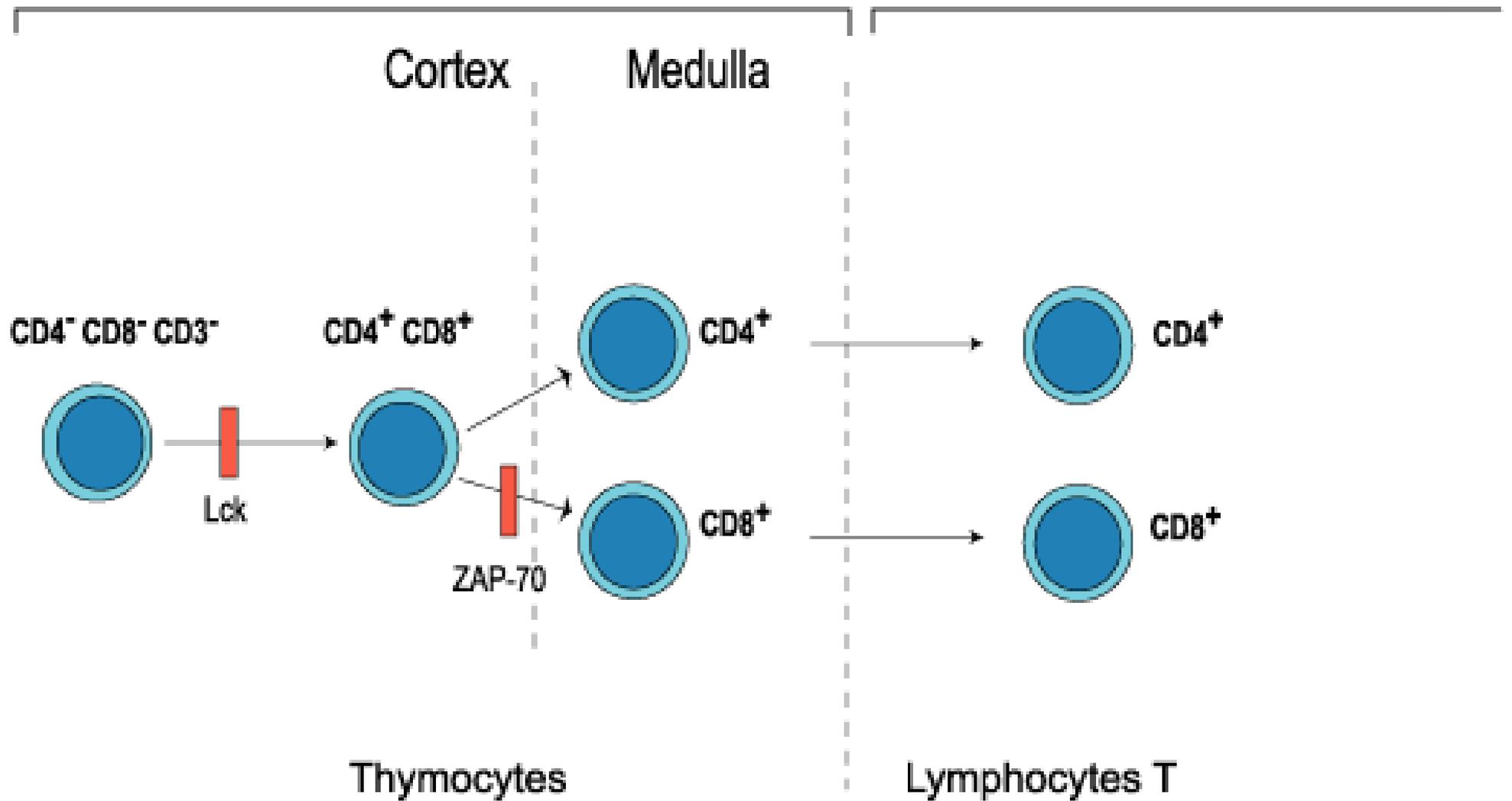
Immunodéficiences des lymphocytes T et NK

Découverte en 1994 de patients dépourvus de ZAP70



Thymus

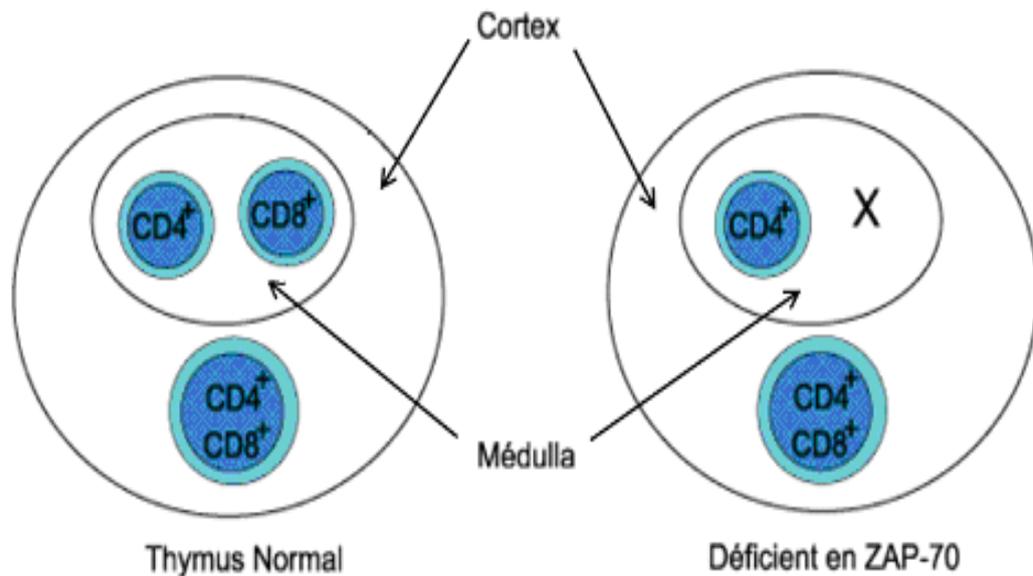
Périphérie



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

Equipe de Fischer en 2000.

