Immunogénétique normale et pathologique

Marie-Paule LEFRANC

Université Montpellier II, CNRS, IMGT

Cours du 17 novembre 2005

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:

- 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®, the international ImMunoGeneTics information system

http://imgt.cines.fr

Présentation: Marie-Paule Lefranc >
Enseignement PDF

Pour plus d'information, cliquer sur chapître:

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

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)

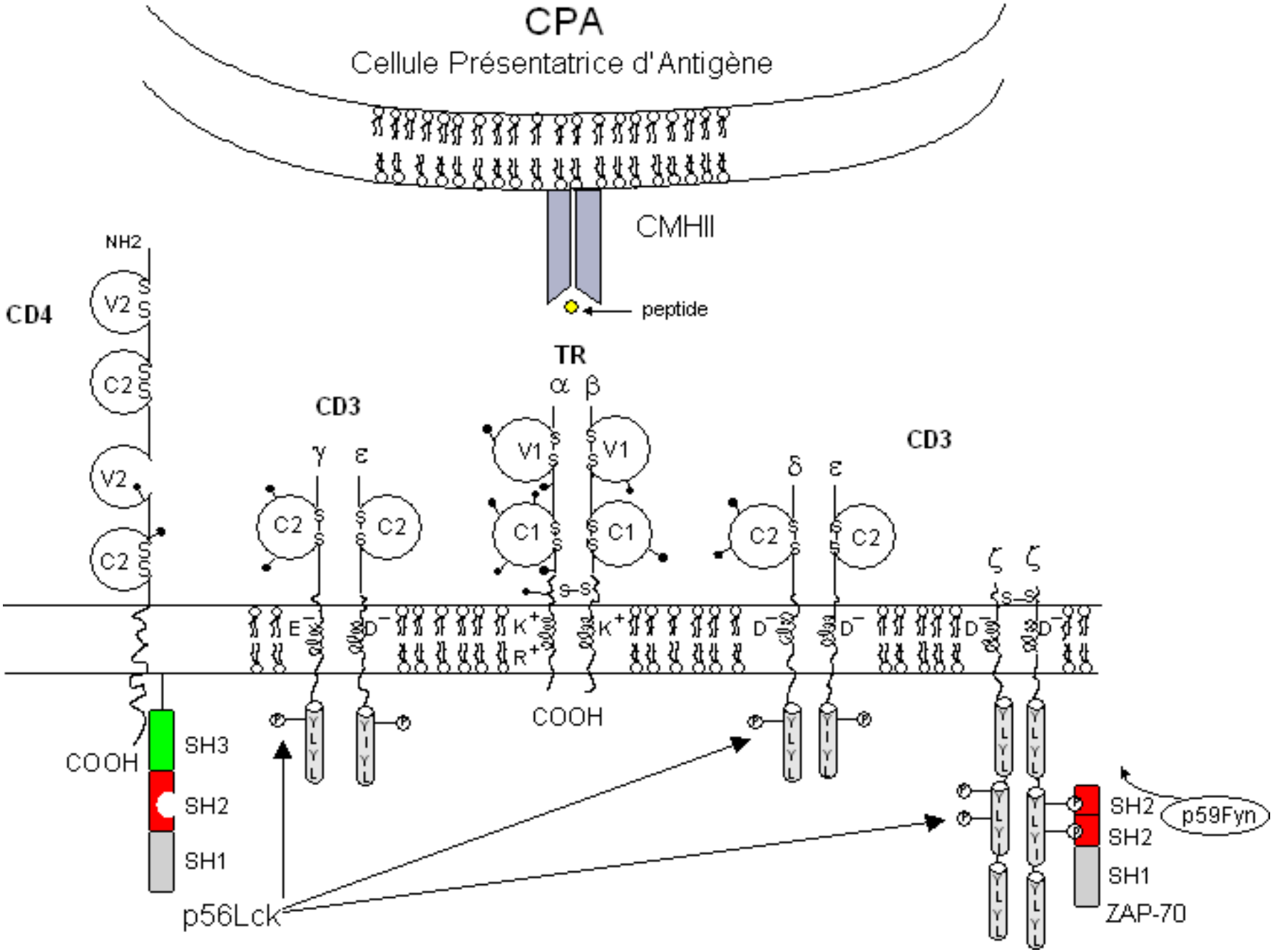
Protéine: Zeta chain associated protein 70 (ZAP70)

