

# Immunogénétique normale et pathologique

**Gérard LEFRANC**

Université Montpellier II, CNRS, IMGT

Cours du 21 novembre 2006

**Master 1ère année – Bases moléculaires et métaboliques des maladies héréditaires (UMBS107)**

Responsables: Professeur Gérard Lefranc, Université Montpellier II

Professeur Mireille Claustres, Dr Christophe Béroud, Univ.Montpellier I

# 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 - lymphocytes B et T, CPA (cellules dendritiques, macrophages et lympho. B) - et dans les cellules NK impliquées dans les réponses innées

**Non exhaustif:** de nombreux déficits immunitaires ne seront pas traités en raison de leur grand nombre et de leurs causes multiples (ex.: CVID pour Common Variable ImmunoDeficiency)

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

# Immunogénétique normale et pathologique

## Plan du cours:

### 1- Lymphocytes T et B:

Adénosine désaminase (ADA)

Réarrangements des gènes V-(D)-J

### 2- Lymphocytes T et NK:

ZAP 70

Chaîne gamma commune aux récepteurs des IL(-2, -4, -7, -9, -15 et -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://imgt.cines.fr>

IMGT Education>

Enseignement Marie-Paule et Gérard Lefranc

> PDF

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

# IMGT® Ressources Web

IMGT Repertoire **8.000 pages HTML**

Chromosomal localizations

Locus representations, etc

IMGT Bloc-notes

Interesting links

Meeting announcements, etc

IMGT Education

Tutorials, IMGT Lexique, etc

# 1 - Lymphocytes T et B

# 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) et Thérapie génique

# 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:

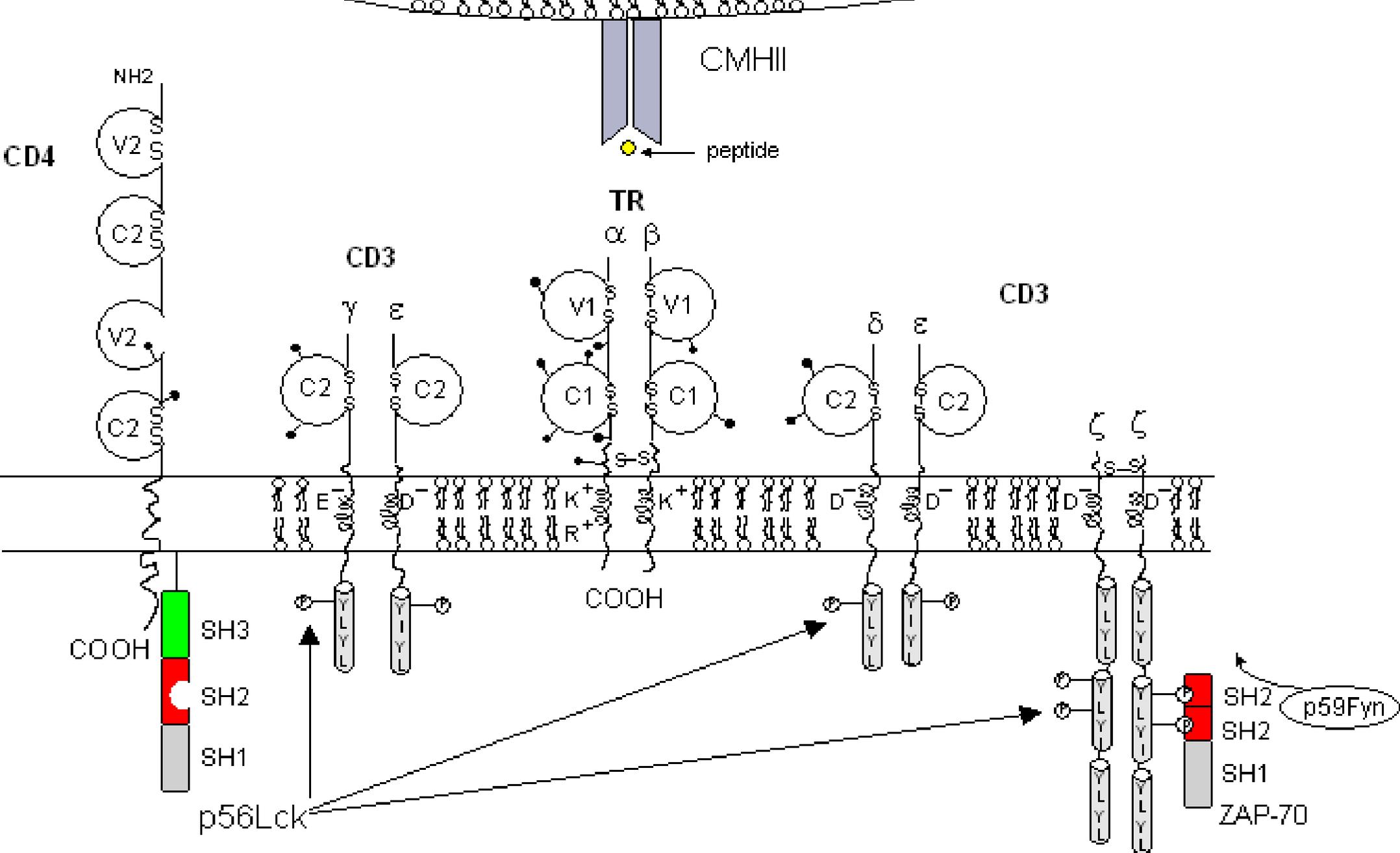
- . **XRCC4**
- . **DNA-Ligase IV**
- . **Cernunnos**

Tous ces complexes représentent la « voie de réparation des extrémités non homologues » (**Non-Homologous End Joining ou NHEJ**)

