

Module d'Immunogénétique

Master-I Génétique Fondamentale et Appliquée

Chapitre IV

A.Ghidouche

Chapitre IV : Mécanismes moléculaires de l'auto-immunité

Introduction

- Réponse immunitaire induite suite à la reconnaissance d'antigènes du soi par les cellules du système immunitaire
- Représente le résultat de l'échec des mécanismes d'auto-tolérance
- Certains facteurs génétiques et environnementaux prédisposent ou déclenchent l'auto-immunité
- Décrite au début du 20ème siècle (P. Ehrlich)
- Nombre cumulé : ~5% population excepté Polyarthrite & thyroïdite

Chapitre IV : Mécanismes moléculaires de l'auto-immunité

Tolérance du soi

Discrimination du Soi et du non-Soi

```
graph TD; A[Discrimination du Soi et du non-Soi] --> B[Tolérance Centrale]; A --> C[Tolérisation]; A --> D[Tolérance Périphérique];
```

Tolérance Centrale

- *Mort des cellules lymphocytaires activés par les antigènes du soi lors du développement (Moelle & thymus)*

Tolérisation

- *La présentation abondante et continue d'un Ag*

Tolérance Périphérique

- *Interactions système immunitaire inné & adaptatif via les molécules de co-stimulation*

Chapitre IV : Mécanismes moléculaires de l'auto-immunité

Niveaux d'auto-tolérance

Layers of self-tolerance		
Type of tolerance	Mechanism	Site of action
Central tolerance	Deletion Editing	Thymus Bone marrow
Antigen segregation	Physical barrier to self-antigen access to lymphoid system	Peripheral organs (e.g. thyroid, pancreas)
Peripheral anergy	Cellular inactivation by weak signaling without co-stimulus	Secondary lymphoid tissue
Regulatory cells	Suppression by cytokines, intercellular signals	Secondary lymphoid tissue and sites of inflammation
Cytokine deviation	Differentiation to T _H 2 cells, limiting inflammatory cytokine secretion	Secondary lymphoid tissue and sites of inflammation
Clonal deletion	Apoptosis post-activation	Secondary lymphoid tissue and sites of inflammation

- Succession de points de contrôle
- Eviter l'affaiblissement de la RI
- Activation des Lymphocytes auto-réactifs ≠ Maladie auto-immune

Chapitre IV : Mécanismes moléculaires de l'auto-immunité

Niveaux d'auto-tolérance : Tolérance Centrale

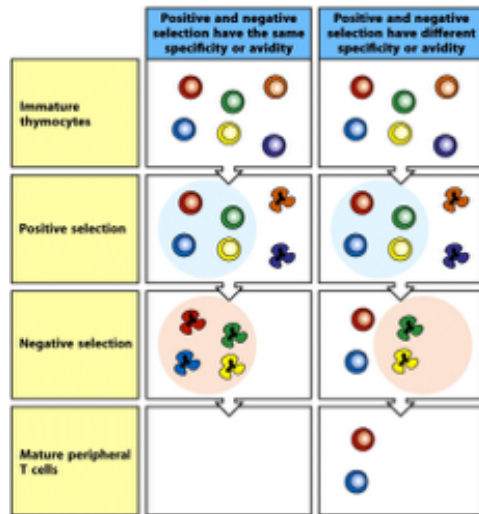


Figure 7-38 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

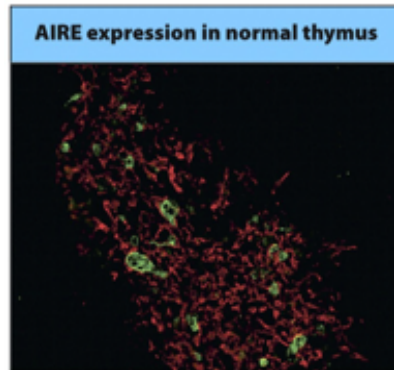
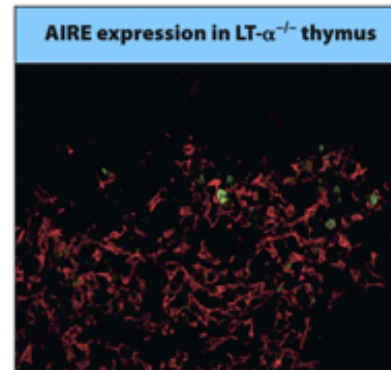
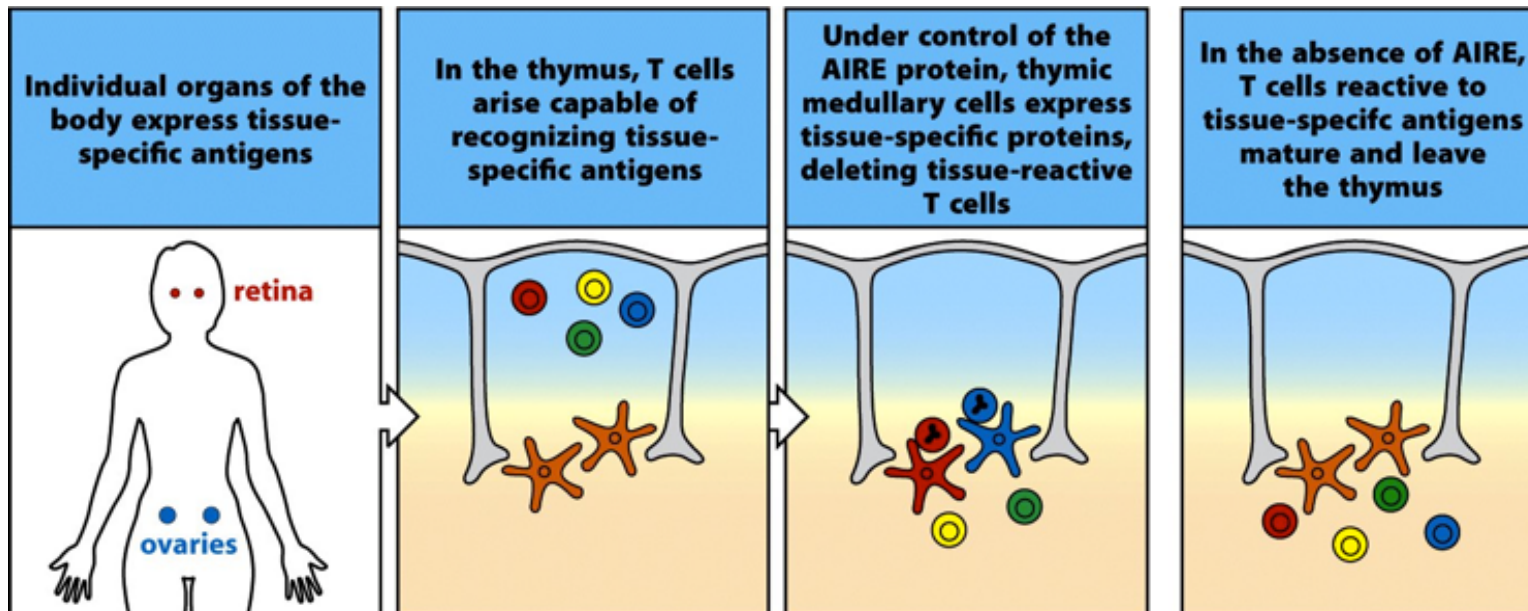


