

Déficits immunitaires congénitaux

Marie-Paule LEFRANC

Université Montpellier 2, CNRS, IMGT

Cours du 25 mars 2010

Master 1ère année (M1) Biologie-Santé

UE "Immunopathologie" (FMBS 215)

Responsables: Pr. Jacques Clot, Université Montpellier 1

Dr. Jean-Luc Aymeric, Université Montpellier 2

Déficits immunitaires congénitaux (immunodéficiences héréditaires)

Objectifs du cours:

- « Immunologie » et « génétique »
- « normal » et « pathologique »

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 lymphocytes B)
 - dans les réponses innées: cellules NK

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)

Plan du cours:

1- Lymphocytes T et B:

Adénosine désaminase (ADA)

Réarrangements des gènes V-(D)-J

TdT

2- Lymphocytes T et NK:

ZAP 70

Chaîne gamma commune à IL-2R,-4R,-7R,-9R,-15R,-21R

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...

Im
Muno
Gene
Tics



Information
system®

<http://www.imgt.org>

IMGT®, the international ImMunoGeneTics information system®

<http://www.imgt.org>

Marie-Paule Lefranc > Enseignement > **PDF**

Pour plus d'information:

IMGT Education>

Déficits immunitaires primaires: les mécanismes moléculaires

1 - Lymphocytes T et B

Déficit en adénosine désaminase (ADA)

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-ADA (PEG-ADA), greffe de MO, thérapie génique

Déficits dans l'une des protéines impliquées dans les réarrangements des gènes V(D)J

Les réarrangements des gènes V(D)J dans les lignées lymphoïdes B et T: à l'origine de la **diversité combinatoire** des **IG** (ou **anticorps**) et des **récepteurs 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 s'ajoute la **diversité N** qui dépend de l'action de la TdT (action exonucléase, puis addition de novo, de manière aléatoire et sans brin matrice, de nucléotides).

Ceci résulte en de courtes séquences ou **régions N** (N pour nucléotides), entre D et J et entre V et D-J, qui:

- sont différentes d'un lymphocyte B à un autre, ou d'un lymphocyte T à un autre, ce qui augmente considérablement la **diversité** et le nombre de **spécificités des IG et des TR**.
- signent l'**identité des lymphocytes B et T** et des clones qui en résultent.

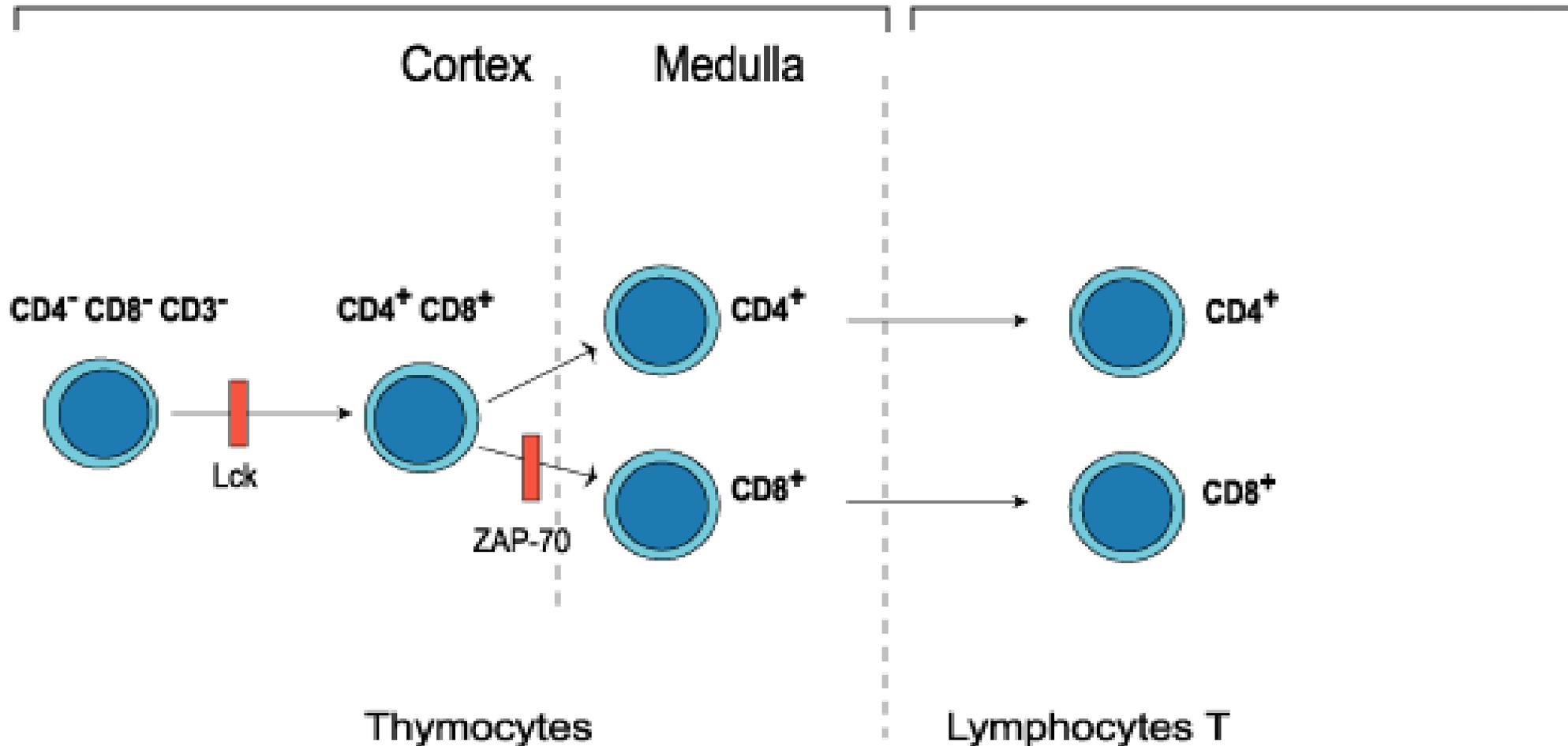
Sont concernés, par ces régions N, les **domaines variables des chaînes lourdes des IG** et les **domaines variables des chaînes des TR**.

Des mutations du gène TdT vont diminuer cette diversité et les spécificités correspondantes, diminuant d'autant les réponses immunitaires.

