

Immunologie

Immunogénétique normale et pathologique

Gérard LEFRANC

Marie-Paule LEFRANC

Université Montpellier 2,
CNRS UPR1142, Institut de Génétique Humaine,
IMGT, Information System <http://www.imgt.org>

Cours Montpellier, février 2011

L3 et Master 1^{ère} année

Objectifs du cours:

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

Immunodéficiences (déficits immunitaires) héréditaires

Contenu:

- Protéines, Gènes
- Signes cliniques, signes biologiques, traitements
- Fonctions de ces protéines dans les cellules impliquées dans les réponses adaptatives B, T, NK et CPA (Où?, Quand? Comment?)

Non exhaustif: déficits par défauts des réarrangements de l'ADN (mutations des gènes RAG 1 et 2, des gènes NHEJ pour Non-Homologous-End Joining comme Ku70 et 80, la sous-unité catalytique de DNA-PK, Artemis, XRCC4, DNA-ligase IV, Cernunnos...) non traités

Sources d'information: HGNC (gènes), OMIM (maladies),
IMGT (immunogénétique) ²

Immunogénétique normale et pathologique

Plan du cours:

- 1- Lymphocytes T:
Adénosine désaminase (ADA)
- 2- Lymphocytes T et NK:
ZAP 70
Chaîne γ commune aux IL-R (-2, -4, -7, -9, -15, -21)
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,...

<http://www.imgt.org>

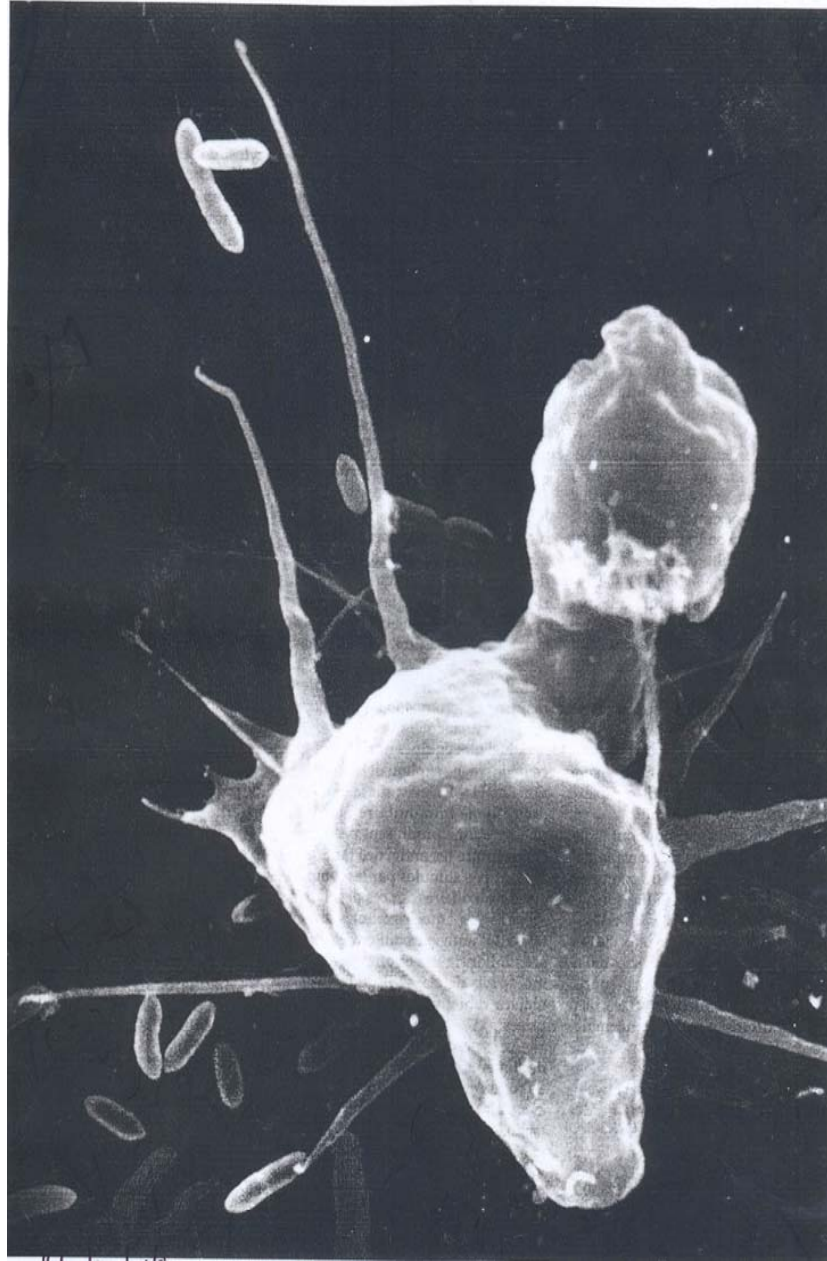
IMGT Education
Enseignement Marie-Paule Lefranc
PDF

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

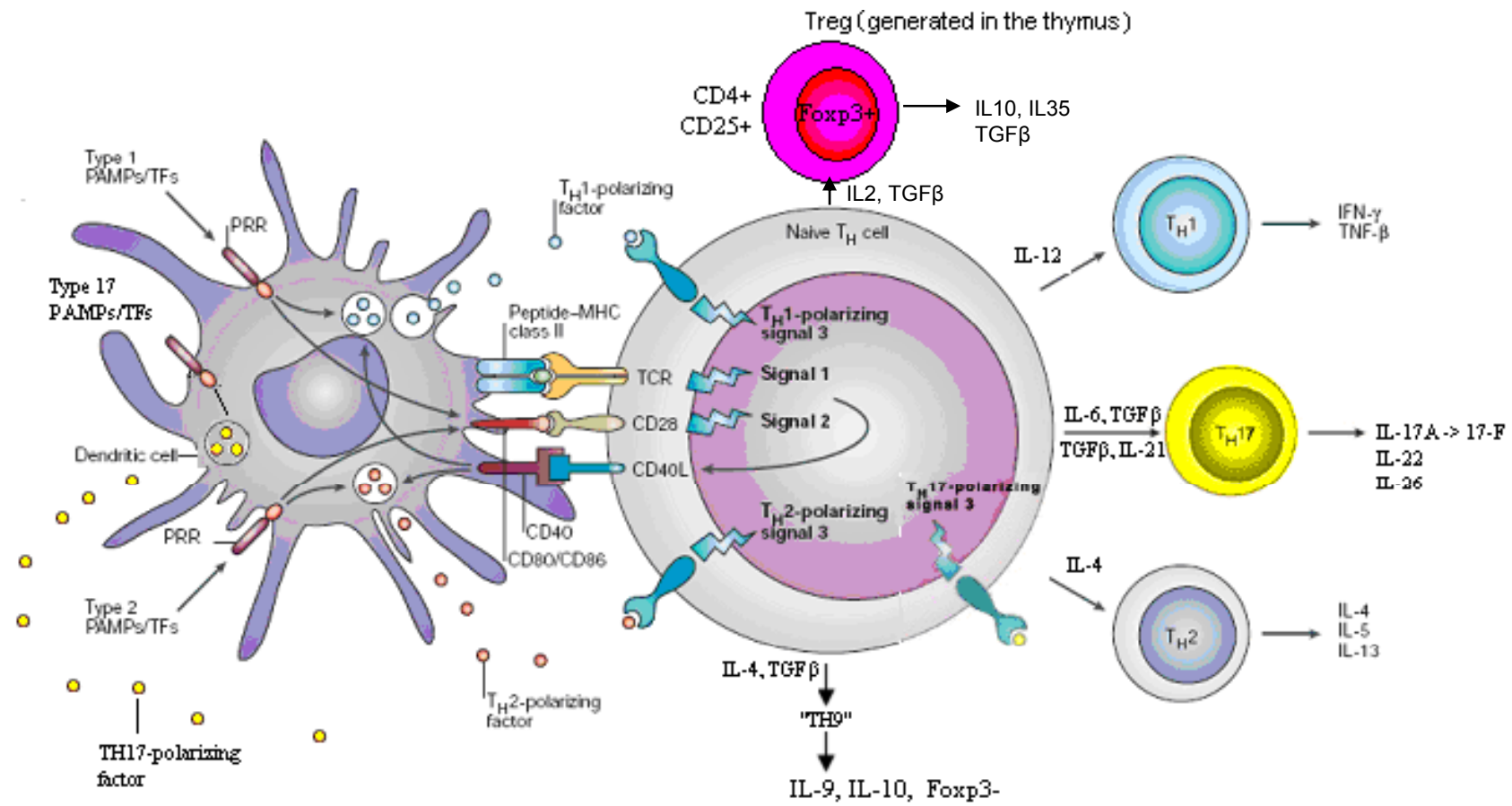


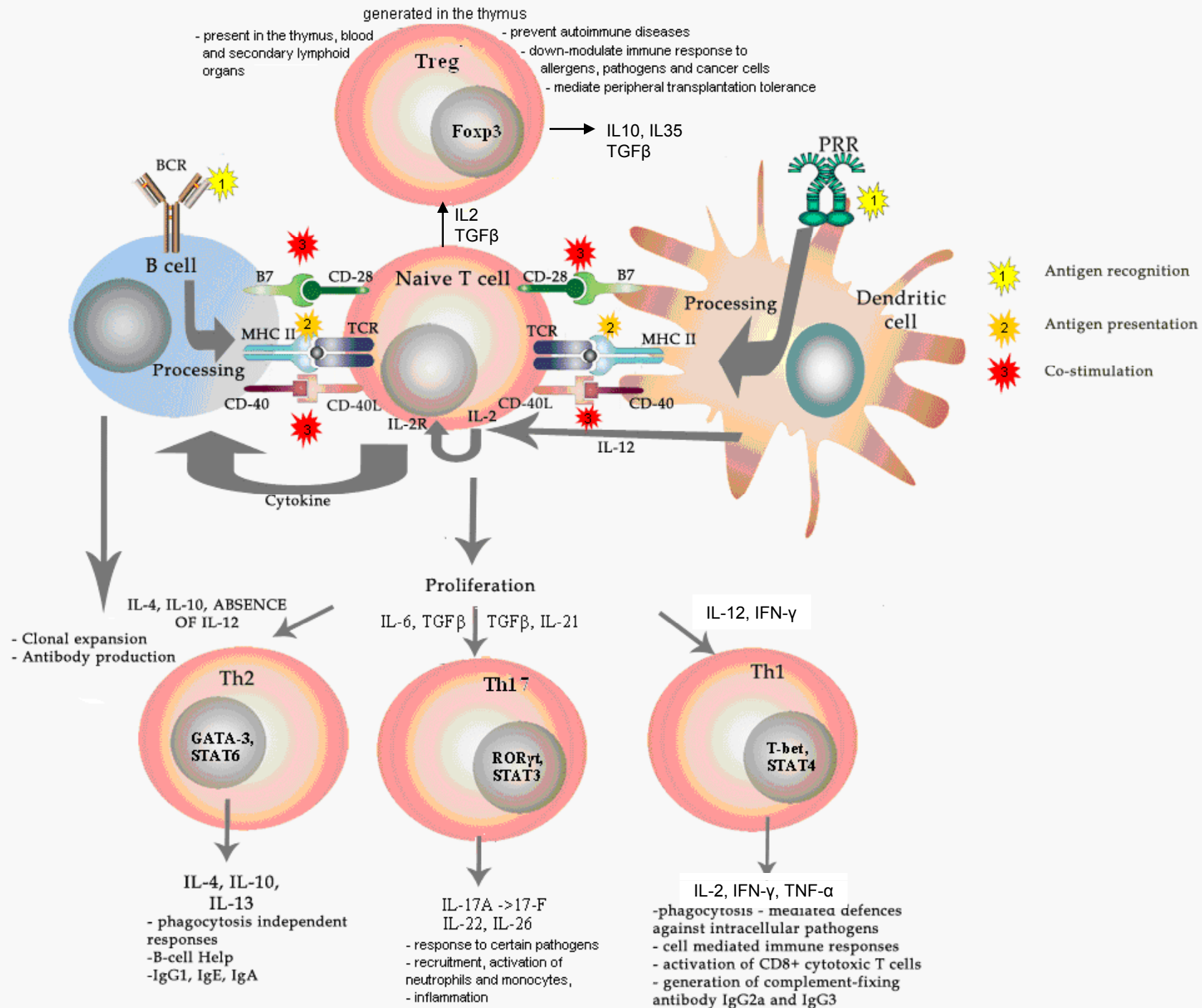
The international ImMunoGeneTics information system®
Coordinator: M.-P. Lefranc, Montpellier, France <http://www.imgt.org>











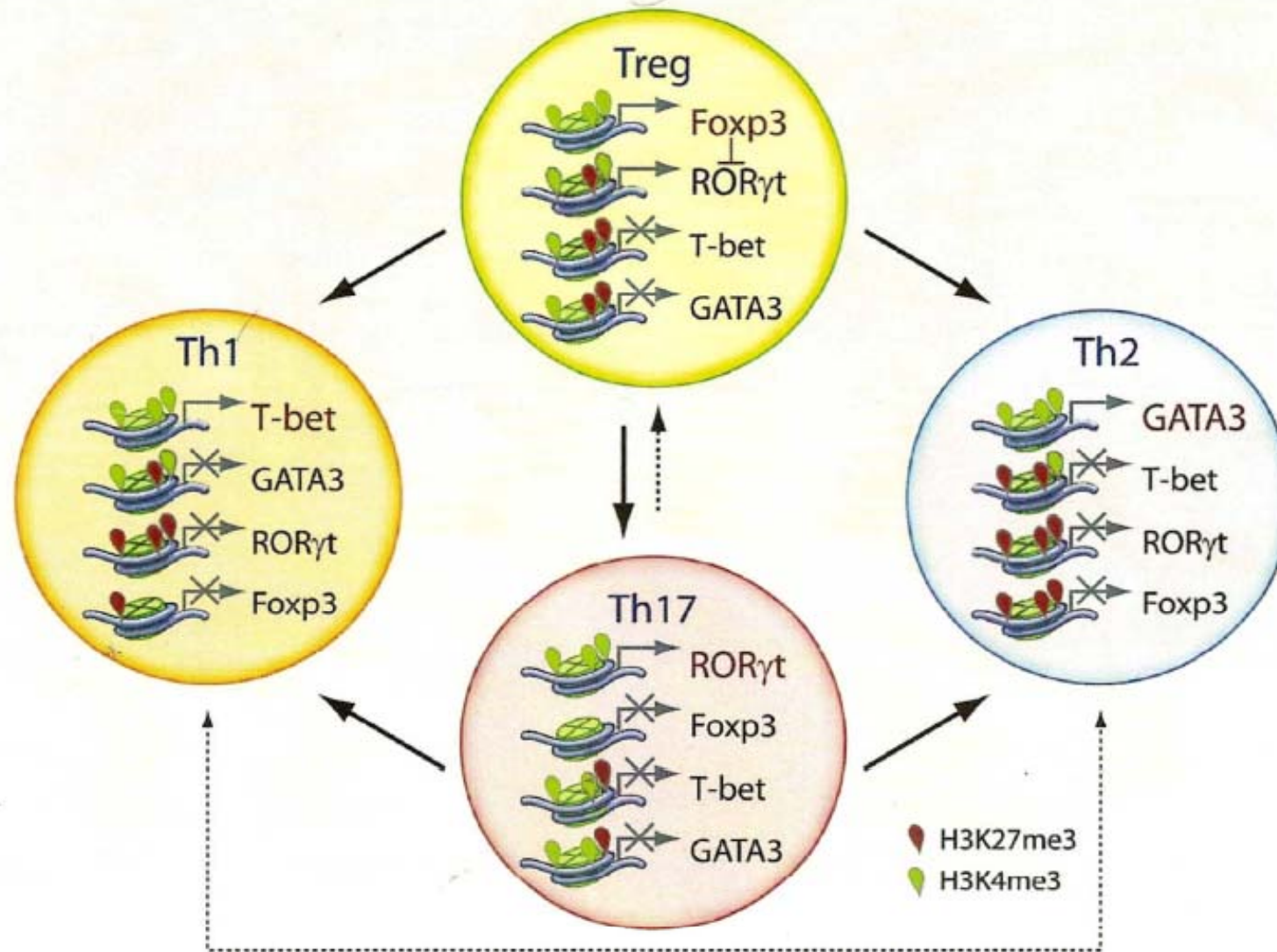
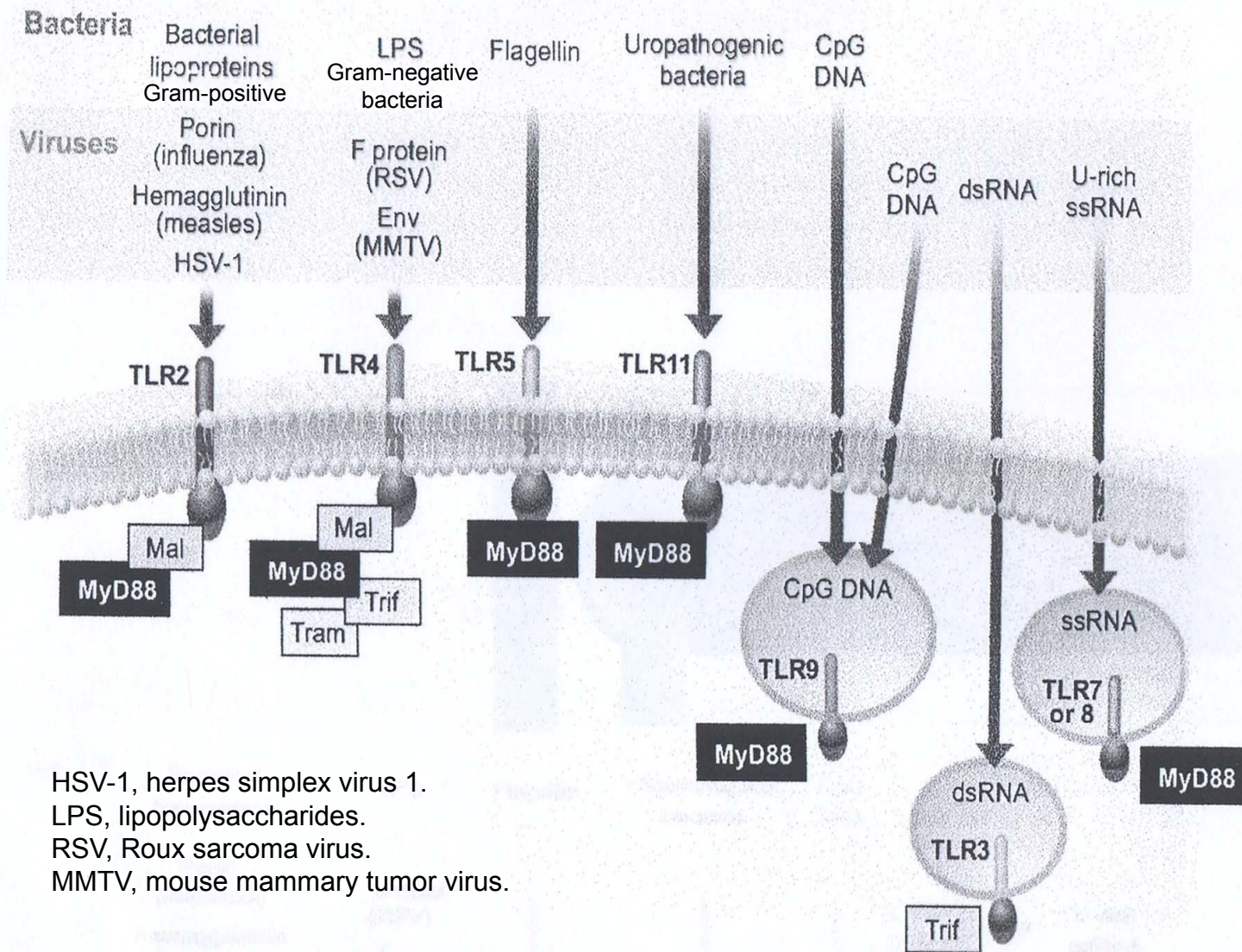
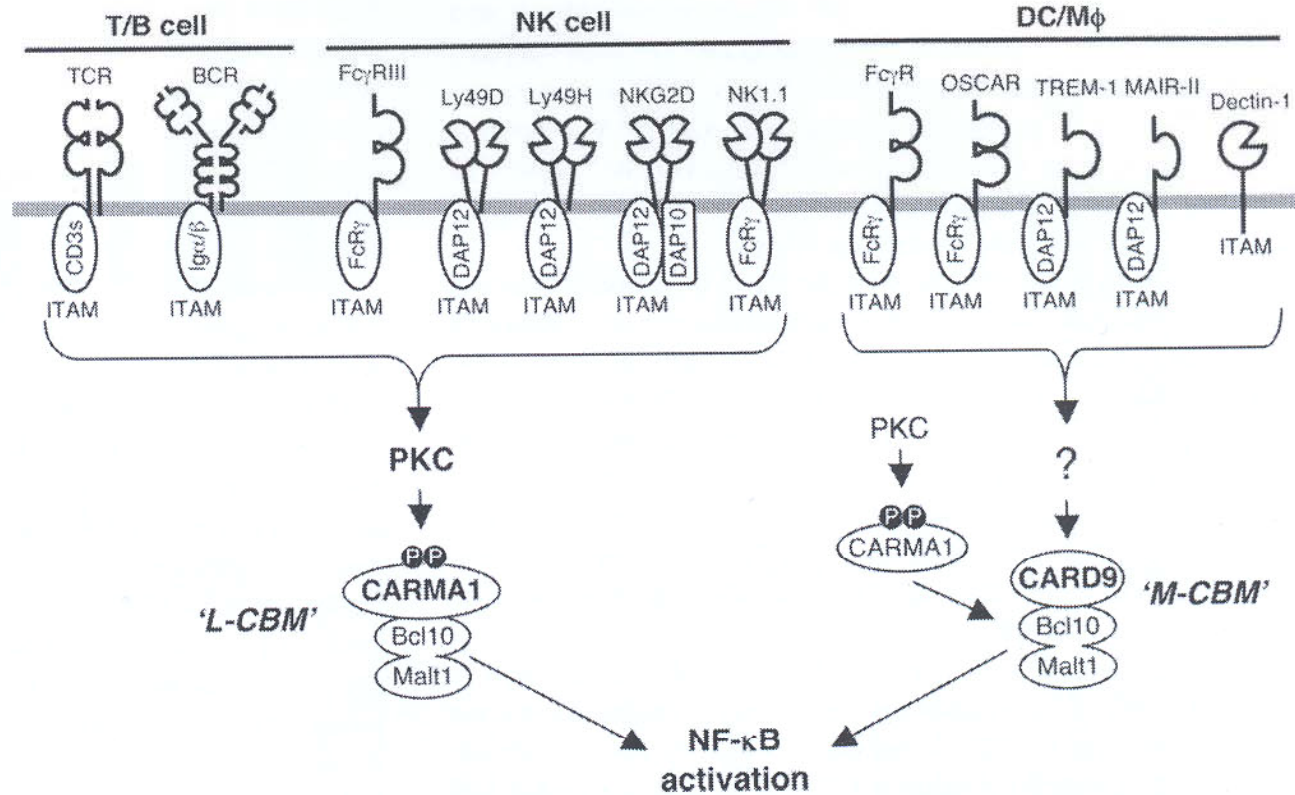


Figure 6 : Les modifications épigénétiques au niveau des promoteurs des facteurs de transcription majeurs spécifiques de chaque population de lymphocytes T rendent compte de leur plasticité phénotypique (Zhou et al., 2009a).

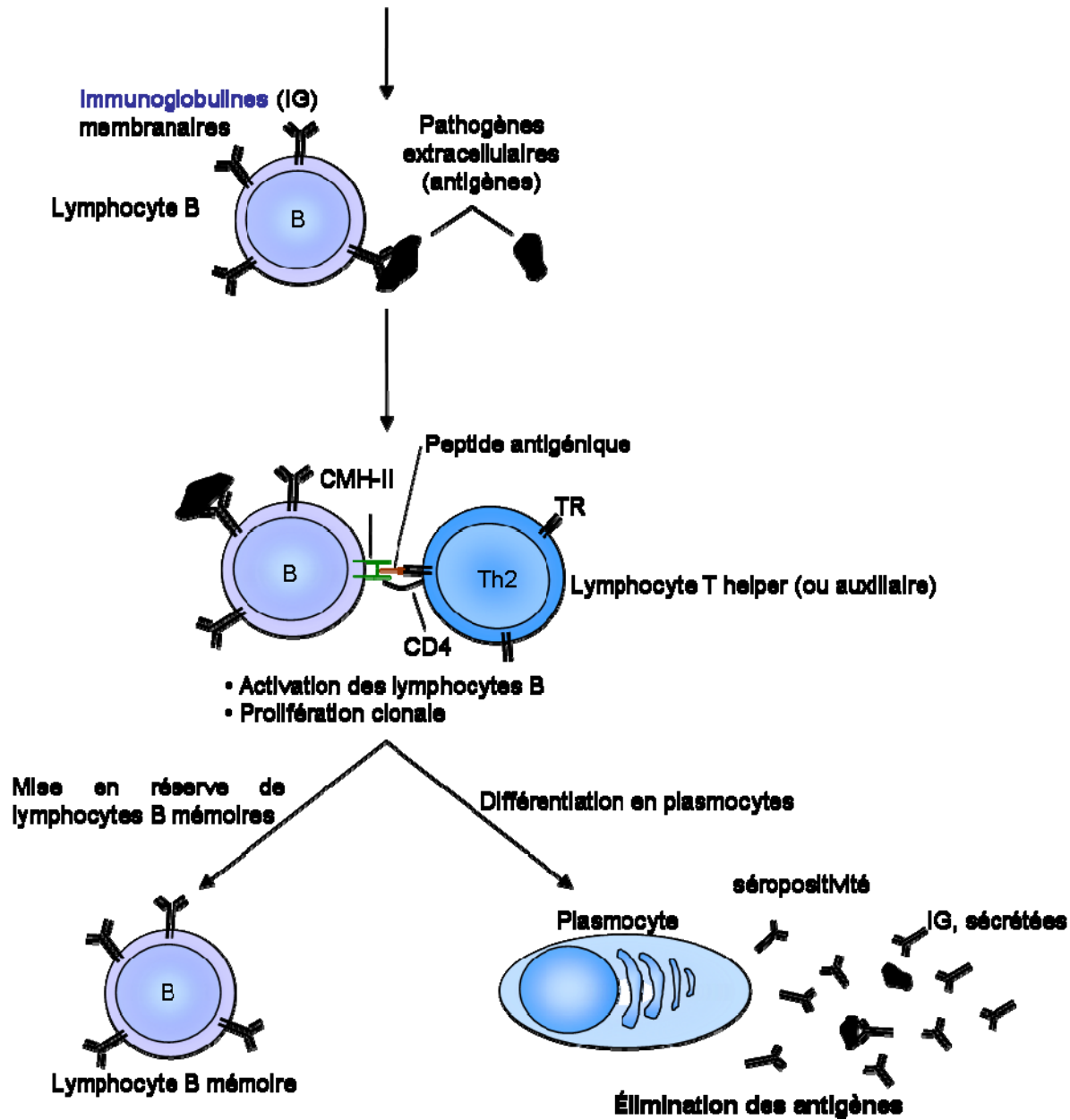


Going down the Toll mine. Toll-like receptors (TLRs) provide a repertoire for sensing pathogen-derived molecules during the innate immune response. TLRs include TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, and TLR11.

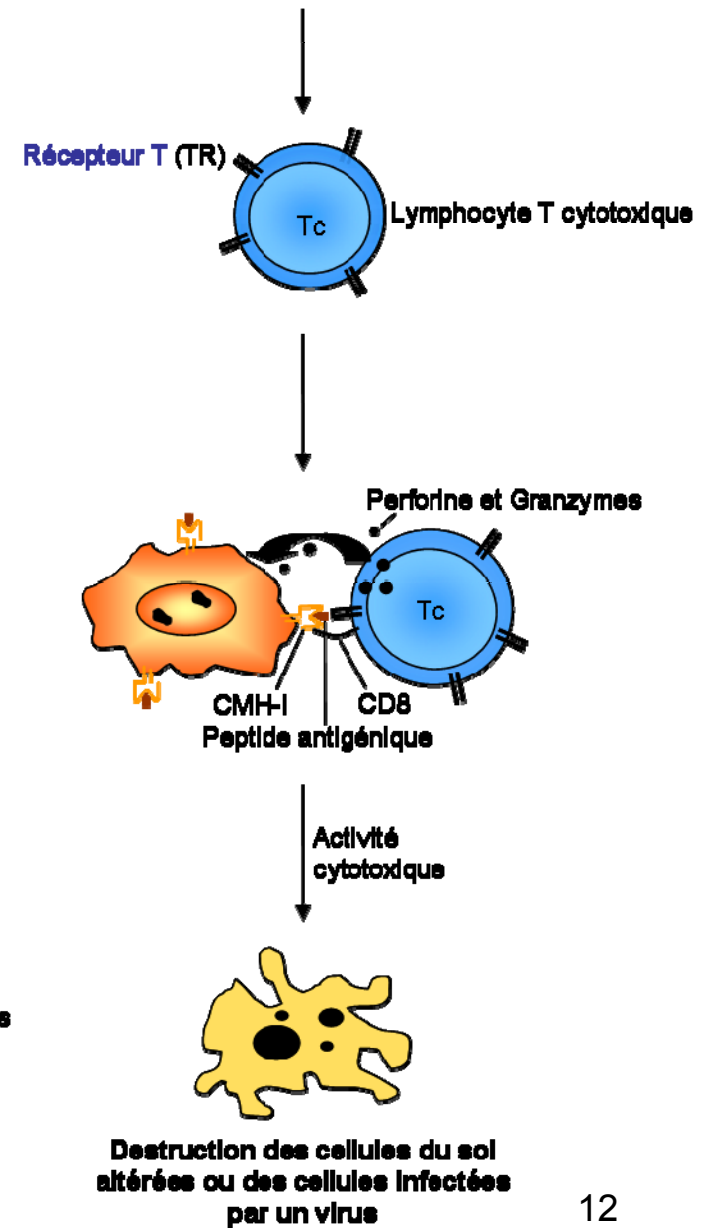
FIGURE 7. Cell type-specific regulation mechanism of ITAM receptor-mediated NF-κB activation through L-CBM and M-CBM. Activation of NF-κB in immune cells through ITAM receptors is mediated by two different complexes containing Bcl10-MALT1: the lymphoid type (L)-CARDMA1-Bcl10-MALT1 (L-CBM) complex and the myeloid type (M)-CARD9-Bcl10-MALT1 (M-CBM) complex. L-CBM is regulated by PKC and acts in TCR, BCR, and activating NK cell receptor signaling, while M-CBM acts in ITAM receptor signaling independent of the PKC-CARMA1 system in macrophages and DCs.

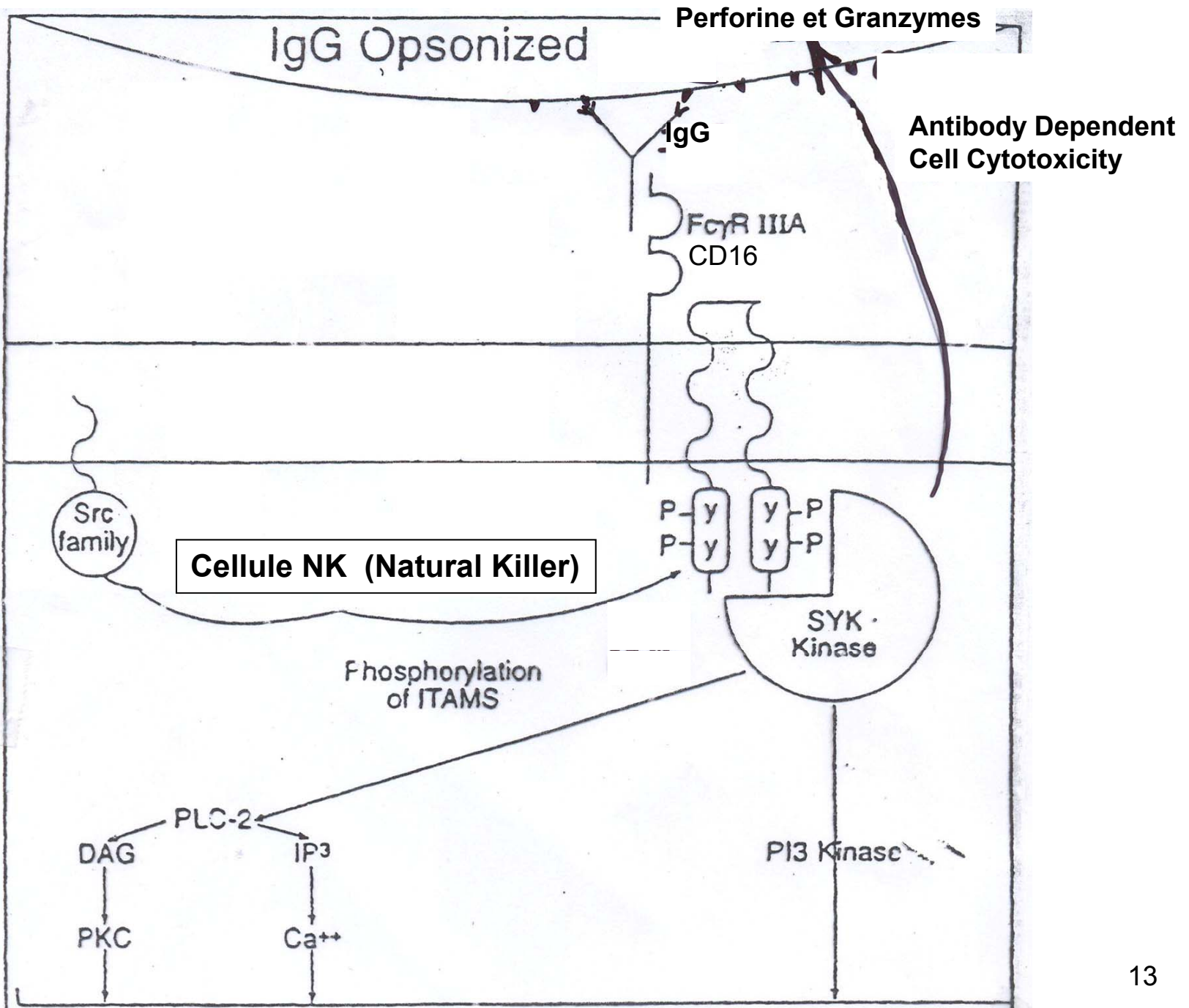


Immunité humorale



Immunité cellulaire





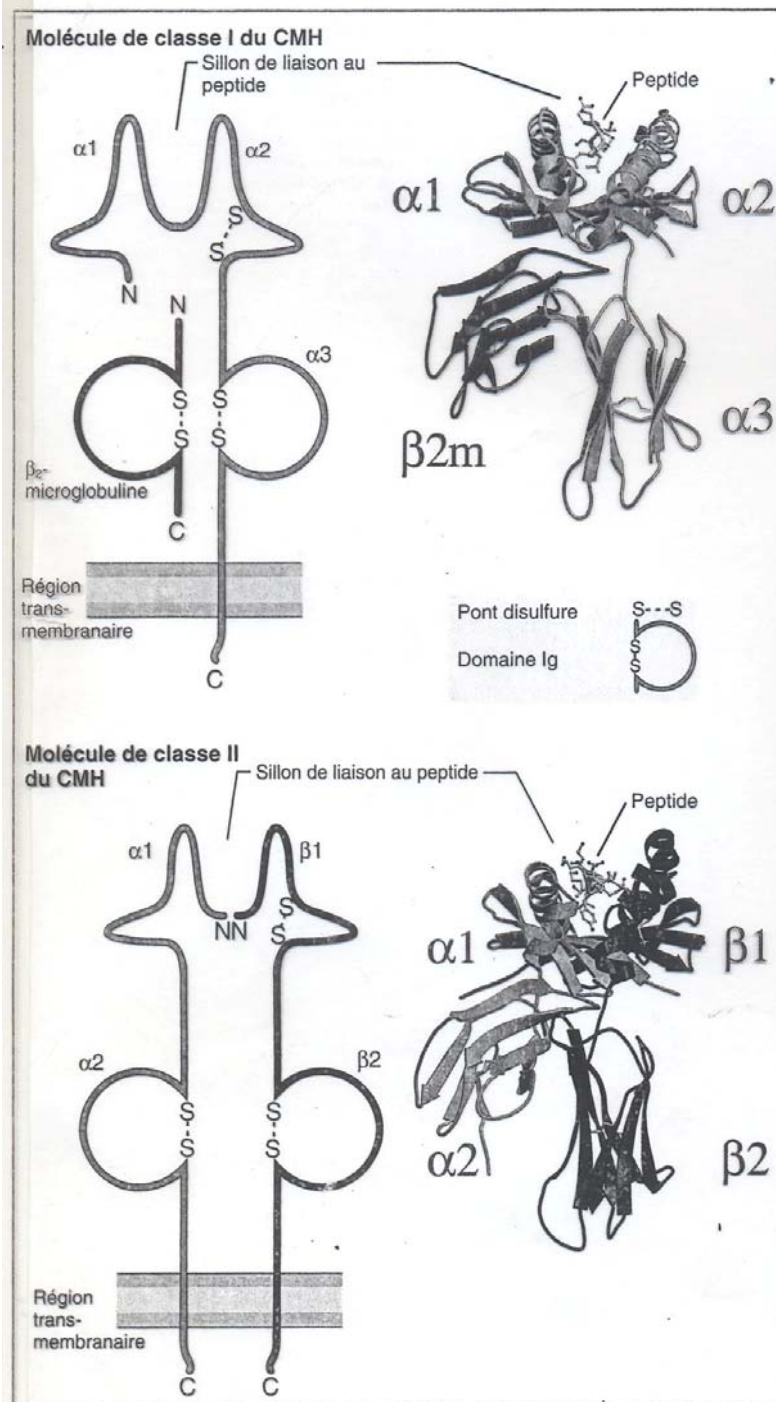
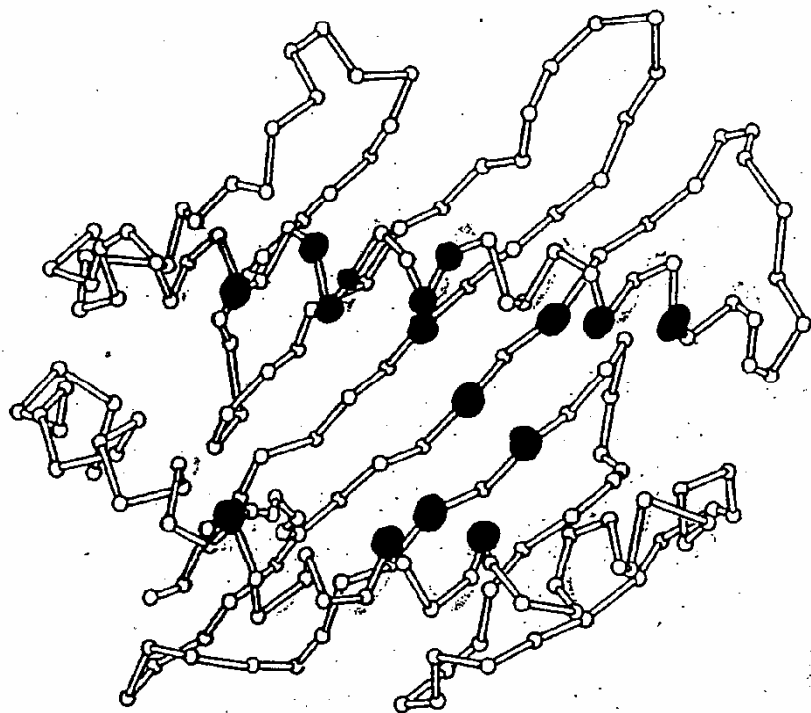


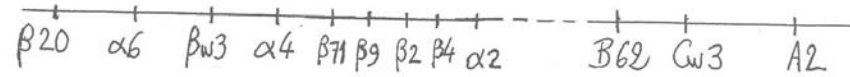
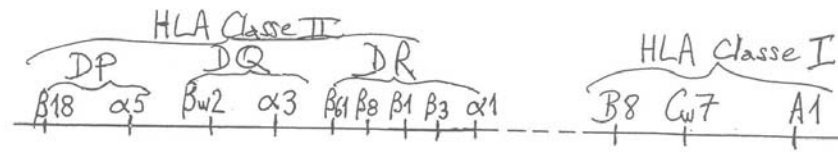
Figure 3.7 Structure des molécules du CMH de classe I et de classe II. Les représentations schématiques et les modèles des structures cristallines des molécules de classe I et de classe II du CMH illustrent les domaines des molécules et leurs similitudes fondamentales. Les deux types de molécules du CMH contiennent des sillons de liaison au peptide et des parties invariantes qui se lient au CD8 (domaine $\alpha 3$ de classe I) ou au CD4 (domaine $\beta 2$ de classe II). $\beta 2m$: $\beta 2$ microglobuline. Les structures cristallines sont reproduites avec l'autorisation du Dr P Bjorkman, institut de technologie de Californie, Pasadena.



