Déficits immunitaires congénitaux

Marie-Paule LEFRANC

Université Montpellier 2, CNRS, IMGT

Cours du 15 mars 2012

Master 1ère année (M1) Biologie-Santé
UE Immunopathologie (FMBS 215)
Responsables: Pr. Jacques Clot, Université Montpellier 1
Pr. Marie-Alix Poul, Université Montpellier 2

Déficits immunitaires congénitaux
(immunodéficiences héréditaires = d'origine génétique)

Objectifs du cours:

- « Immuno » et « génétique »
- « normale » 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)

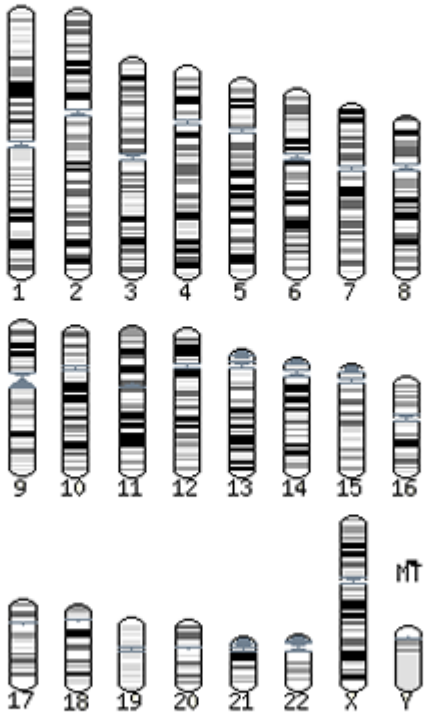
Sources d'information: HGNC (gènes), OMIM (maladies), IMGT (immunogénétique)

HGNC

HUGO Gene Nomenclature Committee

Search Genes

Home | Search Genes | Downloads | Gene Families | HCOP | Useful Links | About | Contact Us | Request Symbol



Browse approved symbols by chromosome

The HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC) has assigned unique gene symbols and names to over 33,000 human loci, of which around 19,000 are protein coding. genenames.org is a curated online repository of HGNC-approved gene nomenclature and associated resources including links to genomic, proteomic and phenotypic information, as well as dedicated gene family pages.

Quick Gene Search

Search symbols, keywords or IDs for:

Results that ○ equal ○ begin ◉ contain

Display 50 hits

Search Genes

NCBI

OMIM
Online Mendelian Inheritance in Man

Johns Hopkins University

My NCBI [Sign In] [Register]

All Databases | PubMed | Nucleotide | Protein | Genome | Structure | PMC | OMIM

Search OMIM for [ ] Go Clear

Limits | Preview/Index | History | Clipboard | Details

Entrez

OMIM
- Search OMIM
- Search Gene Map
- Help
- FAQ
- Statistics
- Update List

Allied Resources
- The Jackson Laboratory Human Gene Nomenclature

Human Genome Resources
- Entrez Gene
- Genes and Disease
- GeneReviews

- Enter one or more search terms.
- Use **Limits** to restrict your search by search field, chromosome, and other criteria.
- Use **Index** to browse terms found in OMIM records.
- Use **History** to retrieve records from previous searches, or to combine searches.

NCBI is implementing changes to help you find current content in OMIM based on resources at NCBI, and then directing you to omim.org. Please be aware that you will leave NCBI to view OMIM records. Access to full records from NCBI (e.g. web, ftp, eutils) will no longer be supported.

OMIM® - Online Mendelian Inheritance in Man®

Welcome to OMIM®, Online Mendelian Inheritance in Man®. OMIM is a comprehensive, authoritative, and timely compendium of human genes and genetic phenotypes. The full-text, referenced overviews in OMIM contain information on all known mendelian disorders and over 12,000 genes. OMIM focuses on the relationship between phenotype and genotype. It is updated daily, and the entries contain copious links to other genetics resources.

This database was initiated in the early 1960s by Dr. Victor A. McKusick as a catalog of mendelian traits and disorders, entitled Mendelian Inheritance in Man (MIM). Twelve book editions of MIM were published between 1966 and 1998. The online version, OMIM, was created in 1985 by a collaboration between the National Library of Medicine and the William H. Welch Medical Library at Johns Hopkins. It was made generally available on the internet starting in 1987. In 1995, OMIM was developed for the World Wide Web by NCBI, the National Center for Biotechnology Information.

OMIM

Bruton

Bruton
Search
Sort by: Relevance Date updated
Advanced Search: OMIM, Clinical Synopses, OMIM Gene Map Display: Toggle highlight
Search History: View, Clear
Retrieve corresponding: gene map clinical synop
Search: 'Bruton'
Results: 1 - 24 of 24
1 : * 300300. BRUTON AGAMMAGLOBULINEMIA TYROSINE KINASE; BTK
Cytogenetic location: Xq22.1 , Genomic coordinates (GRCh37): X:100,604,434 - 100,641,211
2 : # 300755. AGAMMAGLOBULINEMIA, X-LINKED; XLA
HYPOGAMMAGLOBULINEMIA, X-LINKED, INCLUDED
Cytogenetic location: Xq22.1
3 : * 601679. GENERAL TRANSCRIPTION FACTOR II-I; GTF2I
Cytogenetic location: 7q11.23 , Genomic coordinates (GRCh37): 7:74,072,029 - 74,175,021
4 : * 606457. INHIBITOR OF BRUTON AGAMMAGLOBULINEMIA TYROSINE KINASE; IBTK
Cytogenetic location: 6q14.1 , Genomic coordinates (GRCh37): 6:82,879,955 - 82,957,447
5 : # 601457. SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY, AUTOSOMAL RECESSIVE, T CELL-NEGATIVE, B CELL-NEGATIVE, NK CELL-POSITIVE
Cytogenetic locations: 11p12 , 11p12

OMIM

Search: 'Bruton'

Results: 1 – 24 of 24

1 : * 300300. BRUTON AGAMMAGLOBULINEMIA TYROSINE KINASE; BTK

Cytogenetic location: Xq22.1 , Genomic coordinates (GRCh37): X:100,604,434 - 100,641,211

2 : # 300755. AGAMMAGLOBULINEMIA, X-LINKED; XLA

HYPOGAMMAGLOBULINEMIA, X-LINKED, INCLUDED

Cytogenetic location: Xq22.1

http://www.imgt.org

WELCOME !
to the IMGT Home page

THE INTERNATIONAL
IMMUNOGENETICS
INFORMATION SYSTEM®

http://www.imgt.org

IMGT®, the international ImMunoGeneTics information system® http://www.imgt.org, is the global reference in immunogenetics and immunoinformatics, created in 1989 by Marie-Paule Lefranc (Université Montpellier 2 and CNRS). IMGT® is a high-quality integrated knowledge resource specialized in the immunoglobulins (IG) or antibodies, T cell receptors (TR), major histocompatibility (MH) of human and other vertebrate species, and in the immunoglobulin superfamily (IgSF), MH superfamily (MhSF) and related proteins of the immune system (RPI) of vertebrates and invertebrates. IMGT® provides a common access to sequence, genome and structure Immunogenetics data, based on the concepts of IMGT-ONTOLOGY and on the IMGT Scientific chart rules. IMGT® works in close collaboration with EBI (Europe), DDBJ (Japan) and NCBI (USA). IMGT® consists of sequence databases, genome database, structure database, and monoclonal antibodies database, **Web resources** and **interactive tools**.

IMGT founder and director: Marie-Paule Lefranc (Marie-Paule.Lefranc@igh.cnrs.fr), Université Montpellier 2, CNRS, LIGM, IGH, IFR3, Montpellier (France)

IMGT® Site Map
Information on IMGT®, IMGT creations and updates, IMGT references, FAQ, Citing IMGT, Acknowledgments and Funding support
IMGT Livre d'or
The 2010 IMGT® Customer Satisfaction Survey

The Quality Management System of IMGT® Montpellier France has been approved by Lloyd's Register Quality Assurance France SAS to the following Quality Management System Standard: ISO 9001:2008

IMGT databases

- **IMGT/LIGM-DB** (doc) LIGM, Montpellier, France
  Nucleotide sequences of IG and TR from 280 species (**157 164 entries**)
- **IMGT/MH-DB** ANRI, BPRC, hosted at EBI
  Sequences of the human MH (HLA)
- **IMGT/PRIMER-DB** (doc) LIGM, Montpellier, France
  Oligonucleotides (primers) of IG and TR from 11 species (**1 864 entries**)
- **IMGT/CLL-DB** (bylaws) LIGM, Montpellier, France
  IG sequences from CLL, an initiative of the IMGT/CLL-DB group

- **IMGT/GENE-DB** (doc) LIGM, Montpellier, France
  International nomenclature for IG and TR genes from human, mouse, rat and rabbit (**2 795**

IMGT Web resources

- **IMGT Repertoire** (IG and TR, MH and RPI)
- **IMGT Scientific chart** (Sequence description, Numbering, Nomenclature, Representation rules)

- **IMGT Index** (FactsBook)
- **IMGT Bloc-notes** (Interesting links, PubMed, Meeting announcements, Postdoctoral positions and jobs, Messages, Search engines...)
- **IMGT Education** (IMGT Lexique, Aide-mémoire, Tutorials, Questions and answers, Enseignements...)
- **IMGT Posters and diaporama**

- **The IMGT Medical page**

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

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…

1- Lymphocytes T et B

Déficit en adénosine désaminase (ADA)

Protéine: Adénosine désaminase (ADA)

Gène: ADA (20q13)

