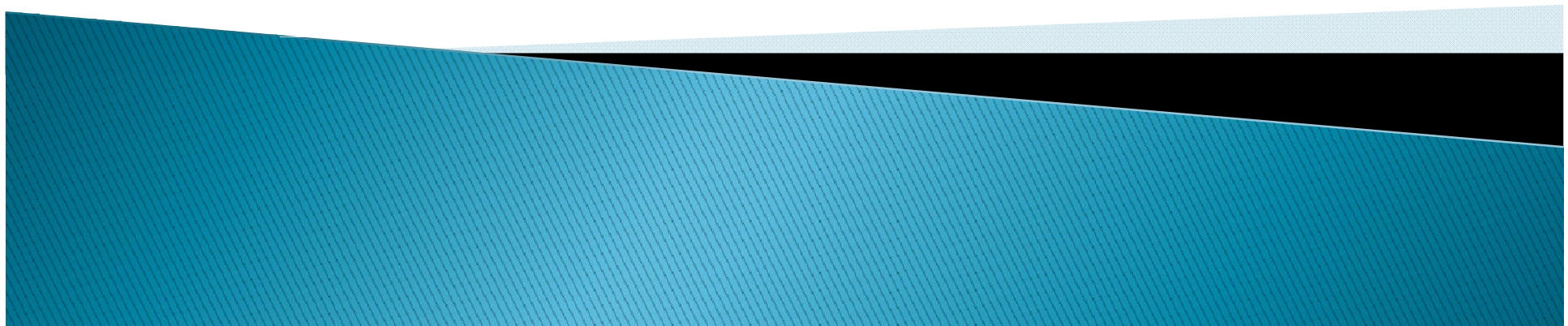


Les maladies auto-inflammatoires

53^{ème} Journées de Biologie Clinique Necker Pasteur

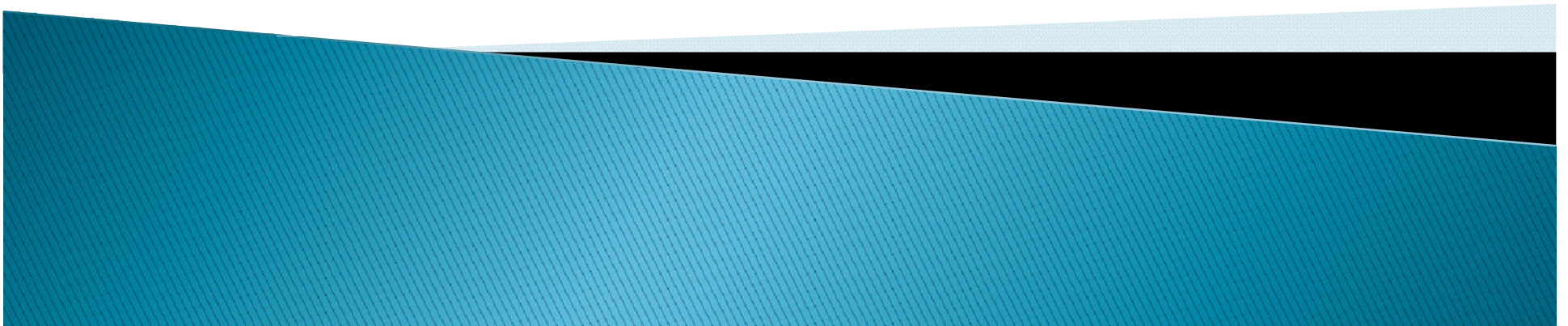
Le 17 janvier 2011

Marc DELPECH



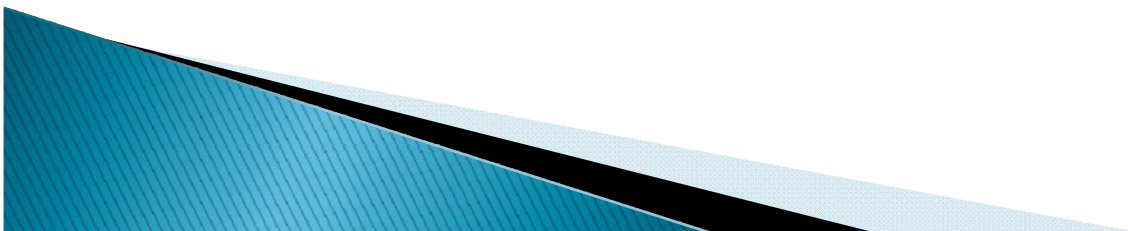
Le début de l'histoire

Les fièvres héréditaires



La première caractérisée : la maladie périodique ou Fièvre Méditerranéenne Familiale (FMF)

- ▶ 1945 Siegal : Péritonite paroxystique bénigne
- ▶ 1948 Reinman : Description d'un groupe hétérogène d'affections cycliques
- ▶ 1951 Cattani : Description de la maladie périodique
- ▶ 1958 Heller : Fièvre Méditerranéenne Familiale , critères de diagnostic
- ▶ 1967 Sohar La FMF est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive
- ▶ 1992 Pras : Localisation du gène sur le bras court du chromosome 16



Fièvre méditerranéenne familiale

Autosomique récessive

Accès paroxystiques

- fièvre
- polysérite
- monoarthrite
- dermohypodermite
- splénomégalie

Amylose inflammatoire AA

- rein
- tube digestif
- cœur
- thyroïde

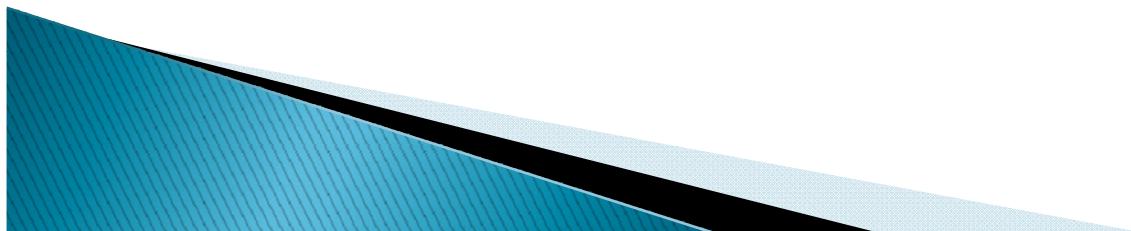


D'autres fièvres intermittentes héréditaires sont progressivement caractérisées

La fièvre hibernienne, renommée ultérieurement
TNFRSF1A Associated Periodic Syndrome
(TRAPS)

Le syndrome d'hyper Ig-D (HIDS)

Le syndrome de Muckle et Wells (MWS)



Fièvres récurrentes héréditaires

	FMF	MWS	TRAPS	HIDS
Durée accès (j)	3-4	1-2	7-21	3-7
Douleurs abdo.	++	-	++	++
Douleurs artic.	++	+	+	++
Signes cut.	(rash)	urticaire	++	rash ++
Amylose	++	++	+	-
Surdité	-	+	-	-
Colchicine	+	?	-	-
Transmission	A.R	A.D	A.D	A.R

The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1992, by the Massachusetts Medical Society

Volume 326

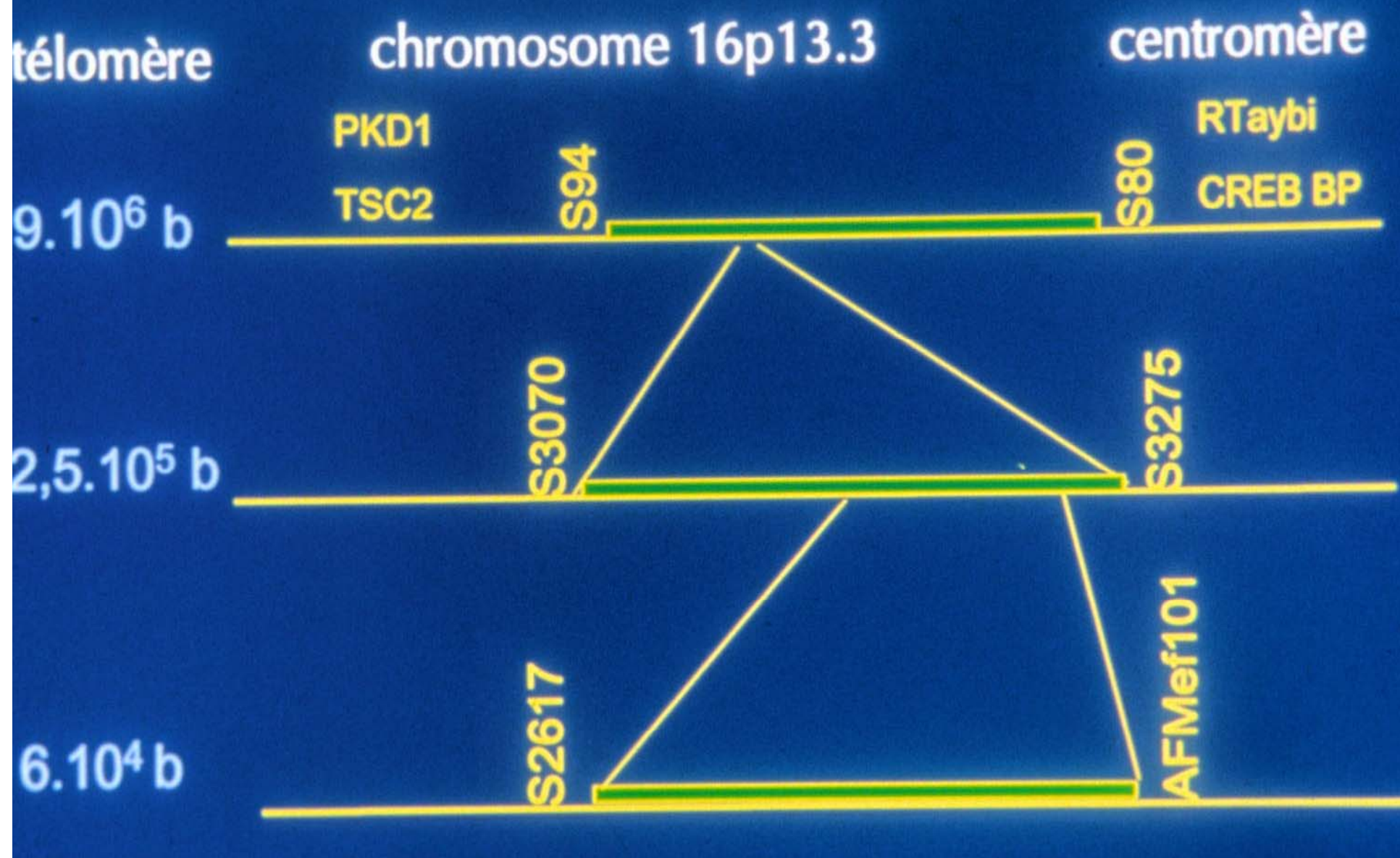
JUNE 4, 1992

Number 23

MAPPING OF A GENE CAUSING FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER TO THE SHORT ARM OF CHROMOSOME 16

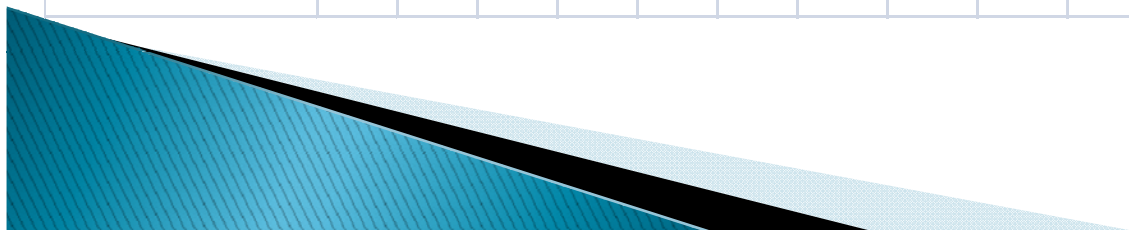
ELON PRAS, M.D., IVONA AKSENTIJEVICH, M.D., LUIS GRUBERG, M.D., JAMES E. BALOW, JR.,
LEANDREA PROSEN, B.S., MICHAEL DEAN, PH.D., ALFRED D. STEINBERG, M.D.,
MORDECHAI PRAS, M.D., AND DANIEL L. KASTNER, M.D., PH.D.

Carte génétique



Haplotypes

	283	361	353	070	45	3370	2617	53	43	51	52	34	475	2622	323	154	80
SEFARADES	6	4	3	3	5	3	7	A	5	G	AAA9 (18)	9	5	2	9	2	
ARABES 1	9	5	8	2	5	3	7	A	5	G	AAA	9	11	6	2	6	2
TURCS		5	8	2	5	3	7	A	5	G	AAA	9	9	5	3	9	2
ARMENIENS 1		5	8	2	5	3	7	A	5	G	AAA	9	9	5	3	9	2
ARMENIENS 2		5	8	9	5	5	N6	A	6	A	A	7	9	5	5		
ARMENIENS 3		5	8	7	5	5	N6	C	5	A	A	4	11	5	6	9	
DRUZES			8	7	5	5	N6	C	4	A	A	8	11	5	5	9	5
ARABES 2	7	3	6	2	7	9	6	C	5	A	A	6	9	5	6	7	

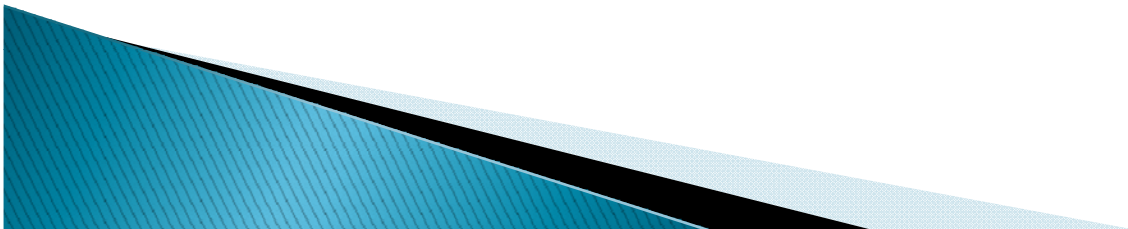


Carte transcriptionnelle de la région MEFV

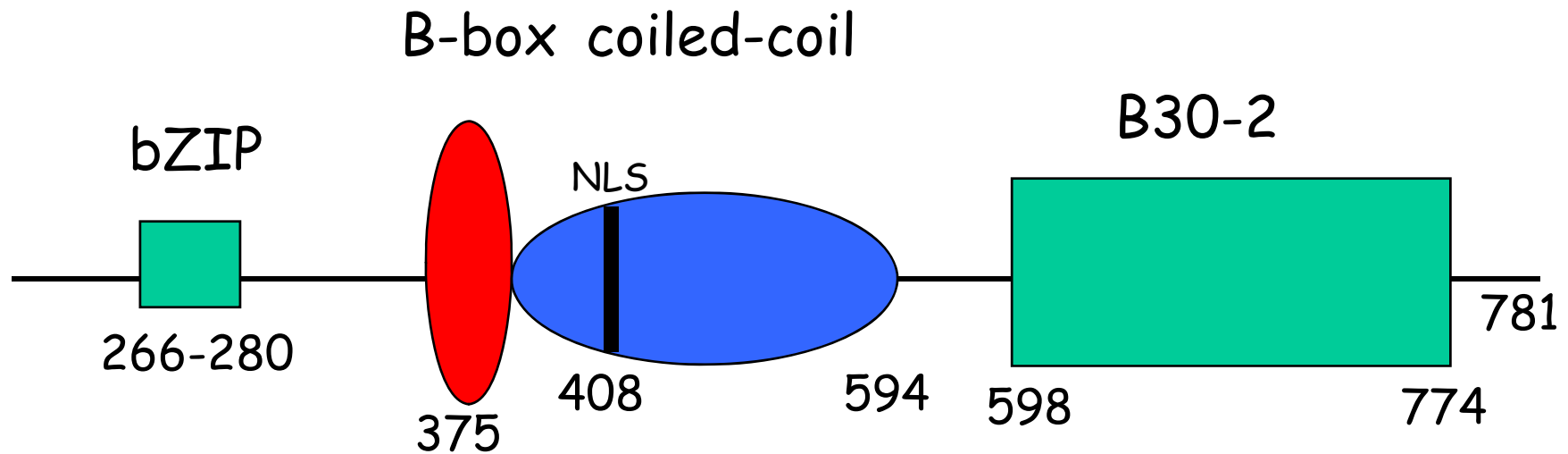


1997 le clonage du gène (*MEFV*) simultanément par :

