

# Prédisposition génétique aux maladies infectieuses

Capucine Picard

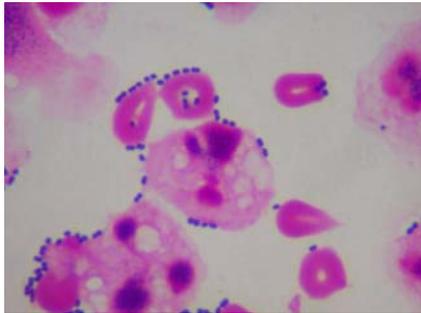
Laboratoire de Génétique Humaine des Maladies Infectieuses  
INSERM U550-Faculté de Médecine Necker

[capucine.picard@inserm.fr](mailto:capucine.picard@inserm.fr)

# Prédisposition génétique et infections

---

*Streptococcus pneumoniae*



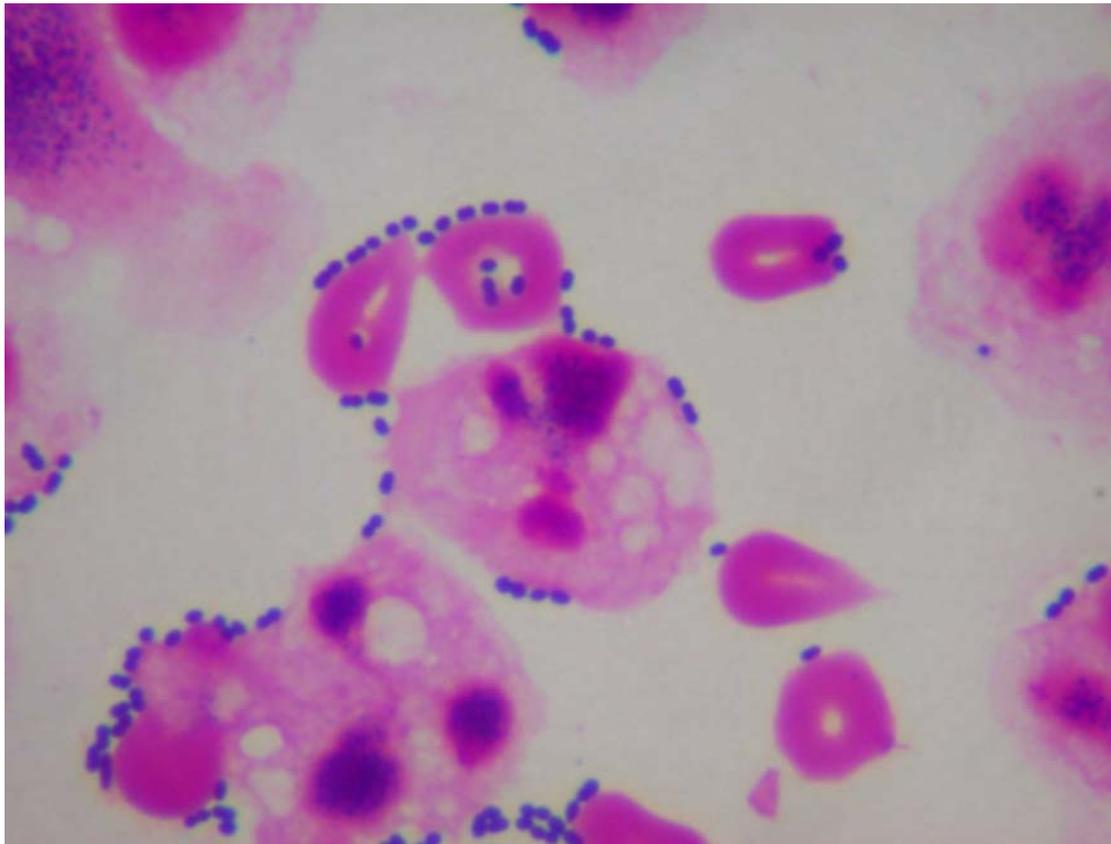
*Mycobacterium*

*IFNGR1*  
*IFNGR2*  
*STAT1*  
*IL12B*  
*IL12RB1*  
*NEMO*  
*CYBB*

*Herpes simplex virus*

# Infection invasive à pneumocoque

---

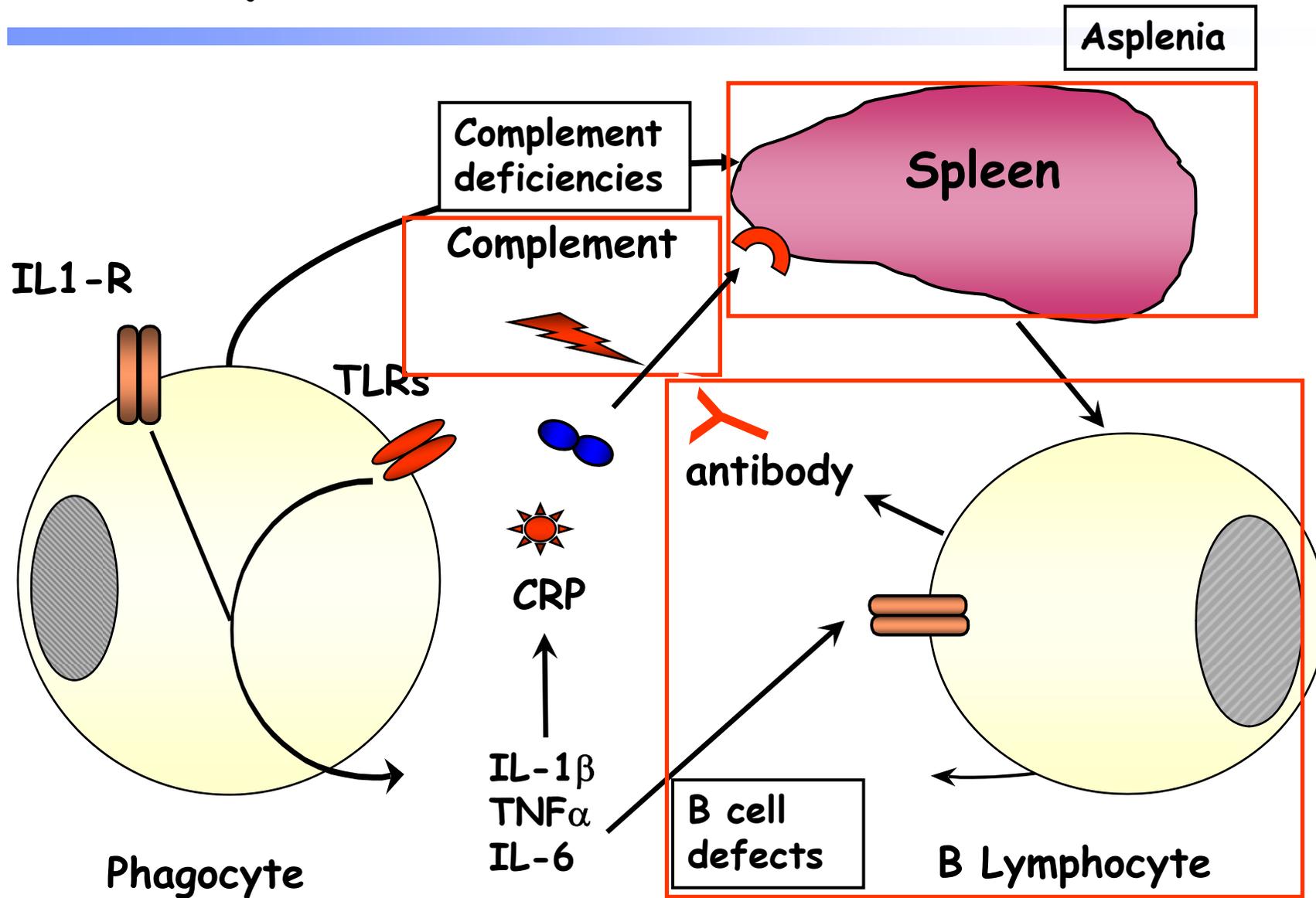


La majorité des enfants sont colonisés à pneumocoque

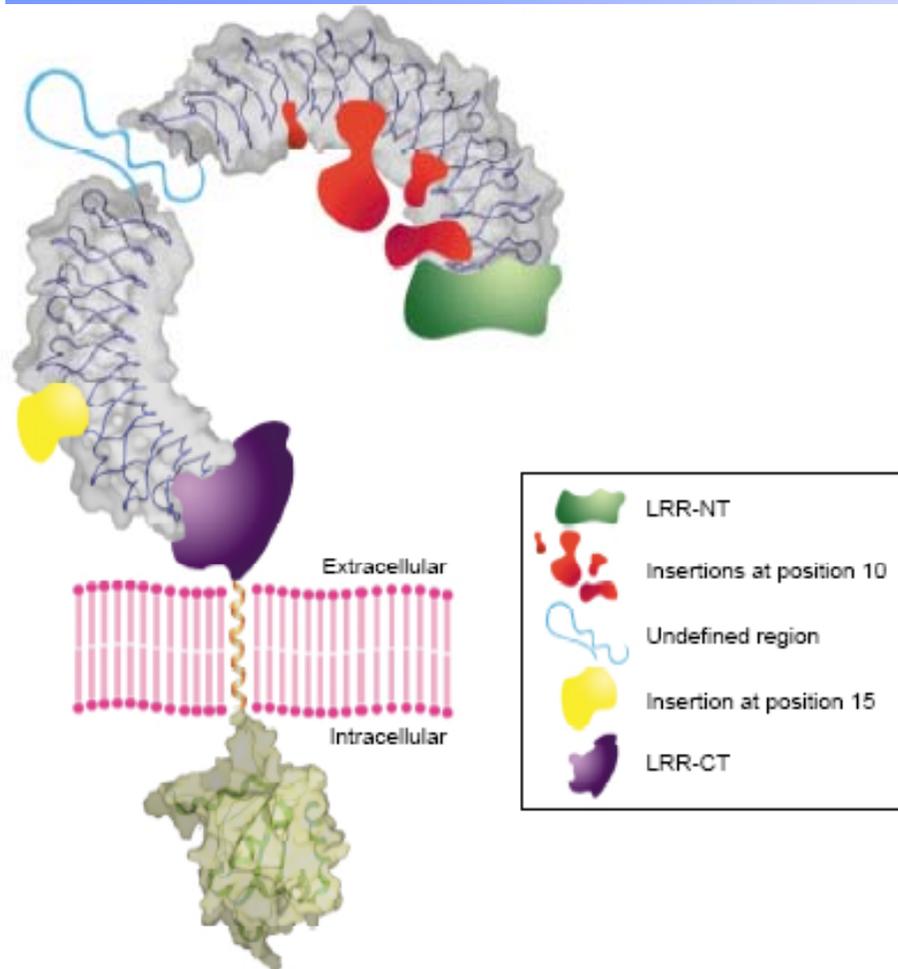
Les DIH = rares  
asplénie, déficits lymphocytaire B et complément

Autres causes ?

# Primary Immunodeficiencies



# Défenses anti-infectieuses: Toll-like récepteurs (TLR)

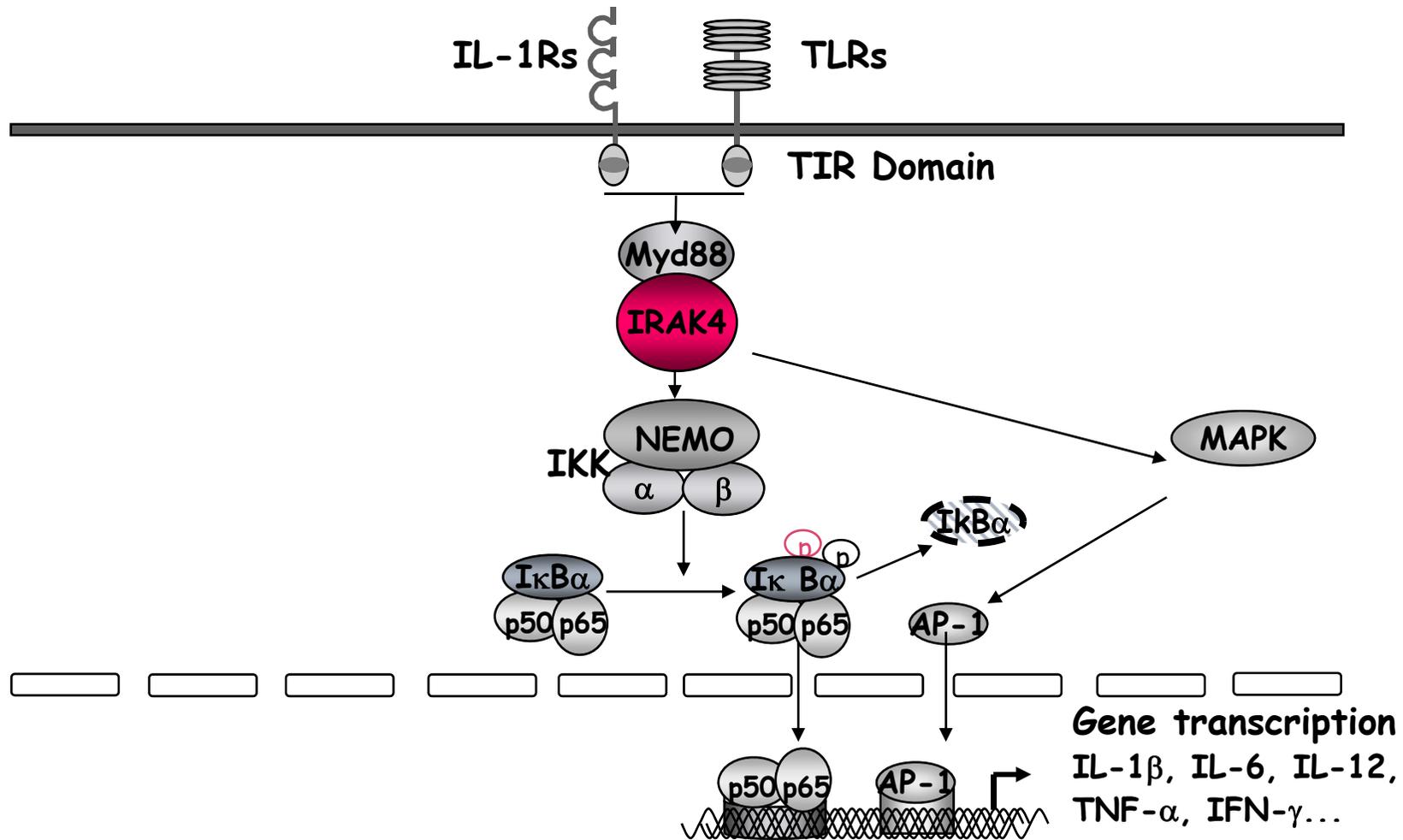


- 11 chez l'homme
- glycoprotéines membranaires de type 1
- 90-115 kD
- Leucin rich repeat (LRR)
- Reconnaissance de motifs microbiens
- Rôle dans l'initiation de la réponse inflammatoire