# 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.

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



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

**Protéine:** Zeta chain associated protein 70 (ZAP70)

**Gène:** ZAP70 (2q12)

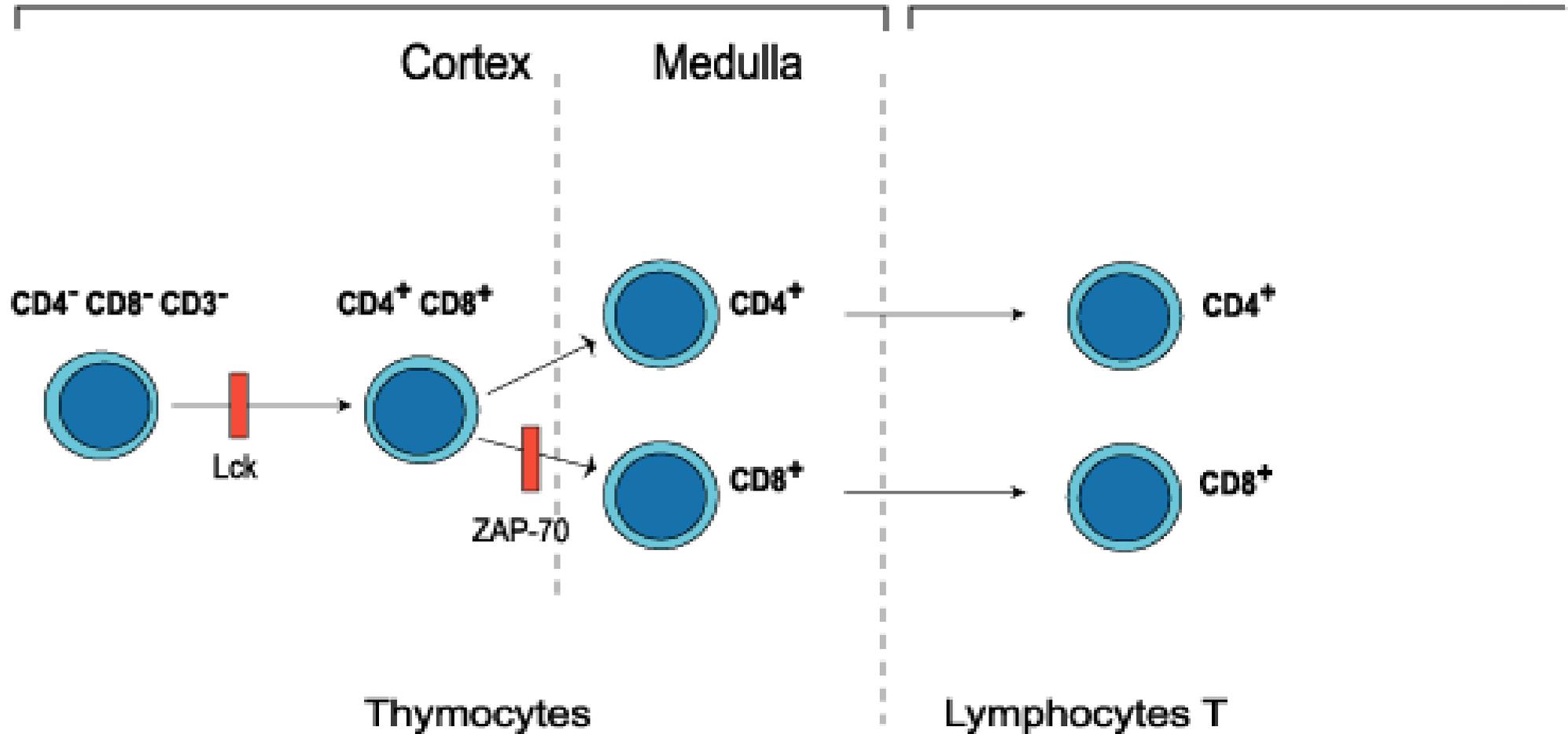
**Déficit:** Severe combined immunodeficiency (SCID),  
autosomale récessive

Immunodéficiences des lymphocytes T et NK

Découverte en 1994 de patients dépourvus de ZAP70

# Thymus

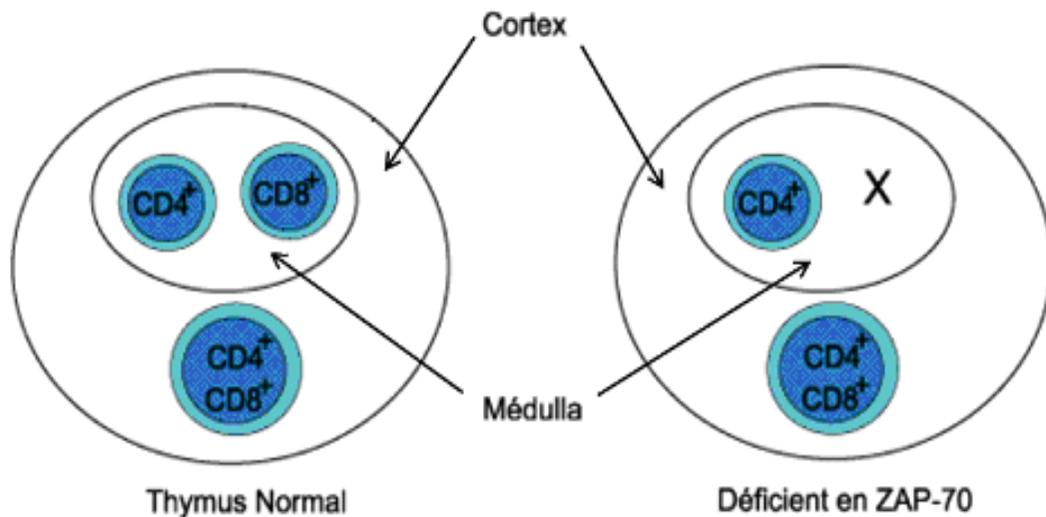
# Périphérie



## 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<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> dans le **cortex** du thymus

Absence de T CD8<sup>+</sup> dans la **médulla** du thymus

-Défaut intrathymique de la **différenciation** des lymphocytes T CD8<sup>+</sup> **mais aussi:**

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

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

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

**Gène:** IL2RG (Xq13)

**Déficit:** SCID-X1 T- B+ (affecte les garçons)

SCID lié 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+)

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

**Protéine:** Chaîne gamma commune 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 (si donneur HLA compatible), 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) interagit avec la chaîne gamma commune pour la transduction du signal

**Gène:** JAK3 (19p13)

**Déficit:** SCID T- B+

**Autosomal récessif:** même phénotype que pour le déficit en chaîne gamma commune mais affectant filles et garçons

(patients soit **homozygotes** pour une même mutation, soit **hétérozygotes** pour 2 mutations différentes)

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+)

## 3- Lymphocytes B

## 3- Lymphocytes B

**Protéine:** Bruton tyrosine kinase

**Gène:** BTK (Xq21-22)

**Déficit:** XLA

*Agammaglobulinémie liée à l'X (garçons atteints)*

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

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

Les lymphocytes T ne sont pas affectés.

