Déficits immunitaires congénitaux

Marie-Paule LEFRANC
Université Montpellier II, CNRS, IMGT

Cours du 30 mars 2006

Master 1ère année – Immunopathologie (UMBS217)
Responsables: Professeur Jacques Clot, Université Montpellier I
et Professeur Gérard Lefranc, Université Montpellier II

Objectifs du cours:

Immunodéficiences (déficits immunitaires) héréditaires

Contenu:

- Protéine, Gène
- Signes cliniques, signes biologiques, traitement
- Fonction des protéines impliquées, dans les cellules lymphocytaires B et T, NK et CPA (Où?, Quand? Comment?)

Non exhaustif: par exemple, déficits par défaut des réarrangements de l'ADN non traités

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

Immunogénétique normale et pathologique

Plan du cours:

1- Lymphocytes T:
   Adénosine désaminase (ADA)

2- Lymphocytes T et NK:
   ZAP 70
   Chaîne gamma c des IL-R (-2, -4, -7, -9, -12, -15)
   JAK3

3- Lymphocytes B:
   Bruton tyrosine kinase BTK

4- Coopération cellulaire B et T:
   CD40L,…

5- Cellules présentatrices d'antigènes (CPA):
   CTAII,…

6- Propriétés effectrices (cytotoxiques):
   MYO5A,…

IMGT® Ressources Web

IMGT Repertoire 8.000 pages HTML

Chromosomal localizations

Locus representations, etc

IMGT Bloc-notes

Interesting links

Meeting announcements, etc

IMGT Education

Tutorials, IMGT Lexique, etc

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 (PEG) et Thérapie génique**

2- Lymphocytes T et Natural killers (NK)

2- Lymphocytes T et Natural killers (NK)

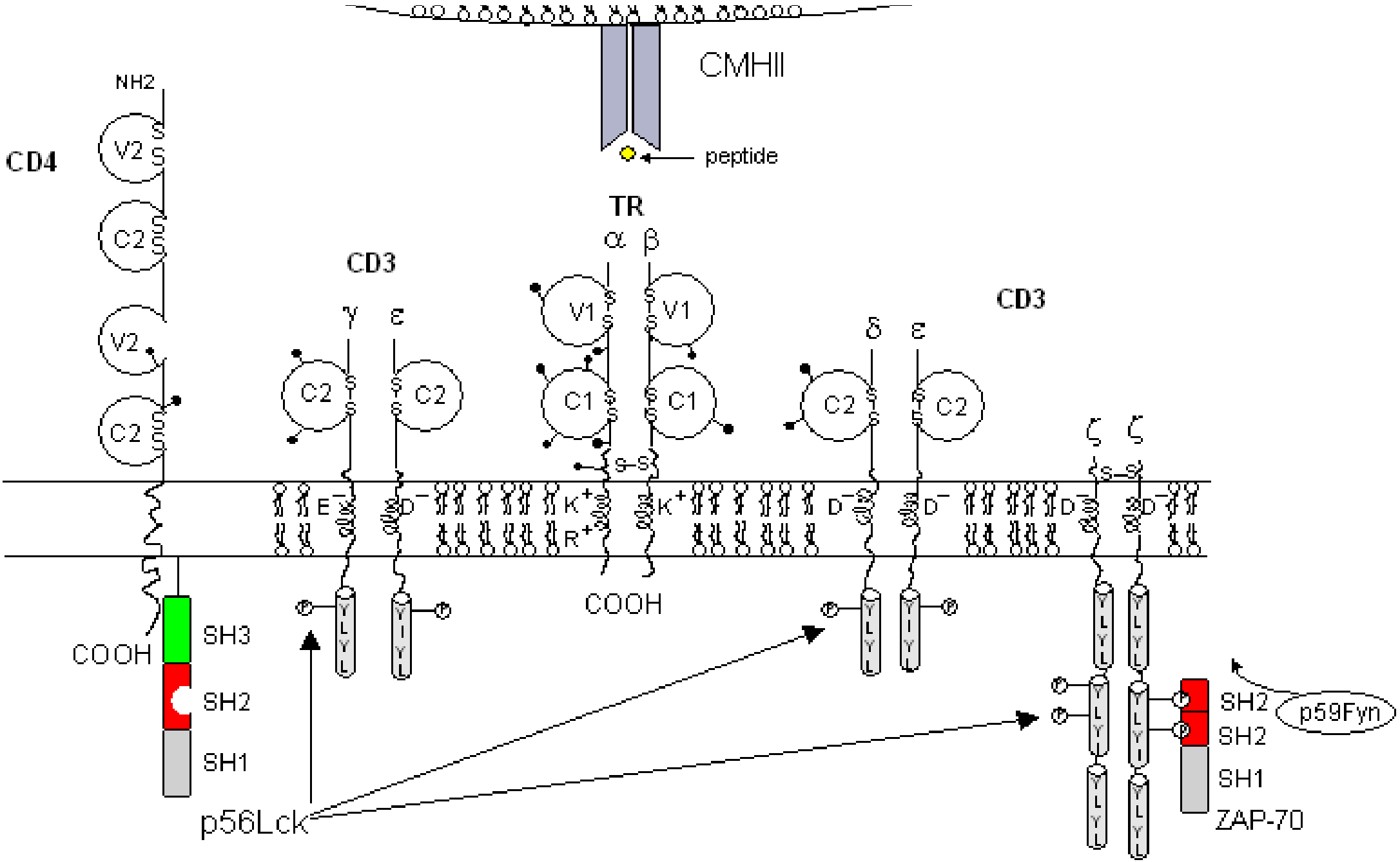
Protéine: Zeta chain associated protein 70 (ZAP70)