# Agonistes des TLRs

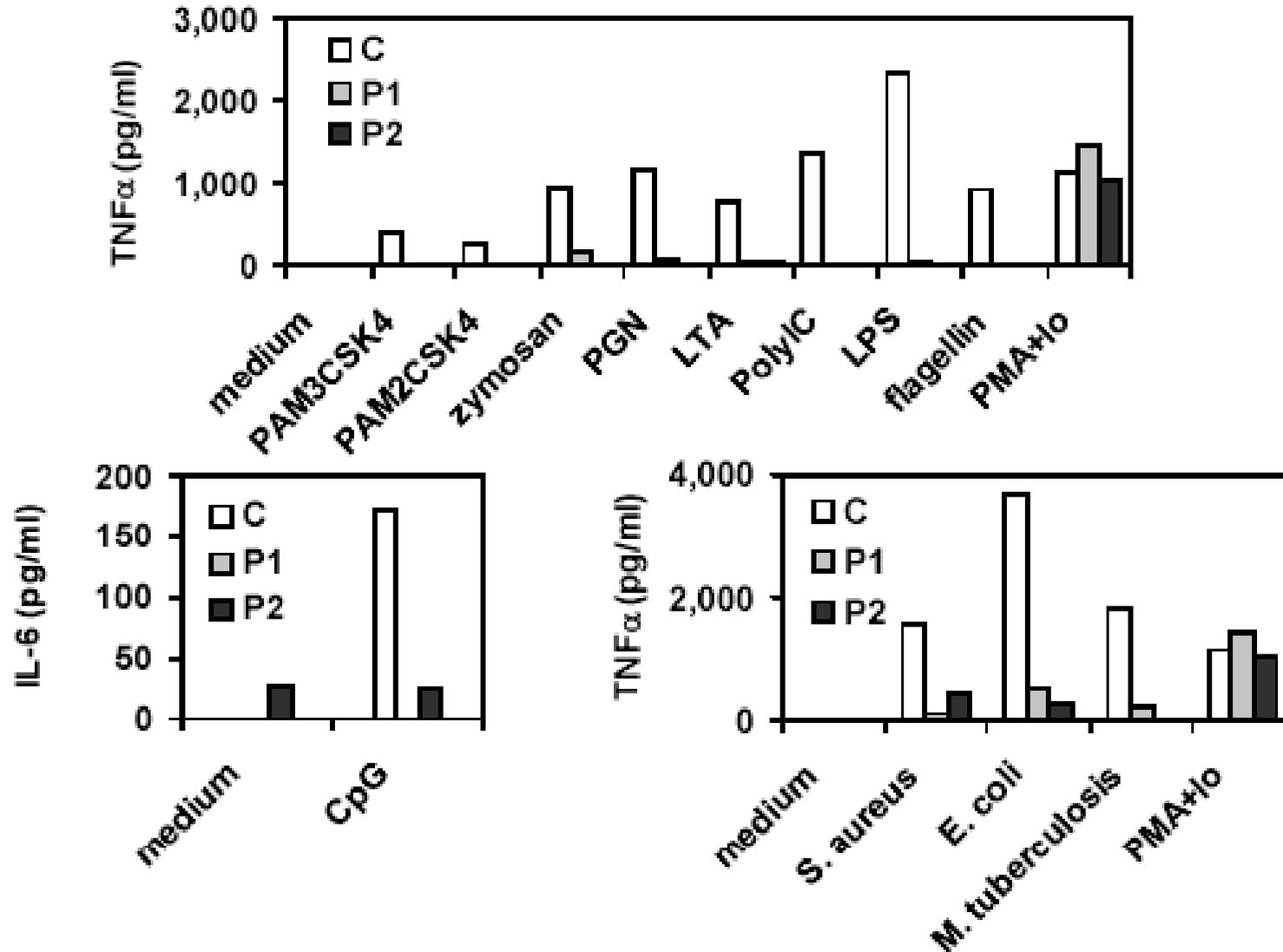
	Ligands	Ligands naturels/synthétiques
TLR-1/2	Lipoprotéines triacétylées, lipopeptides	PAM <sub>3</sub> CK <sub>4</sub>
TLR-2/6	Lipoprotéines diacétylées, lipopeptides	PAM <sub>2</sub> CK <sub>4</sub> , PGN, LTA, Zymosan
TLR-3	ARN double brin (réplication virale)	Poly(I :C)
TLR-4	lipopolysaccharide bactérien	LPS
TLR-5	Flagelline des bactéries flagellées	Flagelline
TLR-7	ARN simple brin riche en guanine et uridine	R-848, 3M13
TLR-8	ARN simple brin riche en guanine et uridine	R-848, 3M2
TLR-9	ADN double brin contenant des motifs dinucléotides cytosine phosphate guanine (CpG)	CpG

# Inherited IRAK-4 deficiency: Invasive pneumococcal disease (IPD)



Toll-Like receptors (TLRs) and Interleukin-1 Receptors = TIRs

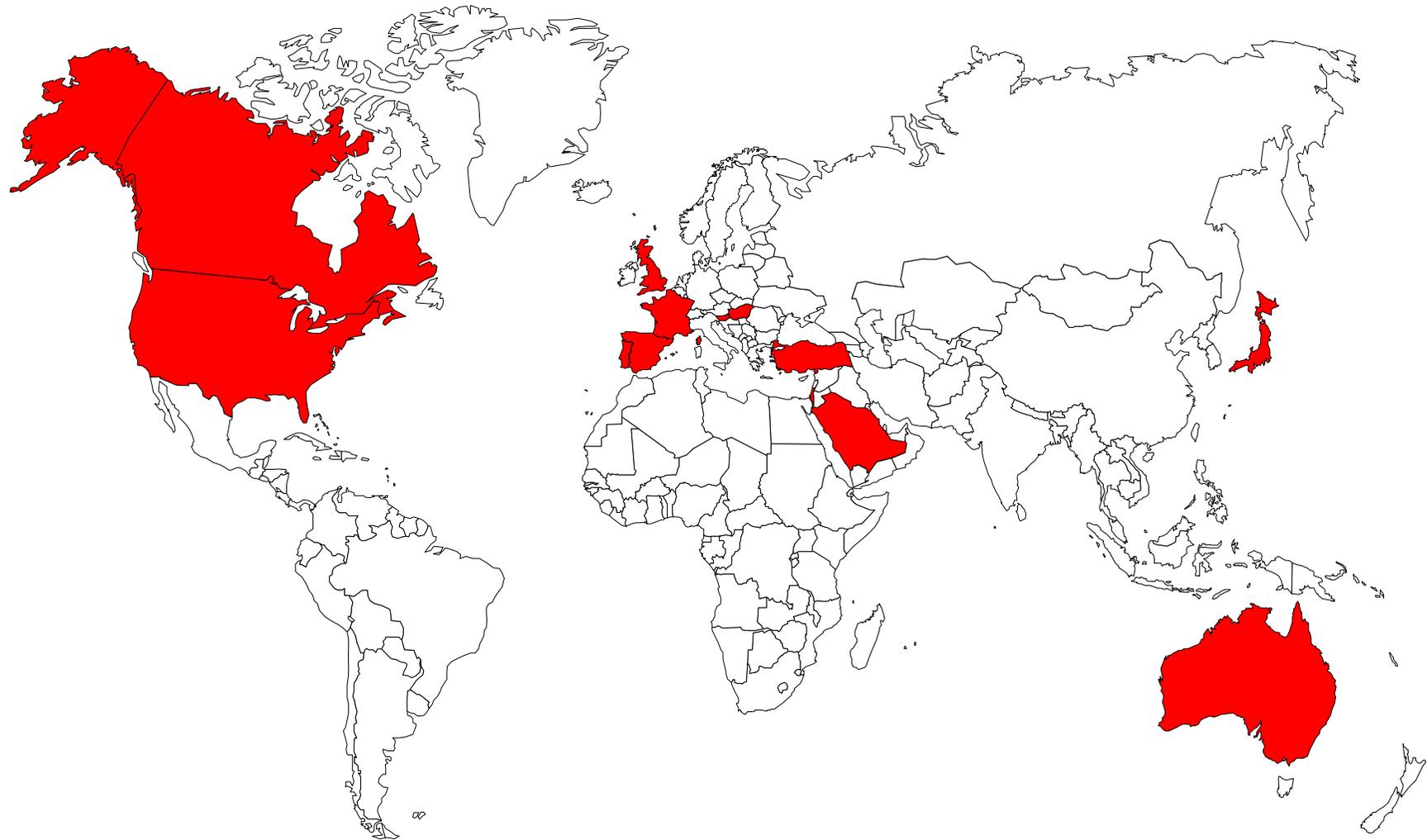
# Défaut de réponse aux ligands des TLRs et aux bactéries (sang total)



(Picard et al. Science 2003)

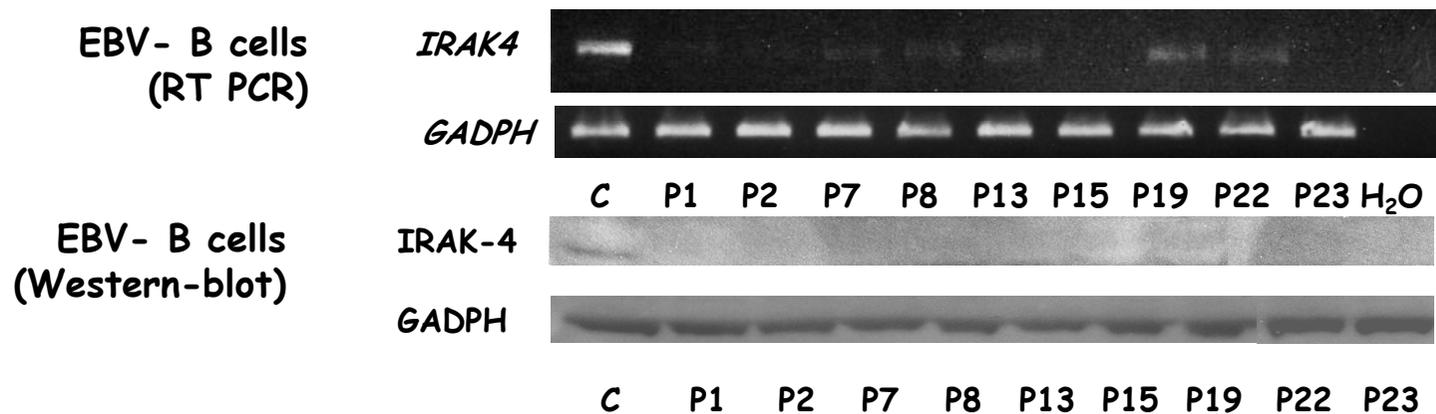
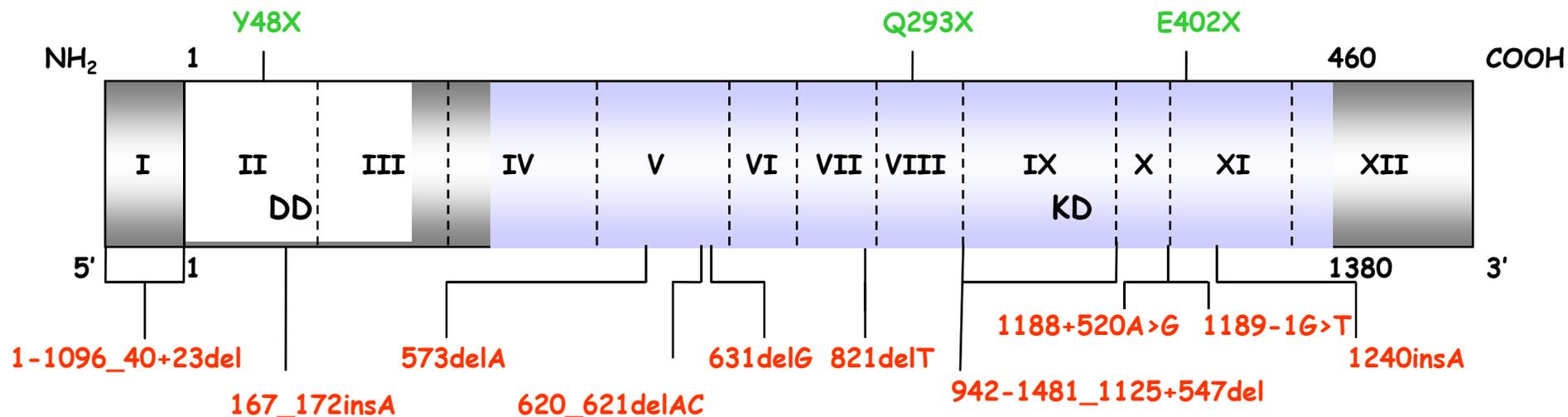
# IRAK-4 deficiency - patients