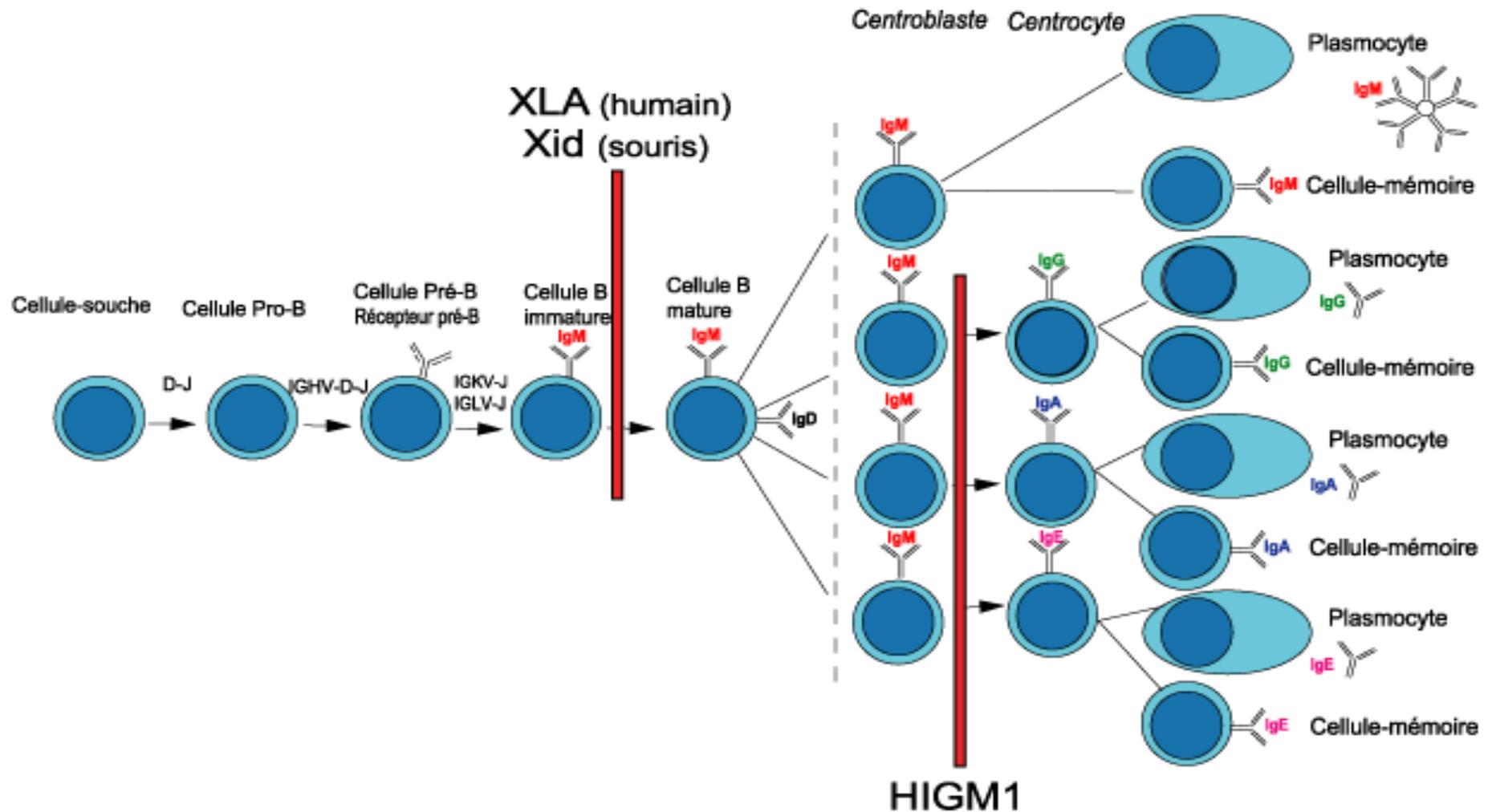
Phase indépendante des antigènes étrangers

Moelle osseuse

Circulation

Phase dépendante des antigènes étrangers

Ganglions lymphatiques

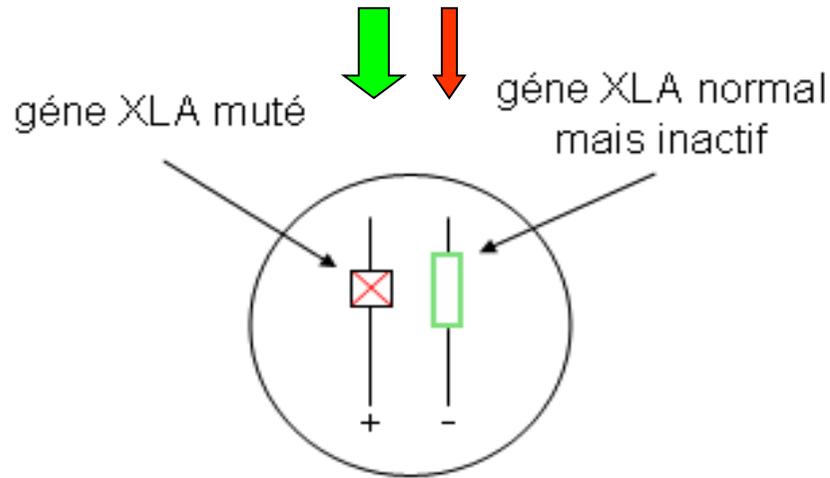


### 3- Lymphocytes B

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 (perfusion d'immunoglobulines toutes les 3 semaines, durée de 1/2 vie des Ig)

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.

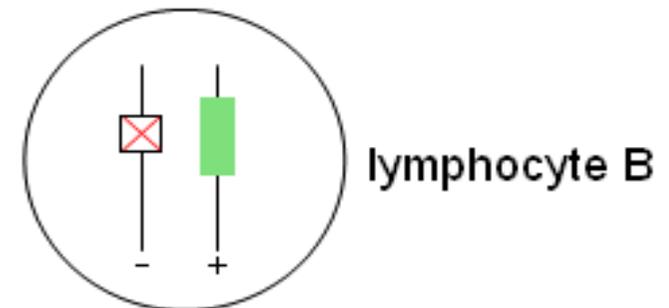
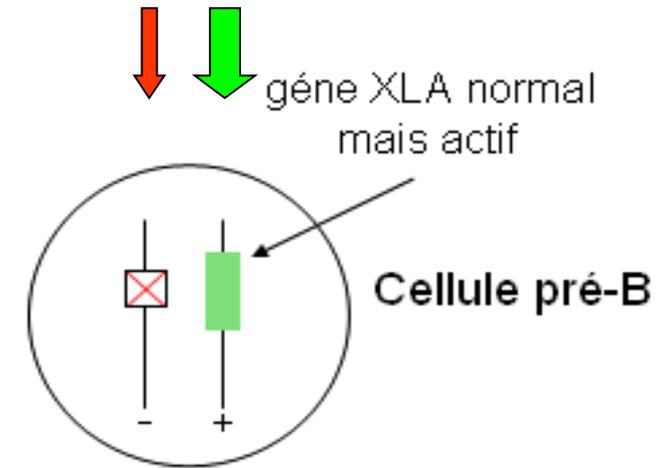