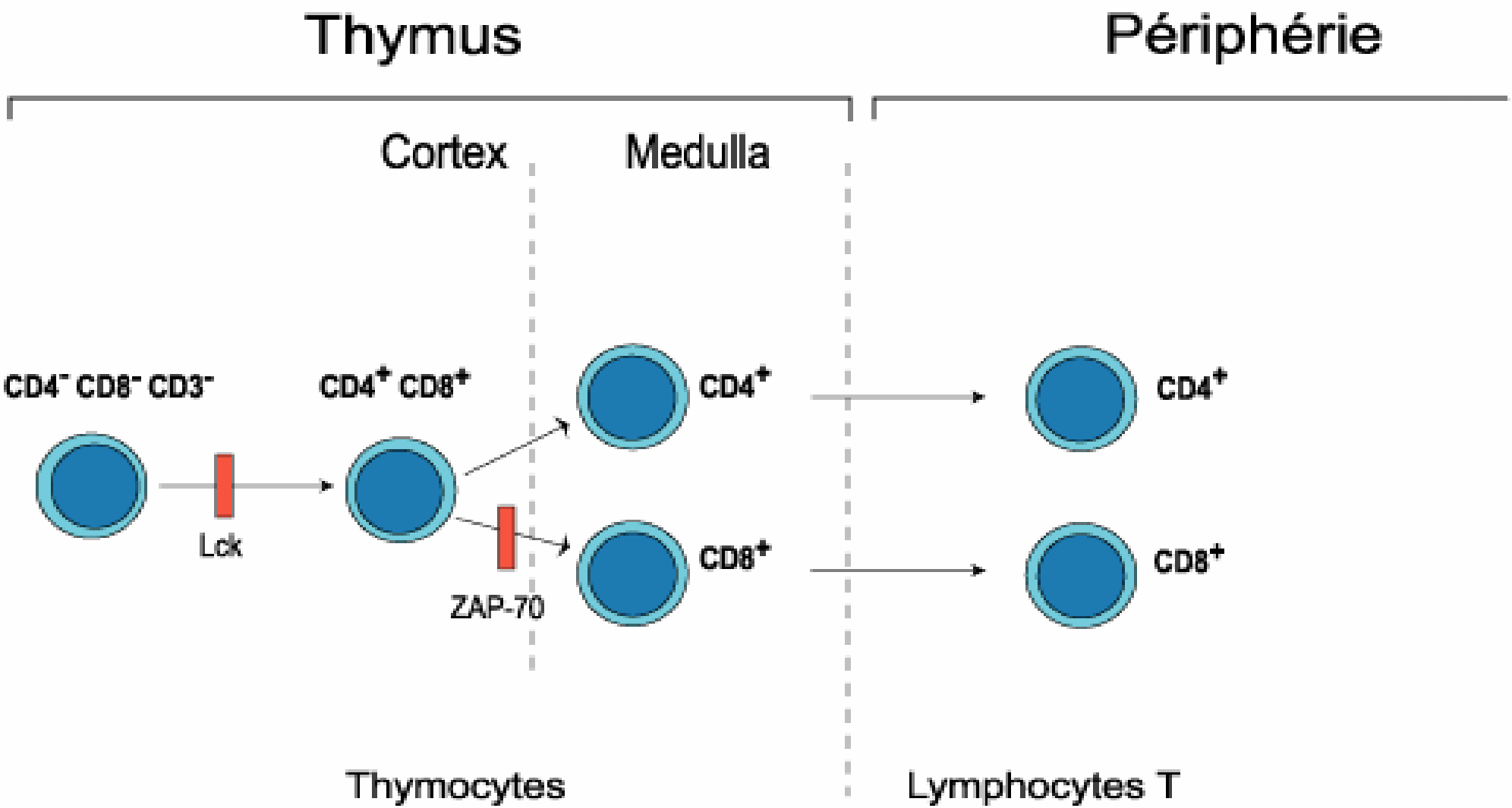
Gène: ZAP70 (2q12)

Déficit: Severe combined immunodeficiency (SCID),
autosomale récessive

Immunodéficience des lymphocytes T et NK

Découverte en 1994 de patients dépourvus de ZAP70

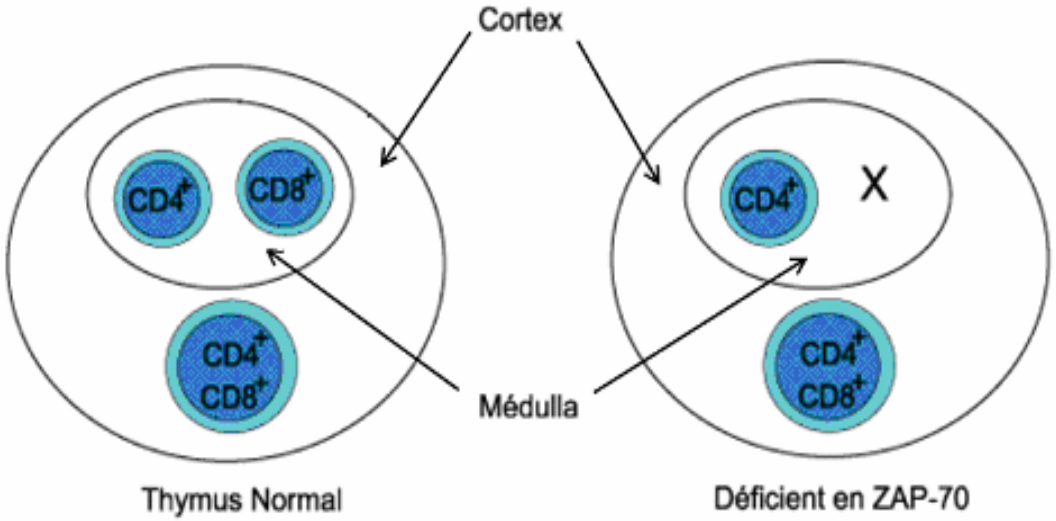

CPA
Cellule Présentatrice d'Antigène
CMHII
peptide
TR
CD4
CD3
CD3
NH2
V2
C2
V2
C2
C2
C2
V1
V1
C1
C1
C2
C2
C2
C2
α
β
γ
ε
δ
ε
ζ
ζ
E⁻
D⁻
K⁺
R⁺
K⁺
D⁻
D⁻
D⁻
D⁻
COOH
COOH
SH3
SH2
SH1
p56Lck
SH2
SH2
SH1
ZAP-70
p59Fyn


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)