---



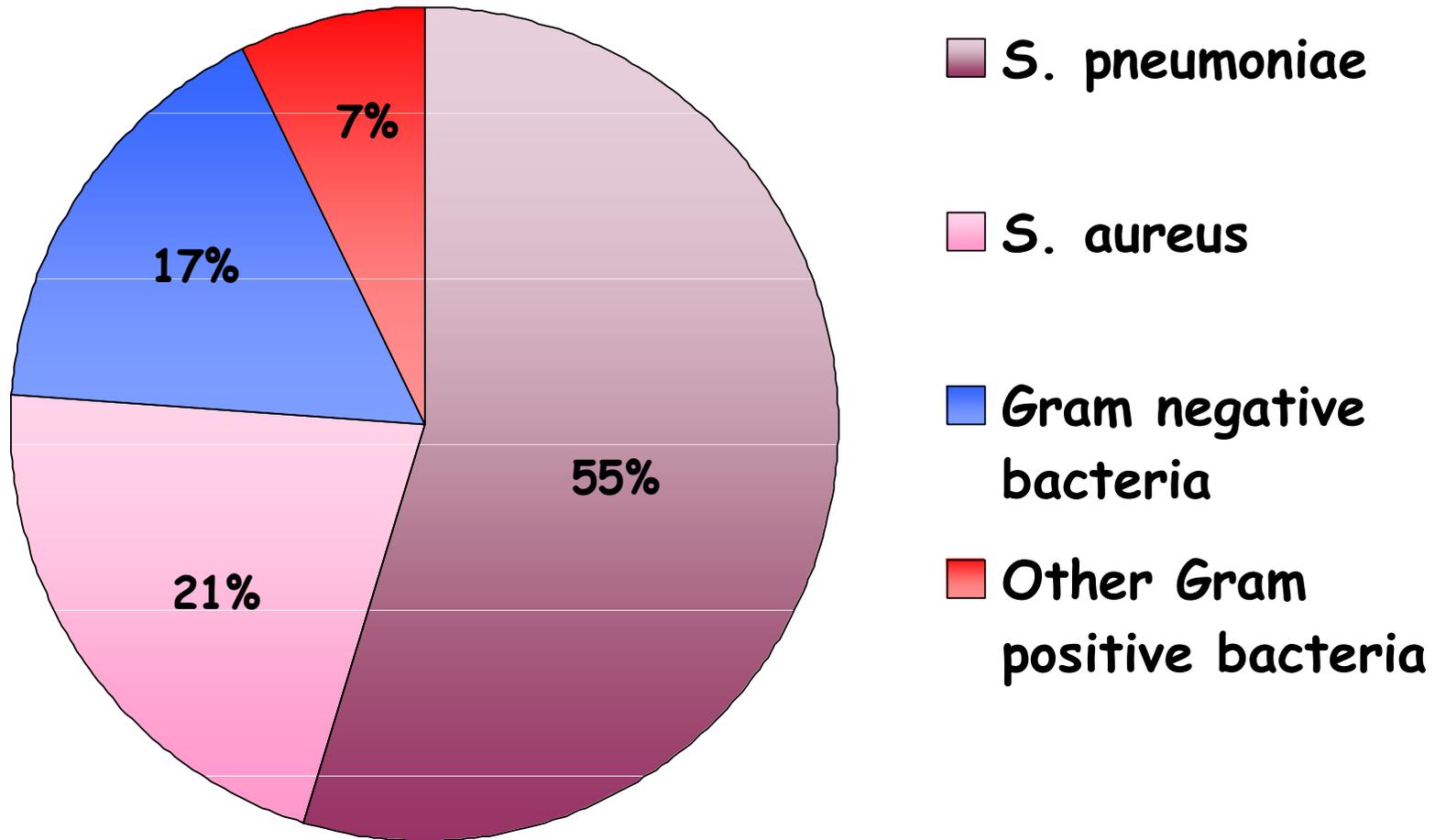
32 patients from 22 kindreds in 13 countries

# IRAK-4 deficiency-genetic (AR)

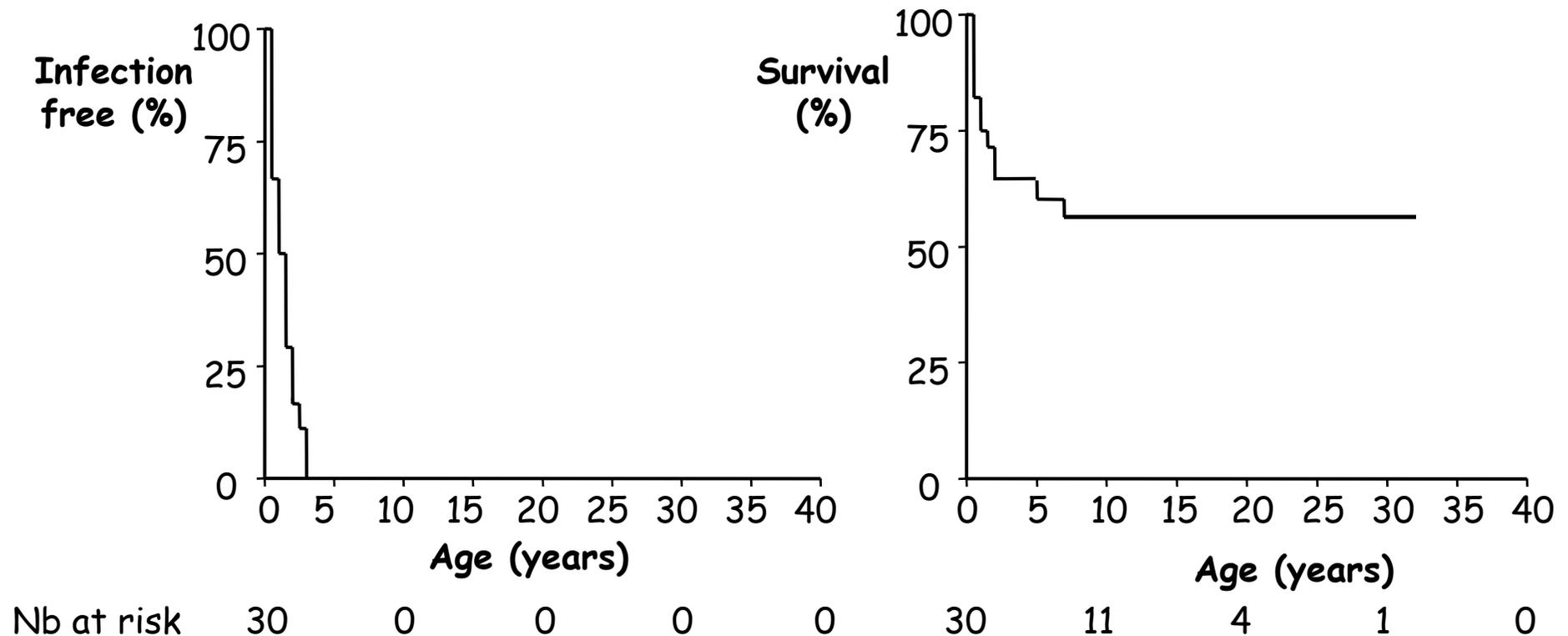


# IRAK-4 deficiency - Invasive infections

---



# IRAK-4 deficiency: severe, narrow, and transient phenotype



Gram + bacteria: *Streptococcus pneumoniae* (29/32)

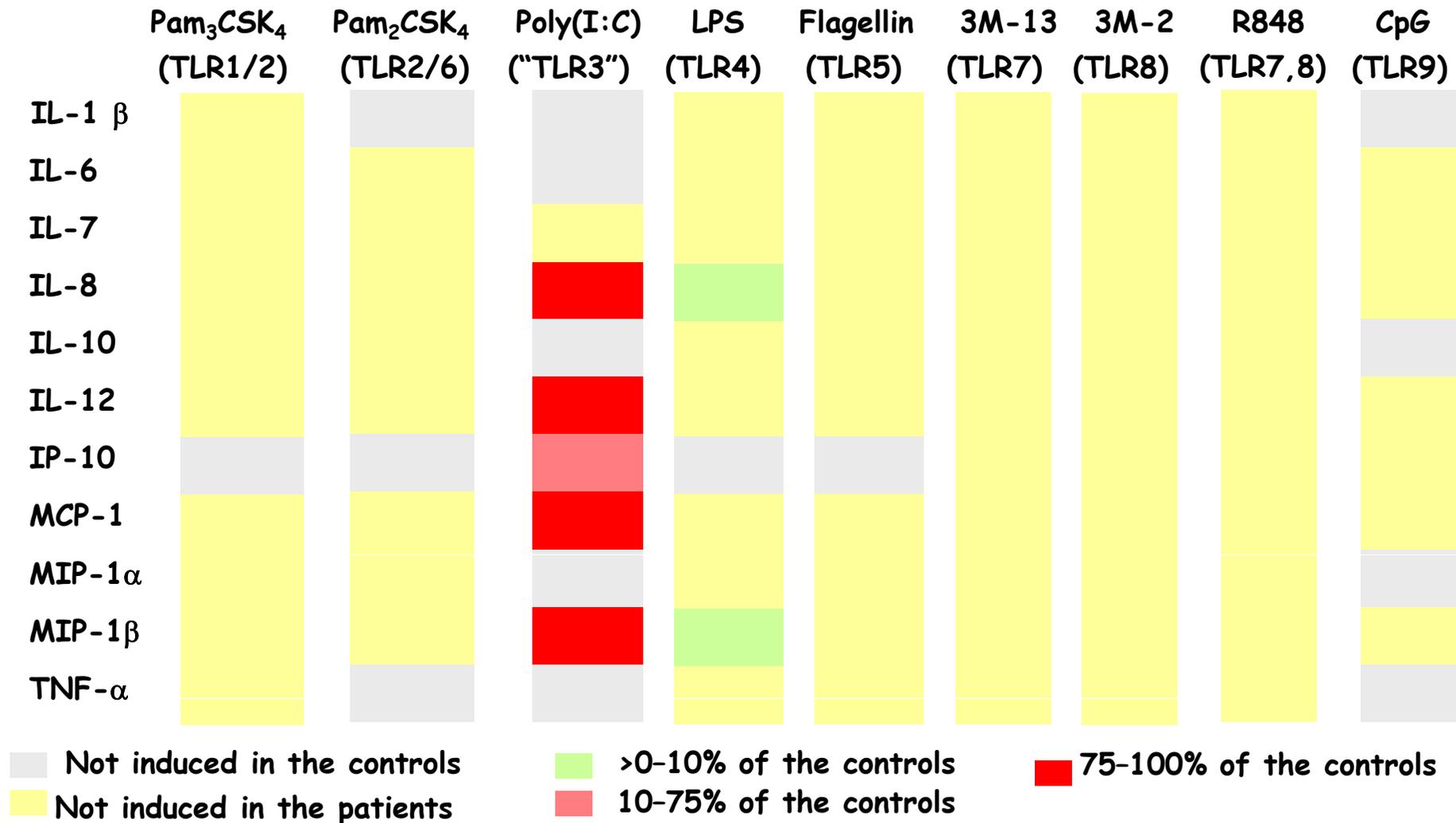
12/32 patients with IRAK-4 deficiency died of invasive bacterial infection

# Immunological explorations

---

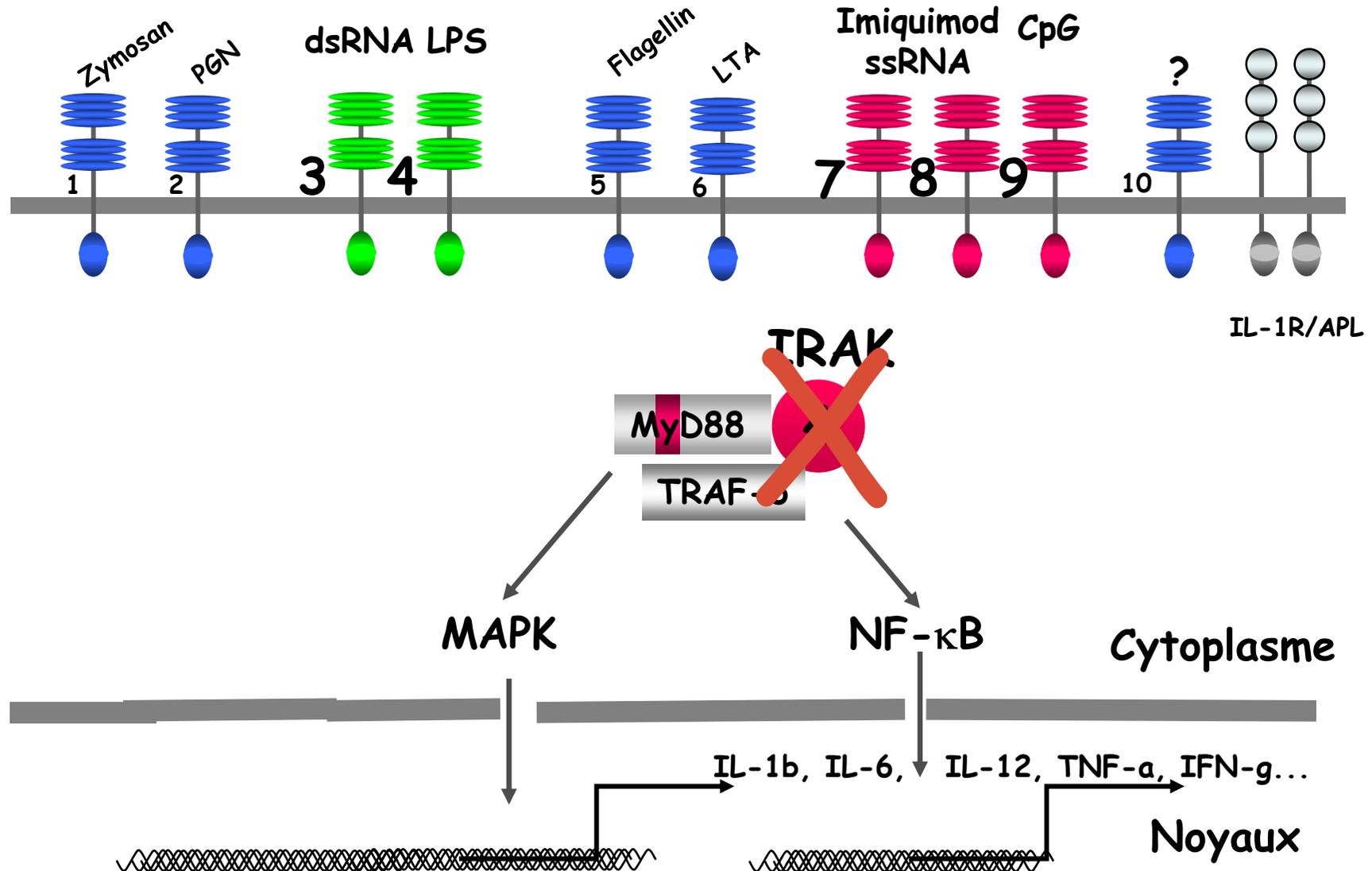
- Blood lymphocyte subsets : normal,
- TTL normal (mitogens and antigens) : normal,
- Complement pathways : normal
- Immunoglobulins : normal
- Ab response to proteins : normal,  
but one exception (Day et al, 2003 J Ped)
- Ab response to polysaccharides : variable
- Inflammatory signs (clinical & biological) : low

# PBMCs from IRAK-4 deficient patients



Blood cells of IRAK-4 deficient patients display an impaired responses to TLR agonists (except for TLR3)

# Défaut d'IRAK-4 (Bactéries pyogènes)



# Case reports

---

## P1

French (gipsy)