Pas de lymphocyte B

**Legendes:**

+ chromosome X activé

- chromosome X inactivé



## 4- Coopération cellulaire B et T

## 4- Coopération cellulaire entre B et T

**Protéine:** CD40L (ligand de CD40) ou CD 154

**Gène:** TNFSF5 ou TRAP (TNF-related activation protein, car homologie avec le TNF $\alpha$ ) (Xq26)

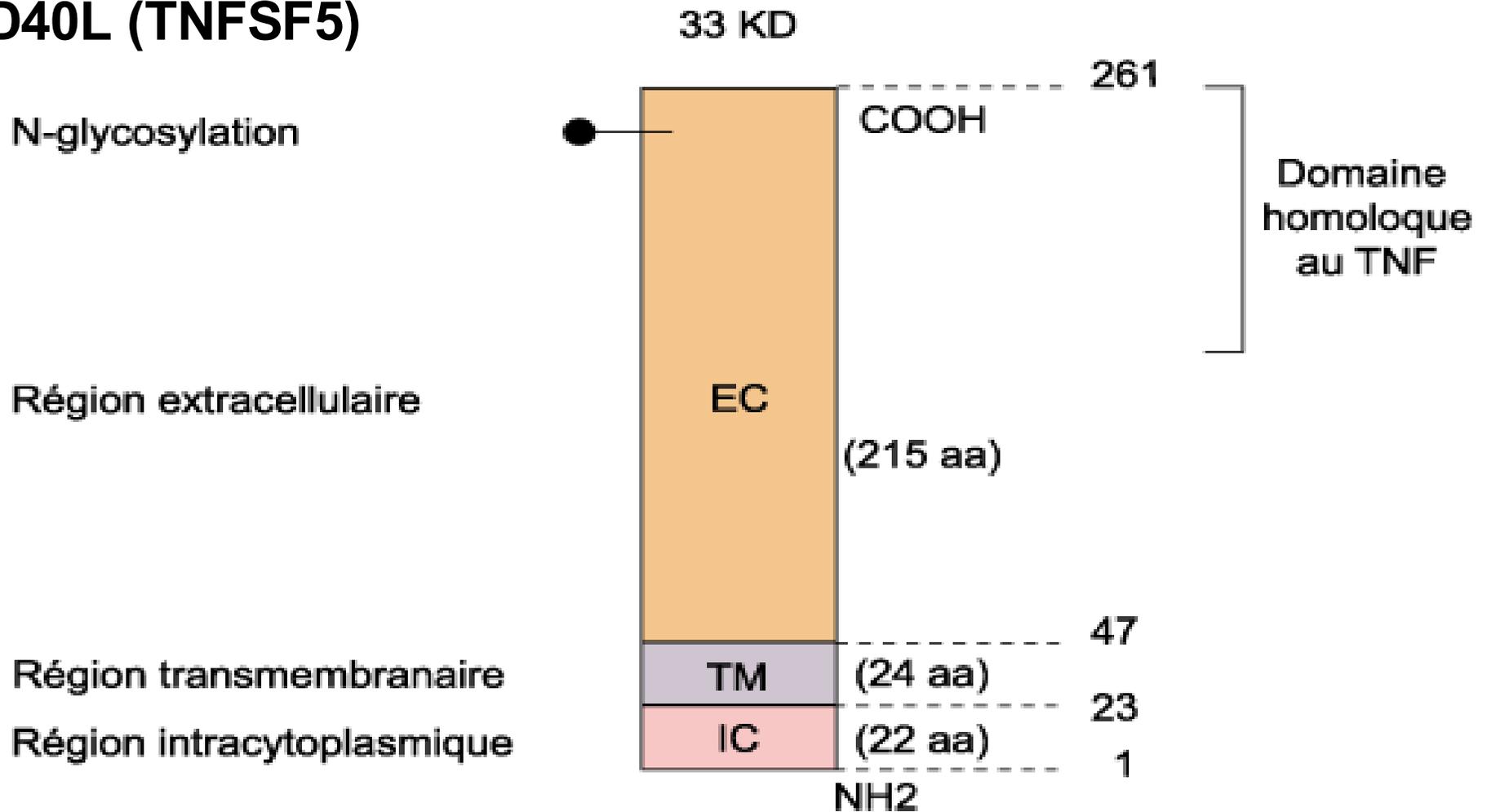
**Déficit:** HIGM1 (affecte les garçons)