Figure 7-34 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

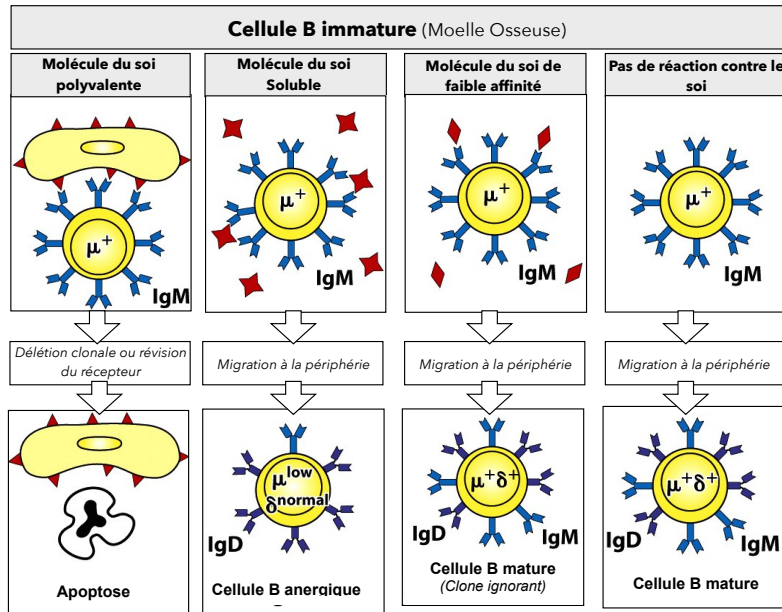


- *AIRE* : AutoImmune REgulator, induit par lymphotoxine α
- Expression de Prots propres aux tissus dans la stroma médullaire thymique
- *AIRE* Défectueux : «APECED» *APS-1* : Autoimmune Polyglandular Syndrome-1, destruction de tissus endocriniens(ilots pancréatique)



Chapitre IV : Mécanismes moléculaires de l'auto-immunité

Niveaux d'auto-tolérance : Ignorant du soi



- Les cellules ignorantes: Affinité à l'Ag du soi mais ne le reconnaît pas, parce que : séquestré, faible concentration, pas de capacité d'agrégation des récepteurs