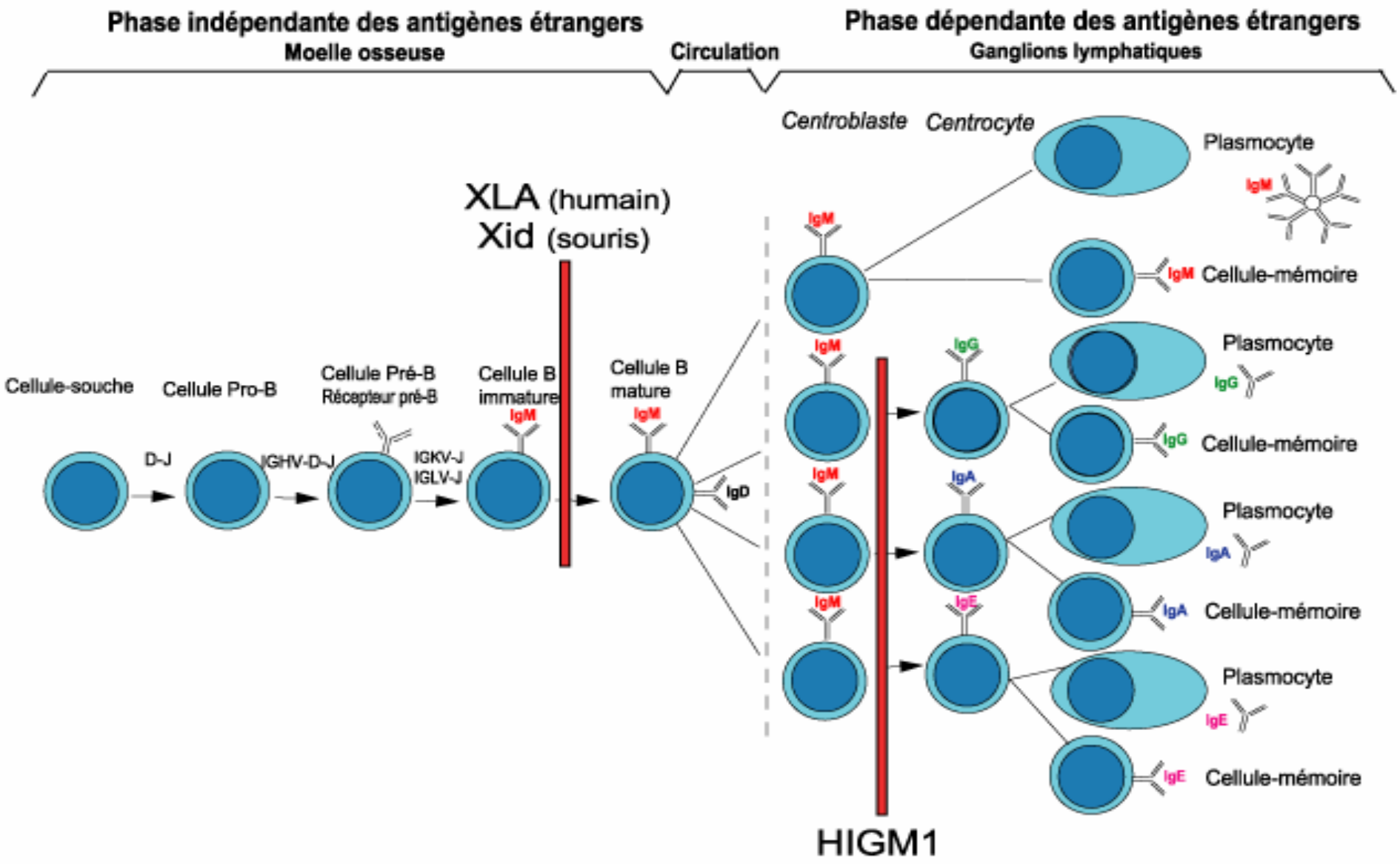
Déficit: XLA

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.