1 naissance sur 200.000

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

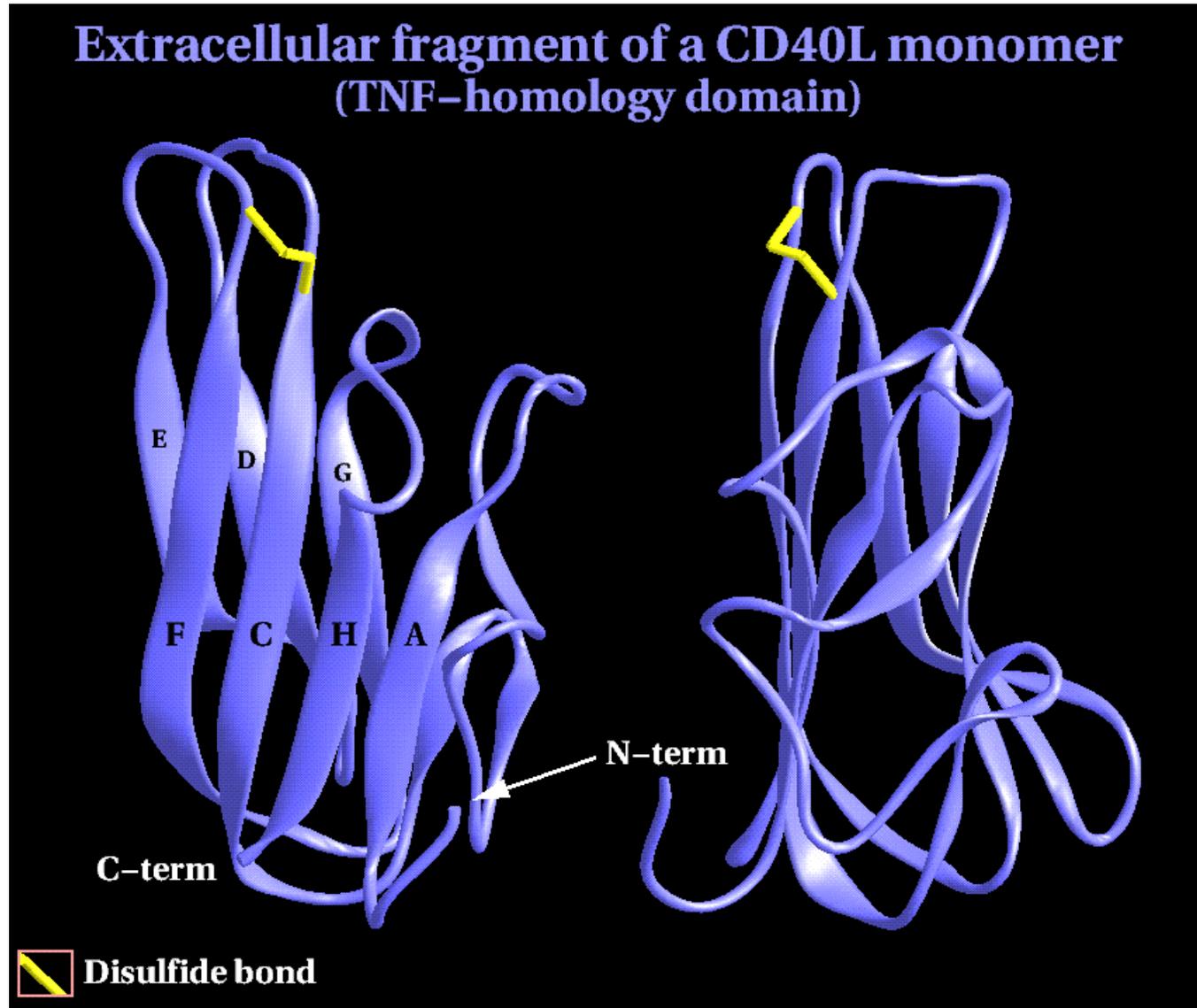
**Signes biologiques:** absence de lymphocytes B mémoires, absence de centres germinaux, hyperimmunoglobulinémie à IgM: pas de Switch d'où l'absence des autres classes d'Ig

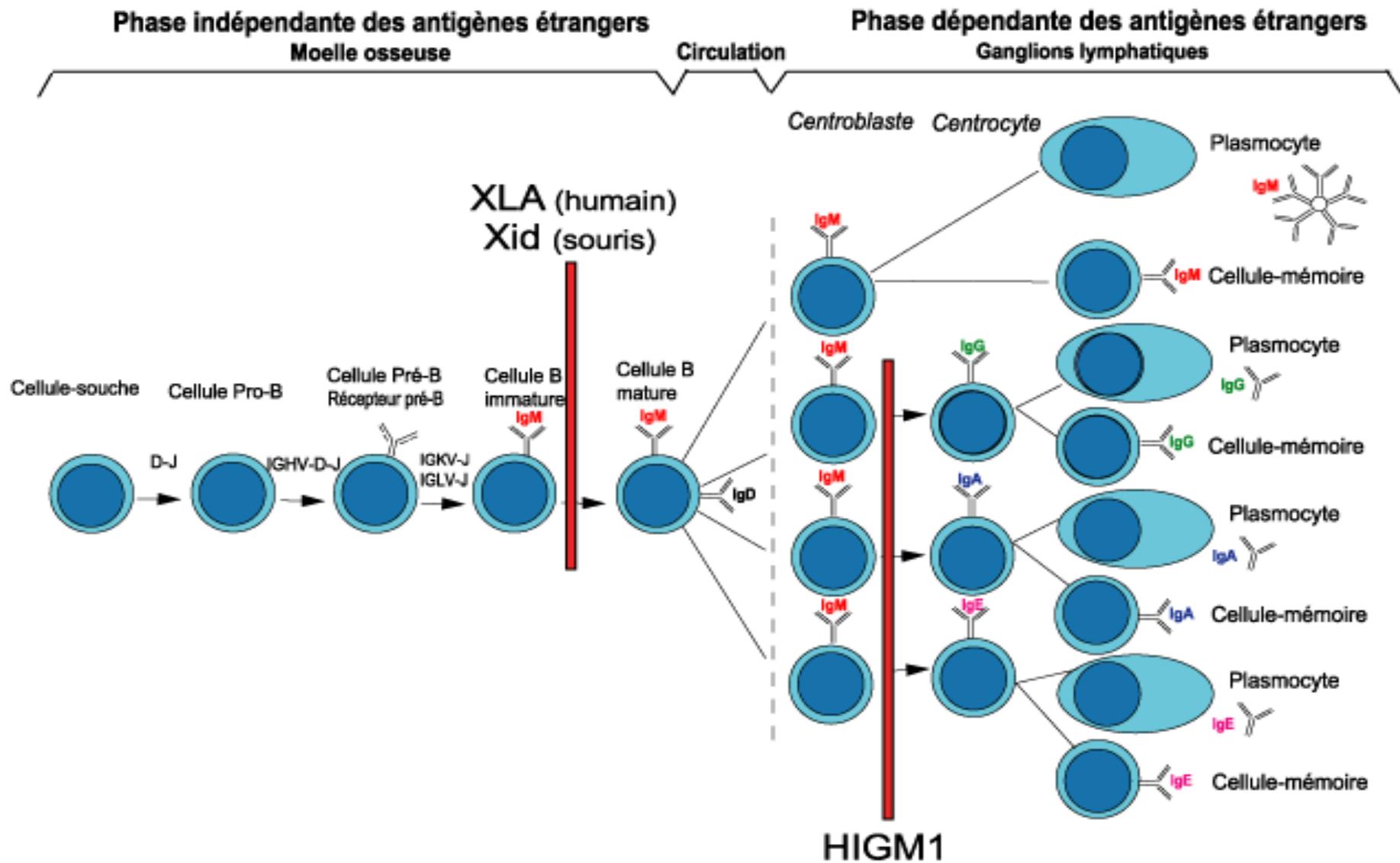
# CD40L (TNFSF5)