• **Stimulus important** → **ACTIVATION**

• *Hypothèse Toll:*

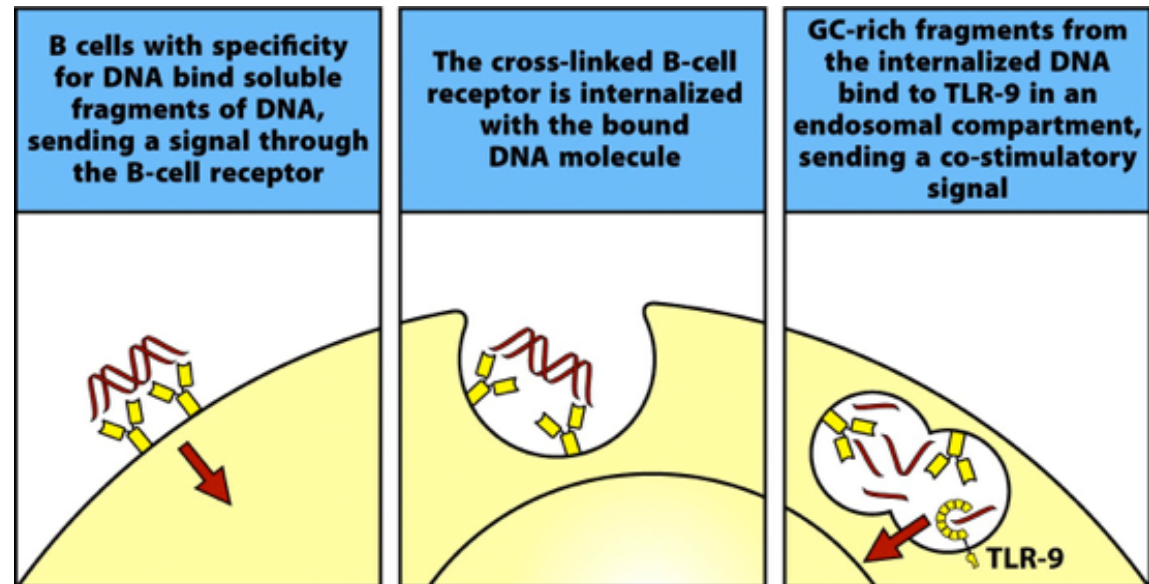
TLR9: CpG non méthylées de l'ADN

ADN bactéries & Cellules mammifère en apoptose

TLR-7 & TLR-8 : ARN

Production d'Ac anti-ADN ou Anti-ARN

LED : *Lepus érythémateux disséminé*



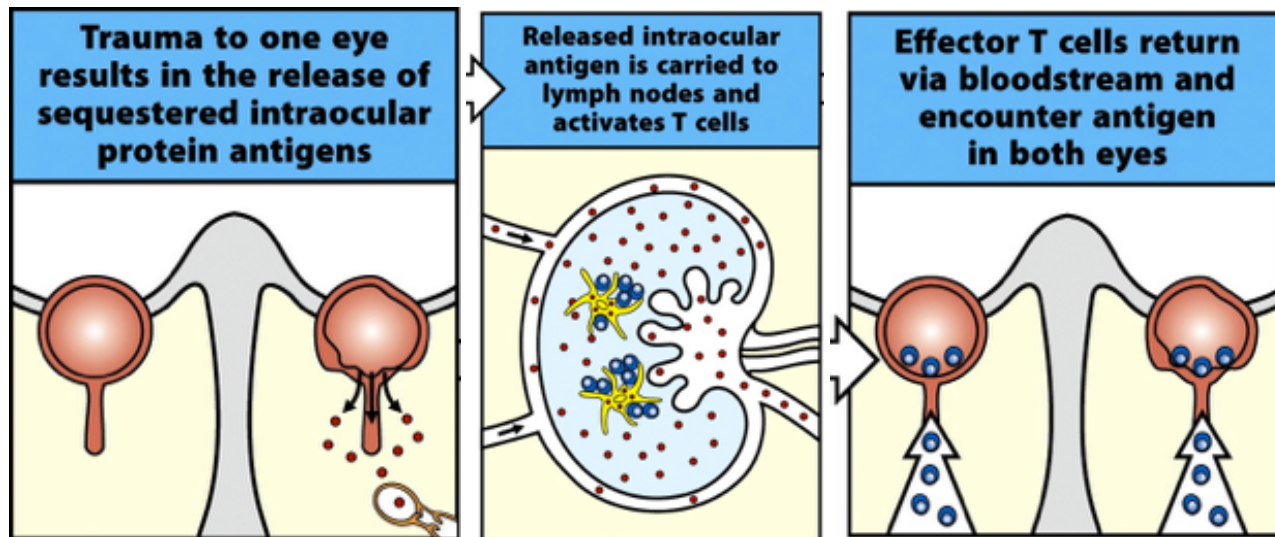
• Disponibilité de l'Ag "caché": après inflammation ou mort cellulaires (Ag cardiaques)

• *Facteur rhumatoïde* : auto-anticorps anti-IgG, arthrite rhumatoïde

Chapitre IV : Mécanismes moléculaires de l'auto-immunité

Niveaux d'auto-tolérance : Sites immunologiques privilégiés

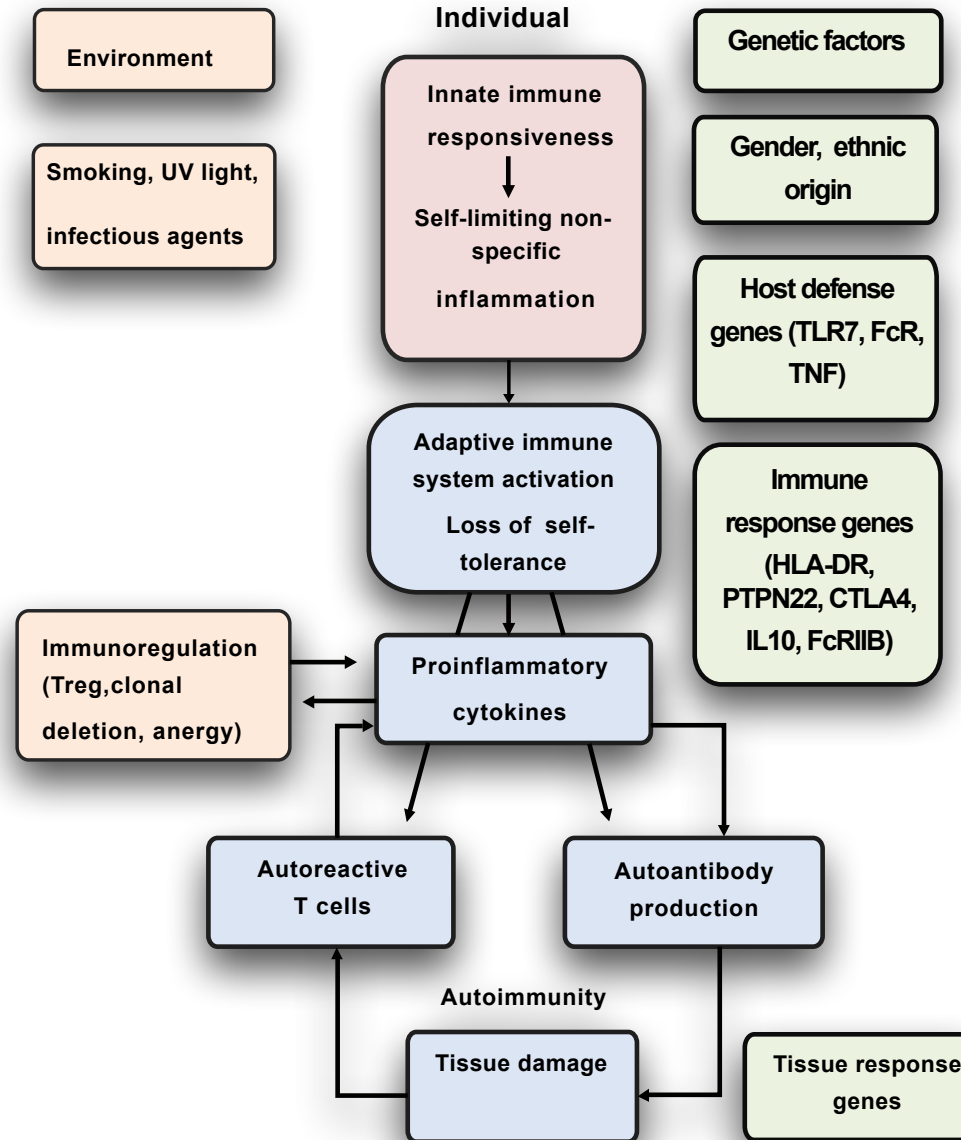
- Tissus n'induisant pas de réponse immunitaire à l'état normal, c'est le cas de Cerveau et chambre antérieure de l'oeil
- Les Ac quittent ces sites et les LT développent une tolérance
- Interaction inhabituelle avec les vaisseaux lymphatiques/existence d'une barrière tissulaire de protection (hémato-encéphalique dans le cerveau)/production de cytokines diminuant la réponse immune/ Expression de molécules co-inhibitrices



Immunologically privileged sites
Brain
Eye
Testis
Uterus (fetus)
Hamster cheek pouch

Chapitre IV : Mécanismes moléculaires de l'auto-immunité

Niveaux d'auto-tolérance :



Chapitre IV : Mécanismes moléculaires de l'auto-immunité

Bases moléculaires

Facteurs majeurs de l'auto-immunité

→ Contrôle par le CMH

→ Mimétisme moléculaire

→ Protéines altérées

- Mutations & altération de l'expression : *AIRE, Fyn, Lck*
- Modifications post-translationnelles
- Modifications covalentes
- protéines dénaturées