Avantage sélectif des cellules transfectées.

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

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.

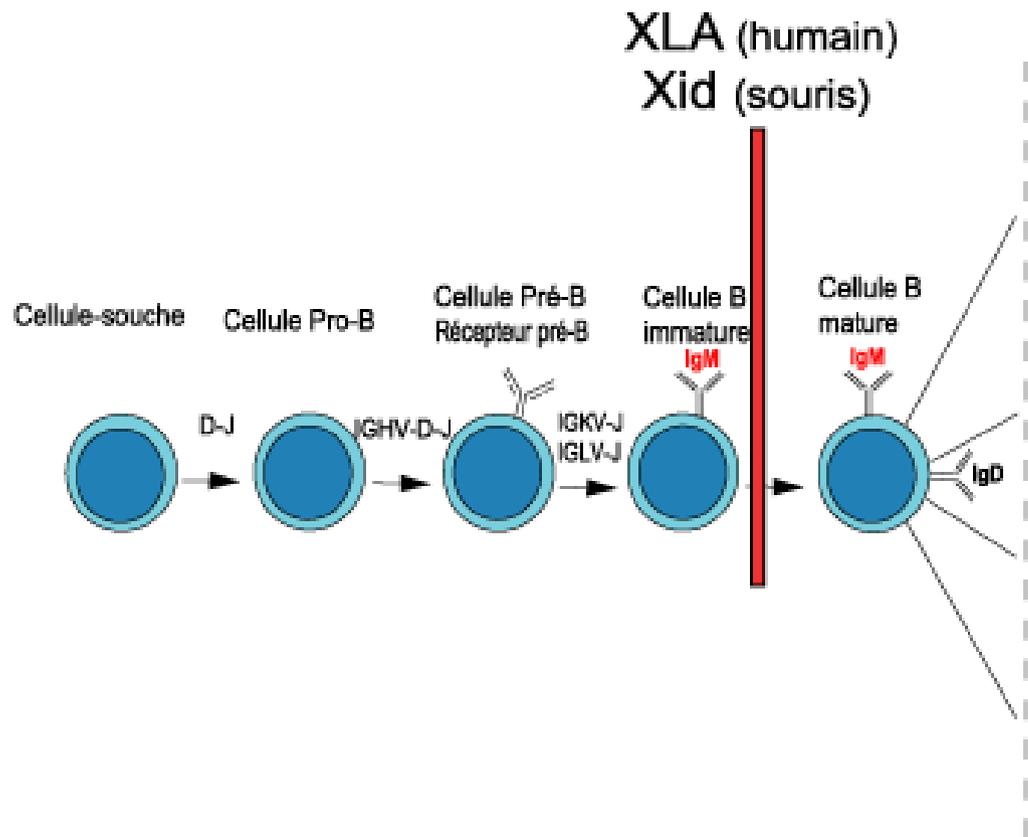
Le nombre de pré-B dans la moelle osseuse est normale.

Les lymphocytes T ne sont pas affectés.

Phase indépendante des antigènes étrangers

Moelle osseuse

Circulation

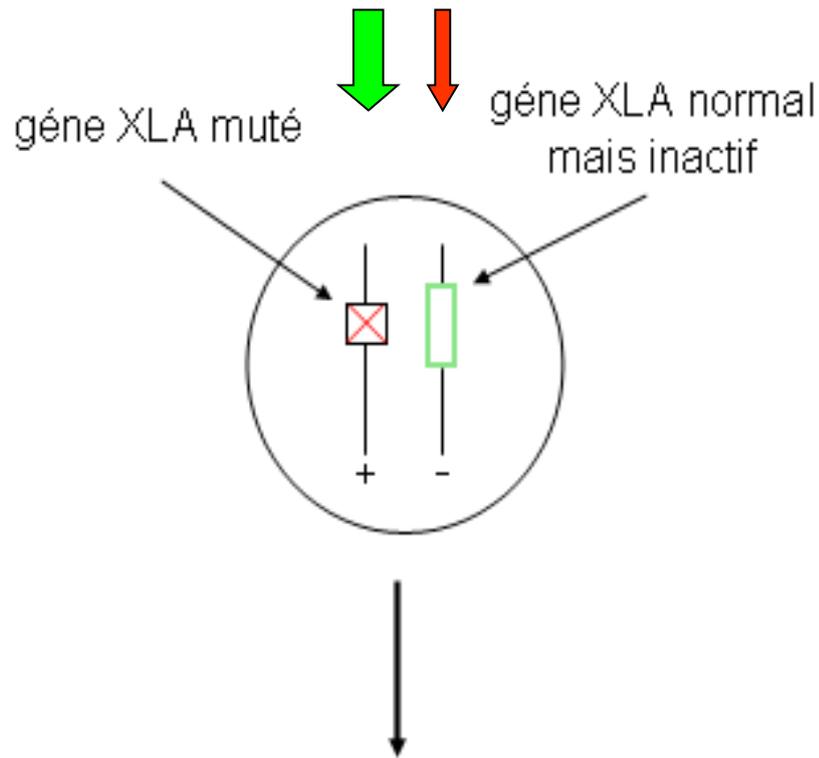


3- Lymphocytes B

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.