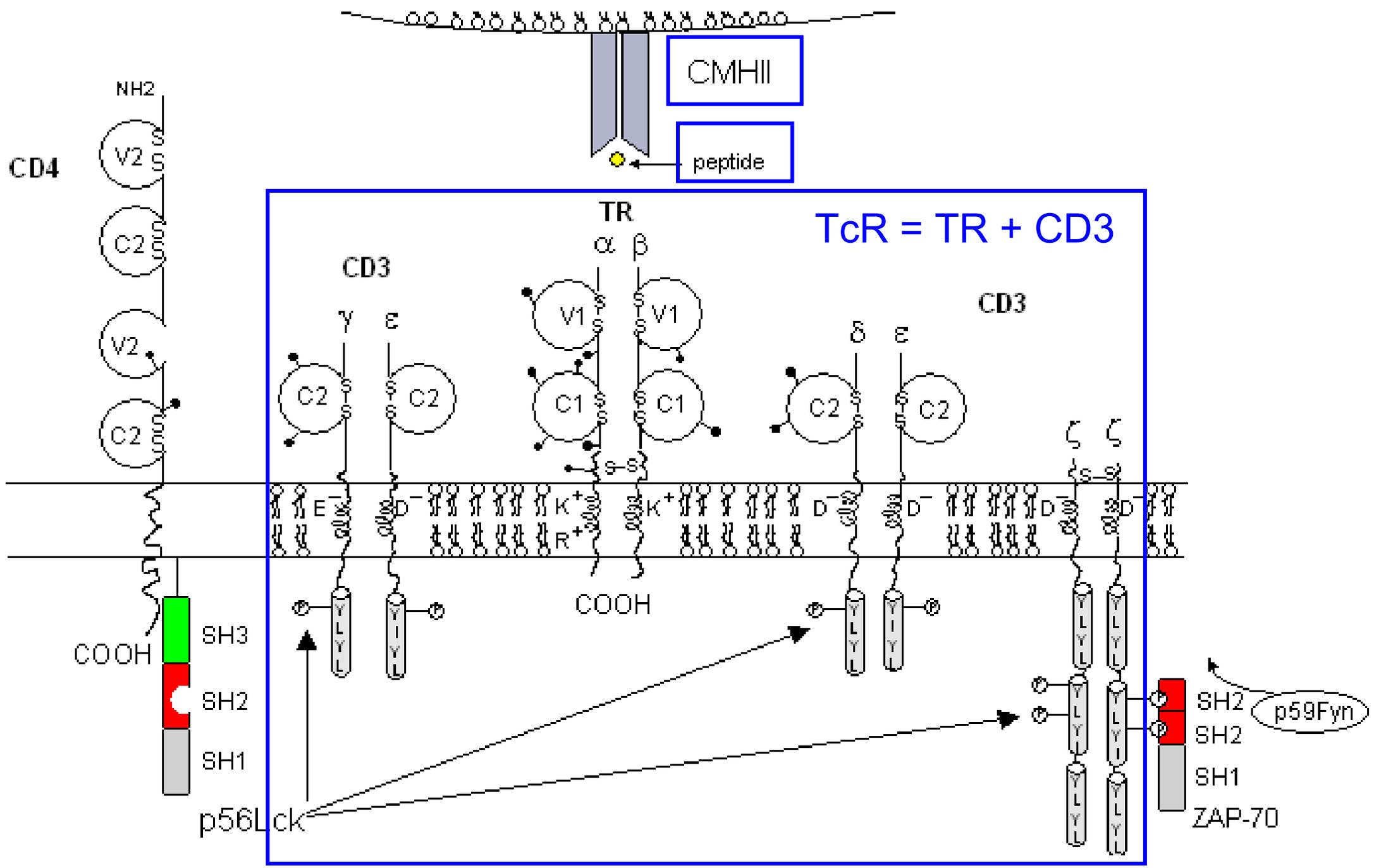
2- Lymphocytes T et Natural Killers (NK)

Thymus

Périphérie



Différenciation des lymphocytes T



Activation d'un lymphocyte T

Déficit en ZAP70

Protéine: Zeta chain associated protein 70 (ZAP70)

Gène: ZAP70 (2q12)

Déficit: Severe combined immunodeficiency (SCID),
autosomale récessive

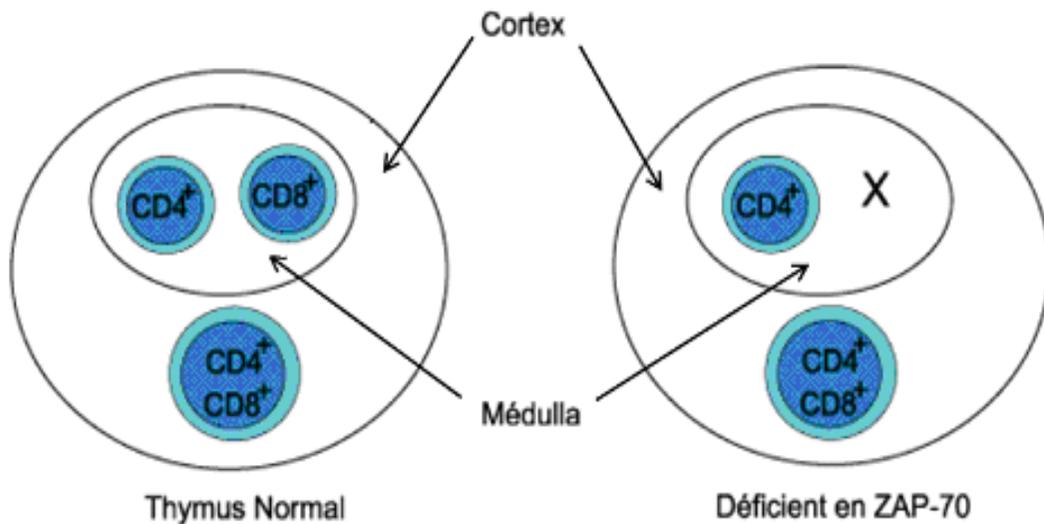
Immunodéficiences des lymphocytes T et NK

Découverte en 1994 de patients dépourvus de ZAP70

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

Déficit en chaîne gamma commune (γ_c) à 6 récepteurs d'interleukines

Protéine: Chaîne gamma commune à 6 récepteurs d'interleukines (IL-2R,-4R,-7R,-9R,-15R,-21R)

Gène: IL2RG (Xq13)

Déficit: SCID-X1 T- B+

SCID lié à l'X (affecte les garçons)

Représente 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+)

Déficit en chaîne gamma commune (γ_c) à 6 récepteurs d'interleukines

Traitement: Greffe de moelle osseuse (si donneur HLA compatible), thérapie génique

Equipe de Alain Fischer en 2000.

Avantage sélectif des cellules transfectées.