→ Protéines cryptiques

- Apoptose
- Proteasome
- Nucleosome

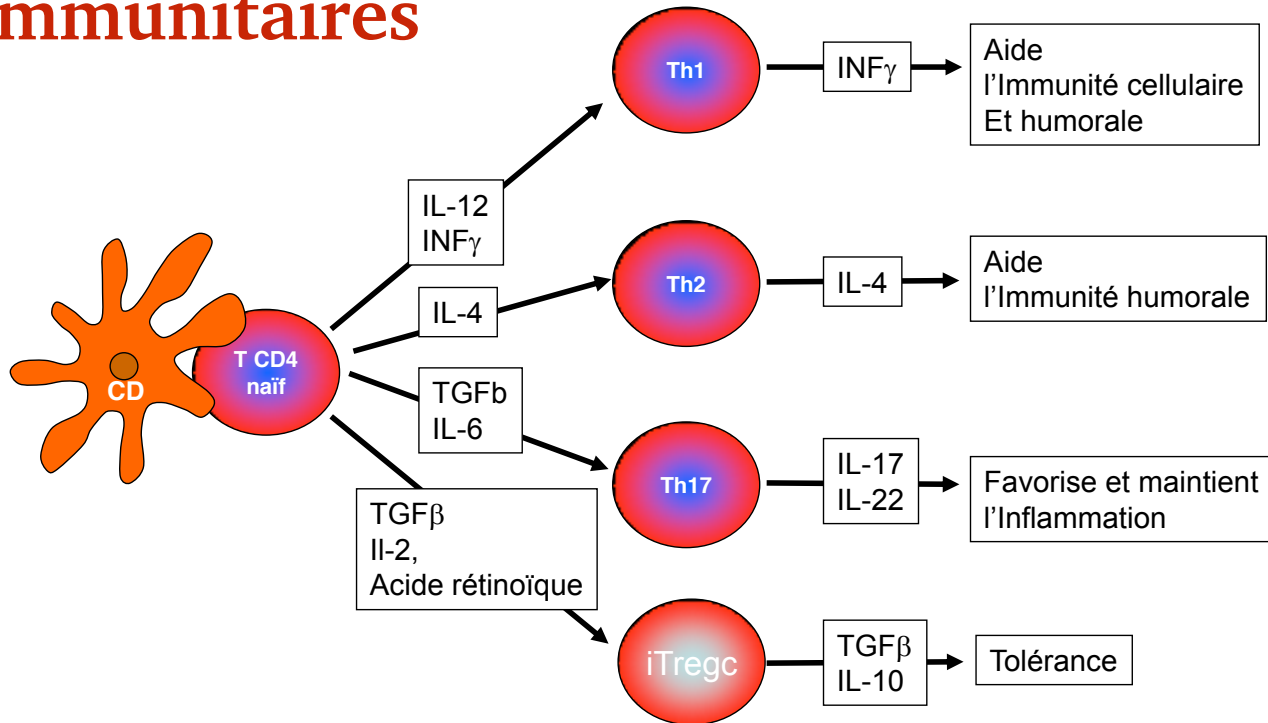
→ Perturbations dans les niveaux ou activités des protéines régulatrices