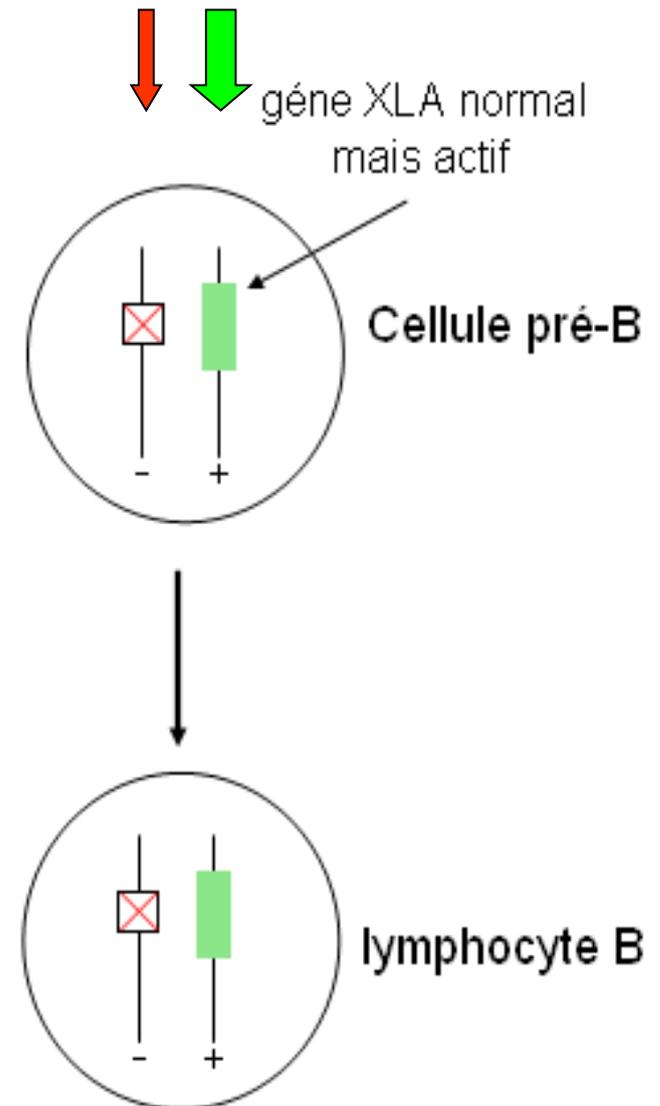


Pas de lymphocyte B

Legendes:

+ chromosome X activé

- chromosome X inactivé



lymphocyte B

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)

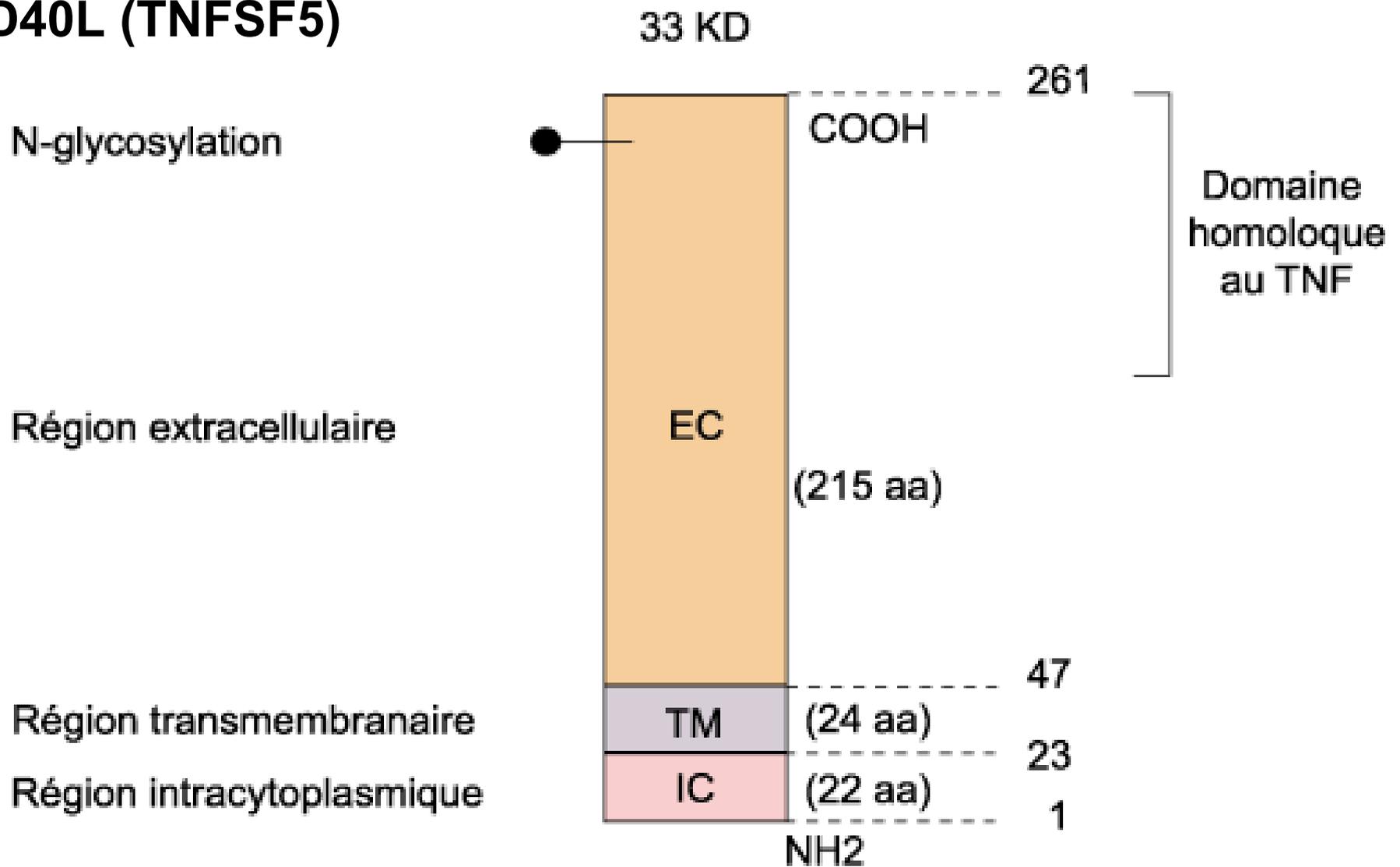
Déficit: HIGM1 (affectent les petits garçons)

1 naissance sur 200.000

Signes cliniques: infections opportunistes (pneumocystose, cryptosporidiose)