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

Déficit en Janus kinase 3 (JAK3)

Protéine: Janus kinase 3 (JAK3) interagit avec la chaîne gamma commune pour la transduction du signal

Gène: JAK3 (19p13)

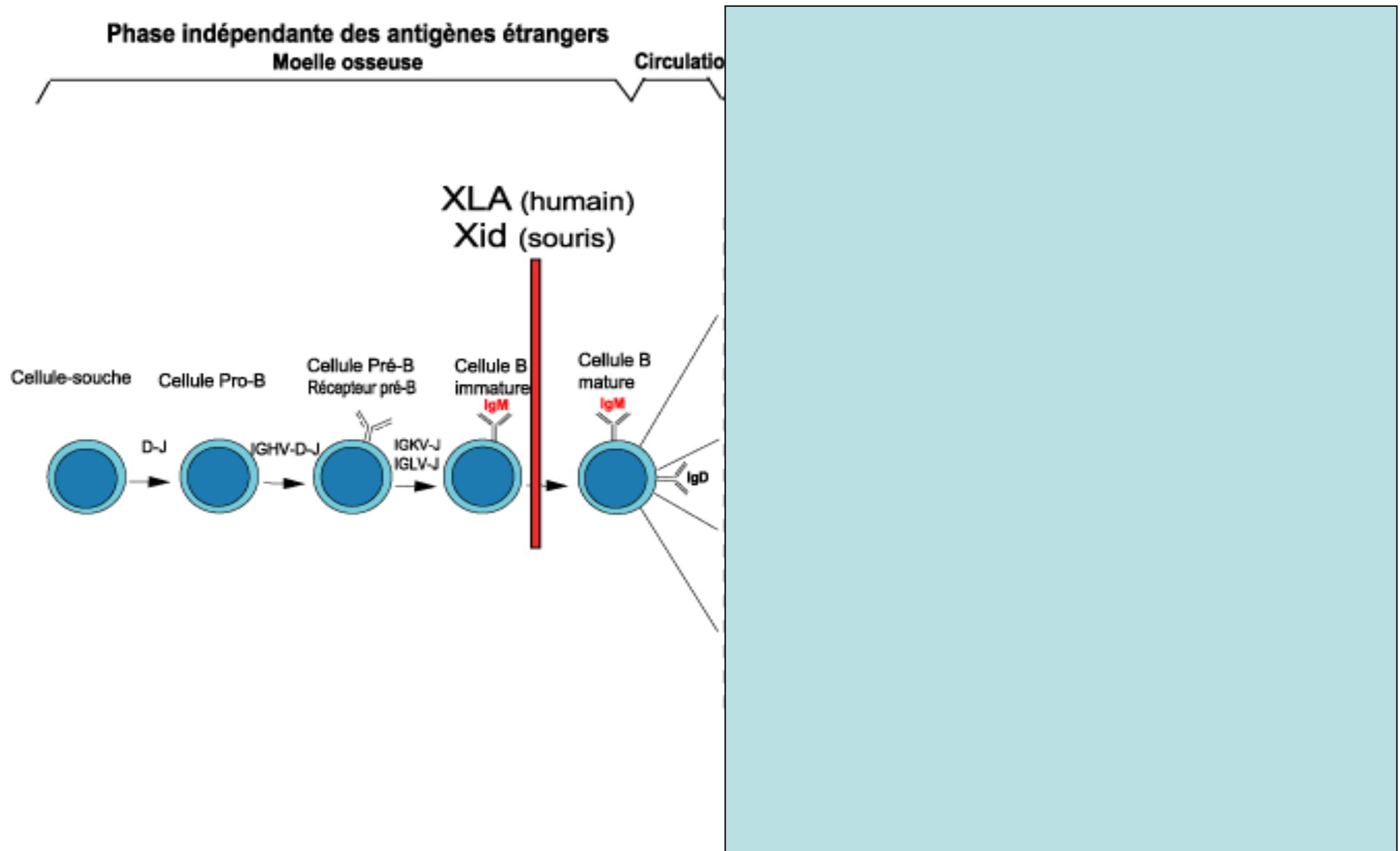
Déficit: SCID T- B+

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



Différenciation des lymphocytes B (dans la moelle osseuse)

Déficit en BTK (Bruton agammaglobulinemia tyrosine kinase)

Protéine: Bruton tyrosine kinase

Gène: BTK (Xq21-22)

Déficit: XLA

Agammaglobulinémie liée à l'X (affecte les garçons)

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.

Déficit en BTK (Bruton agammaglobulinemia tyrosine kinase)

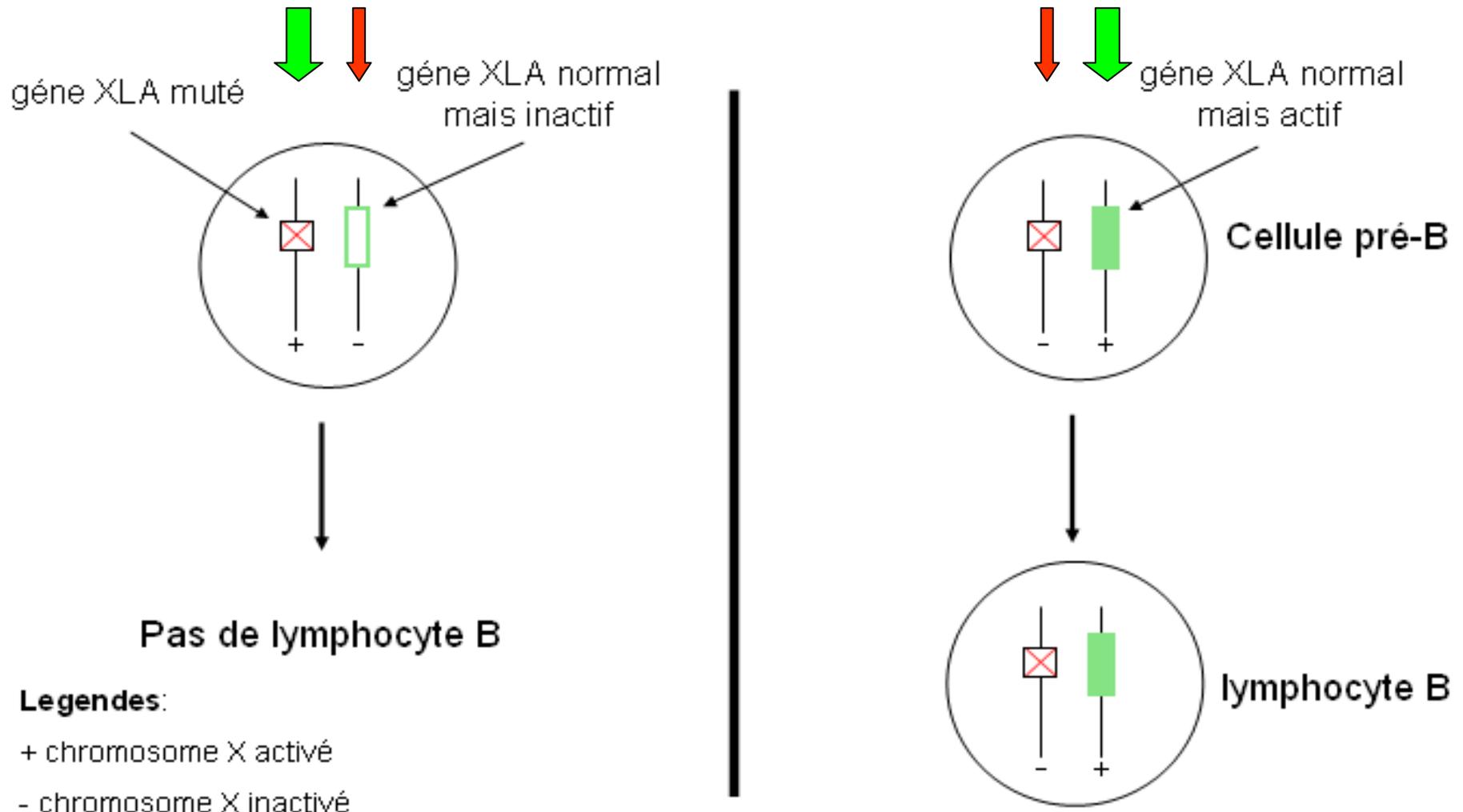
Déficit (suite):

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.