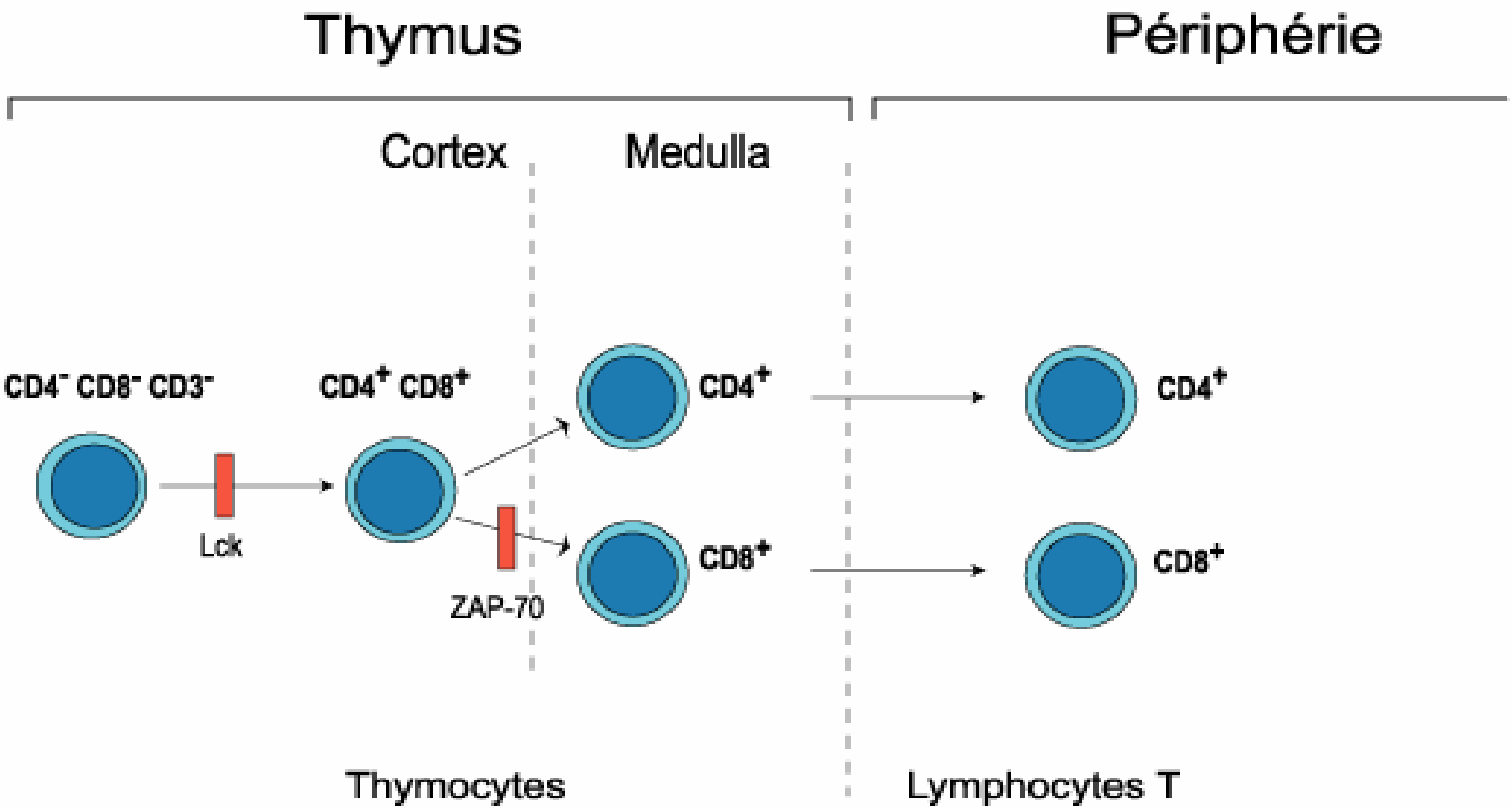
Gène: ZAP70 (2q12)

Déficit: Severe combined immunodeficiency (SCID),
autosomale récessive

Immunodéficience des lymphocytes T et NK

Découverte en 1994 de patients dépourvus de ZAP70

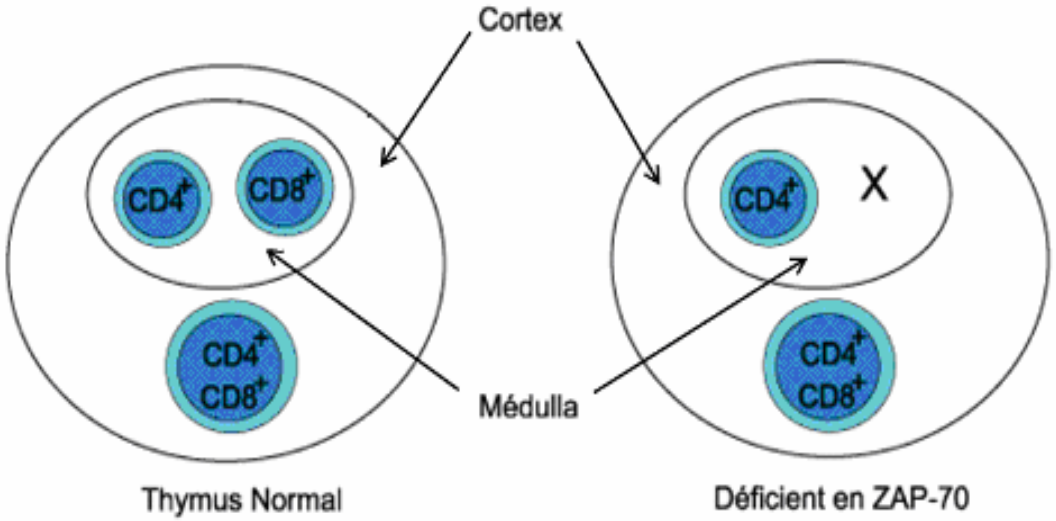

CMHII
peptide
TR
α
β
CD4
NH2
V2
C2
V2
C2
CD3
γ
ε
C2
C2
V1
V1
C1
C1
CD3
δ
ε
C2
C2
ζ
ζ
S-S
E⁻
D⁻
K⁺
R⁺
K⁺
D⁻
D⁻
D⁻
D⁻
COOH
COOH
SH3
SH2
SH1
p56Lck
SH2
SH2
SH1
ZAP-70
p59Fyn


Thymus
Périphérie
Cortex
Medulla
CD4- CD8- CD3-
CD4+ CD8+
CD4+
CD8+
CD4+
CD8+
Lck
ZAP-70
Thymocytes
Lymphocytes T

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: Chaine 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: Chaine gamma c des récepteurs de cytokines (IL-2R, IL-4R, IL-7R, IL-9R, IL-15R et IL-21)

Gène: IL2RG (Xq13)

Déficit: SCID-X1 (affectent les garçons)

Traitement: Greffe de moelle osseuse, Thérapie génique

9 enfants traités

Equipe de Fischer en 2000.

Avantage sélectif des cellules transfectées.

Problème: 2 leucémies par intégration du vecteur dans le gène LMO2)

2- Lymphocytes T et Natural killers (NK)

Protéine: Janus kinase 3 (JAK3)

Gène: JAK3 (19p13)

Déficit: SCID

Autosomal récessif

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

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

3- Lymphocytes B

3- Lymphocytes B

Protéine: Bruton tyrosine kinase

Gène: BTK (Xq21-22)

