

Module: Immunogénétique



TD 3

Enseignante: MOULAOU KENZA

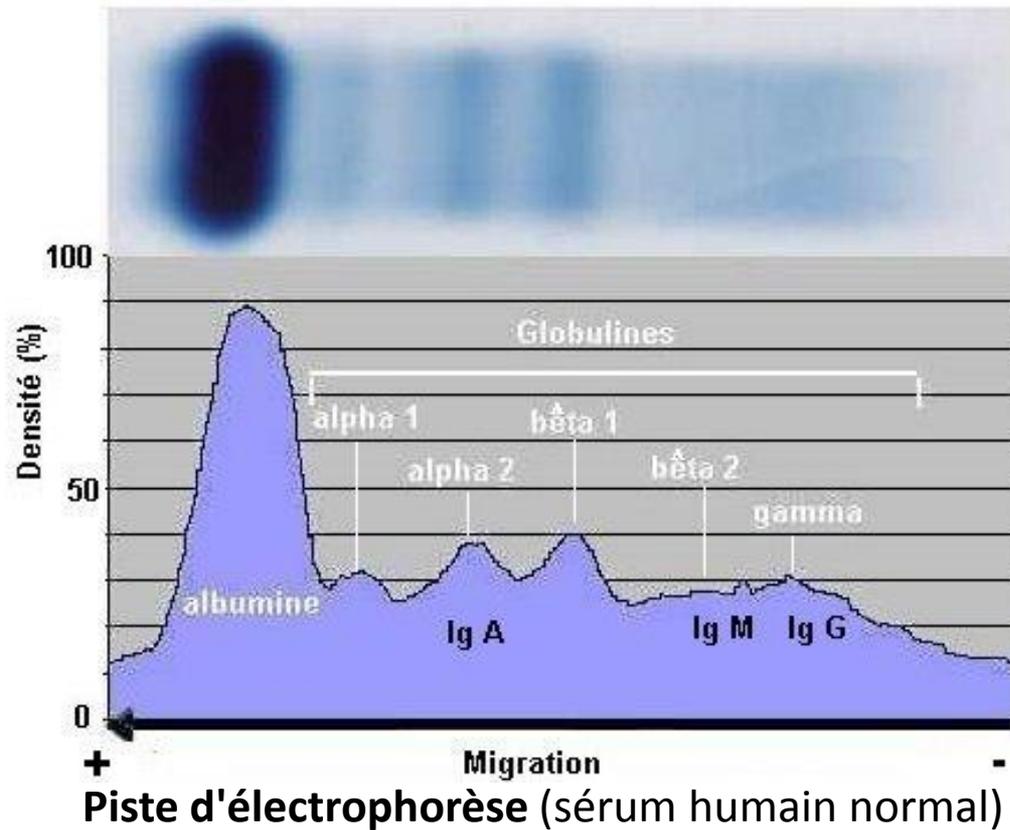
M1 GFA
Année universitaire 2020-2021

Question 1

Un patient est sujet à des infections à répétition. Durant des analyses les chercheurs ont découvert que ce patient présente un profil des protéines plasmatiques avec absence totale de gamma-globulines. Toutefois, les chercheurs ne se sont pas arrêtés à ces analyses, mais ont préconisé des analyses complémentaires.

à votre avis, pourquoi les chercheurs ont préconisé des tests supplémentaires? Développez votre réponse.