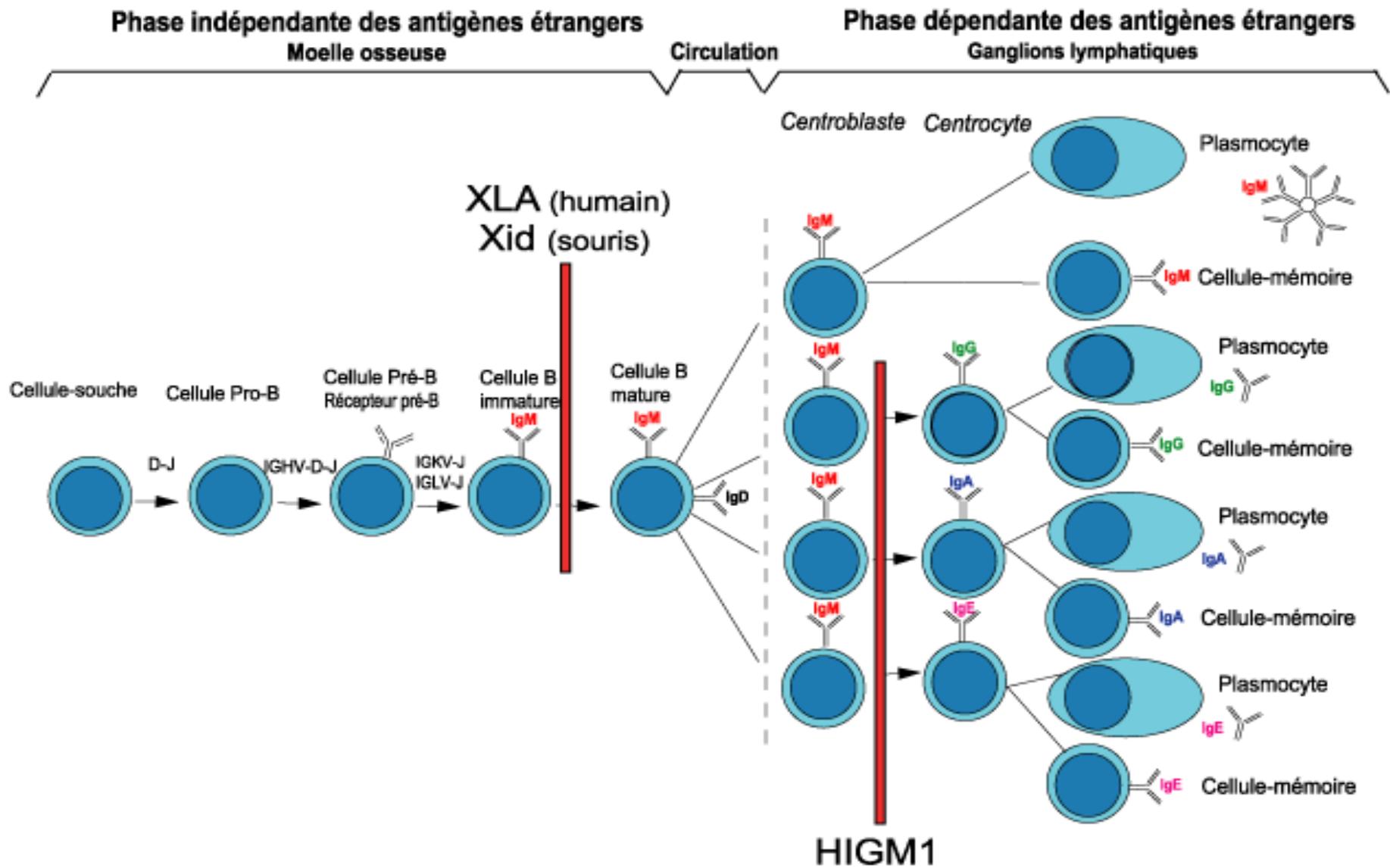
Traitement:

Efficacité de la thérapie de substitution (perfusion d'immunoglobulines toutes les 3 semaines, durée de 1/2 vie des IG).

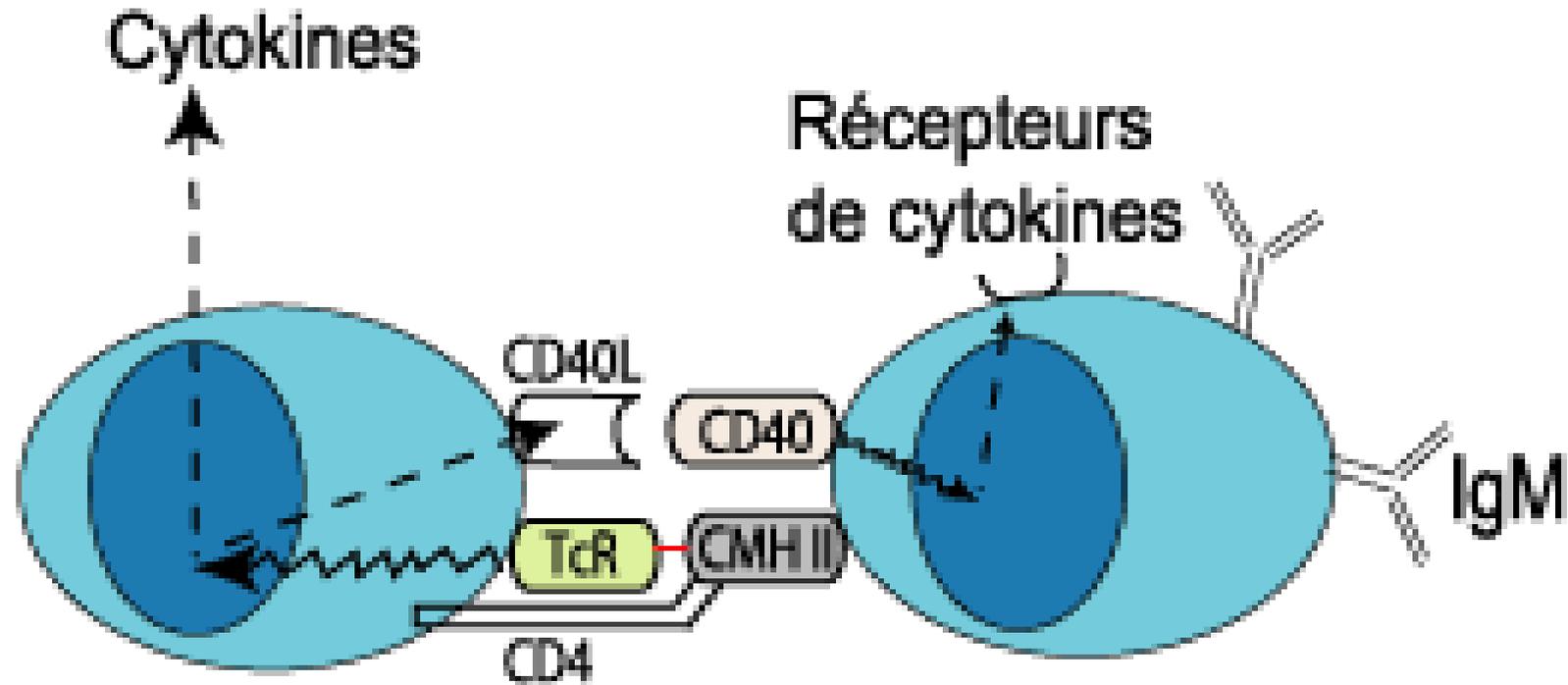
Chez les femmes hétérozygotes (porteuses de la mutation du gène BTK), un chromosome X est **inactivé** (↓) et l'autre chromosome X est **activé** (↓), au hasard, dans les cellules pendant l'embryogenèse.