5 mo: *P. aeruginosa* pharyngitis

8 mo: *S. aureus* ethmoiditis

10 mo: *S. pneumoniae* meningitis

Died at 10 mo

## P2

Turkish

2 yo: *S. pneumoniae* meningitis

Now 3 yo and well

NO mutation in IRAK4

## P3

Portuguese

1 mo: *S. pneumoniae* meningitis

6 mo: *S. pneumoniae* meningitis

18 mo : *Salmonella* meningitis

6 yo : *S. pneumoniae* meningitis

Now 16 yo and well

## P4 - sibling of P3

2 mo: *S. aureus* abscess

4 mo: *S. pneumoniae* meningitis

3 yo: *Salmonella* osteitis

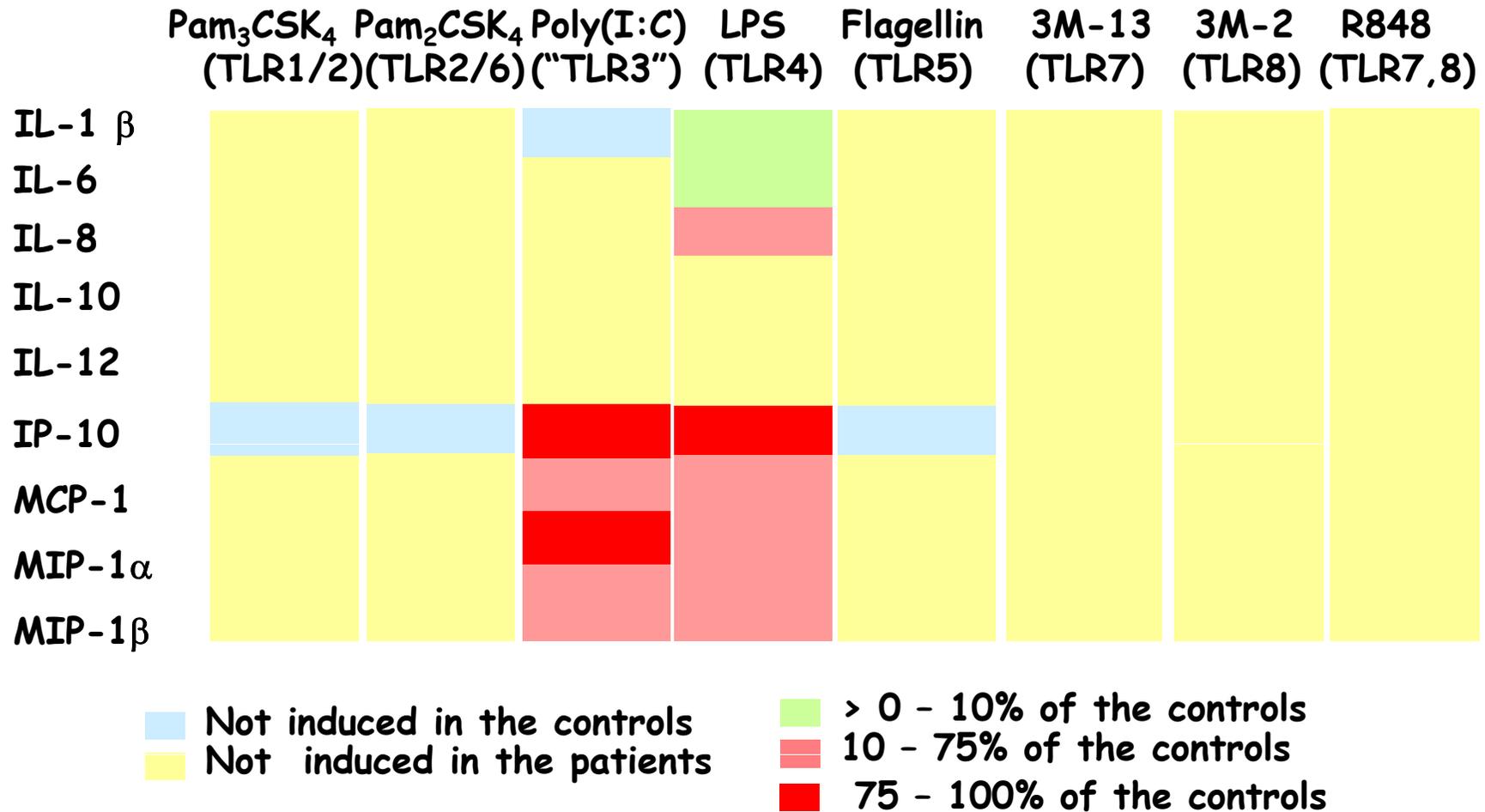
5 yo: *S. aureus* arthritis

6 yo: *S. pneumoniae* meningitis

7 yo: *S. aureus* arthritis

Now 8 yo and well...

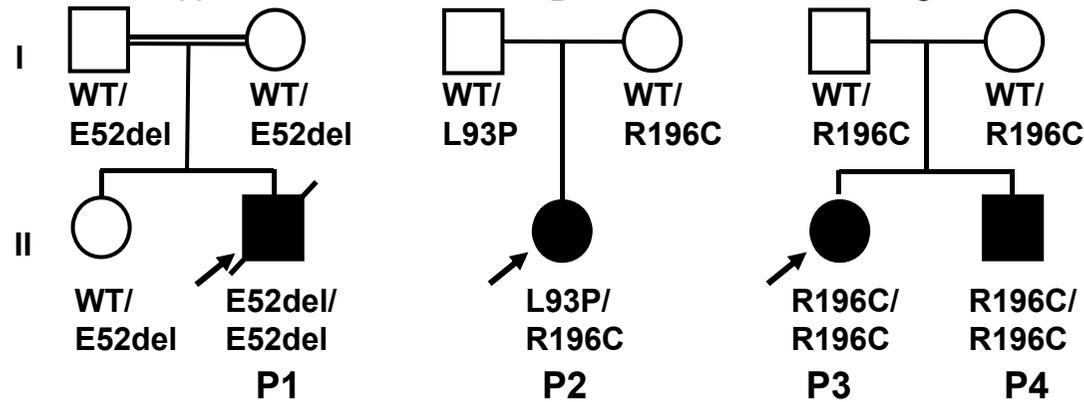
# No blood TLR responses for multiple cytokines



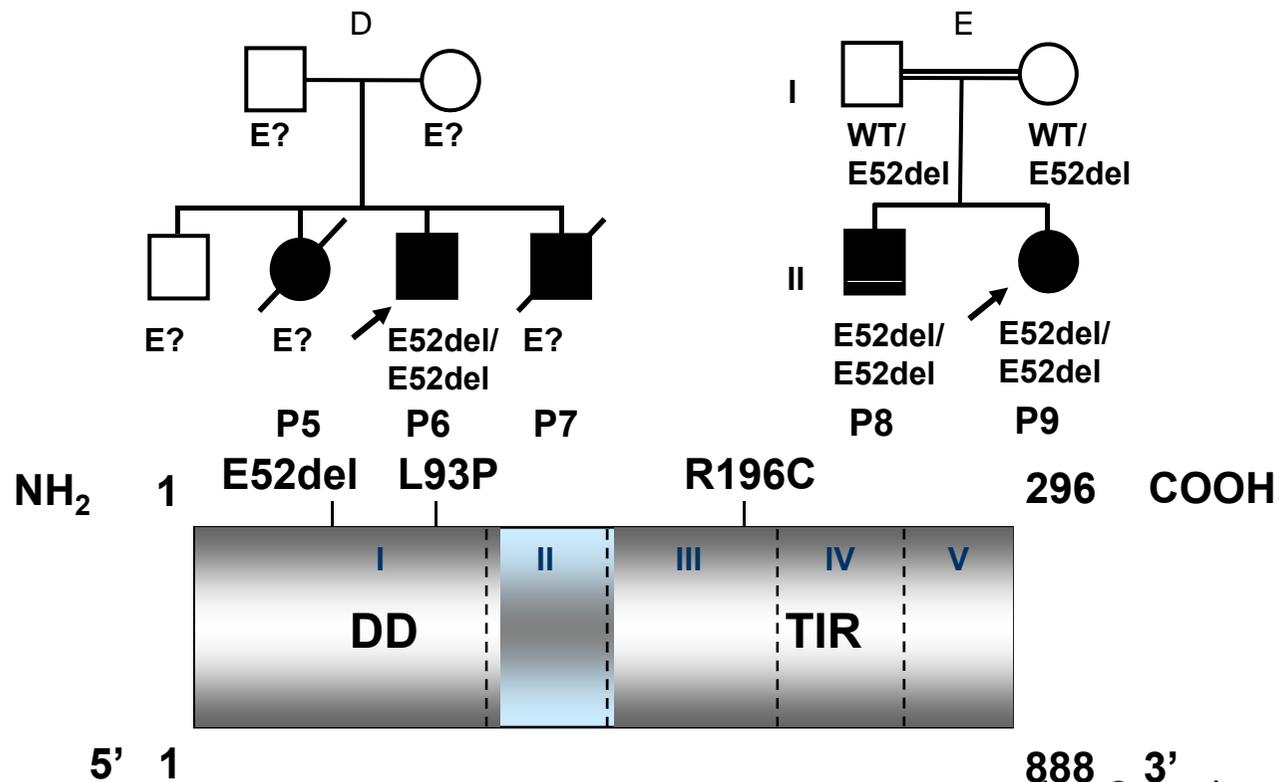
(von Bernuth et al. Science 2008)

# Mutations in MyD88

A

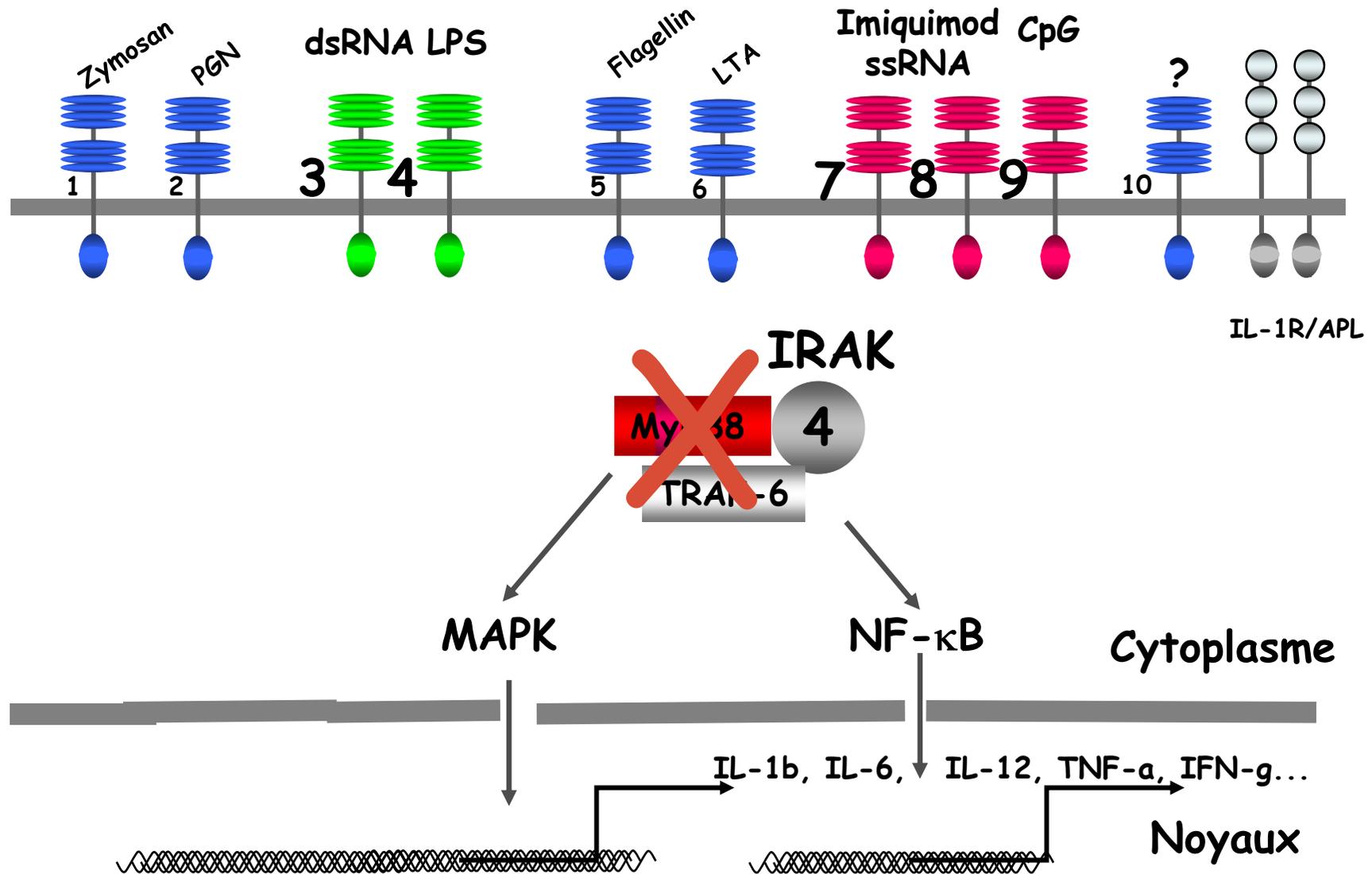


B



888 3' (von Bernuth et al. Science 2008)

# Défaut de Myd88



# L'immunité anti-bactérienne des patients IRAK-4 et Myd88 déficients

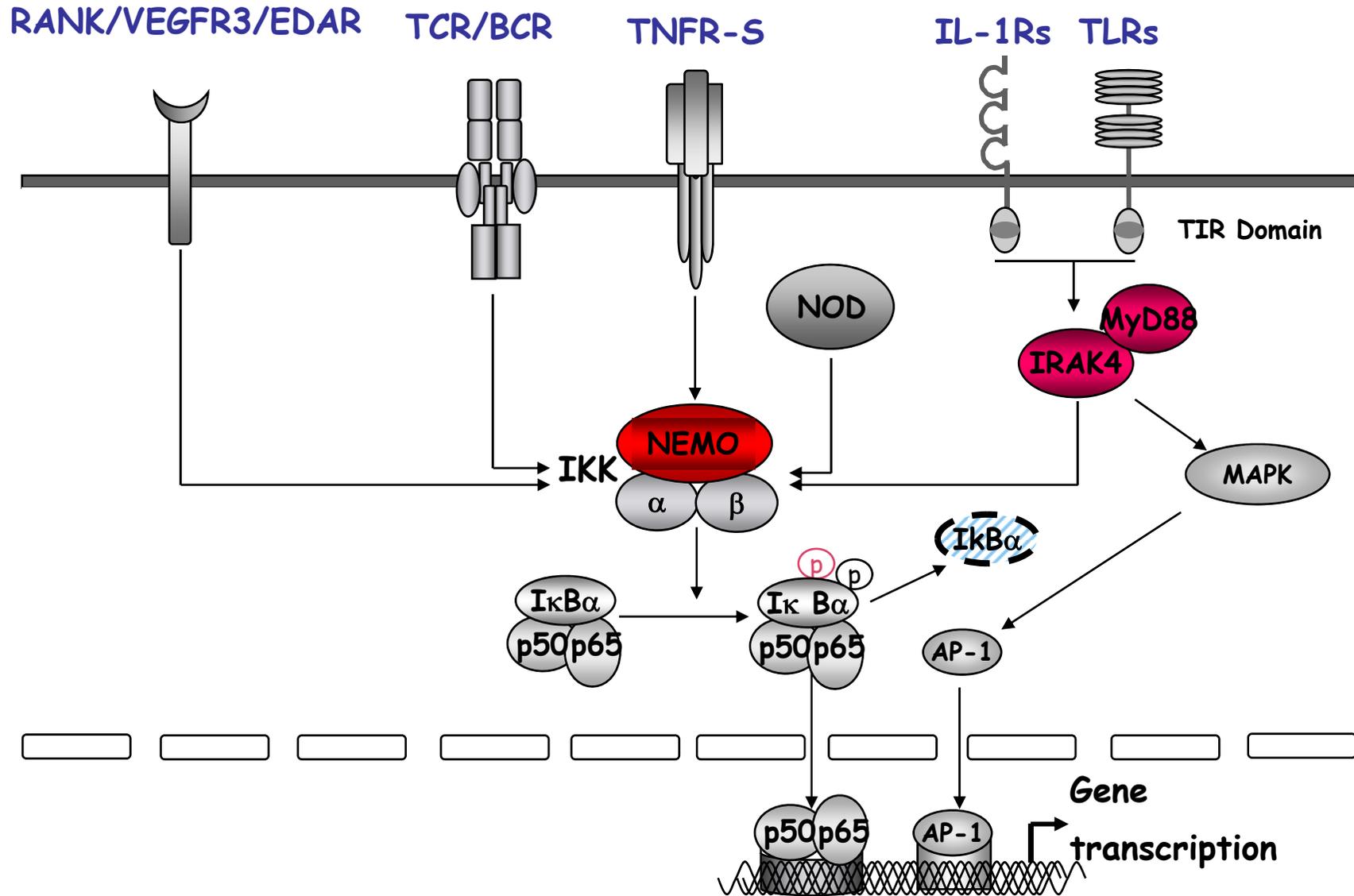
---

Les patients présentent une susceptibilité aux bactéries pyogènes :

- Infections sévères et invasives en bas âge
- Amélioration au cours de la vie
- Défaut de réponse aux agonistes TLRs et à l'IL-1
- Défaut de production de cytokines inflammatoires

IRAK-4 et Myd88 jouent donc un rôle crucial dans la signalisation des TIRs et dans le contrôle des infections bactériennes.