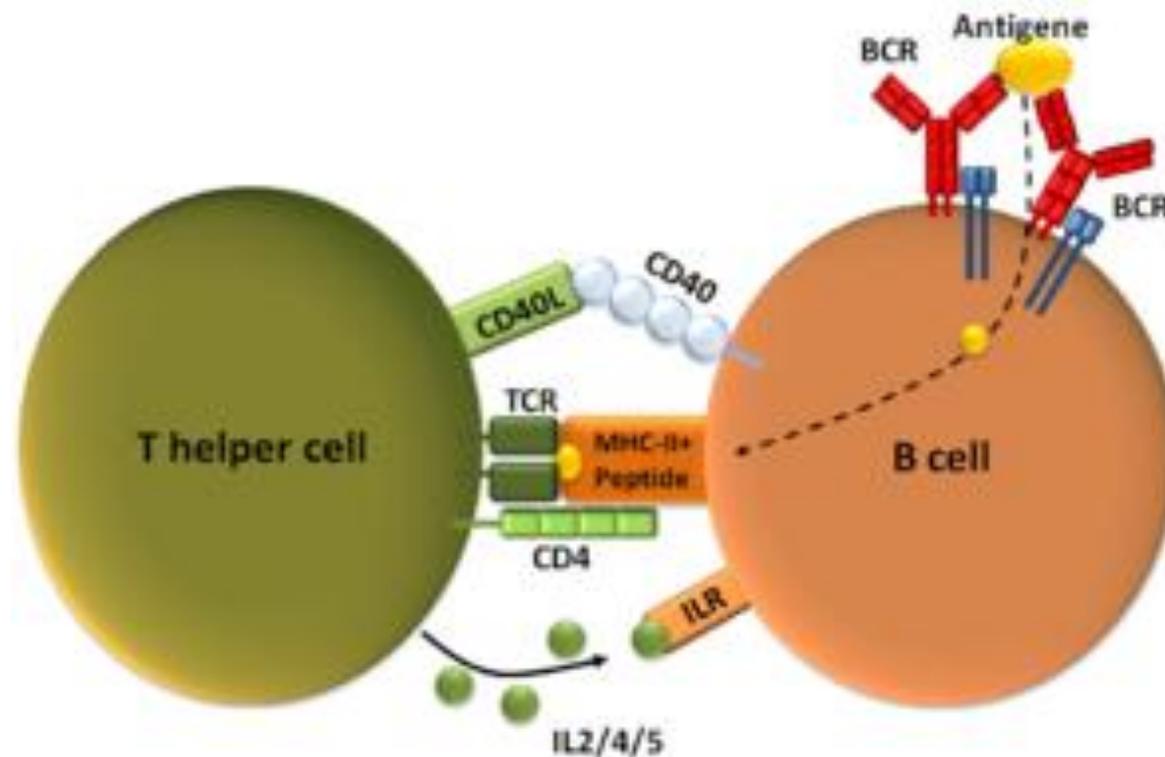
L'absence totale de gammaglobuline peut être interpréter comme étant une **agmmagloblinémie liée à X** ou à une **Hyper IgM**. Même si les deux déficiences sont caractérisées par l'absence de gamma-globuline, mais leurs origines moléculaires sont différentes.



L'agammaglobulinémie liée à l'X est un déficit immunitaire primaire lié à des déficits de l'immunité humorale. Elle est due à des mutations d'un gène du chromosome X qui code pour la Bruton tyrosine kinase (BTK). La protéine BTK est essentielle au développement et à la maturation des lymphocytes B; sans elle, la maturation s'arrête avant que n'apparaissent les cellules B non matures et il n'y a donc aucun Ac.

Les patients atteints du Syndrome d'Hyper-IgM (HIGM) sont incapables de passer de la production d'anticorps de type IgM à celle d'anticorps de types IgG, IgA ou IgE. Par conséquent, les personnes souffrant de ce déficit immunitaire primaire présentent des niveaux réduits d'IgG et d'IgA sériques, et des niveaux normaux ou élevés d'IgM. Les lymphocytes B peuvent produire des anticorps IgM seuls, mais ils ont besoin de l'aide interactive des lymphocytes T pour passer de la production d'anticorps IgM à celle d'IgG, d'IgA et d'IgE. Le Syndrome d'Hyper-IgM est le résultat de diverses anomalies génétiques qui affectent cette interaction entre les lymphocytes T et les lymphocytes B.

La commutation isotypique (ou commutation de classe, ou "class switching") est un processus qui, lors de la maturation d'un lymphocyte B, permet de changer l'isotype (classe) des immunoglobulines produites. C'est un changement de la chaîne lourde des anticorps. Cela permet à la réponse humorale d'être plus efficace et de s'adapter au type de pathogène.



La forme la plus courante du Syndrome d'Hyper-IgM est le résultat d'une anomalie ou d'un déficit d'une protéine trouvée à la surface des lymphocytes T activés. La protéine en question est appelée "ligand CD40" car elle se lie à une protéine sur des lymphocytes B, appelée CD40. Le ligand CD40 est produit par un gène sur le chromosome X. Par conséquent, cette immunodéficience primaire est héritée en tant que caractère récessif lié à l'X. En raison de ce déficit en ligand CD40, les lymphocytes T des patients affectés sont incapables d'ordonner aux lymphocytes B de passer de la production d'immunoglobulines IgM à celle d'IgG, d'IgA et d'IgE.

Deux autres gènes (AID et NEMO) ont été identifiés comme étant nécessaires pour permettre aux lymphocytes B de faire passer leur production d'anticorps d'IgM à celle d'IgG, d'IgA ou d'IgE.

L'absence de gammaglobuline peut être aussi due à la génération de cellules B anergiques ou ignorantes. C'est à dire un dysfonctionnement du réarrangement génique générant des récepteurs B auto-réactifs.