4- Coopération cellulaire B et T



Différenciation des lymphocytes B

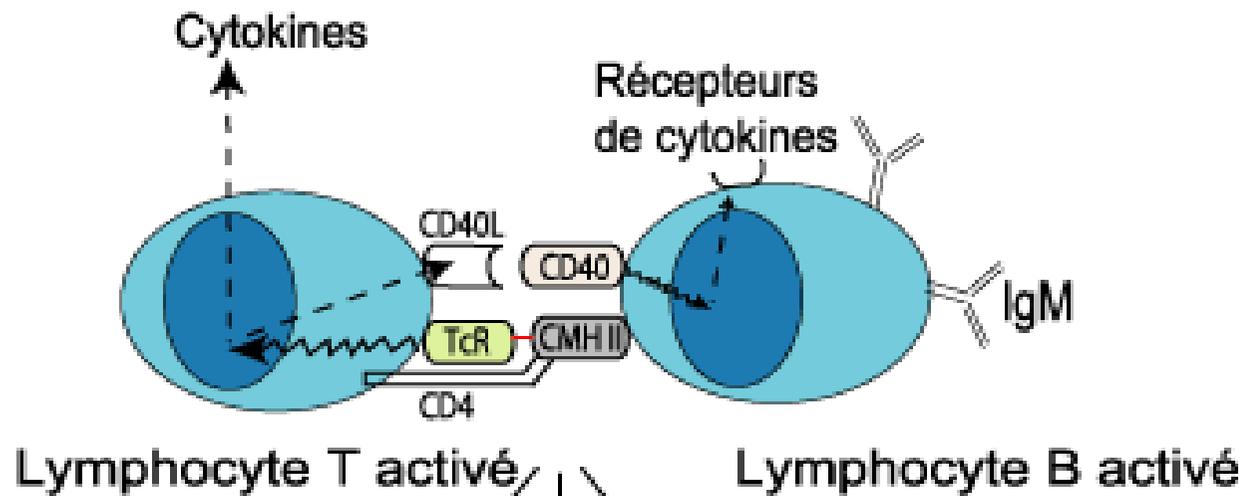


Lymphocyte T activé

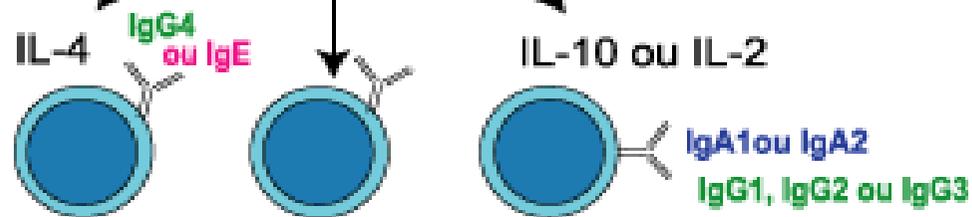
Lymphocyte B activé

- (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

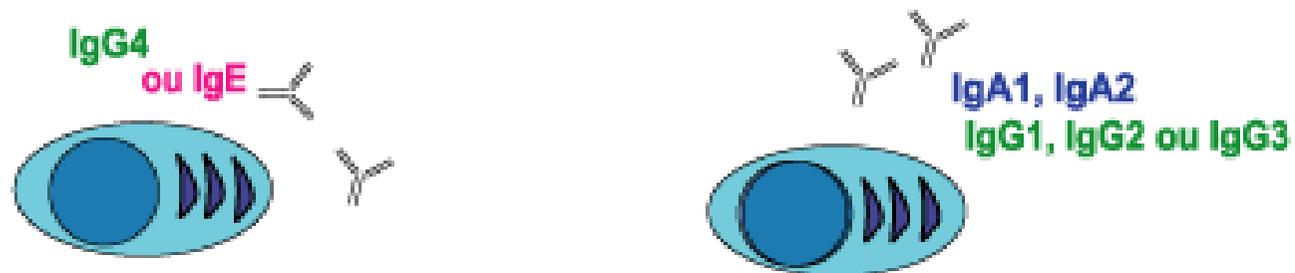
Coopération cellulaire B et T



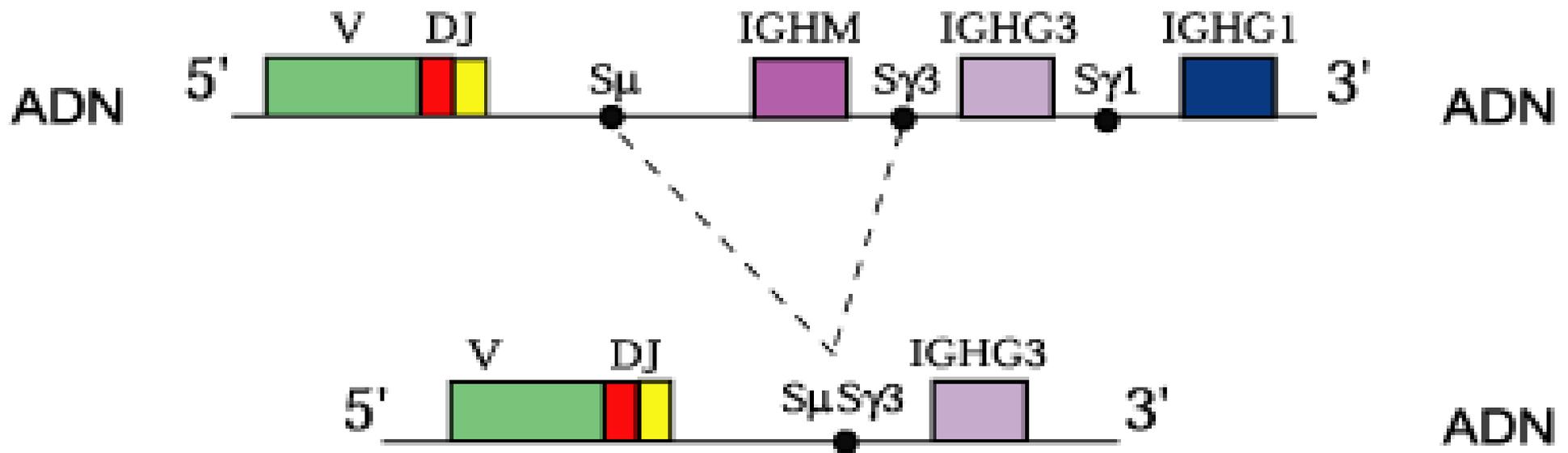
Activation, prolifération



Commutation de classe



Coopération cellulaire B et T et commutation de classe



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

Déficit en CD40L (TNFSF5)