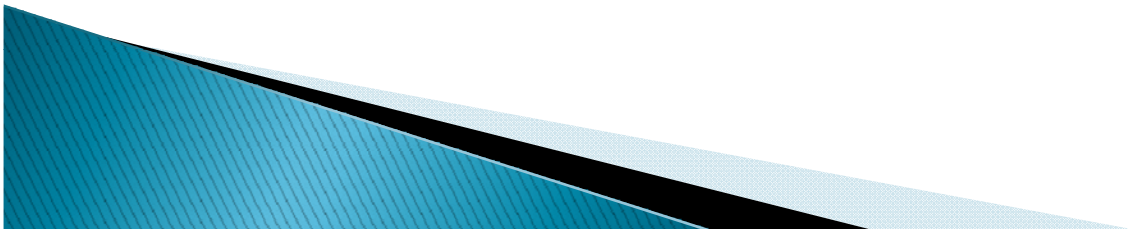
- ▶ Un consortium français →
Marenostrine
- ▶ Un consortium international →
Pyrin



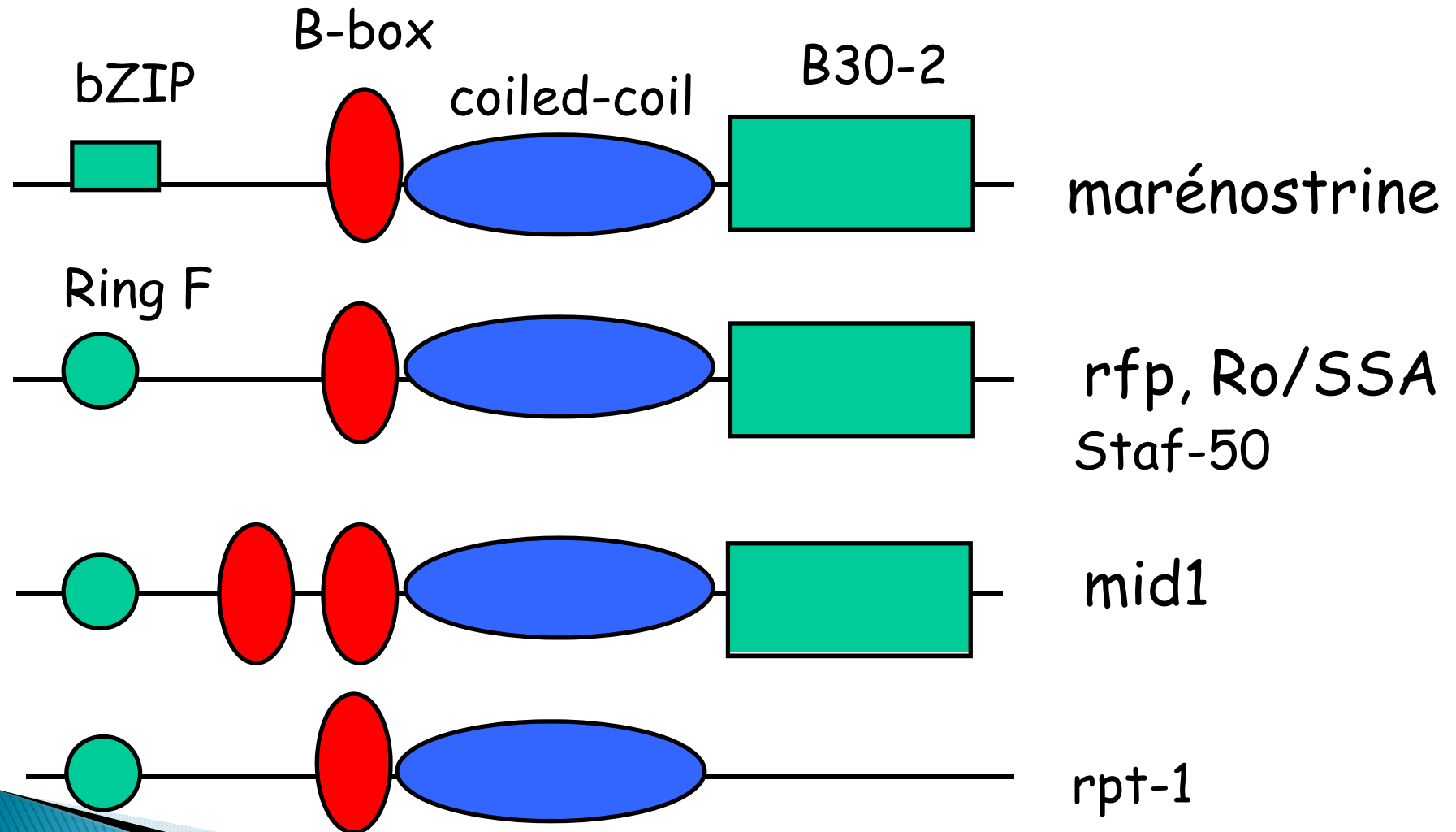
La marénostrine/pyrin



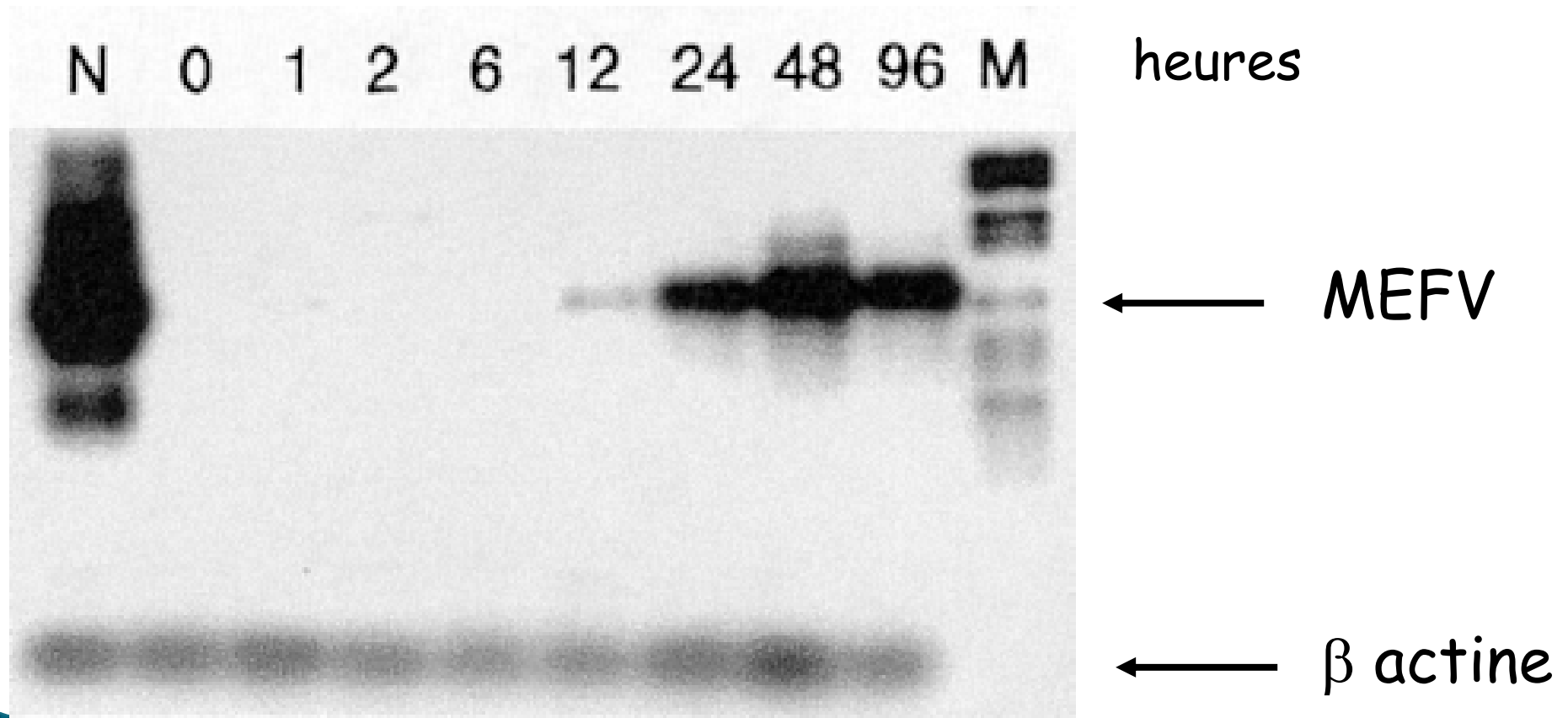
interaction ADN-protéine: bZIP



La famille des protéines B30-2

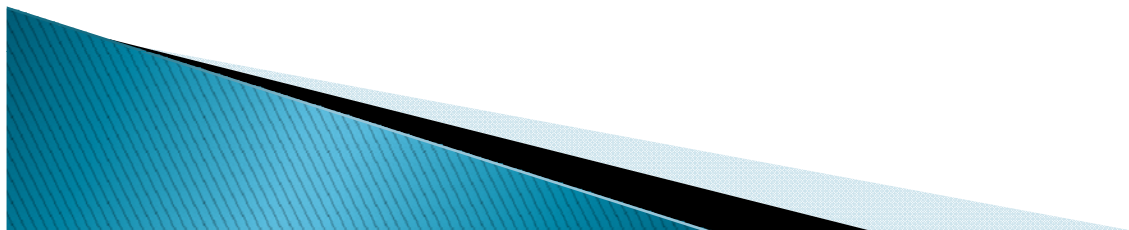
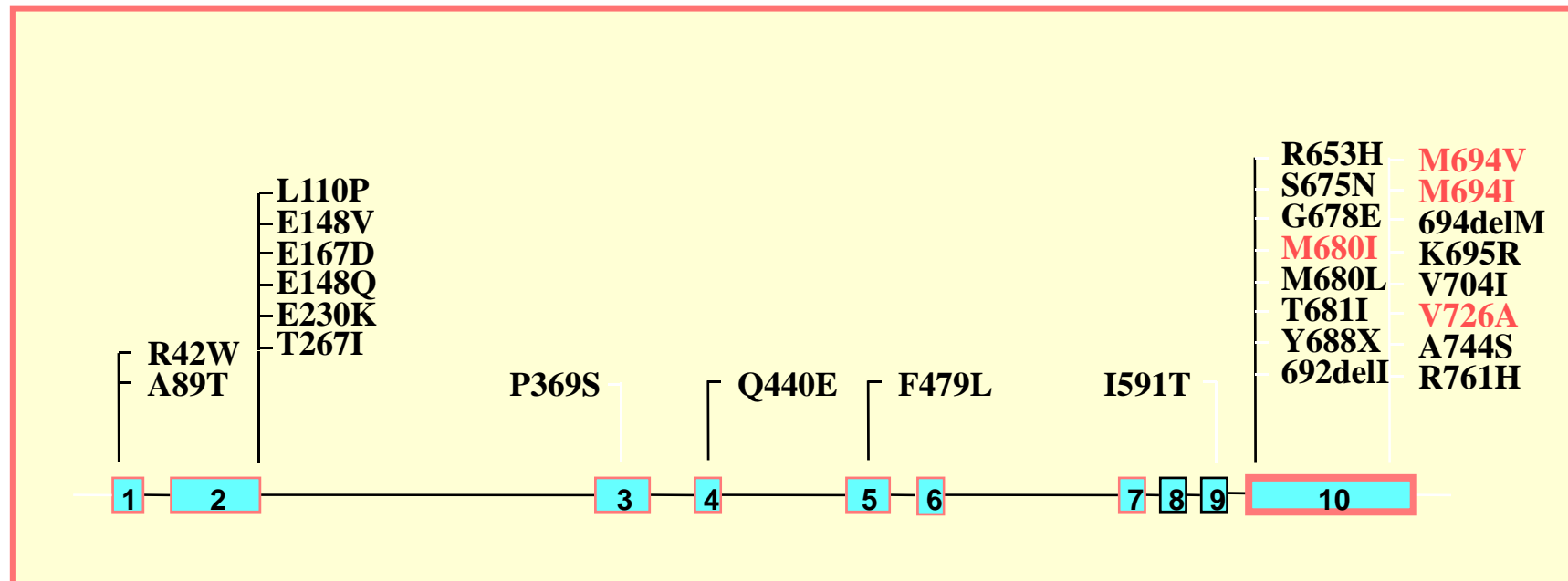


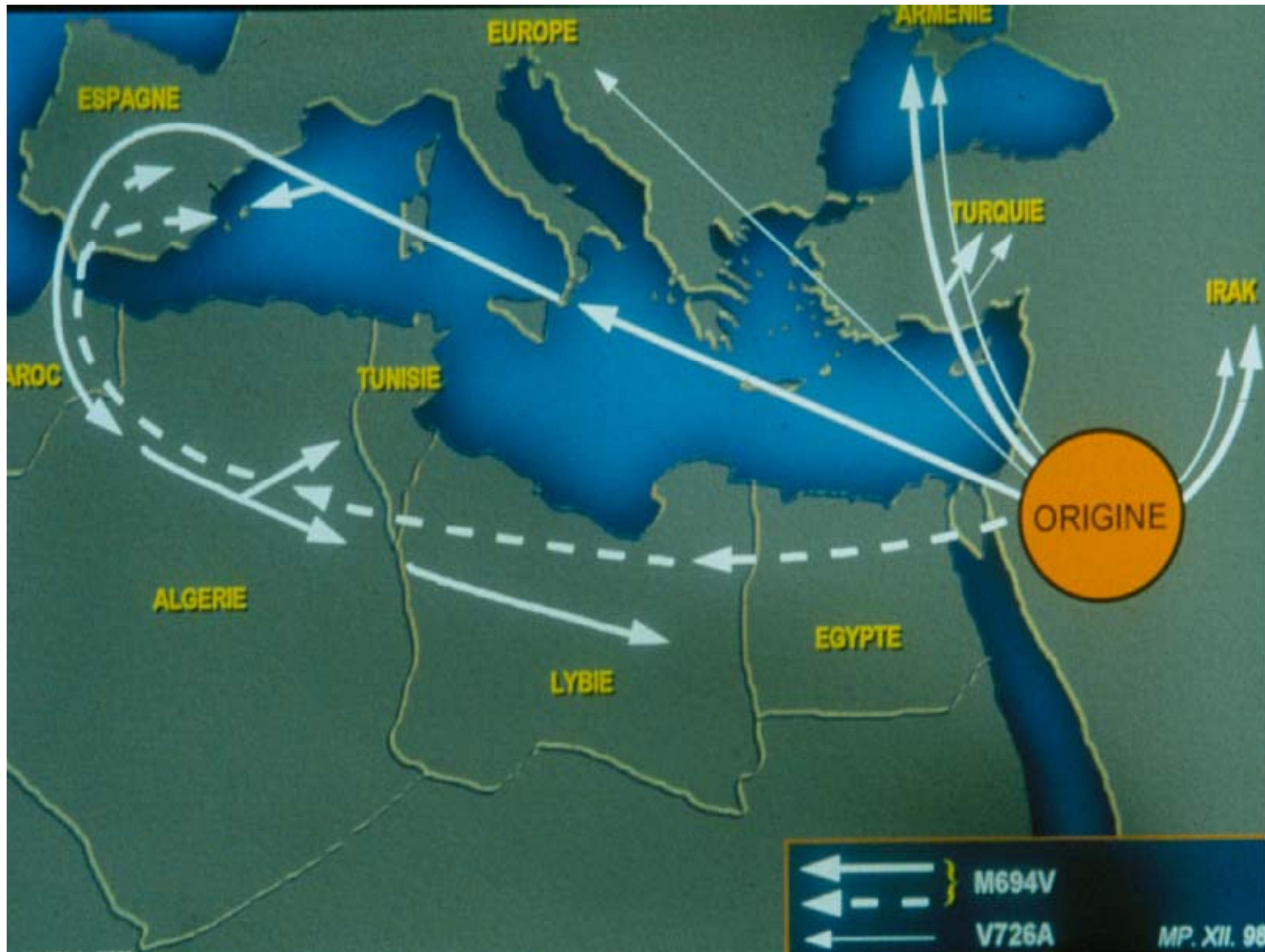
Expression de MEFV au cours de la différenciation granuleuse (cellules HL-60)