- CTLA
- PTPN22
- TNF- α
- FoxP3
- SHP-1/SHP-2
- Age

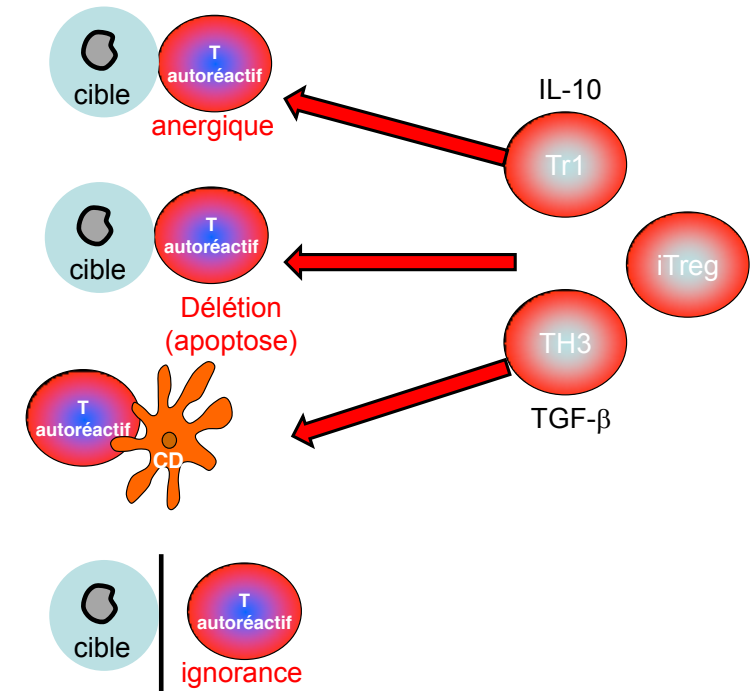
→ Auto-anticorps naturels

Chapitre IV : Mécanismes moléculaires de l'auto-immunité

Niveaux d'auto-tolérance : Rôle des cellules immunitaires



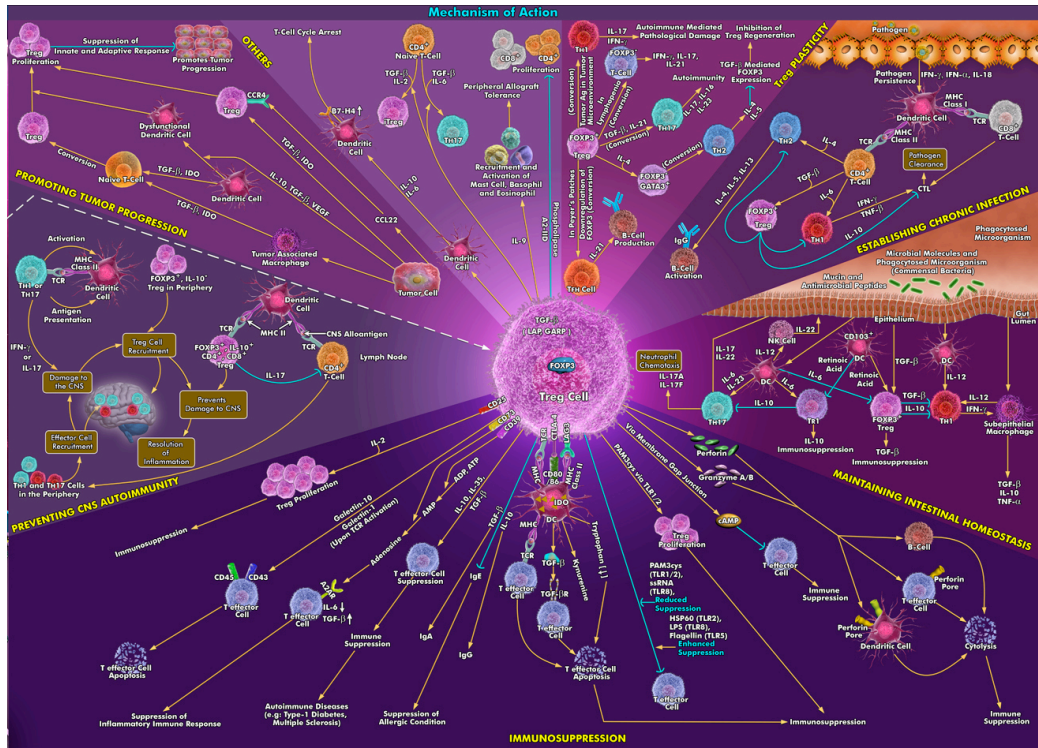
•Rôle dans:
DID (Diabète Insulino-Dépendant) & **LED**



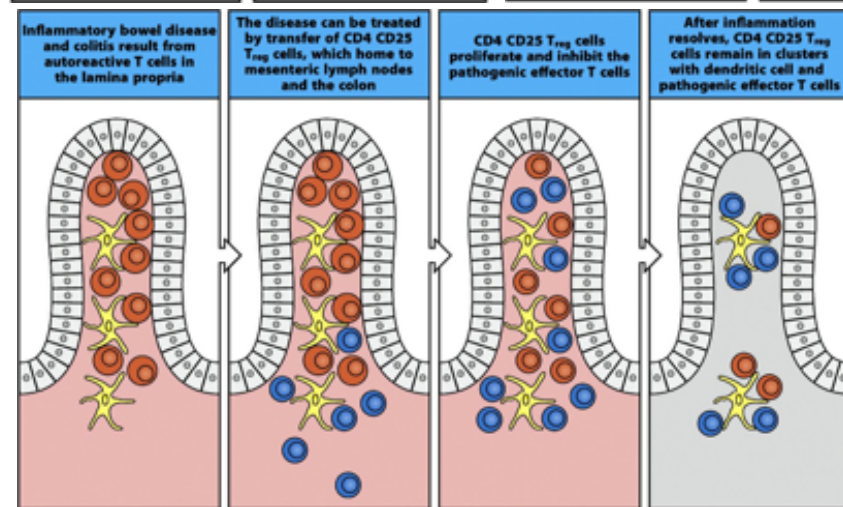
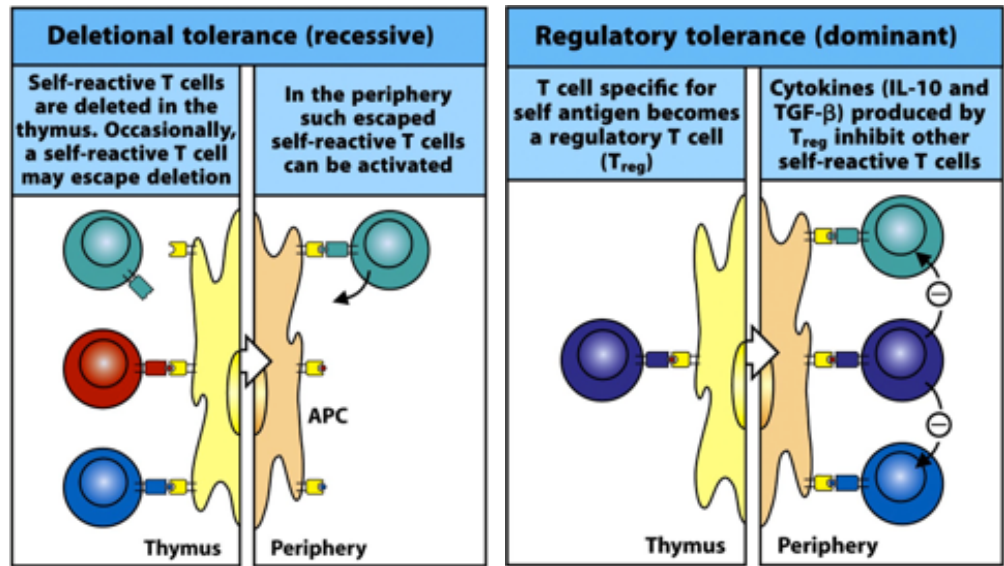
Chapitre IV : Mécanismes moléculaires de l'auto-immunité

Niveaux d'auto-tolérance : Rôle des cellules immunitaires (T régulateurs)

Treg inhibent les autres LT auto-réactive présentes dans le même tissu/CPA



Type de Treg : **CD4+/CD25+/FoxP3+**



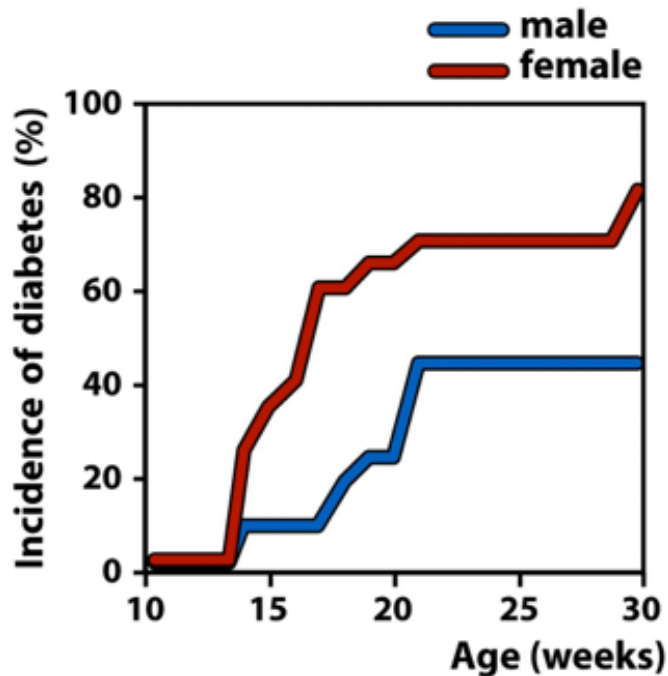
Chapitre IV : Mécanismes moléculaires de l'auto-immunité