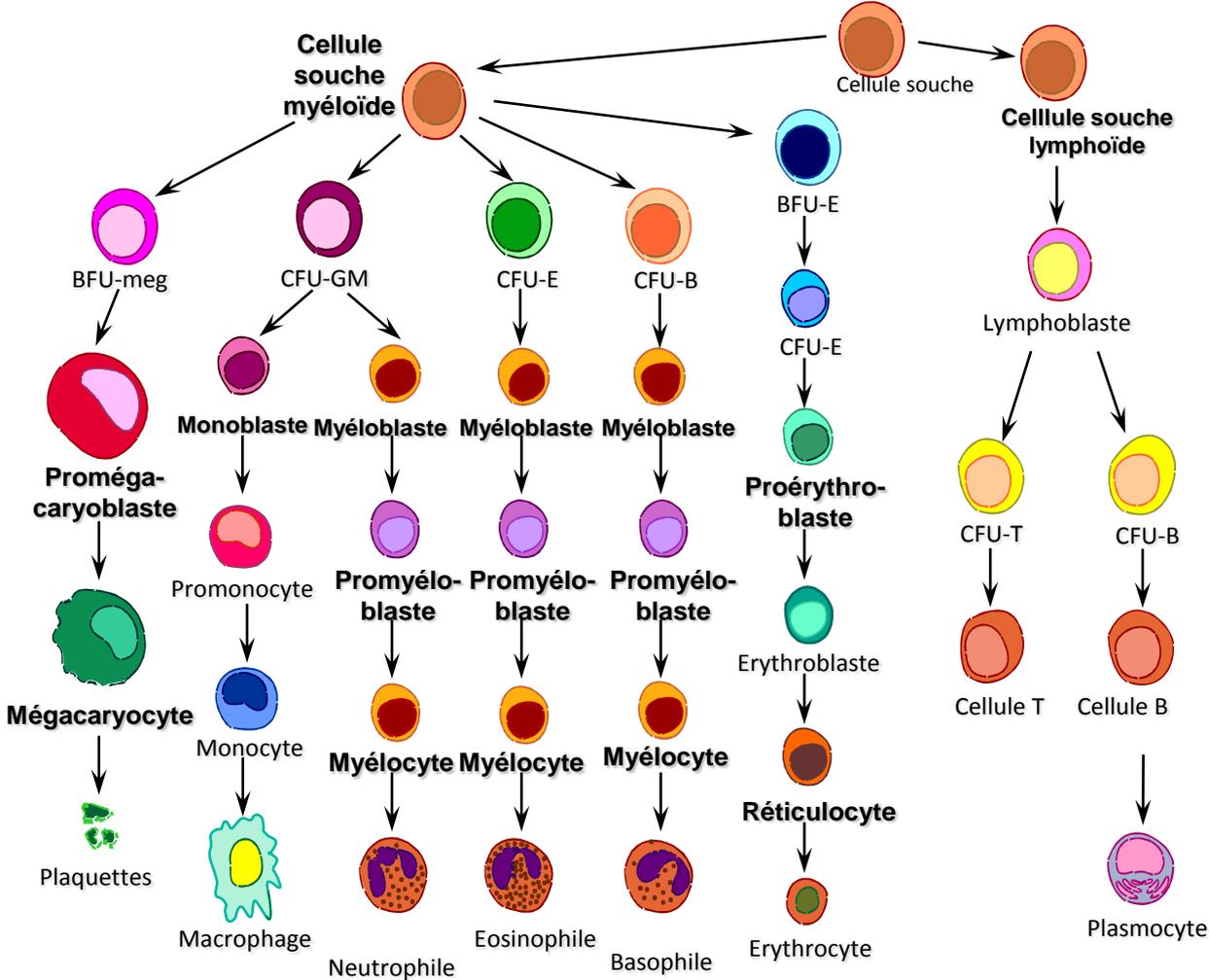
La connaissance du dysfonctionnement moléculaire à l'origine du phénomène, permet la mise en place de la stratégie thérapeutique adéquate.