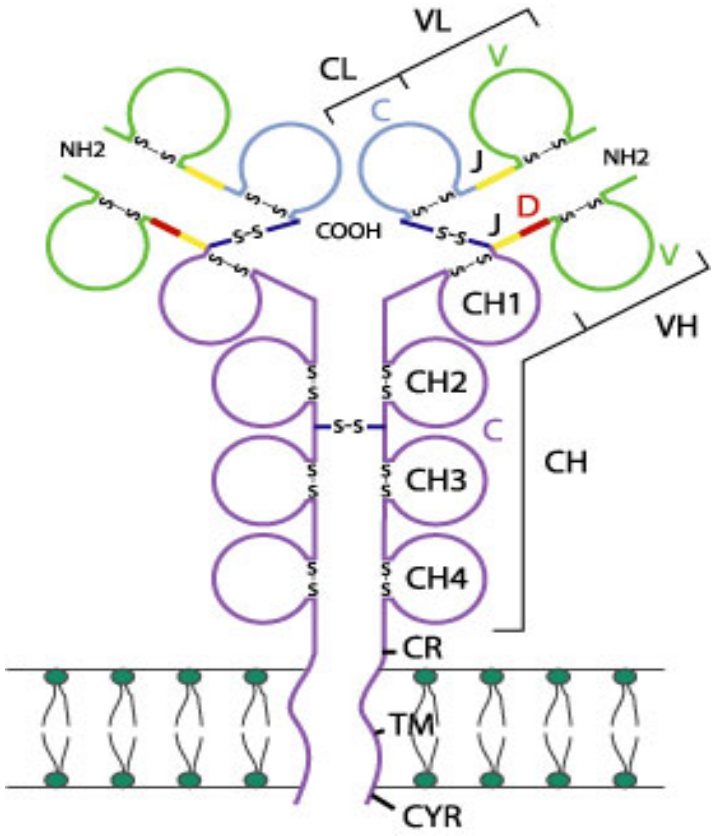
Déficit: alymphocytose, lymphopénie

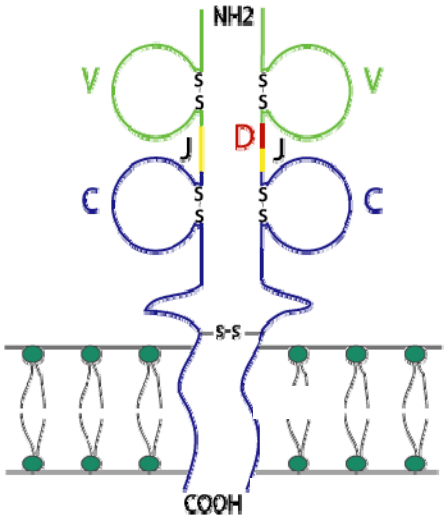
- Premier déficit immunitaire caractérisé au niveau moléculaire
- Enzyme dans le cycle des nucléotides puriques: déficit entraîne accumulation de désoxyadénosine et augmentation de dATP (x100) qui inhibe la synthèse des autres dNTPs

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.

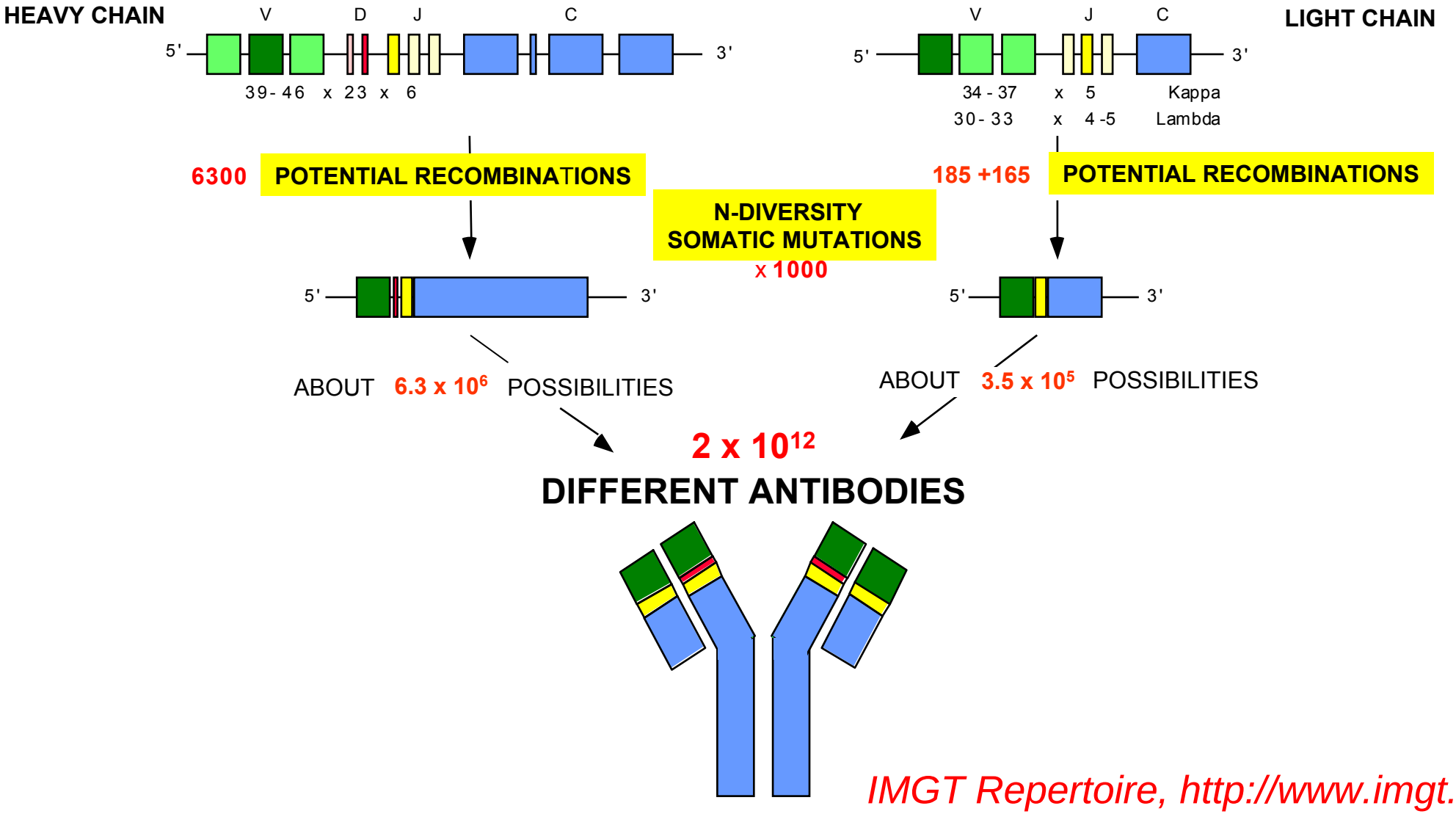




Immunoglobulin (IG) synthesis

http://www.imgt.org

150
FUNCTIONAL IG GENES



IMGT Repertoire, http://www.imgt.org

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.

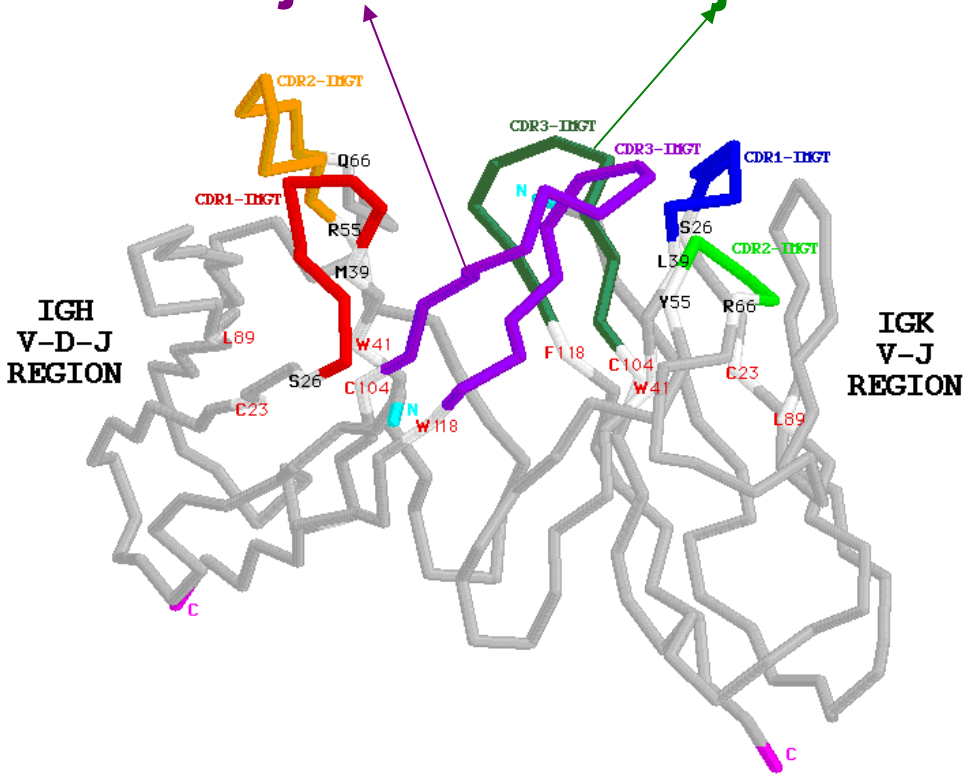
Des mutations du gène TdT vont diminuer cette diversité et les spécificités correspondantes, diminuant d'autant les réponses immunitaires.