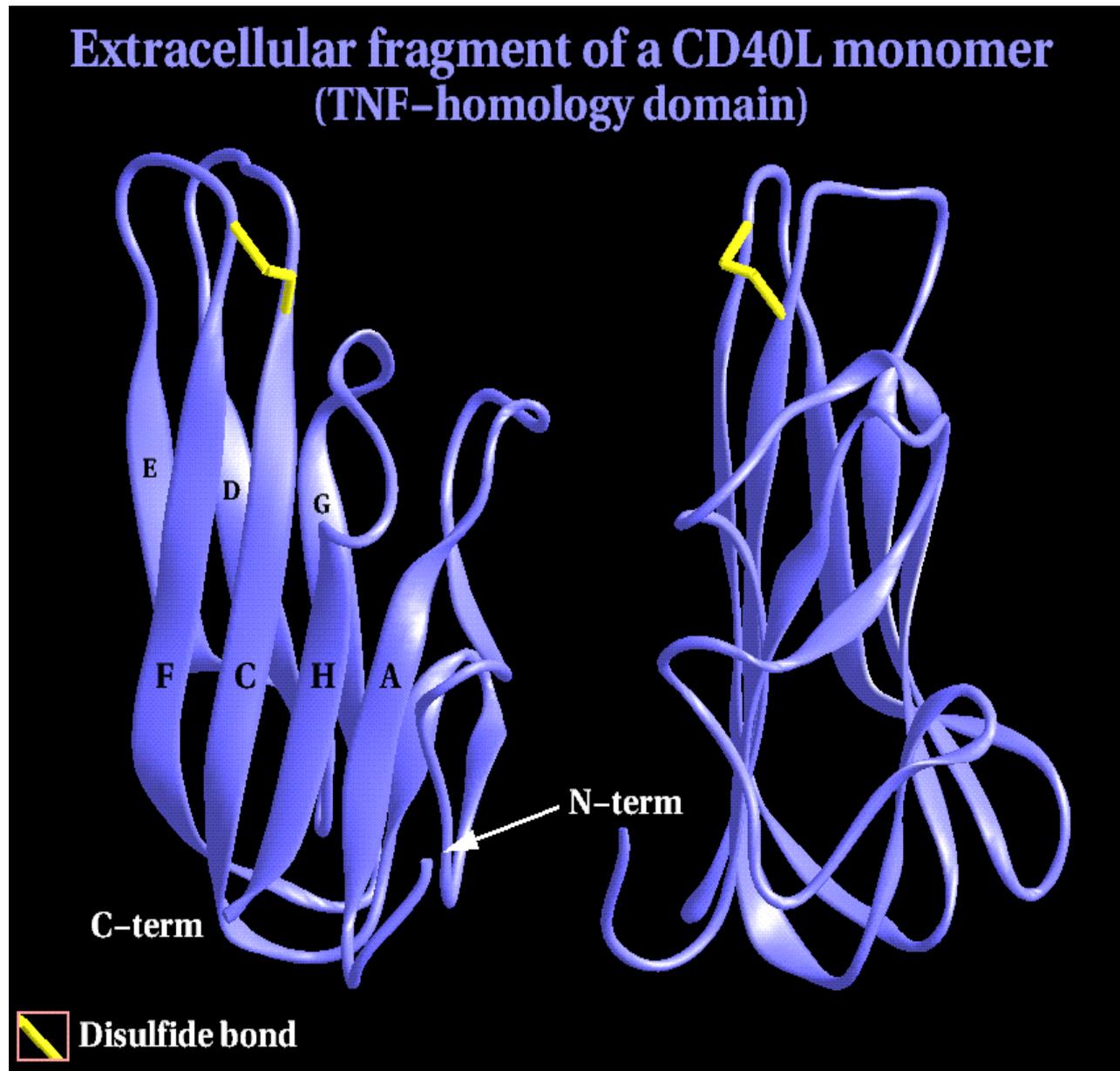
Signes biologiques: absence de lymphocytes B mémoires, absence de centres germinaux, hyperimmunoglobulinémie à IgM

CD40L (TNFSF5)



Protéine membranaire de type II
(NH2 intracytoplasmique)

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



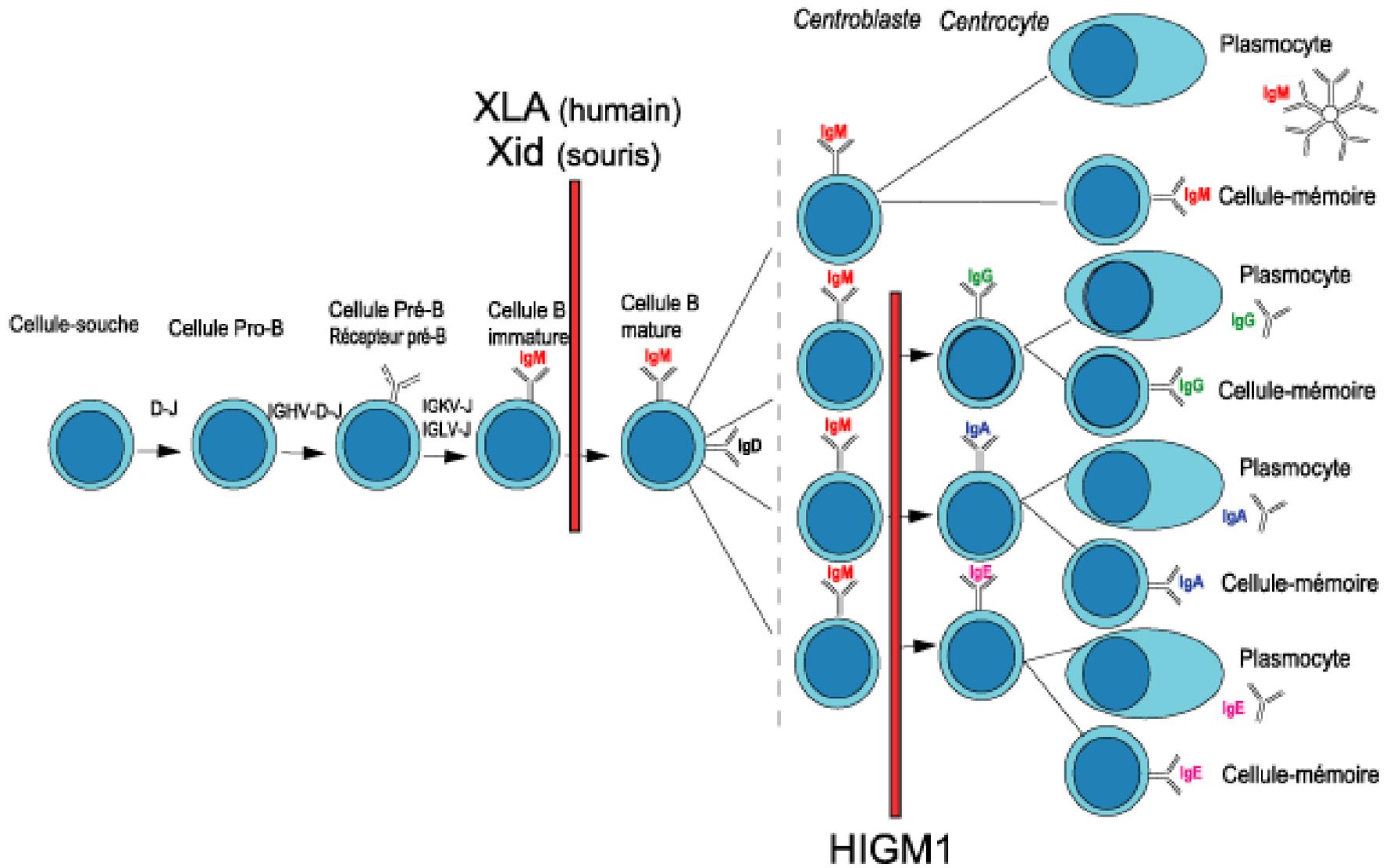
Phase indépendante des antigènes étrangers