Protéine: CD40L (ligand de CD40) ou CD 154

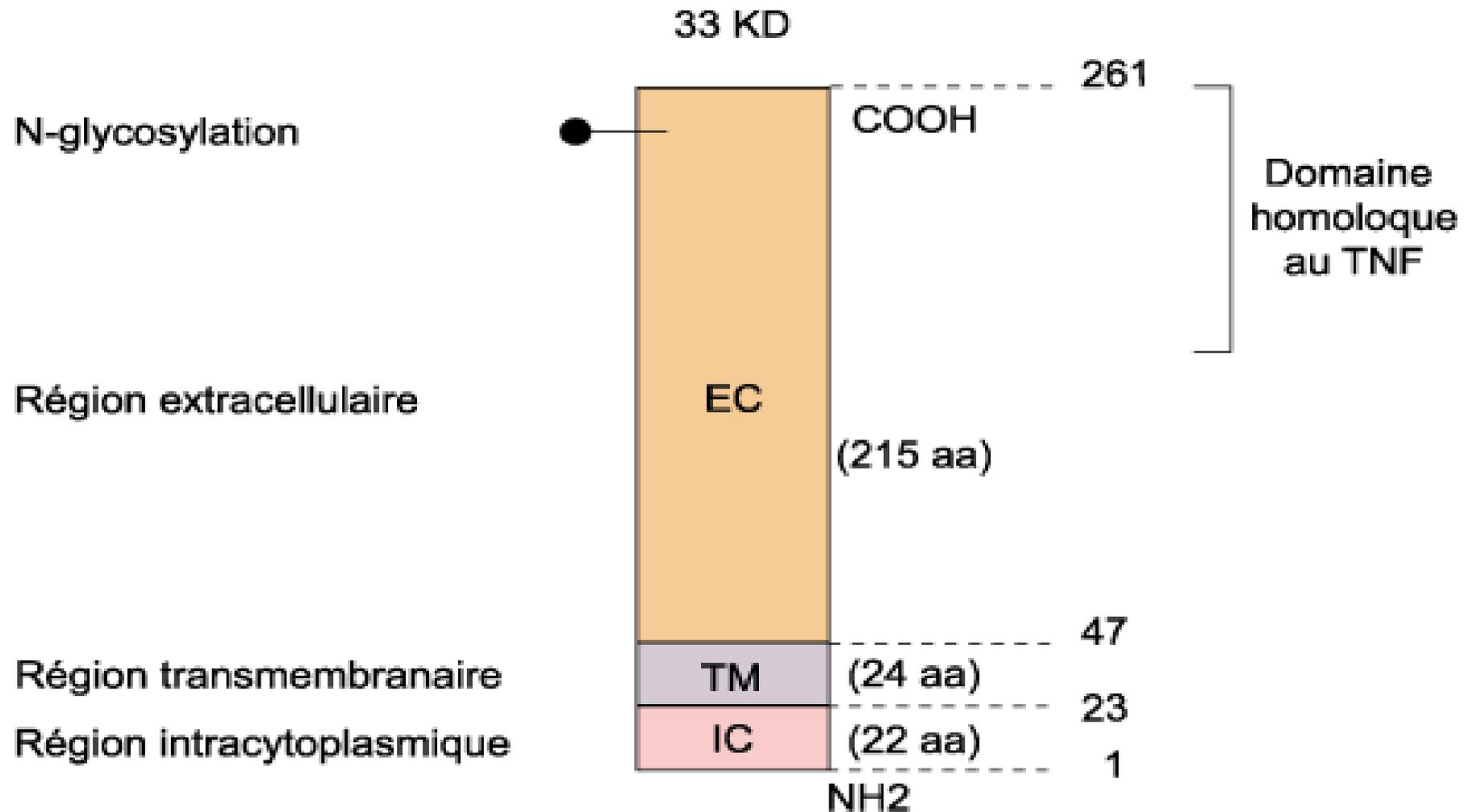
Gène: TNFSF5 ou TRAP (TNF-related activation protein, car homologie avec le TNF α) (Xq26)

Déficit: HIGM1 lié à l'X (affecte les garçons)

1 naissance sur 200.000

Signes cliniques: infections opportunistes (pneumocystose, cryptosporidiose)

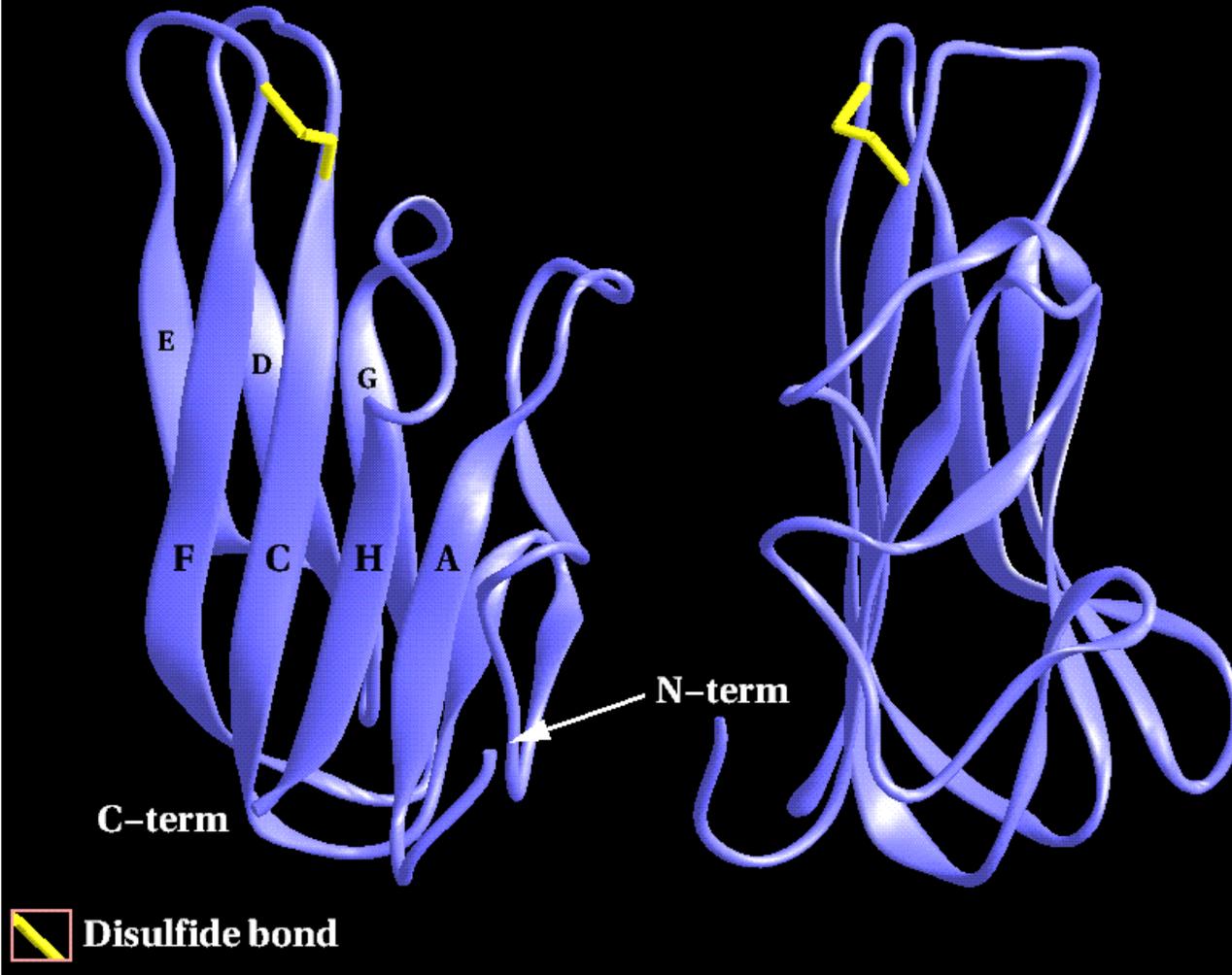
Signes biologiques: absence de lymphocytes B mémoires, absence de centres germinaux, hyperimmunoglobulinémie à IgM: pas de Switch d'où l'absence des autres classes d'IG.