Tidow N, 2000

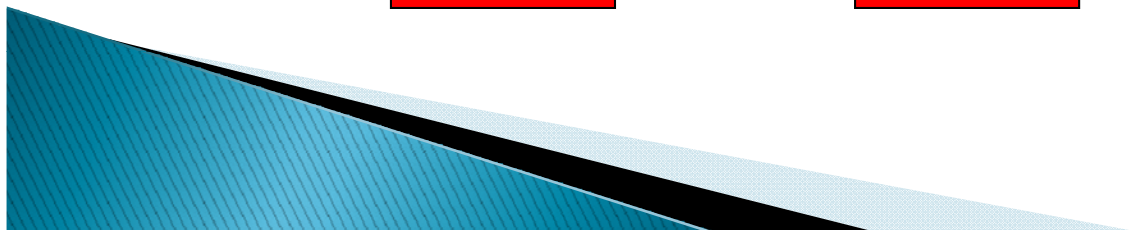
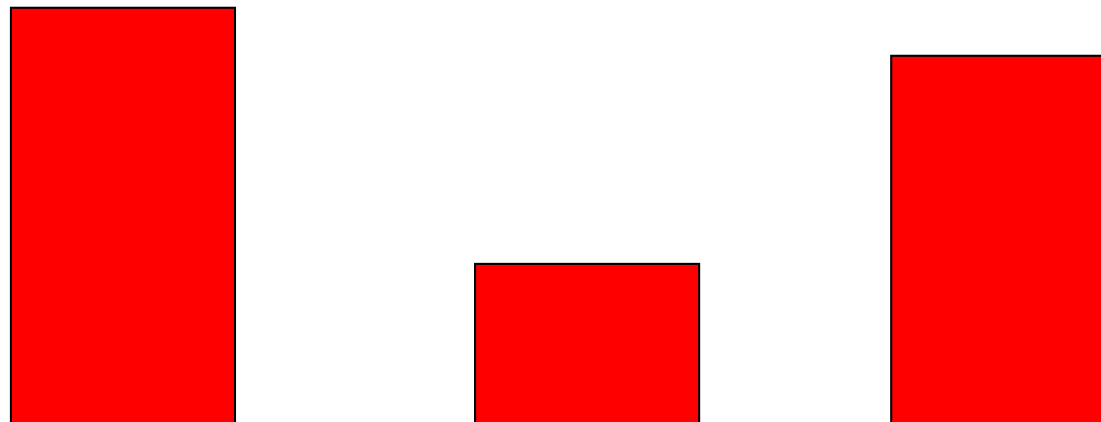
Les mutations





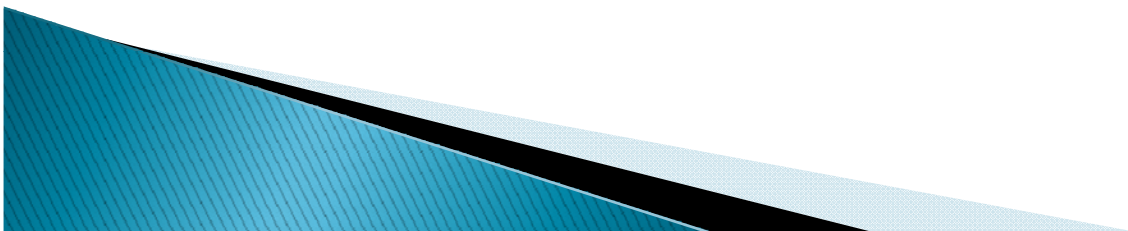
Résultats de recherche de mutation MEFV chez 2000 malades suspects de FMF

2 mutations 45% 1 mutation 15% 0 mutation 40%

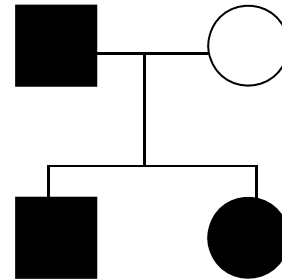
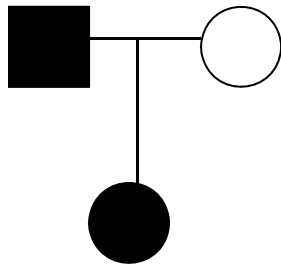
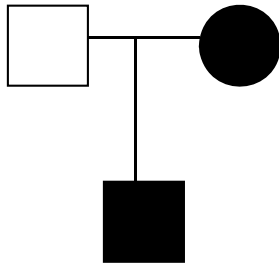


La FMF semble quelquefois être transmise sur le mode autosomique dominant

- ▶ Pseudo-dominance
- ▶ Un autre gène responsable d'un syndrome similaire

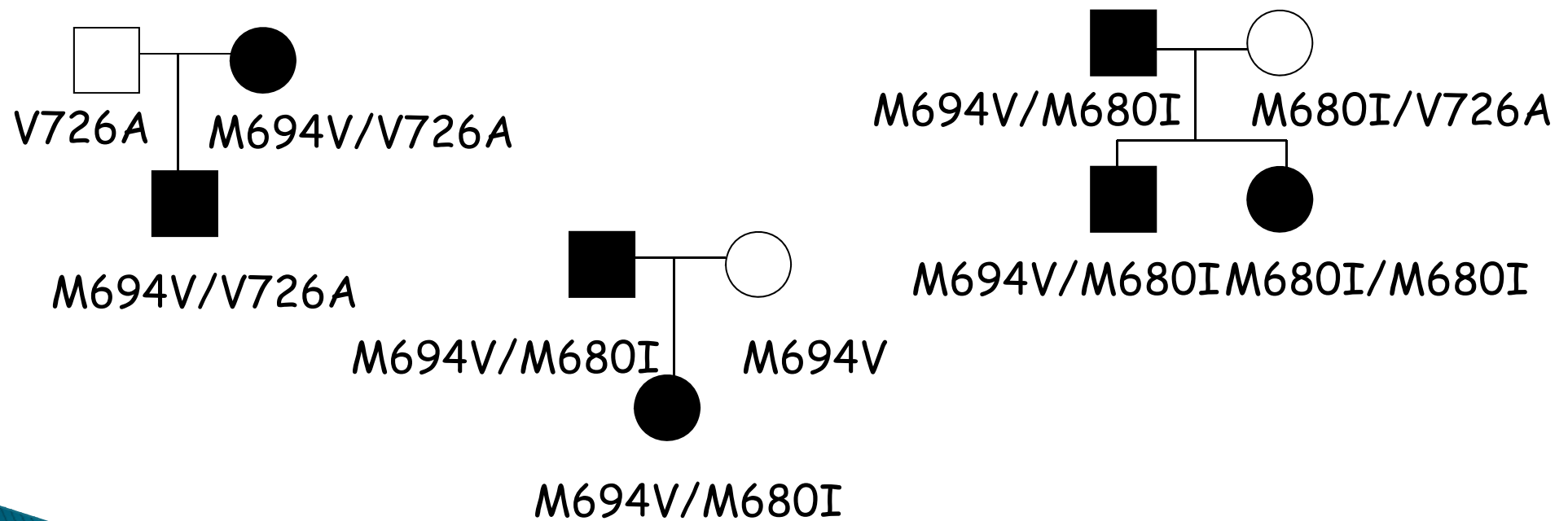


FMF et pseudo-dominance phénotype



Cazeneuve et al Am J Hum Genet 1999 65:88-97

FMF et pseudo-dominance génotype



Prévalence de l'amylose de la FMF en fonction des populations

Juifs sépharades	37%
Juifs ashkénases	8%
Turcs	12%
Arabes	10%
Arméniens	
Arménie	24%
Californie	0%



Amylose AA/génotype *MEFV*

Etude faite chez des Arméniens souffrant de FMF et d'amylose AA et non traités par la colchicine

M694V/M694V	10/10
M694V/V726A	1/8
M694V/M680I	2/4
M680I/V726A	2/3
V726A/V726A	1/3

Cazeneuve *et al*/ Am J Hum Genet 1999 65:88-97

Facteurs de risque d'amylose dans la FMF

	malades atteints d'amylose	Odd's ratio	p
génotype MEFV			
M694V/M694V	58,5 (24/41)	6,8 (2,7-17,8)	0,0001
autres	24,0 (24/96)	1	
sexe			
H	43,5 (35/80)	4,0 (1,5-18)	0,003
F	21,1 (12/57)	1	
génotype SAA1			
α/α	59,5 (22/37)	6,9 (2,5-19)	0,001
autres	25 (25/100)	1	

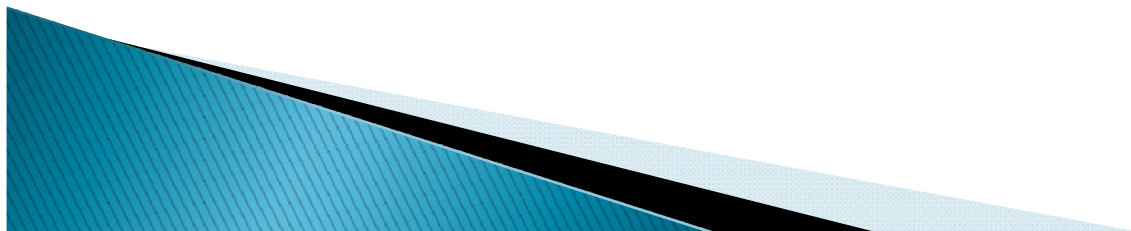
Fièvre périodique avec hyper IgD

16 familles

Analyse de liaison génétique

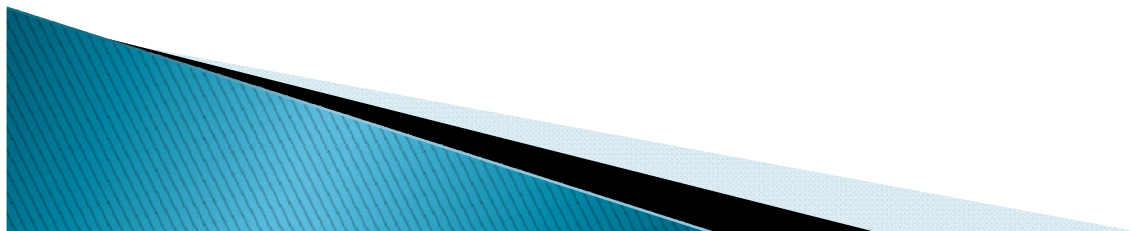
Localisation du gène en 12q24

Un gène candidat codant la mévalonate kinase dont le déficit complet est la cause de l'acidurie mévalonique

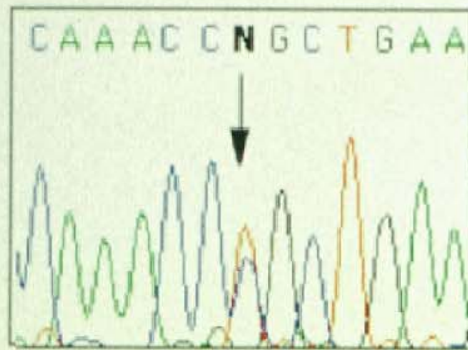


Acidurie mévalonique/HIDS

	activité de la MVK	mévalonaturie
normale	100%	nulle
HIDS	10%	élevée au cours des accès
acidurie mévalonique	<1%	élevée en permanence

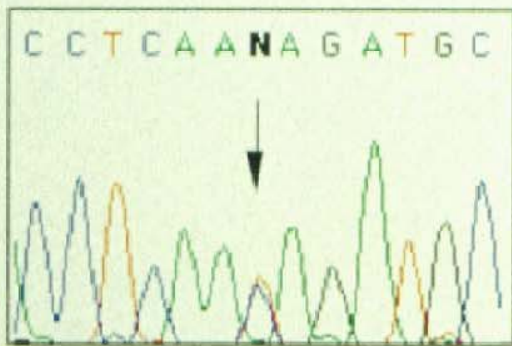


a **P167L**

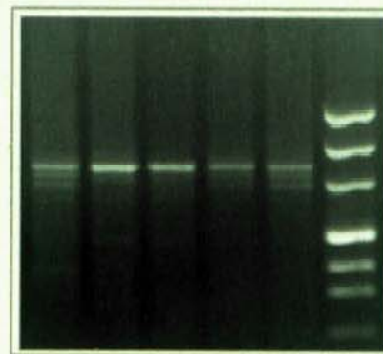
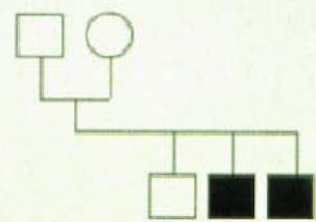


mutation 591

b **I268T**



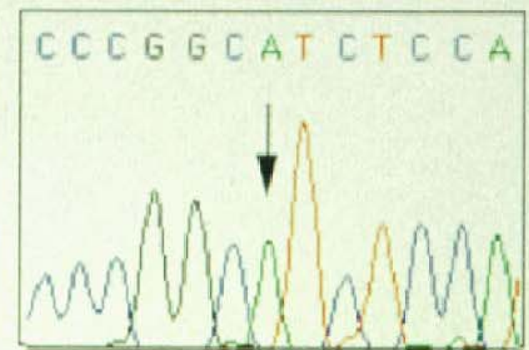
mutation 894



92 pb deletion

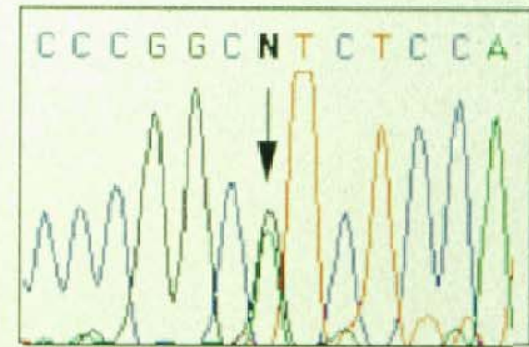
e

c **V377I**



mutation 1220 on cDNA

d



mutation 1220 on genomic DNA

délétion 92 pb ----> 27 aa

GCGGCAGGAT ----- / / ----- GTAGCACTGGCT
 GCGGCAGGATCCCAGGAGCC ATG TTG TCA GAA GTC CTA CTG / / CAT GCC GTG GTA CAT GGC AAG GTA GCA CTG GCT