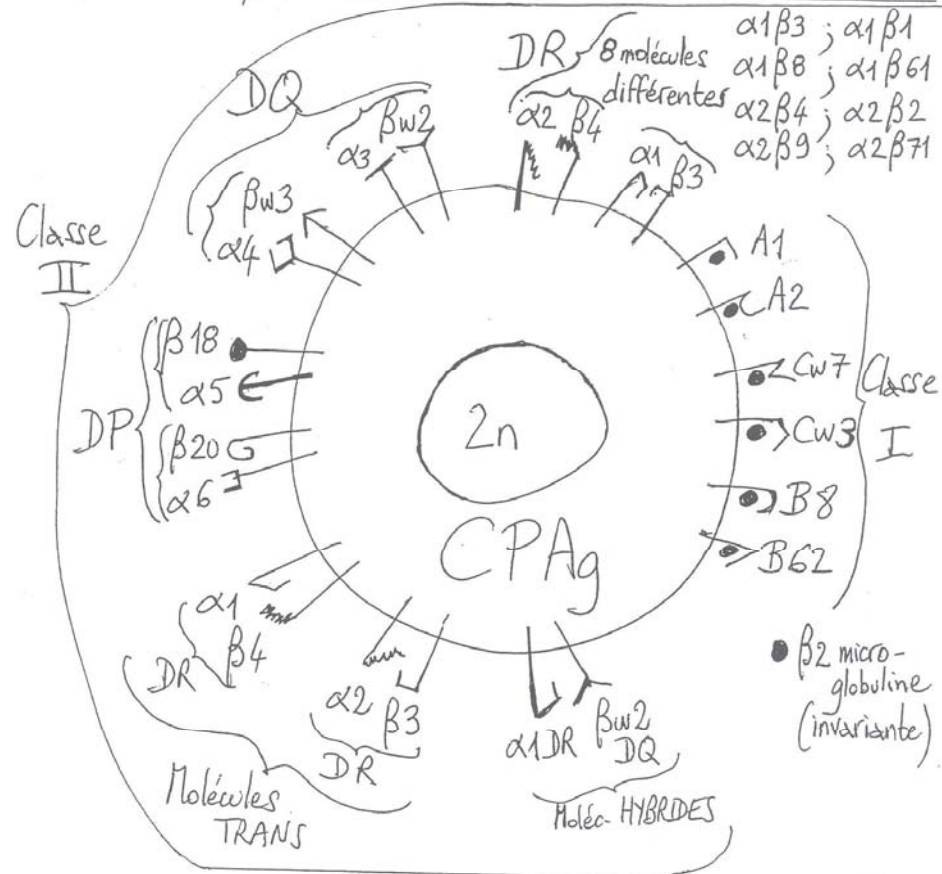
ANTIGEN-BINDING CLEFT of a class I MHC molecule is shown in two images based on X-ray analysis of the protein: a computer model (top) and a diagram (bottom), where the cleft lies between the two helices. The discovery of a separate substance (colored orange in the computer image) lodged in the cleft supported the proposal that it is the binding site for antigen. In addition, many of the variable amino acids (shown in red in the diagram) that affect a particular MHC molecule's antigen-binding capability are clustered in the cleft. Don C. Wiley of Harvard University and his colleagues Pamela J. Bjorkman, Mark A. Saper, Boudjema Samraoui, William S. Bennett and Jack L. Strominger determined the molecular structure and provided the computer image.

Intérêt du Polymorphisme

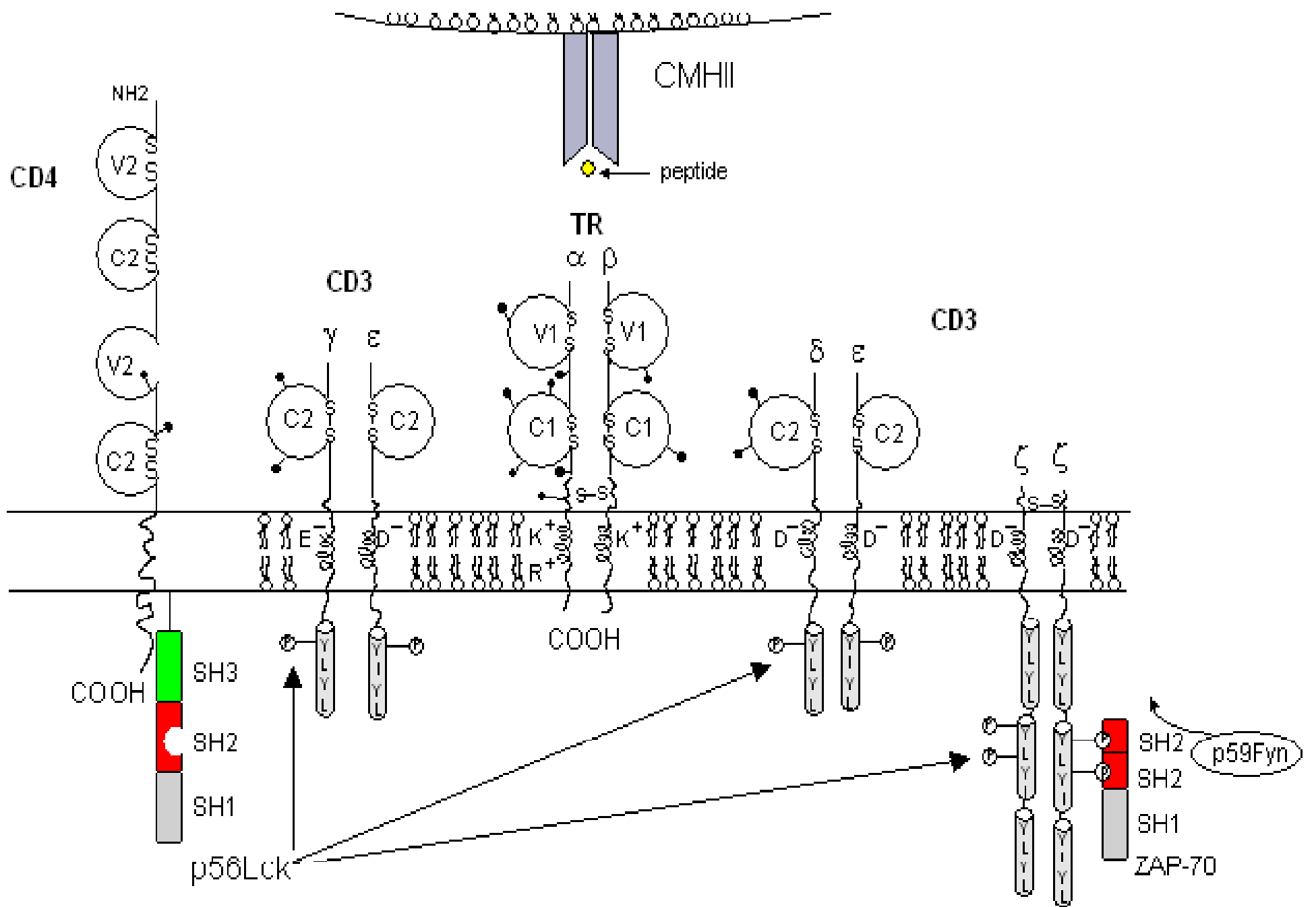
La plupart des acides aminés "variables" responsables du POLYMORPHISME des molécules HLA au sein d'une population sont situés dans la "corbeille" à peptides

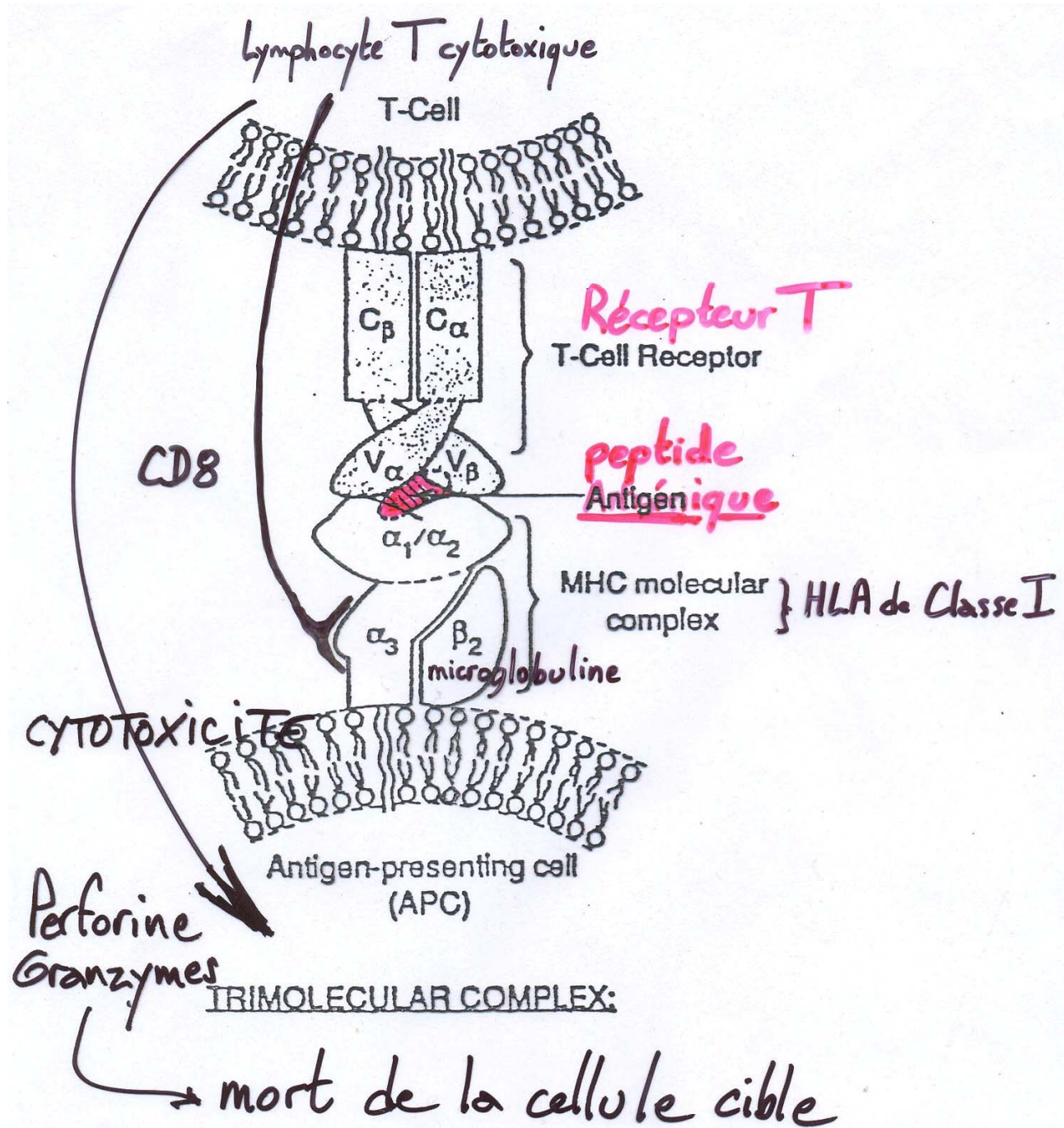


Exemple : Hétérozygote à chacun des loci de Classes I et II



"Traduction"-et intérêt*- au niveau de la membrane d'une Cellule Présentatrice d'Antigènes du grand polymorphisme des molécules HLA (*intérêt pour les réponses immunitaires adaptatives, MAIS inconvénient majeur pour les greffes de tissus et d'organes)



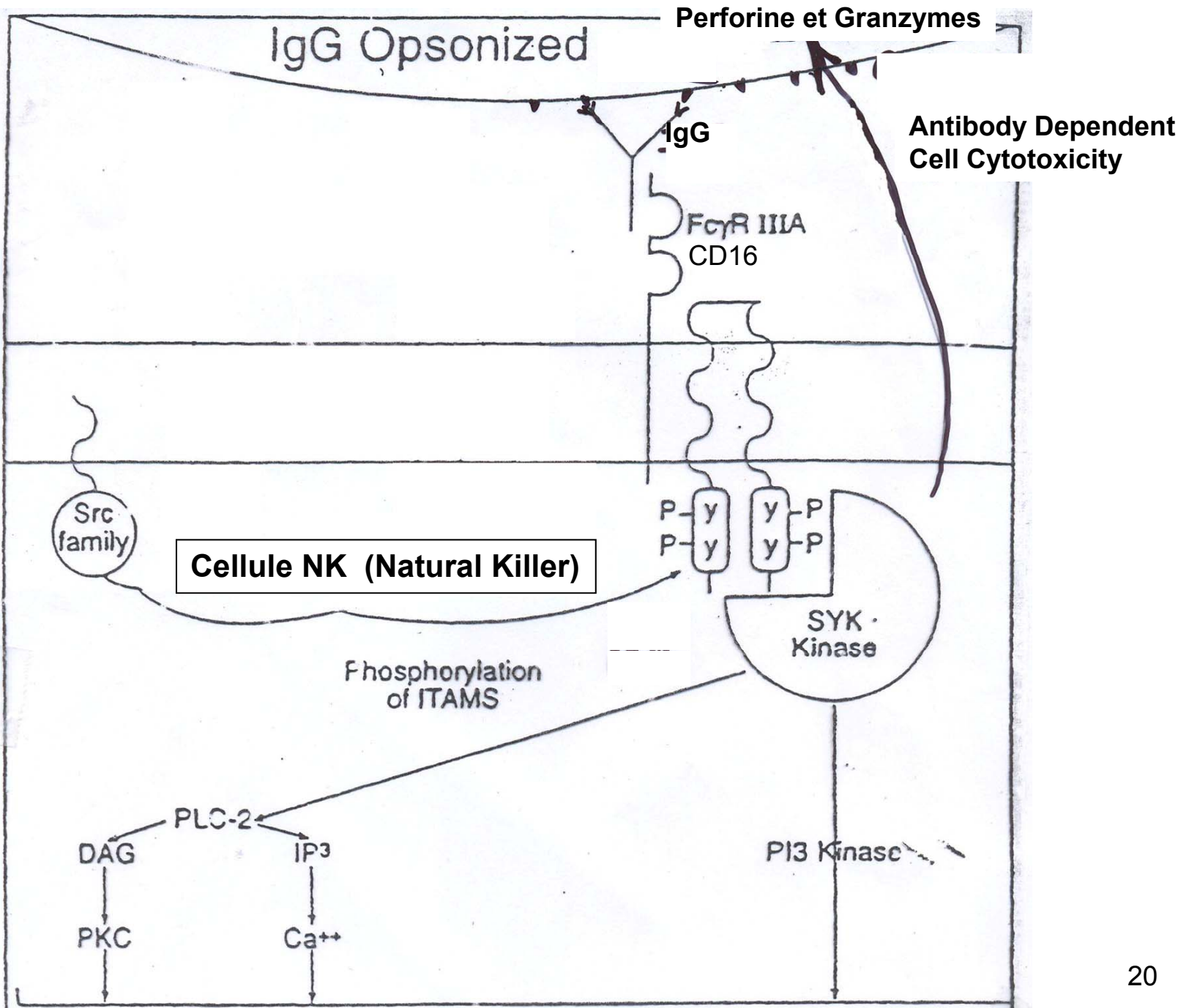


Lymphocytes T

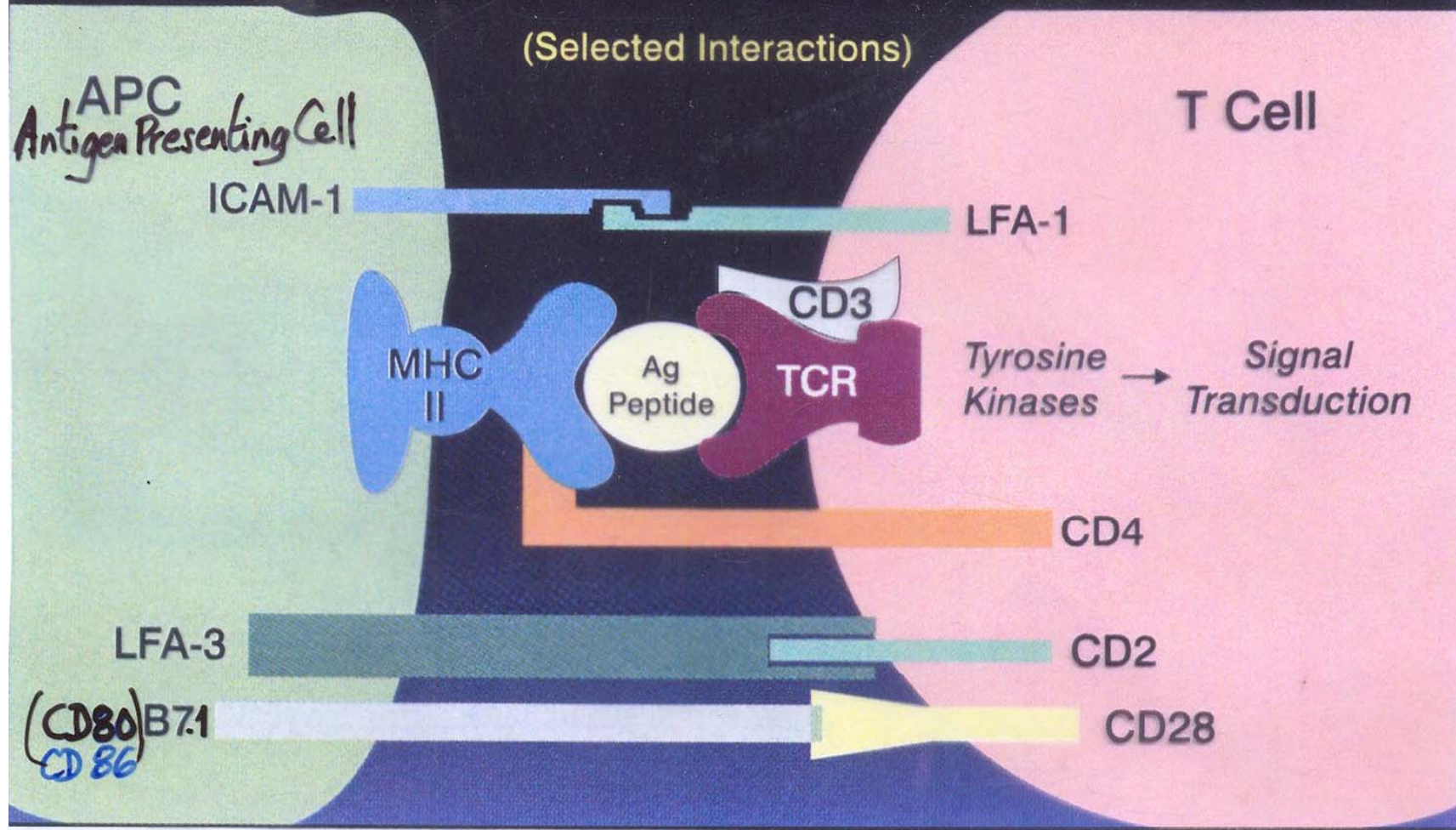
- TCR-CD3 : reconnaissance de molécules du CMH normales + peptides
- CD4 = T helper pour CMH classe II des CPAg
- CD8 = T cytotoxiques pour CMH classe I des cellules nucléées

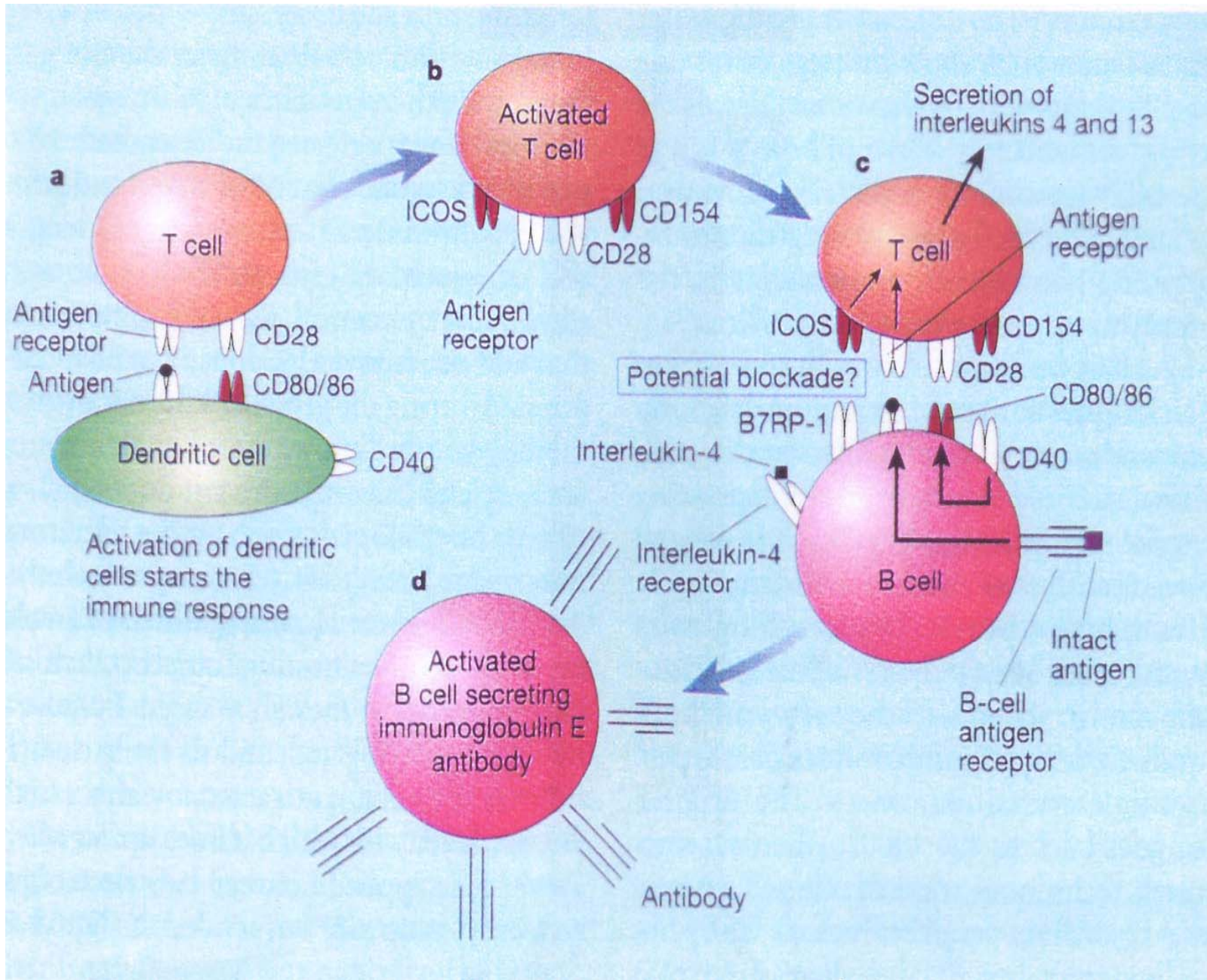
Cellules NK (Natural Killer)

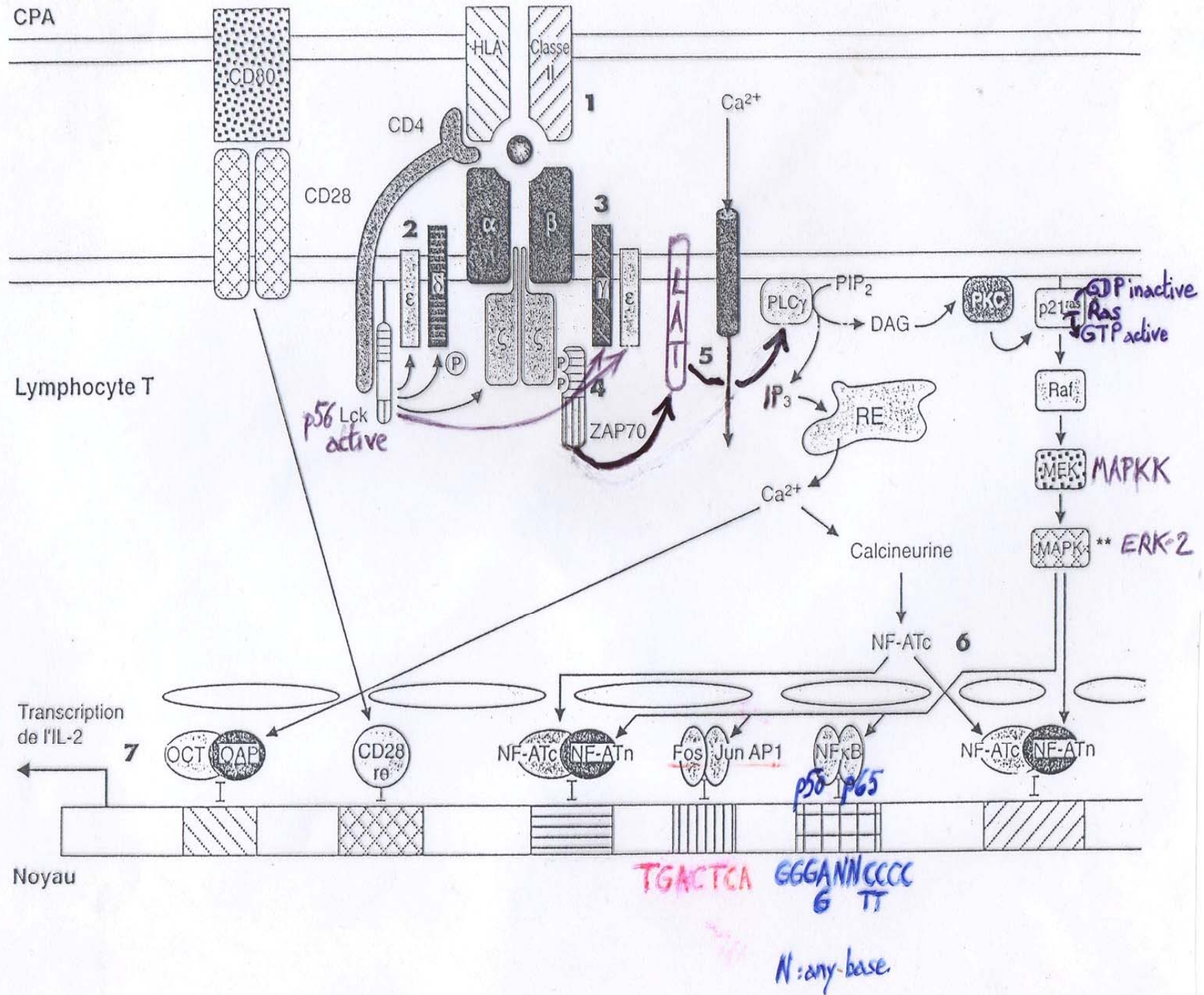
- Pas de TCR
- Présence de FcγRIIIA (CD16) → ADCC (Antibody Dependent Cell Cytotoxicity)
- Présence de récepteurs du CMH I → contrôle de qualité des molécules de CMH I : cytotoxicité si ces molécules sont absentes ou très peu exprimées ou de structures anormales.

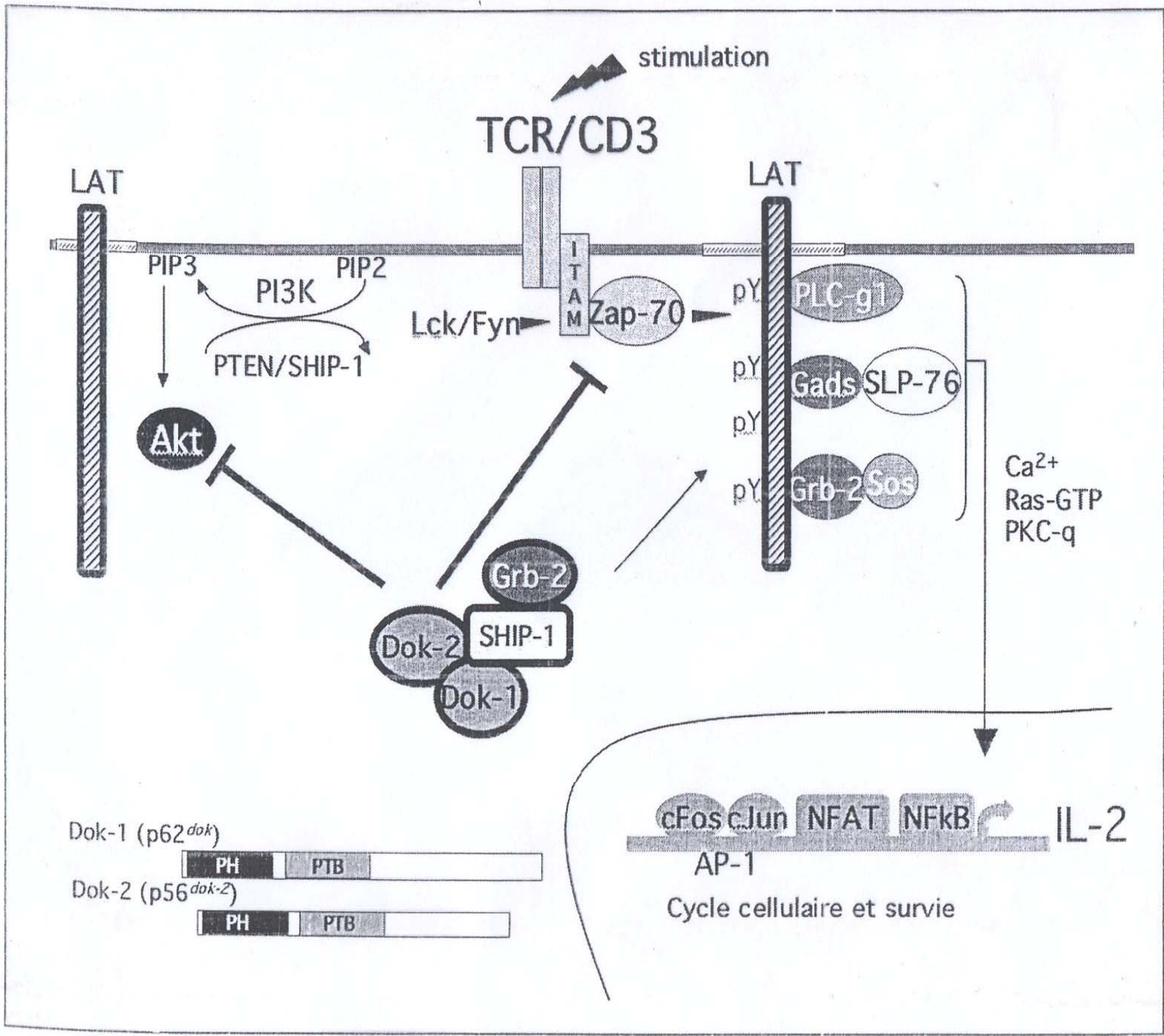


T-Cell Recognition of Donor Antigen and Costimulation Induce T-Cell Activation

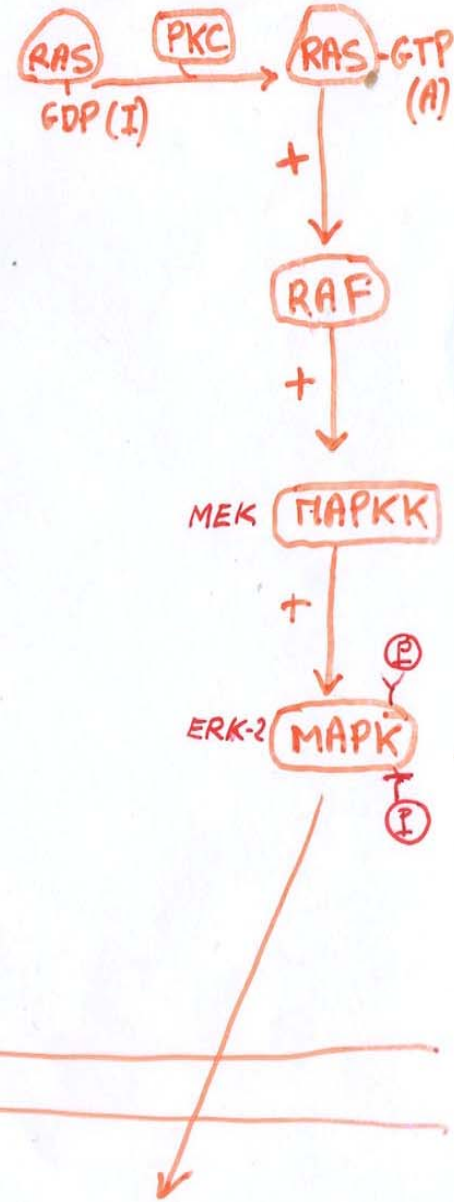
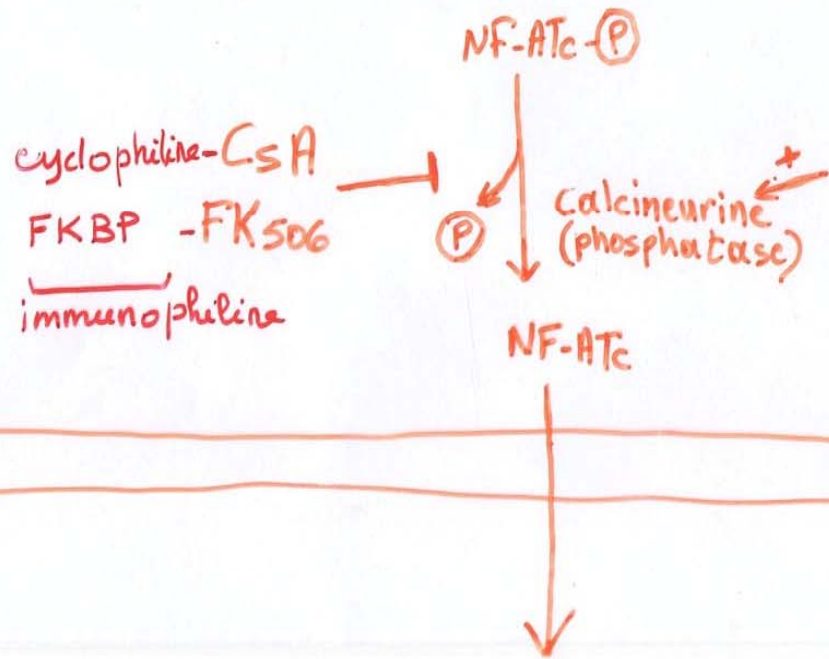