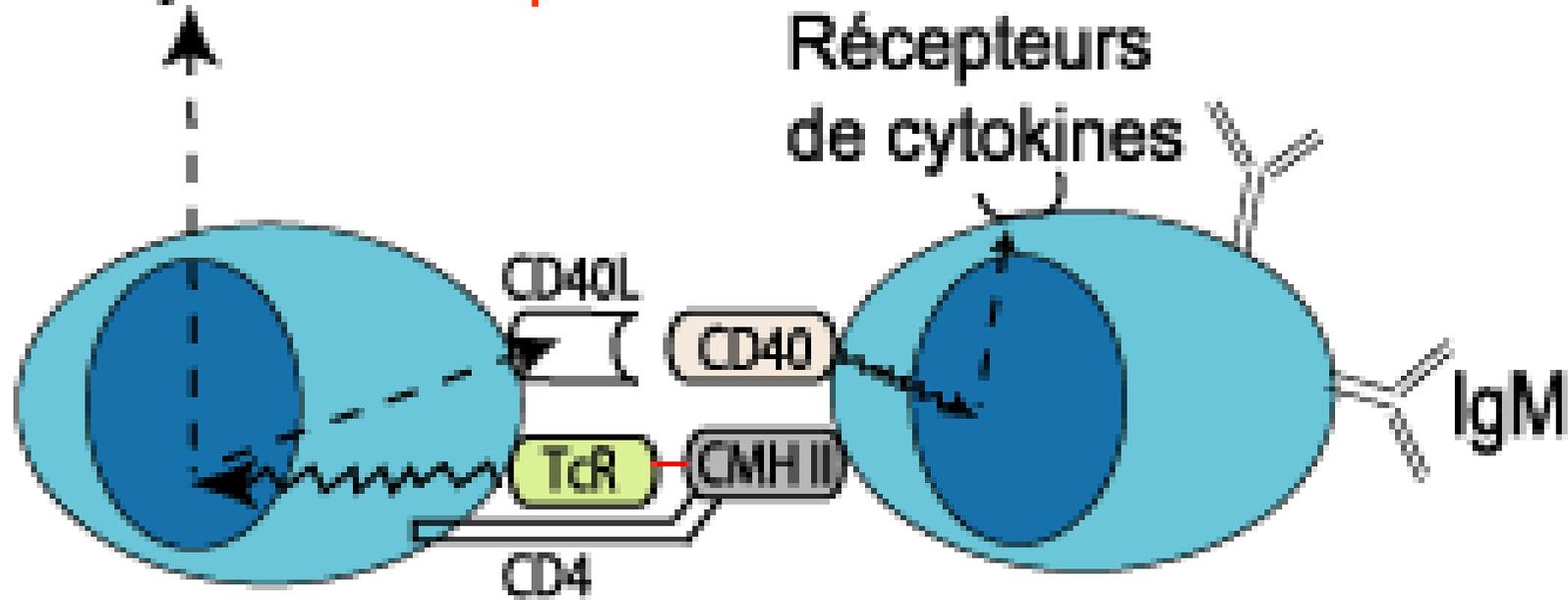
Protéine membranaire de type II  
(NH2 intracytoplasmique)