# NF- $\kappa$ B pathway and genetic defects

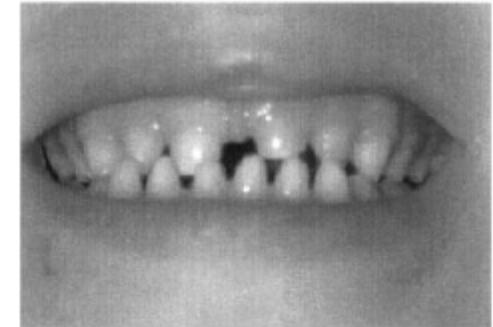


# Dysplasie ectodermale anhidrotique avec DI (EDA-ID) (*NEMO*)

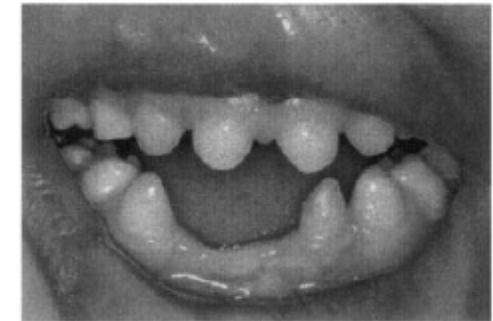
---

- ✓ Dents coniques et cheveux fins et rares
- ✓ Anhidrose
- ✓ Susceptibilité aux pyogènes, mycobactéries, plus rarement pneumocystose et infections virales sévères
  
- ✓ Infections à pneumocoque 50% patients :
  - 25% méningites
  - 11% septicémies
  - 4% abcès
  - 14% pneumopathies

# Dysplasie ectodermale anhidrotique avec DI



B



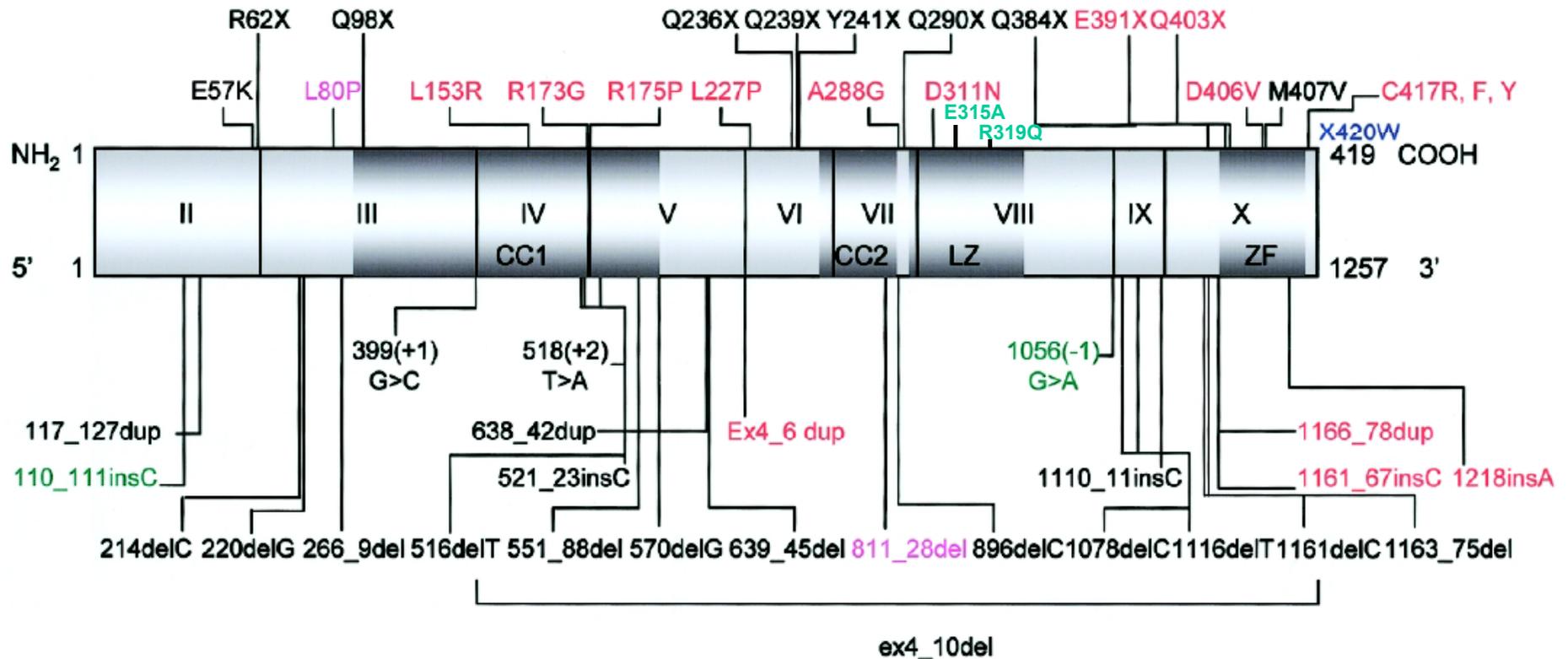
# Défauts génétiques hypomorphes de *NEMO*

---

- **Hétérogène :**

- **Clinique** : anomalie du développement > absence
- **Infectieux** : susceptibilité infectieuses large > susceptibilité limitée (*S.pneumoniae* ou Mycobactéries)
- **Immunologique** : syndrome hyperIgM > défaut de production d'ac polysaccharidiques

# Hétérogénéité génétique de défauts de NEMO



I. Pigmenti, **OL-EDA-ID**, **EDA-ID**, **Incomplete EDA-ID**  
and **ID without EDA**

# L'immunité et patients NEMO déficients

---

Les patients NEMO-déficients présentent une susceptibilité infectieuse large et entre autre B.

- Infections sévères et invasives
- Défaut de réponse aux agonistes des récepteurs du TNF, des TLRs et à l'IL-1
- Défaut de production de cytokines inflammatoires
- Production d'anticorps anti-polysaccharidiques
- Phénotype développemental variable

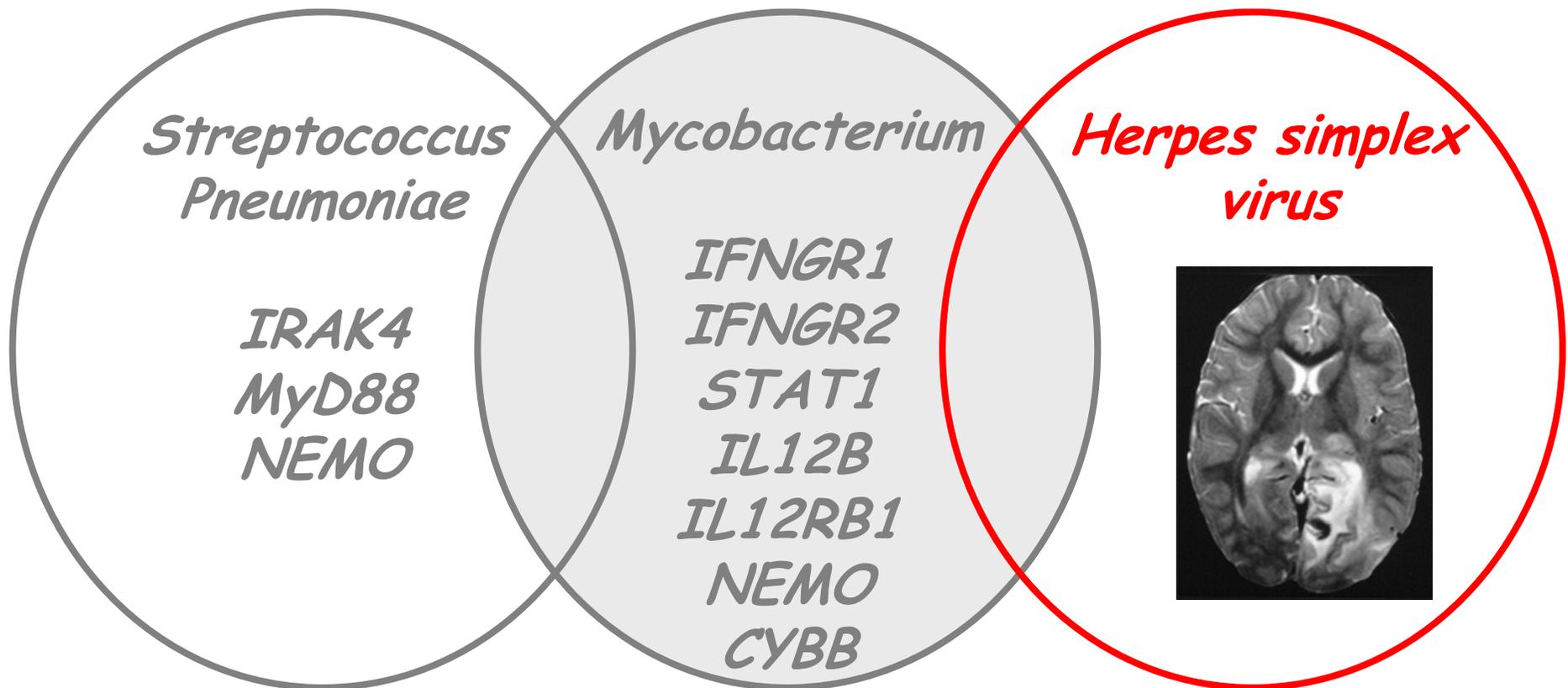
# Conclusions

---

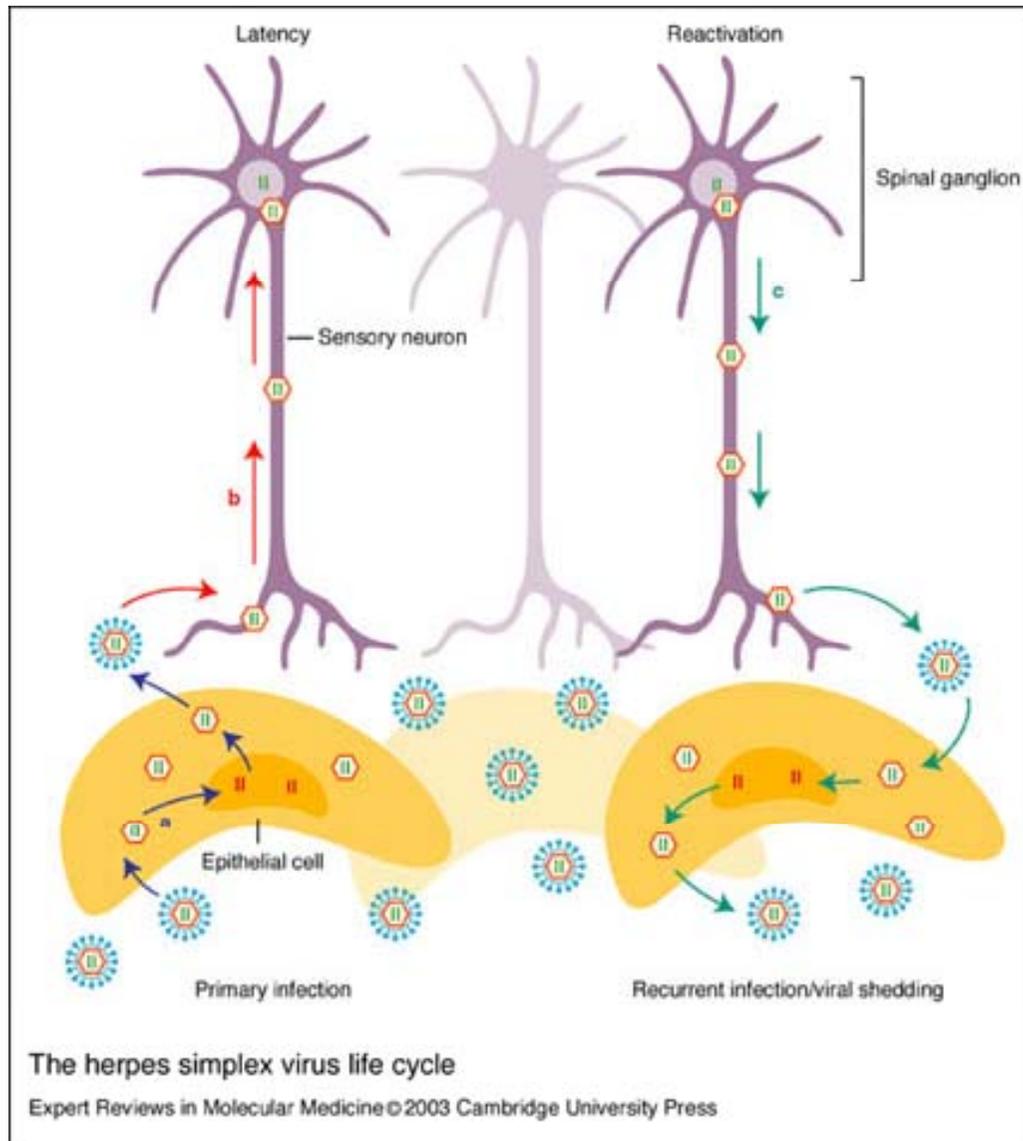
- Les voies de signalisation des TIRs sont cruciales dans la résistance à un spectre étroit d'agent pathogène
- Un syndrome inflammatoire peu important ou retardé doit faire rechercher des déficits en IRAK-4/MyD88 et NEMO.
- Les patients avec des infections invasives à pneumocoque doivent être explorés pour les déficits touchant les voies TIRs