1



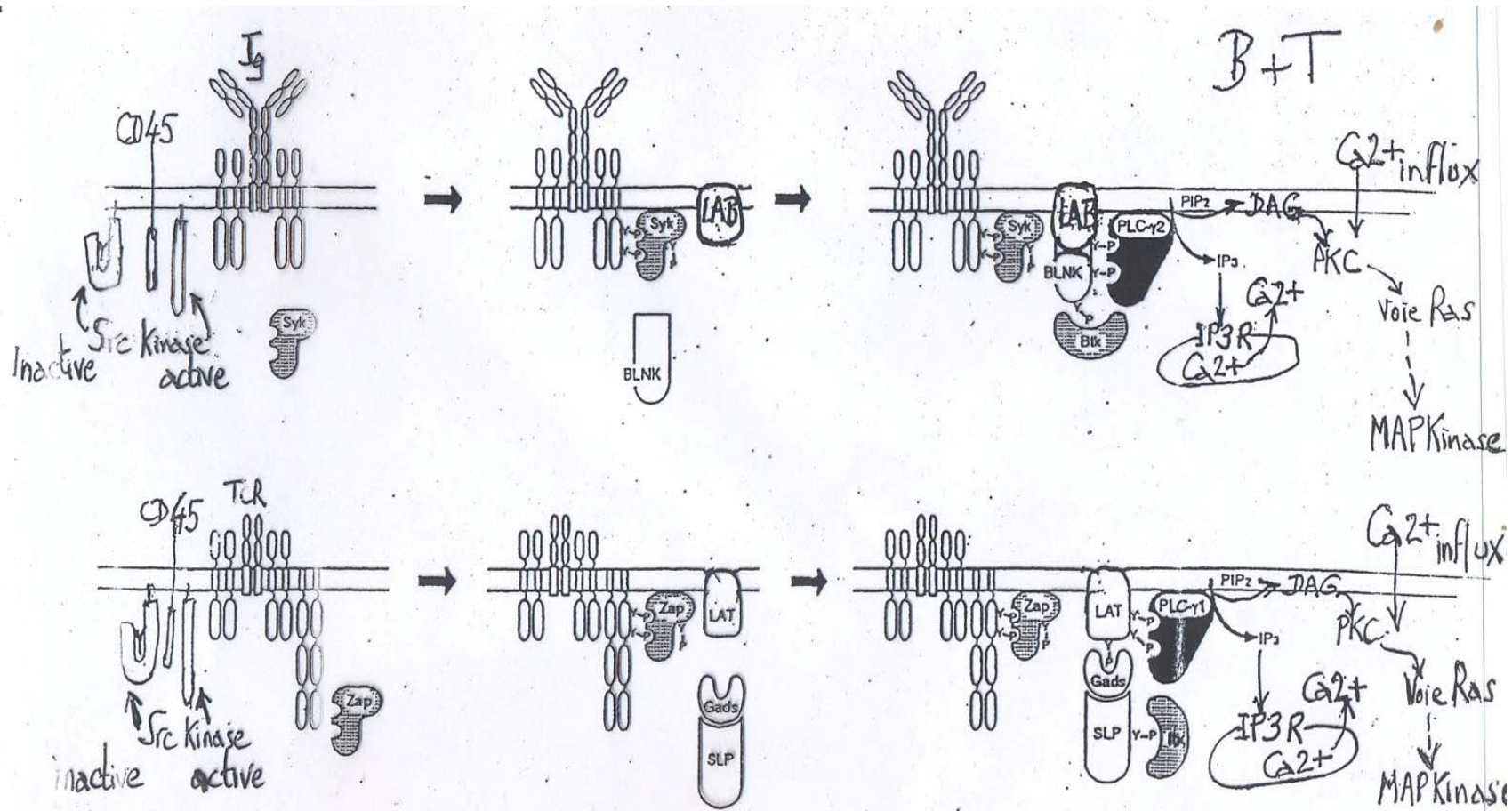
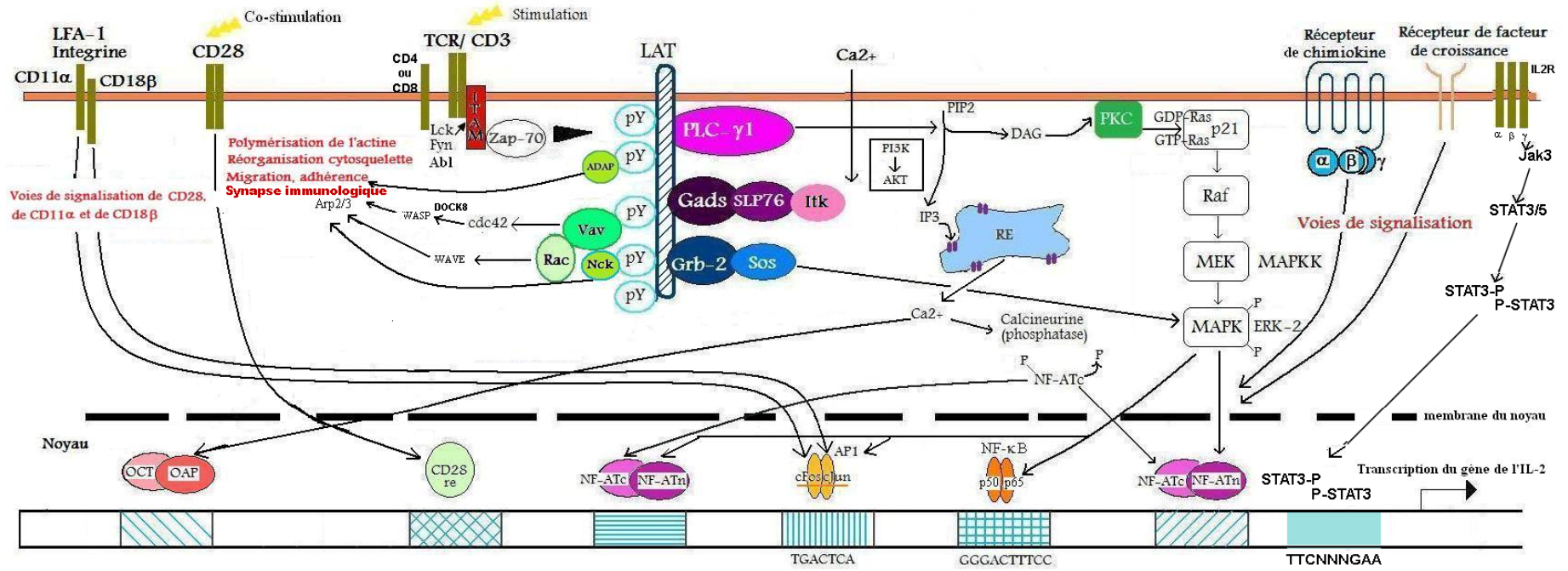


Figure 2. Models for PLC- γ Activation upon BCR or TCR Ligation



MAPK Mitogen-Activated Protein Kinase
 MAPKK Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase

ERK Extracellular signal-Regulated Kinase
 LAT Linker for activation of Tcells (9 Tyr)

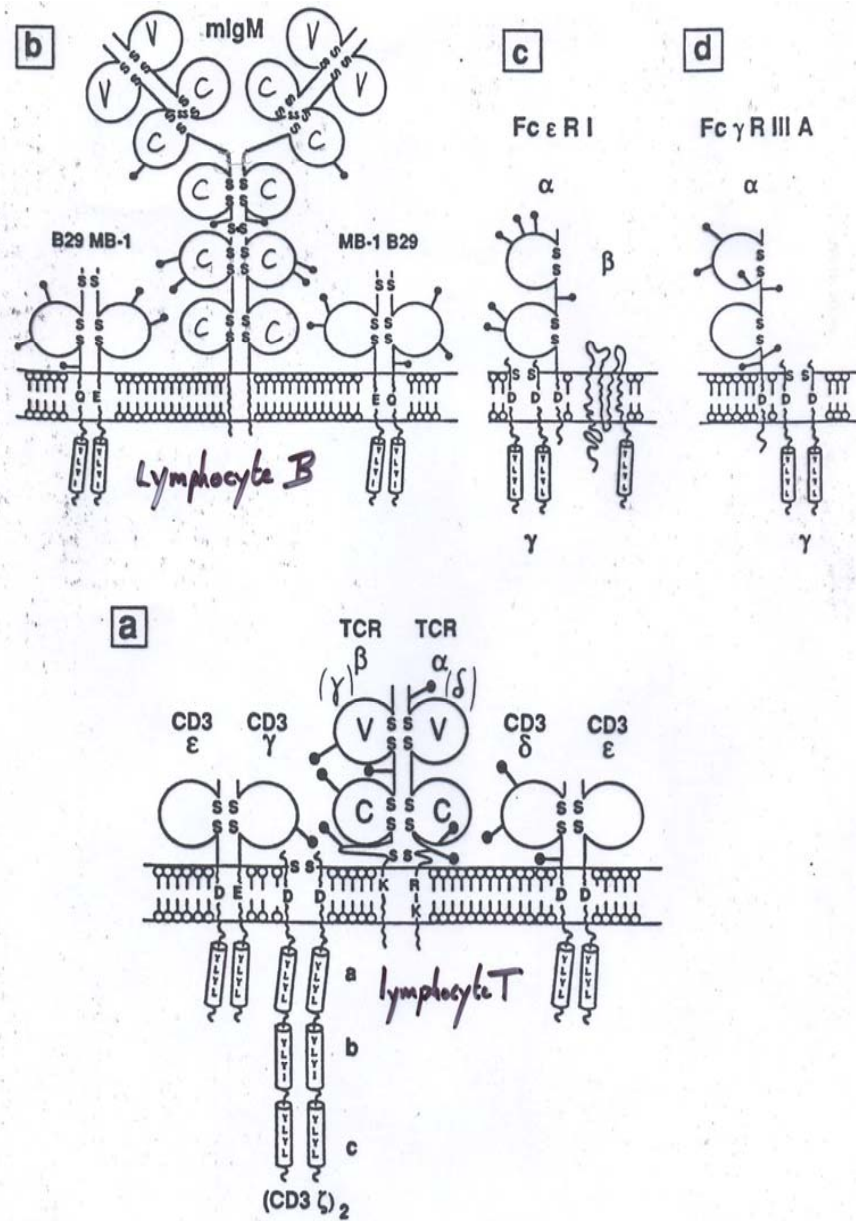


Figure : Structures des composants du complexe TCR/CD3 comparés aux complexes d'immunoglobuline de surface et des récepteurs aux Fc εRI et γRIIIA avec indication des domaines de type Ig et des modules d'activation à motifs YLYL.

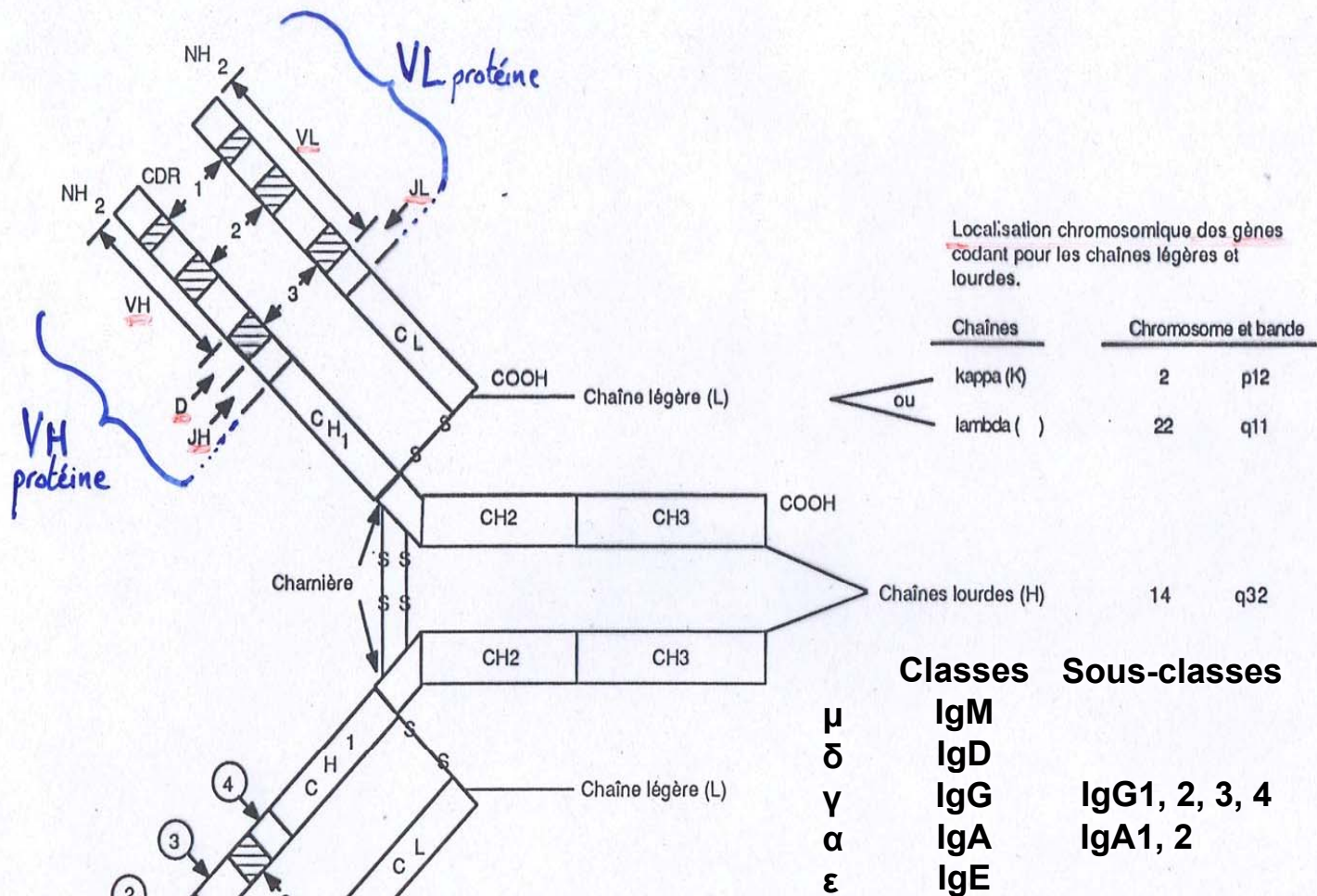


FIGURE 1- Modèle d'une immunoglobuline IgG1 humaine

La région variable de chaque chaîne légère et de chaque chaîne lourde est codée respectivement par les segments d'ADN VL et JL d'une part, et VH, D et JH d'autre part. Les trois régions hypervariables, ou CDR (Complementarity Determining Regions) 1, 2, et 3 déterminent le site de reconnaissance et de liaison à l'antigène. Ces régions CDR sont encadrées par des régions d'ossature ou FR (FRAMEWORK) 1 à 4 présentant une homologie relativement importante d'une chaîne légère à une autre ou d'une chaîne lourde à une autre chaîne lourde, cette homologie déterminant les sous-groupes de régions variables. La région constante de la chaîne légère (CL) est codée par le seul gène CK (chaîne kappa) ou par l'un des gènes Cλ (chaîne lambda), celle de la chaîne lourde par l'un des gènes CH, le gène Cγ1 dans le cas présent.

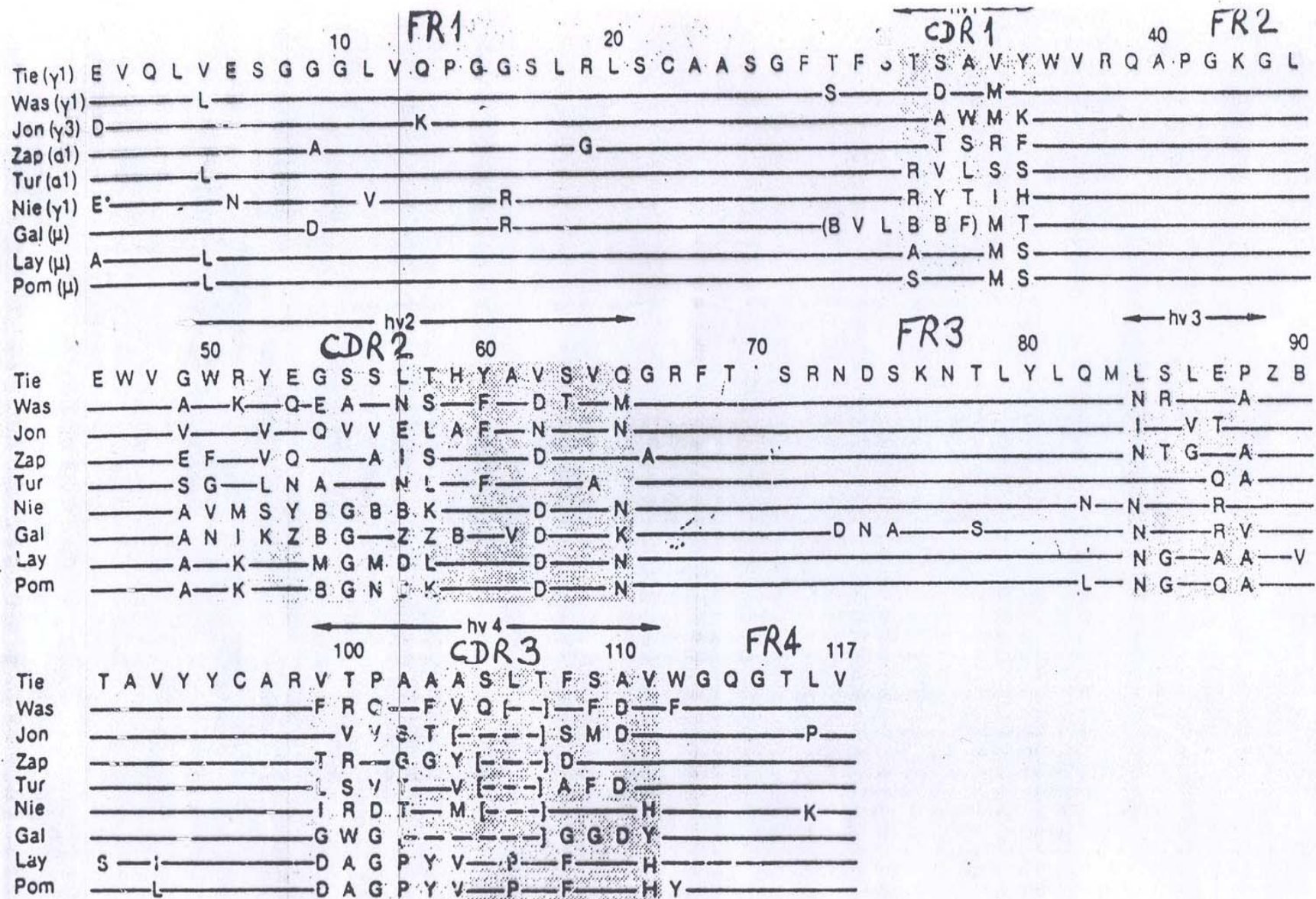


Figure 3-8 The V_H sequences of nine human heavy chains. Unbroken lines signify identity with protein Tie. Dashes in brackets represent deletions of residues present in protein Tie. Sequence variations tend to cluster in the hypervariable segments (shaded). E* denotes pyrrolidine carboxylic acid. [From J. D. Capra and J. M. Kehoe, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 71, 4032 (1974).]

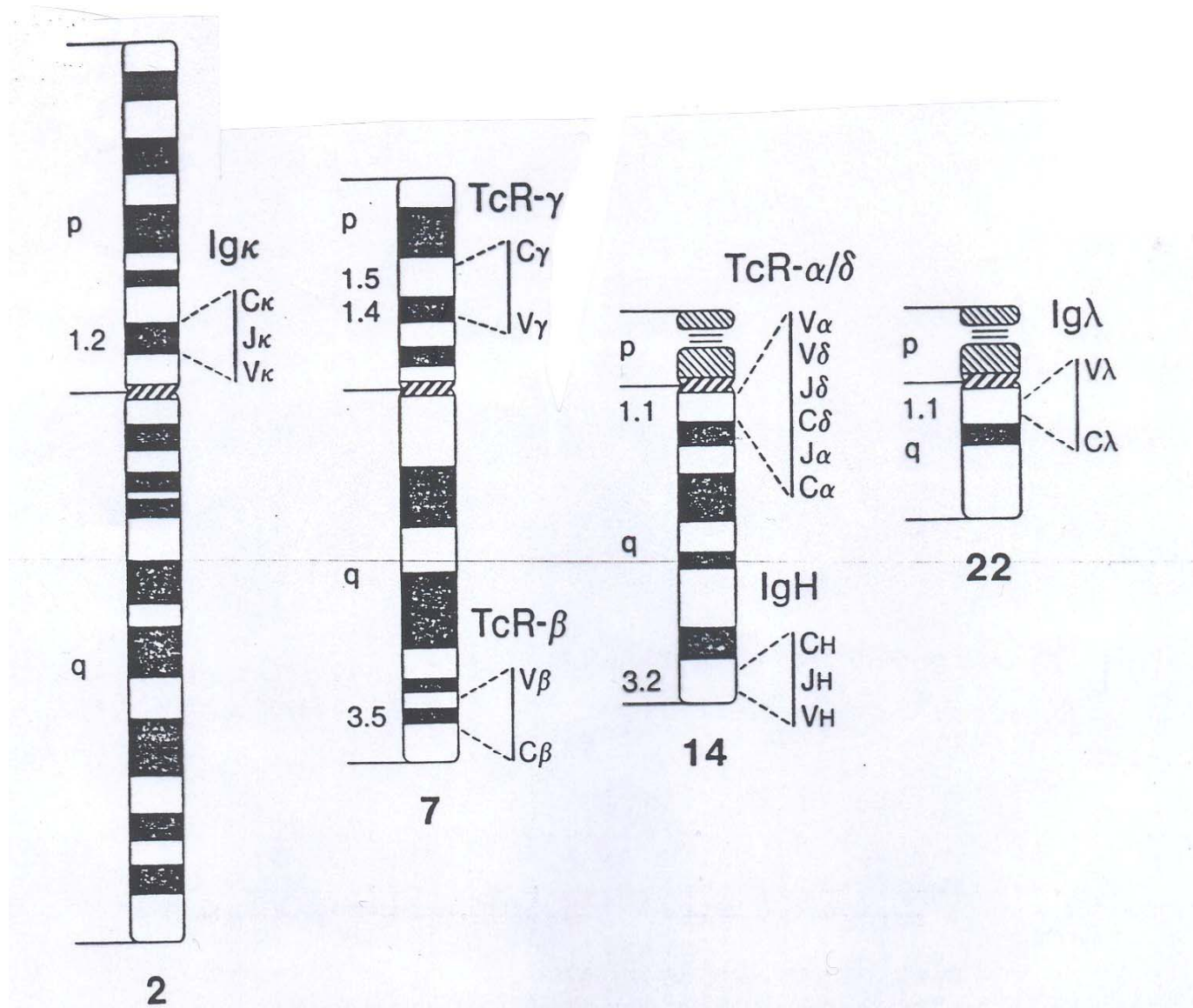


Figure 6. Location and orientation of the three Ig genes and the four TcR genes on chromosomes **2, 7, 14** and **22** (103-127). The orientation of the Ig κ , Ig λ , TcR- β and TcR- α/δ gene complexes is such that the V regions are located at the centromeric side and the C regions at the telomeric side (120-127). In case of the IgH genes, the V segments are telomeric and the C genes centromeric

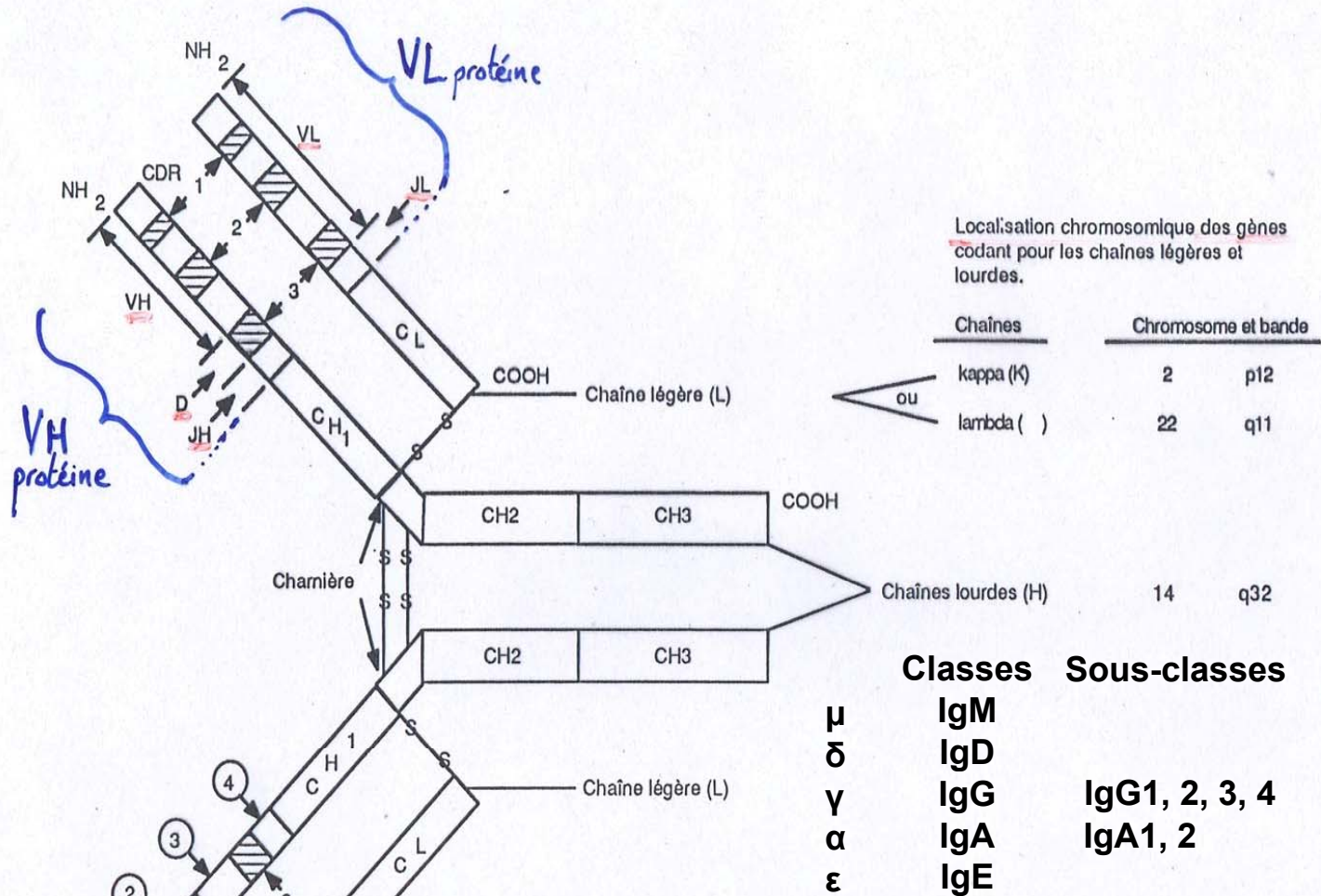


FIGURE 1- Modèle d'une immunoglobuline IgG1 humaine

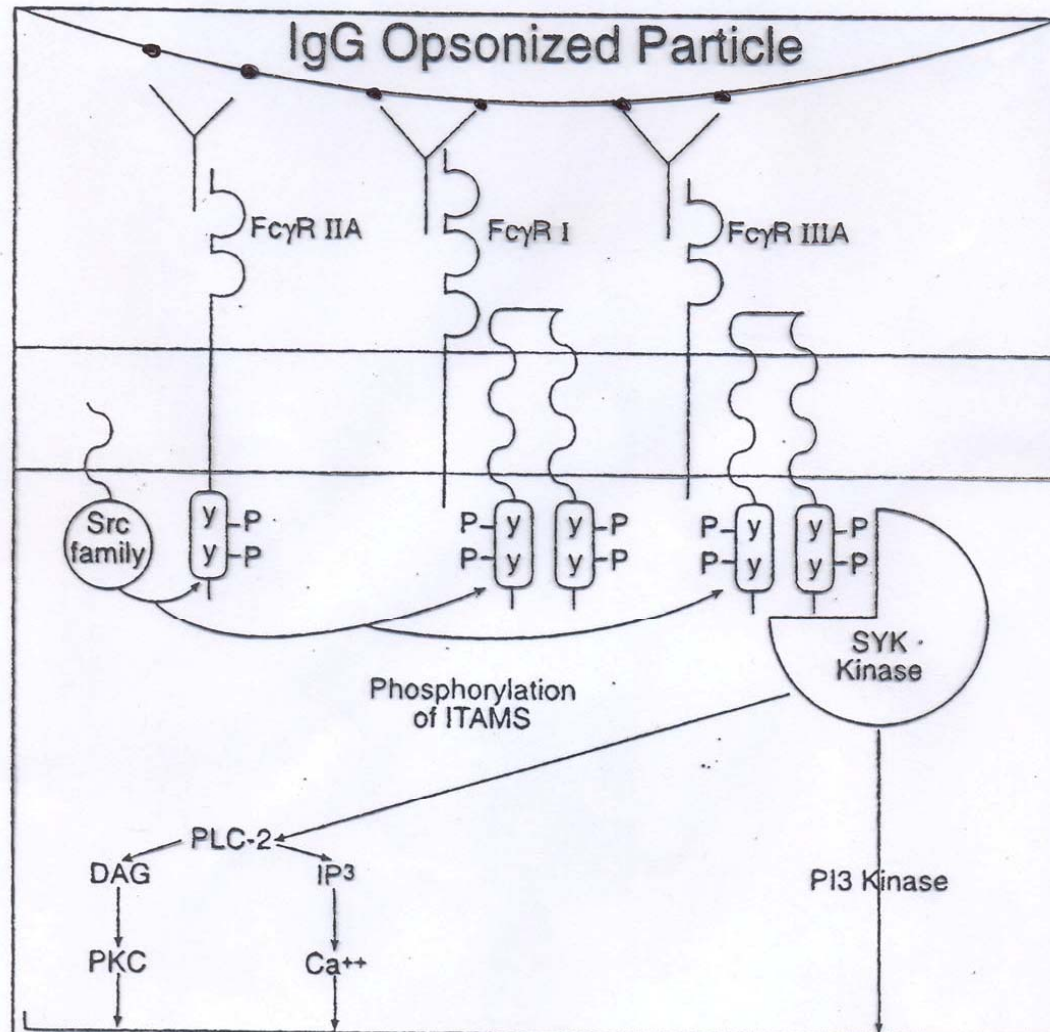
La région variable de chaque chaîne légère et de chaque chaîne lourde est codée respectivement par les segments d'ADN VL et JL d'une part, et VH, D et JH d'autre part. Les trois régions hypervariables, ou CDR (Complementarity Determining Regions) 1, 2, et 3 déterminent le site de reconnaissance et de liaison à l'antigène. Ces régions CDR sont encadrées par des régions d'ossature ou FR (FRAMEWORK) 1 à 4 présentant une homologie relativement importante d'une chaîne légère à une autre ou d'une chaîne lourde à une autre chaîne lourde, cette homologie déterminant les sous-groupes de régions variables. La région constante de la chaîne légère (CL) est codée par le seul gène CK (chaîne kappa) ou par l'un des gènes Cλ (chaîne lambda), celle de la chaîne lourde par l'un des gènes CH, le gène Cγ1 dans le cas présent.

Tableau 13-II Propriétés physiques, chimiques et biologiques des immunoglobulines humaines.

Propriété	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Forme moléculaire normale	Monomère	Monomère, dimère, etc.	Pentamère	Monomère	Monomère
Formule moléculaire	$\kappa_2\gamma_2$ ou $\lambda_2\gamma_2$	$(\kappa_2\alpha_2)_n$ ou $(\lambda_2\alpha_2)_n$	$(\kappa_2\mu_2)_5$ ou $(\lambda_2\mu_2)_5$	$\kappa_2\delta_2$ ou $\lambda_2\delta_2$	$\kappa_2\varepsilon_2, \lambda_2\varepsilon_2$
Autres chaînes	-	Chaîne J, pièce S	Chaîne J	-	-
Sous-classes	IgG1, IgG2, IgG3, IgG4	IgA1, IgA2	Aucune	Aucune	Aucune
Chaînes lourdes des sous-classes	$\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4$	α_1, α_2	-	-	-
Allotypes des chaînes lourdes	Gm(env. 20)	Am (2)	-	-	-
Poids moléculaire	150 000	160 000	950 000	175 000	190 000
Constante de sédimentation (Sw ²⁰)	6,6S	7S, 9S, 11S, 14S	19S	7S	8S
Contenu moyen en carbohydrates (p. 100)	3	7	10	9	13
Taux sérique (mg/ml) (moyenne chez l'adulte)	12,5±3,0	2,1±0,5	1,25±0,5	0,04	0,003
Pourcentage des Ig totales	75-85	7-15	5-10	0,3	0,003
Quantité totale circulante (mg/kg)	494,0	95,0	37,0	1,1	0,019
Demi-vie (jours)	23,0	5,8	5,1	2,8	2,5
Taux de synthèse (mg/kg poids)	33,0	24,0	6,7	0,4	0,016
Valence	2	2 ou 4 ou n	5 ou 10	?	?
Fixation du complément (voie classique) → Lyse (CDC)	+ (IgG1, 2, 3)	-	+	-	-
Activation du complément (voie alterne) → Lyse (CDC)	(+ (IgG4))	(+ (IgA1, 2))	-	+	-
Liaison aux cellules possédant des récepteurs de Fc → Cytotoxicité (ADCC)	Lymphocytes Macrophages Neutrophiles Mastocytes (IgG4)	-	-	?	Mastocytes
Autres propriétés biologiques	Réponse secondaire, transfert placentaire	Anticorps caractéristique dans les sécrétions muqueuses	Réponse primaire, facteur rhumatoïde, récepteur lymphocytaire	Principalement trouvée en surface des lymphocytes	Anaphylaxie anticorps-homocytotropes, allergie

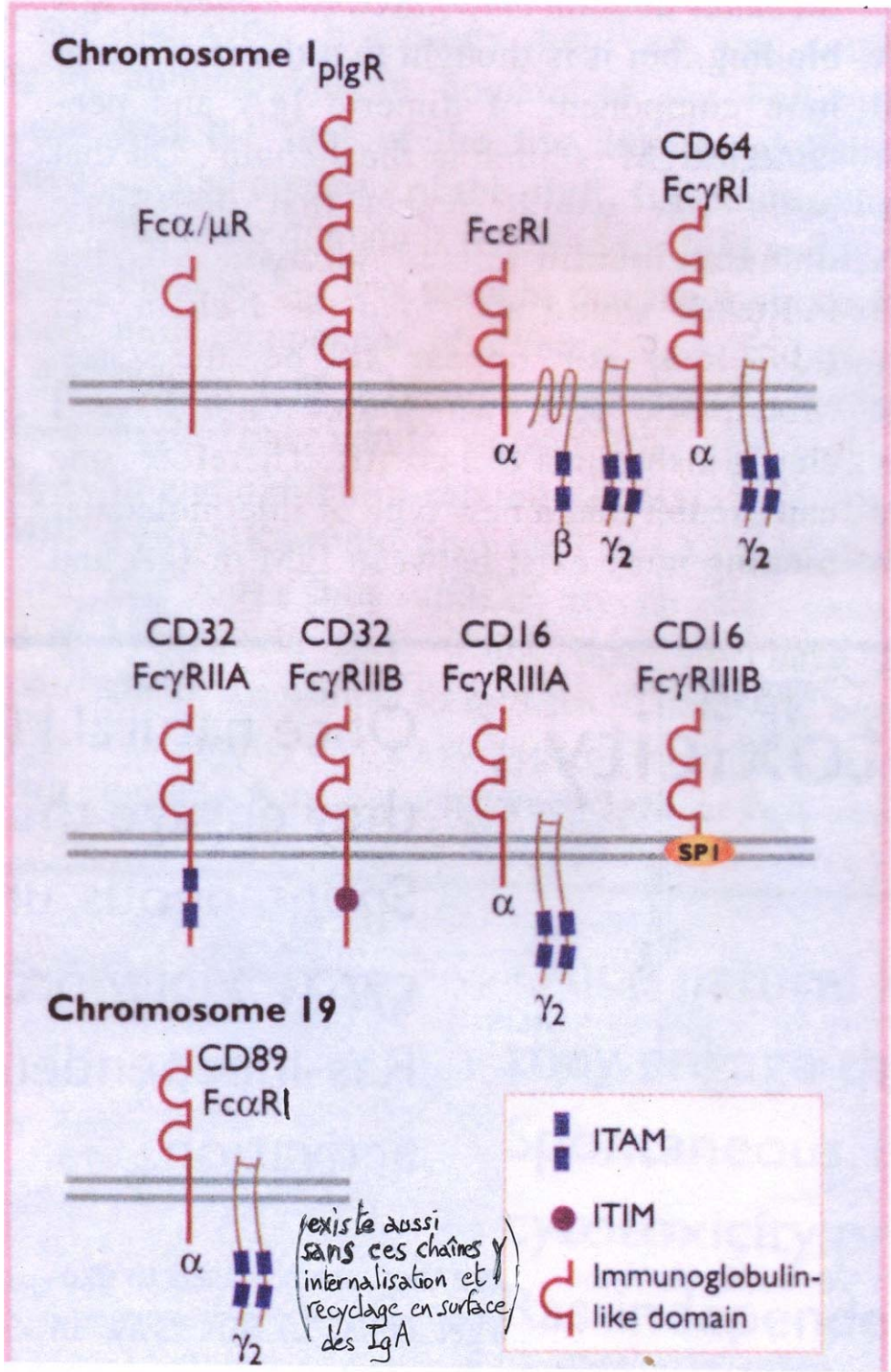
Prop.
du
Fc

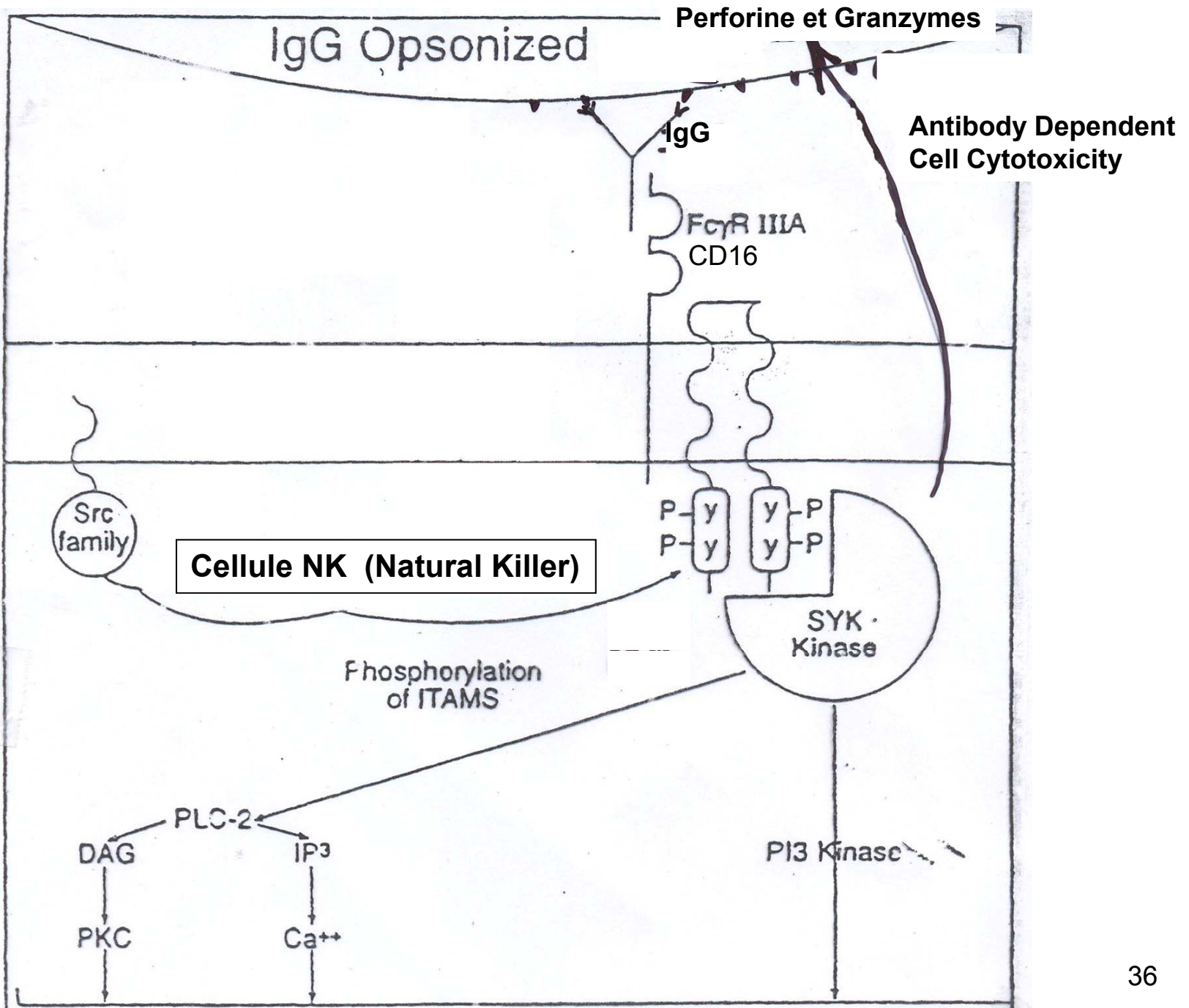
possédant des
récepteurs de Fc
Cellules NK



FcγR I and R IIA : Actin Polymerization and Particle Internalization (endocytosis by macrophages)
 FcγR IIIA : ADCC by NK cells

Figure 1 Fcγ receptors signal phagocytosis via their phosphorylated ITAM domains. Receptor cross-linking stimulates src family kinases to phosphorylate tyrosine (Y) residues within the ITAM domain of FcγRIIA or within the dimerized γ subunits of FcγRI or FcγRIIIA. The tyrosine kinase syk is then recruited to the phosphorylated ITAM domain, and upon its activation, it is thought to mediate particle internalization by activating PI3-kinase and phospholipase C.