Moelle osseuse

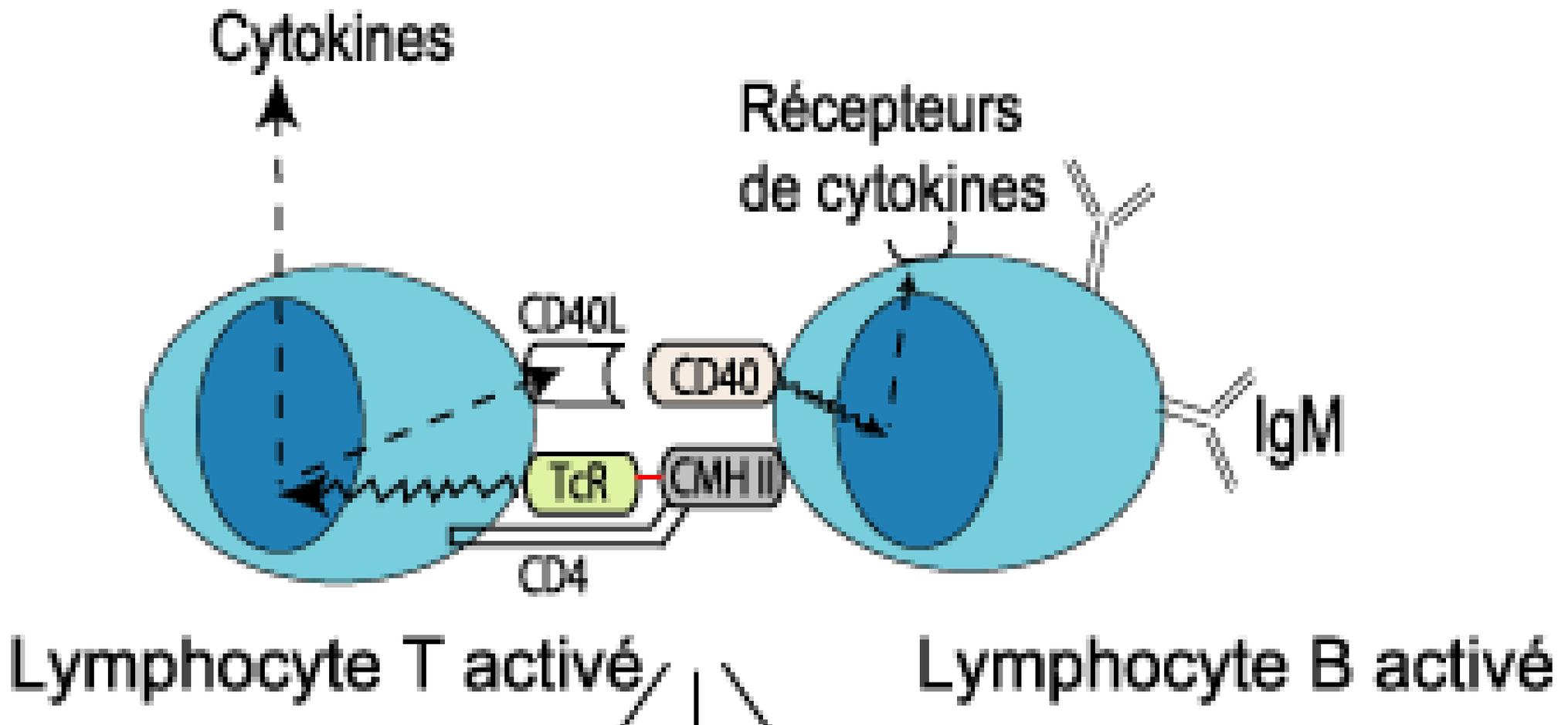
Phase dépendante des antigènes étrangers