Question 2

Lors d'une expérimentation, les chercheurs ont procédé à une ponction de moelle osseuse. La ponction récupérée fut répartie en plusieurs lots :

La ponction de la moelle osseuse est formée de cellules souches hématopoïétiques, de progéniteurs, mais aussi de l'ensemble des cellules constituant la niche (cellules stromales, adipocytes...). Ainsi, lors de la mise en culture de cette ponction avec les différentes chimiokines et interleukines, ont aura :

HEMATOPOIESE



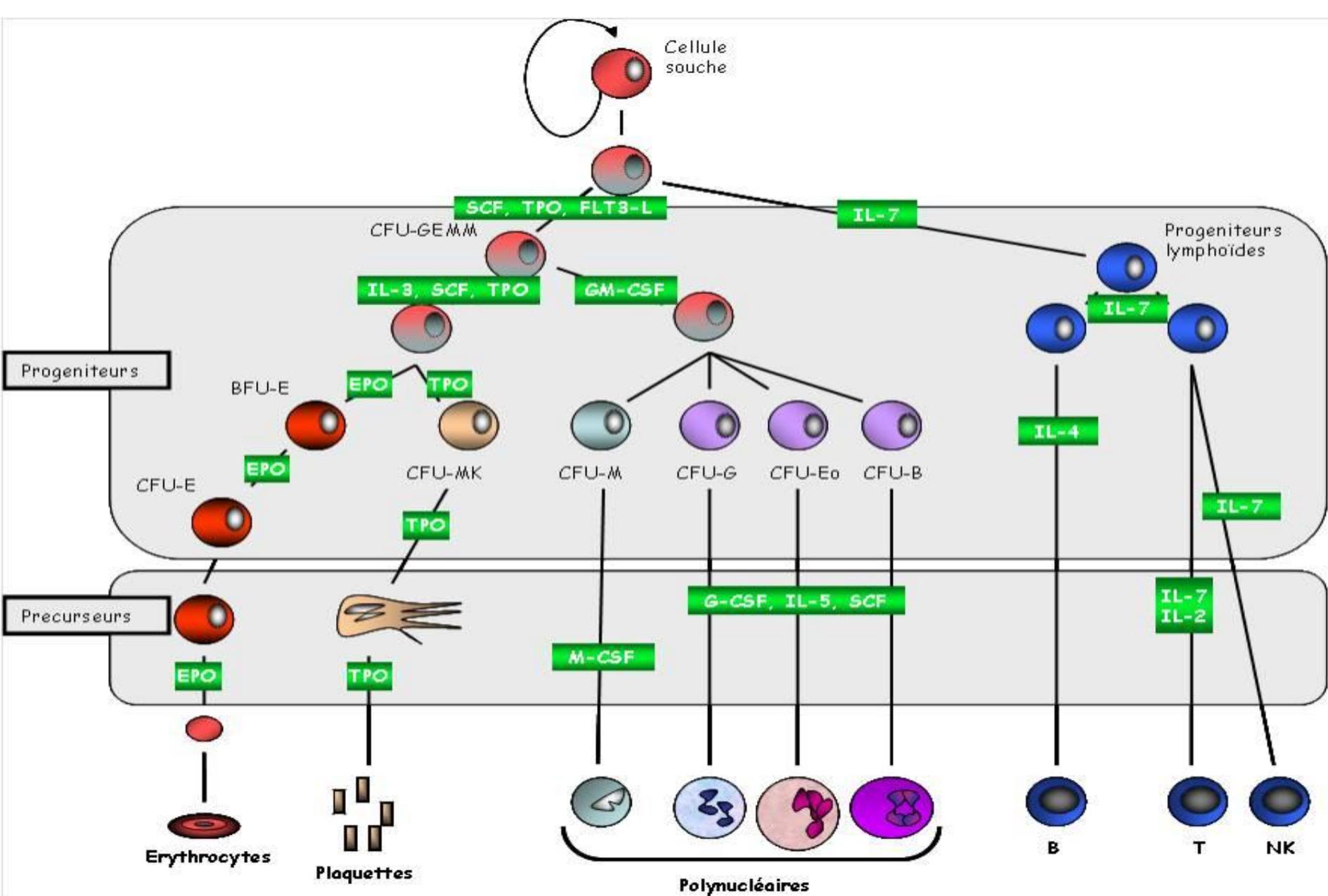
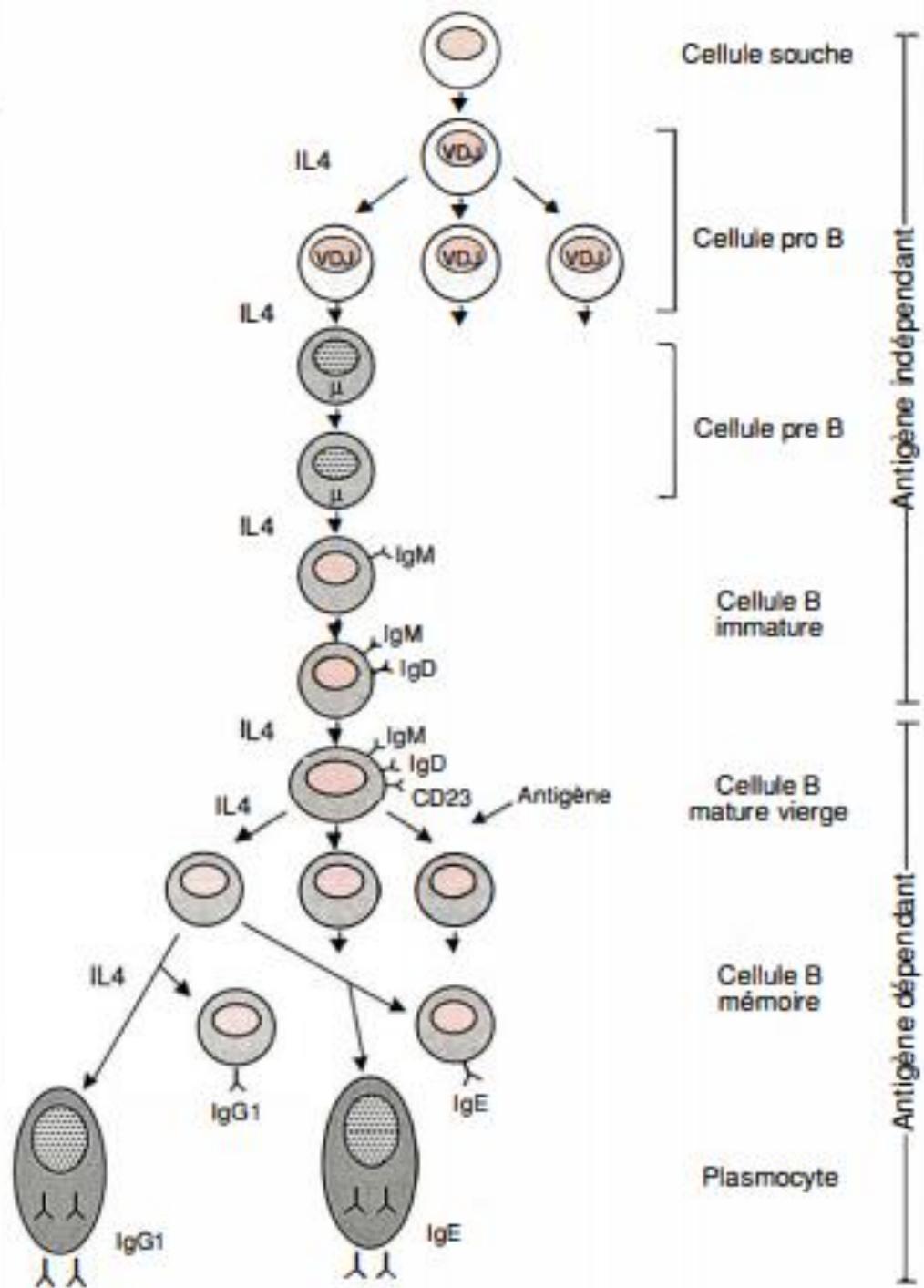