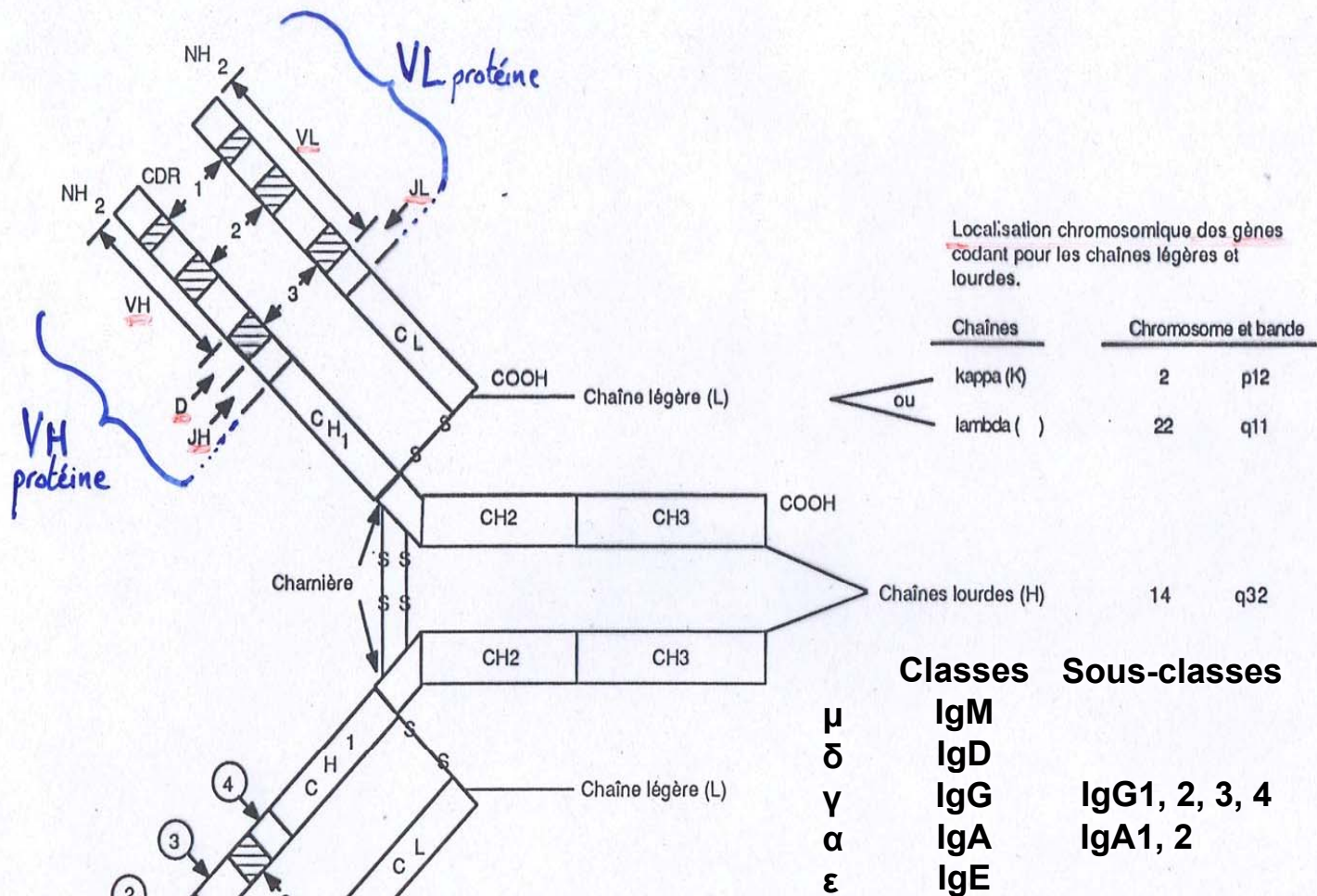
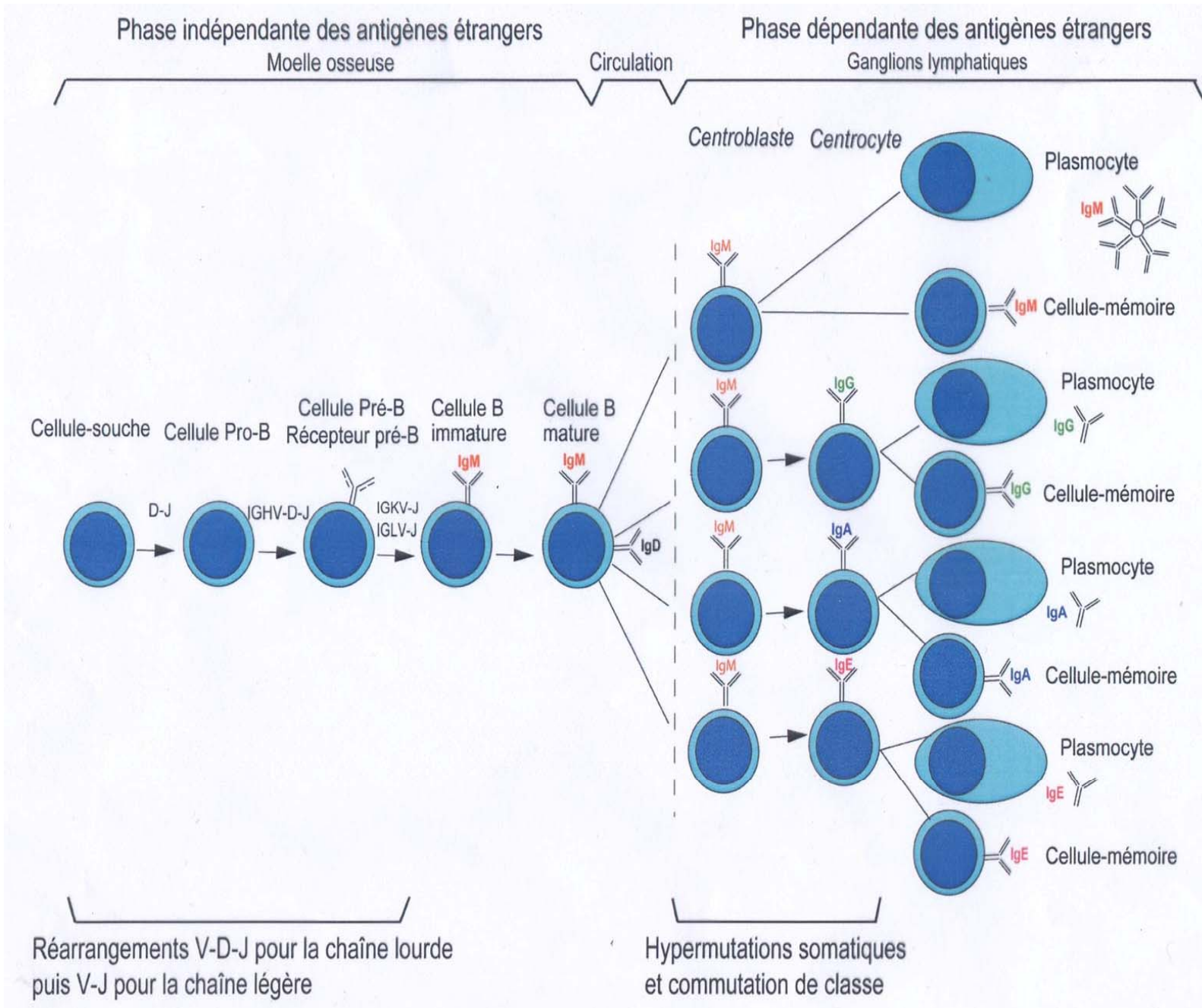
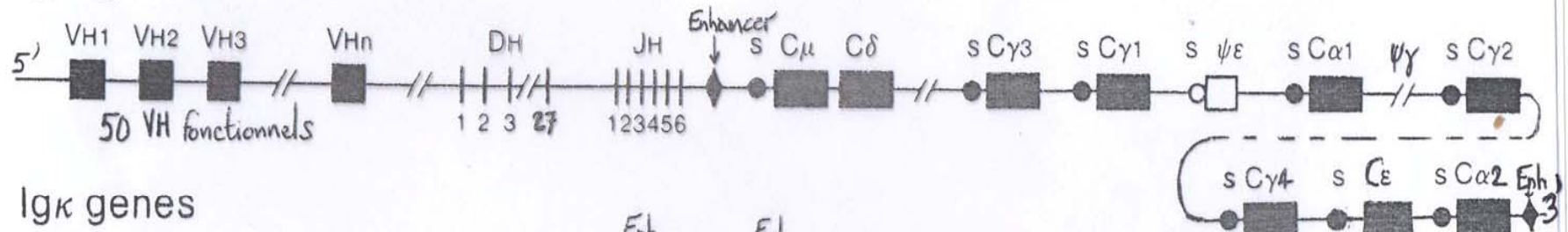


FIGURE 1- Modèle d'une immunoglobuline IgG1 humaine

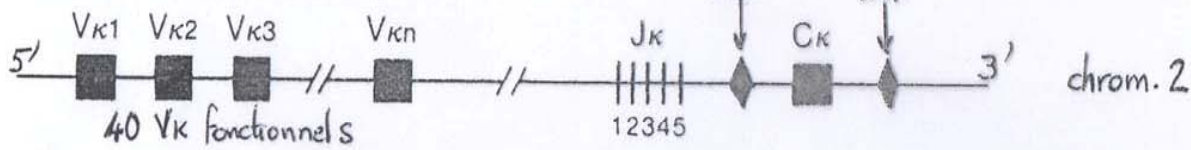
La région variable de chaque chaîne légère et de chaque chaîne lourde est codée respectivement par les segments d'ADN VL et JL d'une part, et VH, D et JH d'autre part. Les trois régions hypervariables, ou CDR (Complementarity Determining Regions) 1, 2, et 3 déterminent le site de reconnaissance et de liaison à l'antigène. Ces régions CDR sont encadrées par des régions d'ossature ou FR (FRAMEWORK) 1 à 4 présentant une homologie relativement importante d'une chaîne légère à une autre ou d'une chaîne lourde à une autre chaîne lourde, cette homologie déterminant les sous-groupes de régions variables. La région constante de la chaîne légère (CL) est codée par le seul gène CK (chaîne kappa) ou par l'un des gènes Cλ (chaîne lambda), celle de la chaîne lourde par l'un des gènes CH, le gène Cγ1 dans le cas présent.



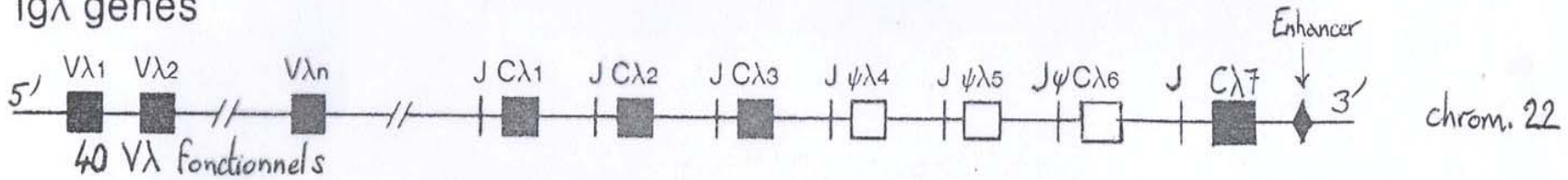
IgH genes



Igκ genes



Igλ genes



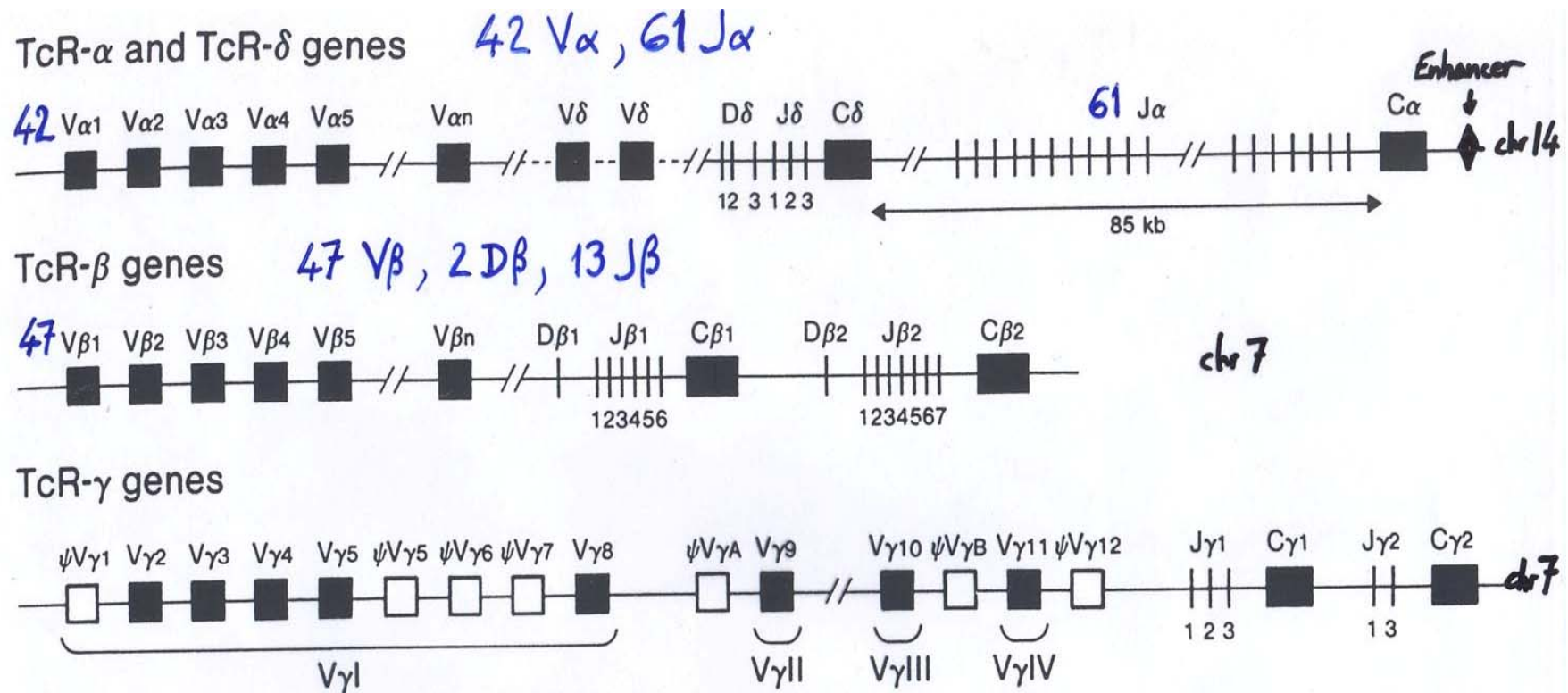


Figure 4. Schematic diagram of the human TcR genes. The TcR- α genes consist of many V genes, a remarkably long stretch of J genes and one C gene (66-72). The TcR- β gene complex consists of a series of V genes and two C genes, both of which are preceded by one D gene and six or seven J genes (73-76). The TcR- γ genes consist of a restricted number of V genes (eight functional V γ genes and seven pseudo genes) and two C genes, each of which are preceded by two or three J genes (77-82). Interestingly, the TcR- δ genes are located between the V α and J α genes and probably consist of a few V genes, three D genes, three J genes and one C gene (83-87).

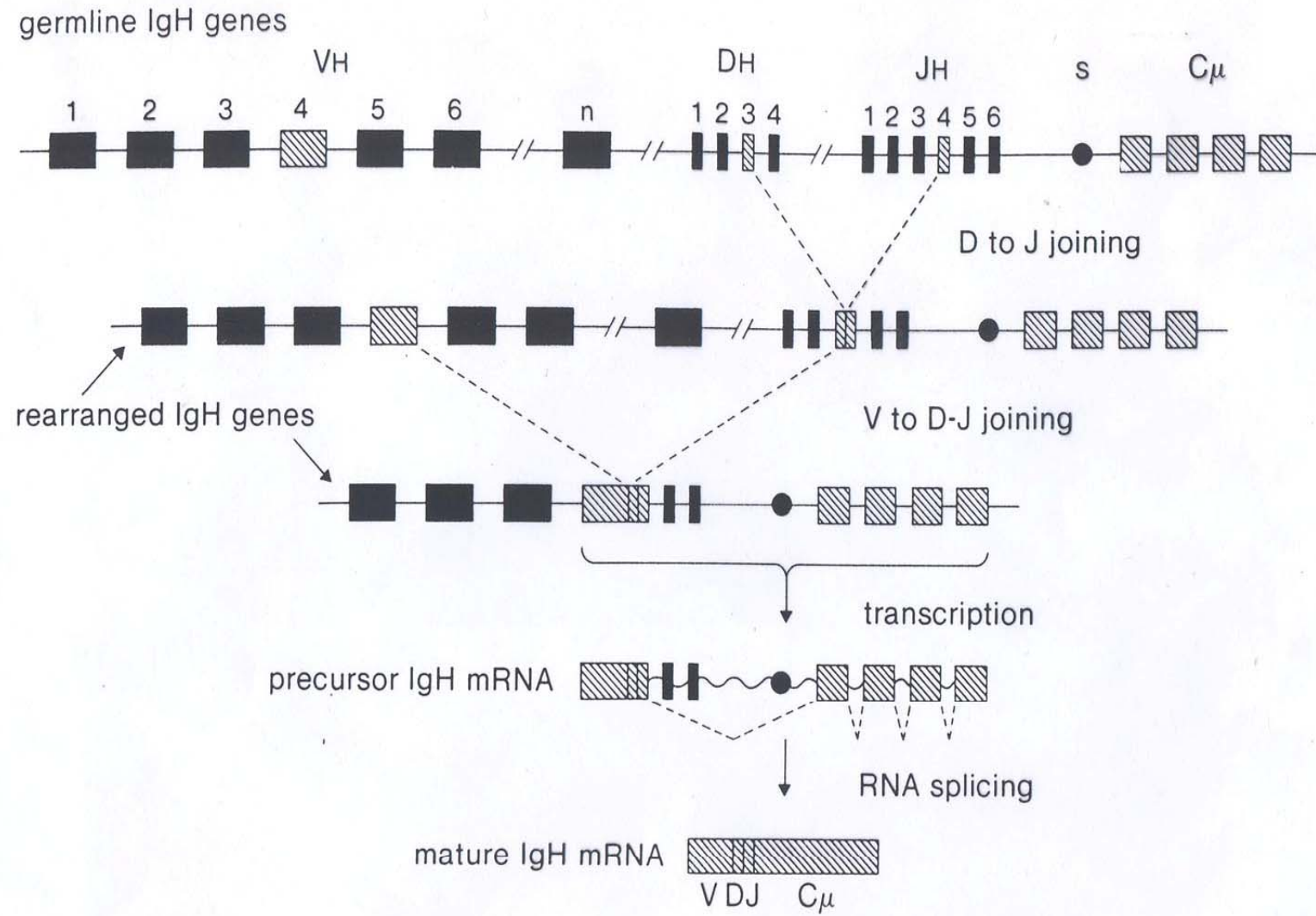


Figure 8. Schematic diagram of rearrangement and transcription of IgH genes. First D to J joining occurs, followed by V to D-J joining. The rearranged genes can be transcribed into a precursor IgH mRNA, which becomes a mature IgH mRNA after splicing all non-coding intervening sequences (13,149).

Origine de la DIVERSITE des sites Ac et TCR

Ex des sites Ac des Ig

I. Diversité des régions V des chaînes lourdes (H) (structures I, II et III)

I.1. Diversité COMBINATOIRE : réarrangements

1.1. D-J (D-D-J) $27 \times 6 = \geq 162$ combinaisons \neq

1.2. V-D-J (V-D-D-J) $50 \times 162 = \geq 8.100$ - -

I.2. Diversité des régions N et P

$\geq 8.100 \times \text{n}^{\text{bre élevé}} = \uparrow\uparrow\uparrow 8.100$ combinaisons

Ex.: 1 même ^{combinaison} ensemble V-D-J dans 100 pré-B
chaque pré-B ayant ses PROPRES rég. N et P

$\rightarrow \geq 810.000$ pré-B \neq

II. Diversité des régions V des chaînes légères (L) (struct. I, II, III)

II.1. Diversité COMBINATOIRE : réarrangements

1.1. V_K-J_K $40 \times 5 = 200$ combinaisons $\neq K$

1.2. V_λ-J_λ $40 \times 4 = 160$ - - λ

II.2. Diversité "jonctionnelle" $\rightarrow \times 3$ (ou +)

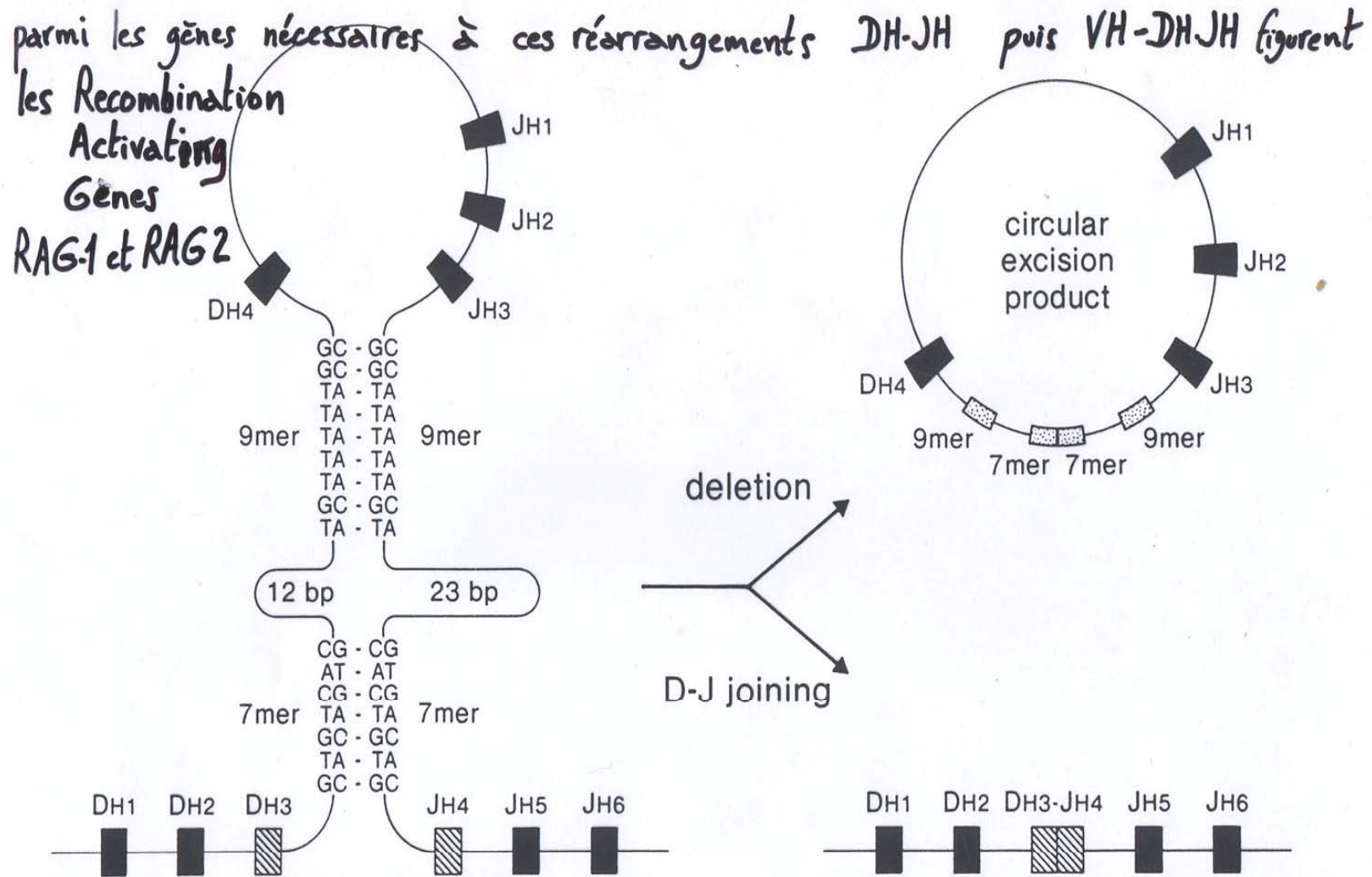
III. Diversité des sites Ac : Structures IV

Diversité combinatoire des régions VH et VL

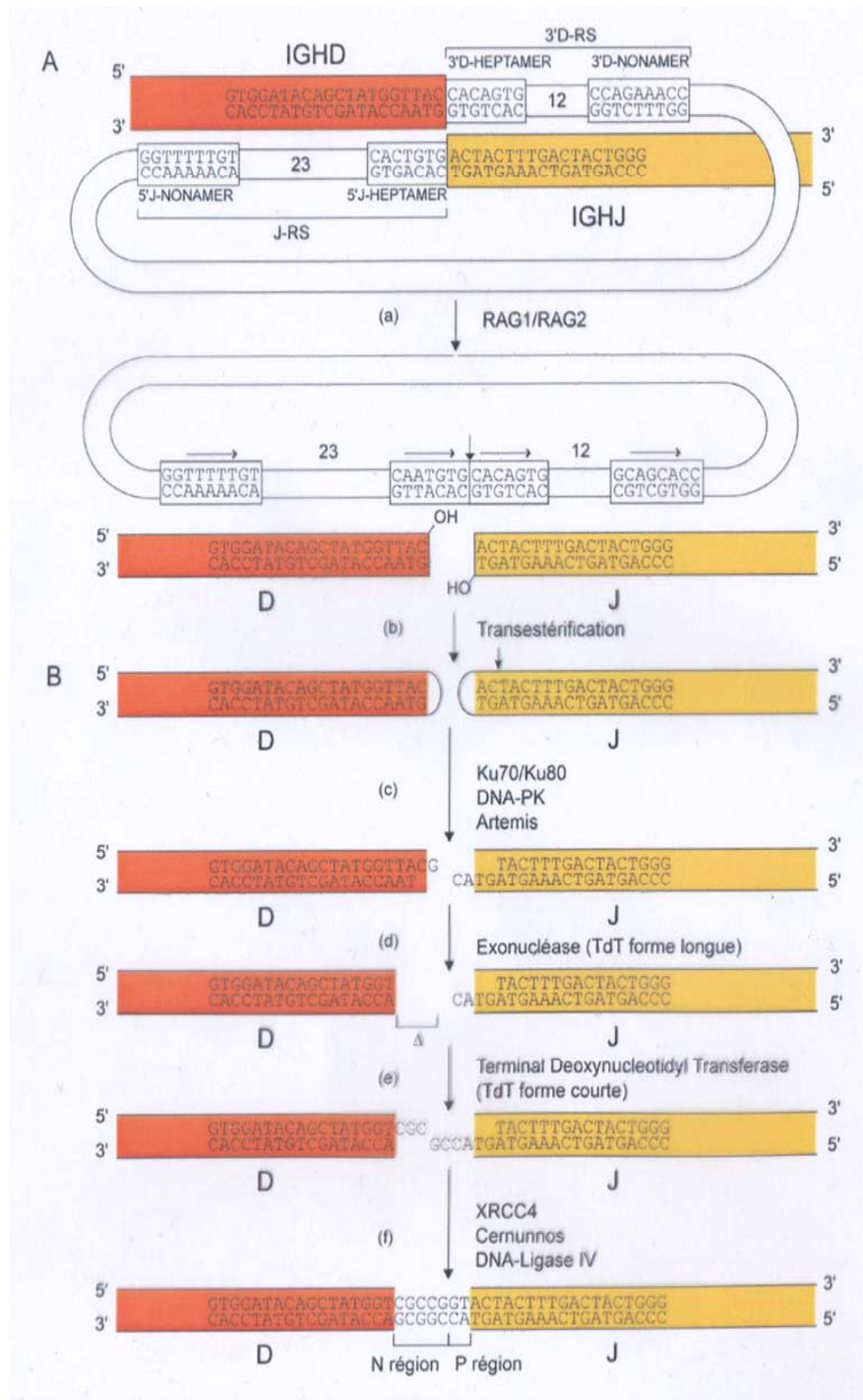
≥ 810.000 VH \times 200 V_K $= \geq 162.10^6 \times 3$

+ ≥ 810.000 VH \times 160 V_λ $= \geq 129,6.10^6 \times 3$

1.10^9 sites \neq Total $\geq 291,6.10^6 \times 3$



Des mutations à l'état homozygote ou deux mutations différentes des gènes RAG-1 et RAG-2 ne permettent pas ces réarrangements et entraînent l'arrêt de la différenciation des lymphocytes B et T (mort par apoptose). Il en résulte un Déficit Immunitaire Combiné Sévère (DICS ou SCID) : pas de réponses cellulaires, ni de réponses humorales (Syndrome d'OMENN).



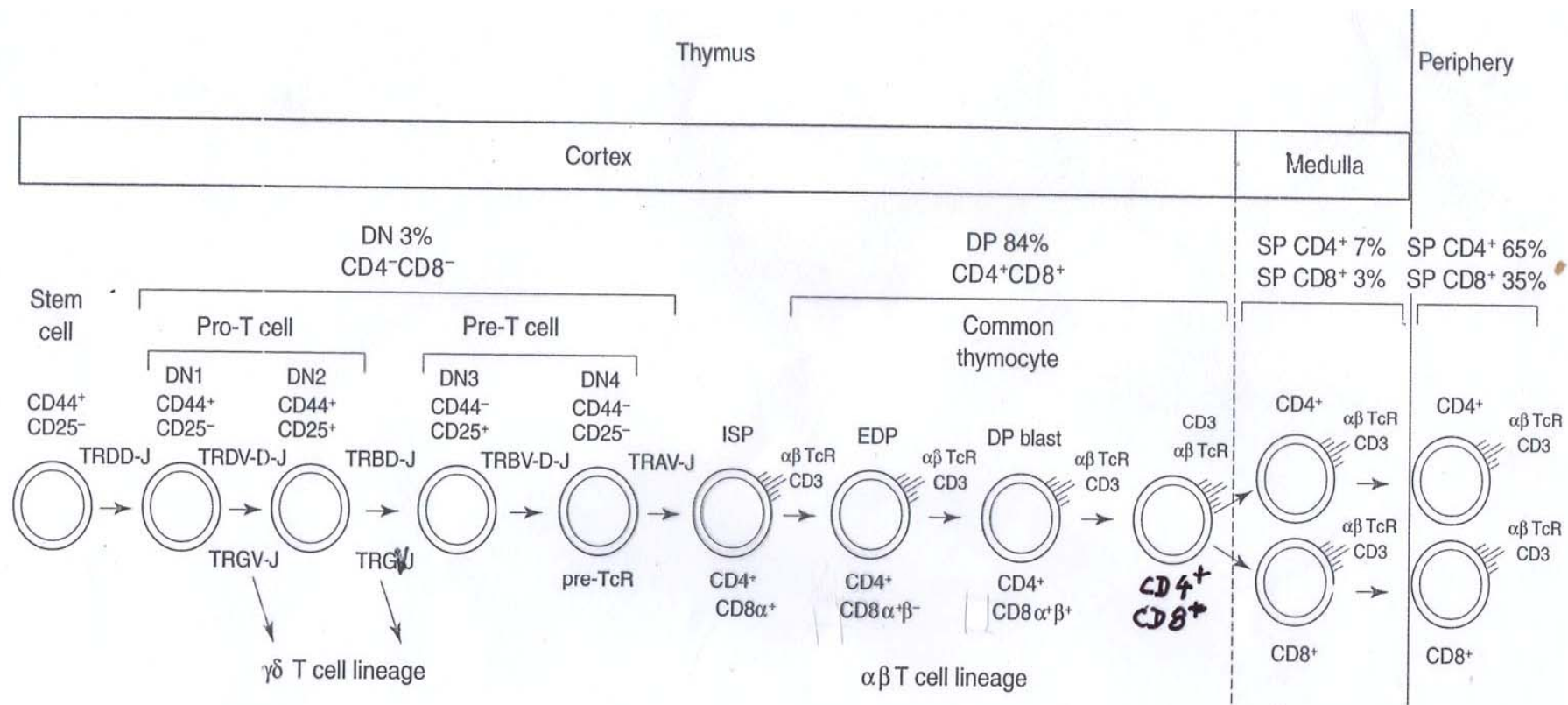


Figure 2. T cell differentiation from the hematopoietic stem cell to the mature $\alpha\beta$ T cells. See also paragraph 'Chronological order of the T cell receptor gene rearrangements' in this chapter. CD44 and CD25 are surface markers, extensively used to characterize the mouse early T cell differentiation populations. The ISP and EDP cells have been characterized in the human thymus³. The pre-TcR plays a crucial role at the checkpoint between DN and DP stages. The $\gamma\delta$ T cell lineage diverges from the $\alpha\beta$ T cell lineage prior to the expression of the pre-TcR. DN = double negative (CD4⁻CD8⁻), DP = double positive (CD4⁺CD8⁺ $\alpha\beta$), SP = single positive (CD4⁺ or CD8⁺), ISP = immature single positive (CD4⁺ or CD8⁺), EDP = early double positive (CD4⁺CD8^{α+β-}), lo = low, hi = high.