Déficit: XLA

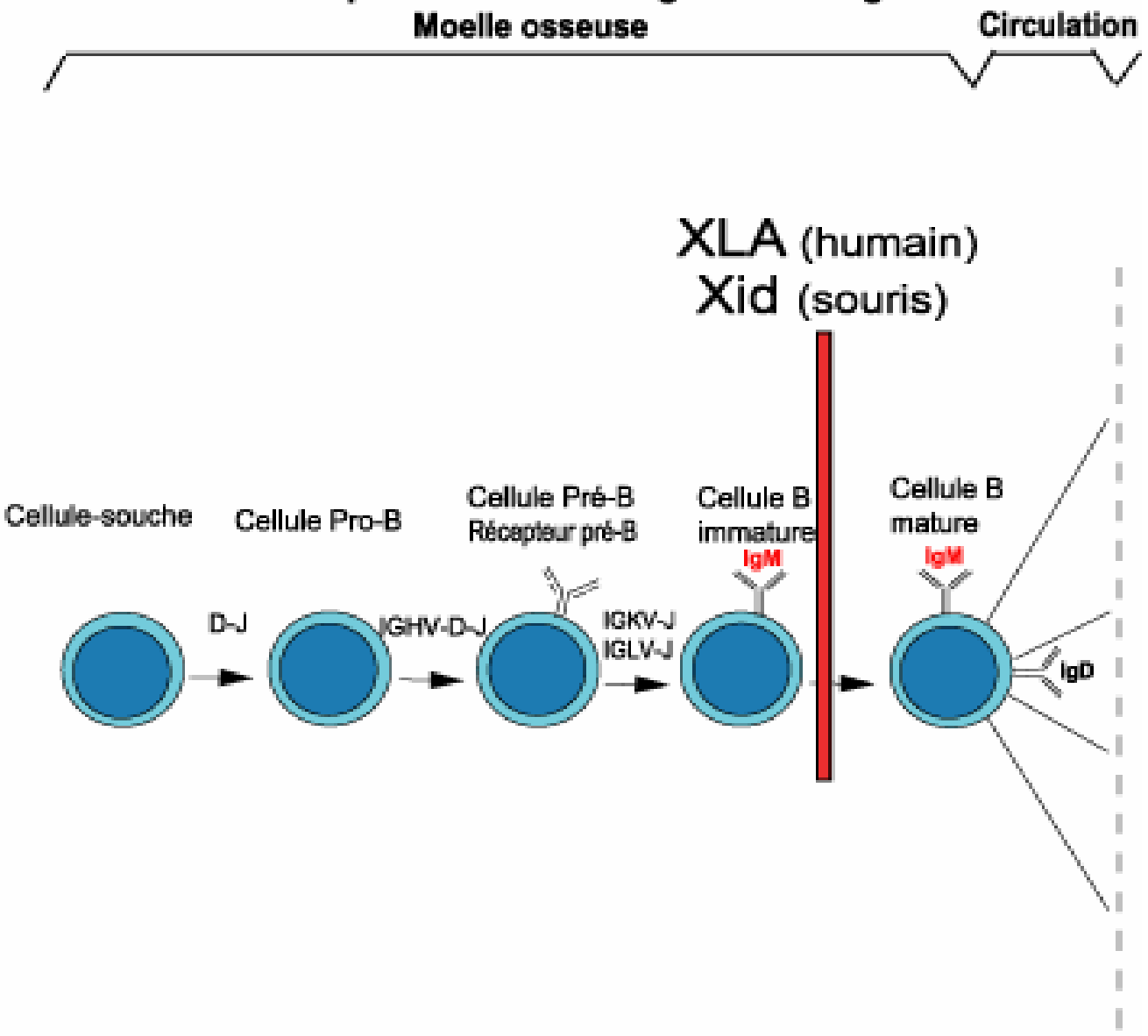
Agammaglobulinémie liée à l'X

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

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

Les lymphocytes T ne sont pas affectés.

Phase indépendante des antigènes étrangers

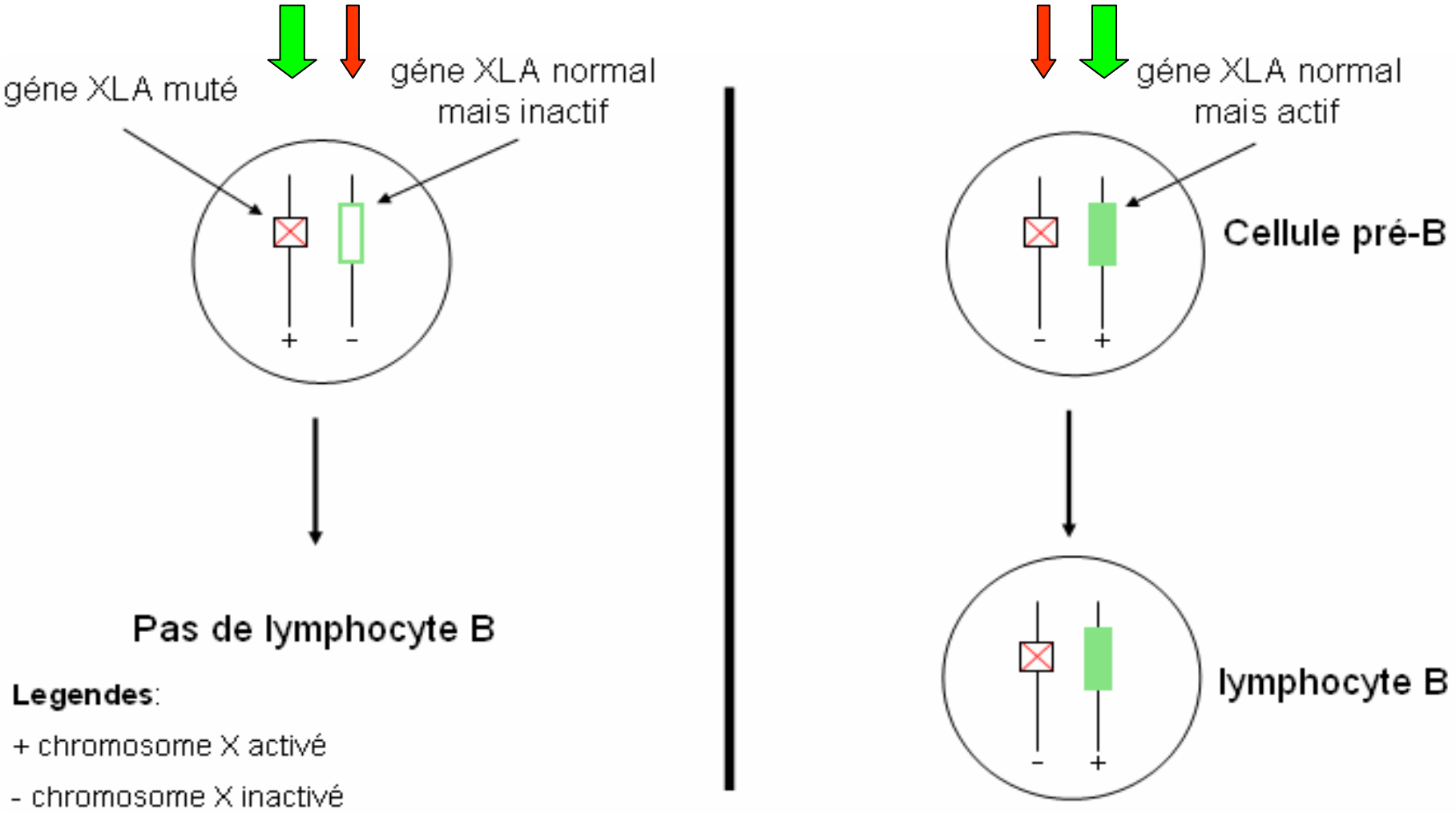


3- Lymphocytes B

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.