Junctions of the V-DOMAINs

http://www.imgt.org

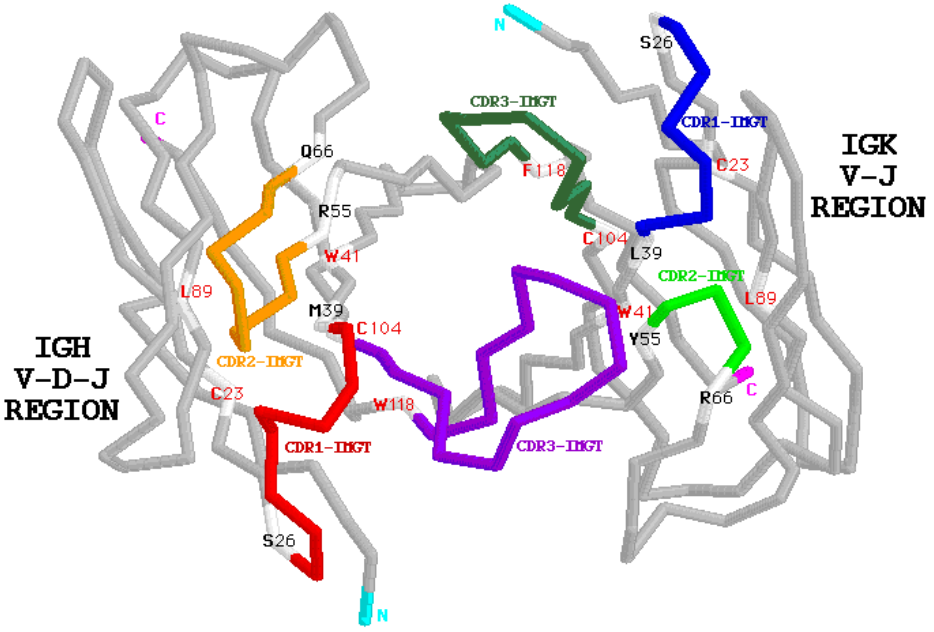
VH V-KAPPA

V-D-J junction V-J junction



Side view

VH V-KAPPA



View from above

Mouse (Mus musculus) E5.2Fv

CDR3-IMGT= Complementarity determining region (105-117)

V-J junction (104-118)

V-D-J junction (104-118)

Generation of the JUNCTION diversity

http://www.imgt.org

C A P Y R G D T Y D Y S W

tgt gcg cca tac cgg ggt gac act tat gat **tac tcc tgg**

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:

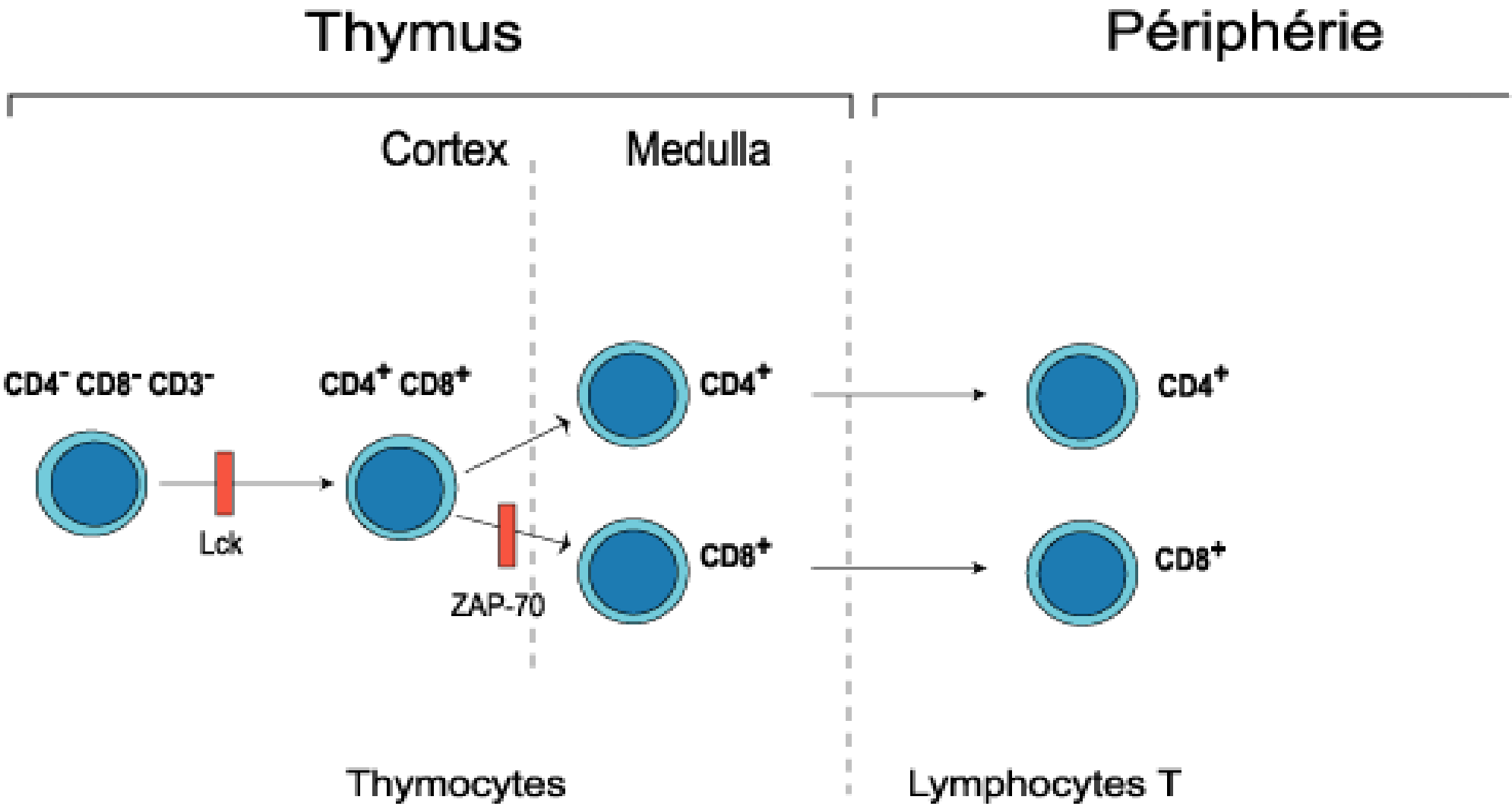
- sont différentes d'un lymphocyte B à un autre, ou d'un lymphocyte T à un autre, ce qui augmente considérablement la diversité et le nombre de spécificités des IG et des TR.

- signent l'identité des lymphocytes B et T et des clones qui en résultent.

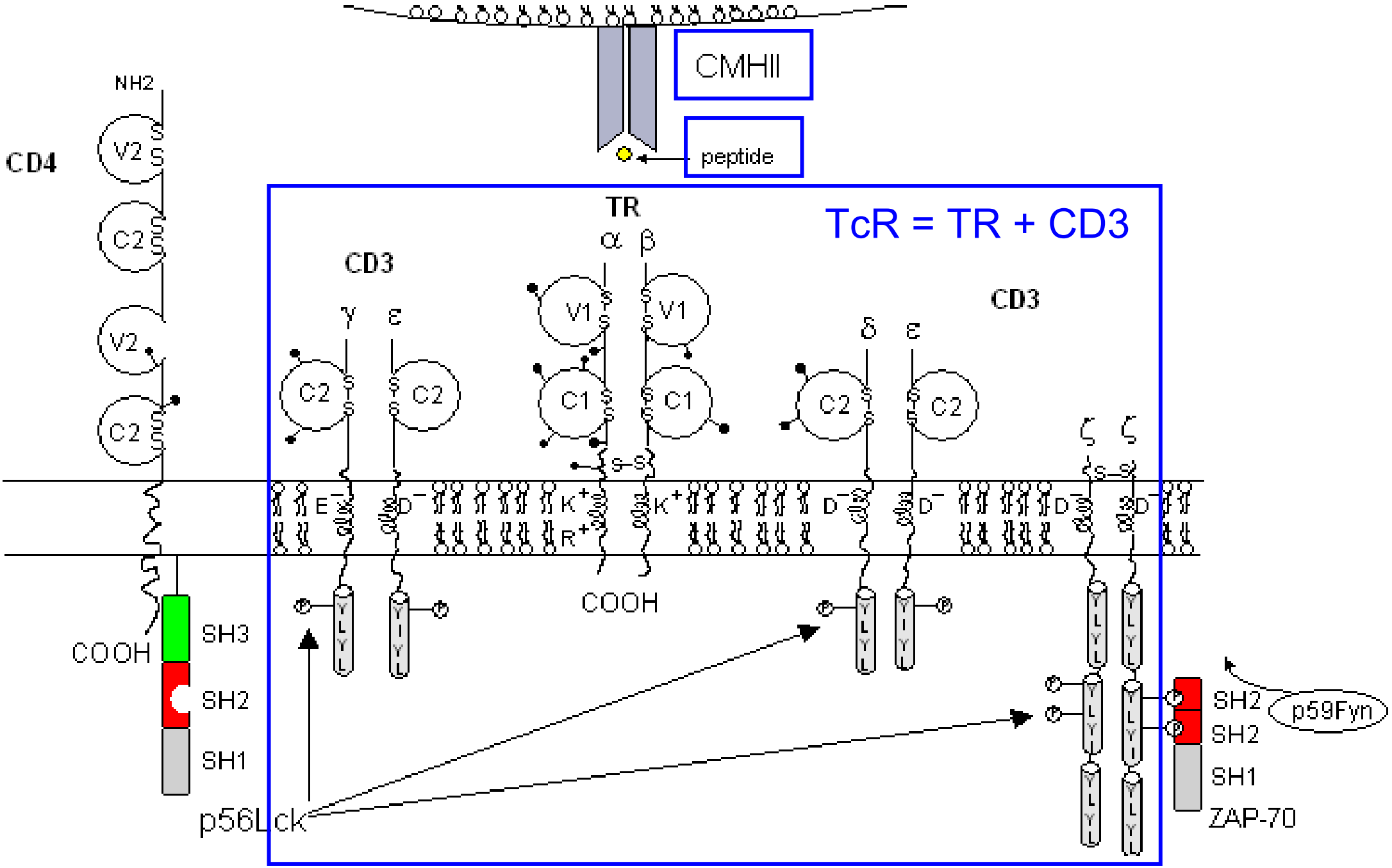
Sont concernés, par ces régions N, les domaines variables des chaînes lourdes des IG et les domaines variables des chaînes des TR.