Protéine membranaire de type II
(NH2 intracytoplasmique)

CD40L (TNFSF5)

Extracellular fragment of a CD40L monomer (TNF-homology domain)



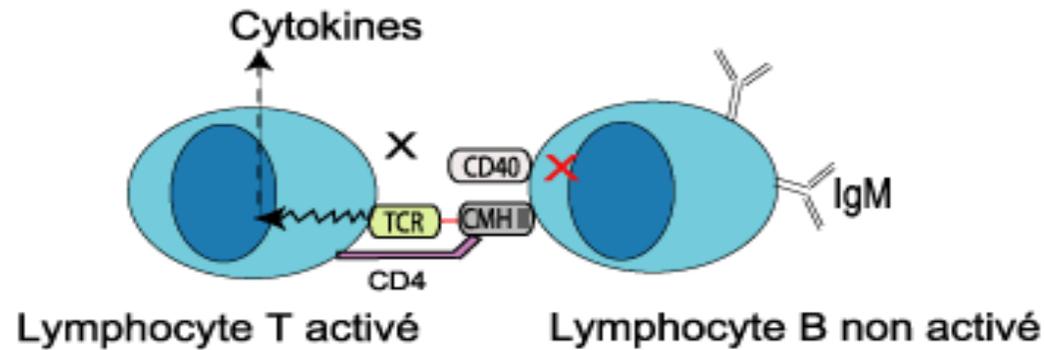
CD40L (TNFSF5)

CD40L is a member of the tumor necrosis factor (TNF) family of proteins which form homotrimers.

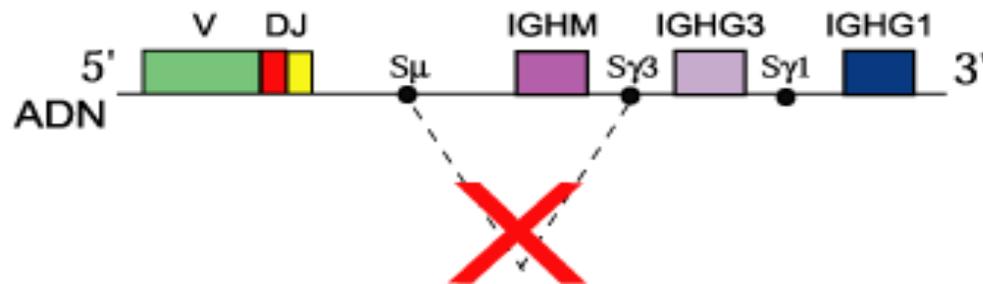
Despite their relatively low sequence identity, TNFalpha, TNFbeta(LTalpha) and CD40L share a high degree of structural similarity and each monomer folds as a beta-sheet sandwich

*The European
CD40L Defect
Database*

Déficit en CD40L: HIGM1



Absence de commutation de classe



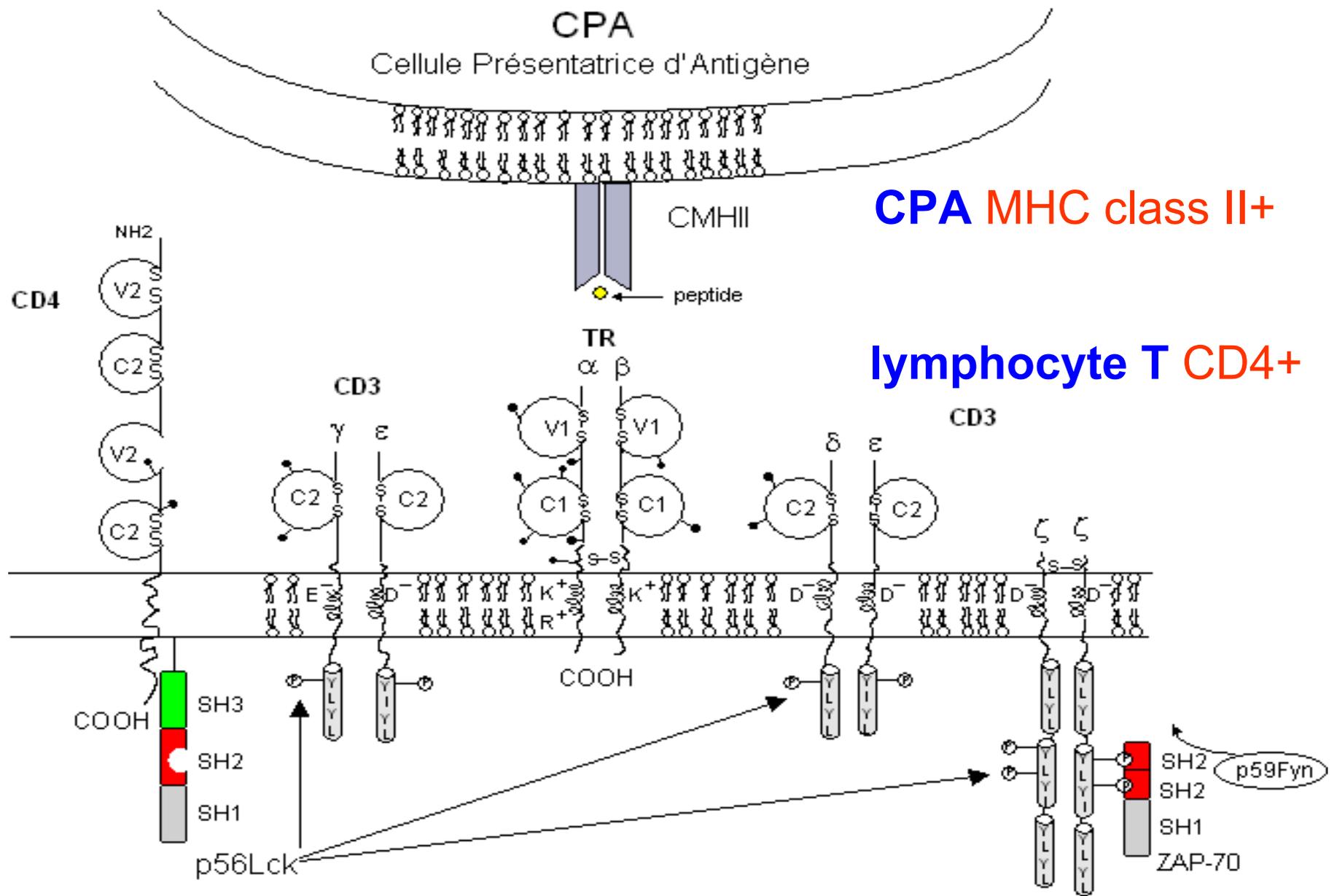
Hyperimmunoglobulinémies à IgM (HIGM):
absence de commutation de classe, absence des autres classes d'IG.
Peuvent être dues à d'autres déficits. Ainsi déficit en CD40: HIGM3