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 TNFa) (Xq26)

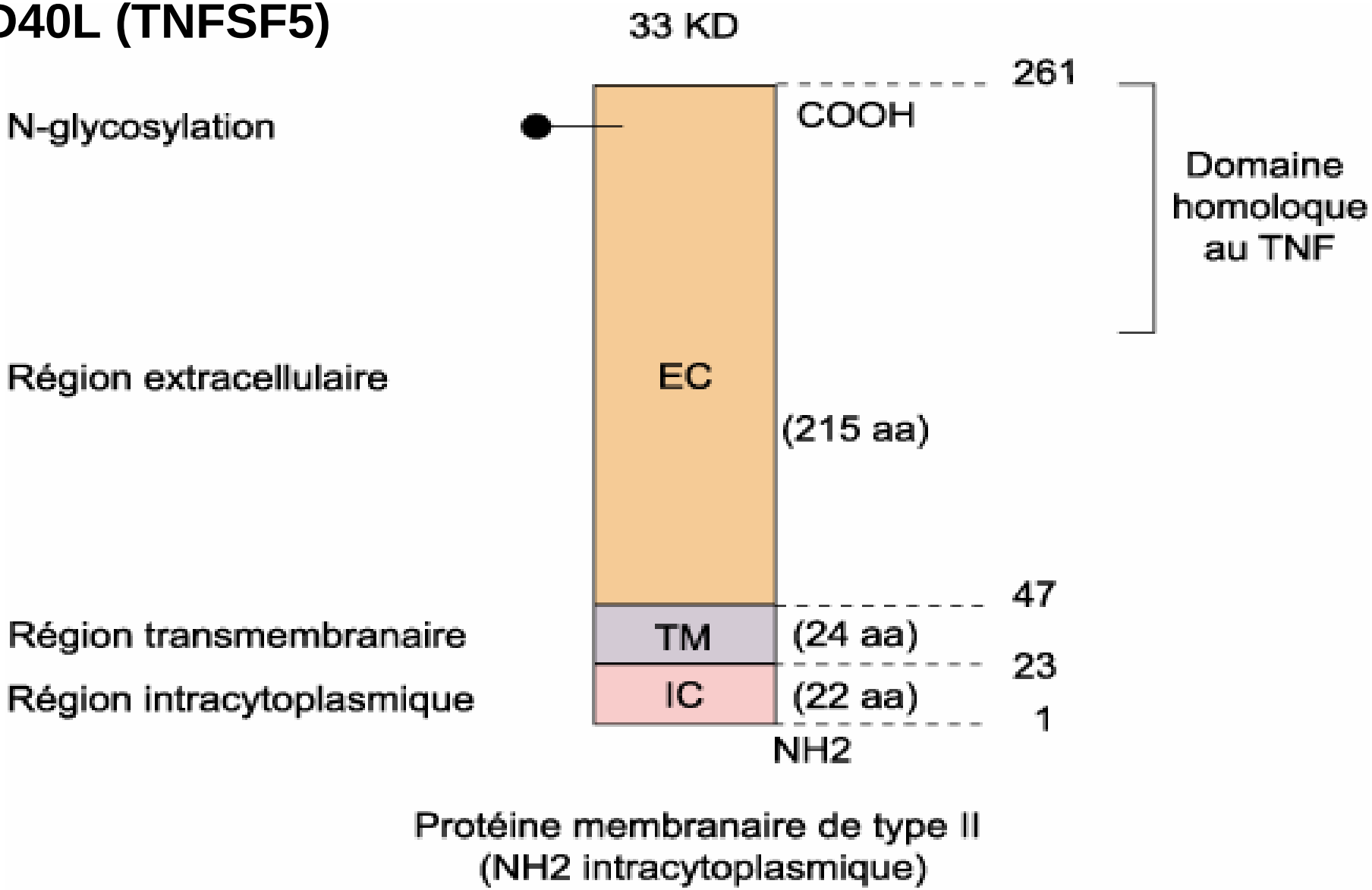
Déficit: HIGM1 (affectent les petits garçons)

1 naissance sur 200.000

Signes cliniques: infections opportunistes (pneumocystose, cryptosporidiose)

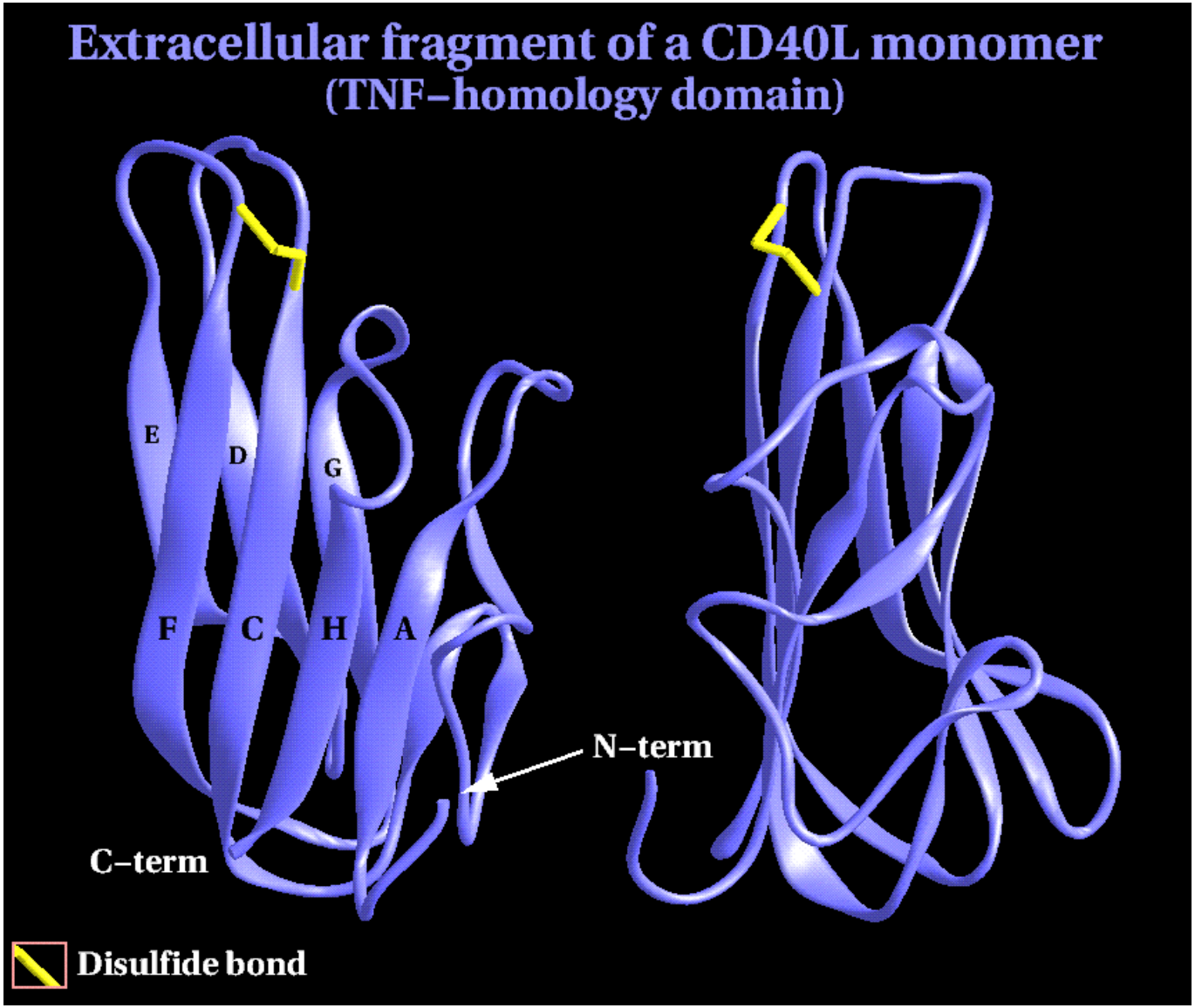
Signes biologiques: absence de lymphocytes B mémoires, absence de centres germinaux, hyperimmunoglobulinémie à IgM