# Prédisposition génétique et infections

---



# HSV-1

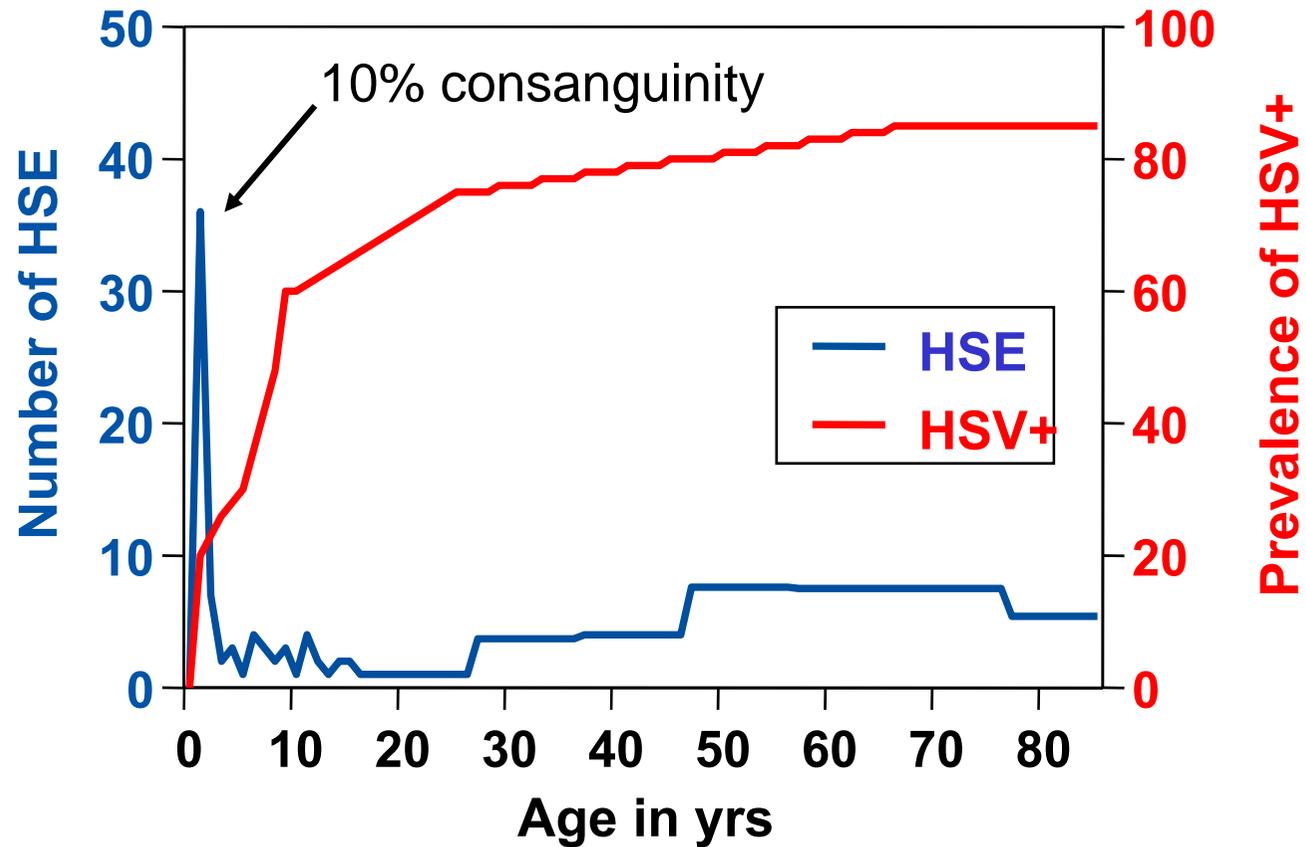


90% des adultes  
HSV-1 +

Infections  
asymptomatique ou  
bénignes

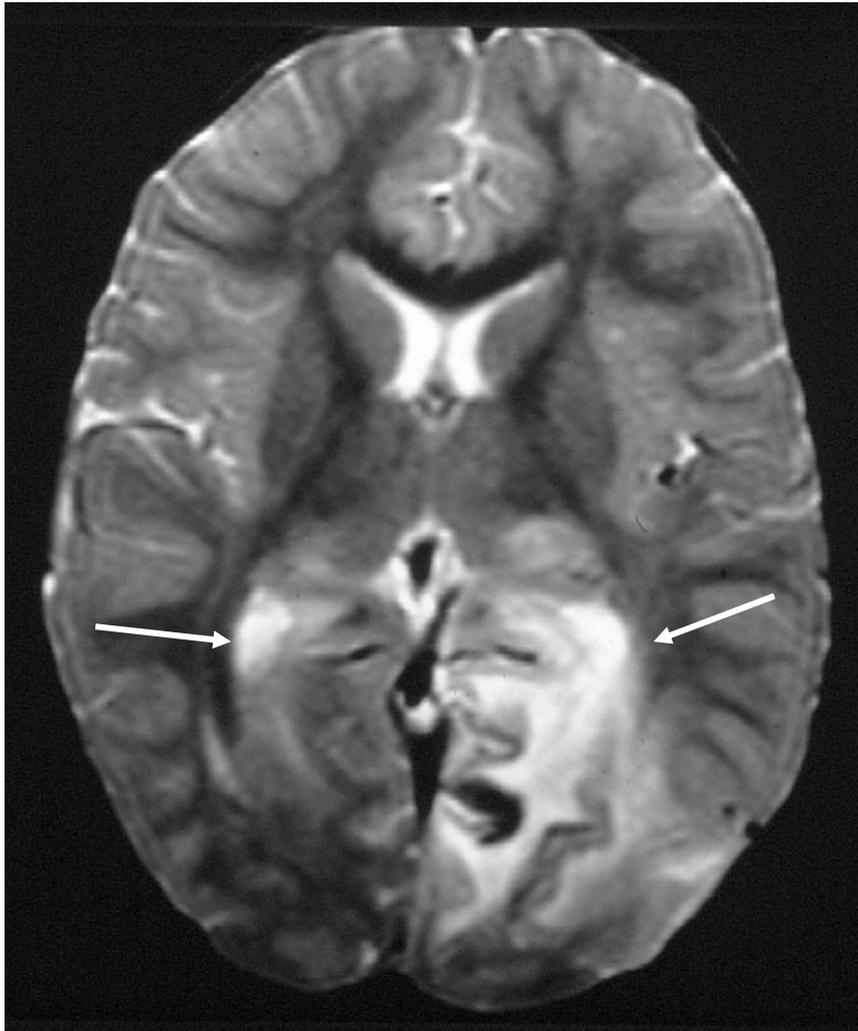
Phases de latence et  
de réactivation

# HSE: a genetic epidemiological survey



# Encéphalite herpétique (HSE)

---



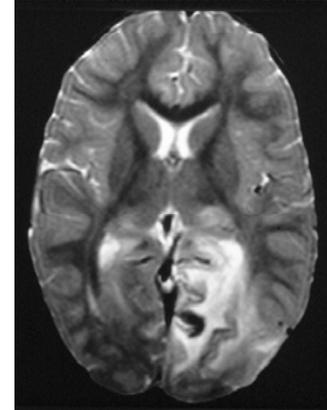
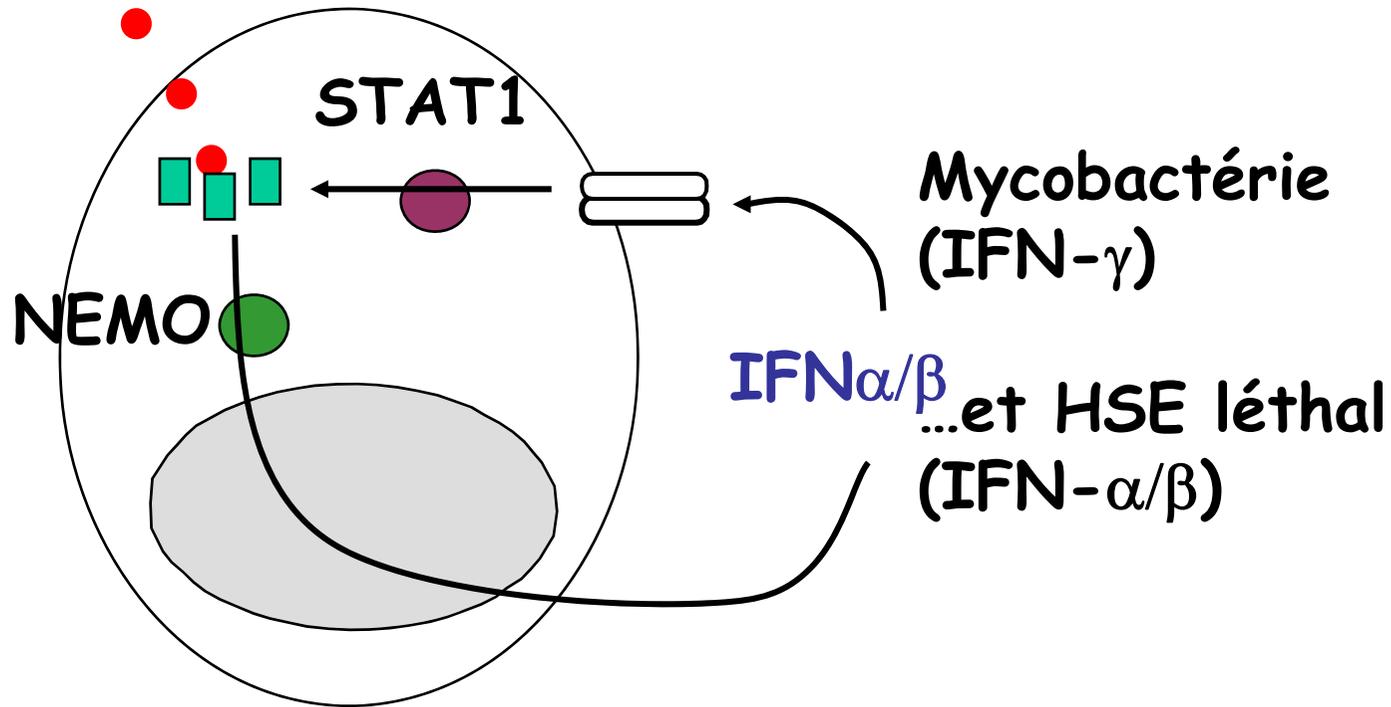
HSV-1 touche le SNC via les neurones et ne touche pas les autres cellules ou organes.

Les déficit immunitaires héréditaires classiques ne prédisposent pas à l'HSE.

Les patients avec HSE sont Résistant aux autres infections, notamment aux virus neurotropiques.

# Deux DIH: infections mycobactériennes et HSE

HSV-1



Déficit complet en STAT-1 (AR)

Défaut hypomorphe de NEMO (XR)

## 2 patients avec HSE récurrentes

---

Patients consanguins parents

Origine : Portugal, Gitans

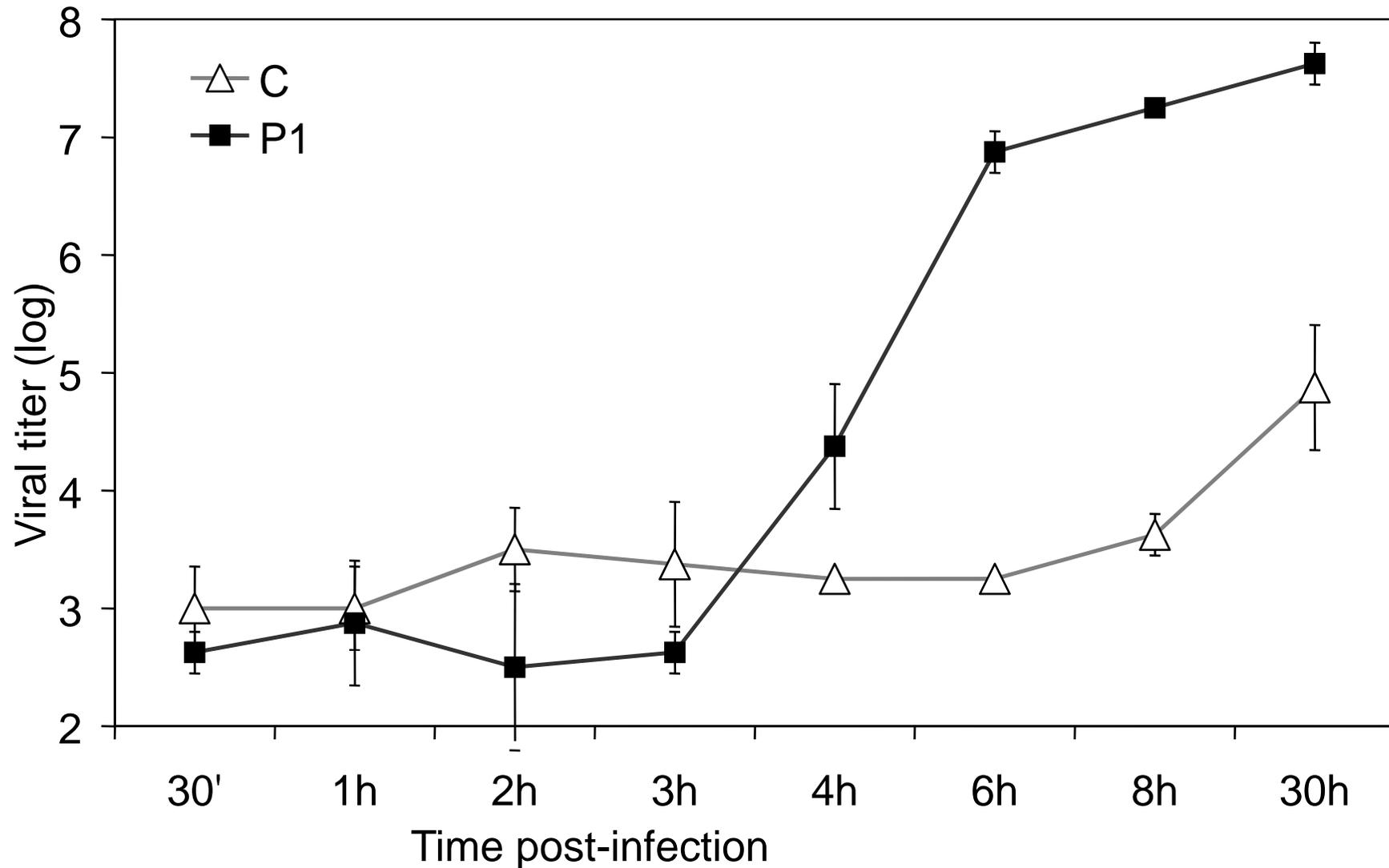
P1 : HSE à 1, 1.3 et 3.6 ans,  
actuellement il est âgé de 14 ans

P2 : HSE à 5 et 17 ans, actuellement âgée de 19 ans

Ils sont sans infections et sans traitement.