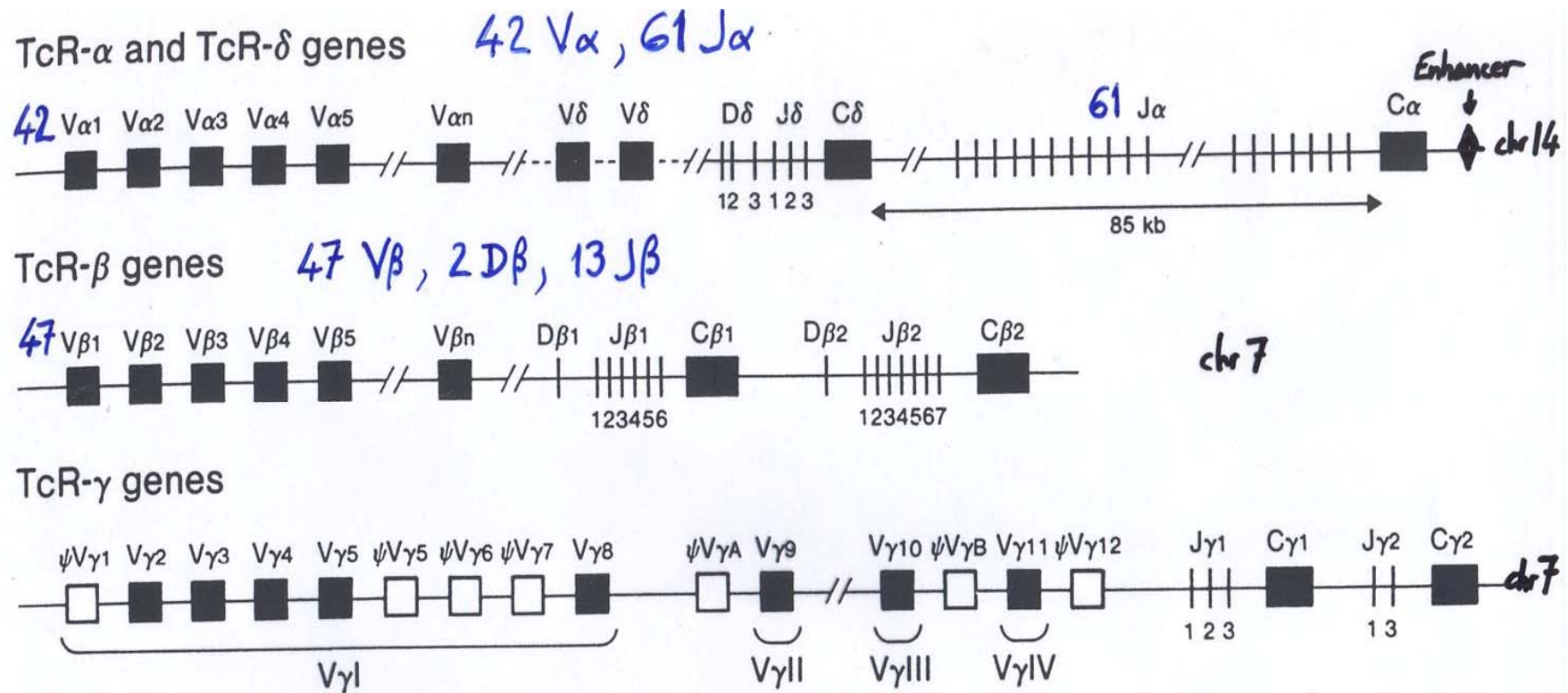
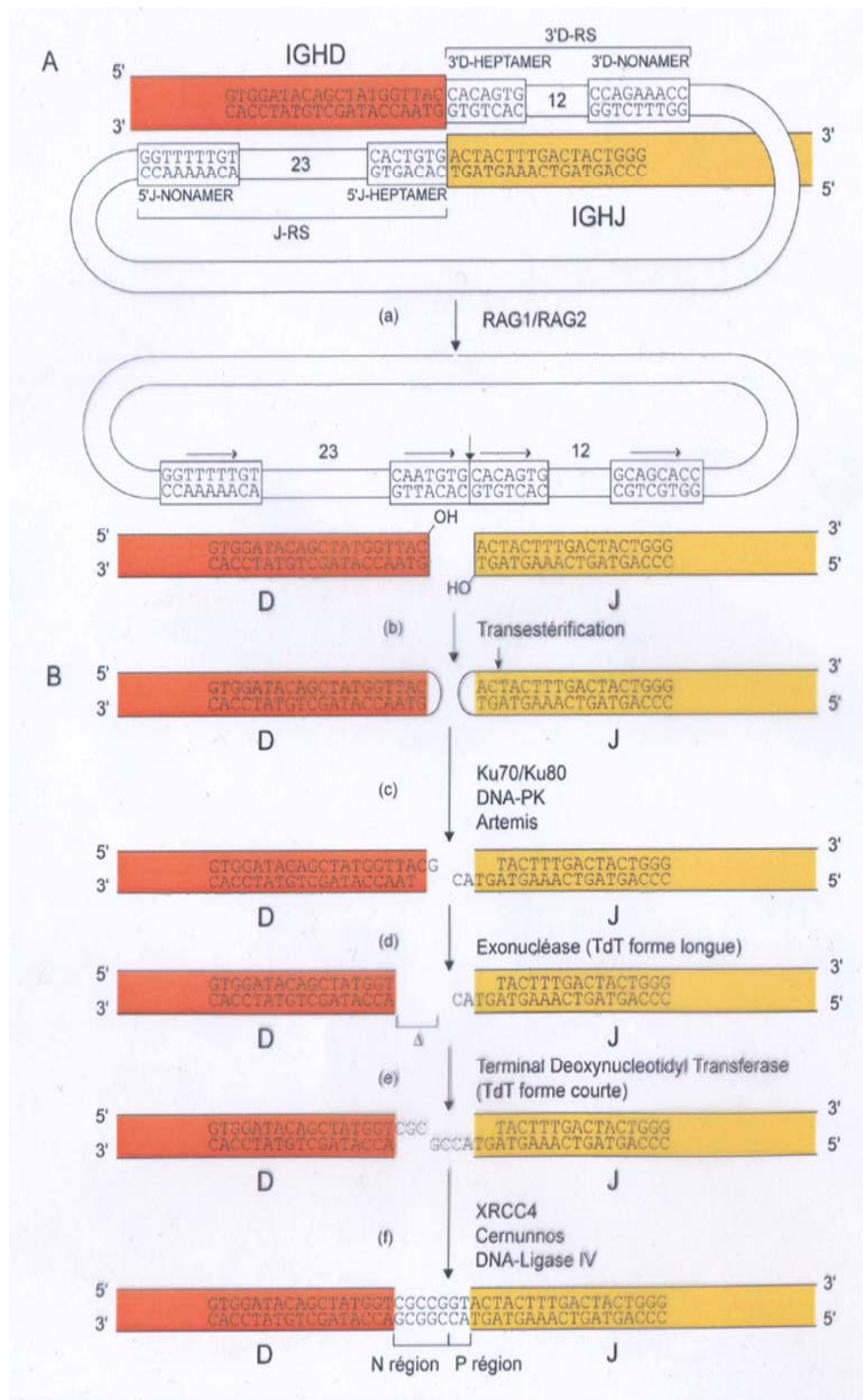


Figure 4. Schematic diagram of the human TcR genes. The TcR- α genes consist of many V genes, a remarkably long stretch of J genes and one C gene (66-72). The TcR- β gene complex consists of a series of V genes and two D genes, both of which are preceded by one D gene and six or seven J genes (73-76). The TcR- γ genes consist of a restricted number of V genes (eight functional V γ genes and seven pseudo genes) and two C genes, each of which are preceded by two or three J genes (77-82). Interestingly, the TcR- δ genes are located between the V α and J α genes and probably consist of a few V genes, three D genes, three J genes and one C gene (83-87).



Réarrangements des gènes V(D)J dans les lignées lymphoïdes B et T: diversité combinatoire des sites Ac des Ig des B et des récepteurs des 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**⁴⁸ ou NHEJ)

DNA ligase 4 (LIG4)

Involved in DNA non-homologous end joining (NHEJ) required for double-strand break repair and V(D)J recombination. The LIG4-XRCC4 complex is responsible for the NHEJ ligation step, and XRCC4 enhances the joining activity of LIG4. Binding of the LIG4-XRCC4 complex to DNA ends is dependent on the assembly of the DNA-dependent protein kinase complex DNA-PK to these DNA ends.

Defects in LIG4 are the cause of LIG4 syndrome (LIG4S) [MIM:606593]. This disease is characterized by immunodeficiency and developmental and growth delay. Patients display unusual facial features, microcephaly, growth and/or developmental delay, pancytopenia, and various skin abnormalities. [Ref 17]

Defects in LIG4 are a cause of severe combined immunodeficiency autosomal recessive T-cell-negative/B-cell-negative/NK-cell-positive with sensitivity to ionizing radiation (RSSCID) [MIM:602450]. SCID refers to a genetically and clinically heterogeneous group of rare congenital disorders characterized by impairment of both humoral and cell-mediated immunity, leukopenia, and low or absent antibody levels. Patients with SCID present in infancy with recurrent, persistent infections by opportunistic organisms. The common characteristic of all types of SCID is absence of T-cell-mediated cellular immunity due to a defect in T-cell development.

Déficit en Terminal deoxynucleotidyl Transferase (TdT)

- A la diversité combinatoire vient s'ajouter celle des **séquences N*(entre D et J et entre V et D-J)**. Elle résulte des actions successives de la forme Longue TdT-L, à action exonucléase, puis de la forme courte TdT-S, à action TdT** : **création de novo, sans brin matrice, de courtes séquences nucléotidiques aléatoires**, différentes d'un B ou d'un T à un autre, qui augmentent considérablement la diversité et le nombre de spécificités des sites Ac et des sites de reconnaissance des Récepteurs T. Ces séquences N signent l'identité des lymphocytes B et T et des clones qui en résultent. Des mutations du gène TdT vont diminuer cette diversité et les spécificités correspondantes, diminuant d'autant les réponses immunitaires.
- *Sont concernées, par ces séquences N, les régions **variables des chaînes lourdes des Ig** et les régions **variables des chaînes des Récepteurs T**.
- **Les formes TdT- L et S résultent d'un épissage alternatif.

Synthèse d'une chaîne lourde mu

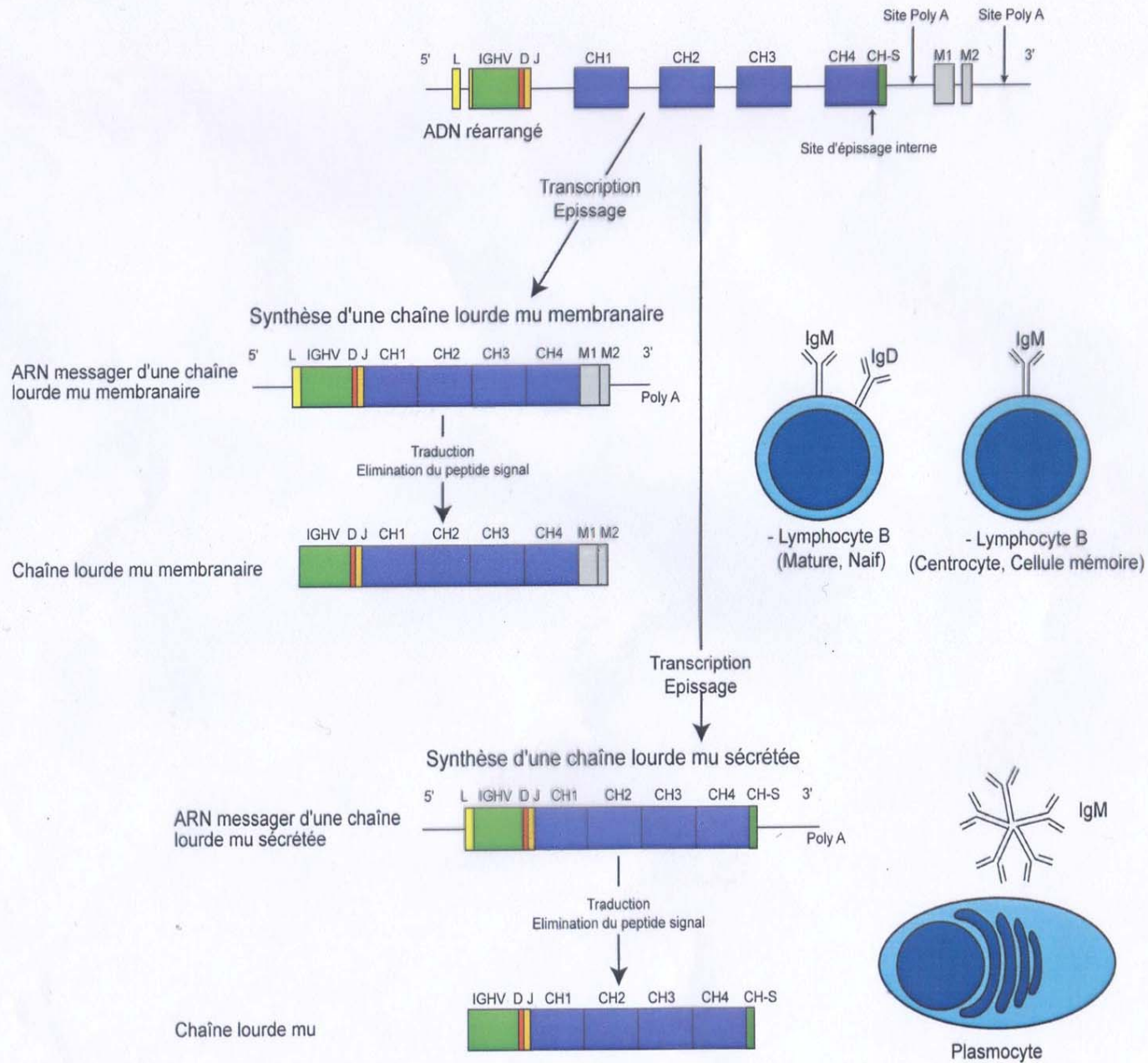
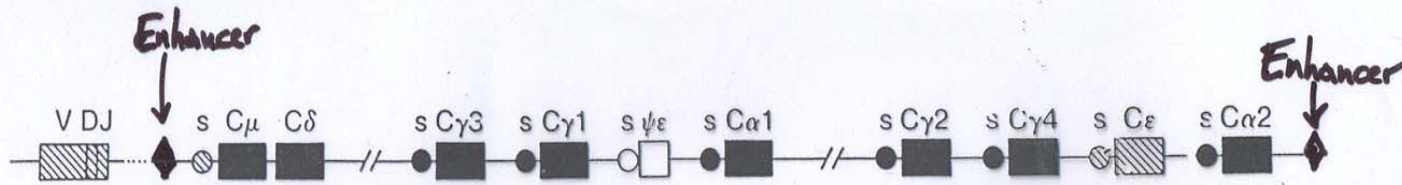


Tableau 13-II Propriétés physiques, chimiques et biologiques des immunoglobulines humaines.

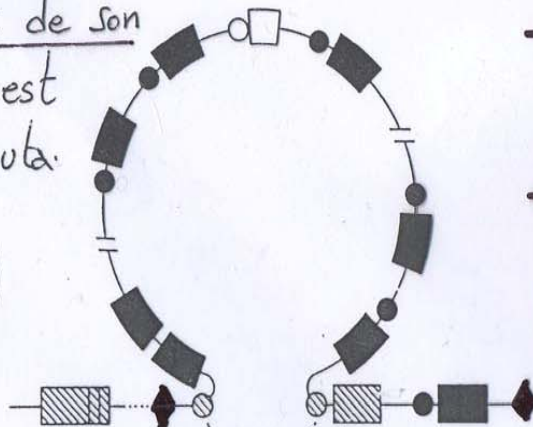
Propriété	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Forme moléculaire normale	Monomère	Monomère, dimère, etc.	Pentamère	Monomère	Monomère
Formule moléculaire	$\kappa_2\gamma_2$ ou $\lambda_2\gamma_2$	$(\kappa_2\alpha_2)_n$ ou $(\lambda_2\alpha_2)_n$	$(\kappa_2\mu_2)_5$ ou $(\lambda_2\mu_2)_5$	$\kappa_2\delta_2$ ou $\lambda_2\delta_2$	$\kappa_2\varepsilon_2, \lambda_2\varepsilon_2$
Autres chaînes	-	Chaîne J, pièce S	Chaîne J	-	-
Sous-classes	IgG1, IgG2, IgG3, IgG4	IgA1, IgA2	Aucune	Aucune	Aucune
Chaînes lourdes des sous-classes	$\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4$	α_1, α_2	-	-	-
Allotypes des chaînes lourdes	Gm(env. 20)	Am (2)	-	-	-
Poids moléculaire	150 000	160 000	950 000	175 000	190 000
Constante de sédimentation (Sw ²⁰)	6,6S	7S, 9S, 11S, 14S	19S	7S	8S
Contenu moyen en carbohydrates (p. 100)	3	7	10	9	13
Taux sérique (mg/ml) (moyenne chez l'adulte)	12,5±3,0	2,1±0,5	1,25±0,5	0,04	0,003
Pourcentage des Ig totales	75-85	7-15	5-10	0,3	0,003
Quantité totale circulante (mg/kg)	494,0	95,0	37,0	1,1	0,019
Demi-vie (jours)	23,0	5,8	5,1	2,8	2,5
Taux de synthèse (mg/kg poids)	33,0	24,0	6,7	0,4	0,016
Valence	2	2 ou 4 ou n	5 ou 10	?	?
Fixation du complément (voie classique) → Lyse (CDC)	+ (IgG1, 2, 3)	-	+	-	-
Activation du complément (voie alterne) → Lyse (CDC)	(+ (IgG4))	(+ (IgA1, 2))	-	+	-
Liaison aux cellules possédant des récepteurs de Fc → Cytotoxicité (ADCC)	Lymphocytes Macrophages Neutrophiles Mastocytes (IgG4)	-	-	?	Mastocytes
Autres propriétés biologiques	Réponse secondaire, transfert placentaire	Anticorps caractéristique dans les sécrétions muqueuses	Réponse primaire, facteur rhumatoïde, récepteur lymphocytaire	Principalement trouvée en surface des lymphocytes	Anaphylaxie anticorps-homocytotropes, allergie

Prop.
du
Fc

possédant des
récepteurs de Fc
Cellules NK



- L'interaction de CD40 et de son ligand CD40L (CD154) est essentielle à la commutation des classes et sous-classes (Isotypes) des Immunoglobulines



- Intervention de certaines cytokines spécifiques.

- Rôle essentiel d'une cytidine deaminase (AID pour Activation (B cells)-Induced cytidine Deaminase) à la fois

- pour le switch
- pour les mutations somatiques

-2 d'une uracile-DNA Glycosylase (UNG)

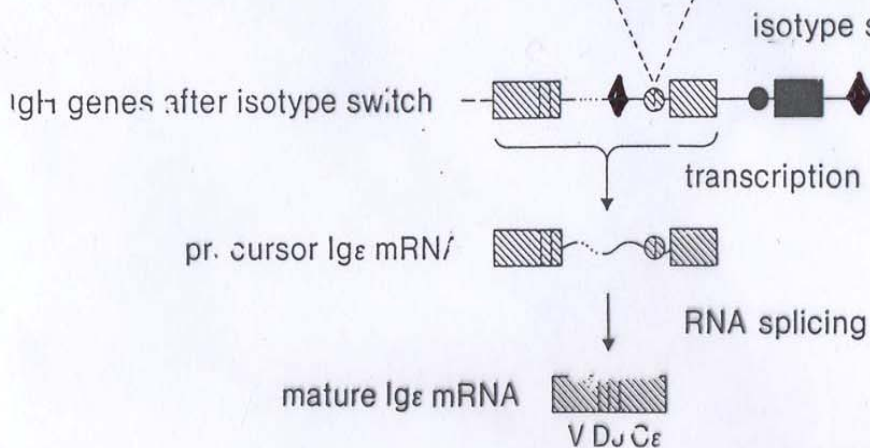
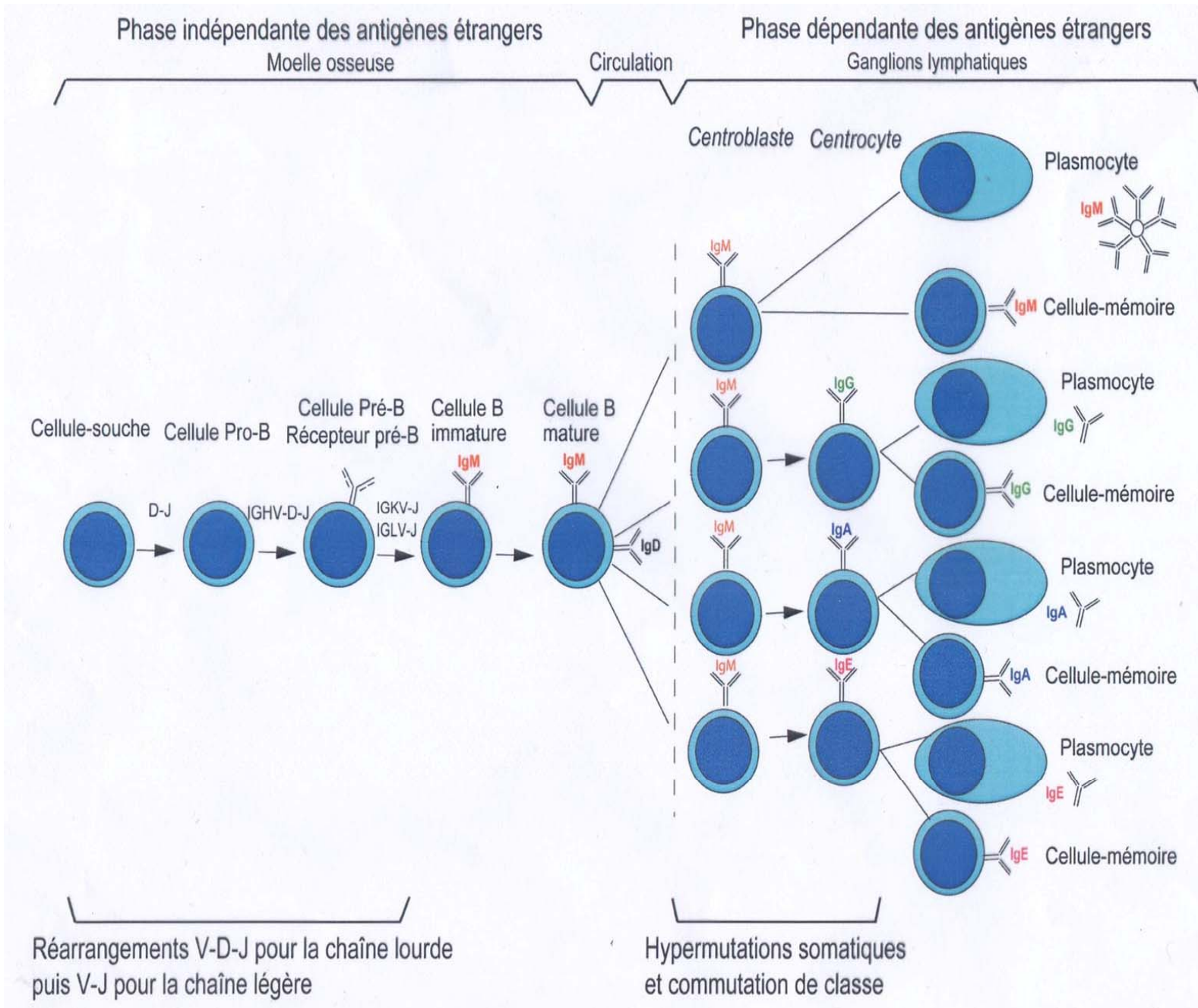
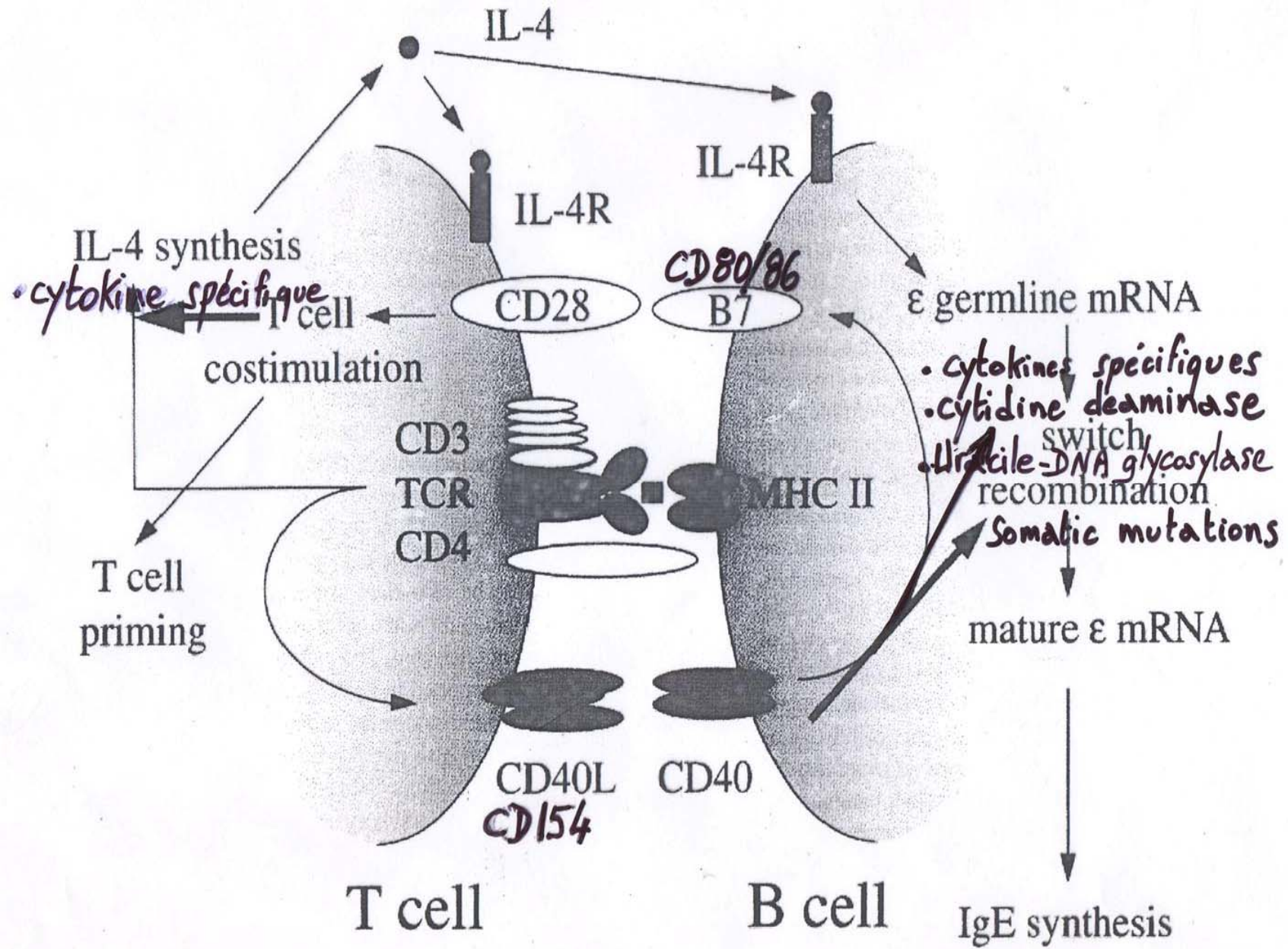
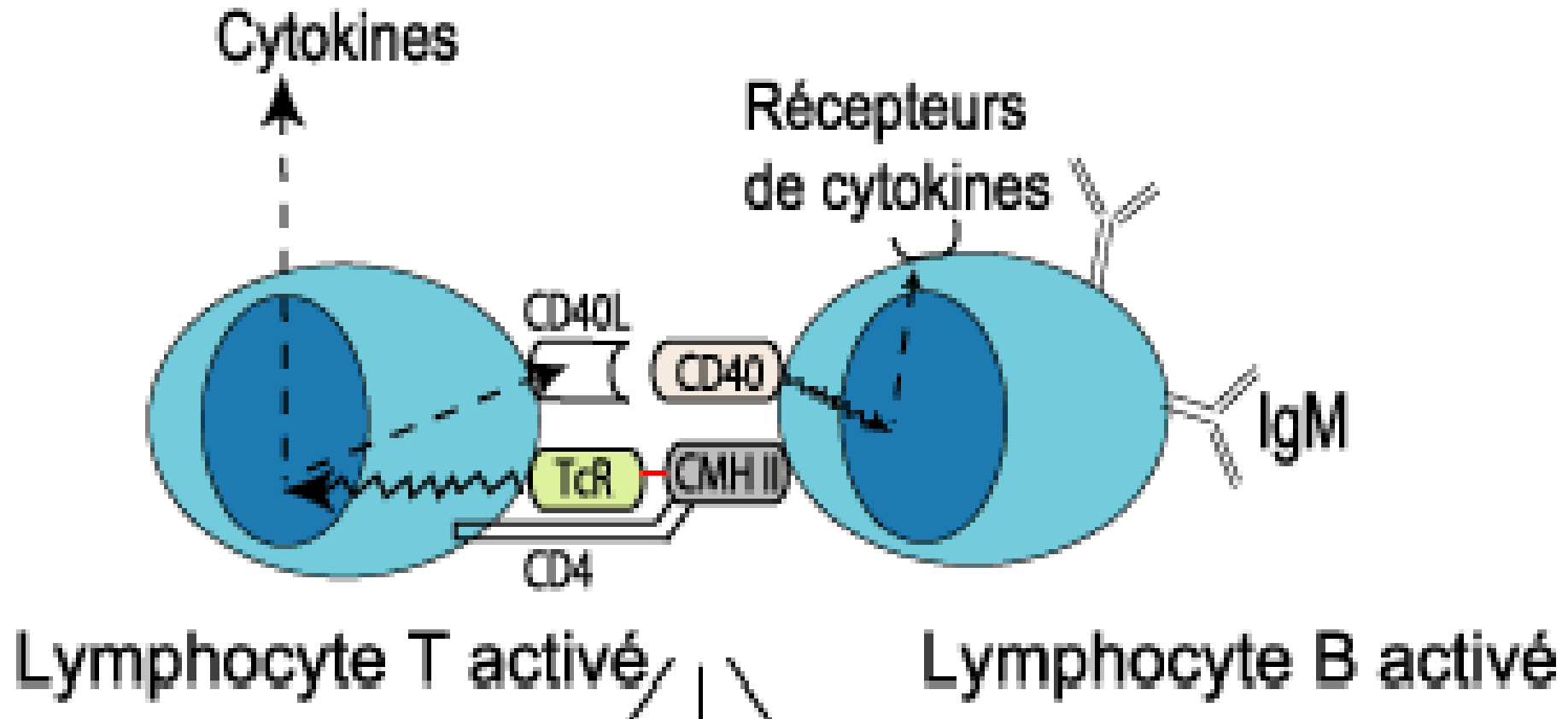


Figure 16. Schematic diagram of IgH class switch via S-S recombination. During IgH class switch the S regions play an important role in the recombination, which probably occurs by looping-out and deletion of all intervening DNA sequences.

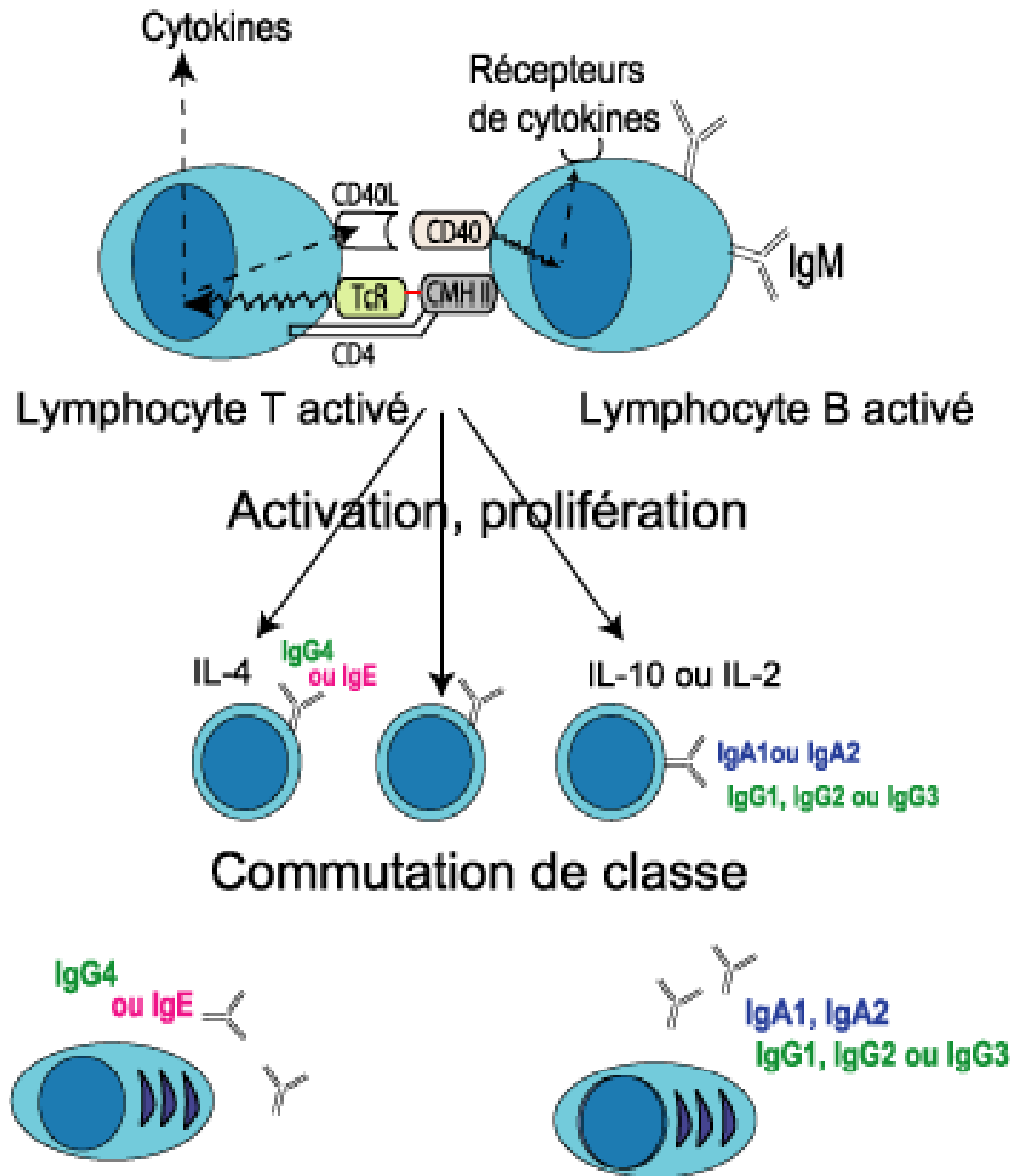




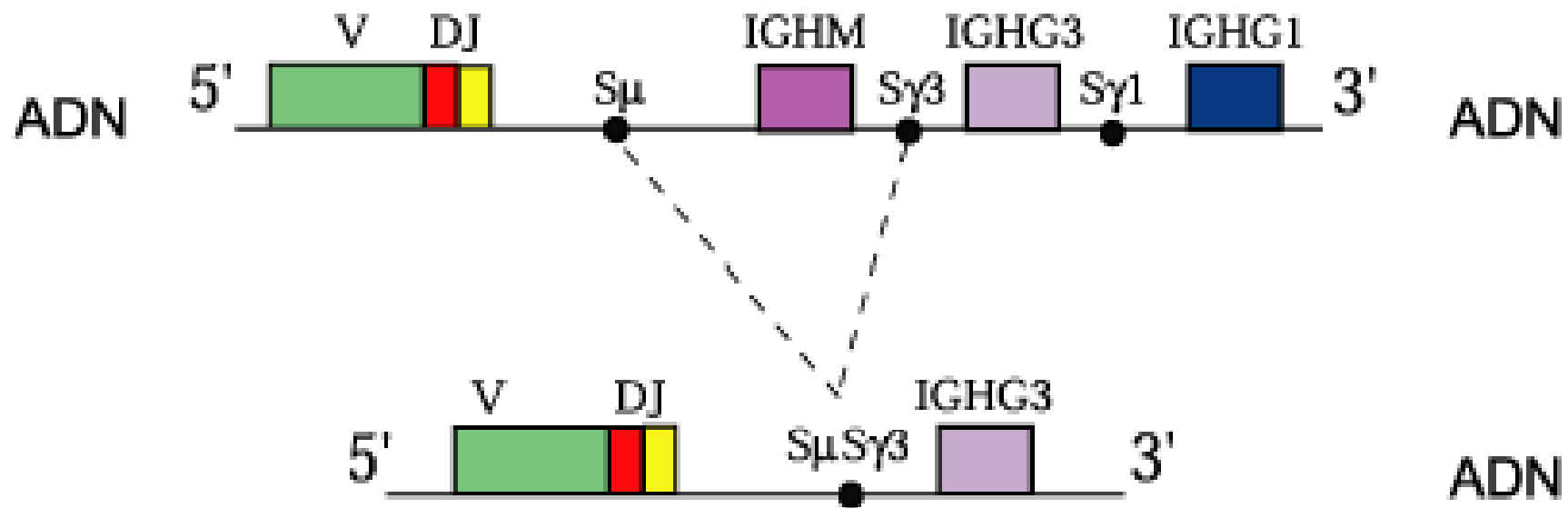
Coopération cellulaire B et T



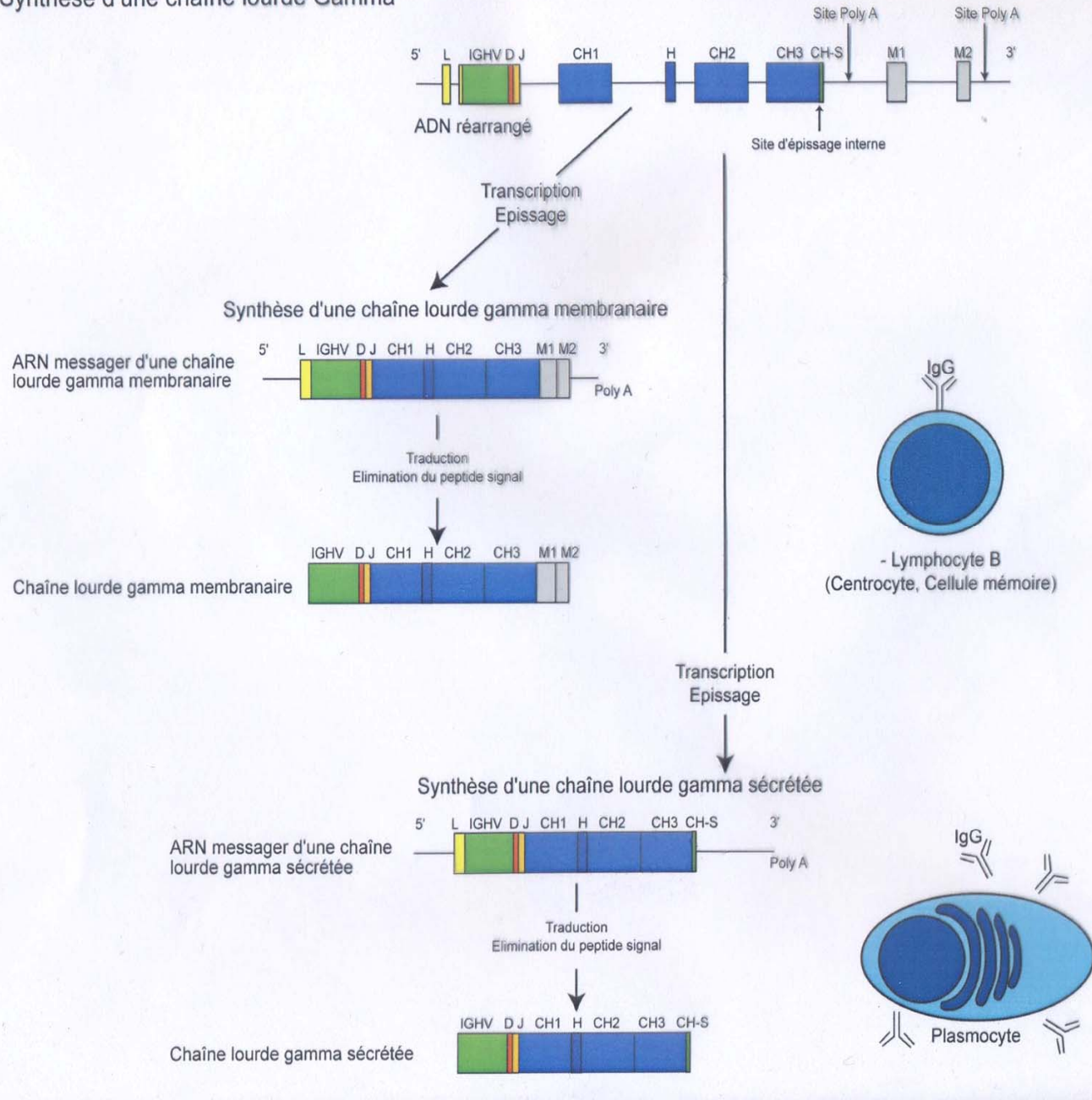
- (1) B reconnaît T (MHCII - CD4)
- (2) T reconnaît B (TR - peptide/MHCII) et devient « T activé »
- (3) « T activé » synthétise CD40L et des cytokines
- (4) B reconnaît « T activé » (CD40- CD40L) et devient « B activé »
- (5) « B activé » synthétise des récepteurs de cytokines, SWITCH, hypermutations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