M L S E V L L H A V V H G K V A L A

MUTATIONS DE LA MEVALONATE KINASE

397 aa
43 kDa

ARNm 1,9 kb
gène > 18kb

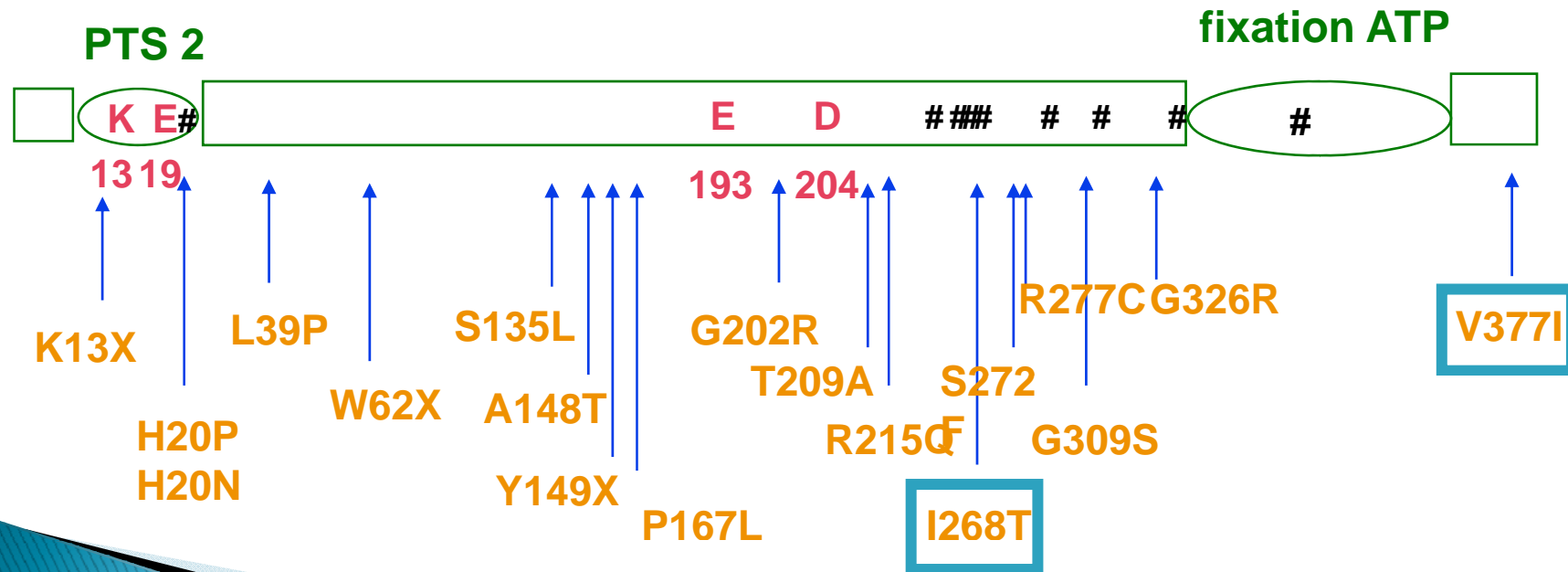
11 exons

acidurie
mévalonique

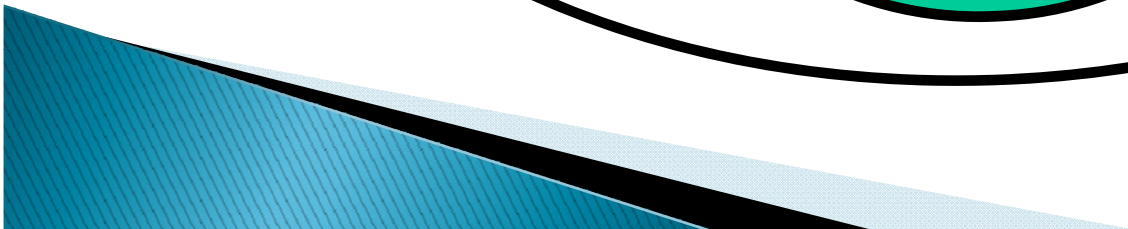
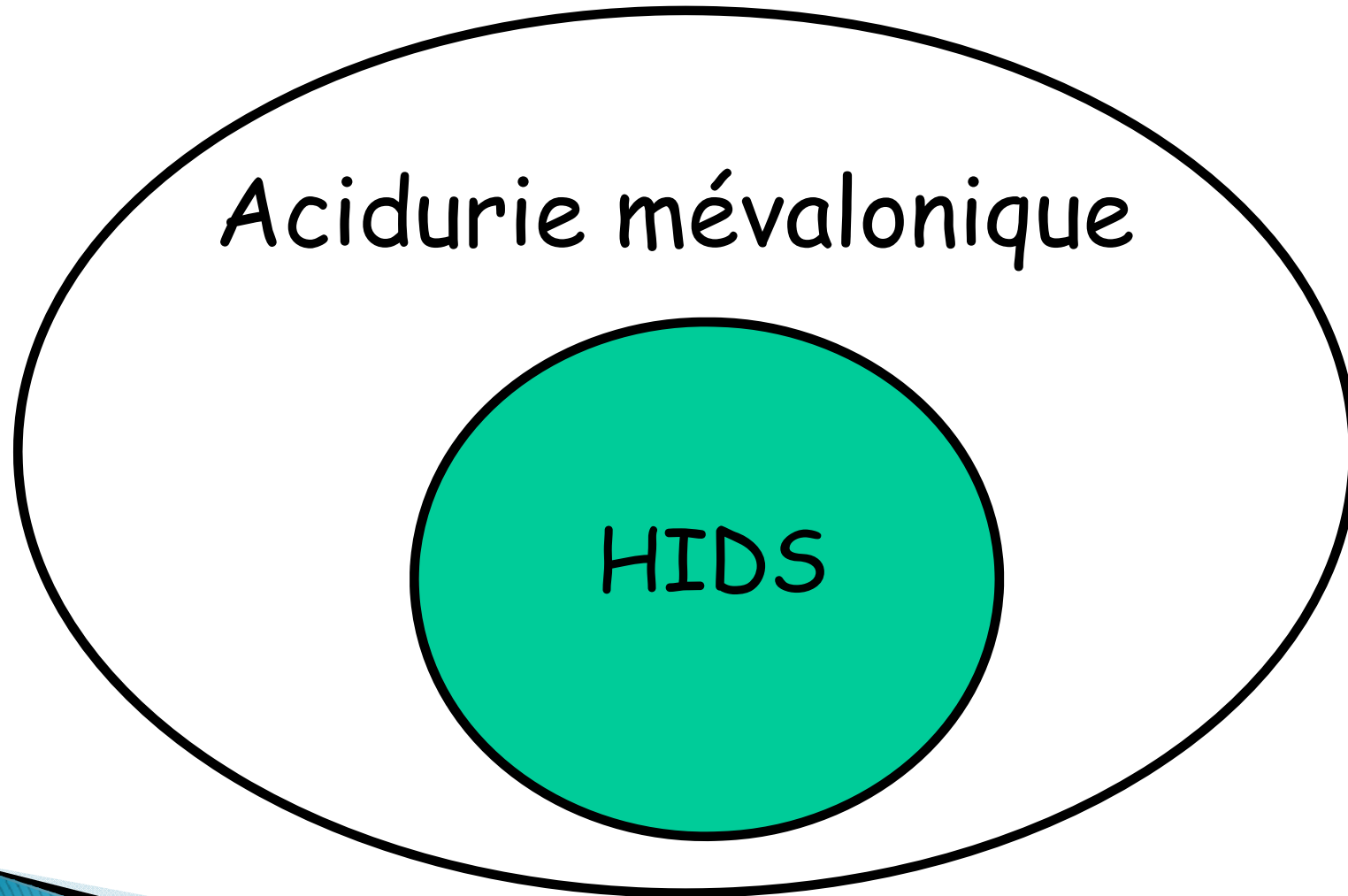
- H20P
- T243I
- L264F
- L265P
- I268T
- N301T
- V310M
- A334T

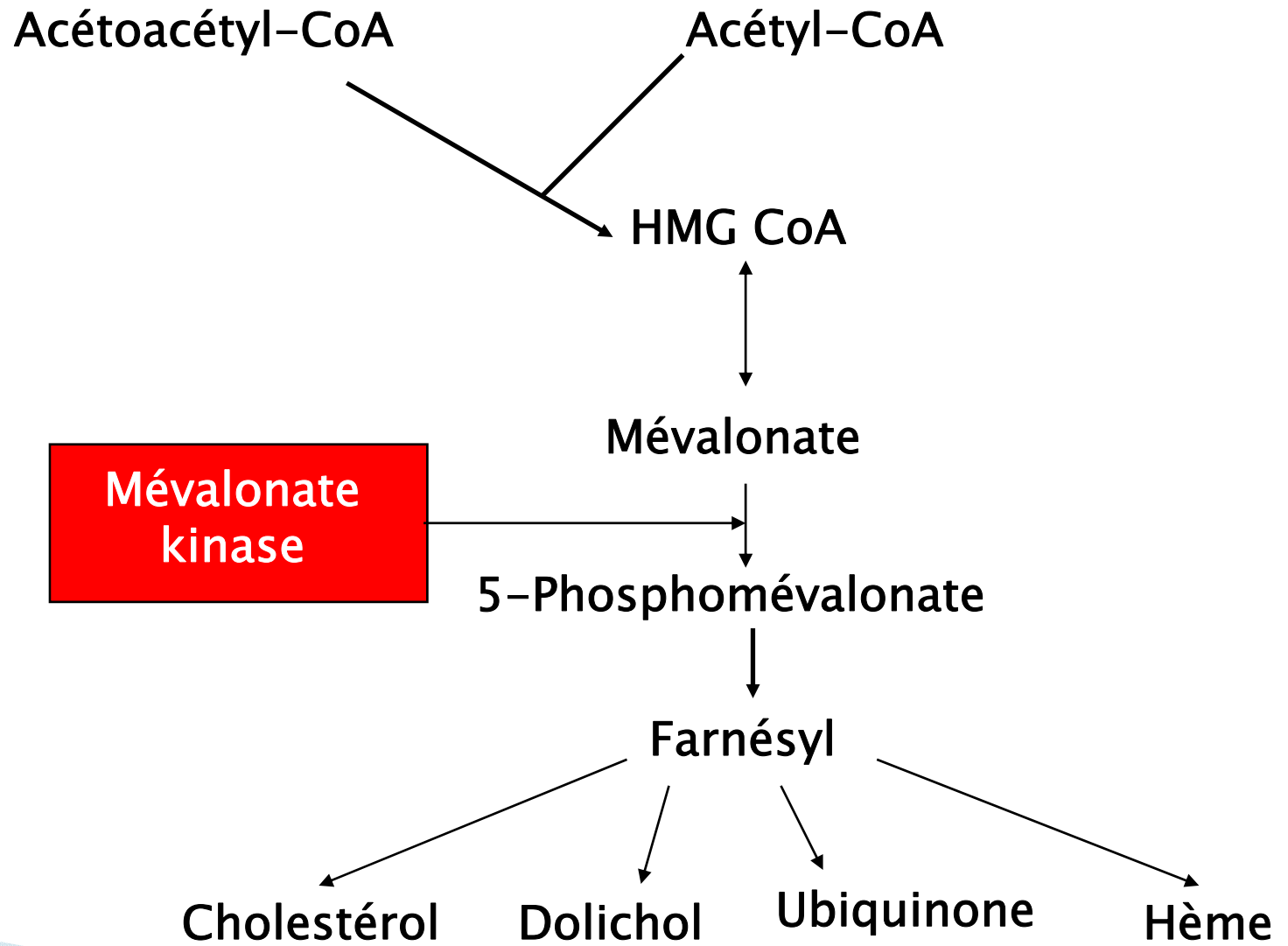
Délétion exon 1

Délétion exon 4



Acidurie mévalonique/HIDS





Fièvre Hibernienne

7 familles

Analyse de liaison génétique

Localisation du gène en 12p13

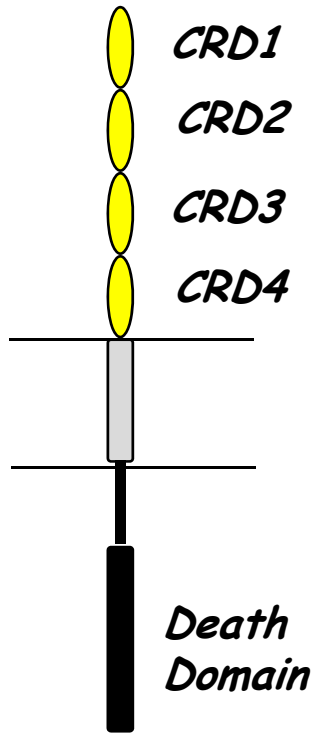
Un gène candidat codant le récepteur

TNFRSF1A

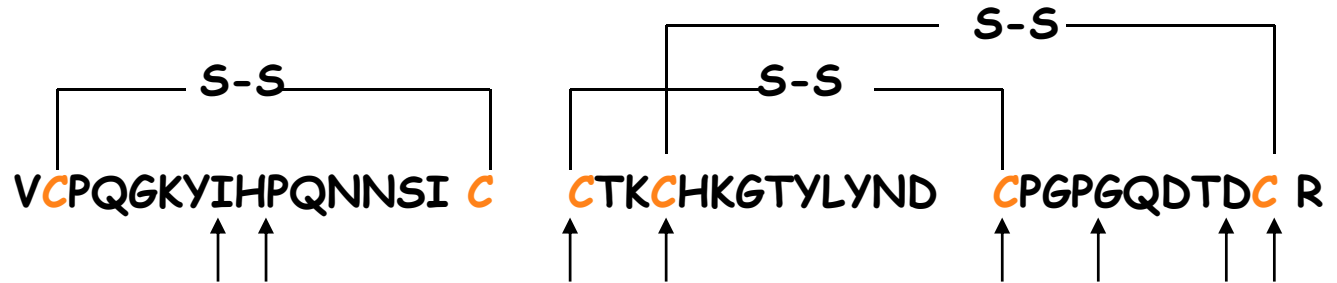


McDermott 1999, Cell

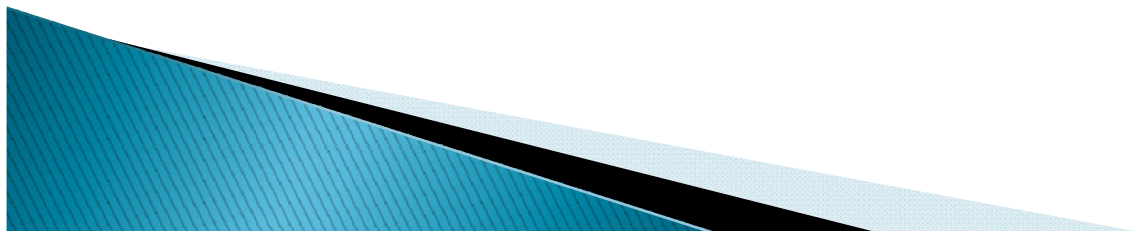
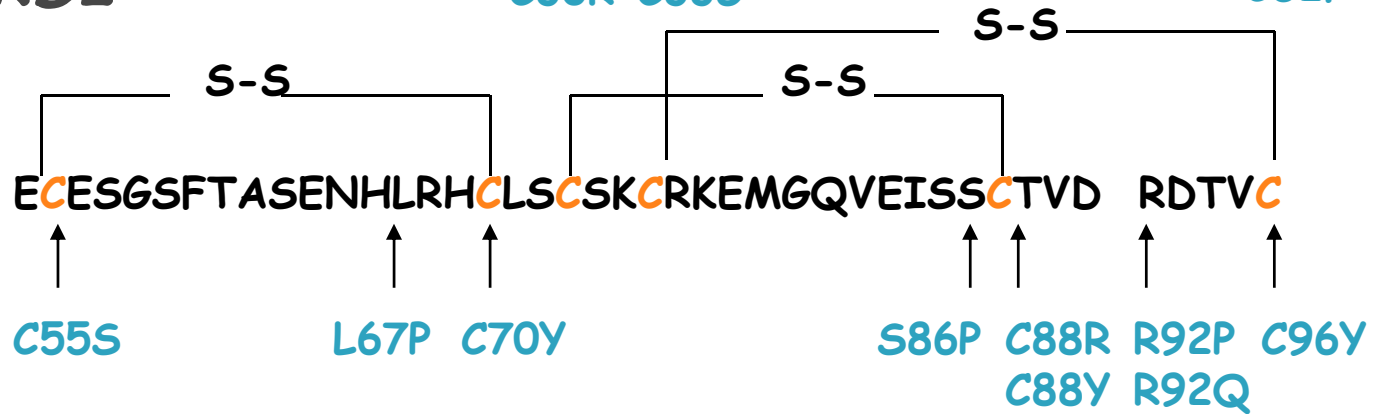
TNFRSF1A



CRD1



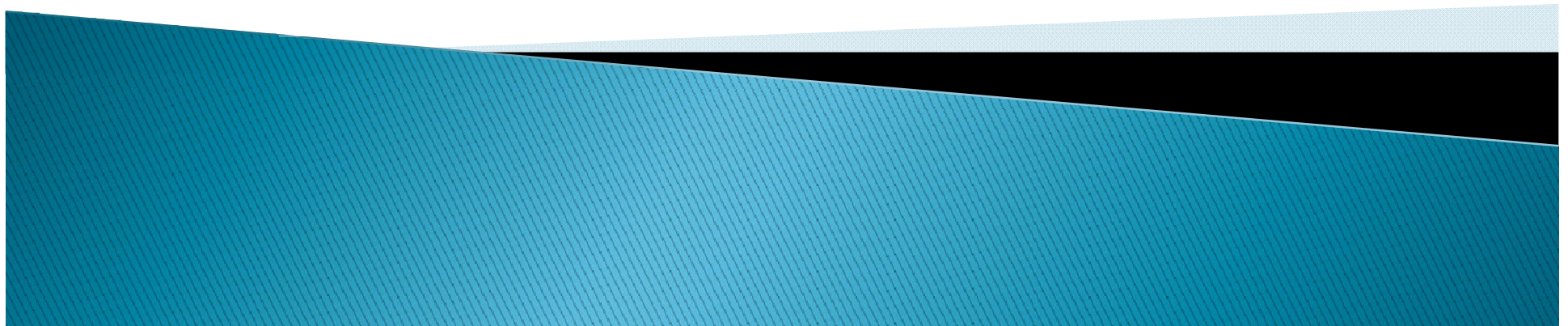
CRD2



La maladie change alors de nom
et devient :

TNFRSF1A Associated Periodic
Syndrome (TRAPS)

Dans le même article Mc Dermott et
D. Kastner proposent le terme de **syndrome
auto-inflammatoire** pour désigner les
fièvres héréditaires