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)



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

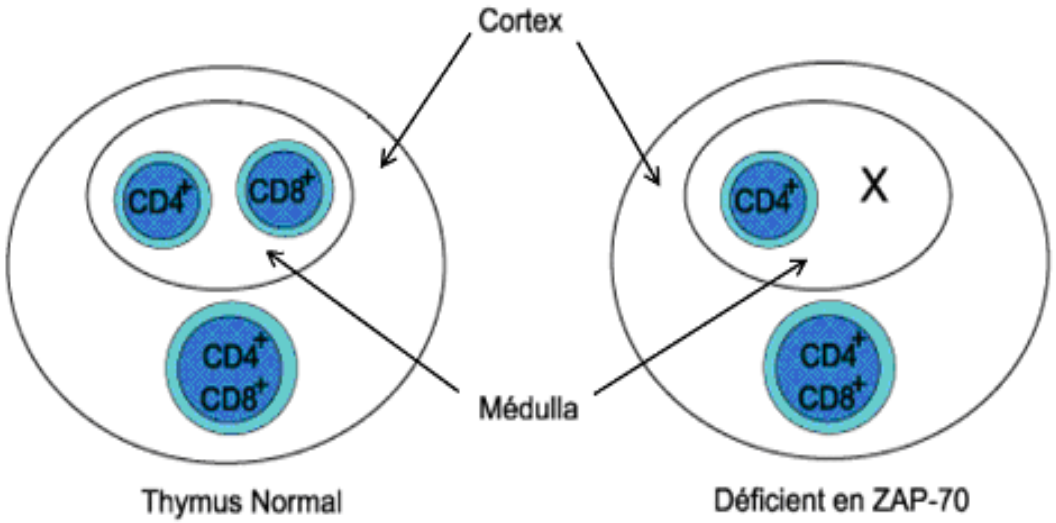
Immunodéficience des lymphocytes T et NK

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 chaine gamma commune (γc) à 6 récepteurs d'interleukines

Protéine: Chaine 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 chaine gamma commune (γc) 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)

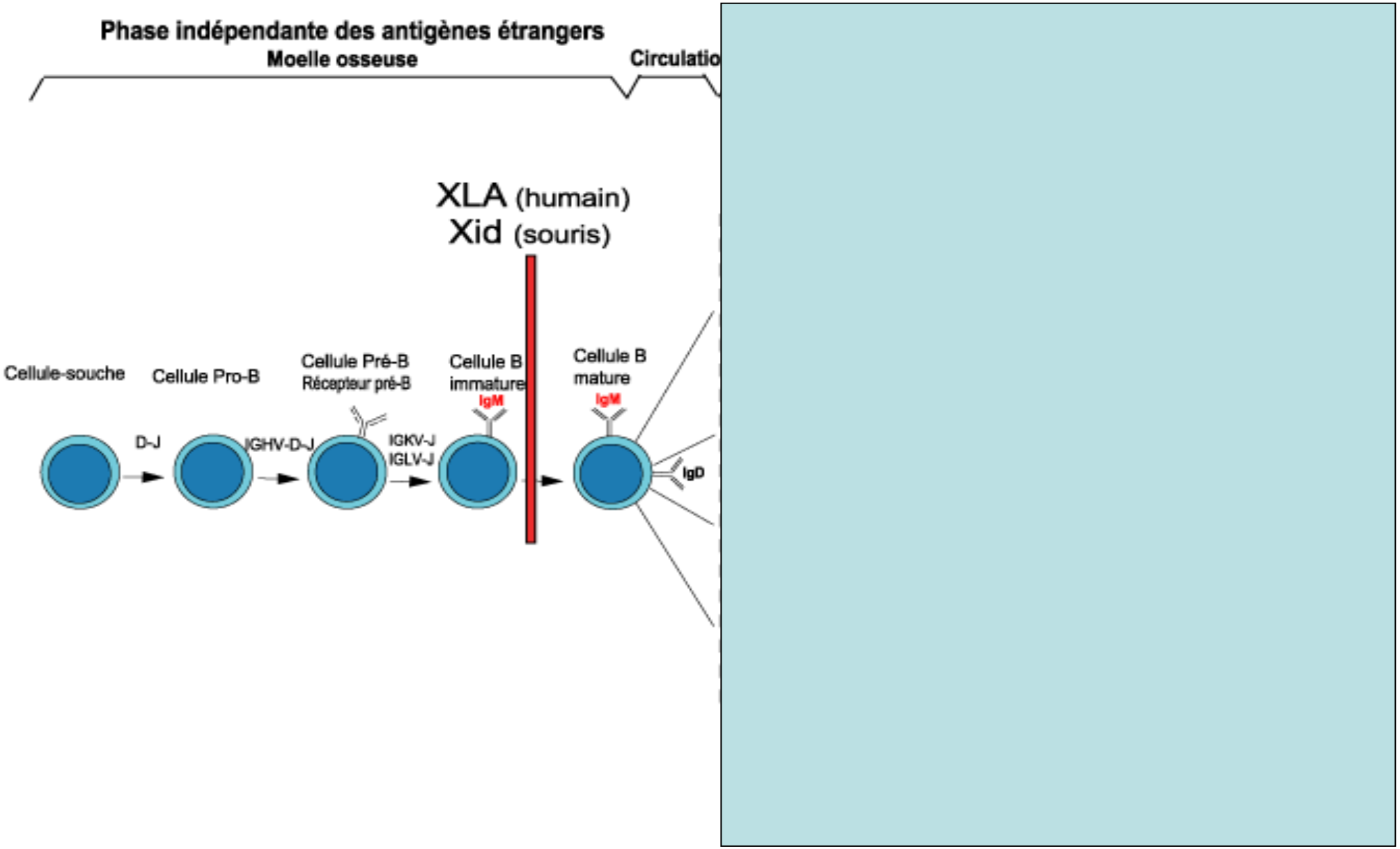
Déficit: SCID T- B+

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)

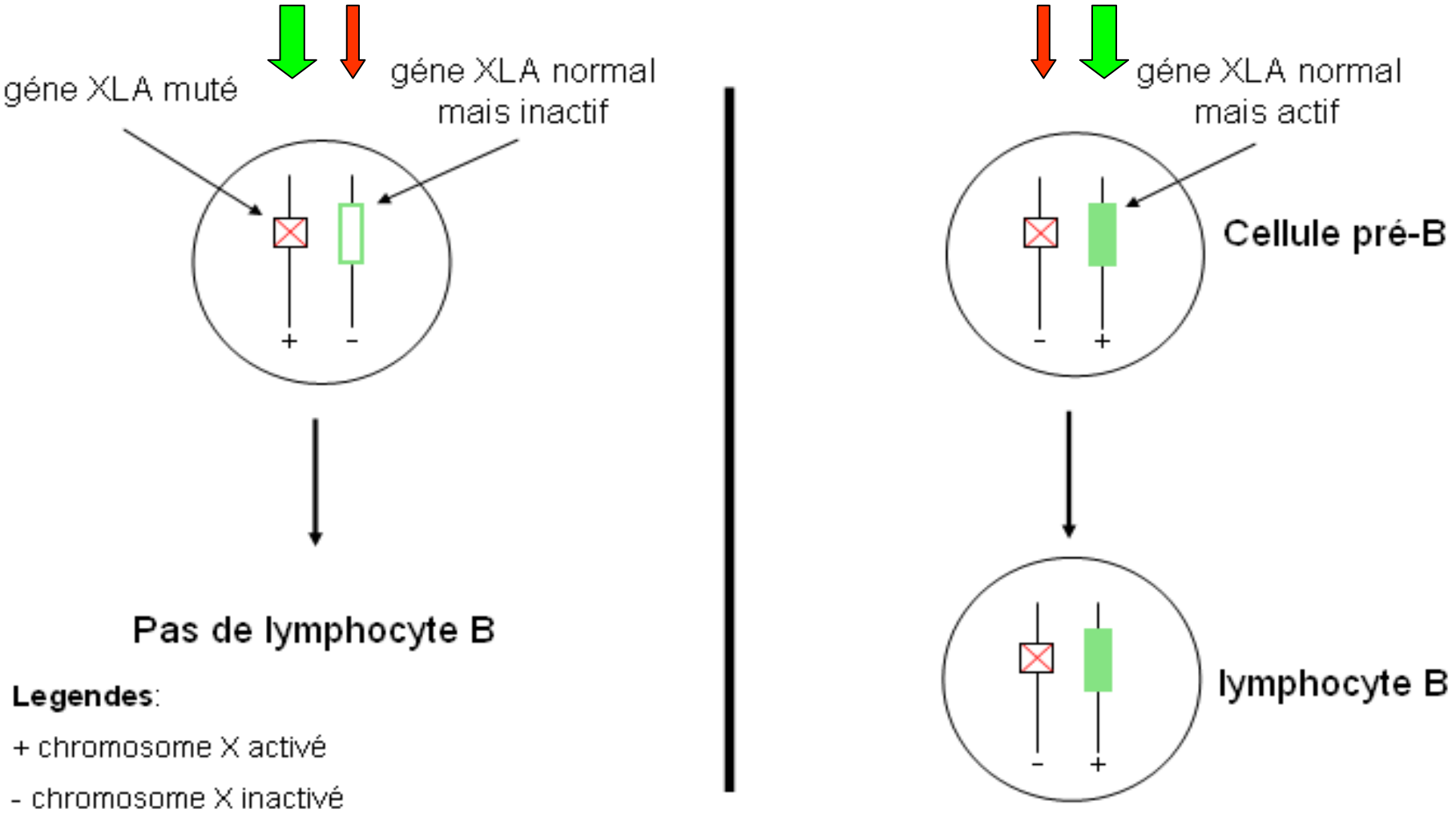
Déficit (suite):

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.