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



Synthèse d'une chaîne lourde Gamma



Concentration en anticorps
dans le plasma
(unités arbitraires)

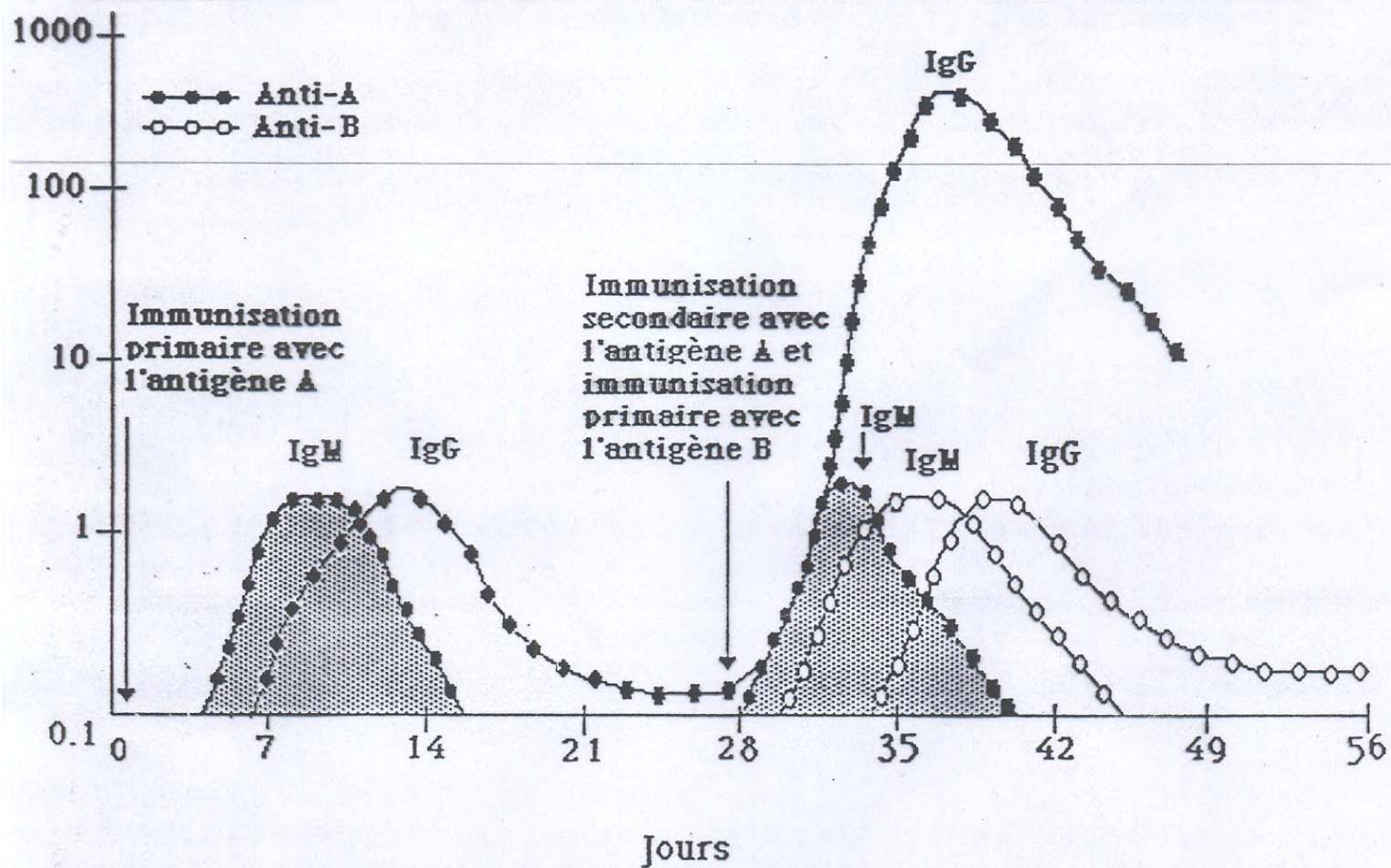
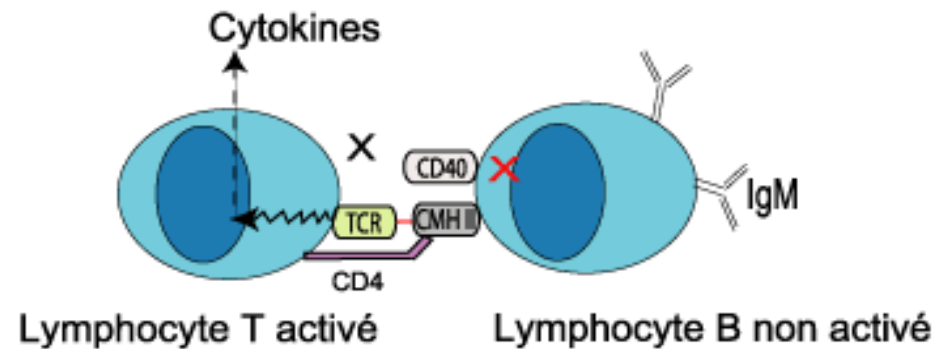
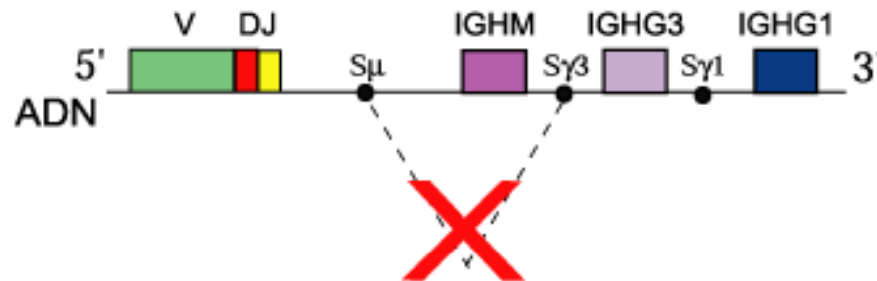


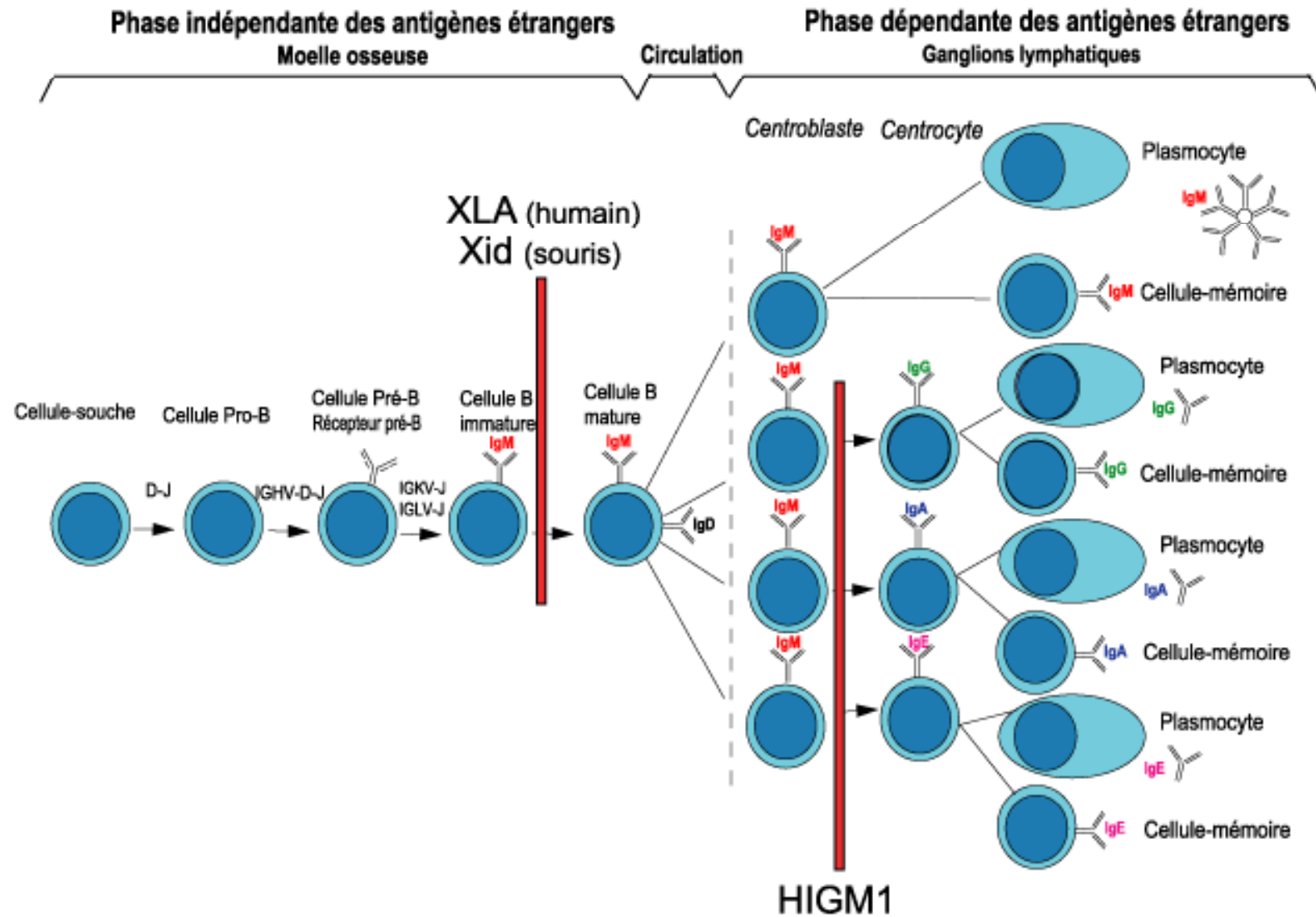
Figure 6: Cinétique d'apparition dans le plasma des IgM et des IgG lors d'immunisations primaire et secondaire.

Déficit en CD40L (CD154): absence de commutation de classe, hyperimmunoglobulinémie à IgM (HIGM1)



Absence de commutation de classe





4- Coopération cellulaire B et T

- Protéine: CD40L (ligand de CD40) ou CD154

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

Déficit: HIGM1 (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, absence des autres classes d'Ig.

- Protéine: CD40, récepteur de CD40L.

Gène: TNFRSF5 (20q12-q13.2)

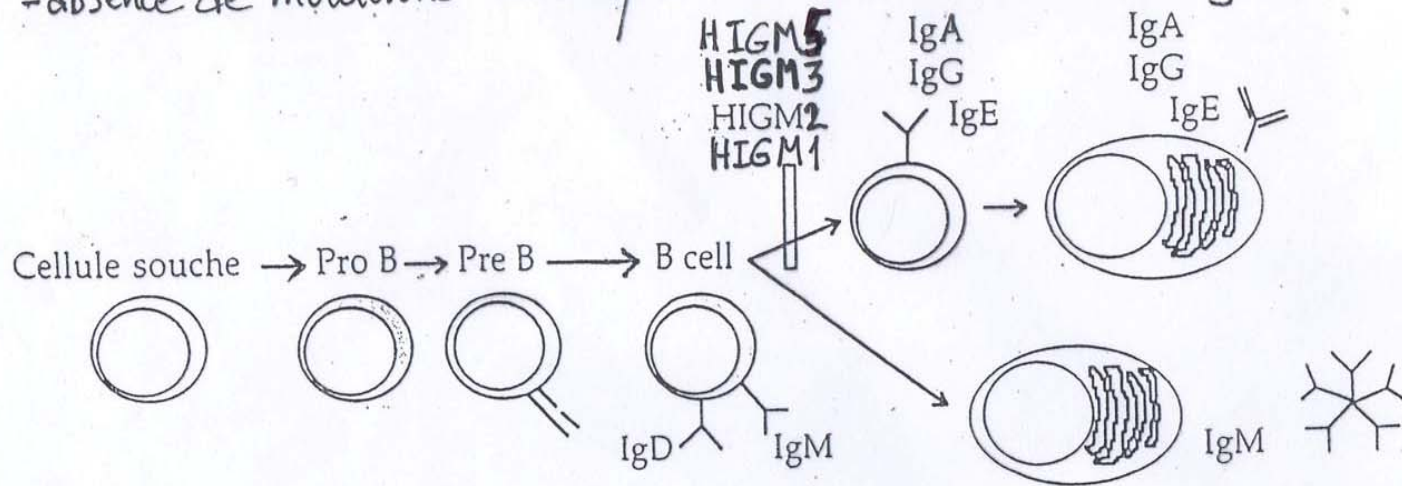
Déficit: HIGM3 (affecte filles et garçons).

- Protéines: enzymes A.I.D. (Activation [B] Induced cytidine Deaminase) et UNG (Uracile-DNA Glycosylase).

Déficits: HIGM3 et HIGM5 (affectent filles et garçons).

HIGM : Hyper ImmunoGlobulinémie M

- absence de Switch → absence d'IgG, d'IgA et d'IgE
- absence de mutations somatiques → affinité faible des IgM



HIGM 1 : mutations du gène codant le ligand de CD 40 (CD40L ou CD154)
(gène localisé sur le chrom.X → HIGM1 liée à X ; garçons atteints)

HIGM 2 : mutations du gène de la Cytidine Deaminase* (AID pour Activation [B]-Induced cytidine Deaminase)
(gène autosomique → garçons et filles atteints)

HIGM 3 : mutations du gène du CD 40 (autosomique)

HIGM 5 : mutations du gène de l'Uracile-DNA Glycosylase* (UNG) (autosomique)

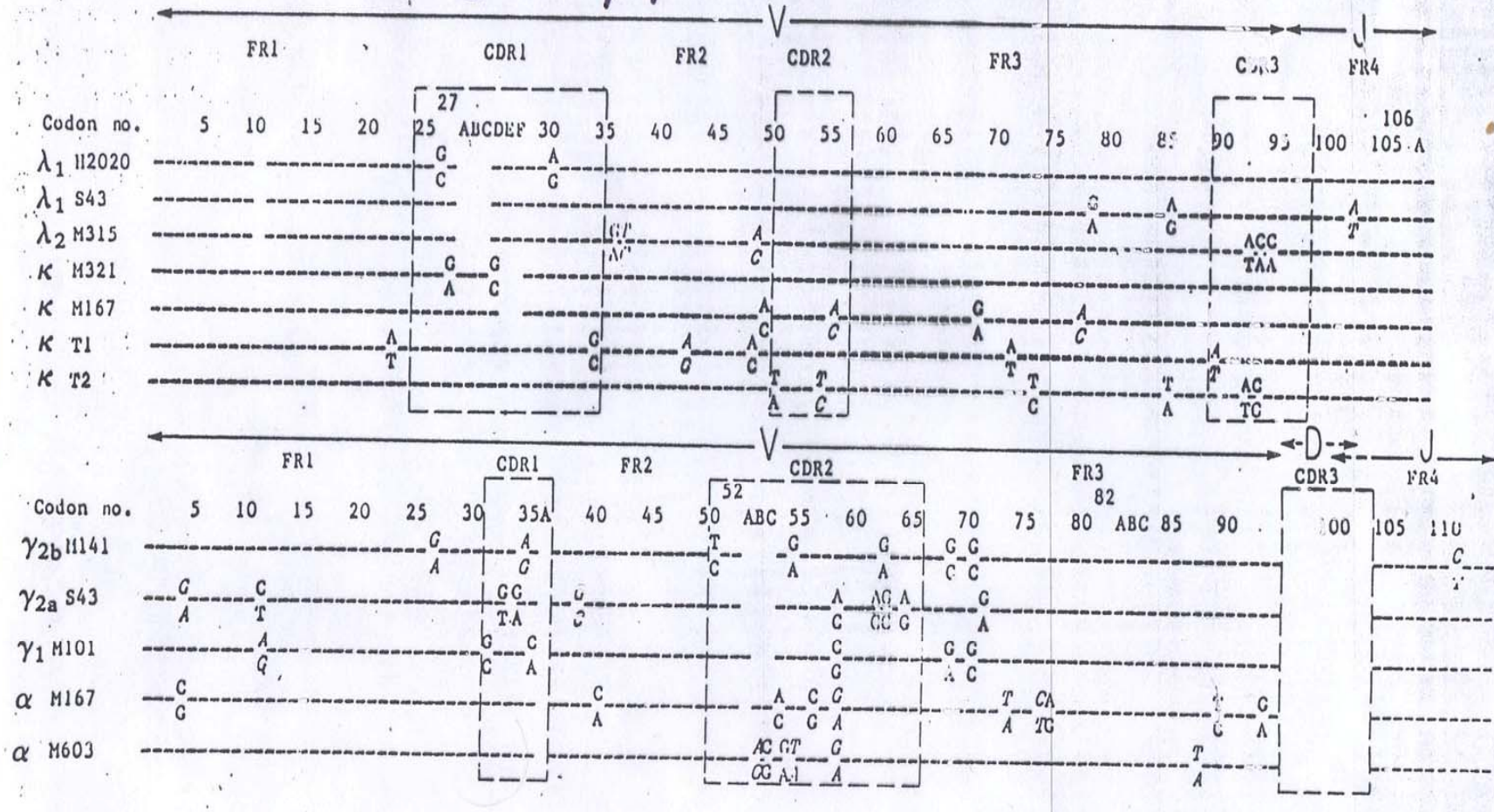
* AID et UNG sont 2 enzymes spécifiques des lymphocytes B activés par la reconnaissance de- et la liaison à l'antigène : AID provoque la déamination de la cytosine en uracile au niveau des régions Variables, puis UNG enlève l'Uracile.

HIGM 4 : gène non encore identifié

Absence de Switch mais aussi de mutations somatiques: IgM seulement et affinité faible de leurs sites Ac

- 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.
- Rem.: hypermutation somatique et switch étant liés*, il en résulte que les **IgG** (les IgA et IgE aussi) ont une **affinité nettement supérieure** à celle des IgM.
- * Switch et hypermutation somatique **ne concernent que les lymphocytes B.**

Après la reconnaissance de l'Ag étranger: hypermutations somatiques dans les organes lymphoïdes secondaires



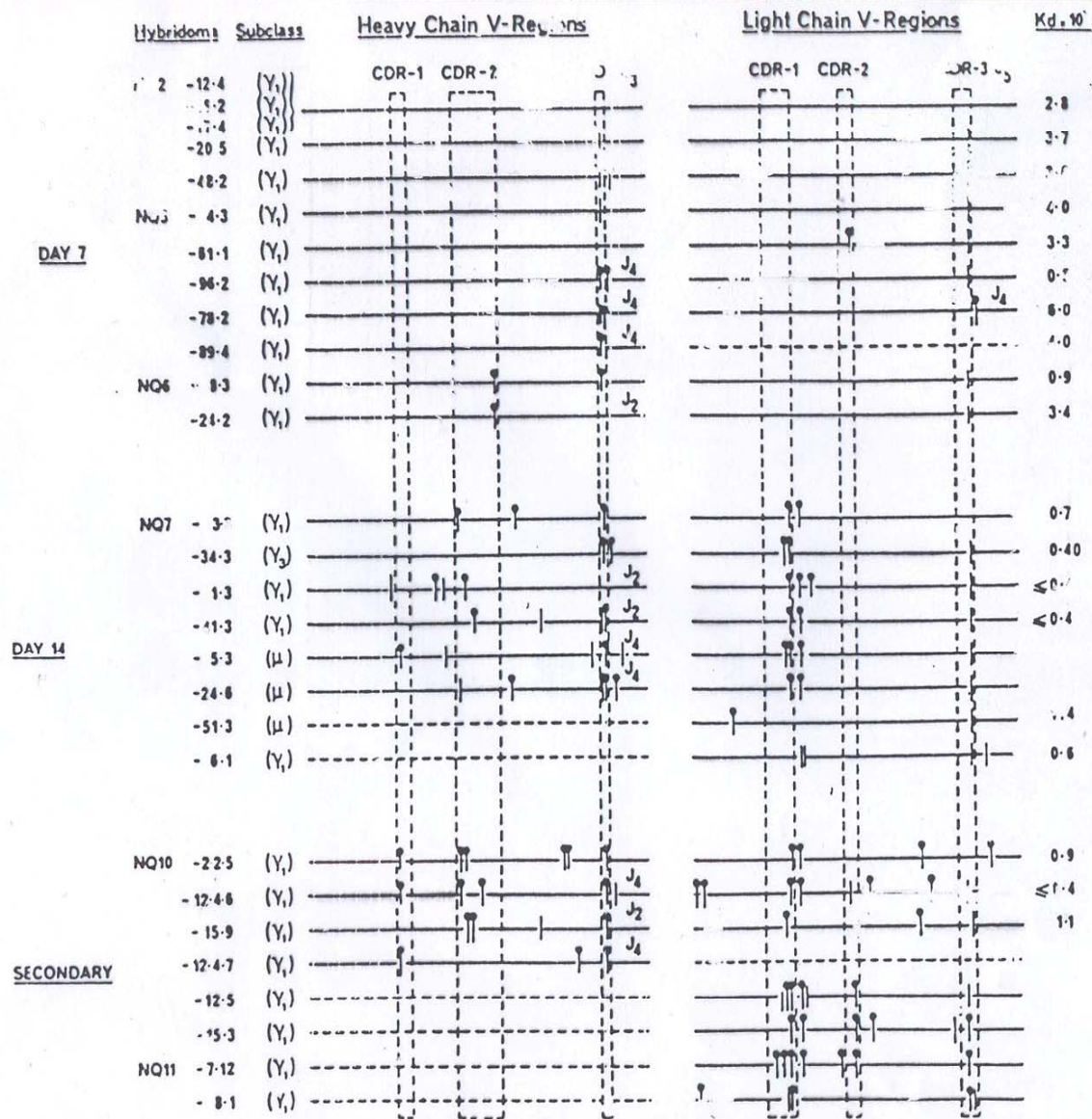
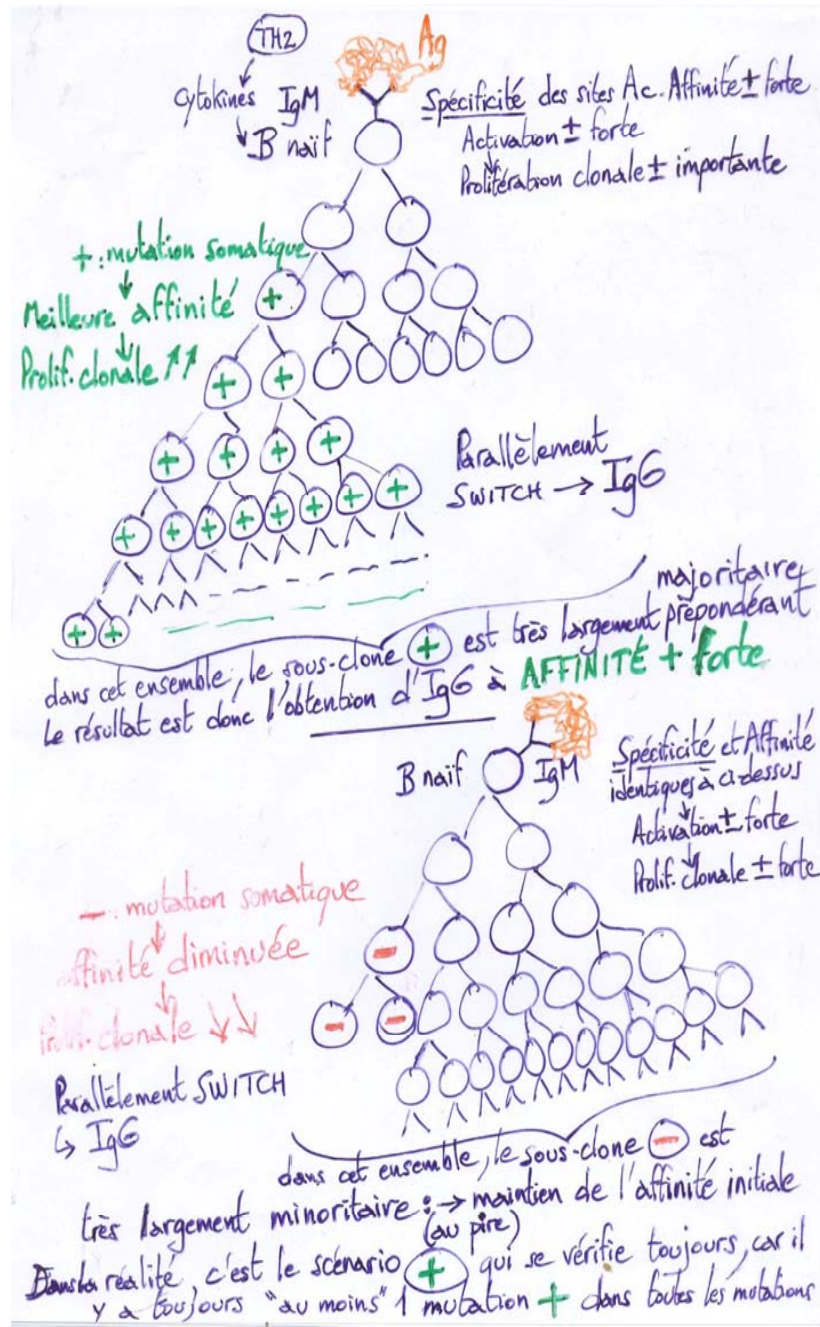


Fig. 4. Diagrammatic comparison of the mRNA sequences from anti-phOx-secreting hybridomas derived at different stages after immunization with Ox-CSA. Only sequences closely related to the prototype are shown. The variable region sequences of each hybridoma have been compared with the sequences of V_H-Ox1 and V_L-Ox1, respectively. Unbroken horizontal lines denote identical sequences, broken lines represent extensive sequence differences. A black circle indicates that these changes predict an amino acid difference at this position. Complementarity determining regions (CDR-1, -2, -3) have been marked, as have the D and J regions. Where different J segments are observed, these are represented accordingly. Dissociation constants determined by fluorescence



Cytokines and Growth Factors

- Protein mediators
- Activate cells by binding to specific membrane receptors
- Majority not anchored in cell membranes but secreted into the extracellular milieu
- Production controlled primarily by transcription
- Cytokine/receptor binding triggers signal transduction

T-Cell Cytokine Production

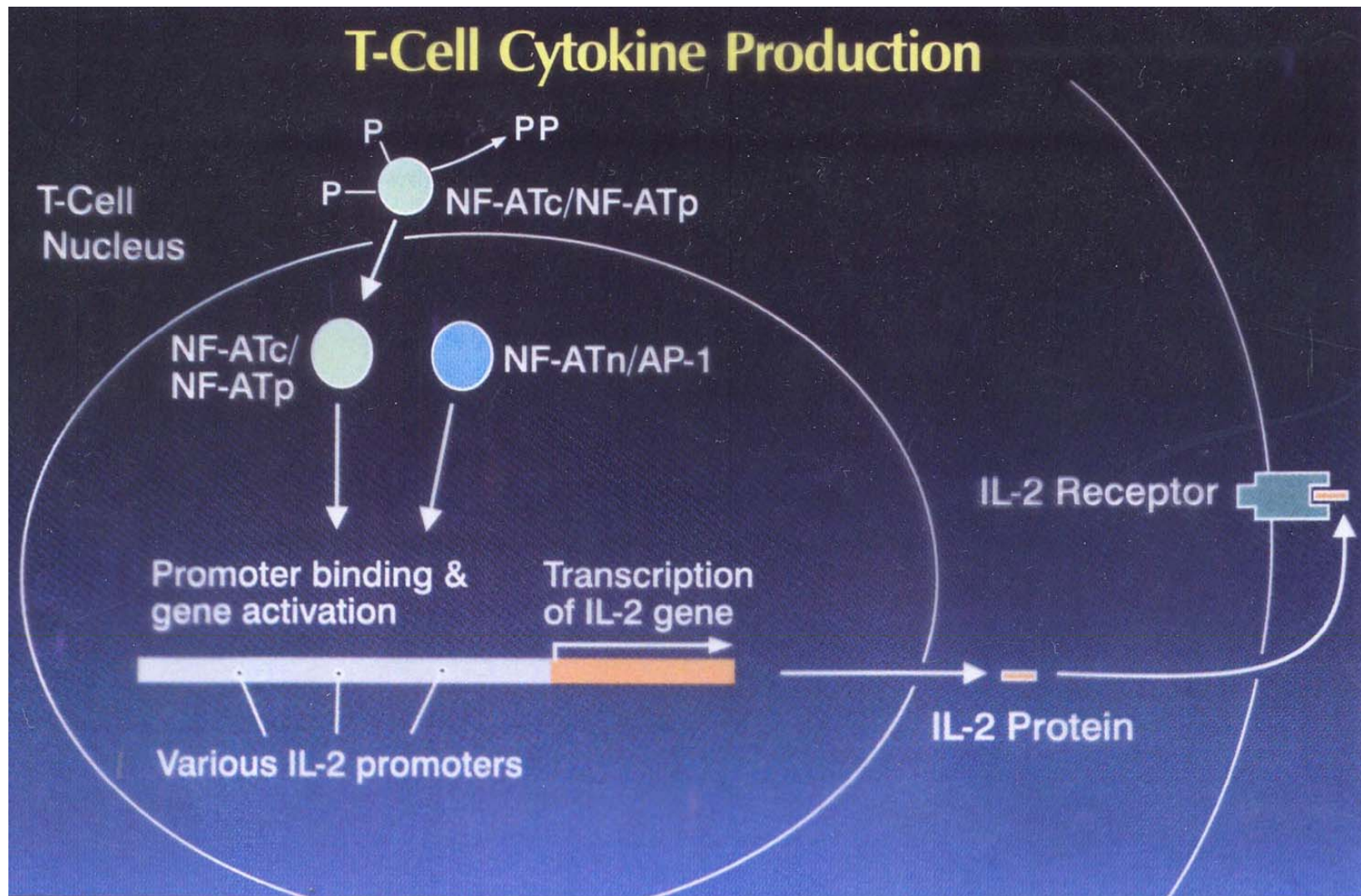
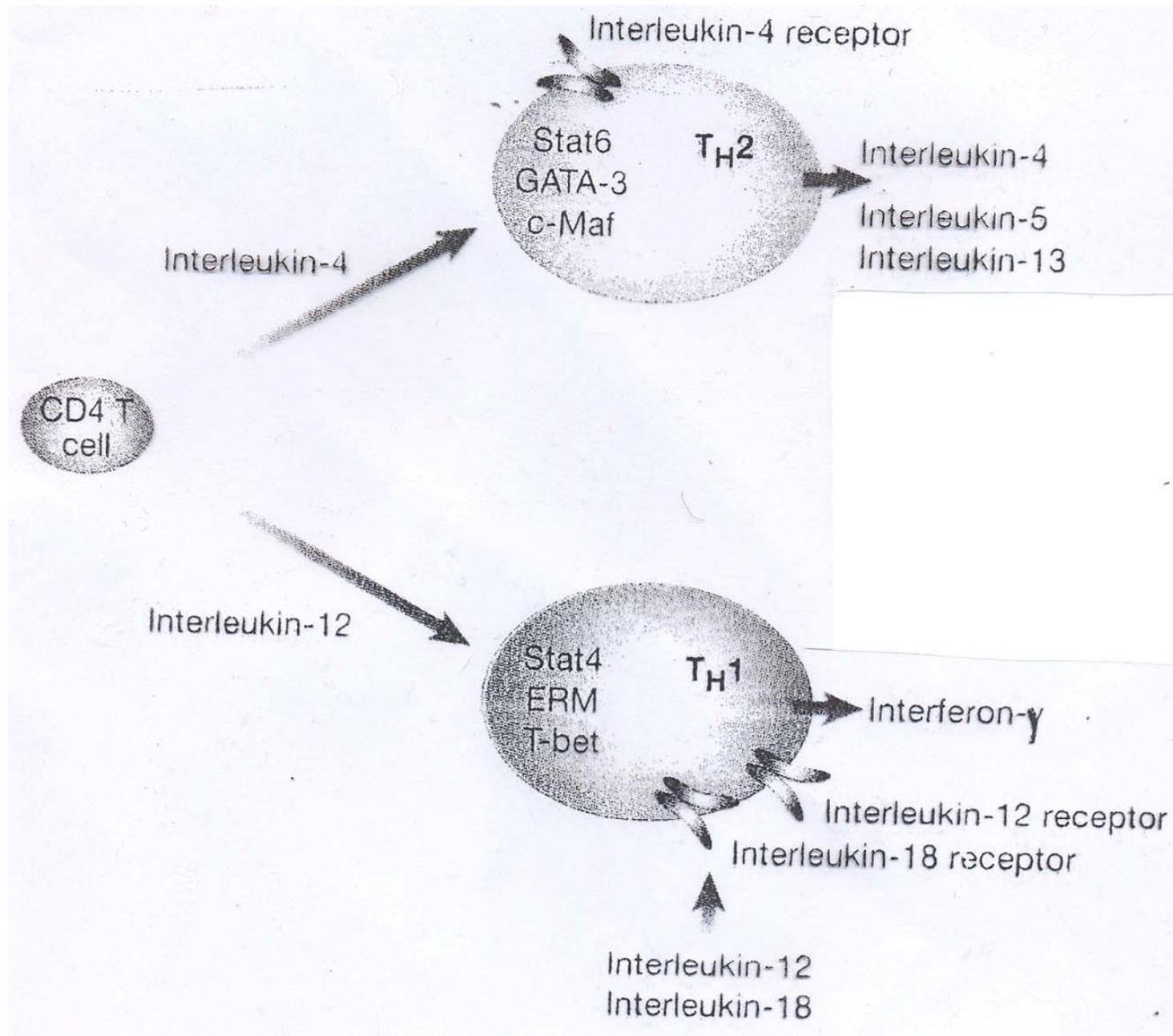


Table I : CYTOKINES

<ul style="list-style-type: none"> - Interleukins = IL <ul style="list-style-type: none"> - IL-1α, IL-1β, IL-1RA, IL-2 à IL-35, ... 	<p>Interférons: IFN-α,β,γ</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Colony Stimulating Factors = CSF <ul style="list-style-type: none"> - GM-CSF, G-CSF, M-CSF (CSF-1), EPO 	
<ul style="list-style-type: none"> - Tumor Necrosis Factors = TNF <ul style="list-style-type: none"> - TNFα, TNFβ (lymphotoxin) 	
<ul style="list-style-type: none"> - Transforming Growth Factors β = TGF β <ul style="list-style-type: none"> - TGFβ1-3, Inhibins A and B, Activins A and AB, BMP2-7, DPP-C, Vg1, Vg2-1, MIS 	
<ul style="list-style-type: none"> - Chemotactic Factors : Chimiokines <ul style="list-style-type: none"> - Family CYS-CYS : RANTES, MCP1, mMIP1α, mMIP1β, hAct2, LD78, mTCA3 - Family CYS-X-CYS : NAP (IL-8), PF4, mMIP2, PBP, GRO (MGSA), c9E3 (CEF4), IP-10 	
<ul style="list-style-type: none"> - Others <ul style="list-style-type: none"> - Family CYS-X3-CYS - LIF, OSM 	<ul style="list-style-type: none"> - Other Chemokine: -CYS-

Abbreviations : BMP : Bone morphogenetic protein ; DPP : Decapentaplegic gene product ; EPO : Erythropoietin ; IL-1RA : IL-1 Receptor Antagonist ; LIF : Leukemia Inhibitory Factor ; MCP : Monocyte chemoattractant protein ; MGSA : Melanoma growth stimulatory activity ; MIP : Macrophage-inflammatory protein ; MIS : Muellierian inhibitory substance ; NAP : Neutrophil activating protein ; OSM : Oncostatin M ; PBP : Platelet basic protein ; PF : Platelet factor ; TCA : T cell activation ; Vg : Vg gene product.



