

Dissection moléculaire d'un déficit immunitaire héréditaire : le syndrome hyper-IgM

HIGM

Programme ANR blanc 2006-2009

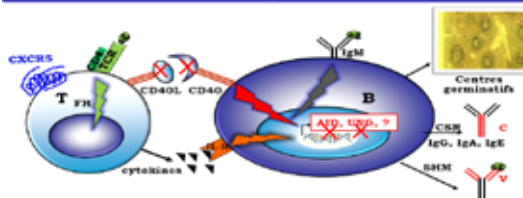
Coordinateur: Anne Durandy, INSERM U768, Université Paris V- René Descartes, PARIS

Caractérisation moléculaire des défauts héréditaires de la commutation isotypique des immunoglobulines chez l'homme (Hyper-IgM)

Principales publications:

1. Kraker S, Gardes P, Mazarolle F, Durandy A. Immunoglobulin class switch recombination deficiencies. *J Clin Immunol*. 2010; 135: 195-203
2. Peres S, Marin A, Gardes P, Abravanel MA, Sberaldi E, Kraker CE, Fischer A, Durandy A. Human PMS2 deficiency is associated with impaired immunoglobulin class switch recombination. *J Exp Med* 2008;200:2465-72.
3. Peres S, Pan-Hammarström O, Isaac R, Du L, Tashkhanjian N, Sano O, Marodi L, Bergelin-Danovska A, Dzelicova M, de Villary JP, Fischer A, Ruy F, Durandy A. A primary immunodeficiency characterized by defective immunoglobulin class switch recombination and impaired DNA repair. *J Exp Med* 2007;204:1207-16.
4. Eizón A, Ben-Seruk A, Peres S, Durandy A. Ataxia telangiectasia in twins presenting an autosomal recessive hyper-immunoglobulin M syndrome. *Dev Med Assoc J* 2007;9:406-7.
5. Durandy A, Tashkhanjian N, Peres S, Fischer A. Pathophysiology of B-cell intrinsic immunoglobulin class switch recombination deficiencies. *Adv Immunol* 2007;94:277-305.

Défauts héréditaires de la commutation isotypique des immunoglobulines



T_H follicular helper, Récepteur T à l'antigène, CD40L: CD40 Ligand, IL-2: Récepteur aux interleukines, CSR: Recombinaison isotypique des Ig, SHM: Hypermutations somatiques, AID: Activation-induced cytidine Deaminase, UNG: Uracil-N glycosylase

Défaut en PMS2 (Post-meiotic segregation 2)

- Mutations mono-alleliques : Syndrome de Lynch (prédisposition au NPCC)
- Mutations bi-alleliques : Prédisposition aux cancers dès la petite enfance Taches cutanées café au lait skin spots

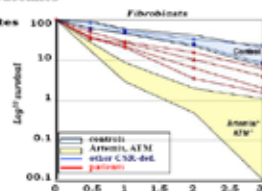


Prédisposition aux infections bactériennes
Déficit en IgA et/ou IgG2/4

Peres S et al. *J Exp Med* 2008;206:2465-72

Un défaut de la commutation isotypique des Ig associé à un défaut de réparation de l'ADN

- Prédisposition aux infections bactériennes
- Déficit en IgG et IgA
- Survenue de lymphomes B et leucémies
- Sensibilité accrue des fibroblastes à l'irradiation.

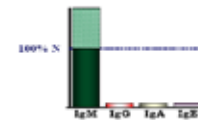


Défaut d'un nouveau facteur de la réparation de l'ADN

Peres S et al. *J Exp Med* 2007;204:1207-16

Défauts héréditaires de la commutation isotypique des immunoglobulines

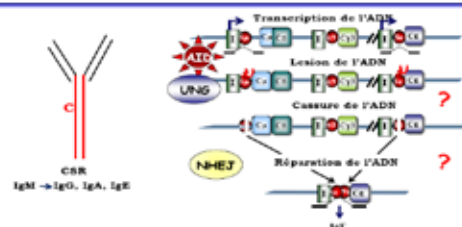
- Déficit immunitaire rare (1:500.000 naissances)
- Taux d'Ig sériques: hyper-IgM



- Défauts de coopération T:B
- Défauts intrinsèques du lymphocyte B

Kraker S et al. *J Clin Immunol*, 2010, 135: 195-203
Durandy A. *Adv Immunol* 2007;94:275-306

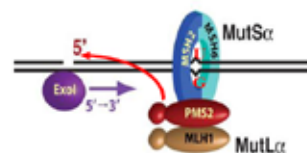
La commutation isotypique des immunoglobulines



AID: Activation-Induced cytidine Deaminase, UNG: Uracil-N glycosylase
NHEJ: Non homologous end joining

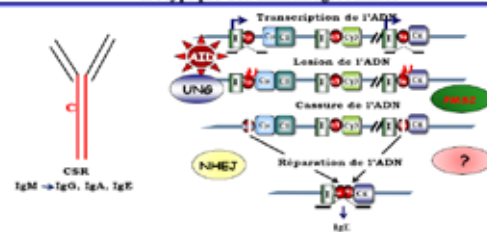
Enzymes du mismatch repair

Le domaine endonucléasique de PMS2 introduit une cassure de l'ADN simple brin et permet le recrutement de l'exonucléase EXO1. PMS2 participe à la génération des cassures de l'ADN nécessaires à la commutation isotypique



Adapted from: Modrich P, 2006

Nouvelles molécules impliquées dans la commutation isotypique des immunoglobulines



AID: Activation-Induced cytidine Deaminase, UNG: Uracil-N glycosylase
NHEJ: Non homologous end joining, PMS2: post-meiotic segregation 2

Perspectives et conclusions

Perspectives

- Caractérisation du facteur de la réparation de l'ADN impliqué dans un défaut de commutation isotypique (exome). Validation d'éventuelles mutations (radiosensibilité)
- Rôle des autres enzymes du mismatch repair dans la commutation isotypique des Ig
- Caractérisation des autres facteurs nécessaires à la commutation isotypique (partenaires de AID): exome, validation des mutations dans la lignée CH12

Conclusions

- La caractérisation moléculaire des défauts héréditaires de la commutation isotypique permet:
- Une meilleure compréhension des mécanismes physiologiques impliqués dans la maturation des anticorps chez l'homme
 - Un diagnostic de certitude, incluant le diagnostic prénatal, l'établissement d'un pronostic et d'un suivi approprié des patients