Syndrome de Muckle-Wells

Accès paroxystiques

fièvre 38°C
urticaire
arthrites
conjonctivite

Amylose inflammatoire AA

rein
tube digestif
thyroïde

Surdité de perception



Urticaire au froid familiale ou FCAS: familial cold autoinflammatory syndrome

Autosomique dominante

Début dans l'enfance

Survient plusieurs heures après une
exposition générale au froid

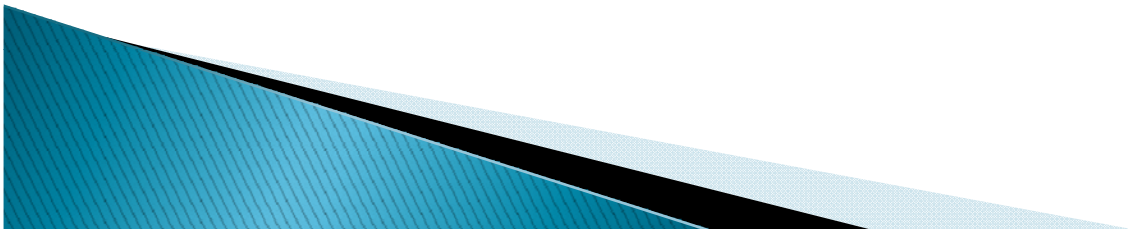
Durée en heures ou jours

Éruption maculopapuleux

Fièvre

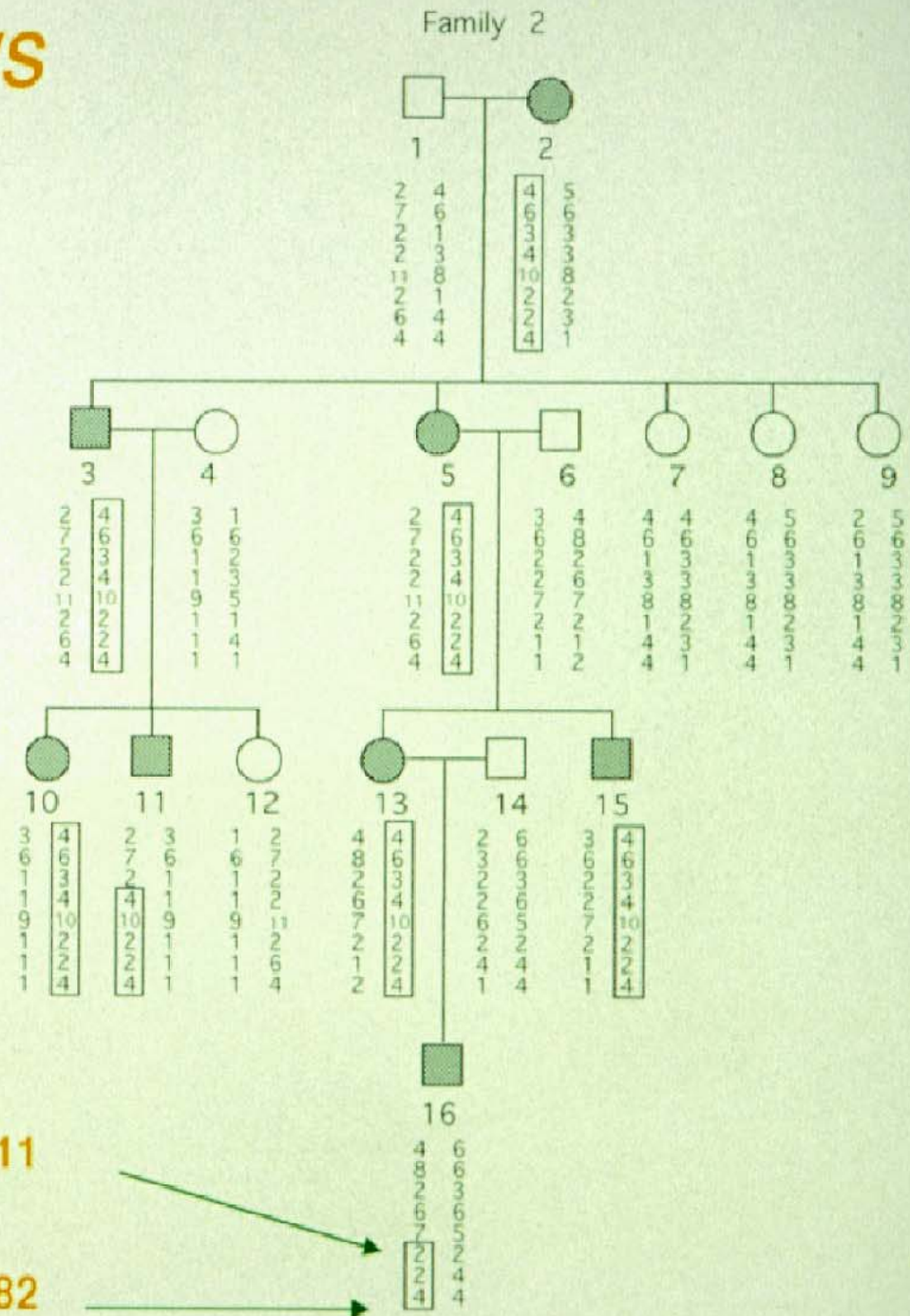
Arthralgies

Conjonctivite



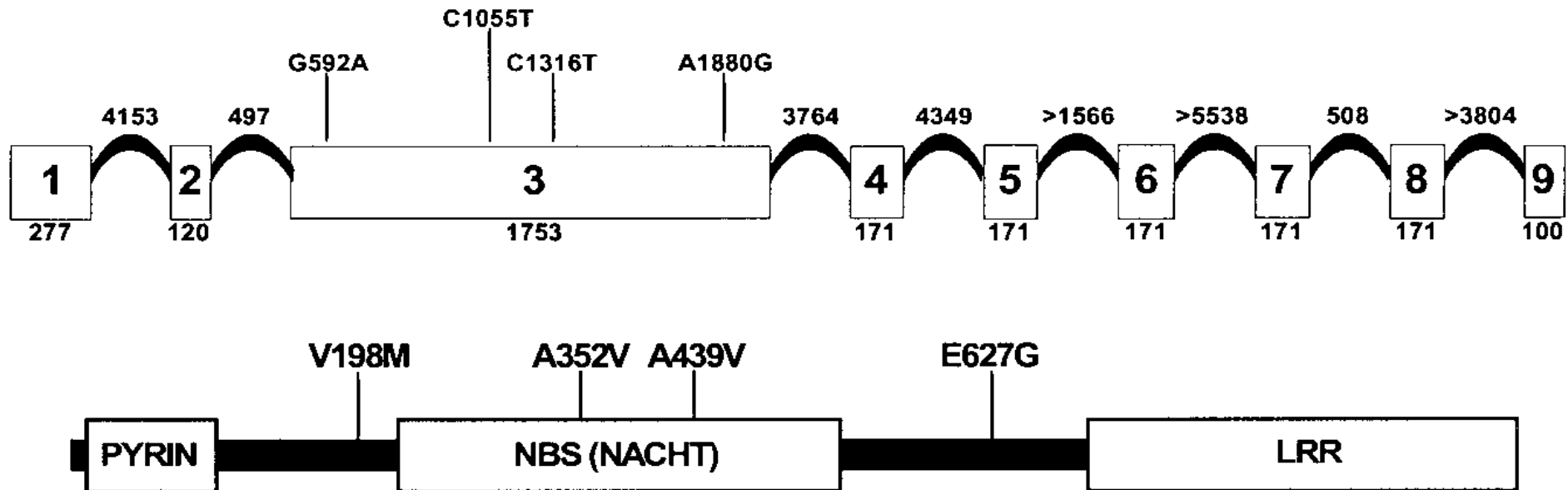
MWS

- > localisation en 1q44
- > entre les marqueurs D1S2811 et D1S2682
- > pas de gènes candidat évident dans l'intervalle



La cryopyrine

Gène *CIAS1*/*NALP3*/*PYPAF1*



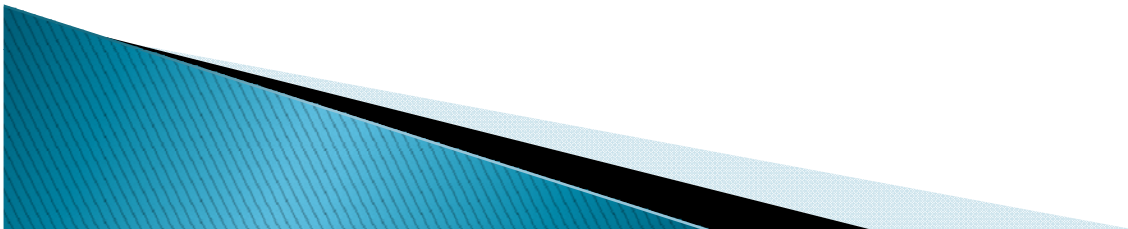
cryopyrin
 human pyrin
 mouse pyrin
 rat pyrin
 zebrafish caspase

```

12 LEDELEDVLDLKKFKMHLEDPYPQKGCIPLRGGTEKADH-VDLATLMIDFNNGEEKAWAMAVWIFAAINRRDLYE
13 LEEELVPYDFEKFQKFKLQNTSVQKEHSRIPRSQIQRRAP-VKMATLLVTYYGEEYAVOLTLOVLRAINORLLAE
13 LEEELLPYDFEKFQKFKLQNTSLEKQHSKIIPRGHMQRAP-VKLASLLITYYGEEYAVRLTLOILRATNORQLAE
13 LEEELPYELEKQKFKLHTTSLEKQHSRIPLSLVKMRAP-IKLTRLLLTYYGEEYAVRLTLOILRATNORQLAE
13 LSNIGADNLRRFQSRIGD---RKQEPVRVKST-EKLEKDEIDLVDLLVNTFTSD-AVSVTVDILRG-KCNAVAE
  
```

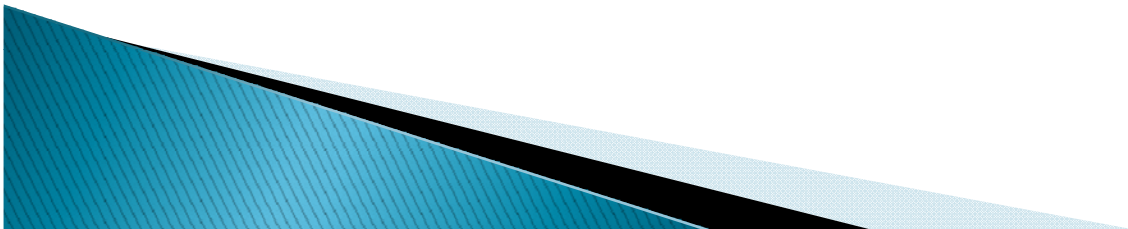
Mutations de la cryopyrine - une très grande hétérogénéité phénotypique

- ▶ Muckle et Wells (MWS)
- ▶ Urticaire au froid familial (FCU)
- ▶ Chronic neurologic cutaneous and articular syndrome (CINCA) / (neonatal-onset multisystem inflammatory disease) (NOMID)
 - Gènes modificateurs

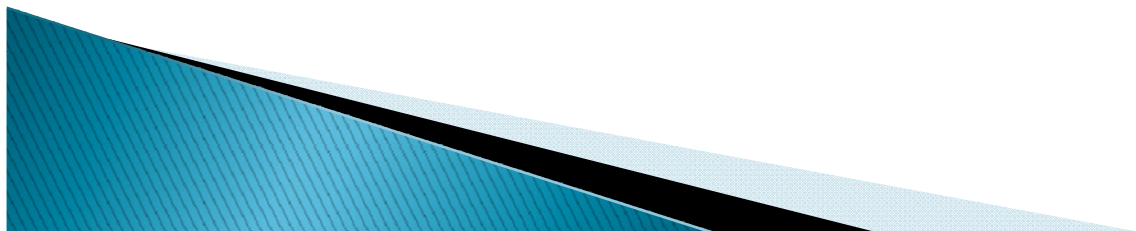


Il reste d'autres gènes à trouver

- ▶ Responsables de formes dominantes
- ▶ Responsables de formes récessives



Physiopathologie



Structures de protéines contenant un domaine Pyrin

Marenostrin/Pyrin



ASC

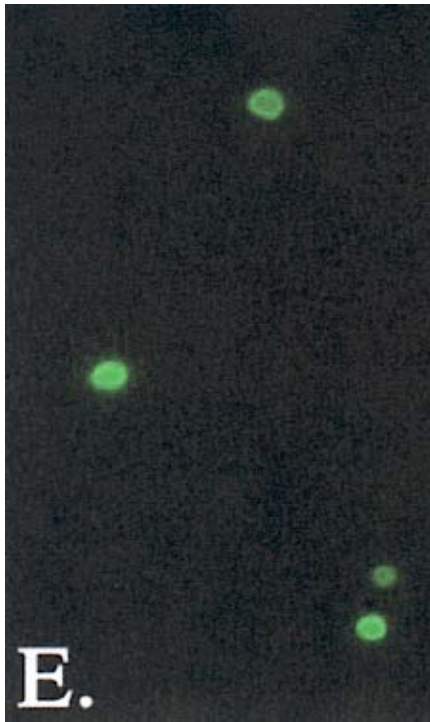
Apoptosis-associated
Speck-like protein
containing a Caspase
recruitment domain