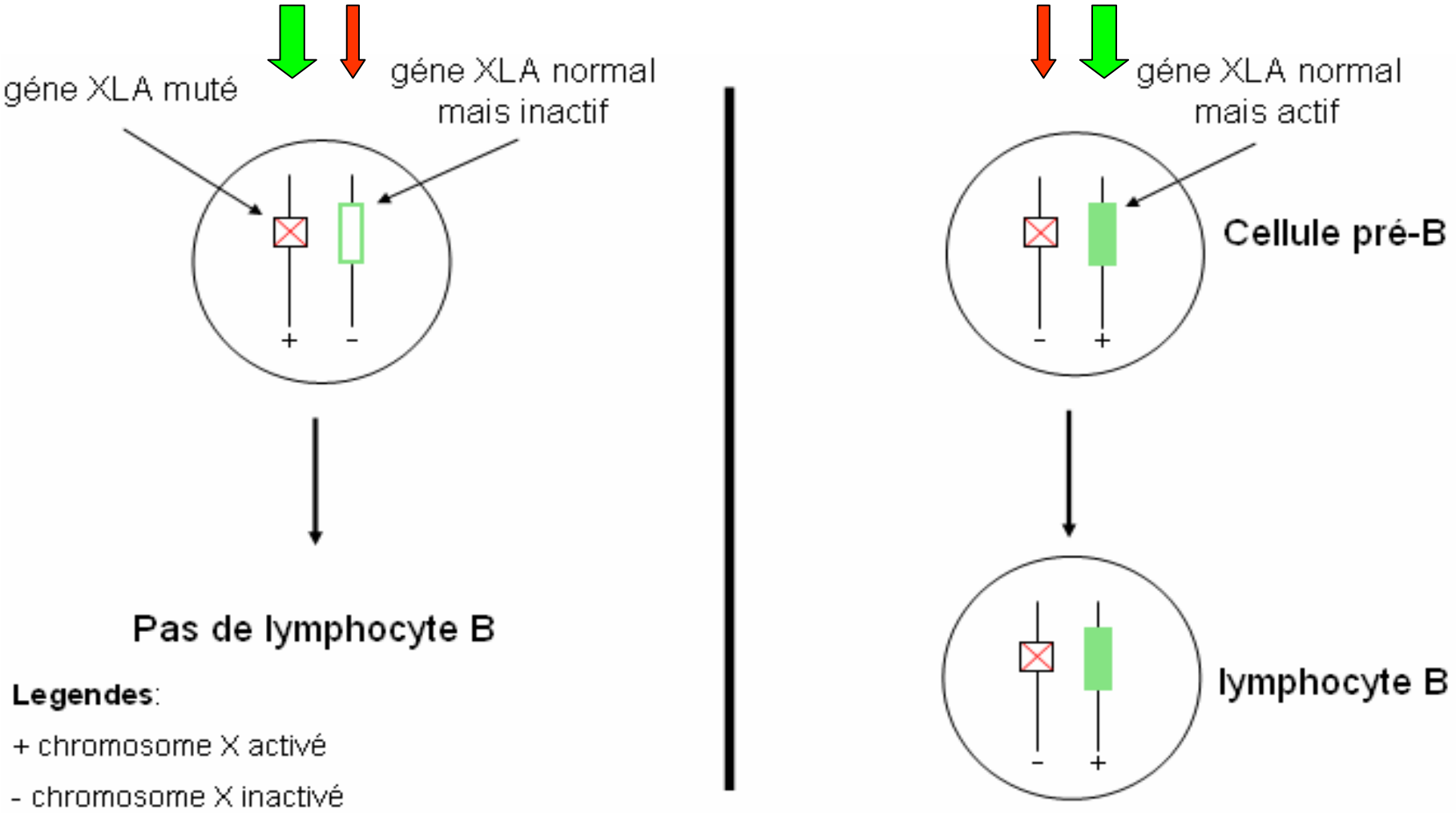

Phase indépendante des antigènes étrangers
Moelle osseuse
Circulation
Phase dépendante des antigènes étrangers
Ganglions lymphatiques
XLA (humain)
Xid (souris)
Cellule-souche
Cellule Pro-B
Cellule Pré-B
Récepteur pré-B
Cellule B
immature
Cellule B
mature
D-J
IGHV-D-J
IGKV-J
IGLV-J
IgM
IgD
Centroblaste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

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)

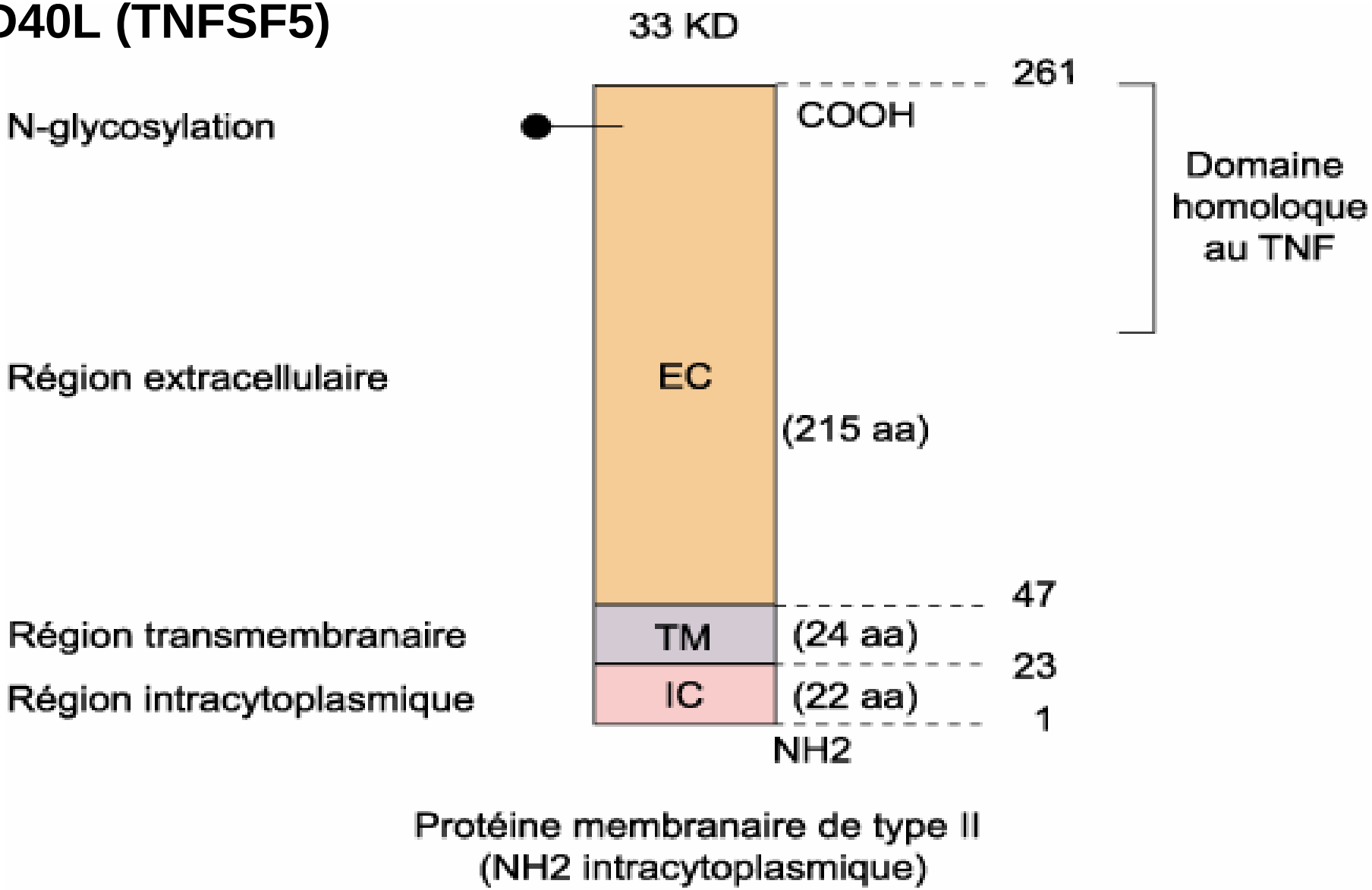
Déficit: HIGM1 (affectent les petits garçons)