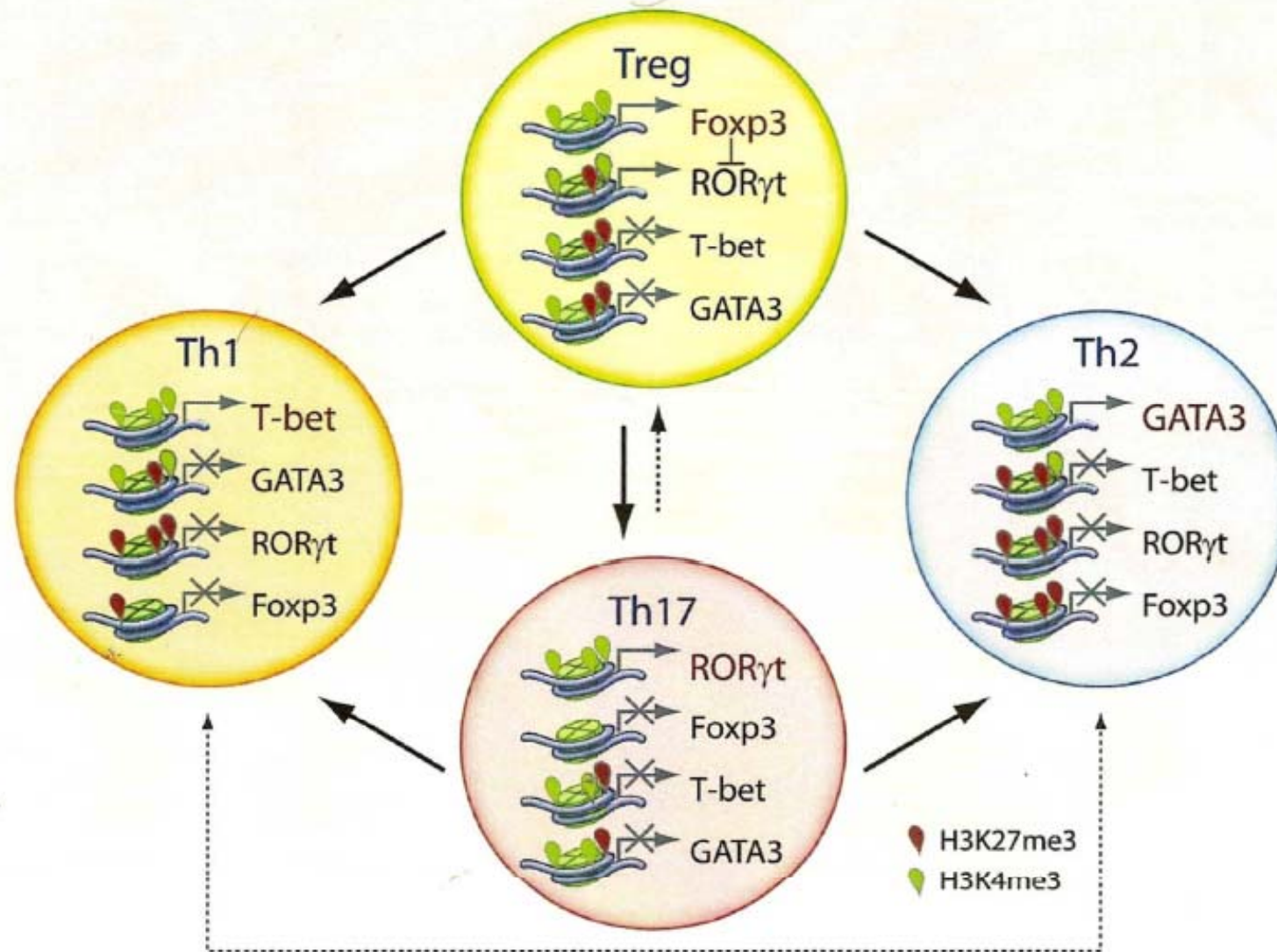
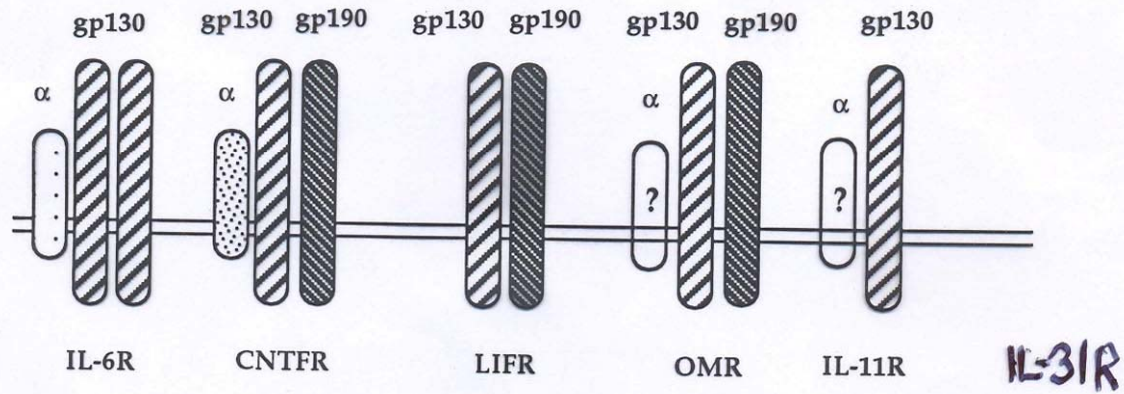
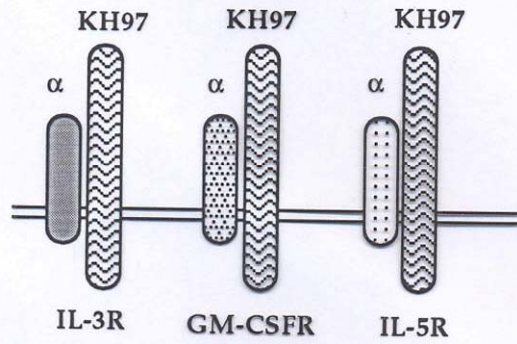


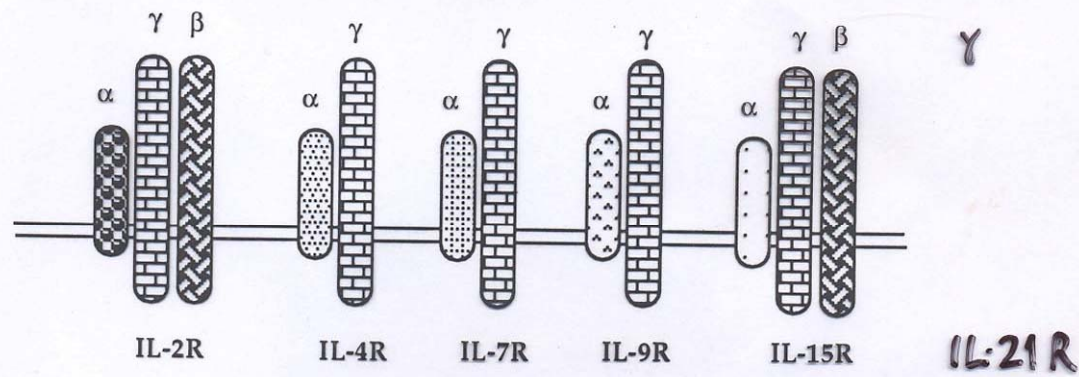
Figure 6 : Les modifications épigénétiques au niveau des promoteurs des facteurs de transcription majeurs spécifiques de chaque population de lymphocytes T rendent compte de leur plasticité phénotypique (Zhou et al., 2009a).



MODELE IL-6R

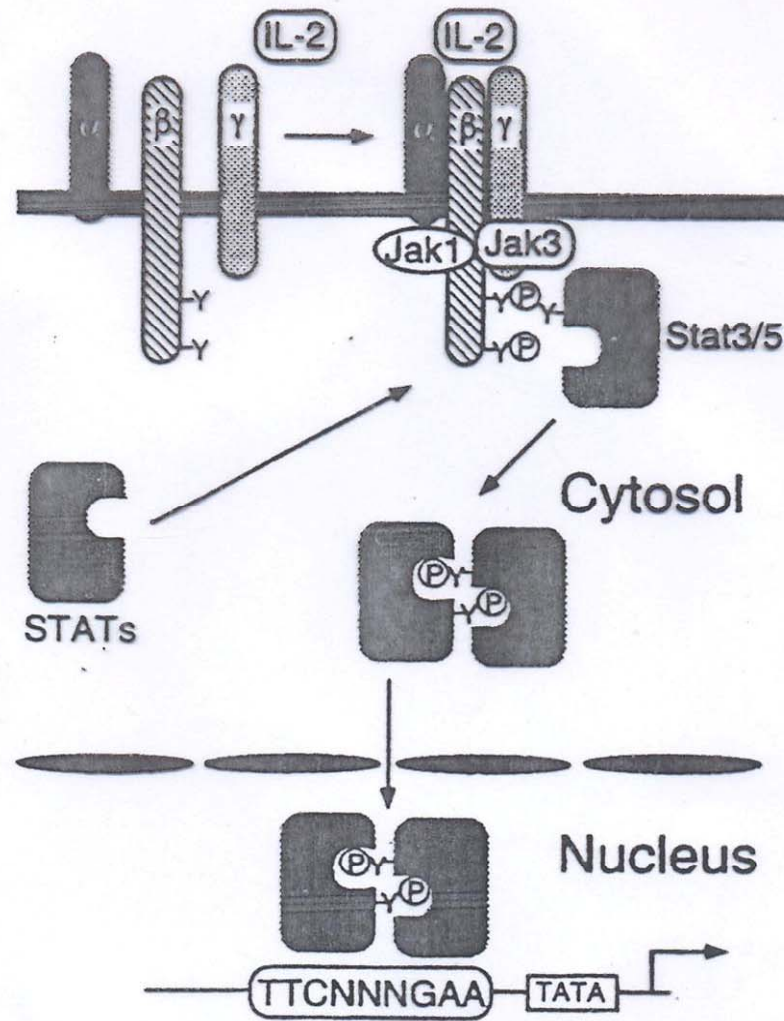


MODELE IL-3R



Présentation schématique de la translocation des Stats (fig. 7) [15]

W.Leonard-“ Dysfunctional cytokine receptor signaling in Severe combined immunodeficiency”-
Journal of Investigative Medicine- 1996- 44 -p304-311.



2- Lymphocytes T et Natural killers (NK)

Protéine: Chaîne gamma commune (γ_c) aux 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

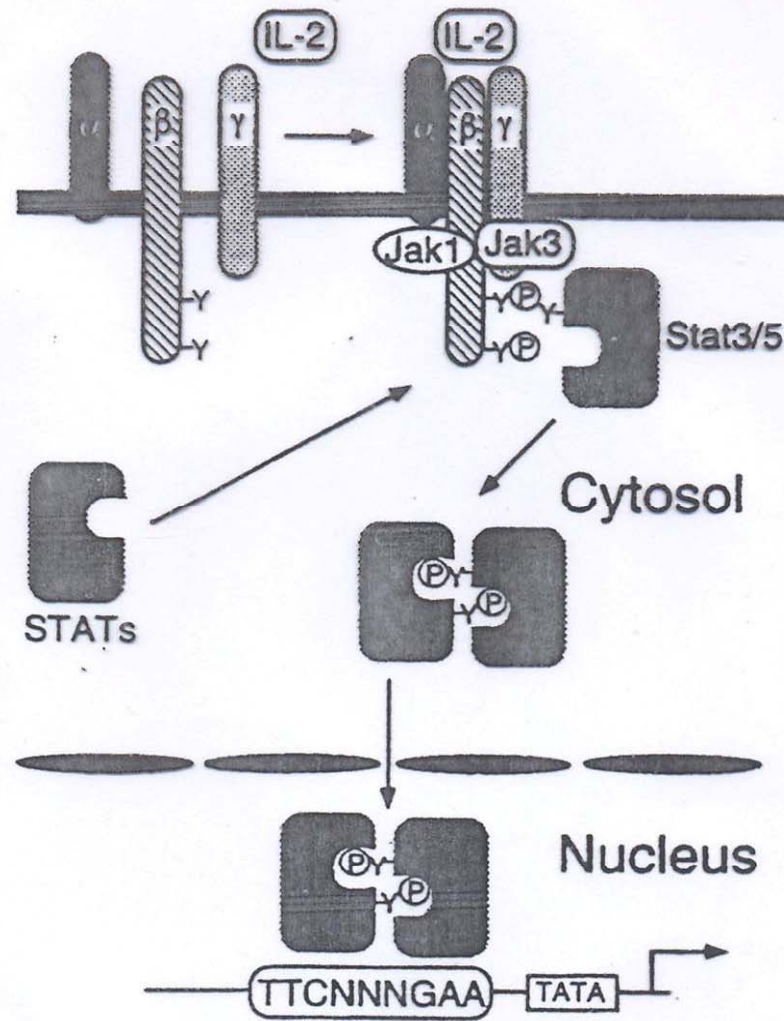
Enfant-bulle de Houston (12 ans dans une bulle stérile)

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

l'absence de lymphocytes T (SCID T- B+)

Présentation schématique de la translocation des Stats (fig. 7) [15]

W.Leonard-“ Dysfunctional cytokine receptor signaling in Severe combined immunodeficiency”-
Journal of Investigative Medicine- 1996- 44 -p304-311.



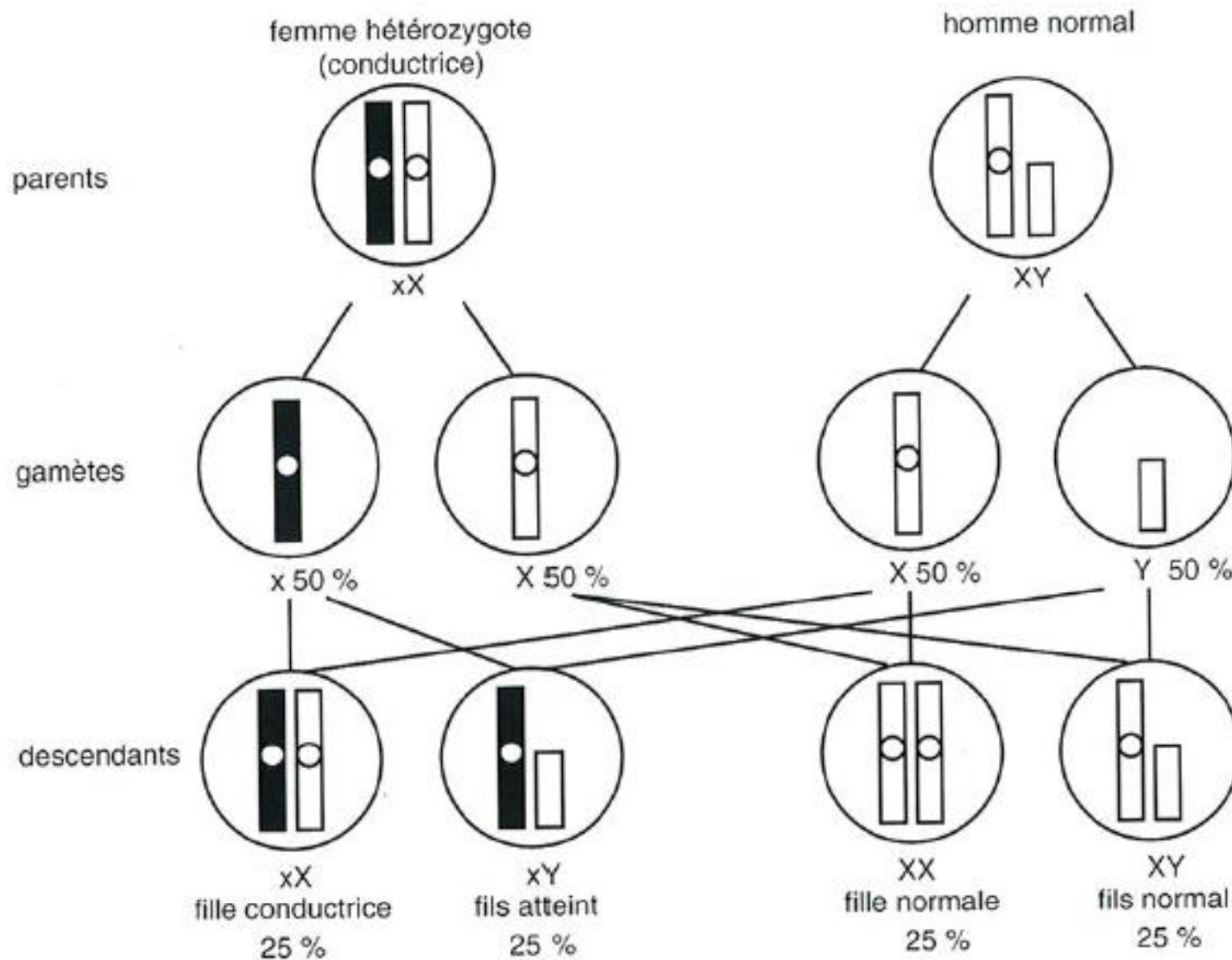


Figure 4.10 : Schéma de l'hérédité récessive liée au sexe ; mariage d'une femme conductrice et d'un homme normal.
 Le chromosome X porteur de l'allèle morbide récessif, en noir, est dénoté x.

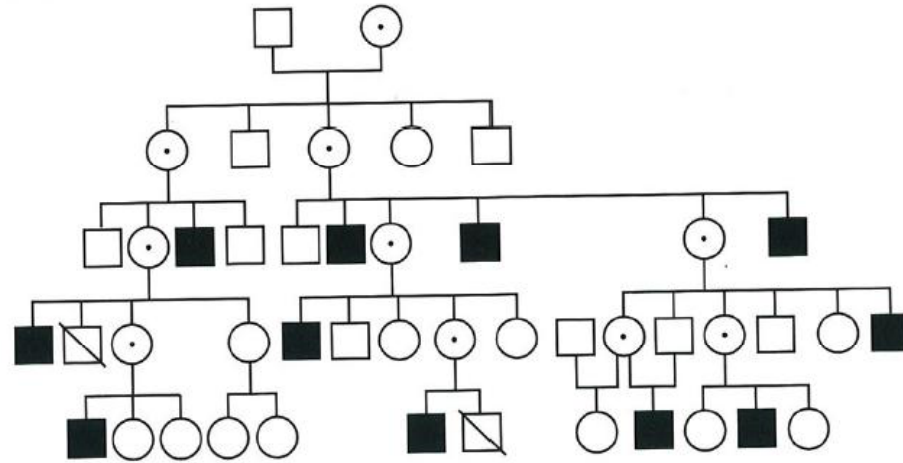


Figure 4.11 : Arbre généalogique d'une maladie récessive liée au sexe : maladie de Hunter, due à un déficit en α L-induronate sulfatase.

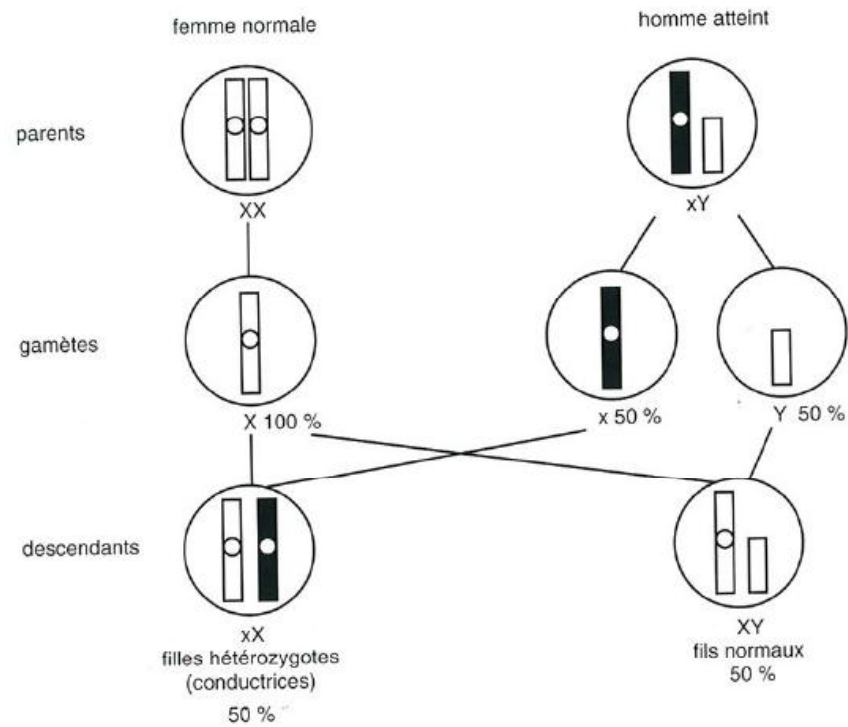


Figure 4.12 : Schéma de l'hérédité récessive liée au sexe : mariage d'un homme malade et d'une femme normale. Le chromosome X porteur de l'allèle morbide récessif, en noir, est dénoté x.

2- Lymphocytes T et Natural killers (NK)

Protéine: Chaîne gamma commune (γ_c) aux 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.

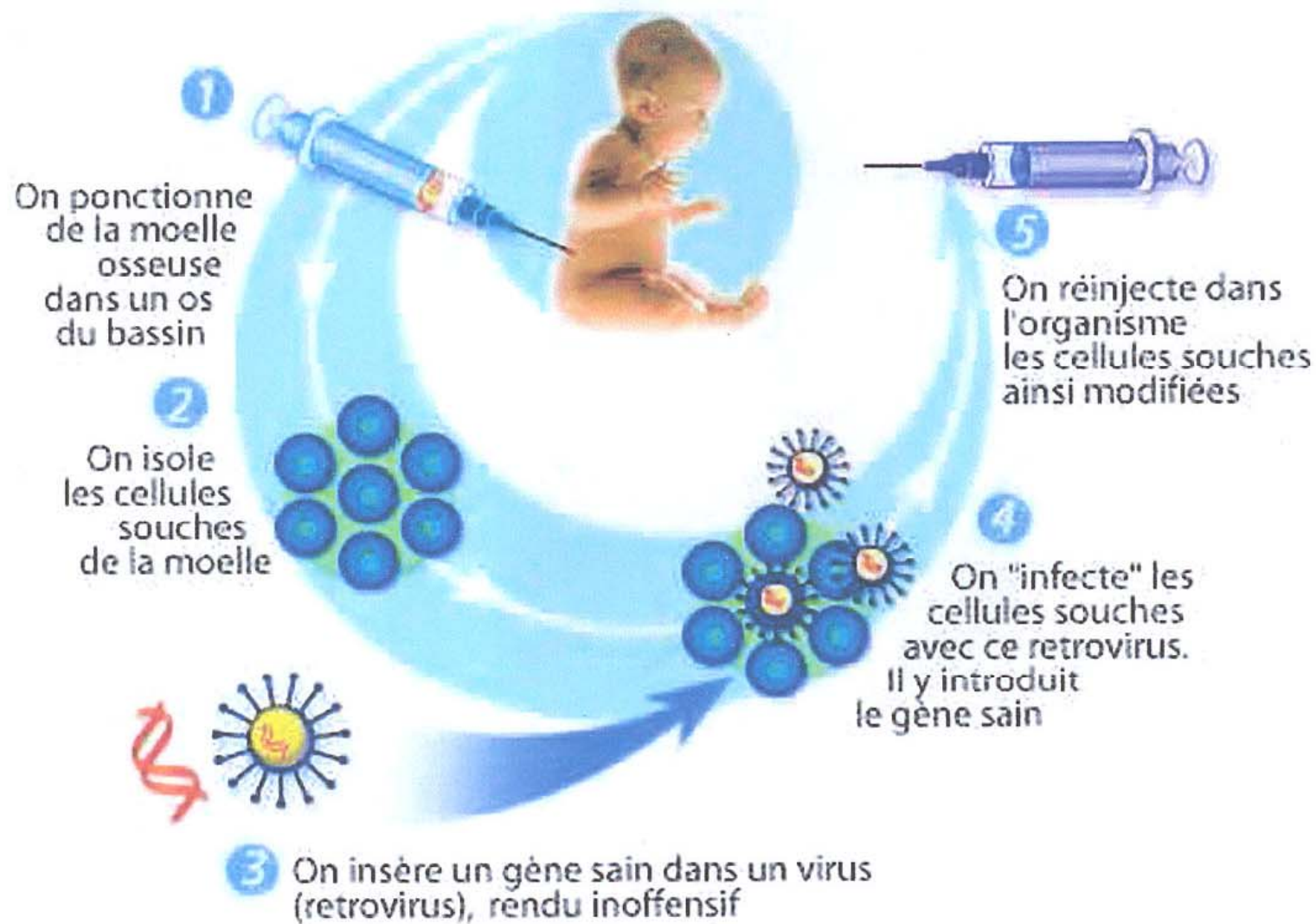
Avantage sélectif des cellules transfectées.

Problème: 3 leucémies par intégration du vecteur dans le gène LMO2)

DEFICITS IMMUNITAIRES COMBINES SEVERES

SCID: LES BÉBÉS BULLES





DOCUMENT 4 : Technique de thérapie génique dans le cas des enfants atteints de la DICS-X

2- Lymphocytes T et Natural killers (NK)

Protéine: Janus kinase 3 (JAK3)

Gène: JAK3 (19p13)

Déficit: SCID

Autosomal récessif

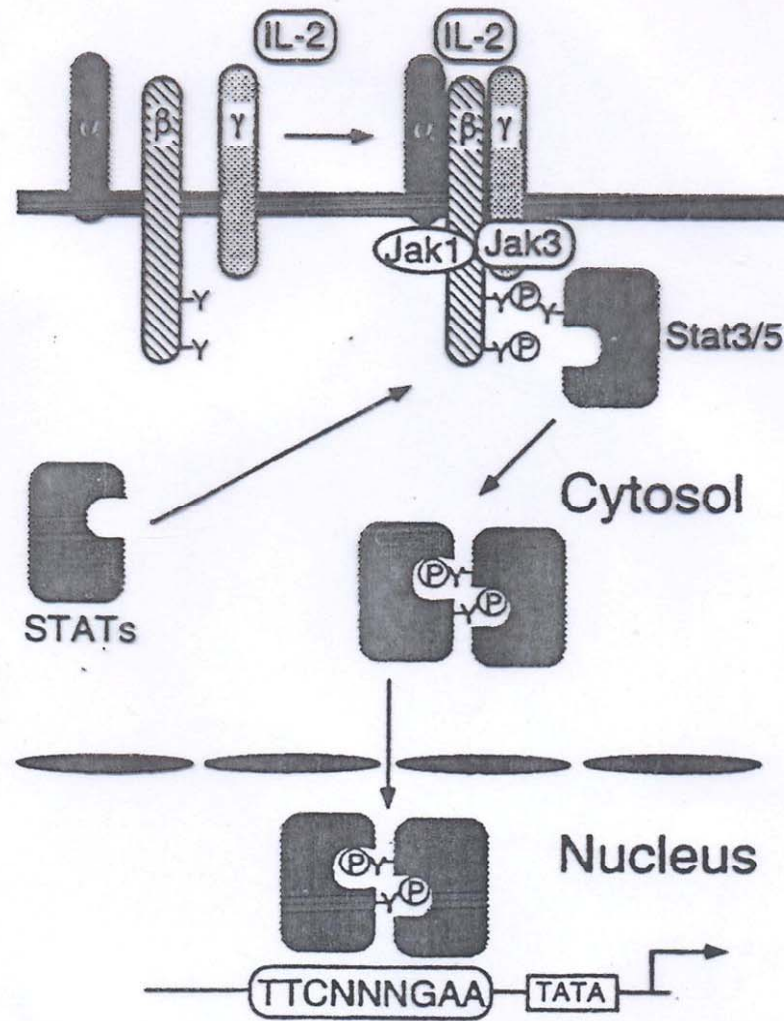
(Définition générale: Les patients sont **homozygotes** pour une même mutation ou **hétérozygotes** pour deux mutations différentes)

Pas de thymocytes, pas de lymphocytes T et pas de NK,

lymphocytes B en nombres élevés mais pas ou peu fonctionnels

Présentation schématique de la translocation des Stats (fig. 7) [15]

W.Leonard-“ Dysfunctional cytokine receptor signaling in Severe combined immunodeficiency”-
Journal of Investigative Medicine- 1996- 44 -p304-311.



JAK3-deficient SCID

- ❖ Autosomal recessive
- ❖ Lack of T and NK cells
- ❖ Non functional B cells
- ❖ Recurrent infections
- ❖ Lethal early in life
- ❖ BMT curative
- ❖ Candidate for gene therapy

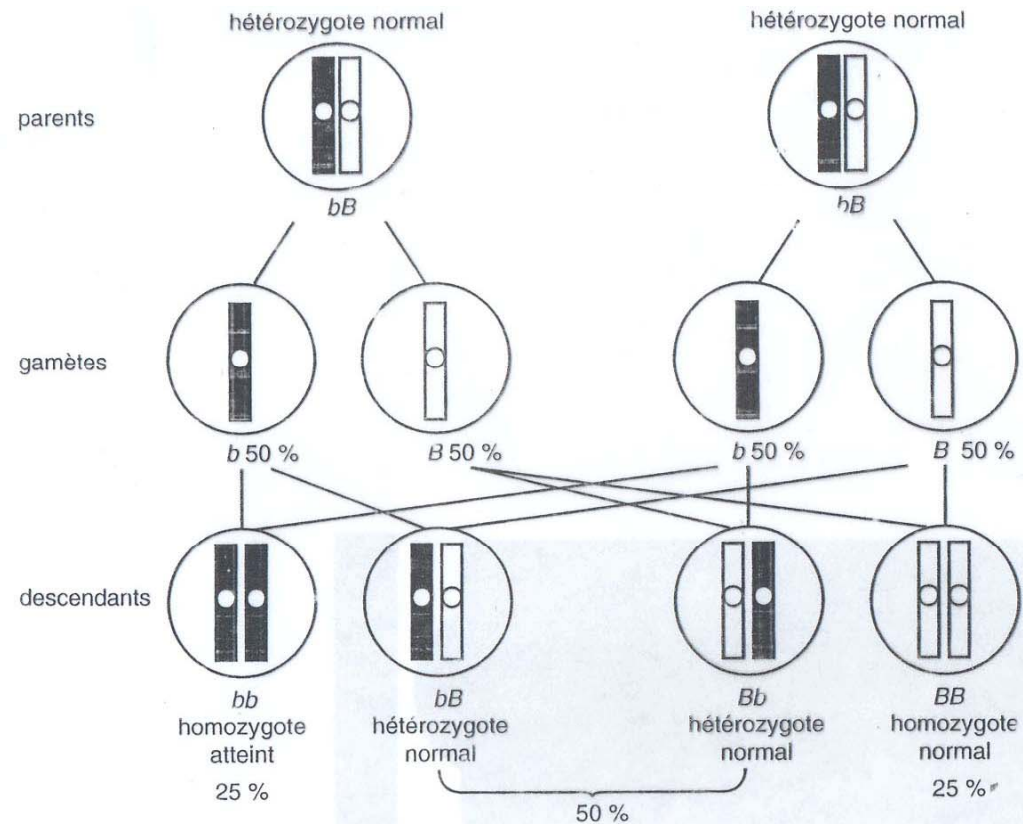


Figure 4.7 : Schéma de l'hérédité récessive autosomique.
L'allèle morbide récessif est dénoté b et le chromosome qui le porte est en noir.

- parmi les parents des malades, on retrouve un excès de mariages consanguins (cf. § 2.2.2) ;
- une proportion d'un quart de sujets malades caractérise les fratries de sujets malades.

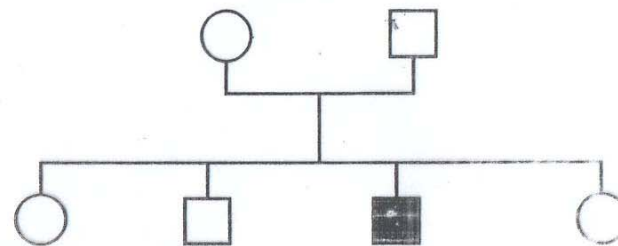
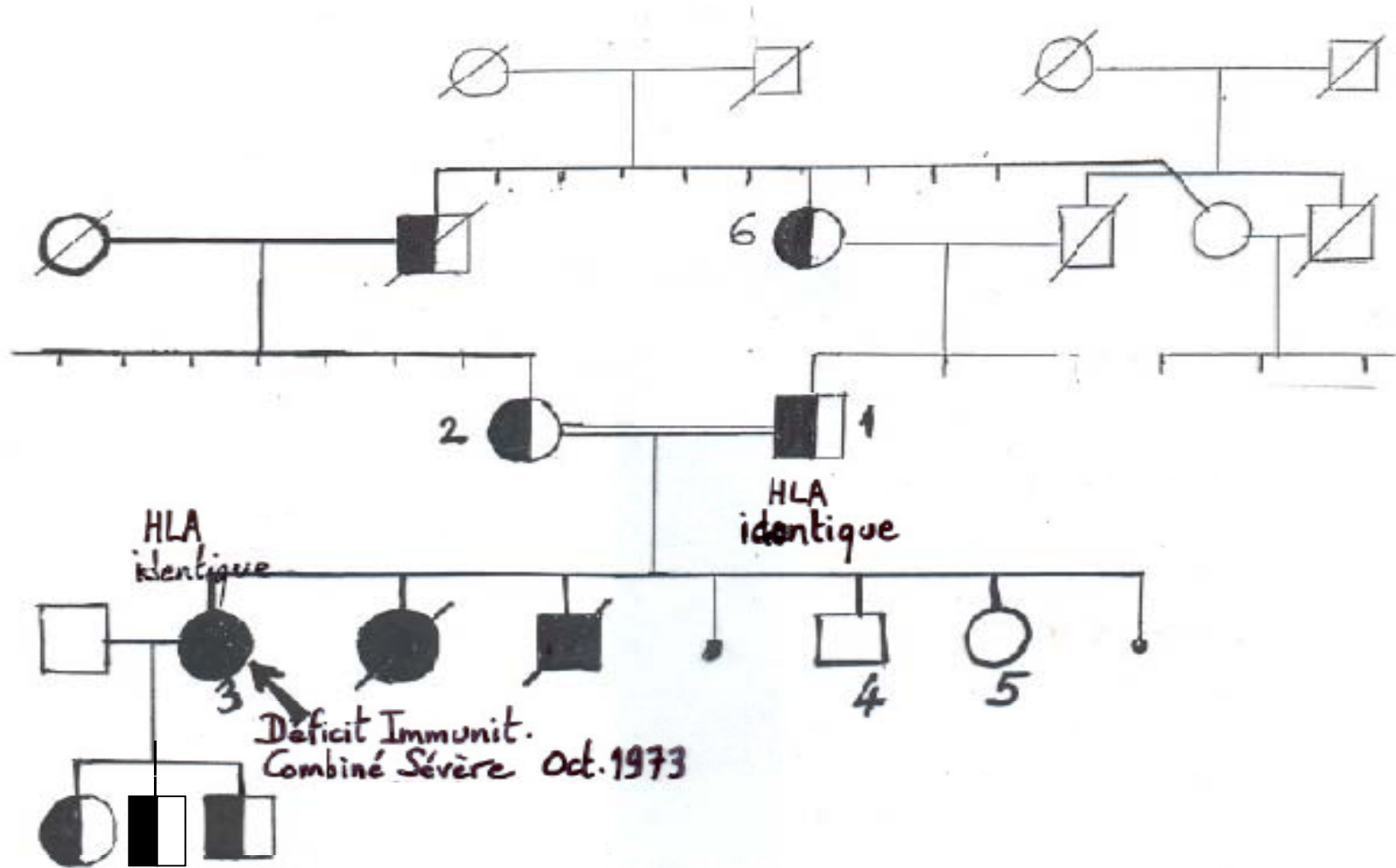


Figure 4.8 : Arbre généalogique d'une maladie récessive autosomique.