Figure : Principales cytokines régulant la différenciation hématopoïétique



Lot 1 : Dans ce premier lot, les cellules majoritaires récupérées sont des **cellules Pro-B du stade précoce**. En effet, la présence de **CXCL-12** de **SCF** et d'**IL-7** va permettre la croissance et la différenciation des cellules souches hématopoïétiques dans la lignée B, mais l'absence d'**IL-2**, empêche la poursuite du processus de maturation. Il est important aussi de signaler que si l'observation des cellules ne se fait pas de façon rapide, aucune cellule ne restera en vie. Car l'absence d'**IL-2** va précipiter la mort cellulaire.

Lot 2 : Dans ce lot, les cellules majoritaires récupérées sont des **cellules Pro-B du stade précoce**. La présence d'**IL-4** et de **CD40L** n'influence pas la différenciation cellulaire à ce niveau, car les cellules ne sont pas encore des B-matures

Lot 3 : Dans ce lot, plusieurs types cellulaires seront récupérés, notamment les **différentes sous-populations issues du processus de la maturation B**. La présence de l'IL-2 permet la prolifération des cellules pro-B et l'expression du BCR par les cellules B mature. Malgré la présence du CD40L et d'autres interleukines comme l'IL-5, les cellules ne peuvent produire que des IgM. La commutation de classe n'est pas possible car les cellules n'ont pas de peptides permettant le déclenchement de la signalisation via le BCR.