1 naissance sur 200.000

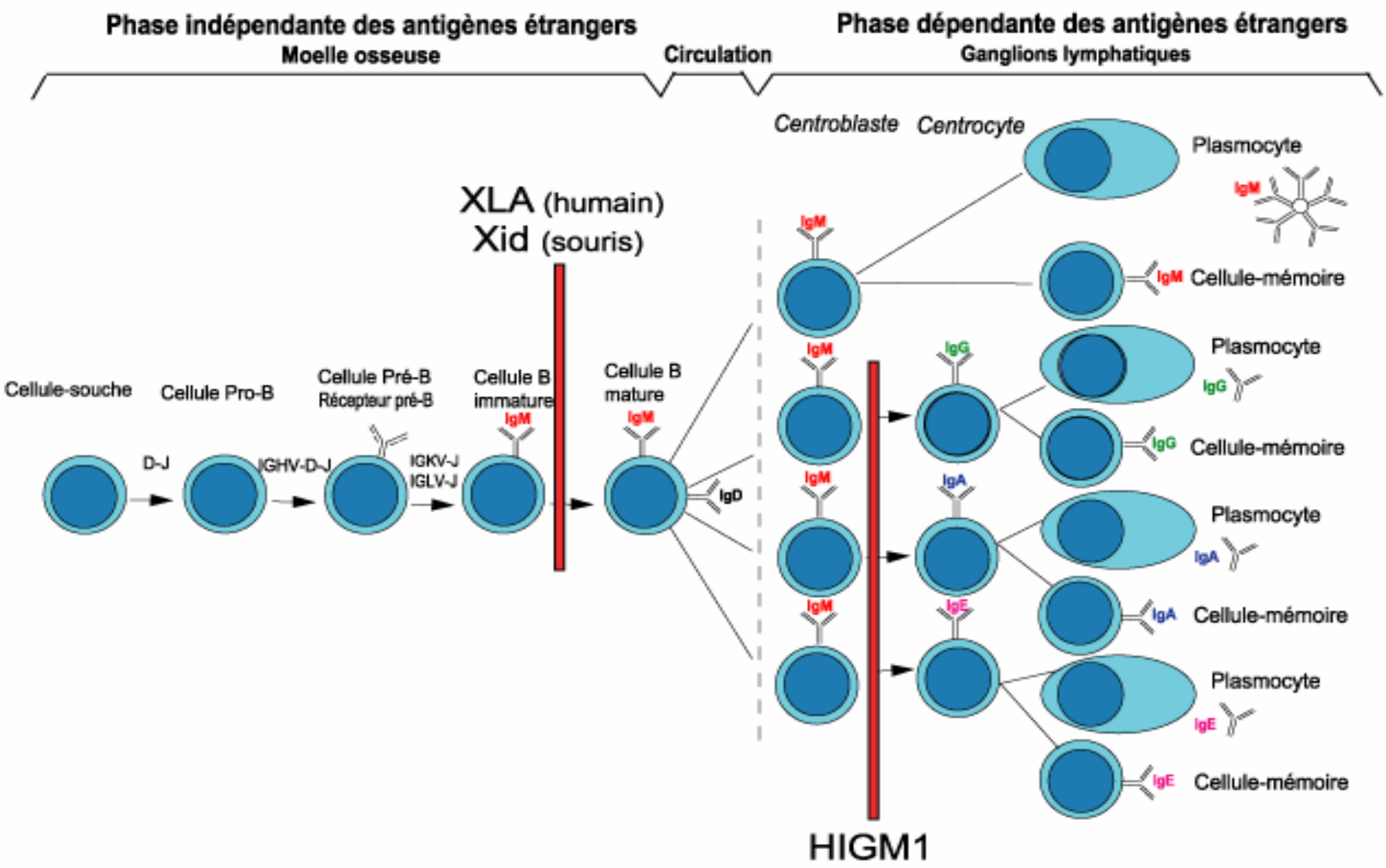
Signes cliniques: infections opportunistes (pneumocystose, cryptosporidiose)

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

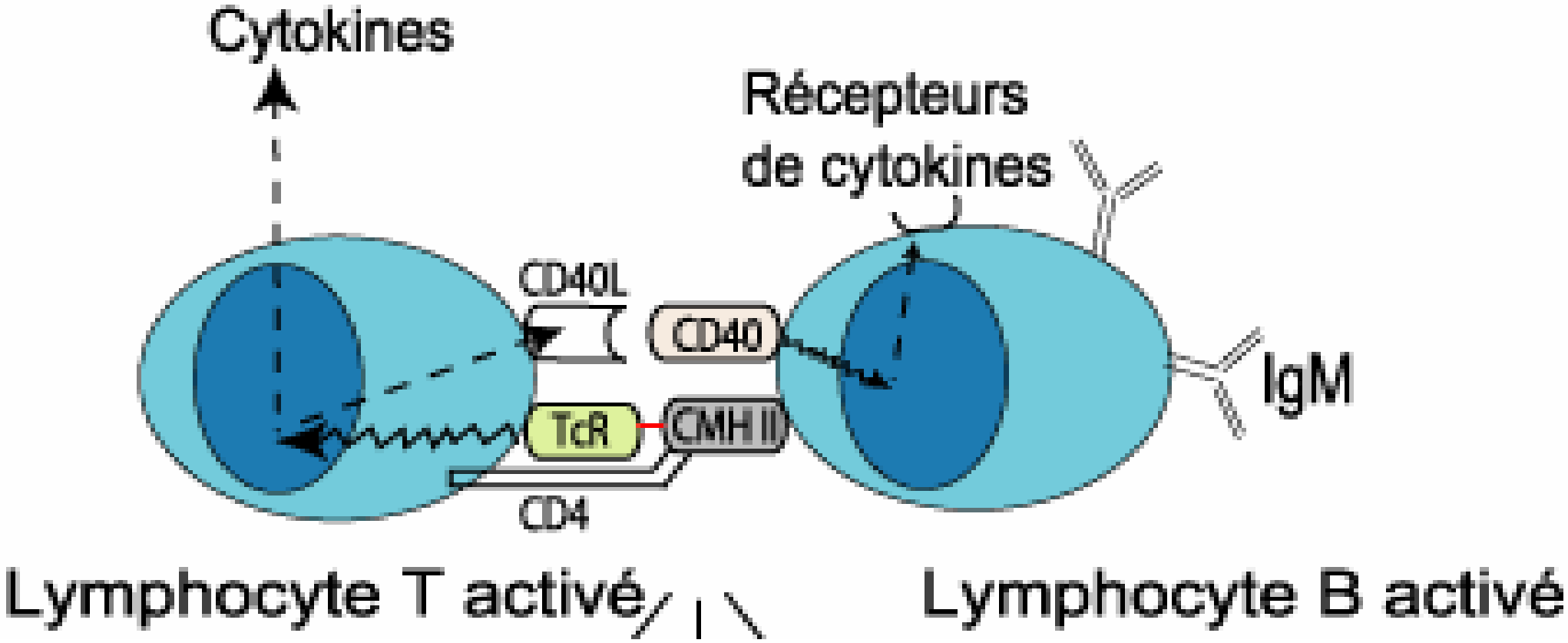
CD40L (TNFSF5)