Bases génétiques & environnementales

- Existence de prédispositions
- Facteurs tels que : médicaments, toxines, pathogènes

Génétique

- Mise en évidence par utilisation de souris NOD



Associations of HLA serotype with susceptibility to autoimmune disease			
Disease	HLA allele	Relative risk	Sex ratio (♀: ♂)
Ankylosing spondylitis	B27	87.4	0.3
Acute anterior uveitis	B27	10	<0.5
Goodpasture's syndrome	DR2	15.9	~1
Multiple sclerosis	DR2	4.8	10
Graves' disease	DR3	3.7	4-5
Myasthenia gravis	DR3	2.5	~1
Systemic lupus erythematosus	DR3	5.8	10-20
Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus	DR3/DR4 heterozygote	~25	~1
Rheumatoid arthritis	DR4	4.2	3
Pemphigus vulgaris	DR4	14.4	~1
Hashimoto's thyroiditis	DR5	3.2	4-5

Chapitre IV : Mécanismes moléculaires de l'auto-immunité

Bases génétiques & environnementales

Génétique

- Plupart sont multigéniques, mais certaines sont monogéniques
- Grande pénétrance mais impact global minime sur la population

Single-gene traits associated with autoimmunity			
Gene	Human disease	Mouse mutant or knockout	Mechanism of autoimmunity
<i>AIRE</i>	APECED (APS-1)	Knockout	Decreased expression of self antigens in the thymus, resulting in defective negative selection of self-reactive T cells
<i>CTLA4</i>	Association with Graves' disease, type 1 diabetes and others	Knockout	Failure of T-cell anergy and reduced activation threshold of self-reactive T cells
<i>FOXP4</i>	IPEX	Knockout and mutation (<i>scurfy</i>)	Decreased function of CD4 CD25 regulatory T cells
<i>FAS</i>	ALPS	<i>lpr/lpr;gld/gld</i> mutants	Failure of apoptotic death of self-reactive B and T cells
<i>C1q</i>	SLE	Knockout	Defective clearance of immune complexes and apoptotic cells

Chapitre IV : Mécanismes moléculaires de l'auto-immunité

Bases génétiques & environnementales

Génétique

Nom	Anomalie génétique	Mécanismes phsiopathologiques	Phénotype
IPEX : Immune dysregulation, ployendocrinopathy, enteropathy, X linked	Gène Foxp3	Défaut des lymphocytes T régulateurs	Entérocolite sévère, diabète auto-immun, thyroïdite
APECED : Autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis ectodermal dysplasia	Gène AIRE (facteur de transcription thymique)	Défaut d'expression thymique des antigènes du soi, absence de tolérance centrale	Diabète de type I, thyroïdite et parathyroïdite auto-immunes, uvéite, candidose
ALPS : Autoimmune lymphoproliferative syndrome	Fas, Fas ligand	Défaut d'élimination des lymphocytes auto-réactifs	Anémies hémolytiques et thrombopénies auto-immunes, Prolifération lymphocytaire T (CD4-CD8-)

Chapitre IV : Mécanismes moléculaires de l'auto-immunité

Bases génétiques & environnementales

Génétique

Maladie	Prédisposition / déclenchement	Atteinte tissulaire	Mécanismes primaires	Mécanismes secondaires	Antigènes cibles/Auto-anticorps les plus fréquents
Lupus Erythémateux Systémique	Maladie génétique multifactorielle	Systémique	Production d'auto-anticorps	Formation et dépôts de complexes immuns, activation du Complément	Constituants des noyaux, dont l'ADN
Polyarthrite Rhumatoïde	Maladie génétique multifactorielle HLADR4	Prédominant aux articulations, possiblement systémique	Médiation cellulaire, formation de granulomes	Inflammation systémique	Antigènes non connus (Collagène II ?) Auto-anticorps : Facteur Rhumatoïde (FR), anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (CCP)
Thyroïdite auto-immune : maladie d'Hashimoto	-	Microsomes thyroïdiens, hypothyroïdie	Production d'auto-anticorps	Infiltration lymphocytaire T	Thyropéroxydase, thyroglobuline
Hyper-thyroïdie auto-immune maladie de Graves Basedow	-	Récepteur de la TSH, hyperthyroïdie	Production d'auto-anticorps	-	Auto-anticorps anti-récepteur de la TSH stimulants Thyropéroxydase, thyroglobuline
Diabète de type I	Maladie génétique multifactorielle (HLA DR3/DR4) Infections virales (Entérovirus, Coxsackie)	Cellules β des ilots de Langerhans	Médiation cellulaire	Production d'auto-anticorps	Cellules β des ilots de Langerhans : Pro-insuline, insuline, antigènes GAD, IA-2, ZnT8

Chapitre IV : Mécanismes moléculaires de l'auto-immunité

Bases génétiques & environnementales

Génétique

Maladie cœliaque	HLA DQ2DQ8 Ingestion de gluten	Villosités intestinales	Prolifération intra-villositaire de lymphocytes T	Production d'auto-anticorps	Peptides déamidés de la gliadine / Anticorps anti-transglutaminase tissulaire (IgA +/- IgG)(anticorps anti-endomysium)
Myasthénie	Maladie génétique multifactorielle Association à un thymome	Synapses neuro-musculaires	Production d'auto-anticorps	Activation du complément Rôle des lymphocytes T ?	IgG anti-récepteur de l'acétylcholine Anticorps anti-MusK, anti-titine
Syndrome de Goodpasture	HLA-DR2 Facteurs environnementaux	Membrane basale des glomérules rénaux et des alvéoles pulmonaires	Production d'auto-anticorps	Activation du Complément	Chaine $\alpha 3$ du collagène IV
Pemphigus	HLA-DR4 (médicamenteux)	Desmosomes, (jonctions des kératinocytes)	Production d'auto-anticorps	Activation du Complément	Desmogléine 3, ou 1
Pemphigoïde bulleuse	-	Hemi-desmosomes (jonction dermo-épidermique)	Production d'auto-anticorps	Activation du Complément	Bullous pemphigoid antigen : BPAG1 (BP230) et BPAG2 (BP180)
Sclérose en plaques	HLA DR2 Rôle de l'EBV ?	Oligodendrocyte	Médiation cellulaire, LT CD4+ et CD8+	Production d'auto-anticorps	Protéines de la myéline : MAG (myelin associated glycoprotein), MOG (myelin oligo-dendrocyte glycoprotéine)
Anémie de Biermer / Gastrite auto-	-	Cellules pariétales gastriques	Médiation cellulaire, LT CD4+ et CD8+	Production d'auto-anticorps	Anticorps anti-ATPase H ⁺ /K ⁺ Anticorps anti-facteur intrinsèque