Lot 4 : Les molécules de la famille B7, l'IL-4 et CD40L n'ont aucun impact sur la des cellules B. Ainsi, à ce stade, les cellules majoritaires récupérées sont des cellules Pro-B du stade précoce.

Lot 5 : Les molécules de la famille B7, l'IL-5 et CD40L et TGF-B n'ont aucun impact sur la des cellules B. Ainsi, à ce stade, les cellules majoritaires récupérées sont des cellules Pro-B du stade précoce.

Lot 6 : Dans ce lot, en plus des différentes sous-populations issues du processus de la maturation B. On observe la présence de cellules B matures plasmocytaires dont la majorité sont des plasmocytes producteurs d'IgE, sous l'action de l'IL-4. Des plasmocytes sécréteurs d'IgG1 sont aussi présents et cela grâce à l'action de l'IL-4.

Lot 7 : Dans ce lot, les cellules majoritaire produites sont des cellules B matures, productrices d'IgM et n'ayant pas subies de commutation de classe.

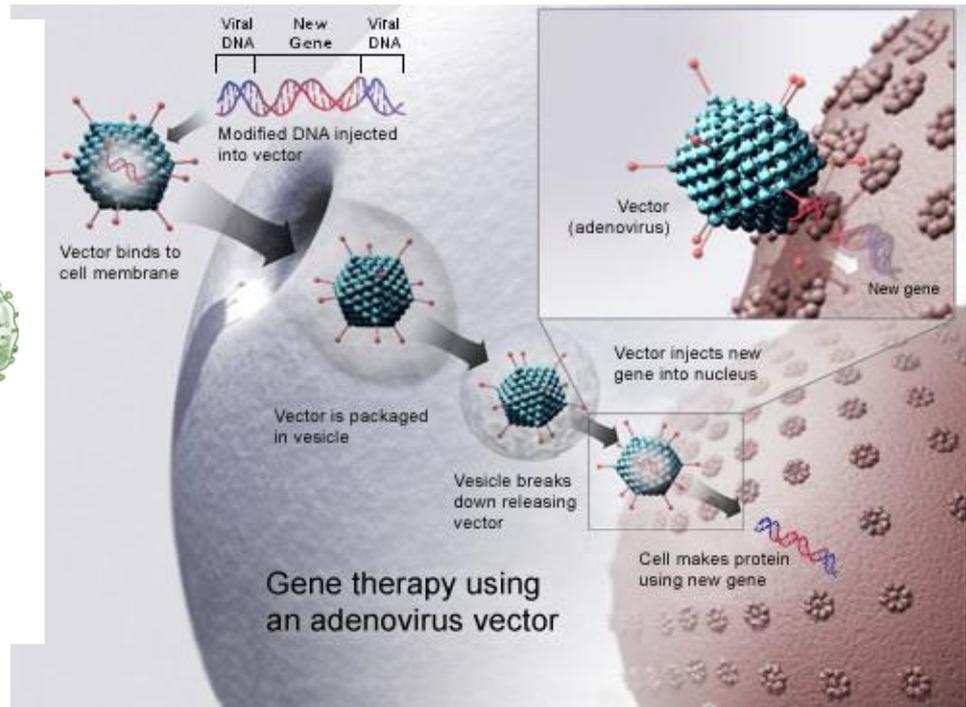
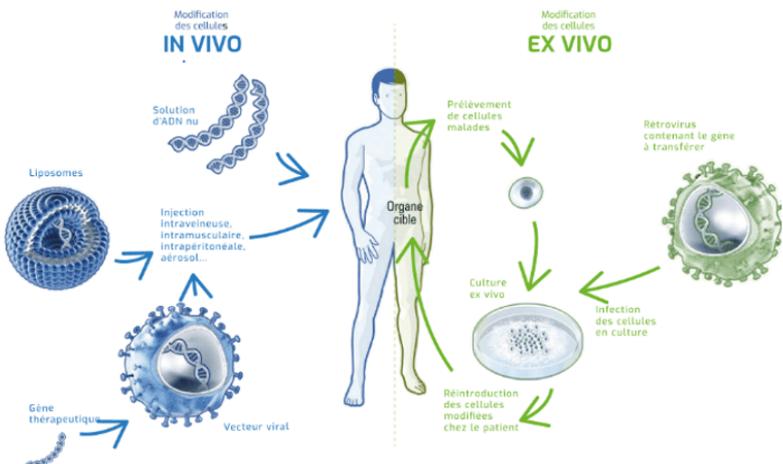
Lot 8 : En plus de cellules de la lignées B, il y'aura le développement des cellules de la lignée myéloïdes et plus particulièrement les progéniteurs myéloïde commun et cela sous l'action de la TPO. les cellules de la lignée B majoritaire, sont les cellules B matures sécrétrices d'IgM.