Protéine membranaire de type II
(NH2 intracytoplasmique)


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

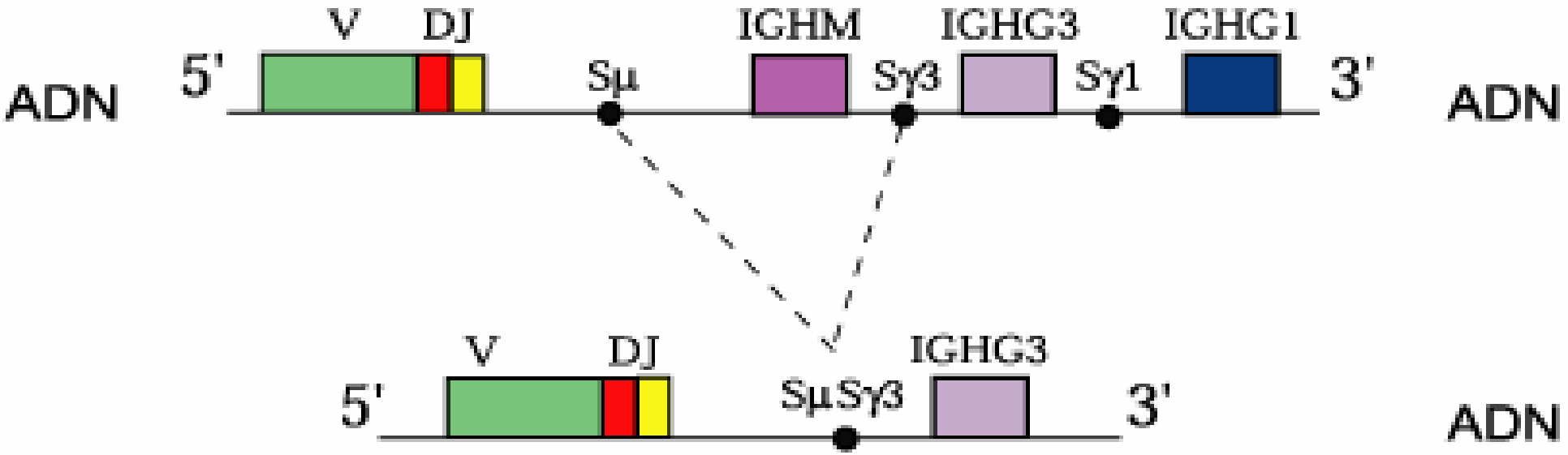
Coopération cellulaire B et T

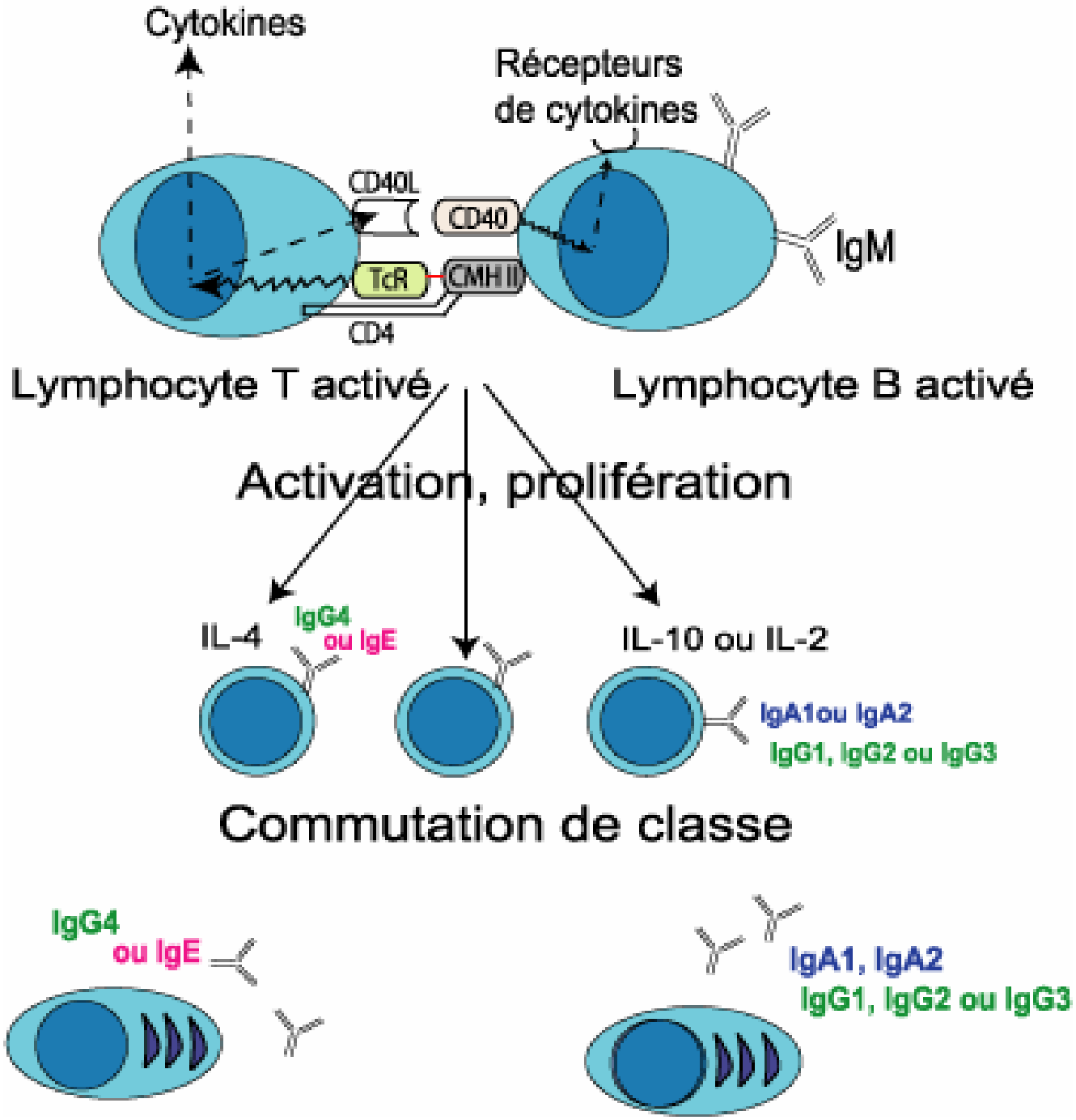


(1) B reconnaît T (MHCII – CD4)
(2) T reconnaît B (TR – peptide/MHCII) et devient **« T activé »**
(3) **« T activé »** synthétise CD40L et des cytokines
(4) B reconnaît **« T activé »** (CD40- CD40L) et devient **« B activé »**