CD40L (TNFSF5)

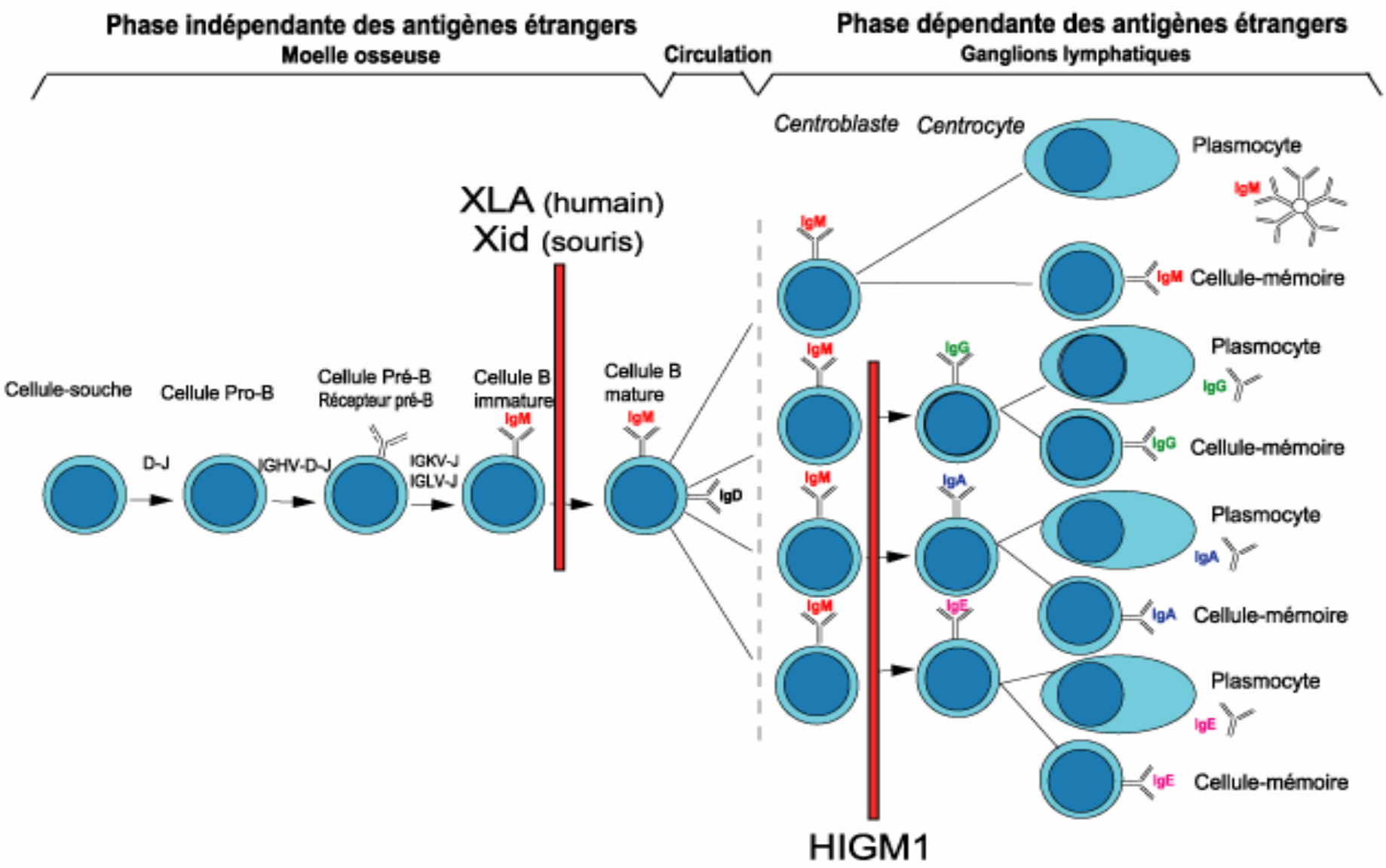


Protéine membranaire de type II
(NH2 intracytoplasmique)