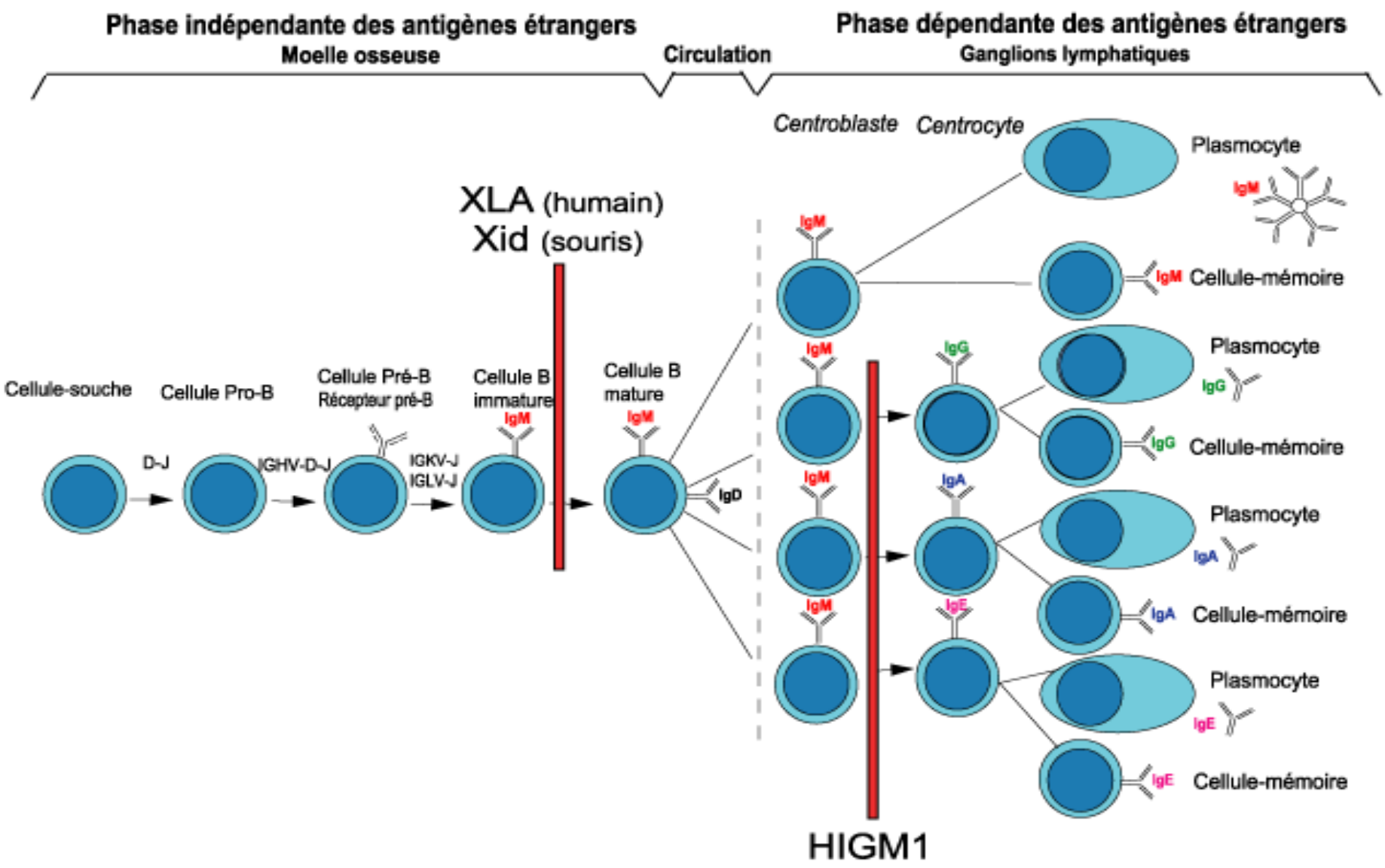
Traitement:

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

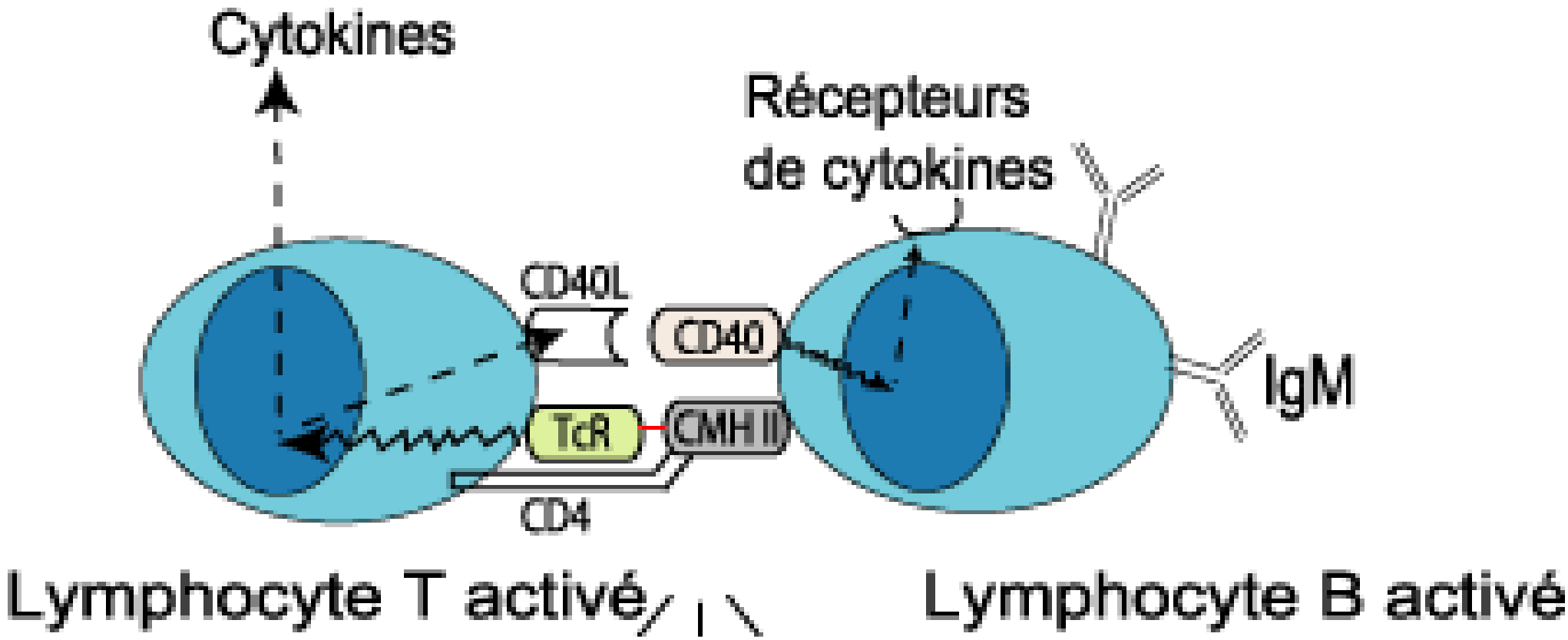
Chez les femmes hétérozygotes (porteuses de la mutation du gène BTK), un chromosome X est inactivé (⬇) et l'autre chromosome X est **activé** (⬇), au hasard, dans les cellules pendant l'embryogenèse.