(5) **« B activé »** synthétise des récepteurs de cytokines, **SWITCH**

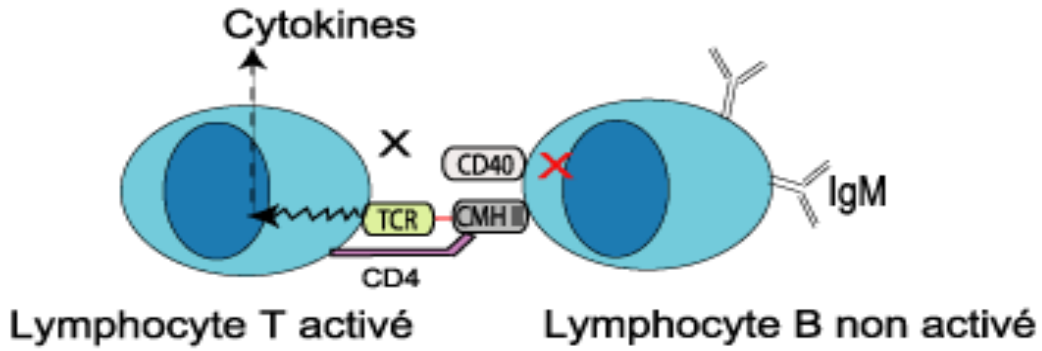
Commutation de classe (Switch) des IG

dans les ganglions lymphatiques (follicules secondaires)

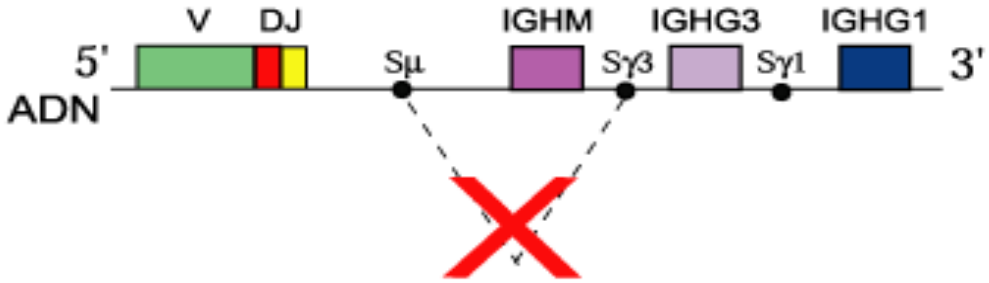



Cytokines
Récepteurs
de cytokines
CD40L
CD40
IgM
TcR
CMH II
CD4
Lymphocyte T activé
Lymphocyte B activé
Activation, prolifération
IL-4
IgG4
ou IgE
IL-10 ou IL-2
IgA1ou IgA2
IgG1, IgG2 ou IgG3
Commutation de classe
IgG4
ou IgE
IgA1, IgA2
IgG1, IgG2 ou IgG3