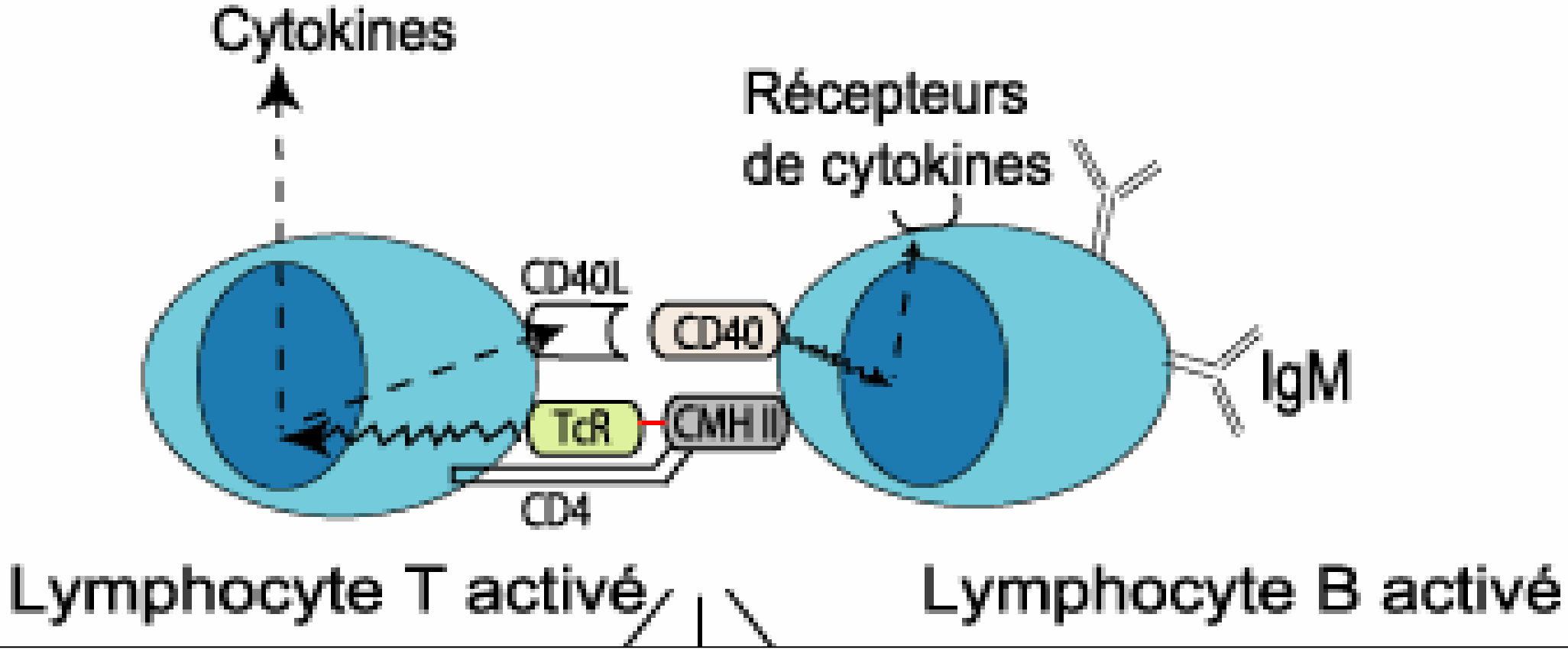
CD40L is a member of the tumor necrosis factor (TNF) family of proteins which form homotrimers. Despite their relatively low sequence identity, TNFalpha, TNFbeta(LTalpha) and CD40L share a high degree of structural simlarity and each monomer folds as a beta-sheet sandwich



The European CD40L Defect Database


Phase indépendante des antigènes étrangers
Moelle osseuse
Circulation
Phase dépendante des antigènes étrangers
Ganglions lymphatiques
XLA (humain)
Xid (souris)
Cellule-souche
Cellule Pro-B
Cellule Pré-B
Récepteur pré-B
Cellule B
immature
Cellule B
mature
D-J
IGHV-D-J
IGKV-J
IGLV-J
IgM
IgD
Centroblaste
Centrocyte
Plasmocyte
Cellule-mémoire
IgG
IgA
IgE
HIGM1