Cryopyrin



Colocalisation pyrine/ASC



ASC



pyrine



pyrine/ASC

Richards N, 2001

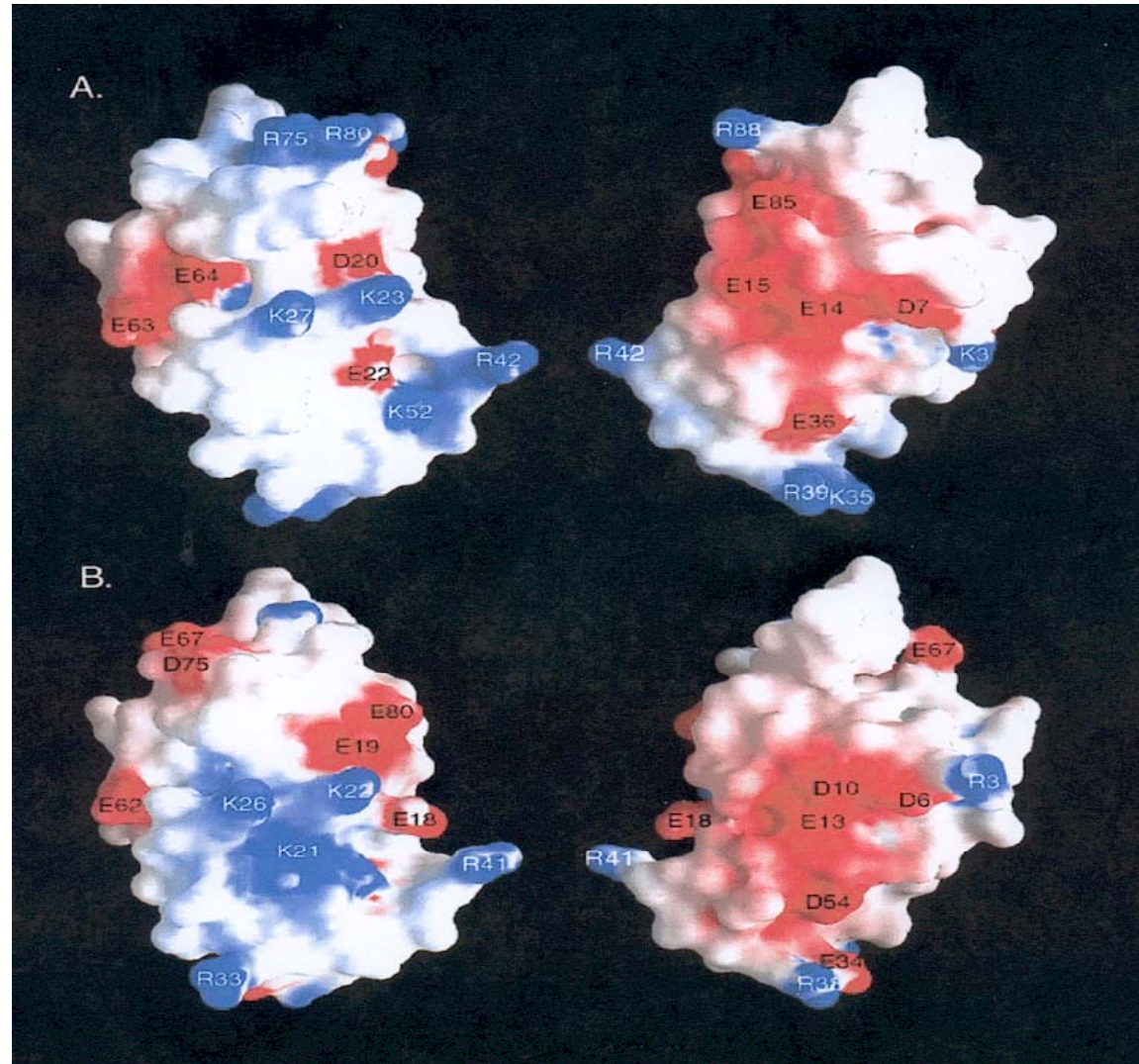
Interaction pyrine/ASC

pyrine

pyrine

ASC

ASC

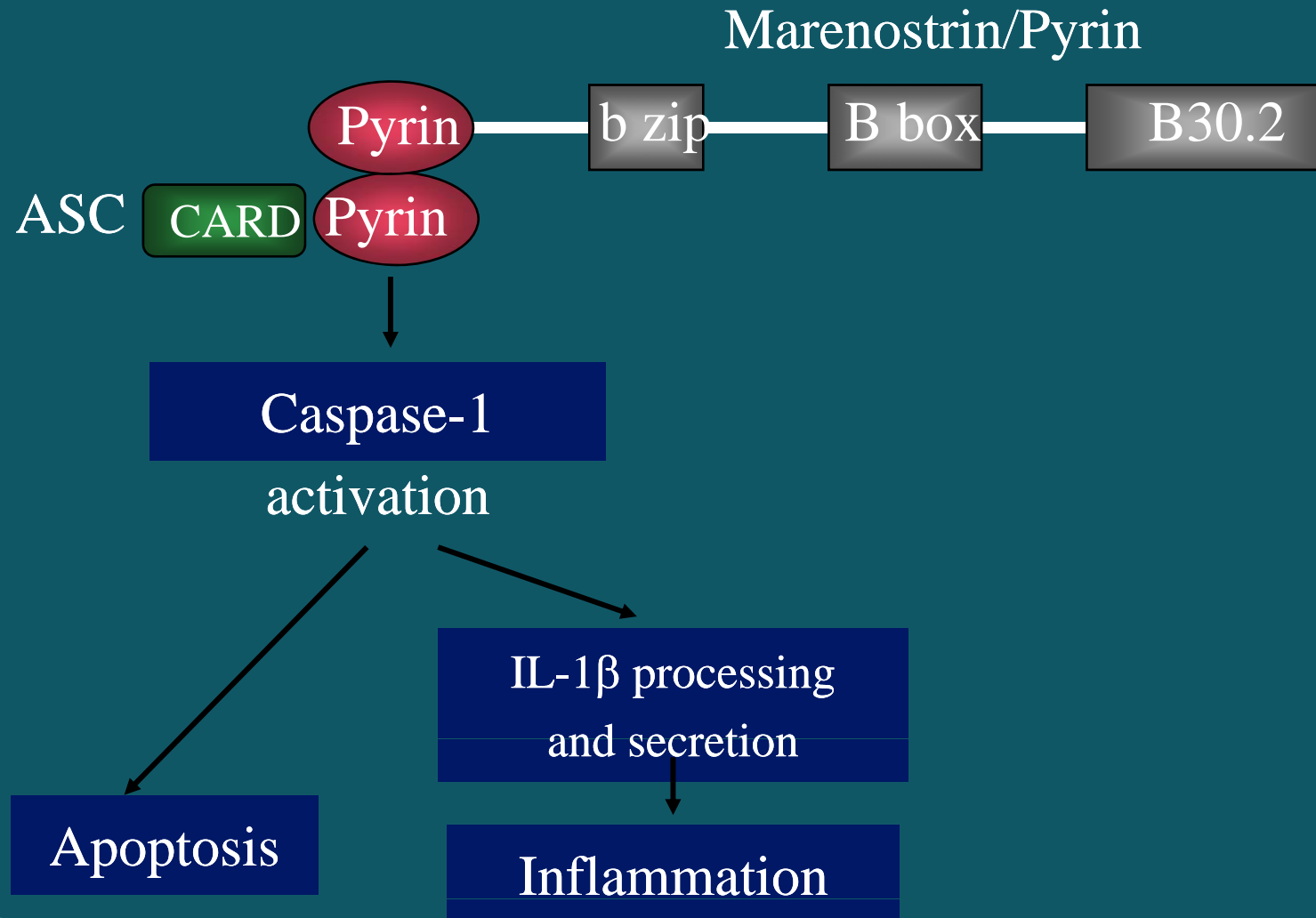


avant

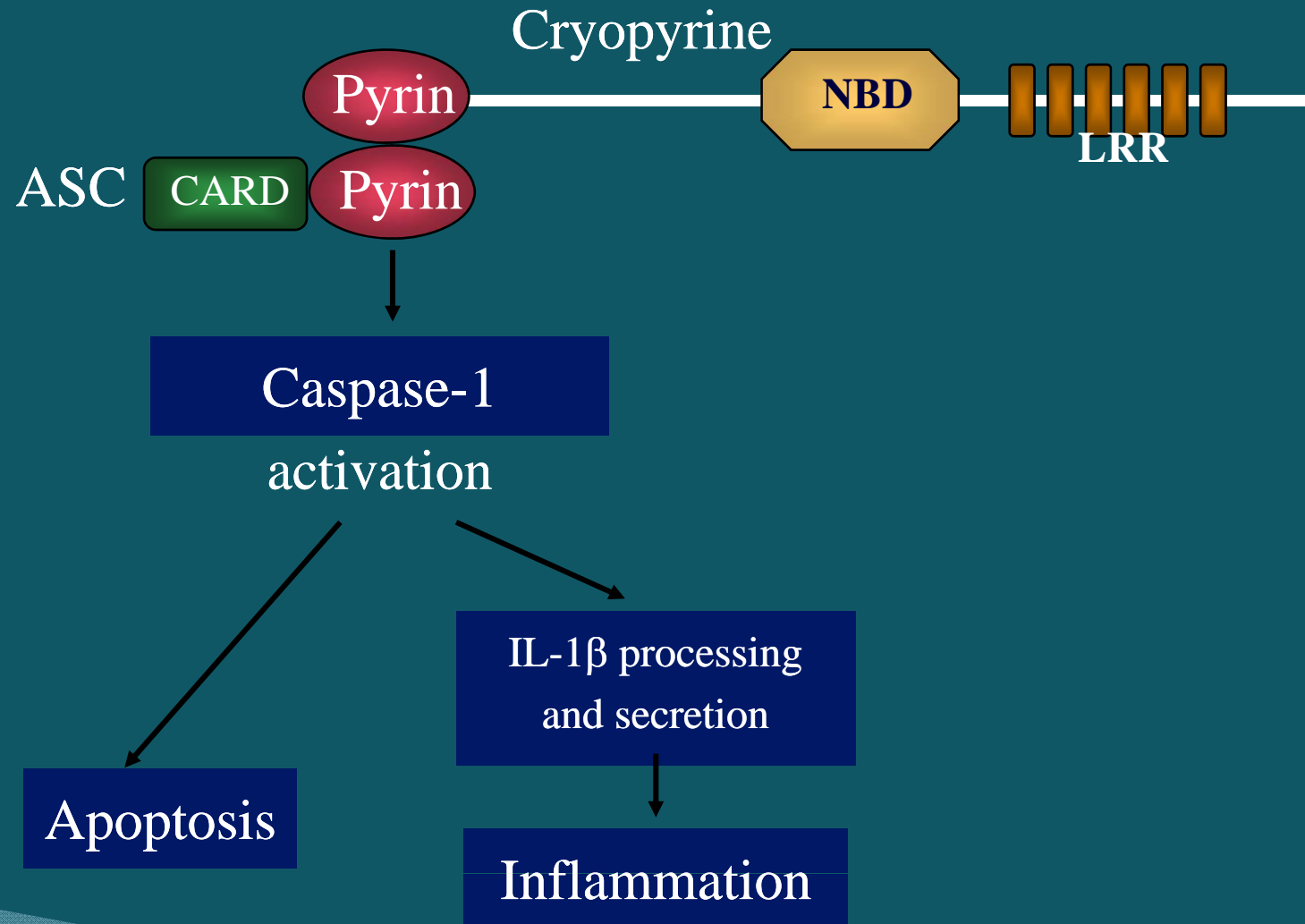
arrière

Richards N, 2001

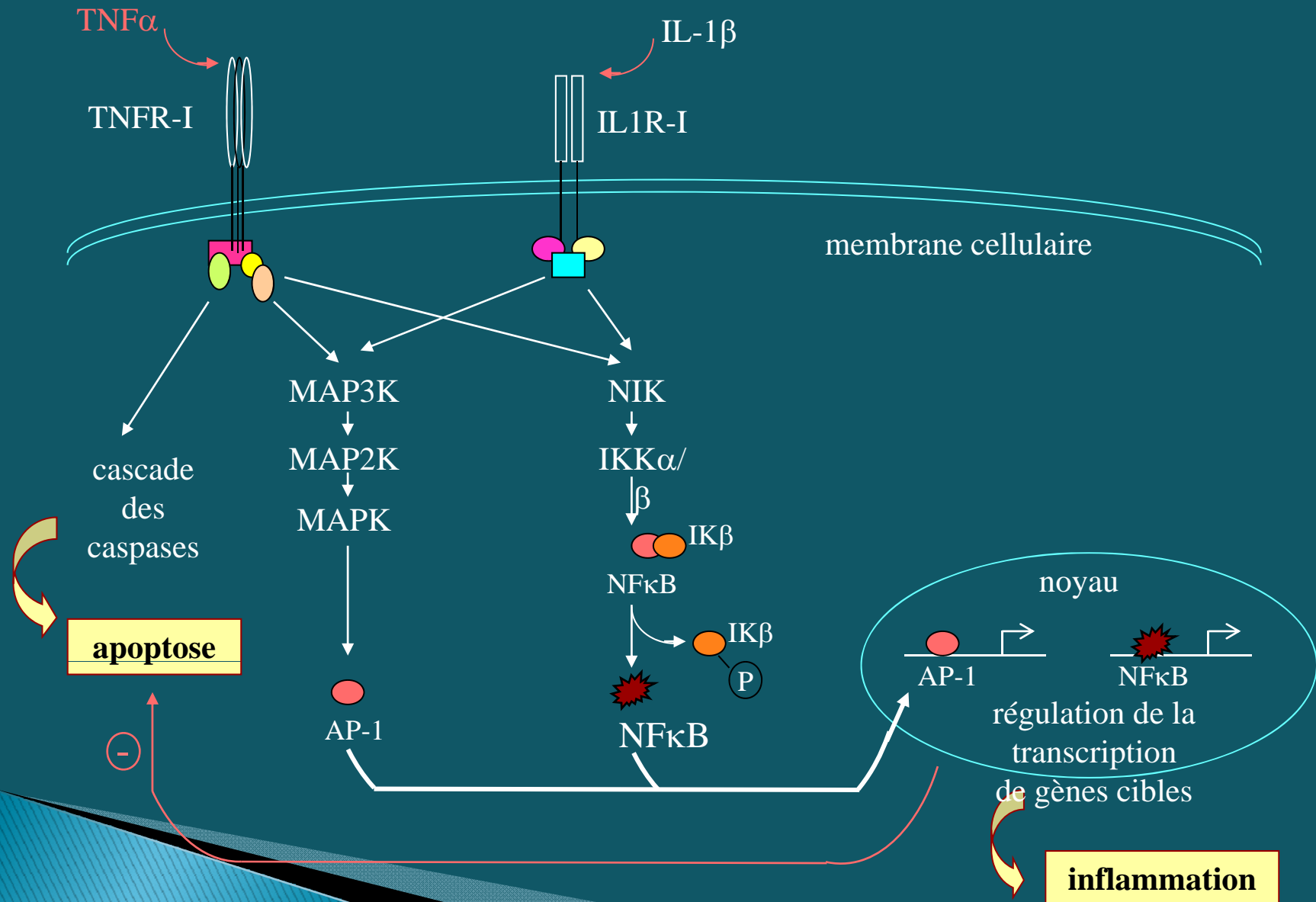
Voie de signalisation de la Pyrin/Marenostrine



Voies de signalisation impliquant la Cryopyrine

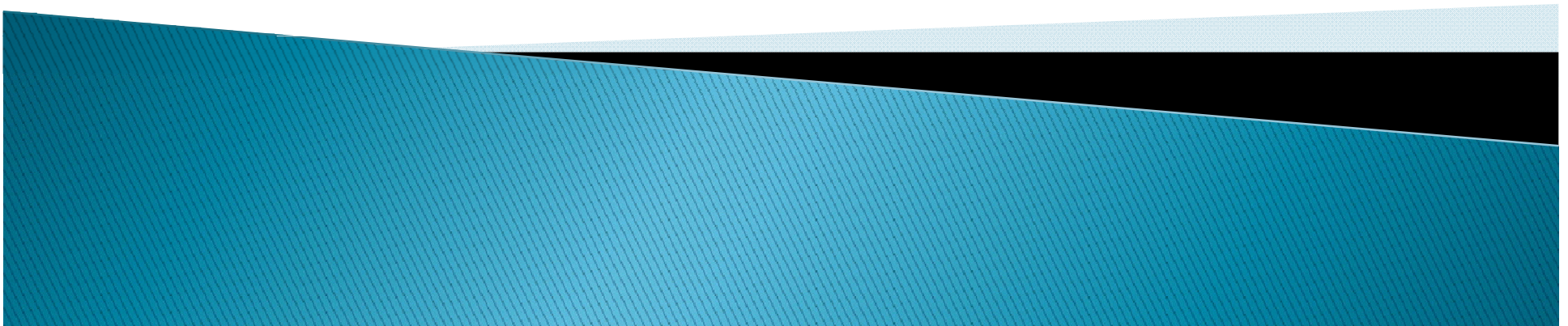


Voies de l'inflammation et de l'apoptose



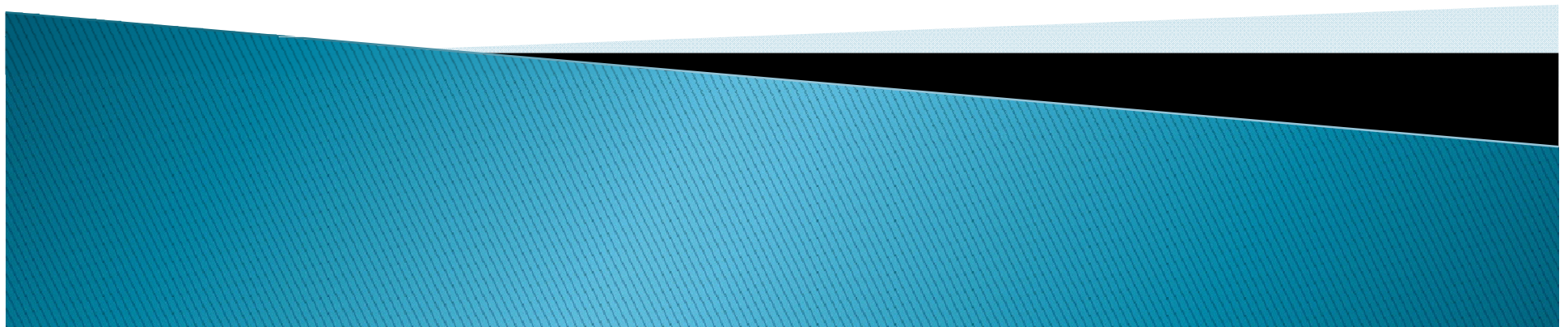
L'association d'une protéine de la famille de la cryopyrine/NALP3 et d'une protéine ASC (ou équivalent) et d'une caspase 1, 4, 5, 11 ou 12 suivie d'une multimérisation constitue

L'inflammasome

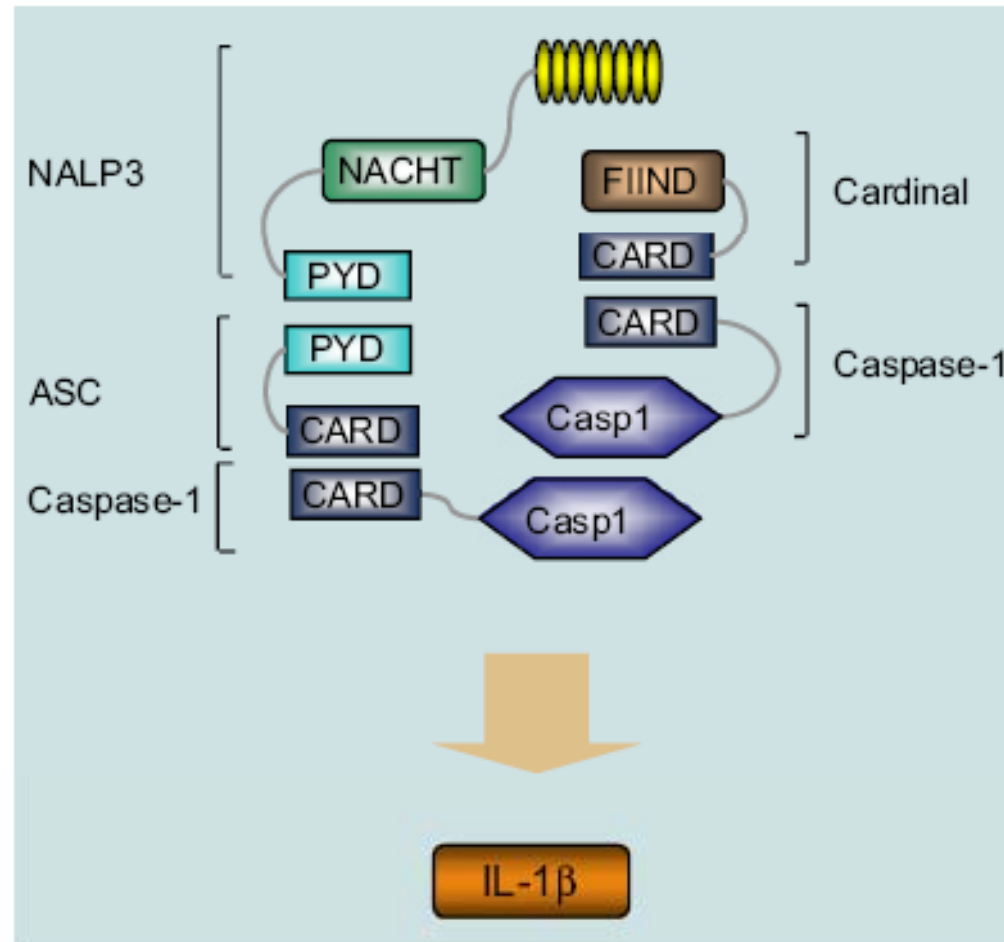


Et il existe de nombreuses formes d'inflammasomes suivant les protéines qui les constituent