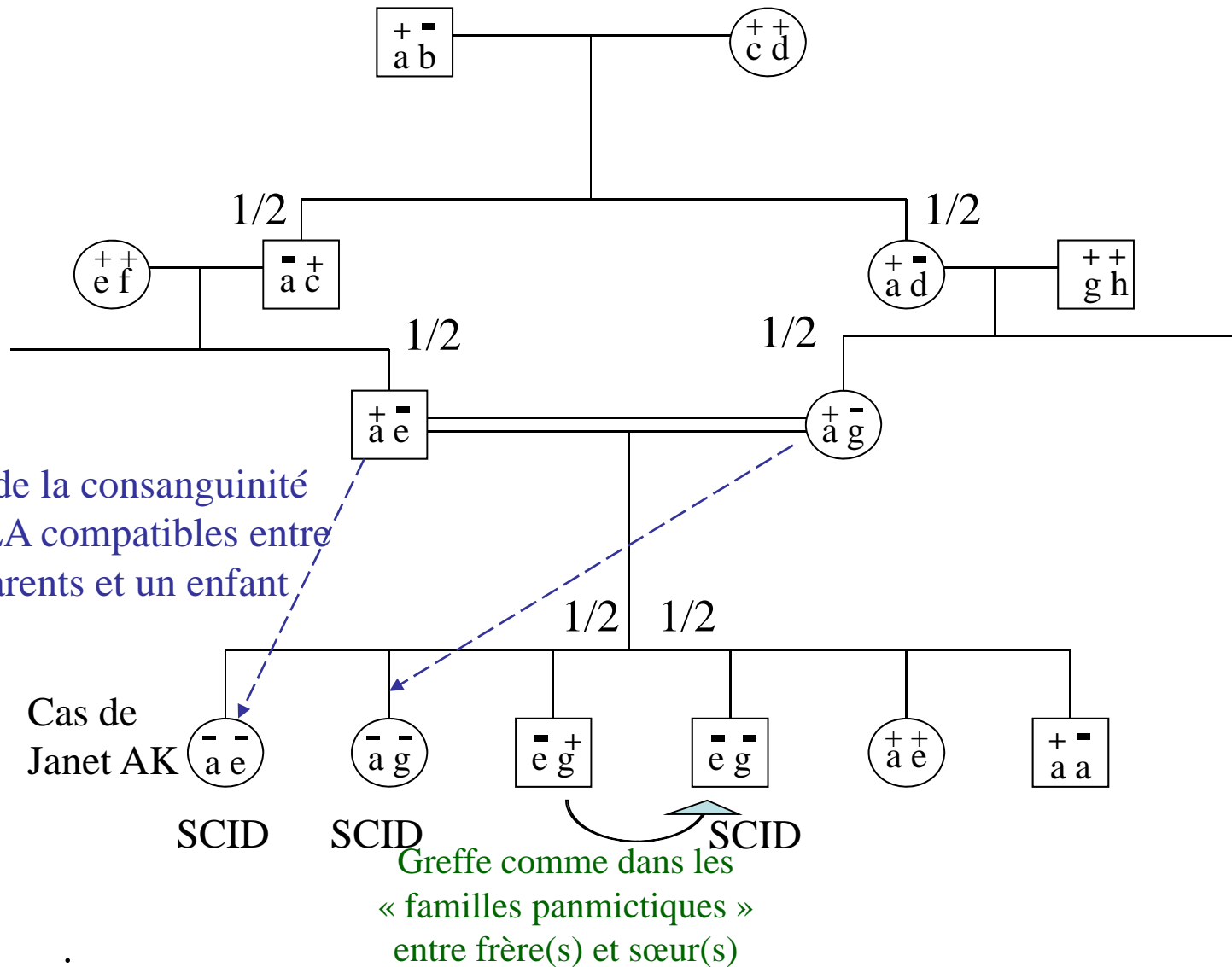
Famille I.1



A3 : Déficit Immunitaire Combiné Sévère en Oct. 1973
 Greffe de Moelle Osseuse (Père = donneur) Juin 1974
 Mère d'enfants en bonne santé en 1998, 1999 et 2001

◻ : Hétérozygote pour l'allèle muté $Jak3^-/Jak3^+$

◼ : Homozygote pour l'allèle muté $Jak3^-/Jak3^-$



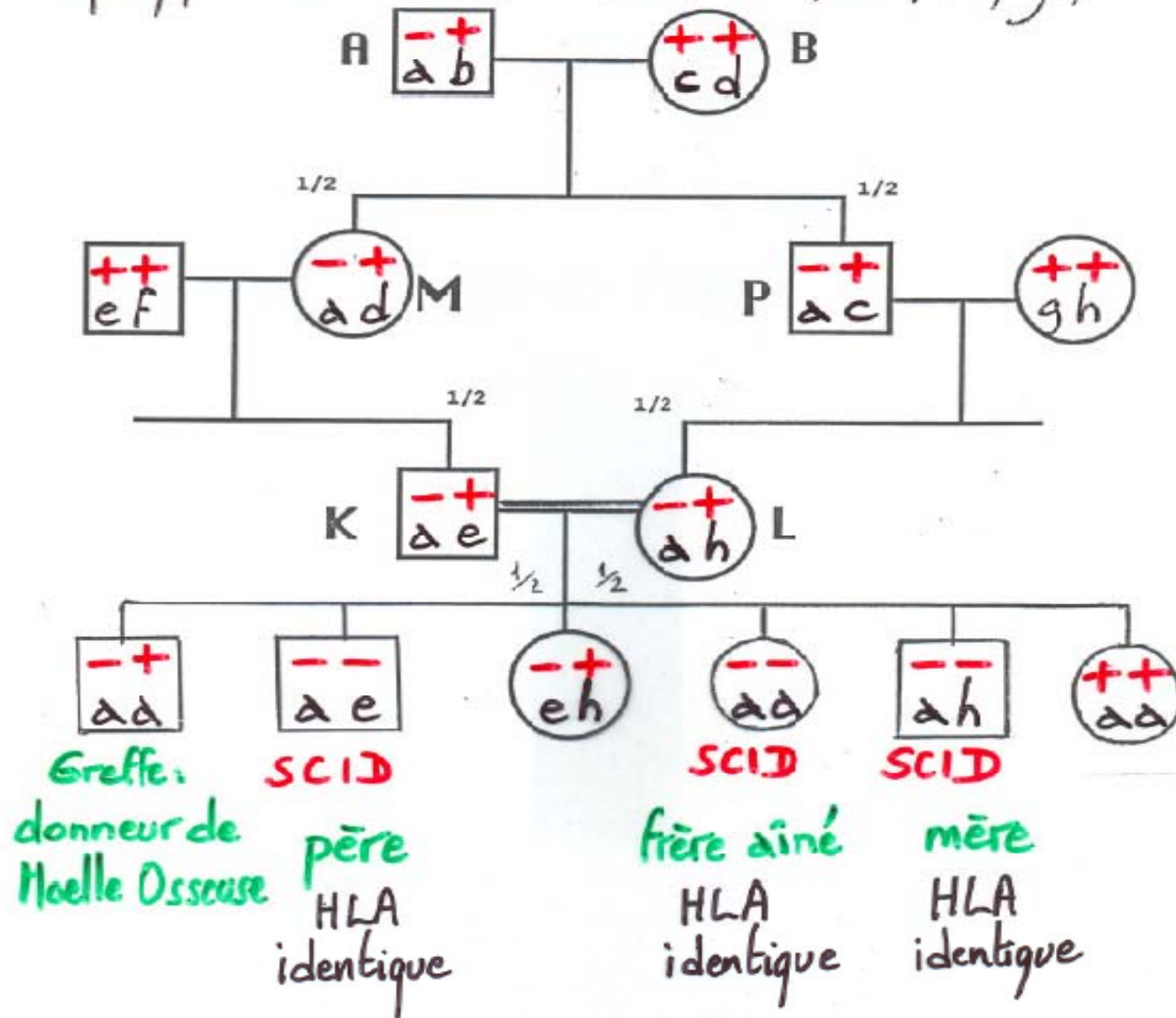
Loci autosomiques:

ex: - Jak 3 « Janus Kinase 3 » + allèle normal; - allèle muté

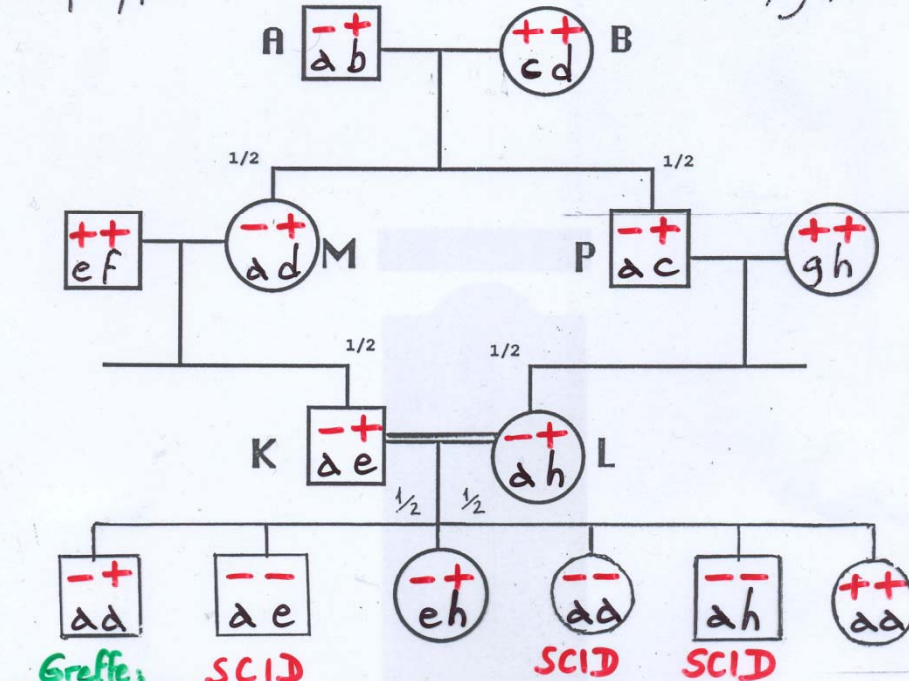
- HLA: haplotypes a, b, c, d, e, f, g, h: polymorphisme très important

Gènes indépendants, portés par des autosomes différents

Gene candidat : allèle normal + ; allèle muté -
 Haplotypes HLA : a, b, c, d, e, f, g, h



Gène candidat : allèle normal + ; allèle muté -
 Haplotypes HLA : a, b, c, d, e, f, g, h



Grefte: donneur de Moelle Osseuse
 père HLA identique
 frère aîné HLA identique
 mère HLA identique

En raison de la consanguinité, les parents K et L (cousins germains) sont porteurs d'un haplotype HLA identique (a) issu, transmis par descendance, de leur ancêtre commun A. Cette situation, extrêmement rare dans le cas de mariages entre individus NON apparentés, permet à l'un des parents (ici le père) et la mère d'être HLA identique avec l'un ou l'autre des enfants. Dans les populations panmictiques, cette identité ne se retrouve qu'entre frères(s) et/ou sœurs(s).

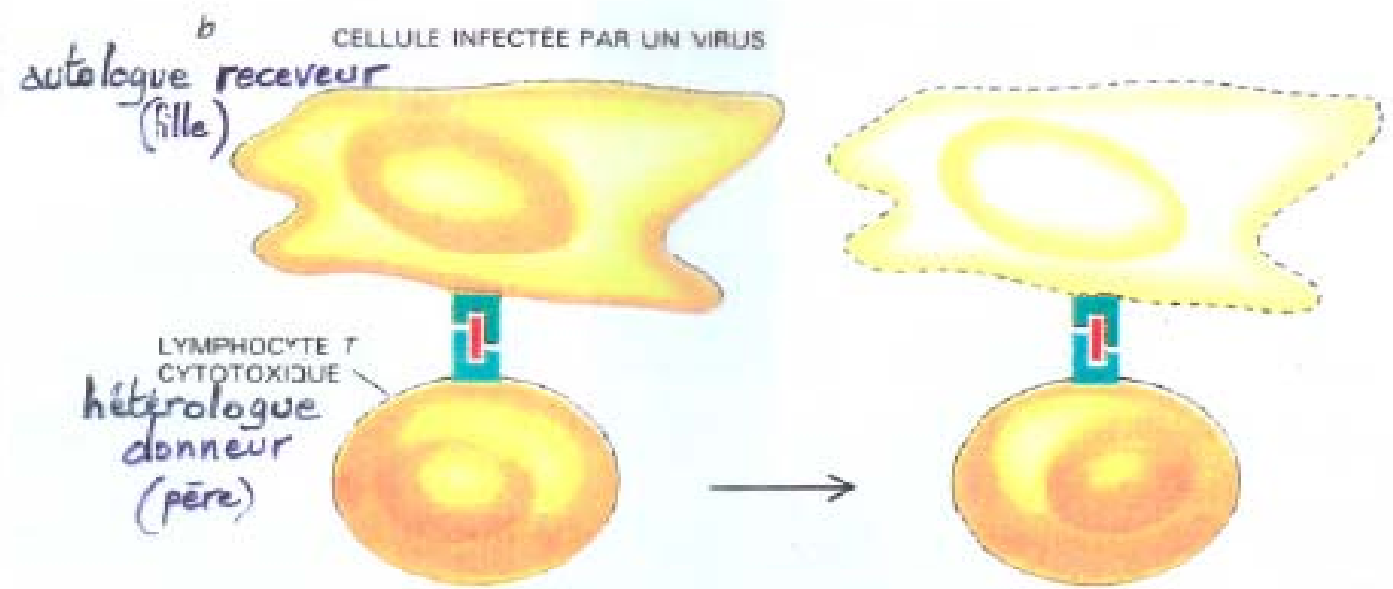
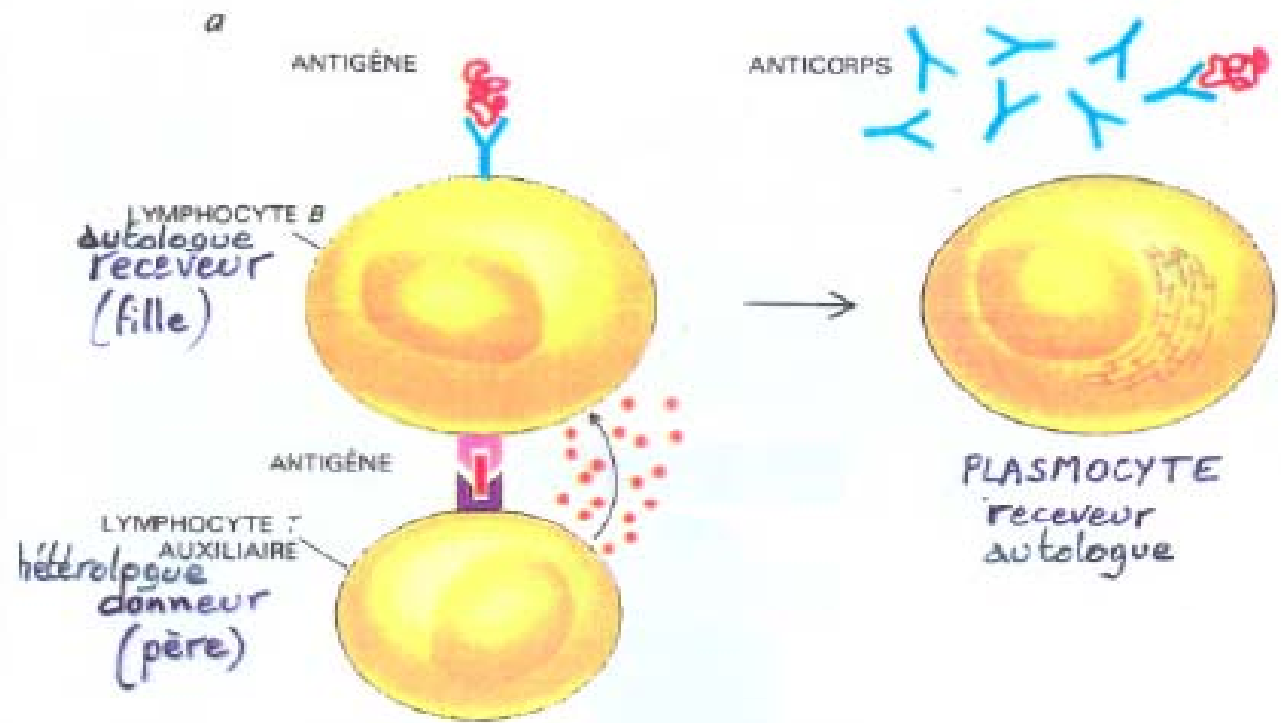


Table 1. Characteristics of JAK3-Deficient Patients

Patient	Gender	Time of Study	BMT Donor	B Cell Origin
1	Female	Pre-BMT	—	Patient
2	Male	Post-BMT	Mother	Recipient: 100% of B cells are XY
3	Female	Post-BMT	Mother	Uncertain
4	Male	Post-BMT	Mother	Recipient: 100% of B cells are XY
5	Female	Post-BMT	Father	Recipient: 100% of B cells are XX, also ascertained by genotypic analysis at the microsatellite markers, D1S80 & DQa

Présentation schématique de la translocation des Stats (fig. 7) [15]

W.Leonard-“ Dysfunctional cytokine receptor signaling in Severe combined immunodeficiency”-
Journal of Investigative Medicine- 1996- 44 -p304-311.

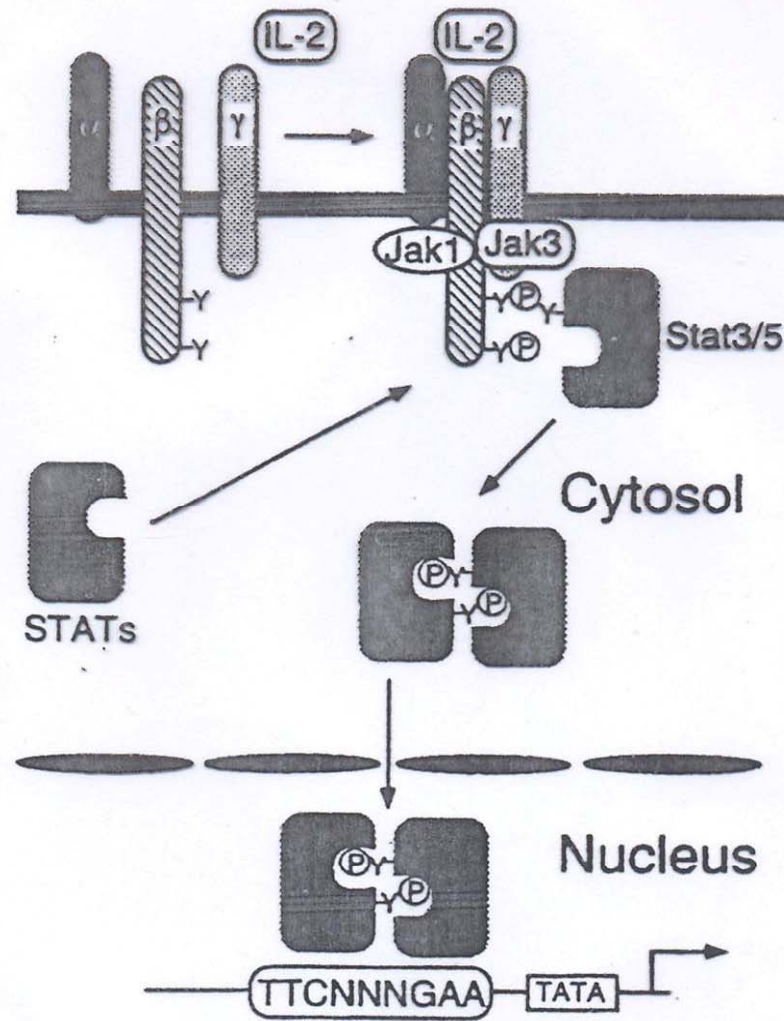


Table 2. Summary of clinical differences between classic hyper-immunoglobulin E (IgE) syndromes (HIES) and AR-HIES

	HIES, classic form	HIES in consanguineous families
Inheritance pattern	Autosomal	Autosomal
Mutation de STAT3	dominante négative	TYK2 -/- recessive DOCK8 -/-
Chronic eczema	Yes	Yes
Recurrent abscesses	Yes	Yes
Recurrent pneumonia	Yes	Yes
Pneumatoceles	Yes	No
IgE (IU/ml)	1875* to 58 200	1700–45 000
Absolute eosinophil count	726–2034/ μ l	2500–18 000/ μ l
Cerebral symptoms	Yes†	Yes
Vasculitis	No	Yes
Molluscum contagiosum	No	Yes
Herpes virus complications	No	Frequent
Recurrent bone fractures	Yes	No
Scoliosis	Yes	No
Hyperextensibility	Yes	No
Retained primary teeth	Yes	No
Lethality	Adulthood	Childhood

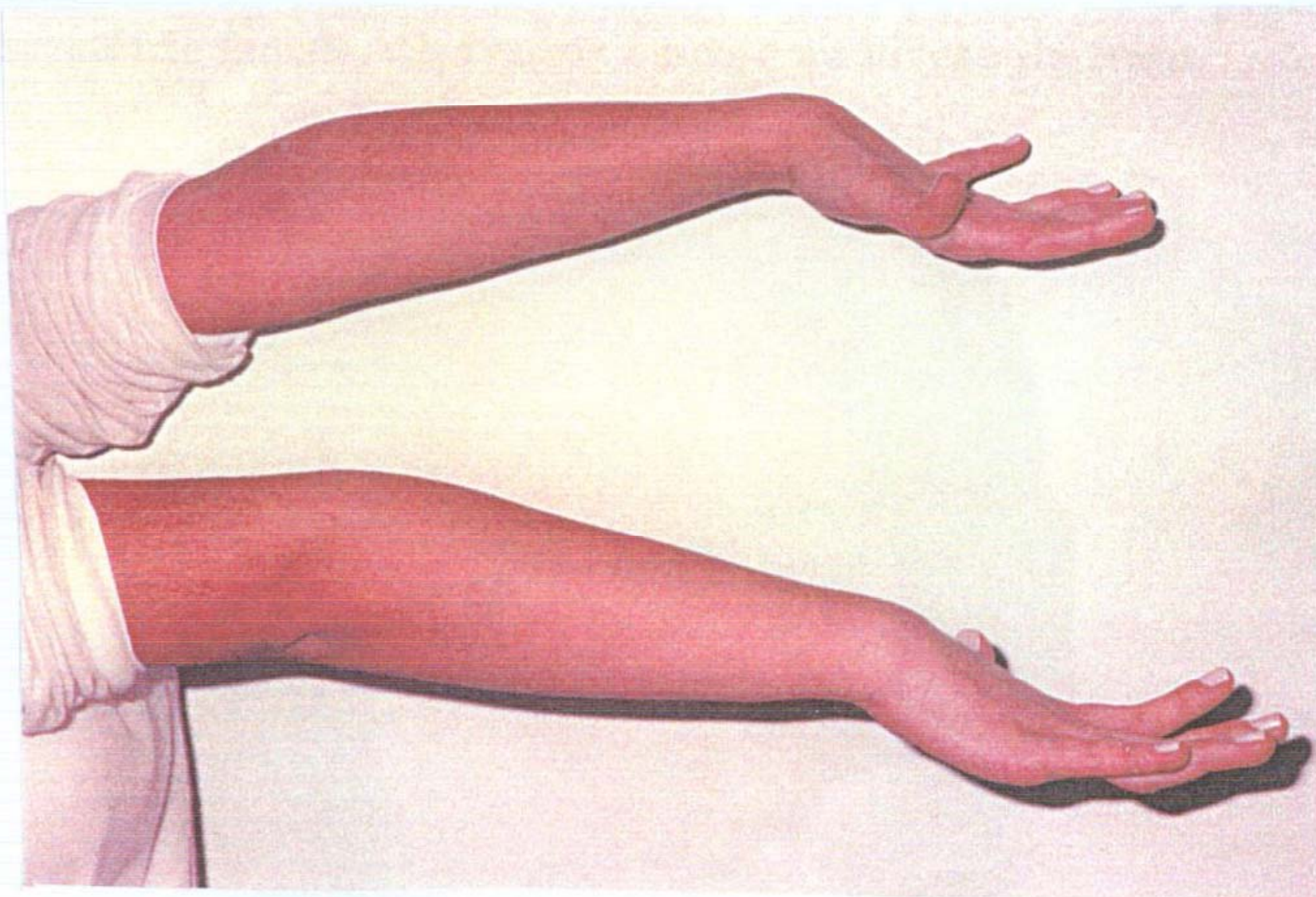
*IgE levels at diagnosis; authentic cases can have normal IgE levels in adulthood.

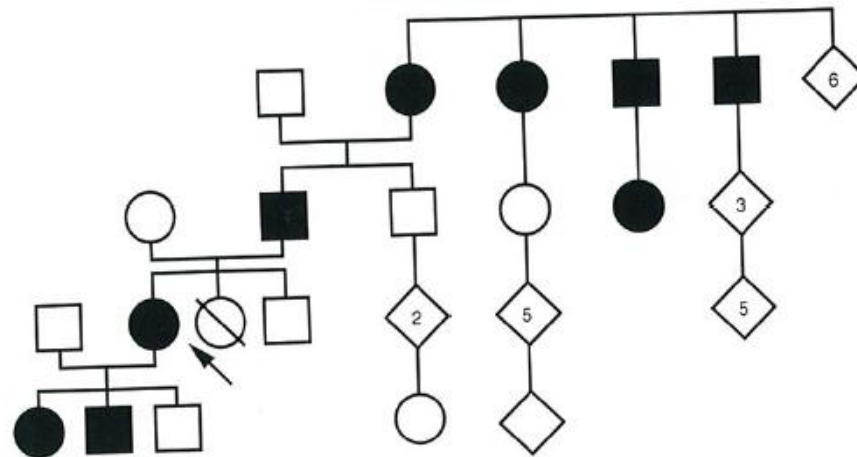
L'eczéma atteignant la face d'extension des membres inférieurs ainsi que le dos
Chez P2.





L'hyperlaxité des doigts et des coudes chez P2.





Arbre généalogique d'une maladie dominante autosomique.

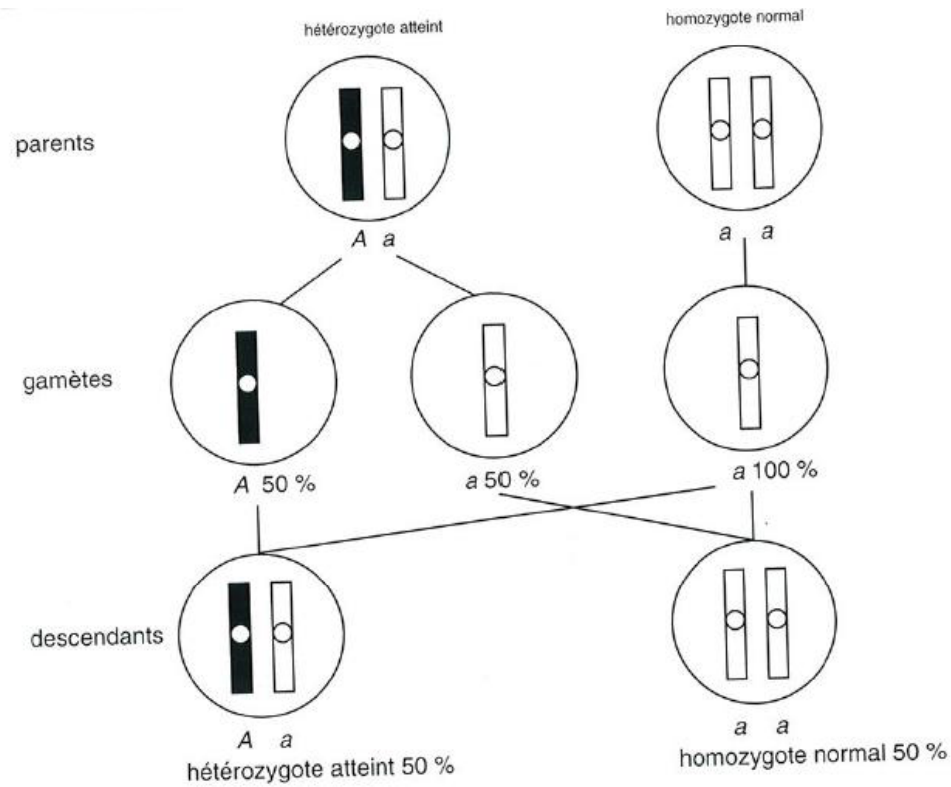
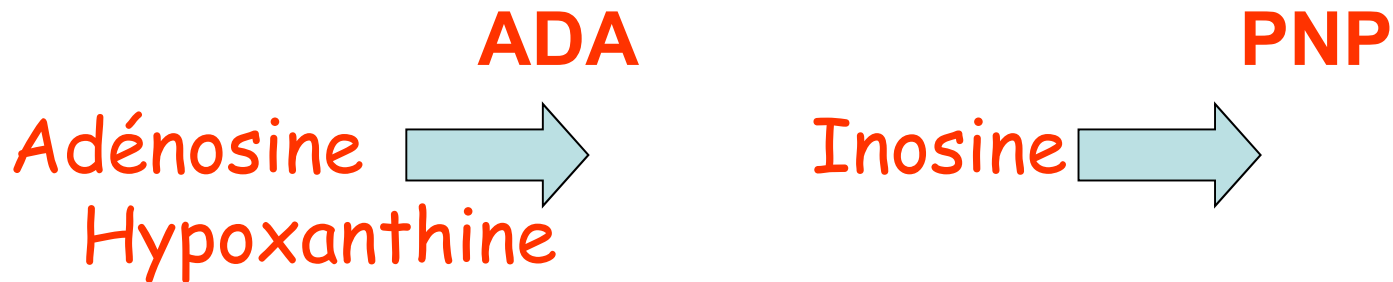


Figure 4.5 : Schéma de l'hérédité dominante autosomique. Un parent est homozygote normal, l'autre hétérozygote atteint. L'allèle morbide est dénoté A et le chromosome qui le porte est en noir.

1- Lymphocytes T et B

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 (PEG) + ADA recombinante et Thérapie génique

2- Lymphocytes T et Natural killers (NK)

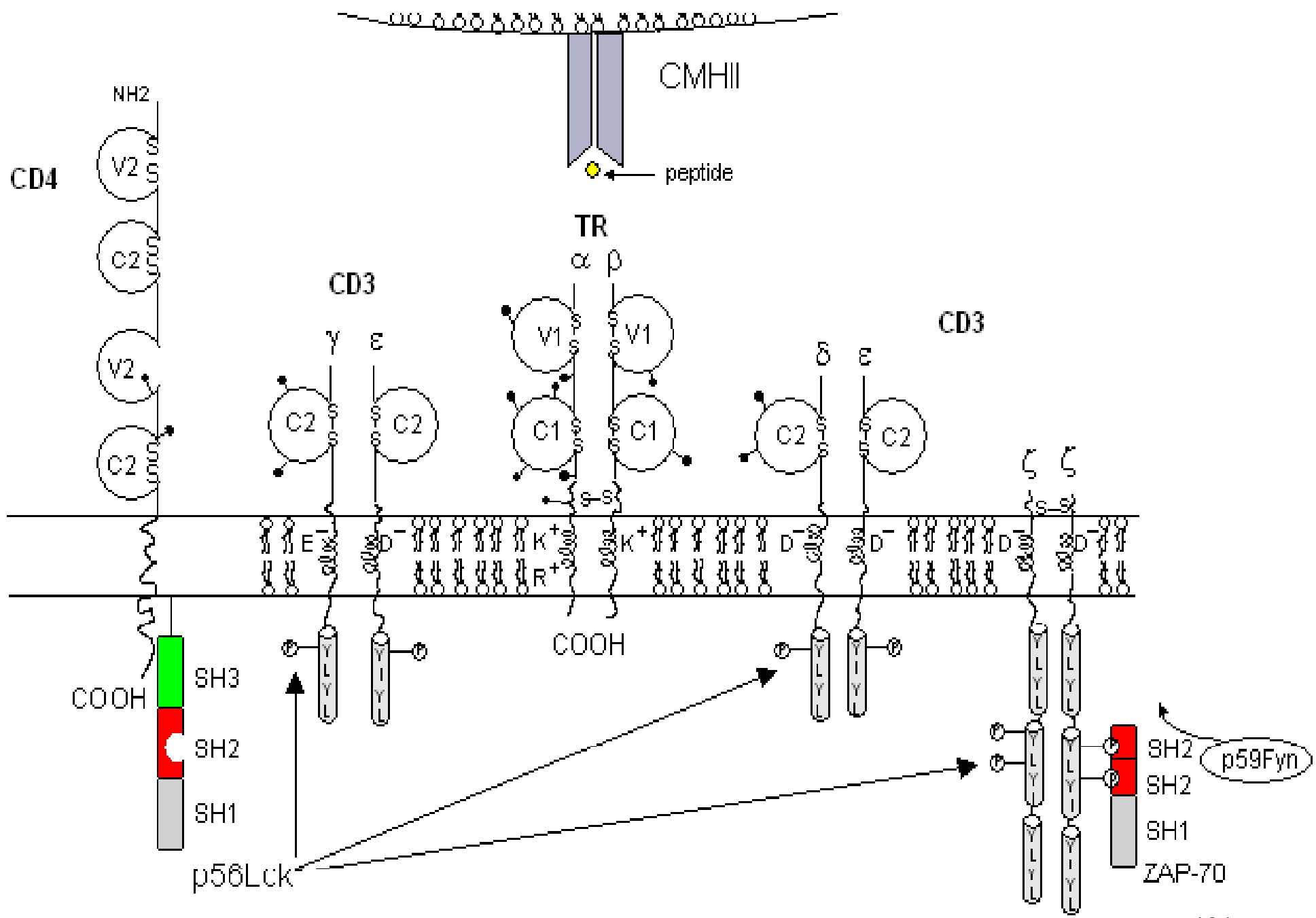
Protéine: Zeta chain associated protein 70 (ZAP70)

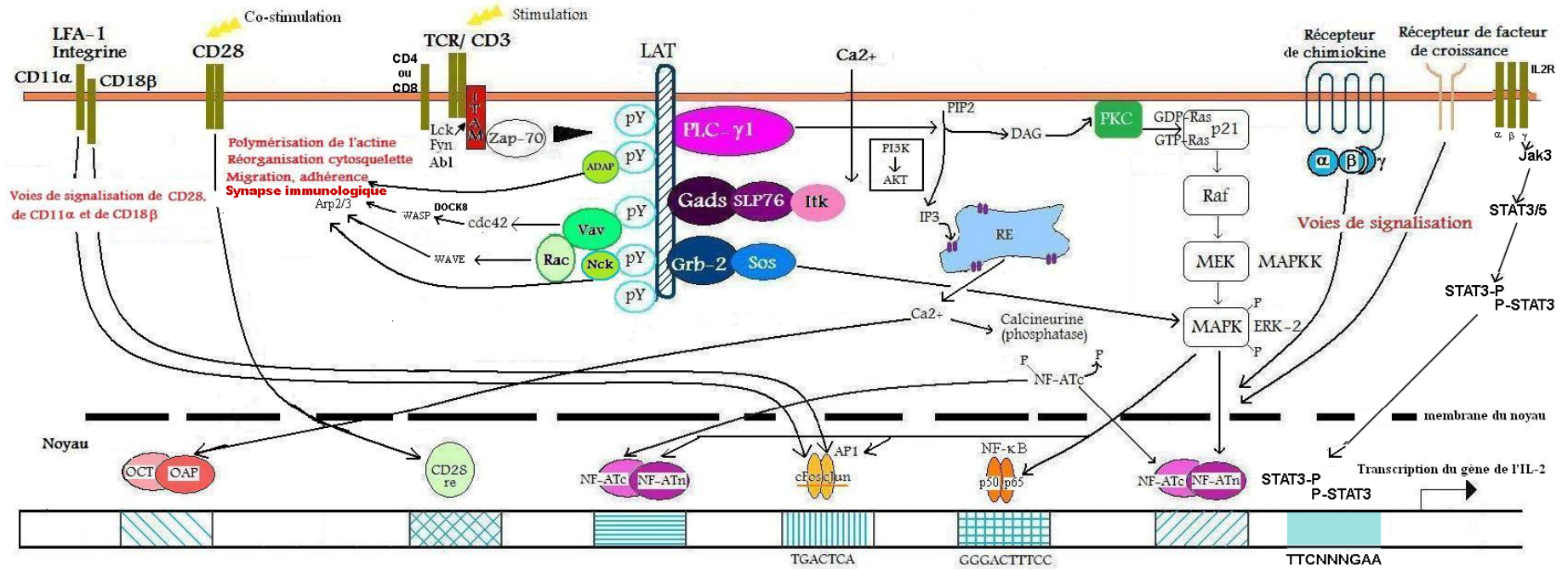
Gène: ZAP70 (2q12)

Déficit: Severe combined immunodeficiency (SCID), autosomique récessive

Immunodéficiences des lymphocytes T et NK

Découverte en 1994 de patients dépourvus de ZAP70





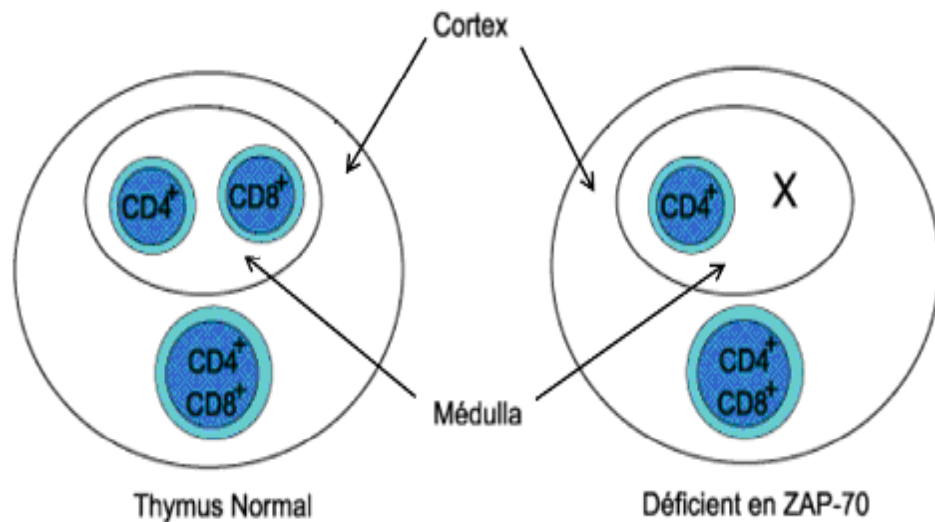
MAPK Mitogen-Activated Protein Kinase
 MAPKK Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase

ERK Extracellular signal-Regulated Kinase
 LAT Linker for activation of Tcells (9 Tyr)

2- Lymphocytes T

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