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.

Remarques: Switch et hypermutation somatique ne concernent que les lymphocytes B. L'AID intervenant dans l'hypermutation somatique et switch, il en résulte que les IgG (les IgA et IgE aussi) ont une affinité nettement supérieure à celle des IgM.

5- Cellules présentatrices d'antigènes



Présentation d'antigènes par les CPA

Déficit en CTAll ou l'un des facteurs de transcription des HLA classe II

Protéines: CTAll (class II Trans Activator),
et facteurs de transcription des molécules HLA de
classe II (HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR)

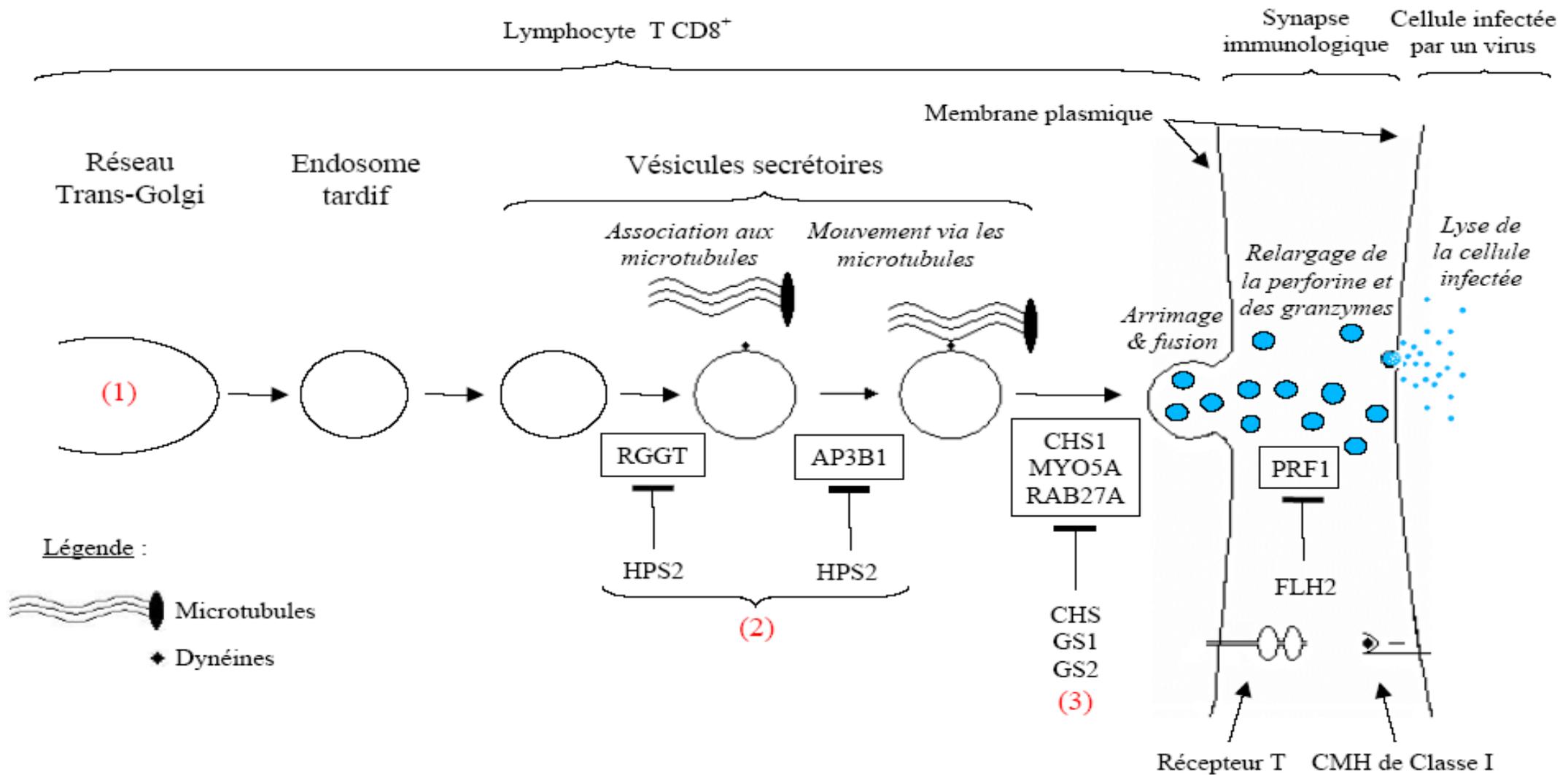
Gènes: 5 gènes

Déficit: maladies autosomales récessives

Signes cliniques: immunodéficience

Signes biologiques: pas d'expression de MHC
classe II «**syndrome des lymphocytes nus**» par défaut
de transcription (déficit en CTAll, ou de l'un des
facteurs de transcription)

6- Propriétés effectrices



**Secrétion de la perforine et des granzymes
par les lymphocytes T cytotoxiques CD8⁺**

Déficit en l'une des protéines de migration des vésicules et de relargage de la perforine et des granzymes

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

IMGT®, the international ImMunoGeneTics information system®

<http://www.imgt.org>

Marie-Paule Lefranc > Enseignement > **PDF**

Pour plus d'information:

IMGT Education>

Déficits immunitaires primaires: les mécanismes moléculaires