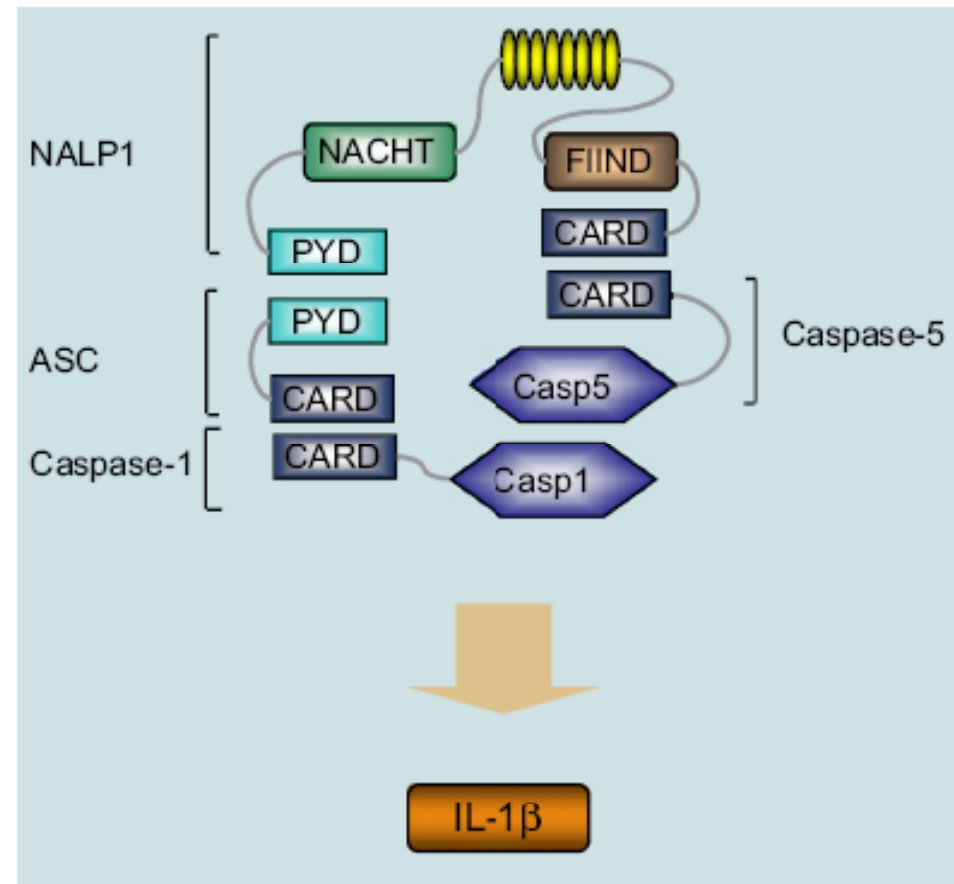
Ils conduisent à l'activation des interleukines IL-1 β , IL-18 et IL-33 et donc à l'inflammation



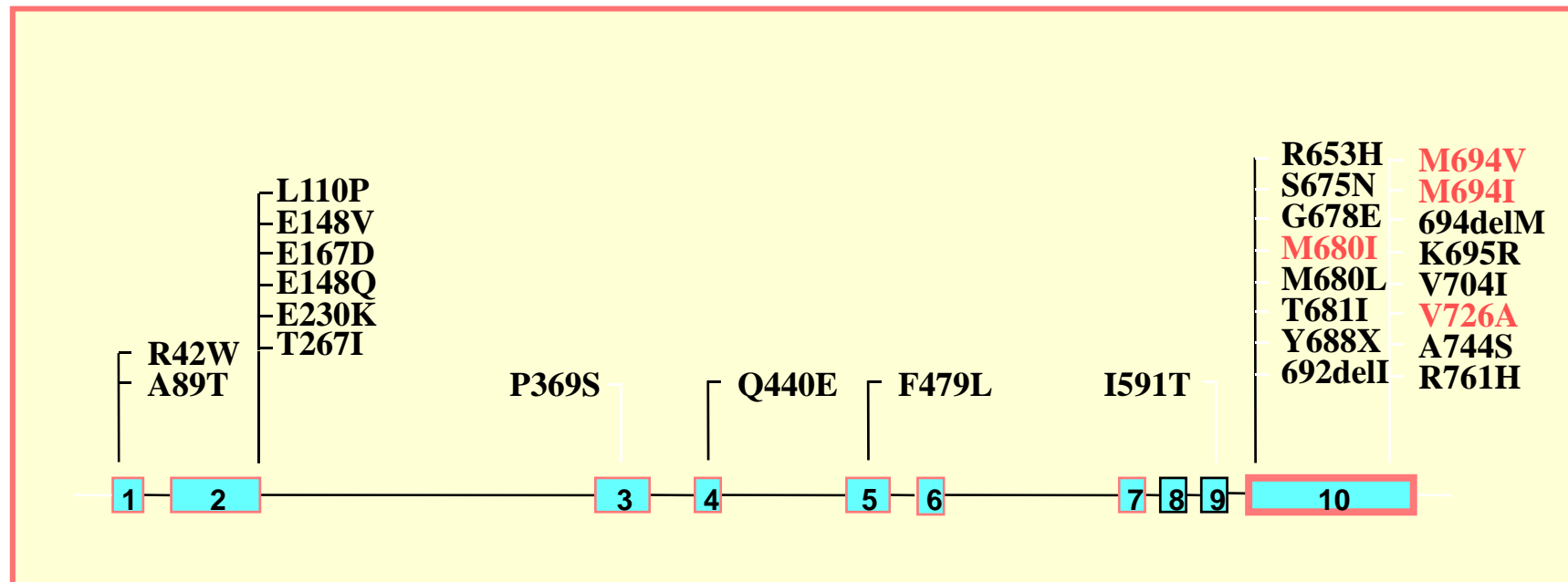
NALP3 Inflammasome

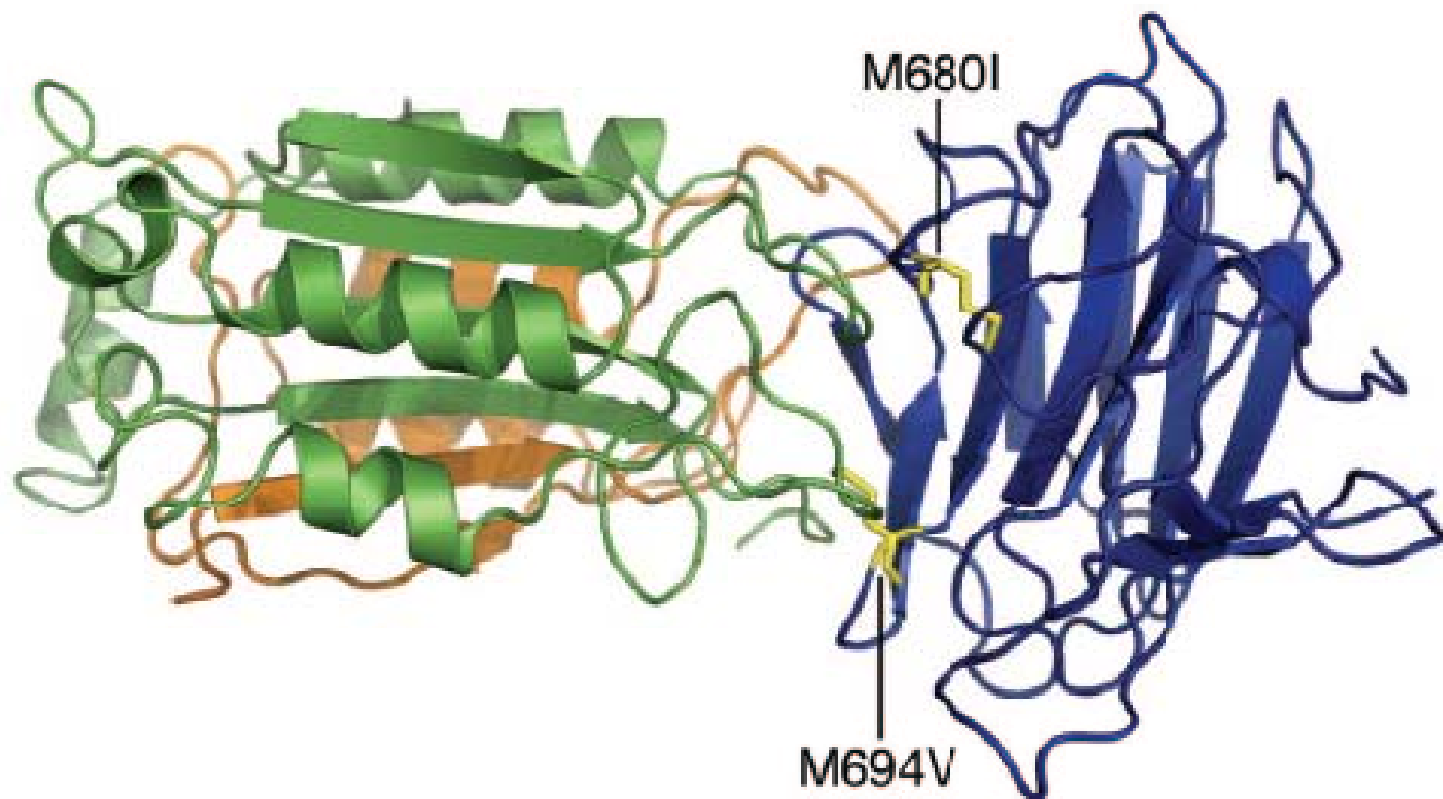


NALP1 Inflammasome



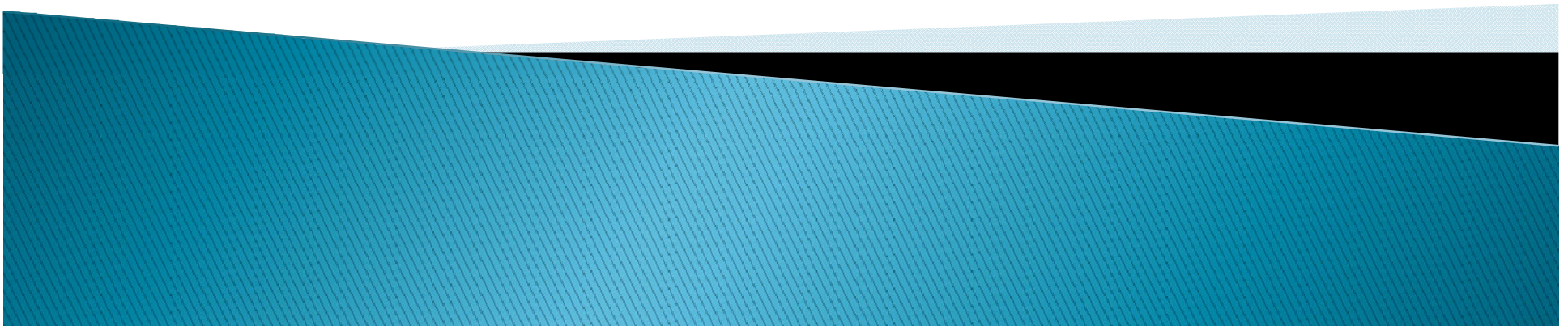
Oui mais aucune des mutations du gène *MEFV* responsables de FMF ne sont dans un domaine Pysin