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



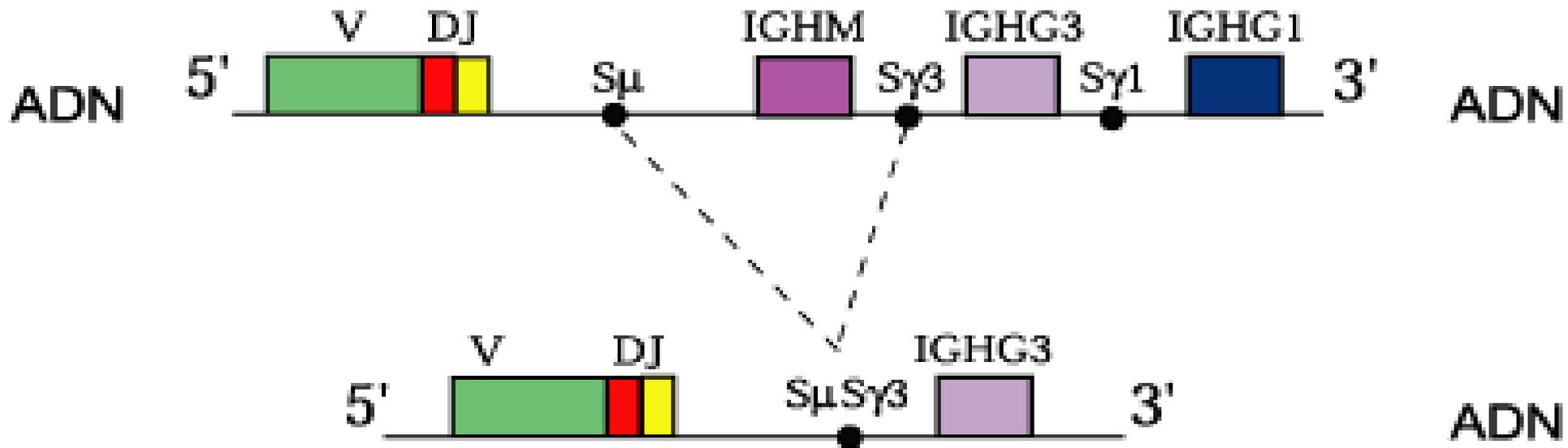
Lymphocyte T activé

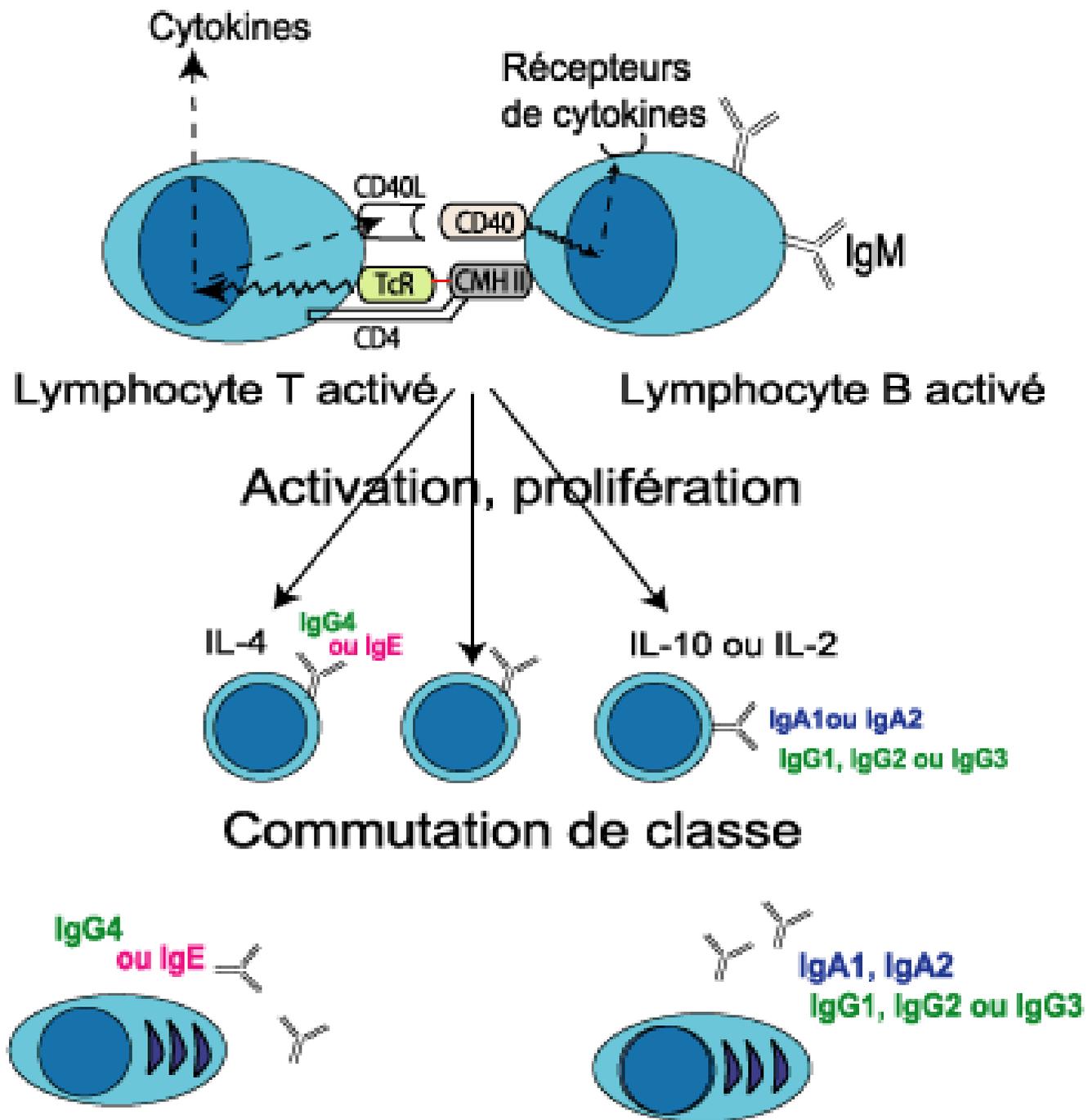
Lymphocyte B activé

- (1) B reconnaît T (MHCII - CD4)
- (2) T reconnaît B (TR - peptide/MHCII) et devient « T activé »
- (3) « T activé » synthétise et exprime 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)

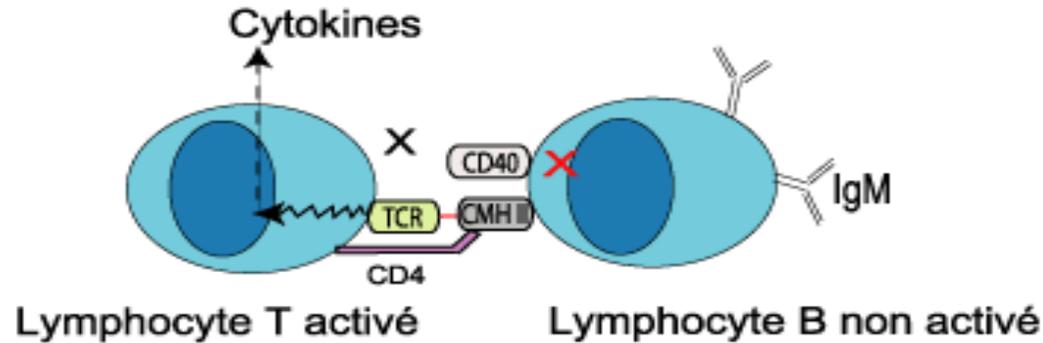




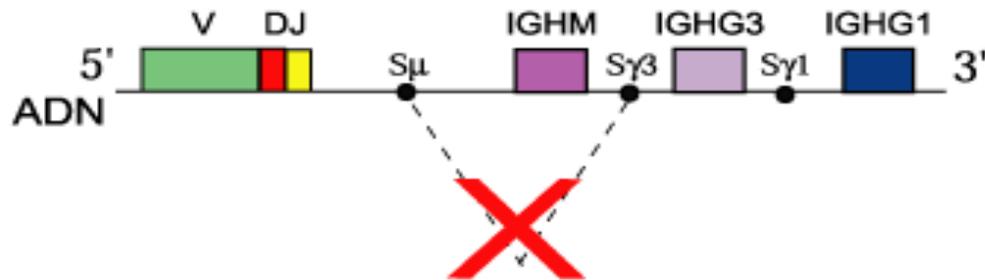
# Hyperimmunoglobulinémies à IgM (HIGM)