Ganglions lymphatiques

Circulation



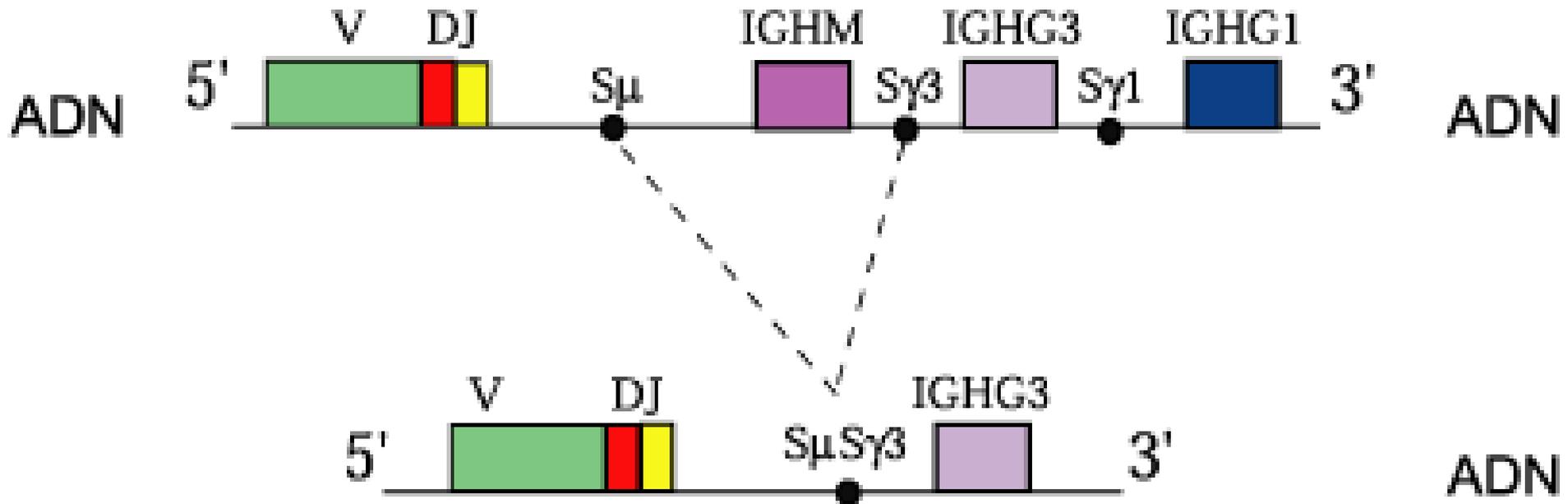
Coopération cellulaire B et T

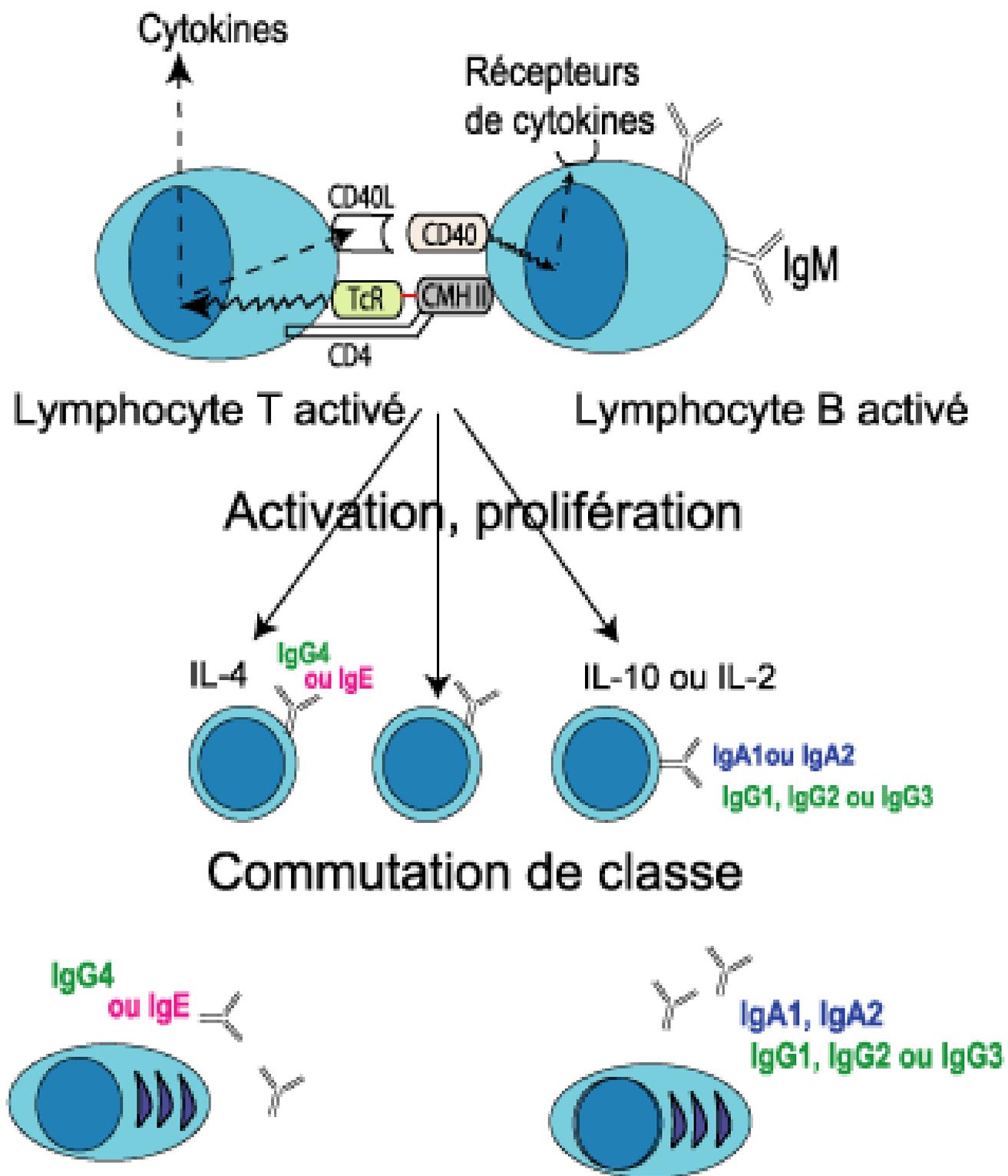


- B reconnaît T (MHCII - CD4)
- T reconnaît B (TR - peptide/MHCII) et devient « T activé »
- « T activé » synthétise CD40L et des cytokines
- B reconnaît « T activé » (CD40- CD40L) et devient « B activé »
- (5) « B activé » synthétise des récepteurs de cytokines, SWITCH