Question 4

Est-il possible de traiter les maladies auto-immunes par des stratégies de thérapies géniques ? développez votre réponse

La thérapie génique ou génothérapie est une stratégie thérapeutique qui consiste à faire pénétrer des gènes dans les cellules ou les tissus d'un individu pour traiter une maladie. La thérapie génique vise à remplacer ou compléter un allèle mutant défectueux par un allèle fonctionnel ou à surexprimer une protéine dont l'activité aurait un impact thérapeutique

LES DEUX VOIES DE LA THÉRAPIE GÉNIQUE



Réponse 4

Le traitement des maladies auto-immunes par des stratégies de thérapies génique est possible uniquement dans le cas où cette maladie est monogénique. Toutefois, de nombreuses maladies auto-immunes sont multigéniques. De plus, le développement d'une maladie auto-immune est le résultats d'une défaillance dans les différents niveaux d'auto-tolérance. Ainsi si une maladie auto-immune est déclenchée, cela est souvent synonyme aussi d'un état inflammatoire chronique. De ce fait, une thérapie génique même pour une maladie auto-immune monogénique, ne pourra pas faire arrêter la réaction auto-immunes car des lymphocytes T et B mémoires existent déjà pour les antigènes du soi.

Question 5

La détection d'auto-anticorps est elle synonyme de maladie auto-immune chez un sujet ? Développez votre réponse en indiquant la meilleure stratégie thérapeutique à mettre en place chez les patients développant des maladies auto-immunes.

Réponse 5

La détection d'auto-anticorps signifie le développement d'une réponse immunitaire contre des auto-antigènes. La production d'auto-anticorps signifie que des lymphocytes B auto-réactifs sont circulants et activés par l'augmentation de la concentration des antigènes du soi. Cette production d'auto-anticorps nécessite aussi l'interaction entre les lymphocytes T et lymphocytes B, ceci ne peut être réalisé que si les lymphocytes Treg sont en nombre insuffisant. Ainsi la présence d'auto-anticorps est synonyme de maladie auto-immune, car de nombreux niveaux de tolérance sont déficients.

Les lymphocytes T régulateurs (Treg) ont un rôle fondamental dans le maintien de la tolérance immunitaire. Des déficits qualitatifs ou quantitatifs de ces cellules ont été mis en évidence dans les maladies auto-immunes. La thérapie cellulaire par administration de Treg pourrait avoir un effet à long terme. Elle semble donc être une approche séduisante et innovante, ce d'autant que les traitements usuels des maladies auto-immunes sont souvent non curatifs, et doivent être administrés de façon répétée.

Question 6

Quelles sont les différentes manifestations immunologiques associées au dysfonctionnement de la voie des STATs ? Développez votre réponse