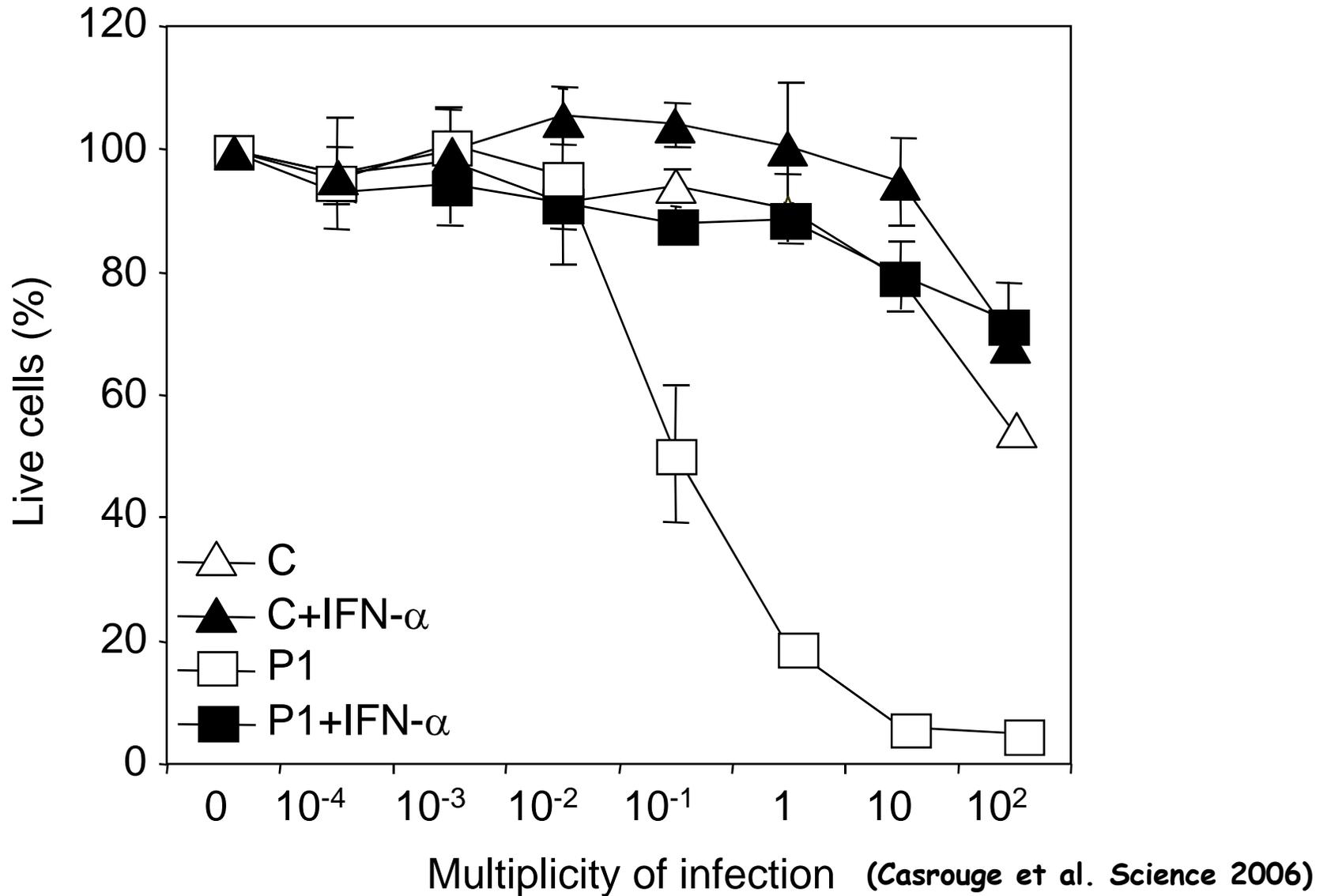
Séropositifs pour >10 virus, dont CMV et EBV

# Enhanced viral growth in vitro in fibroblasts

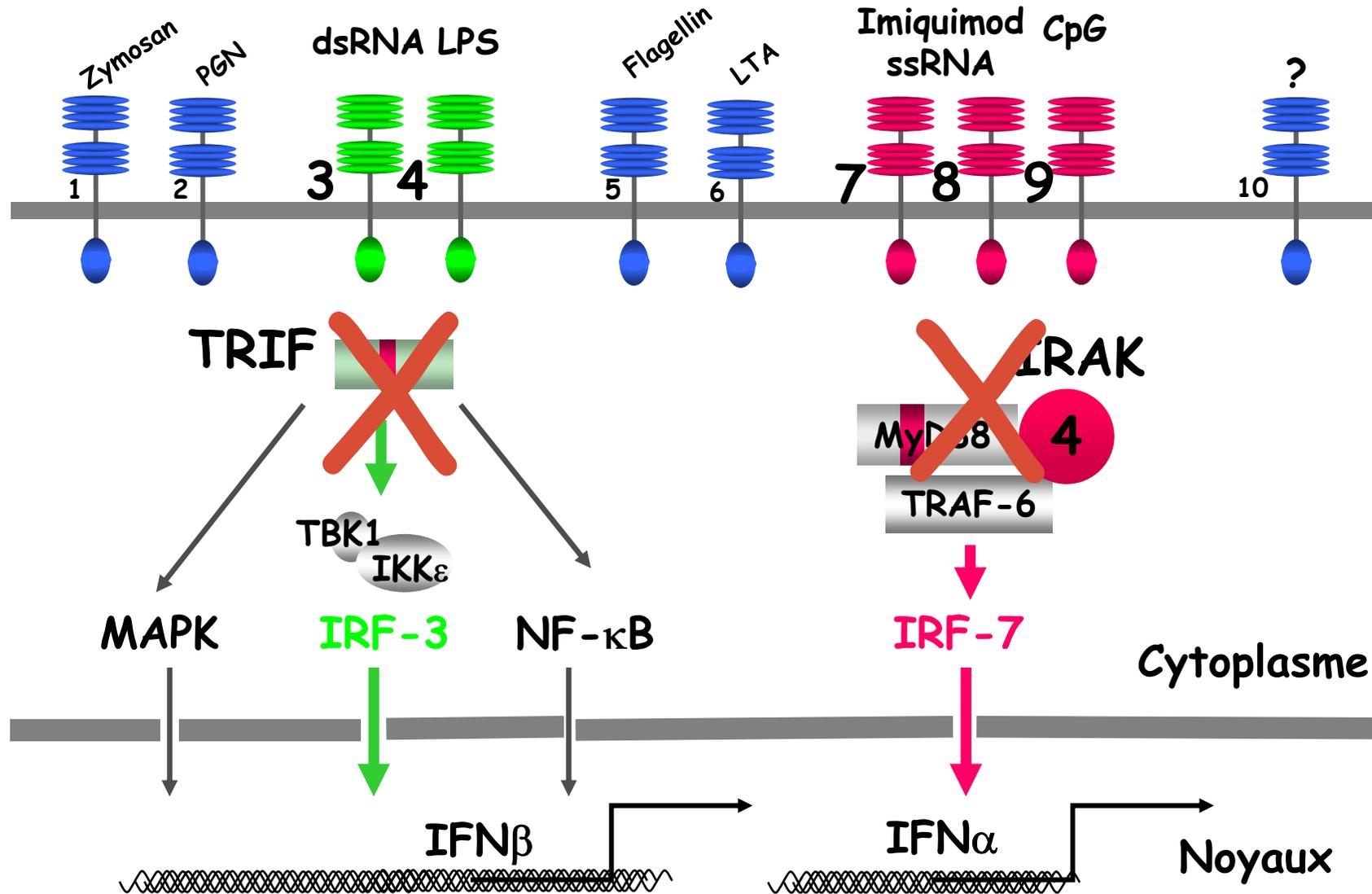


(Casrouge et al. Science 2006)

# Complémentation par IFN- $\alpha$



# Défaut de production des IFNs de type 1

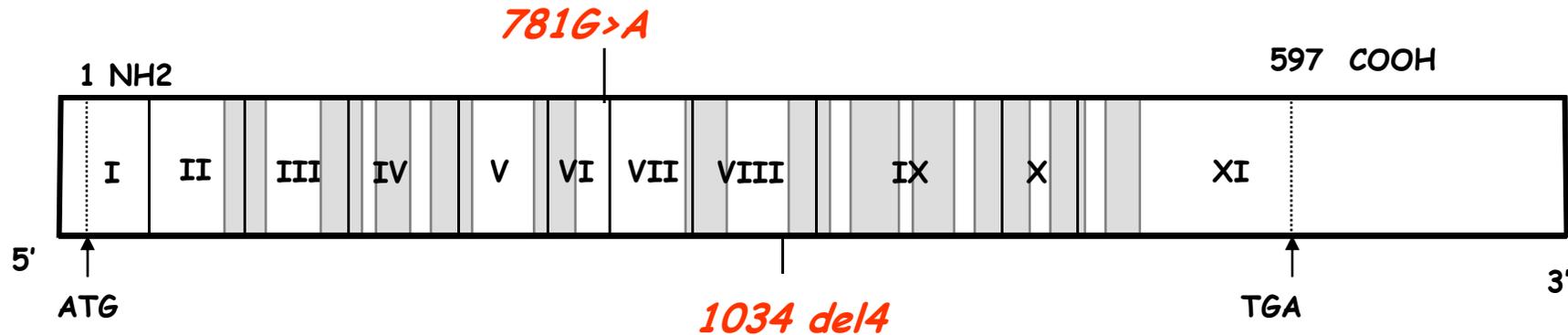


# Déficit en UNC-93B

Mutant murin *3d* (Bruce Beutler)

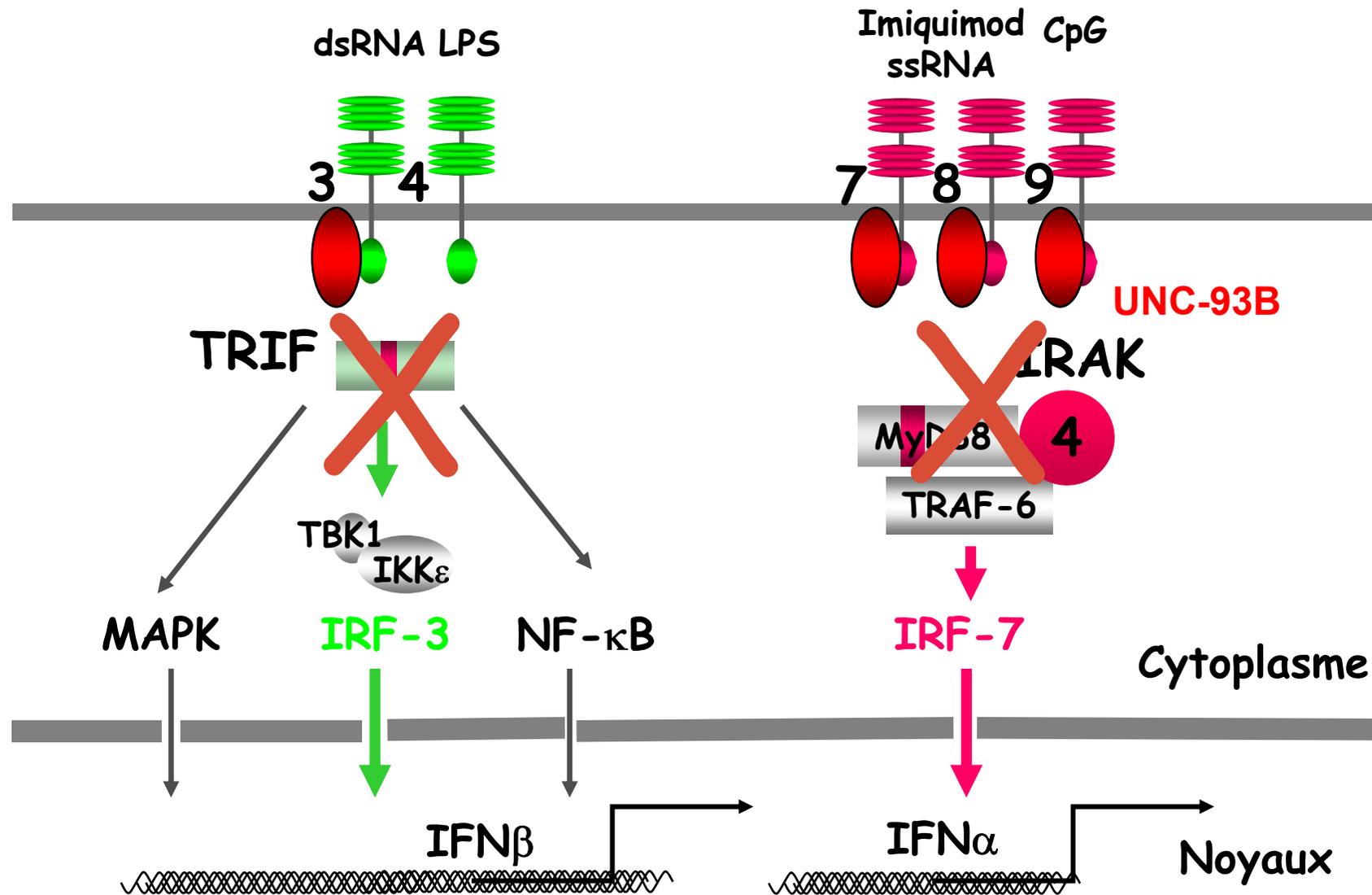
Défaut de signalisation via TLR-3, 7, 9

Susceptibles aux MCMV, *S. aureus*, *Listeria*...