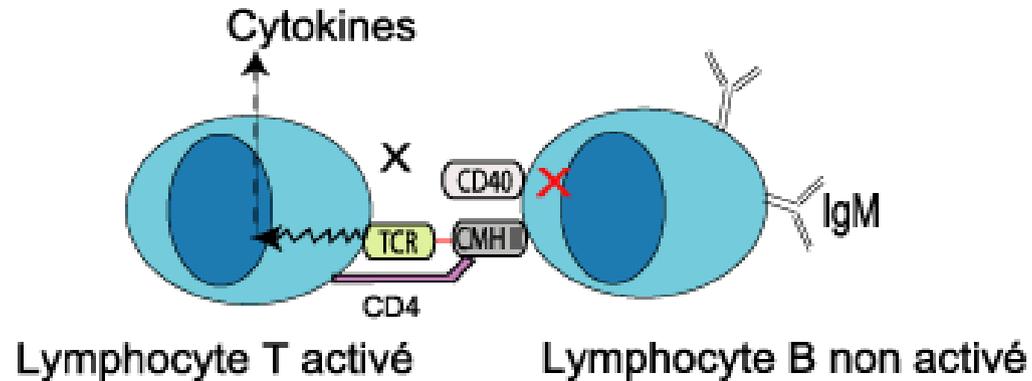
Commutation de classe (Switch) des IG

dans les ganglions lymphatiques (follicules secondaires)

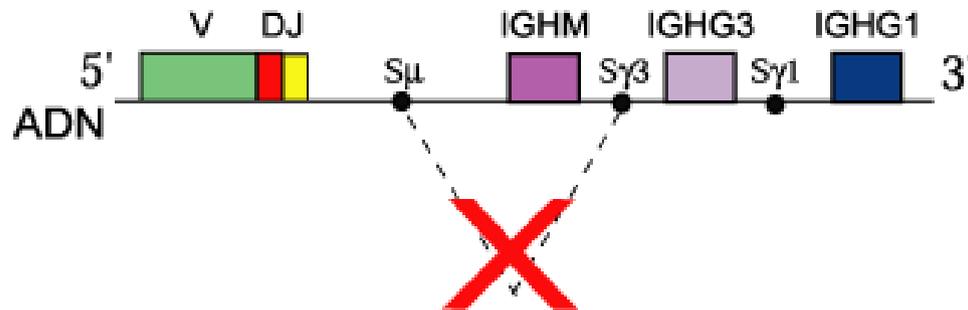




Déficit en CD40: absence de commutation de classe, hyperimmunoglobulinémie à IgM (HIGM1)



Absence de commutation de classe



5- Cellules présentatrices d'antigènes

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)

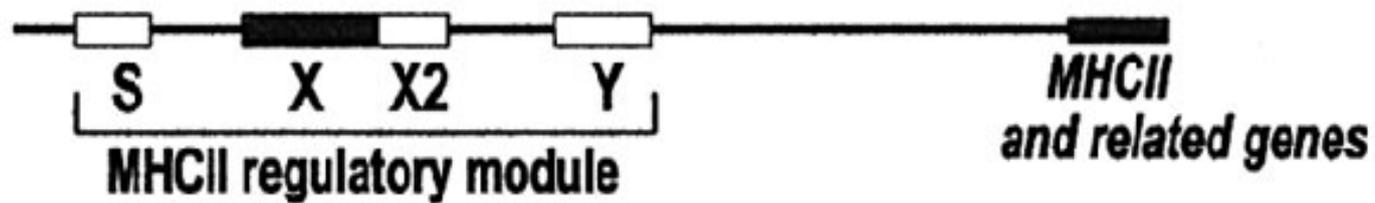
Gènes: 5 gènes

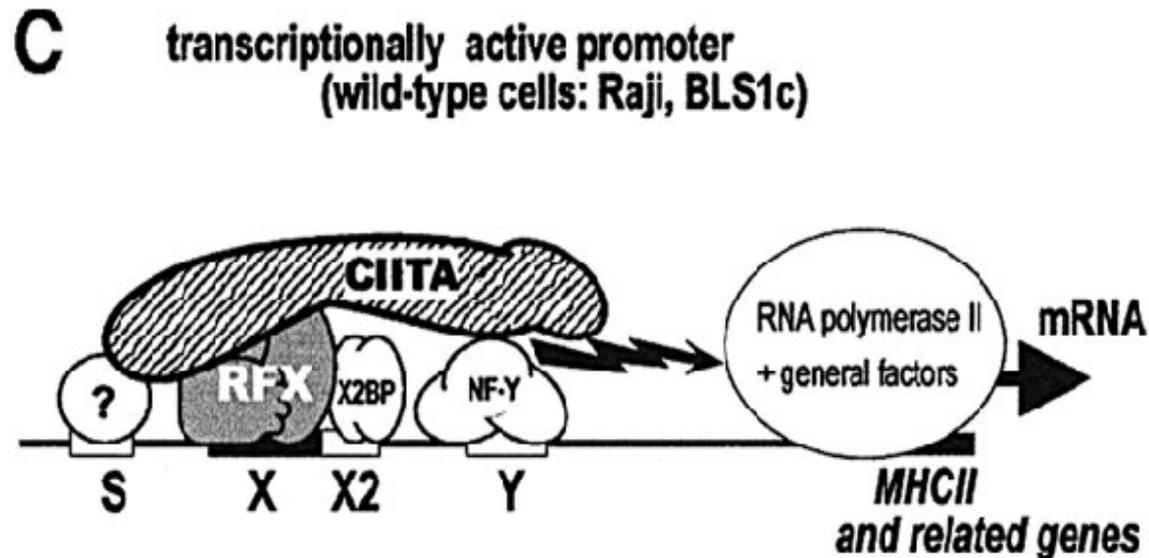
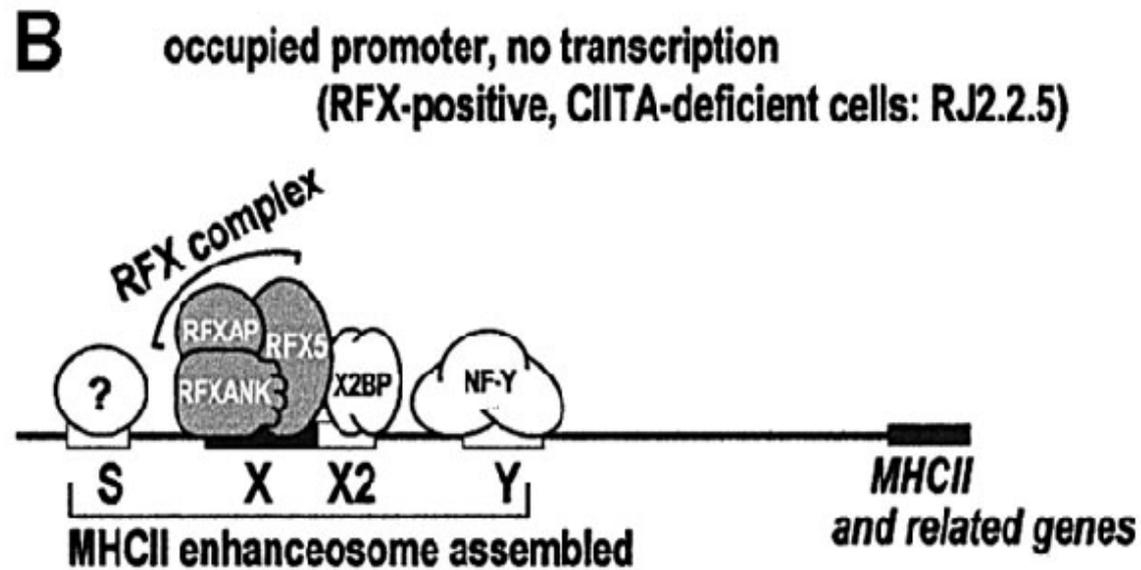
Déficit: maladies autosomales récessives