4- Coopération cellulaire B et T

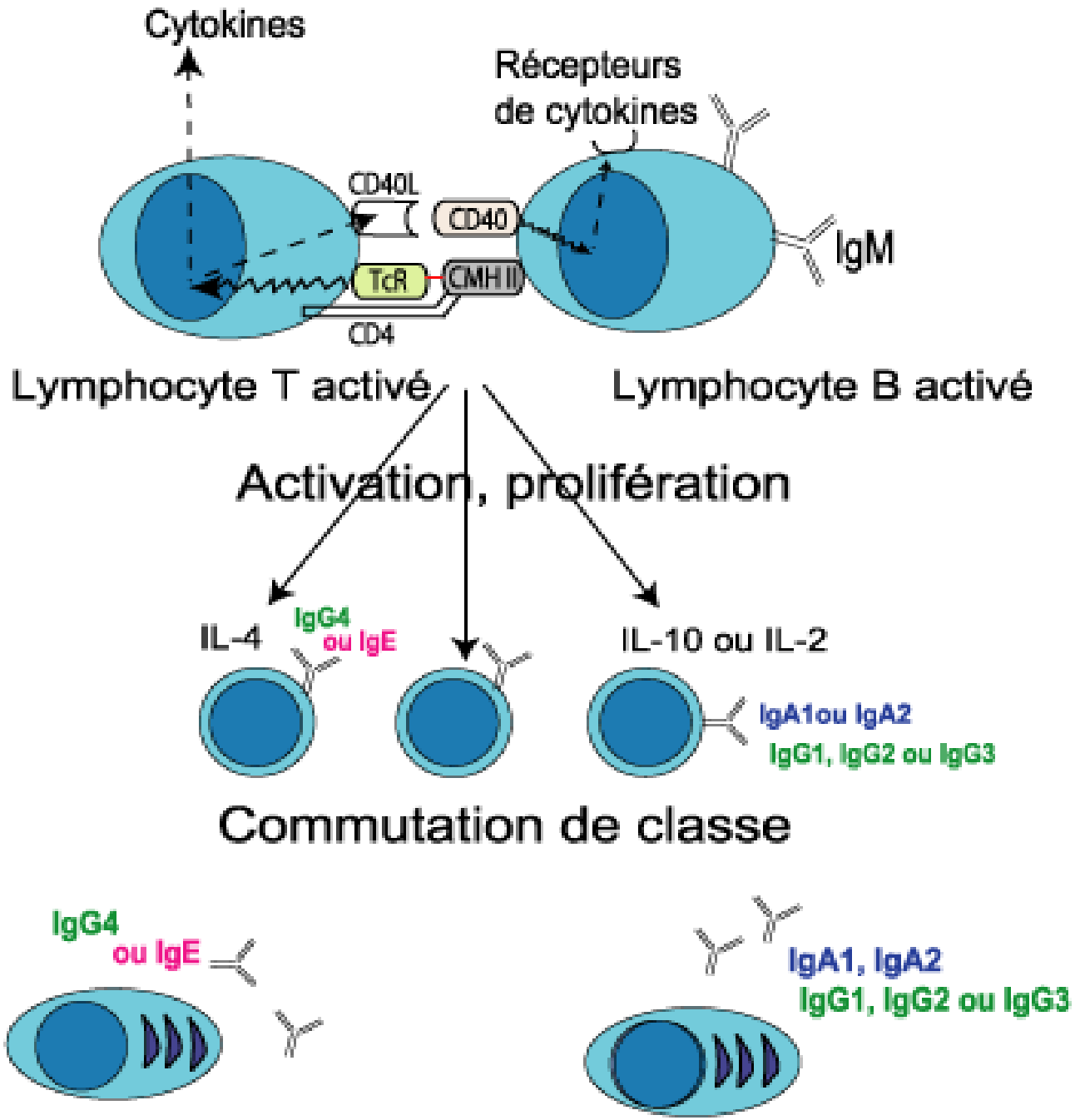


Différenciation des lymphocytes B

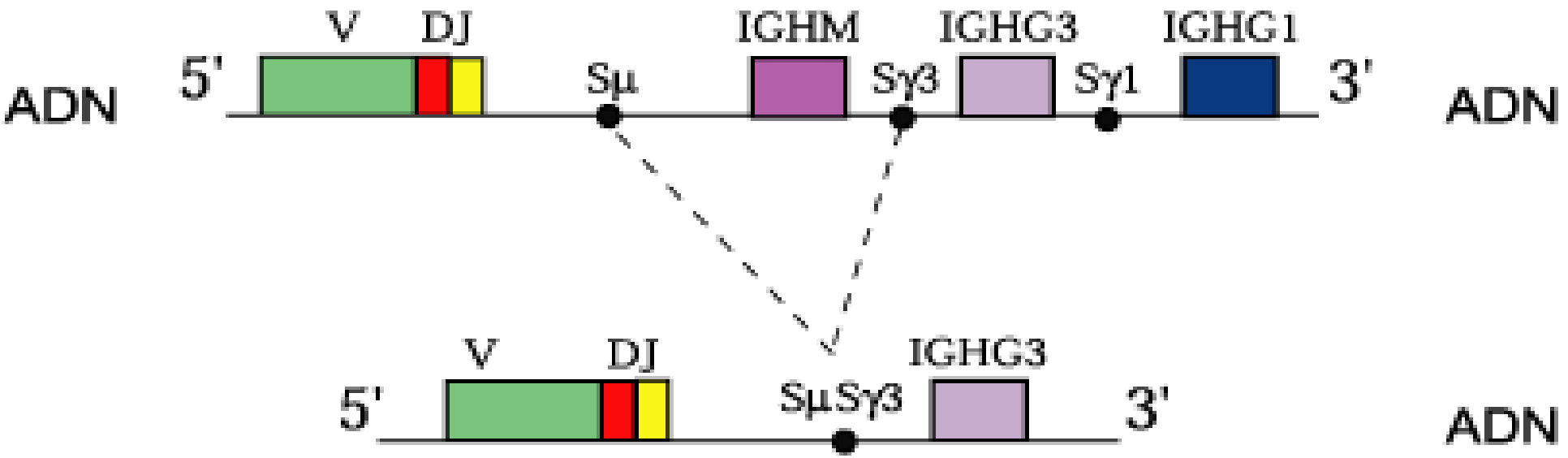


(1) B reconnaît T (MHCII - CD4)
(2) T reconnaît B (TR - peptide/MHCII) et devient **« T activé »**
(3) **« T activé »** synthétise et exprime CD40L et des cytokines
(4) B reconnaît **«T activé»** (CD40- CD40L) et devient **« B activé »**
(5) **« B activé »** synthétise des récepteurs de cytokines, **SWITCH**

Coopération cellulaire B et T



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

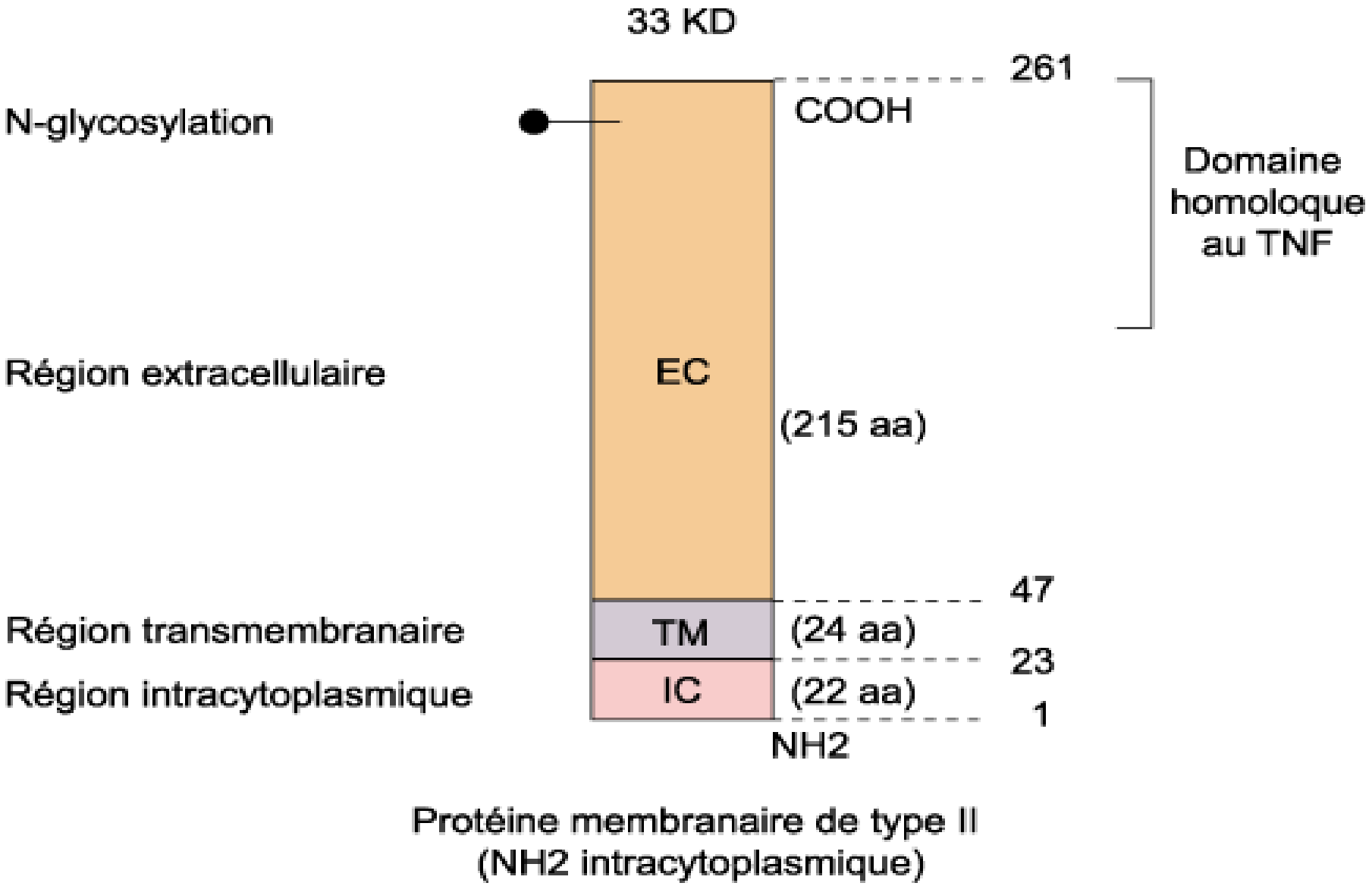
Gène: TNFSF5 ou TRAP (TNF-related activation protein, car homologie avec le TNFα) (Xq26)