absence de commutation de classe, absence des autres classes d'Ig

Déficit en CD40L: HIGM1 ...; Déficit en CD40: HIGM3



**Absence de commutation de classe**

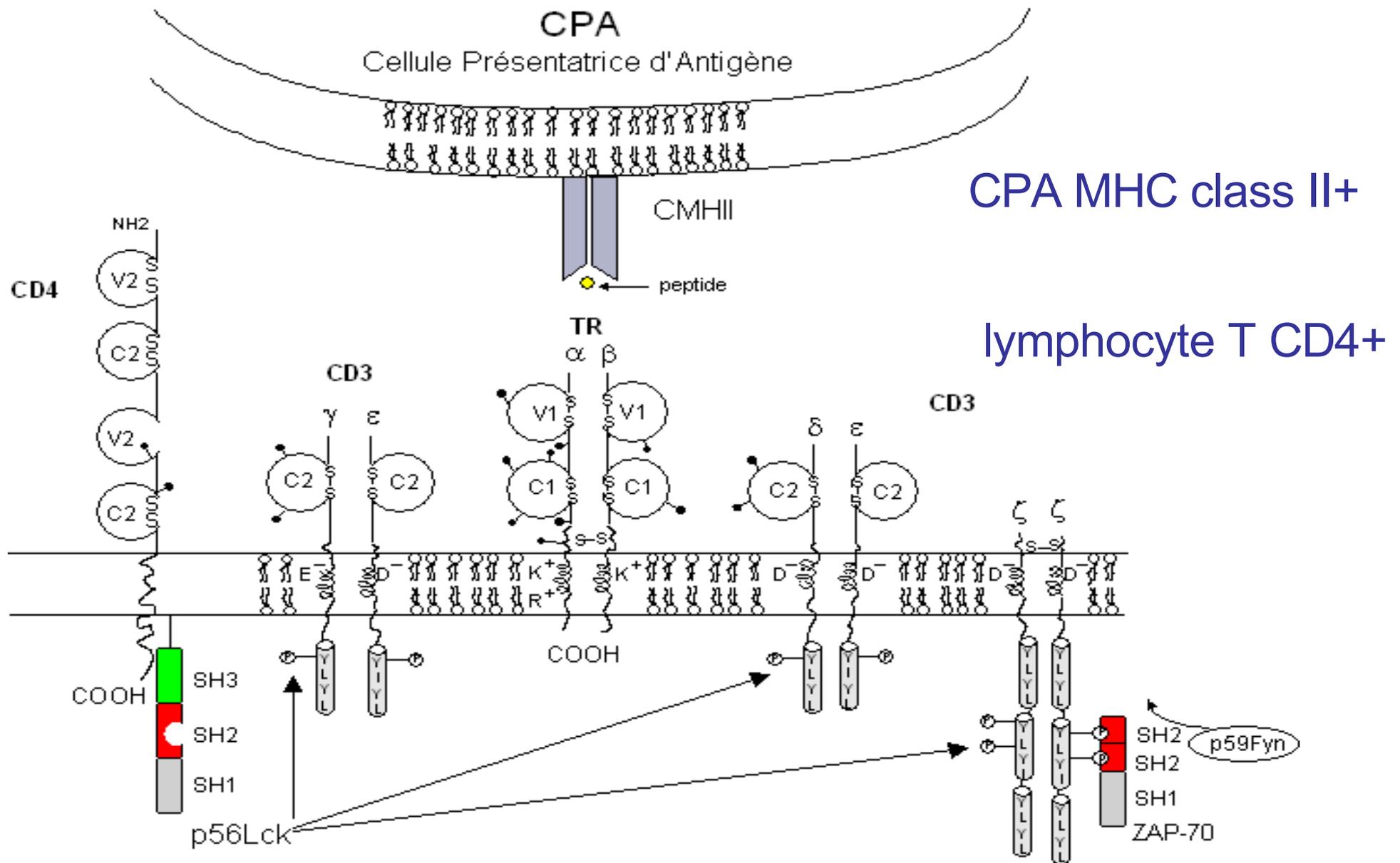


## Absence de Switch mais aussi de mutations somatiques: affinité faible des sites Ac des IgM

- 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**.

# 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

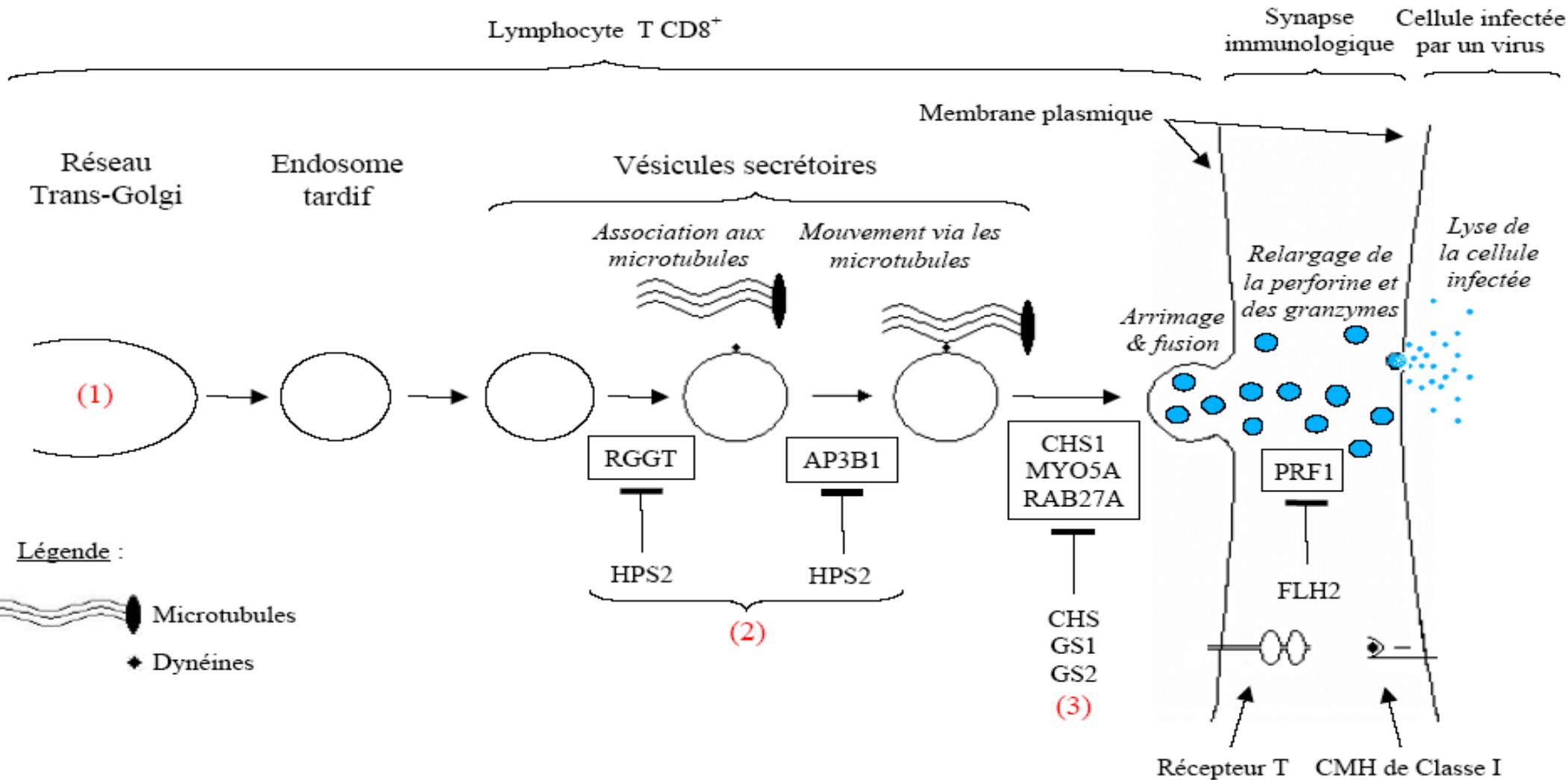
**Signes cliniques:** immunodéficience

**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:** immunodéficiência et albinisme partiel

**Signes biologiques:** défaut de la **voie d'exocytose** des vésicules sécrétoires dans les lymphocytes cytotoxiques et les mélanocytes