(Casrouge et al. Science 2006)

# Déficit en UNC93B: défaut de réponse aux ligands TLR3, 7-9



# Conclusions

---

- Les patients UNC-93B déficients ne répondent pas aux ligands des TLR3, 7-9 et développent des HSE.
- Les patients IRAK-4 et MyD88 déficients, ne présentent pas d'HSE et ne répondent pas aux ligands des TLRs sauf TLR3.
- TLR7-9 sont donc redondant dans l'immunité anti-HSV
- TLR3 est exprimé au niveau du SNC (neurones, oligodendrocytes, astrocytes, microglie).
- HSV1 produit des ARN doubles-brins
- **Y a-t-il des patients avec HSE et des mutations dans TLR3 ?**

## 2 patients avec HSE (HSE-2)

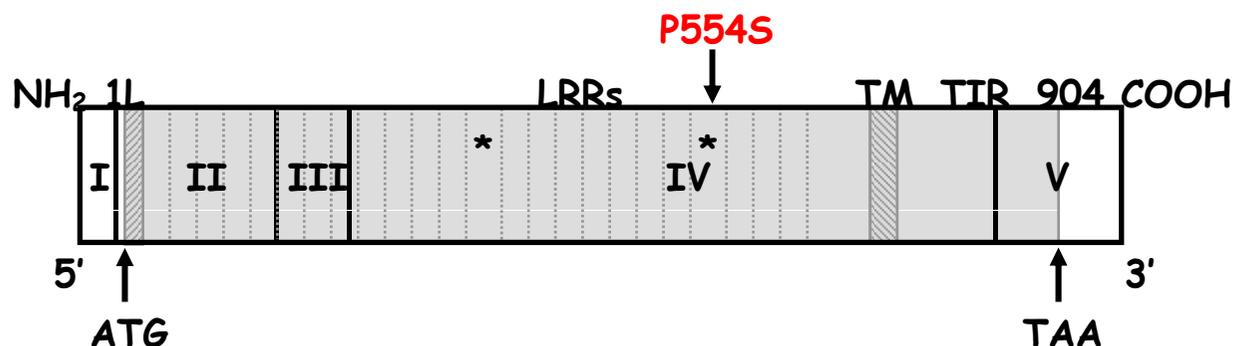
Parents non-consanguins d'origine française

P1 : HSE à 2 ans, actuellement âgée de 15 ans

P2 : HSE à 1 an, actuellement âgée de 17 ans

Ils sont sans infections et sans traitement

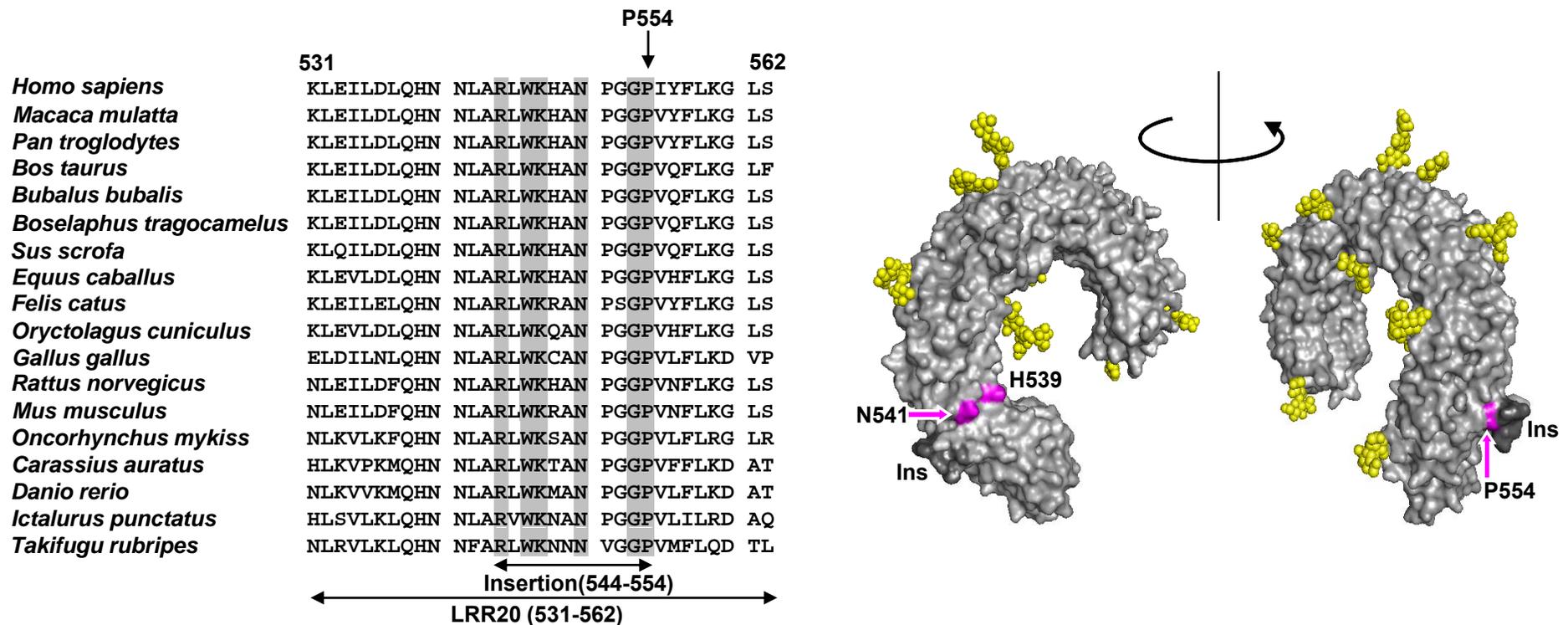
Séropositifs pour >10 virus, dont CMV et EBV



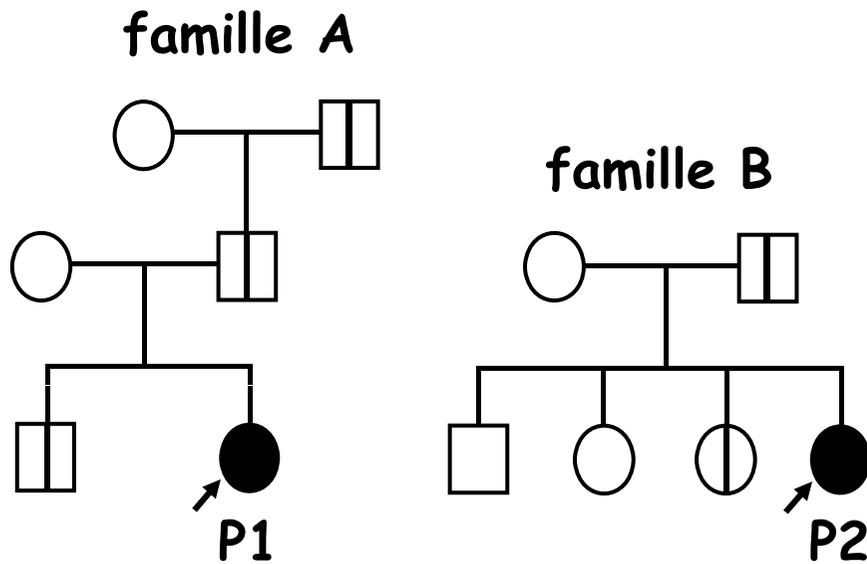
**Mutation hétérozygote faux-sens de *TLR3***

(Zhang et al. Science 2007)

# P554 is predicted to be a crucial residue

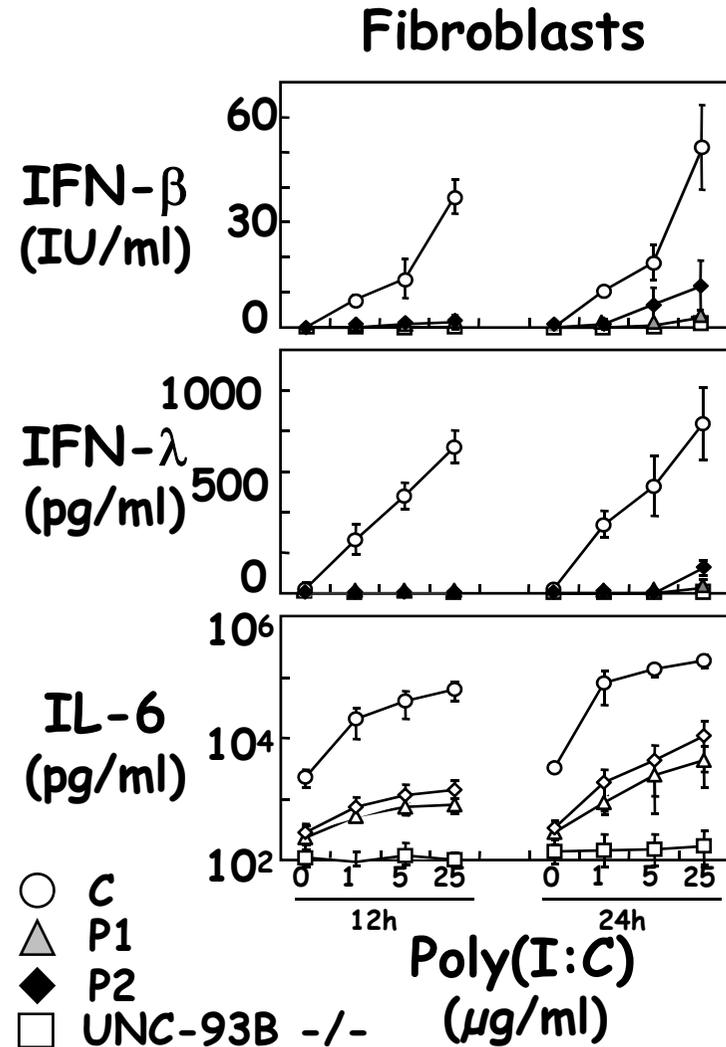


# Phénotype cellulaire : Défaut de production partiel d'IFN de type 1

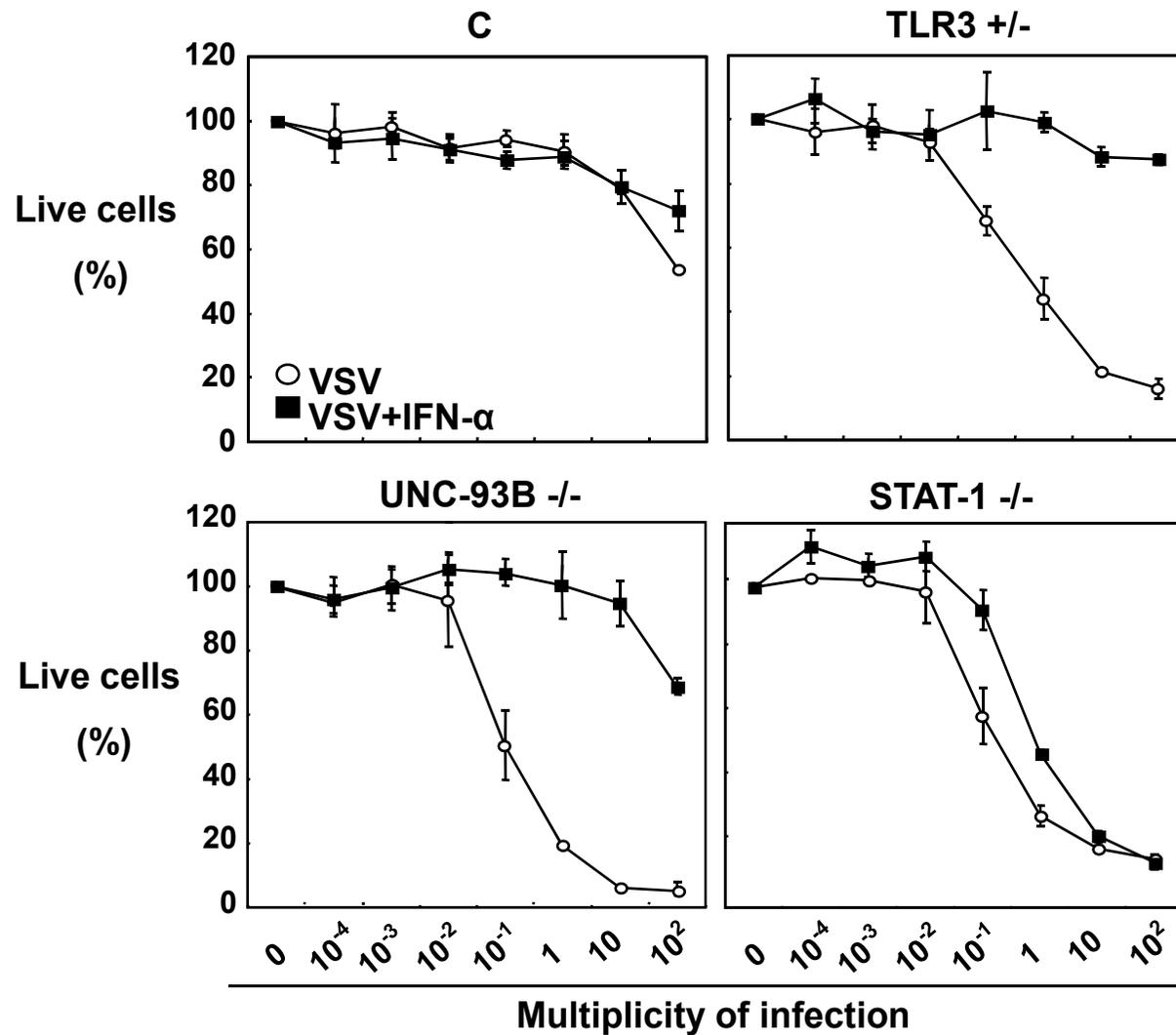


Incomplete clinical penetrance  
Partial cellular defect

(Zhang et al. Science 2007)



# Mortalité cellulaire in vitro augmenté et complémenté par l'IFN- $\alpha$ dans les cellules TLR3+/-



# Conclusions

---

- L'HSE chez les patients UNC-93B et TLR3 déficients est secondaire aux défauts de détections des ARN intermédiaires de l'HSV1 au niveau du SNC.
- Responsable d'une faible production des IFN de type 1 et 3, d'une augmentation de la réplication virale et d'une augmentation de la mortalité cellulaire.
- Pourquoi n'y a-t-il pas de dissémination de l'HSV dans l'ensemble de l'organisme ?
- Pourquoi les patients UNC-93B et TLR3 déficients sont-ils résistants aux autres virus ?

## Laboratoire de Génétique Humaine des Maladies Infectieuses

### *Bactéries pyogènes, Candida*

Anne Puel  
Capucine Picard  
Maya Chrabieh  
Pegah Ghandil  
Angels Natividad  
Alessandro Borghesi  
Alexandre Bolze

### *Mycobactéries*

Jacinta Bustamante  
Jacqueline Feinberg  
Ludovic de Beauhoudrey  
Arina Samarina  
Xiao-Fei Kong  
Lucile Jannièrre  
Yoann Rose  
Marjorie Hubeau

### *Virus*

Emmanuelle Jouanguy  
Lazaro Lorenzo  
Shenyng Zhang  
Vanessa Sancho-Shimizu  
Rebeca Pérez de Diego  
Laure Gineau  
Annabelle Cardon

### *Épidémiologie génétique*

Alexandre Alcaïs  
Sabine Plancoulaine  
Audrey Grant  
Aurélie Cobat  
Cédric Laouénan  
N. Peiffer-Smadja

THE ROCKEFELLER UNIVERSITY  
*Science for the benefit of humanity*

Stéphanie Boisson  
Carolina Prando  
Elodie Pauwels

Jean-Laurent Casanova

Laurent Abel

### *Support*

Jérôme Flatot, Martine Courat, Tony Leclerc, Guy Brami, Sylvanie Fahy