Signes cliniques: immunodéficiences

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)

A bare promoter (RFX-deficient cells: BLS1)



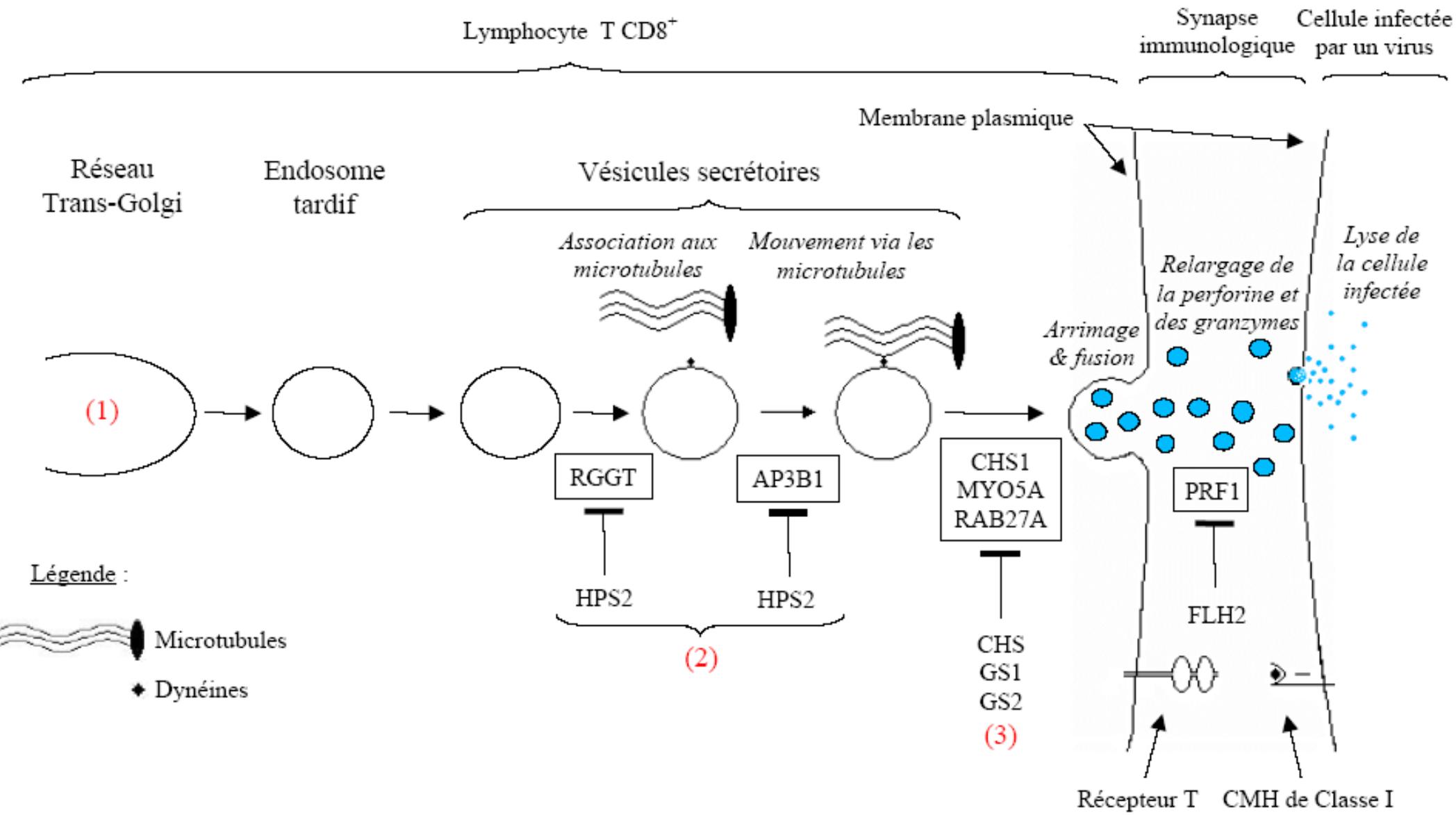


Promoter-specific functions of CIITA and the MHC class II enhanceosome in transcriptional activation

Krzysztof Masternak and Walter Reith *The EMBO Journal* (2002) **21**, 1379–1388

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>