Chapitre IV : Mécanismes moléculaires de l'auto-immunité

Bases génétiques & environnementales

Génétique

Defects in cytokine production or signaling that can lead to autoimmunity		
Defect	Cytokine or intracellular signal	Result
Overexpression	TNF- α	Inflammatory bowel disease, arthritis, vasculitis
	IL-2, IL-7, IL-10, IL-2R, IL-10R	Inflammatory bowel disease
	IL-3	Demyelinating syndrome
	IFN- γ	Overexpression in skin leads to SLE
	STAT4	Inflammatory bowel disease
Underexpression	TNF- α	SLE
	IL-1 receptor agonist	Arthritis
	STAT3	Inflammatory bowel disease
	TGF- β	Ubiquitous underexpression leads to inflammatory bowel disease. Underexpression specifically in T cells leads to SLE

Proposed mechanism	Murine models	Disease phenotype	Human gene affected	Disease phenotype
Apoptosis	Fas knockout (<i>lpr</i>)	Lupus-like with lymphocyte infiltrates	Fas and FasL mutations (ALPS)	Lupus-like with lymphocyte infiltrates
	FasL knockout (<i>gld</i>)			
	Bcl-2 overexpression (transgenic mouse)	Lupus-like		
	Pten heterozygous deficiency			

Proposed mechanism	Murine models	Disease phenotype	Human gene affected	Disease phenotype
Antigen clearance and presentation	C1q knockout	Lupus-like	C1q	Lupus-like
	C4 knockout		C2 C4	
			Mannose-binding lectin	
	AIRE knockout	Multiorgan autoimmunity resembling APECED	AIRE	APECED
	Mer knockout	Lupus-like		

Proposed mechanism	Murine models	Disease phenotype	Human gene affected	Disease phenotype
Signaling	SHP-1 knockout	Lupus-like		
	Lyn knockout			
	CD22 knockout			
	CD45 E613R point mutation			
	B cells deficient in all Src-family kinases (triple knockout)			
	Fc γ RIIB knockout (inhibitory signaling molecule)		Fc γ RII	Lupus

Proposed mechanism	Murine models	Disease phenotype	Human gene affected	Disease phenotype
Co-stimulatory molecules	CTLA-4 knockout (blocks inhibitory signal)	Lymphocyte infiltration into organs		
	PD-1 knockout (blocks inhibitory signal)	Lupus-like		
	BAFF overexpression (transgenic mouse)			

Chapitre IV : Mécanismes moléculaires de l'auto-immunité

Bases génétiques & environnementales

Génétique • *Système HLA*

Associations of HLA serotype with susceptibility to autoimmune disease			
Disease	HLA allele	Relative risk	Sex ratio (♀: ♂)
Ankylosing spondylitis	B27	87.4	0.3
Acute anterior uveitis	B27	10	<0.5
Goodpasture's syndrome	DR2	15.9	~1
Multiple sclerosis	DR2	4.8	10
Graves' disease	DR3	3.7	4-5
Myasthenia gravis	DR3	2.5	~1
Systemic lupus erythematosus	DR3	5.8	10-20
Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus	DR3/DR4 heterozygote	~25	~1
Rheumatoid arthritis	DR4	4.2	3
Pemphigus vulgaris	DR4	14.4	~1
Hashimoto's thyroiditis	DR5	3.2	4-5

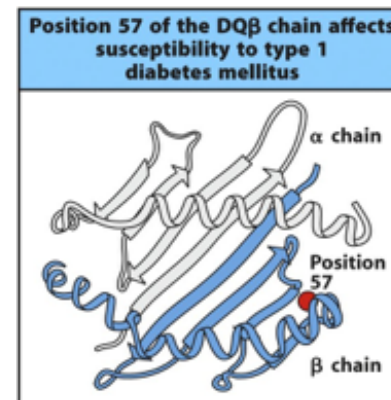
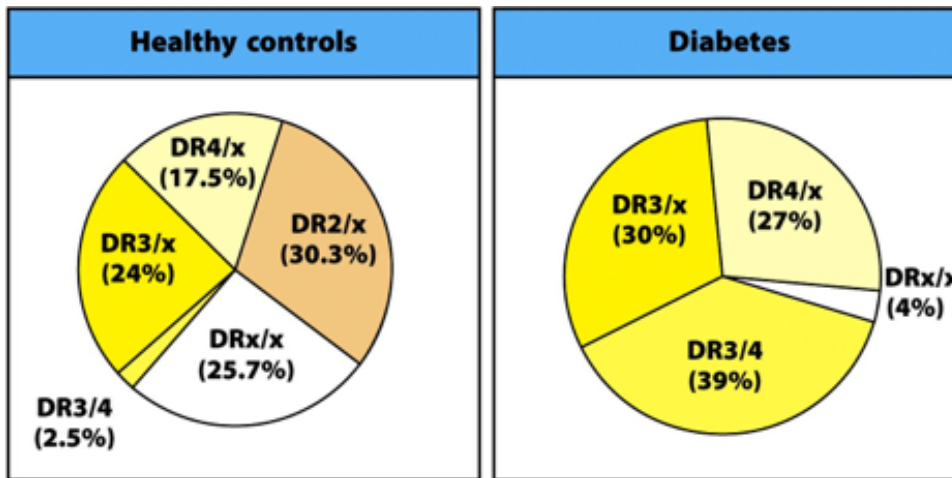
Autoimmune Diseases	HLA Molecule	Strength of Association
Ankylosing spondylitis	HLA-B27 (Caucasians)	++++
Rheumatoid arthritis	HLA-DR4 HLA-DRB1*04	+++
Systemic lupus erythematosus	HLA-DR2, DR3	++
Sjögren's syndrome	HLA-DR3	++
Psoriatic spondylitis	HLA-B27	+++
Dermatitis herpetiformis	HLA-DR3	+++
Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease)	HLA-DQ2	+++
Type 1 diabetes mellitus	HLA-DR3, DR4, DQ2, DQ8	+++
Hyperthyroidism (Graves')	HLA-DR3, B8	+
Hashimoto's Thyroiditis	HLA-DR3, DR5	++
Adrenal insufficiency	HLA-DR3	++
Myasthenia gravis	HLA-B8, HLA-DR3	+
Multiple sclerosis	HLA-DR2	++