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

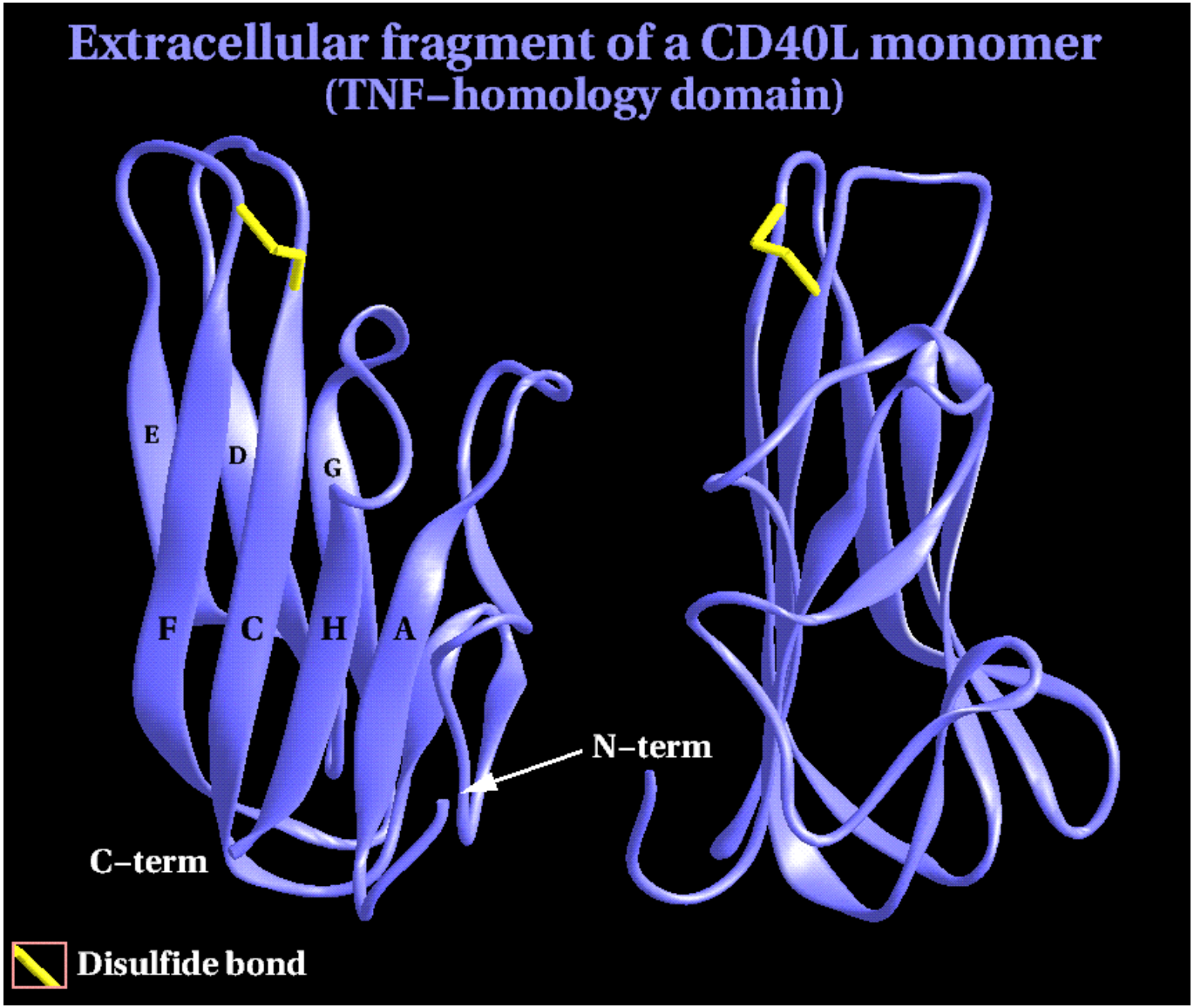
1 naissance sur 200.000

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.



CD40L (TNFSF5)

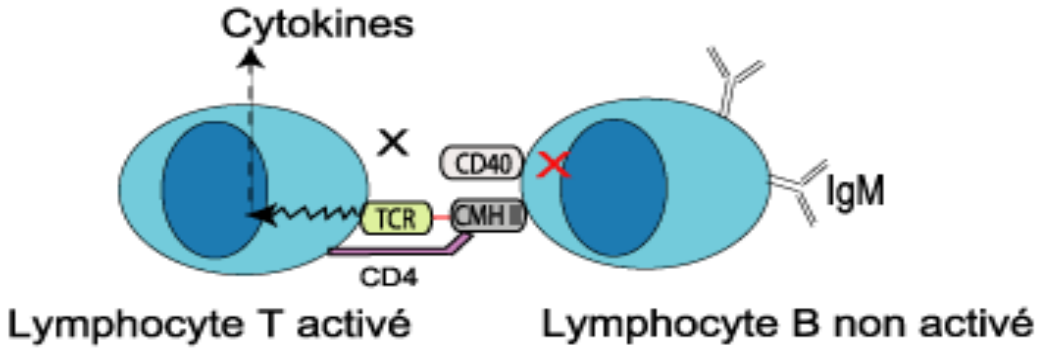


CD40L (TNFSF5)

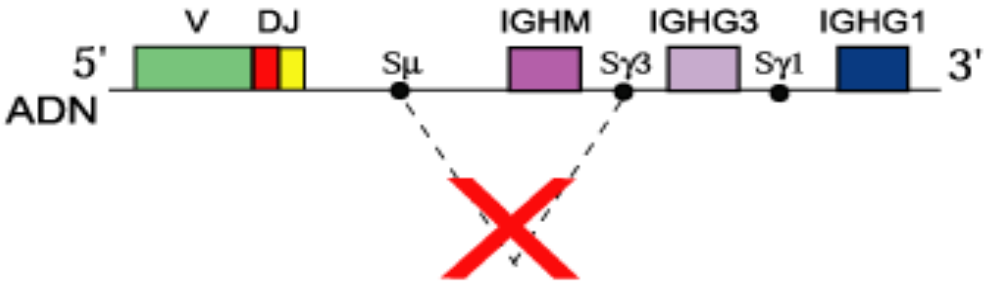
CD40L is a member of the tumor necrosis factor (TNF) family of proteins which form homotrimers. Despite their relatively low sequence identity, TNFalpha, TNFbeta(LTalpha) and CD40L share a high degree of structural simlarity and each monomer folds as a beta-sheet sandwich

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

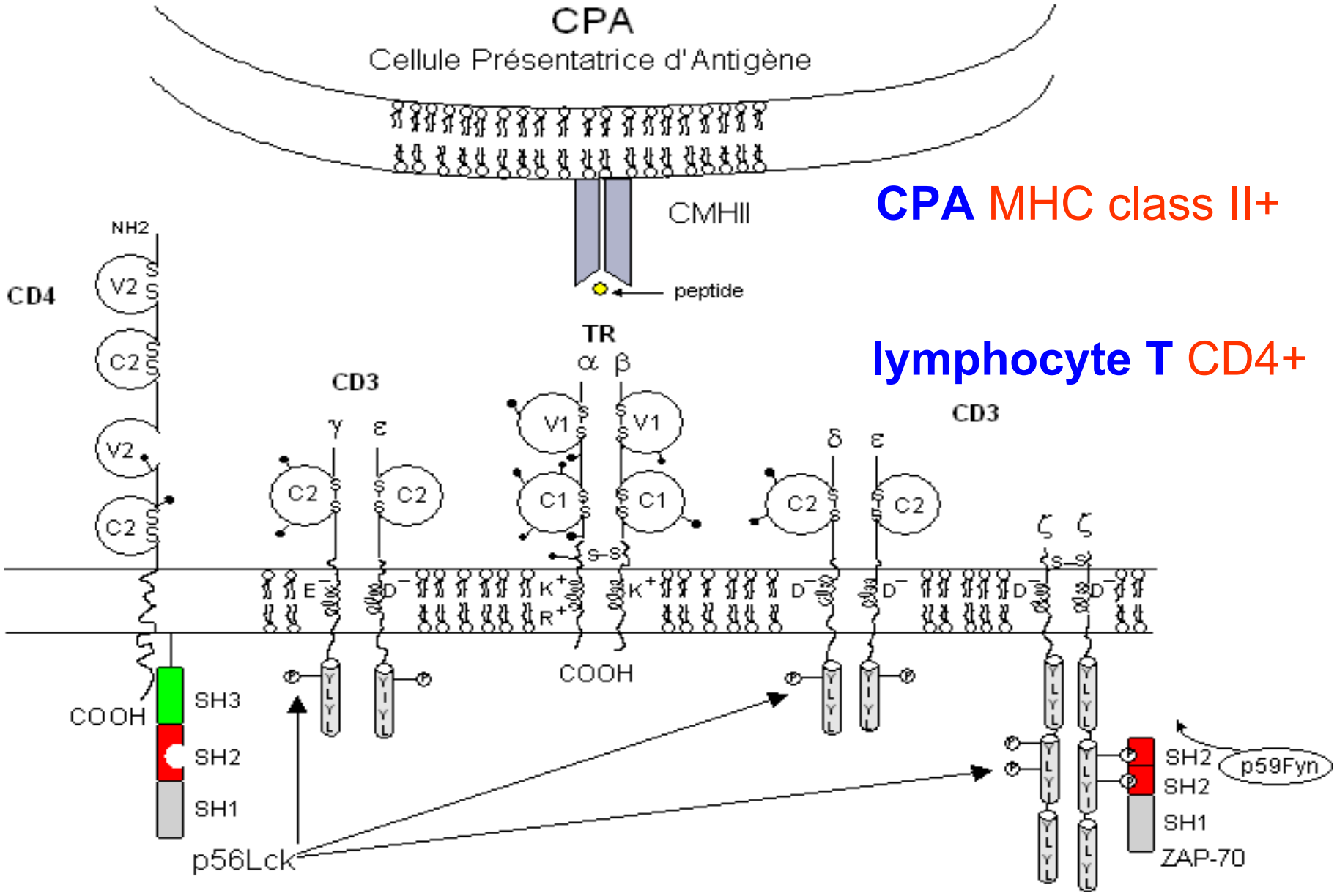
Absence de Switch mais aussi de mutations somatiques: affinité faible des sites Ac des IgM