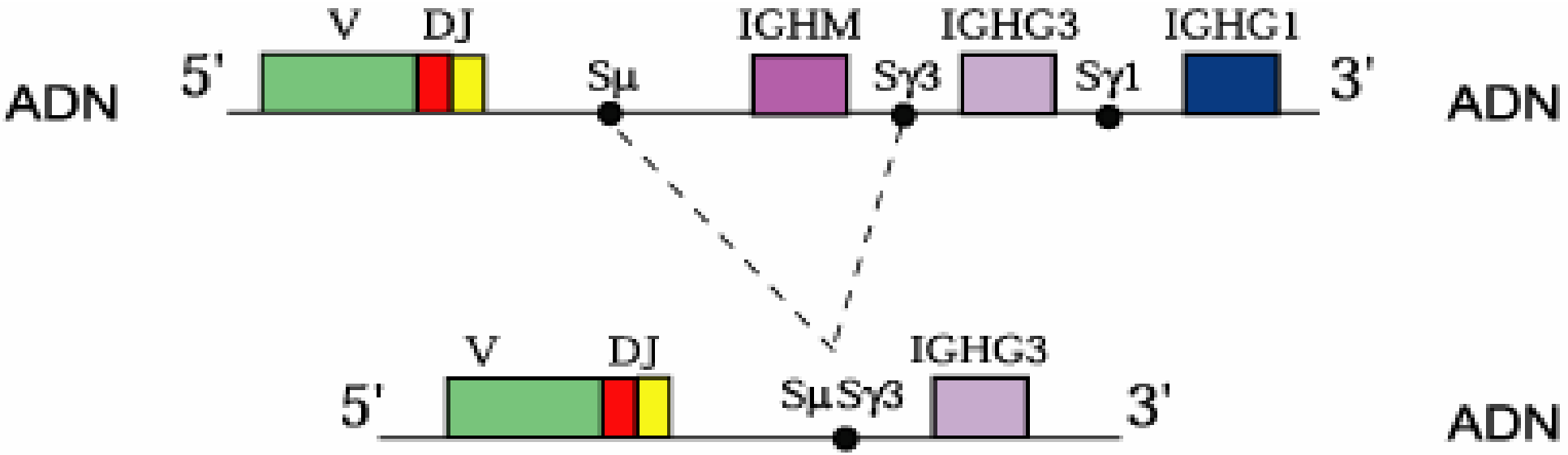
Coopération cellulaire B et T

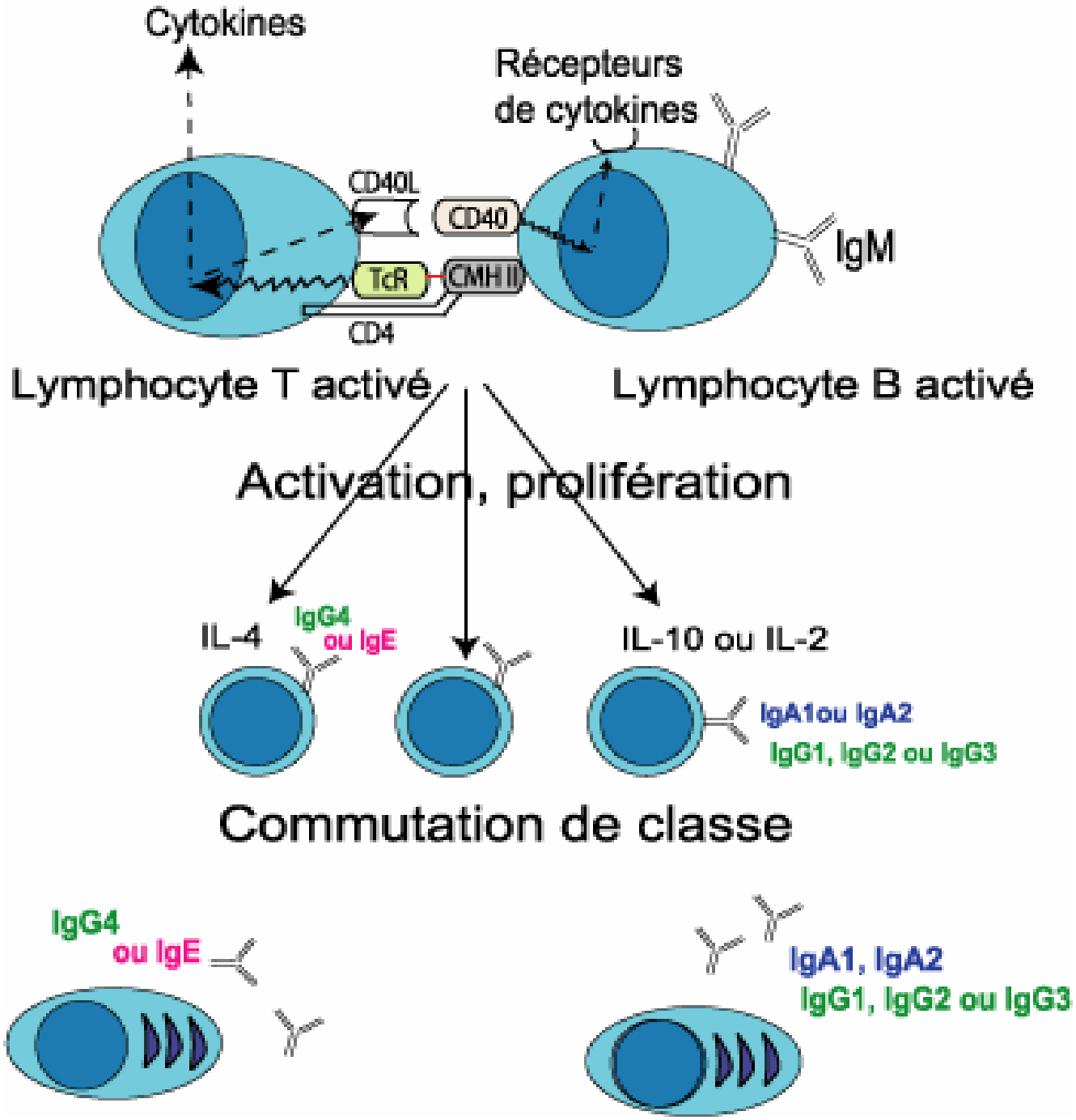


(1) B reconnaît T (MHCII – CD4)
(2) T reconnaît B (TR – peptide/MHCII) et devient **« T activé »**
(3) **« T activé »** synthétise CD40L et des cytokines
(4) B reconnaît **« T activé »** (CD40- CD40L) et devient **« B activé »**
(5) **« B activé »** synthétise des récepteurs de cytokines, **SWITCH**

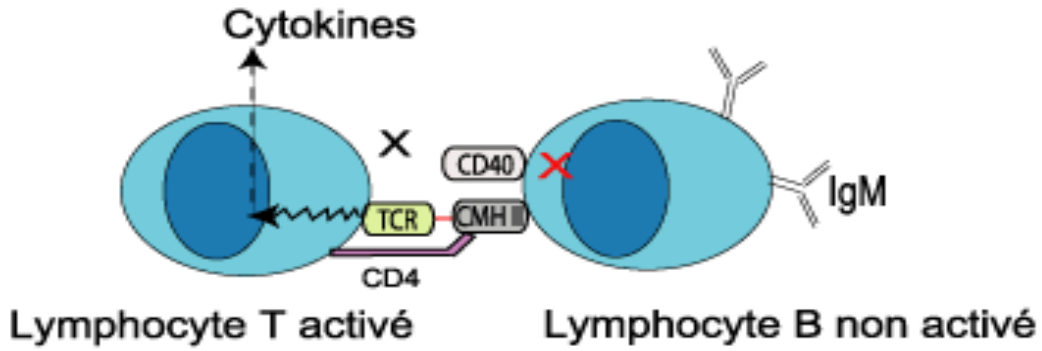
Commutation de classe (Switch) des IG

dans les ganglions lymphatiques (follicules secondaires)

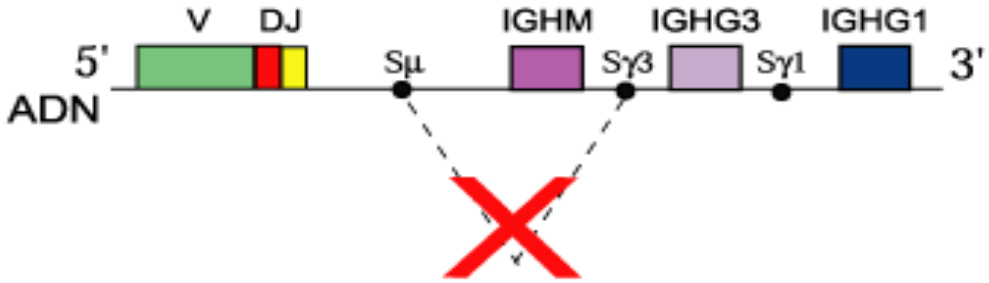



Cytokines
Récepteurs
de cytokines
CD40L
CD40
IgM
TcR
CMH II
CD4
Lymphocyte T activé
Lymphocyte B activé
Activation, prolifération
IL-4
IgG4
ou IgE
IL-10 ou IL-2
IgA1ou IgA2
IgG1, IgG2 ou IgG3
Commutation de classe
IgG4
ou IgE
IgA1, IgA2
IgG1, IgG2 ou IgG3