CMH-II > *CMH-I*

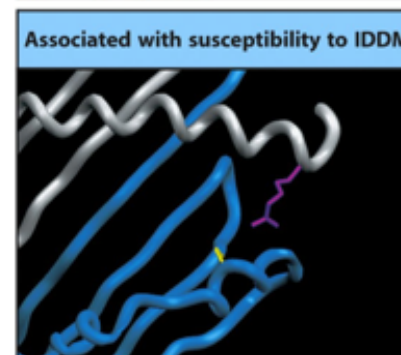
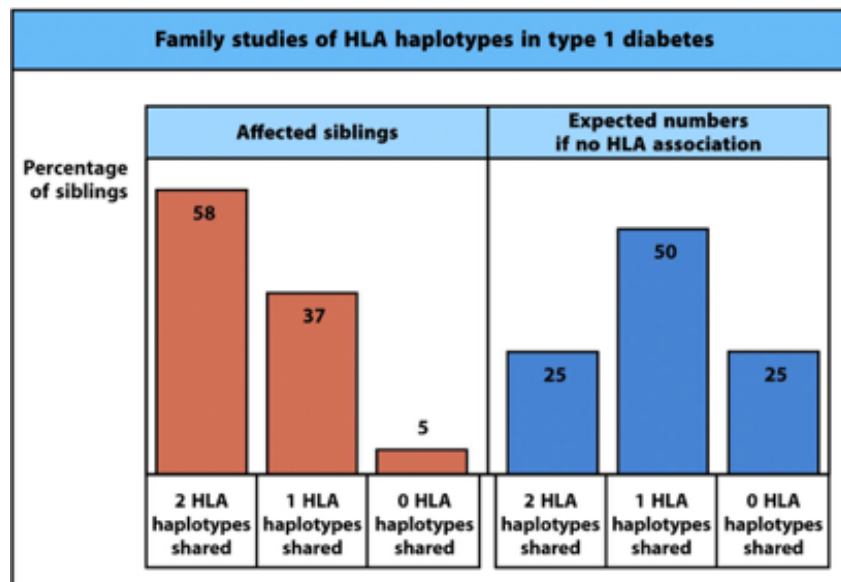
Chapitre IV : Mécanismes moléculaires de l'auto-immunité

Bases génétiques & environnementales

Génétique • *Système HLA & Diabète*



- *HLA-DR3 & HLA-DR4*
- *HLA-DR2 : Effet protecteur*
- *Même haplotype : augmentation du risque*
- *HLA-DR3 & HLA-DR4 : liaison génétique avec DQ β*
- *DQ β : acide aspartique / Val, Ser, Ala,*



Chapitre IV : Mécanismes moléculaires de l'auto-immunité

Bases génétiques & environnementales

Génétique • *miRNA*

Diseases	miRNAs	Pathogenic contribution	Cells
Systemic lupus erythematosus [24,25,129]	miR-146a	Targets STAT-1 and IRF-5, negative regulator of Type I IFN pathway	PBMCs
	miR-148a	Target DNMT1 directly and indirectly, induces DNA hypomethylation and the expression autoimmune-associated genes	CD4 ⁺ T cells
	miR-125a	Targets KLF13, Negative regulator of inflammatory chemokine RANTES	PBMCs
	miR-21	Target RAS, induces DNA hypomethylation	CD4 ⁺ T cells
Rheumatoid Arthritis [130-134]	miR-146a	Targets FAF1, negative regulator of T cell apoptosis	PBMC, CD4 ⁺ T cells, Th-17 cells, synovial fibroblasts
	miR-155	Targets Matrix metalloproteinase (MMP)-3/1 in RASFs, Regulation of inflammation and potentially involved in RASFs mediated tissue damages	PBMC, Th-17 cell, synovial fibroblasts
	miR-124a	Targets cyclin-dependent kinase 2 (CDK-2) and chemokine MCP-1, negative regulator of cell proliferation and MCP-1 secretion	synoviocytes
Multiple sclerosis [135-138]	miR-326	Targets Ets-1, Promotes Th-17 cell differentiation	CD4 ⁺ T cells
	miR-17-5P, miR-20a	Potentially involved in the regulation of T cell activation	CD4 ⁺ T cells
	miR-34a, miR-155 and miR-326	Targets CD47, promotes phagocytosis of myelin by releasing macrophage from inhibitory signaling	MS lesion

Abbreviation: PBMC: Peripheral Blood Mononuclear Cell; STAT: Signal Transducer and Activator of Transcription; IFN: Interferon; IRF-5: Interferon Regulatory Factor 5; KLF13: Kruppel-Like Factor 13; DNMT1: DNA methyltransferase 1; RANTES: Regulated upon Activation Normal T-cell Expressed and Secreted; FAF1: FAS-Associated Factor 1; RASFs: Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblasts; MCP 1: Monocyte Chemoattractant Protein 1

Chapitre IV : Mécanismes moléculaires de l'auto-immunité

Bases génétiques & environnementales

Environnement

- *Mimétisme moléculaire* : Reconnaissance du soi par des Ac dirigés contre molécule du pathogène, activation aussi des LT

Pathogen Antigen	Cross-reacting Mammalian Self Antigen	AD
<i>Streptococcus</i> cell wall M protein	Myosin, other heart valve proteins	RF
Peptides of EBV, influenza virus, HPV, measles virus, HHV-6	Myelin basic protein	MS
LPS of <i>Campylobacter jejuni</i>	Peripheral nerve gangliosides	GBS
Proteins of <i>Salmonella typhimurium</i> or <i>Yersinia enterocolitica</i>	HLA-B27	Reactive arthritis
<i>Borrelia burgdorferi</i> , OspA protein	Lymphocyte function-associated antigen 1 (LFA-1)	Lyme arthritis
P ₂ -C protein of Coxsackie virus	Glutamic acid decarboxylase	T1DM
Protein of <i>Yersinia enterocolitica</i>	Thyrotropin receptor	GD
B13 protein of <i>Trypanosoma cruzi</i>	Cardiac myosin	Chagas heart disease