- 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 CTAII ou l'un des facteurs de transcription des HLA classe II

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» par défaut de transcription (déficit en CTAII, ou de l'un des facteurs de trancription)

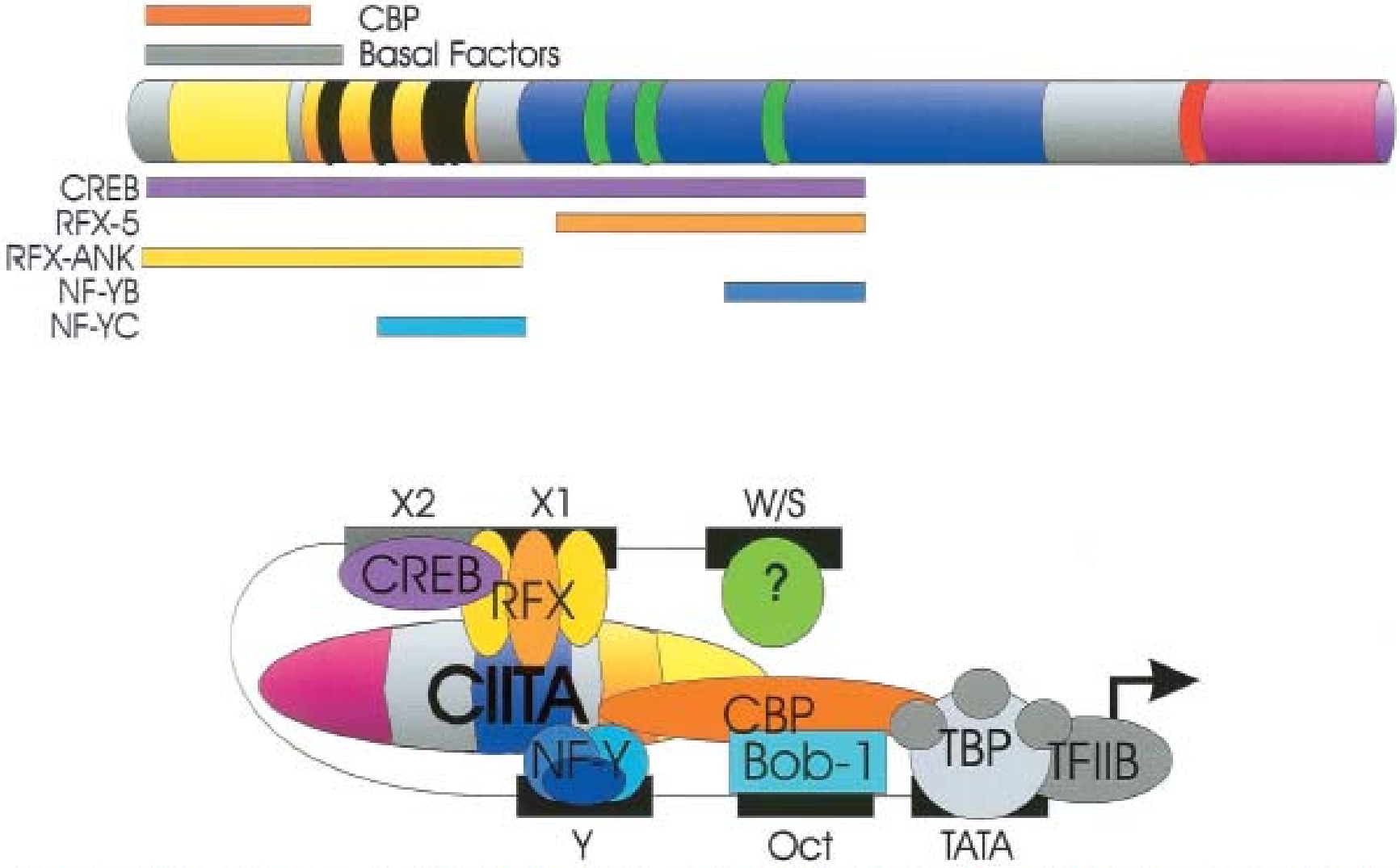
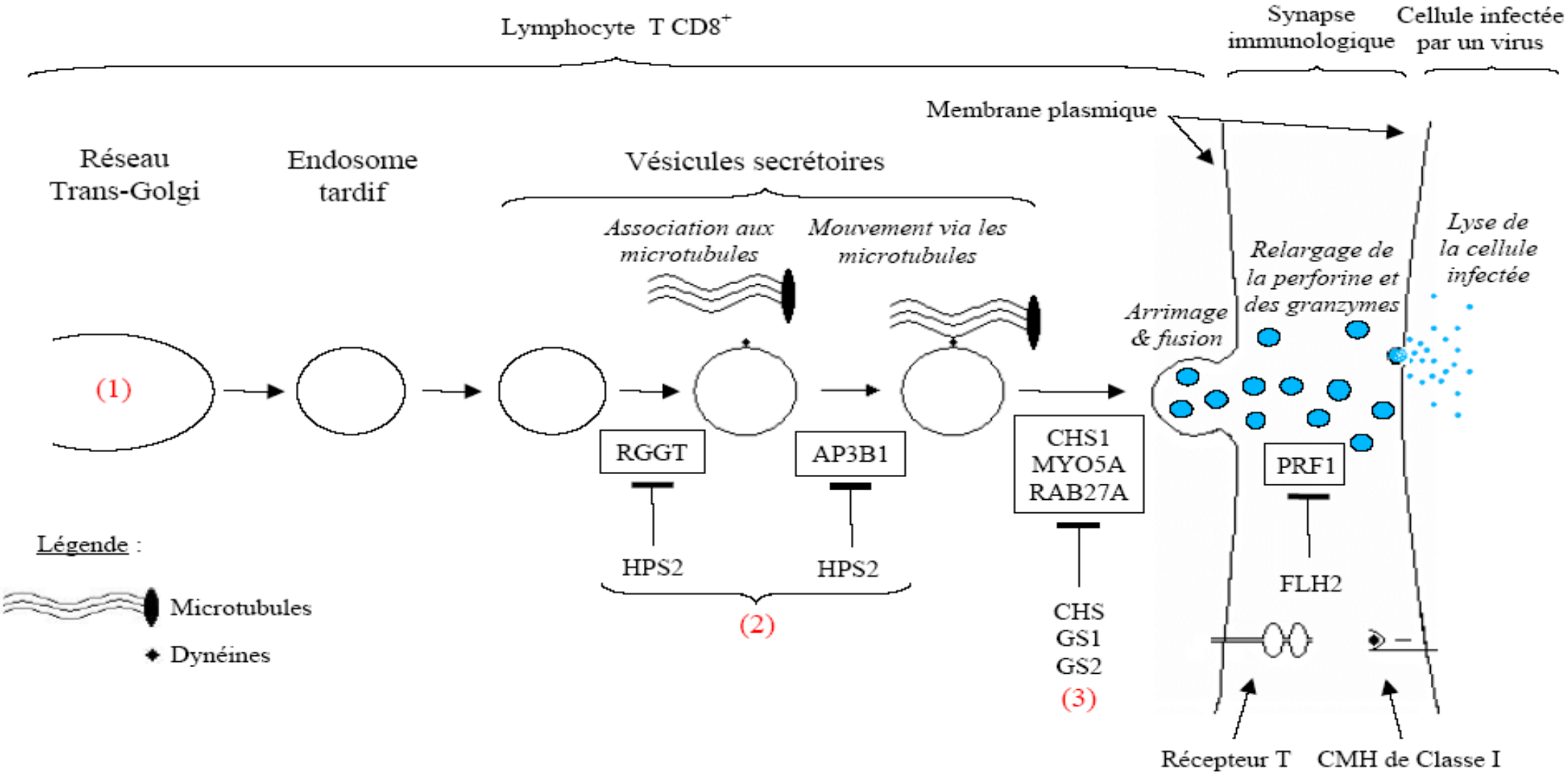


FIG. 5. Multiple transcription factor contacts allow CIITA to function as a transcriptional scaffold and integrator. CIITA contacts components of the basal transcription machinery via its acidic domain. Interactions with RFX, RFXANK, CREB (X2BP), NF-YB, and NF-YC have been mapped. The region of CIITA required for each interaction is shown (see text). Domain markings for CIITA are the same as in Fig. 3. TBP, TATA-binding protein.

Harton and Ting. Mol. Cell. Biol. 2000, 20:6185

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: immunodéficience 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