Réponse 6

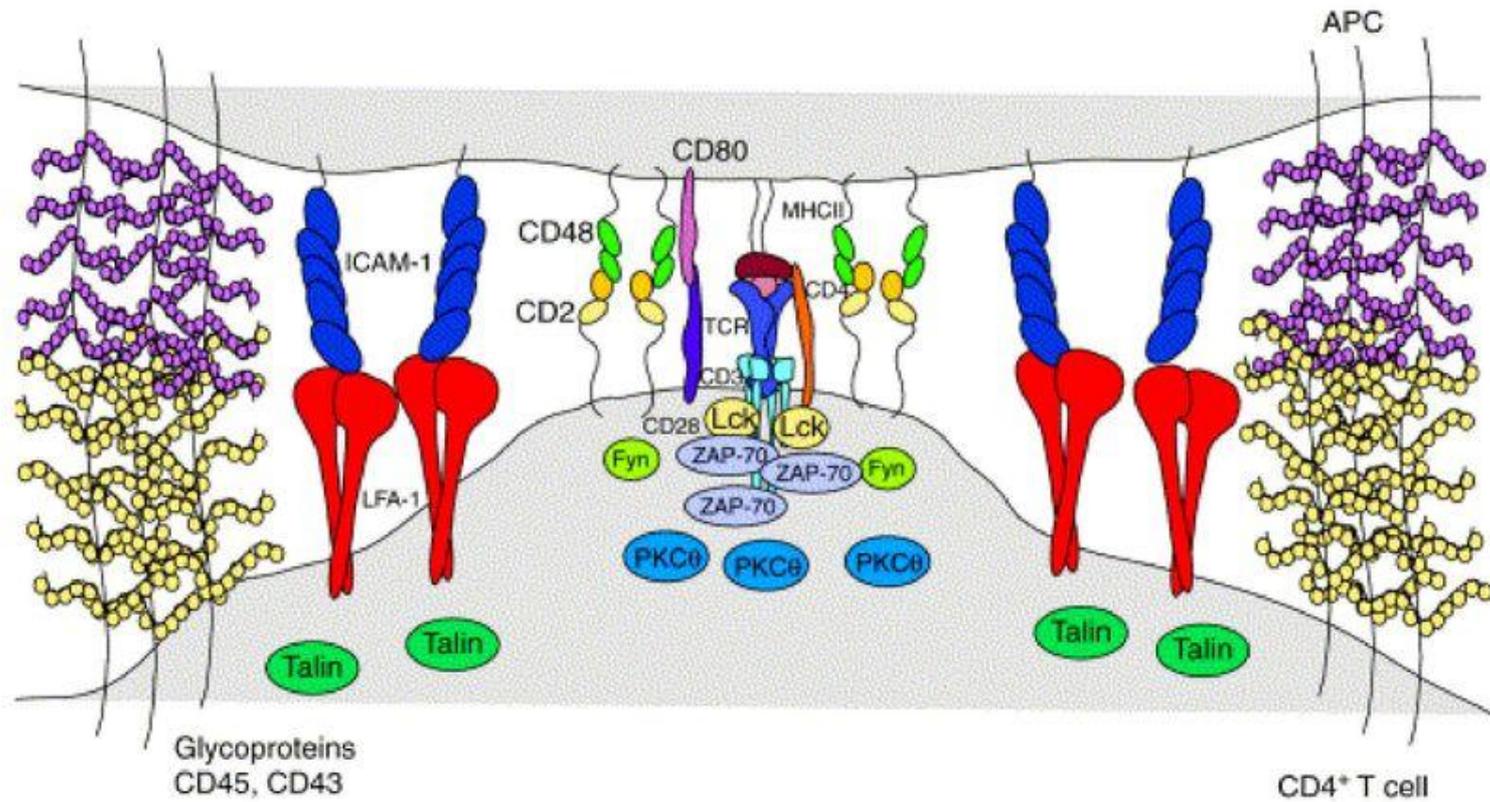
Les voies des STATs sont impliquées de façon importante dans la production d'INF, mais aussi dans les voies de production d'interleukines, notamment d'IL-2. Dans le cas où le déficit consiste en une baisse de la signalisation via les STATs, cela va engendrer une baisse de l'activité du système immunitaire ce qui aura comme conséquence, des infections à répétition, mais aussi l'augmentation de la possibilité de développement de tumeurs.

Dans le cas d'une augmentation de l'intensité de la signalisation via les STATs, cela engendre une sur-activation des cellules immunitaires notamment lymphocytes T, B et cellules dendritiques, ceci aura comme résultat, un état inflammatoire au niveau l'organisme. état inflammatoire qui pourra être à l'origine du déclenchement de réponses auto-immunes.

Question 3

Un déficit dans la formation de la *p-smac* est-il suffisant pour développer une maladie auto-immune ? Développez votre réponse

c : central ; p : peripheral ; d : distal



d-SMAC

p-SMAC

c-SMAC

p-SMAC

d-SMAC

Réponse 3

p-smac correspond aux molécules périphériques de la synapse immunologique. Elle est constituée notamment des molécules d'adhérences, comme ICAM , LFA-1 ou DC-SIGN.

Un déficit dans la formation des *p-smac* peut-être de deux types;

Soit une diminution de la formation de la *p-smac* et dans ce cas, la stimulation des cellules lymphocytaires T ne pourra pas être réalisée complètement, engendrant ainsi la formation de cellules lymphocytaires T ignorantes.

Au niveau périphérique un déficit de la formation de la *p-smac* induit le non établissement d'une reconnaissance complète de la cellule cible par les lymphocytes T et donc une absence de réponse immunitaire.

Dans le cas où le déficit de la formation de la *p-smac* est plutôt la formation d'une synapse avec une forte interaction cela engendre une réponse via le TCR forte et continue, ce qui conduit à la formation de cellules T autoréactives au niveau central. Dans ce cas, les sujets peuvent développer des réactions auto-immunes. Pour le développement d'une maladie auto-immune, le seul déficit en *p-samc* ne suffit pas, car il est nécessaire d'avoir d'autres dysfonctionnements notamment au niveau périphérique et de la tolérisation.