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

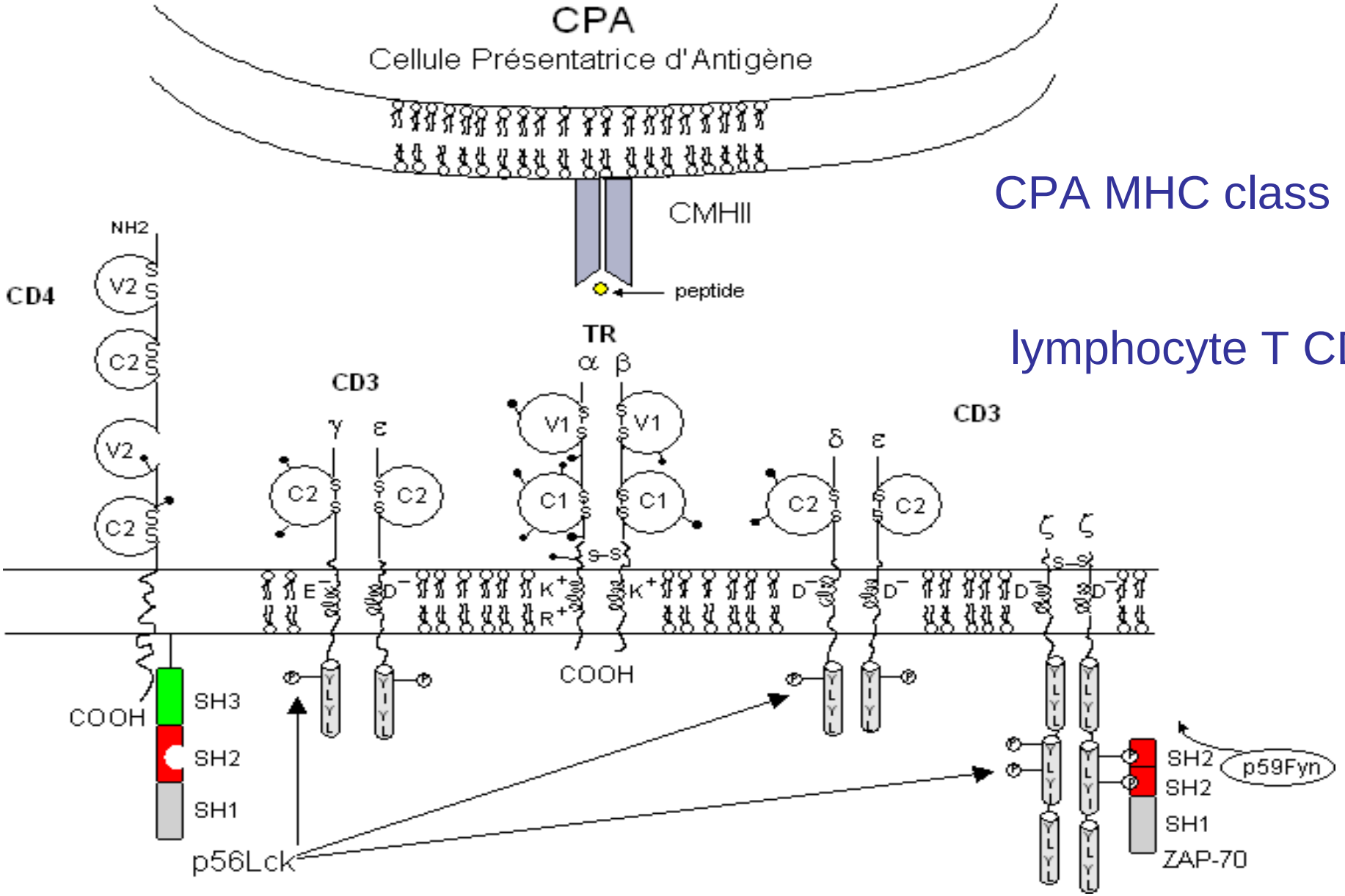


Absence de commutation de classe



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

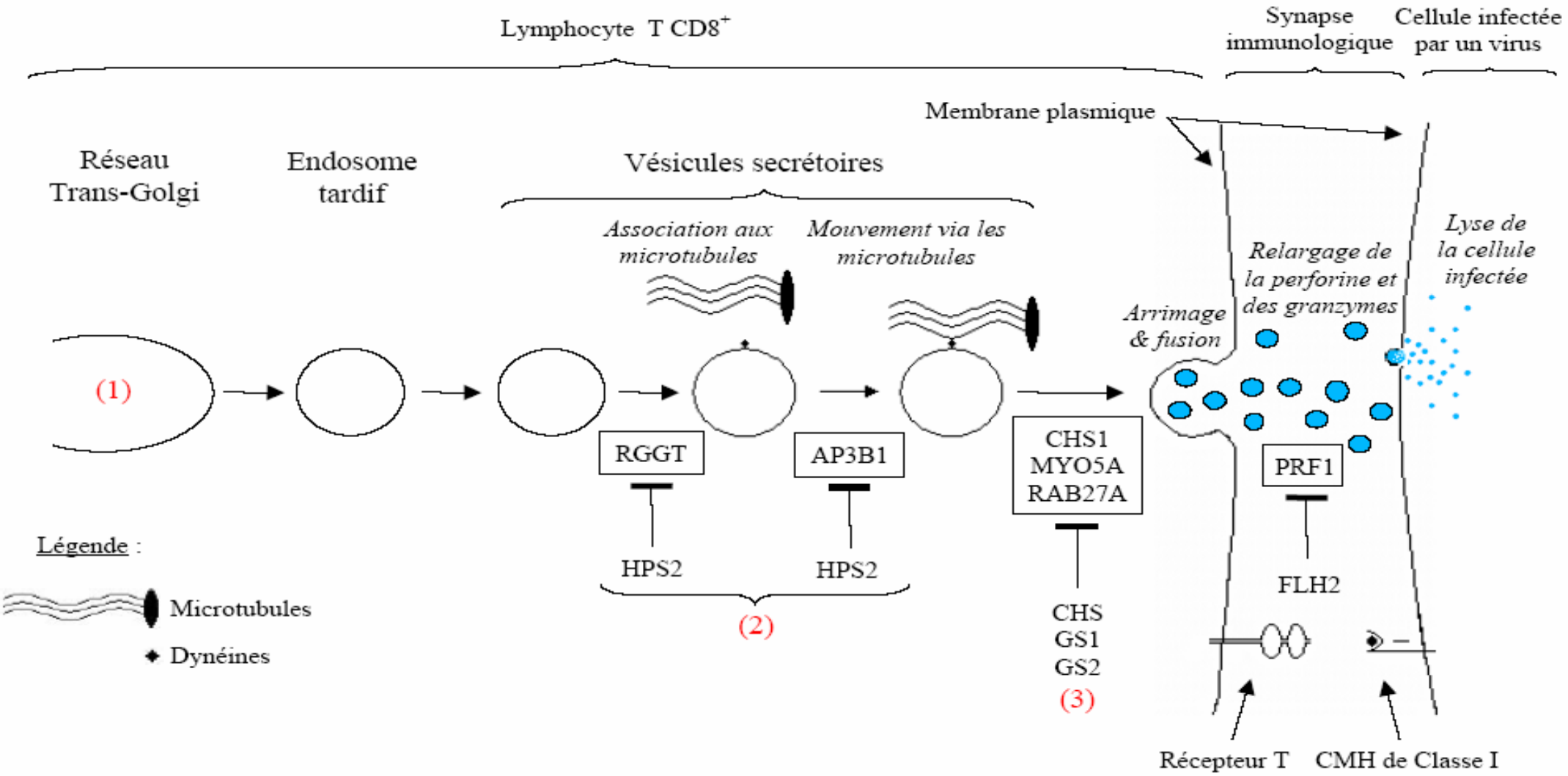
Déficit: maladies autosomales récessives

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- Propriétés 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**