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

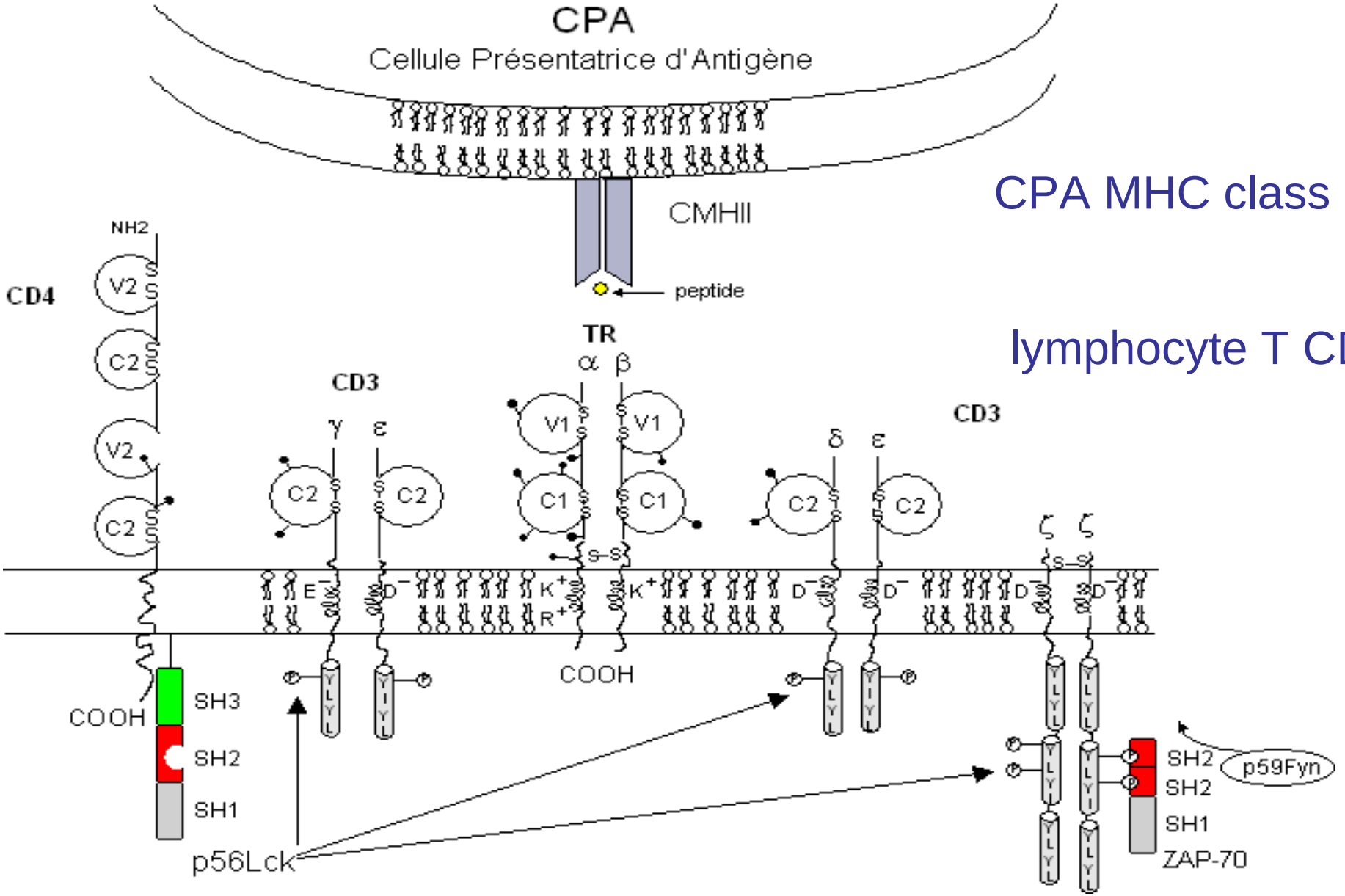


Absence de commutation de classe



5- Cellules présentatrices d'antigènes

Cellules présentatrices d'antigènes (peptides)



5- Cellules présentatrices d'antigènes

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

Gènes: 5 gènes

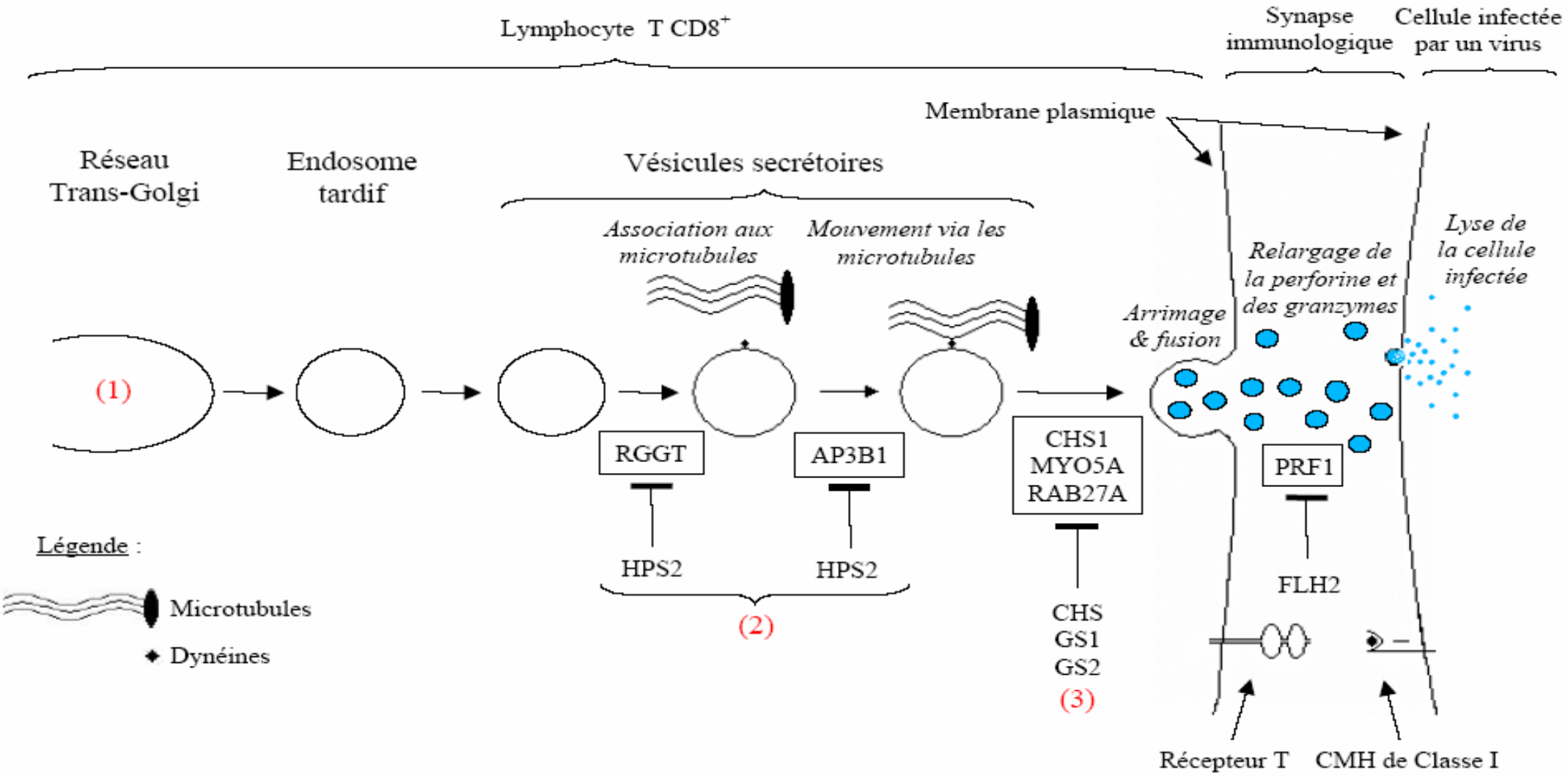
Déficit: maladies autosomales récessives

Signes cliniques: immunodéficience

Signes biologiques: pas d'expression de MHC classe II « syndrome des lymphocytes nus »
Défaut de transcription (déficit en CTAII, ou de l'un des facteurs de trancription)

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: immunodéficience 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 chapître:

Déficits immunitaires primaires:

les mécanismes moléculaires

M.-P. Lefranc et G. Lefranc

IMGT Education, http://imgt.cines.fr