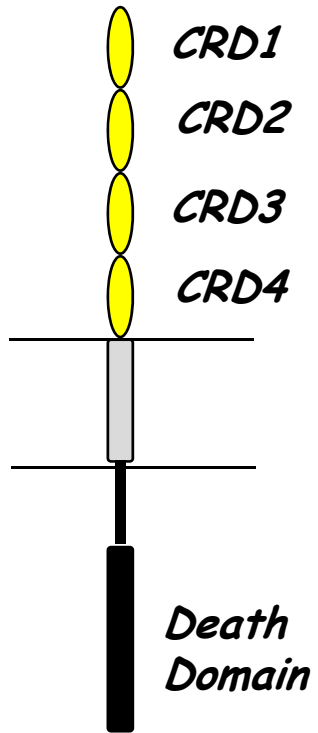


TRAPS

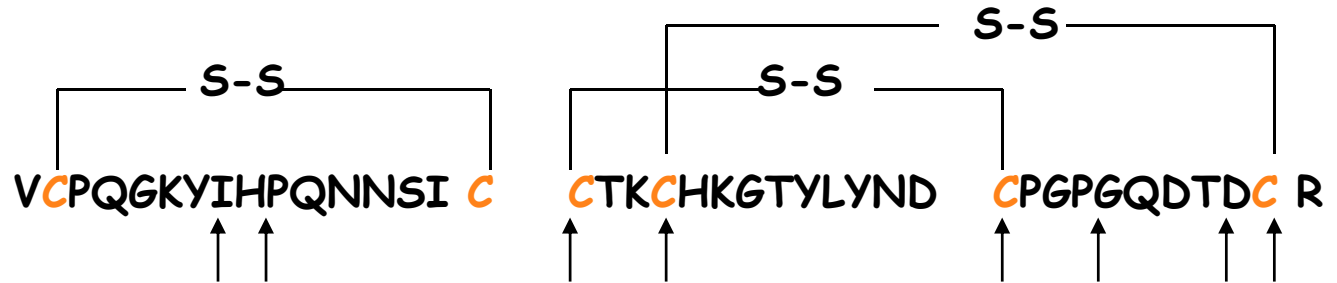
TNFRSF1A Associated
Periodic Syndrome



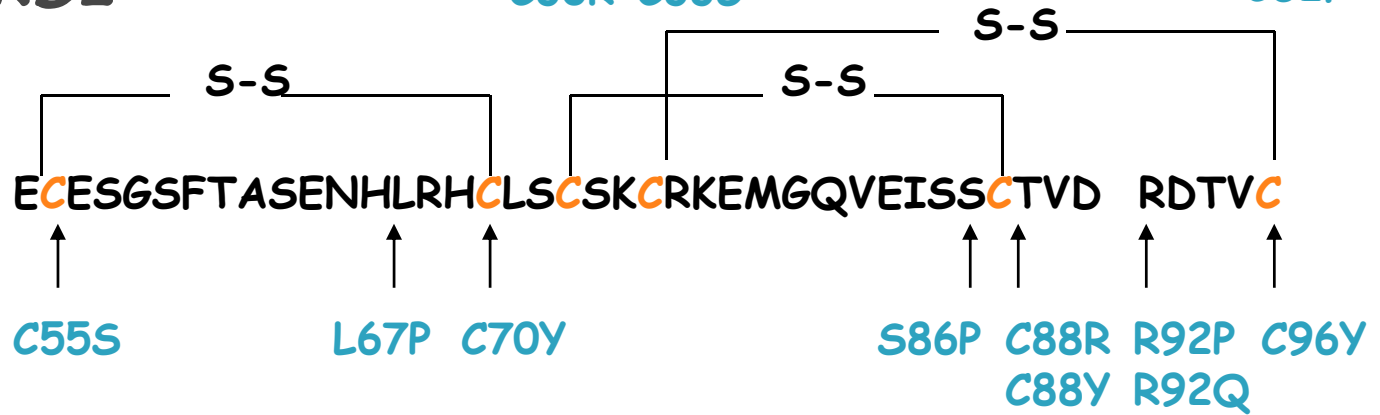
TNFRSF1A



CRD1

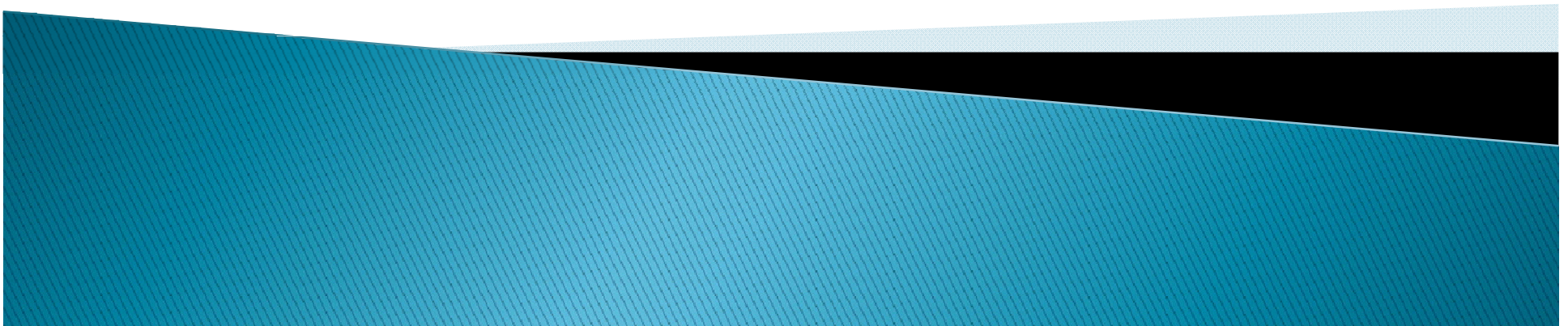


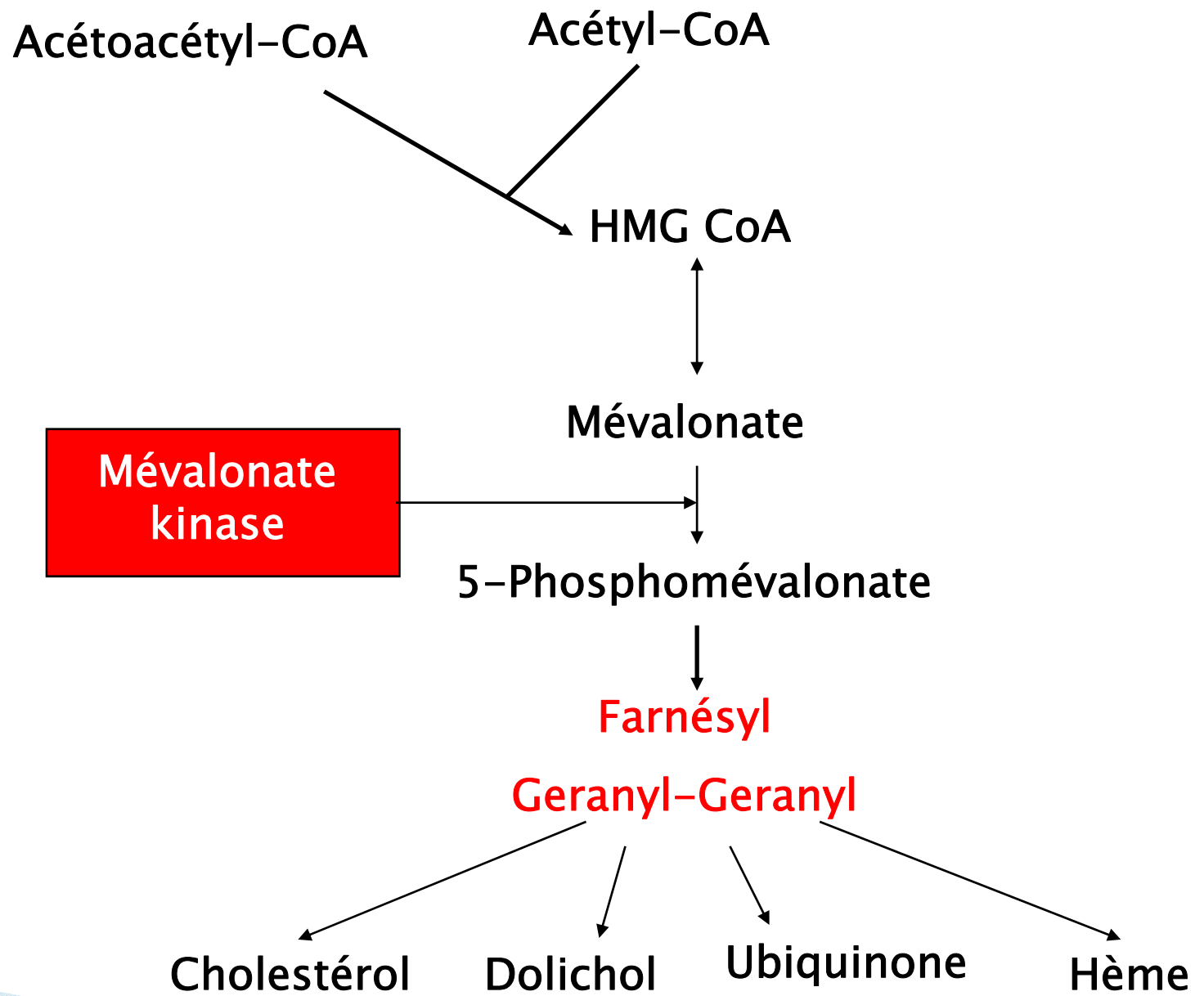
CRD2



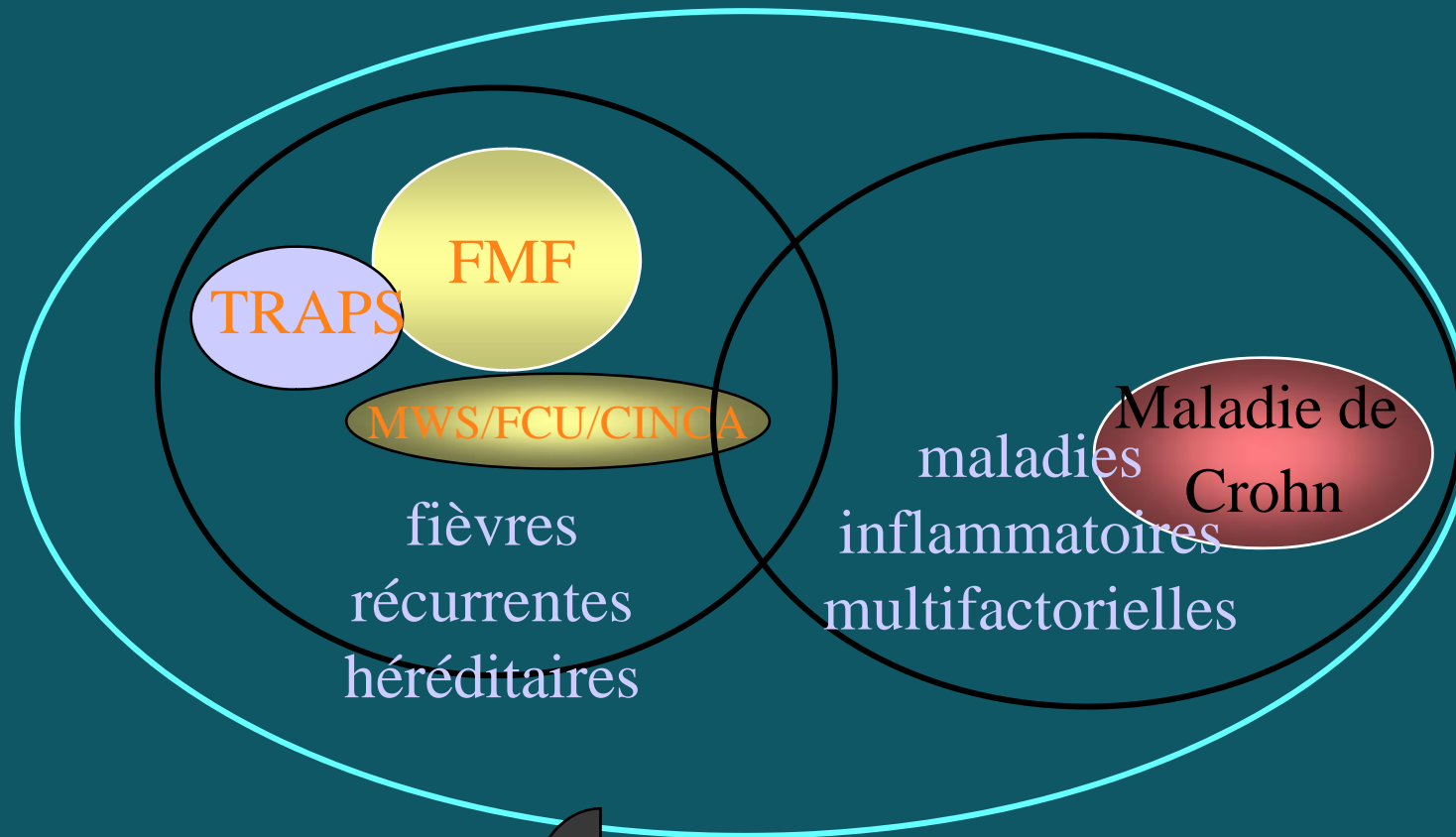
HIDS

Fièvre périodique avec hyper IgD





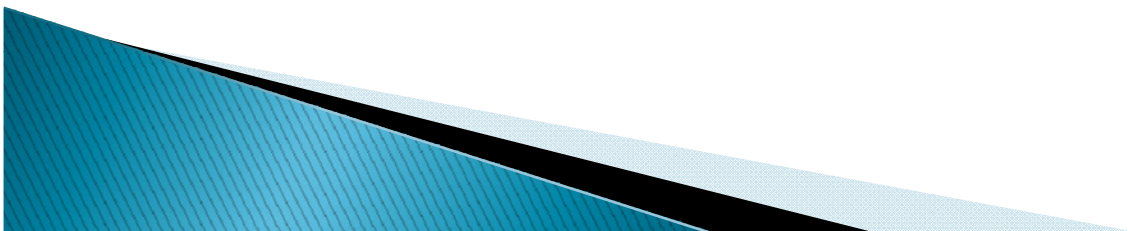
syndromes auto-inflammatoires



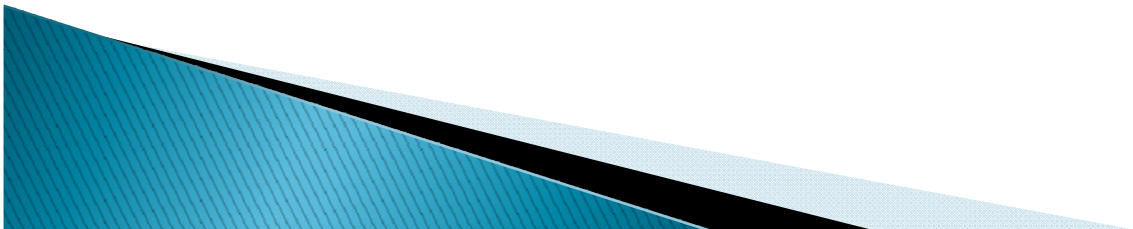
implication de voies communes de l'inflammation

Fait exceptionnel la découverte des gènes conduit à de nouvelles thérapeutiques

- ▶ Anti TNF : etanercept (Enbrel®),...
- ▶ Anti-IL-1 : anakynra (Kinerel®), Canakinumab (Ilaris®),...

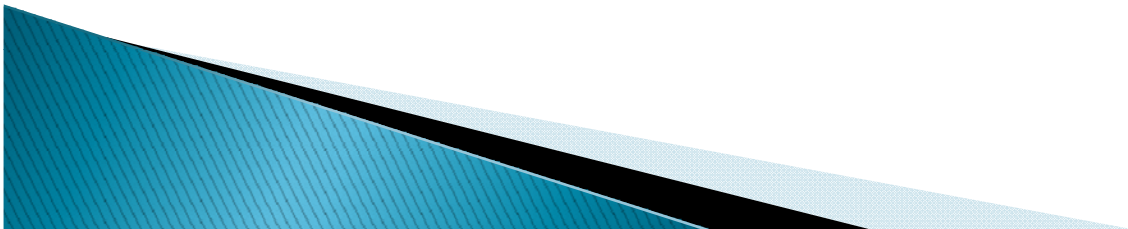


**De nouveaux syndromes
s'ajoutent à la liste**



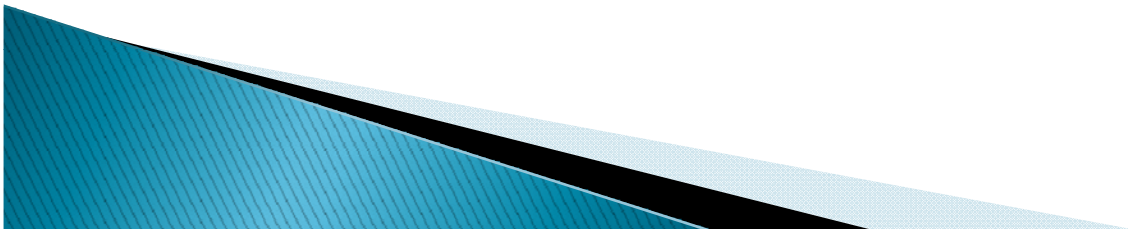
Le syndrome de Blau

- ▶ Arthrite granulomateuse, kystes synoviaux géants, uvéite, lésions cutanées, camptodactylie
- ▶ Maladie à transmission autosomique dominante
- ▶ Mutations dans la région du gène NOD2 codant le domaine NBD

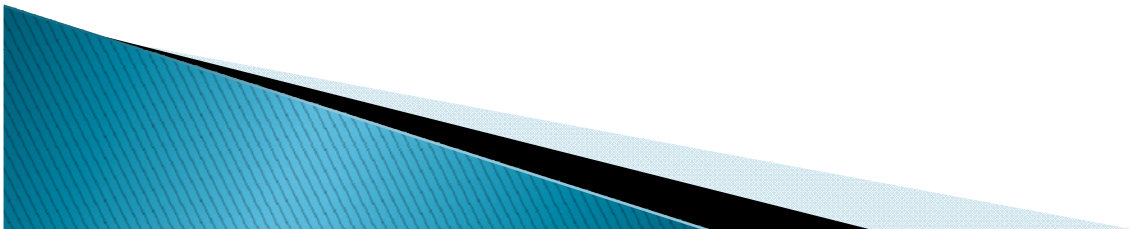


La maladie de Crohn

- ▶ Polymorphismes dans la région du gène NOD2 codant le domaine LRR

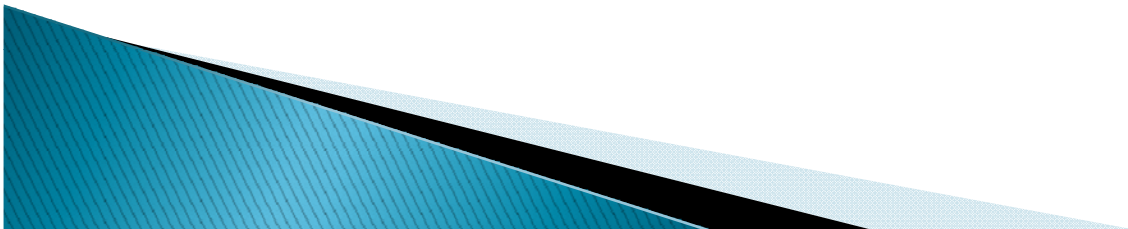


Le PAPA
**Pyogenic Arthritis, Pyoderma
gangrenosum, and Acne**



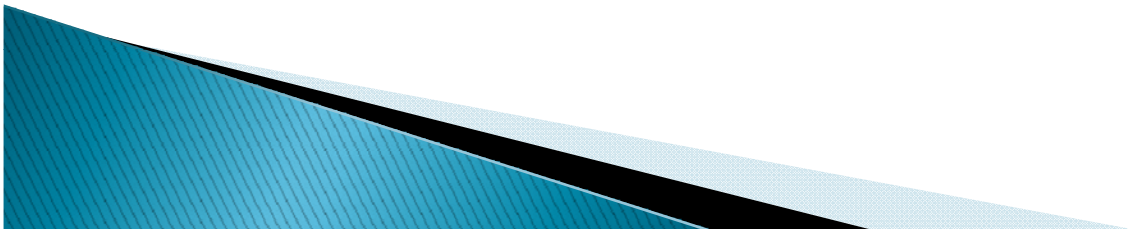
La Proline serine threonine phosphatase– interacting protein (PSTPIP1) ou CD2–binding protein 1 (CD2BP1)

- ▶ Protéine phosphorylée sur une tyrosine
- ▶ Interagit avec la Pyrine
- ▶ Interagit avec des tyrosine phosphatases de type PEST et c–abl
- ▶ Les mutations E250Q ou A230T de PSTPIP1 sont responsables du syndrome **PAPA (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne)**, ces mutations accroissent l'interaction de PSTPIP1 avec le domaine Pyrin de la protéine MEFV

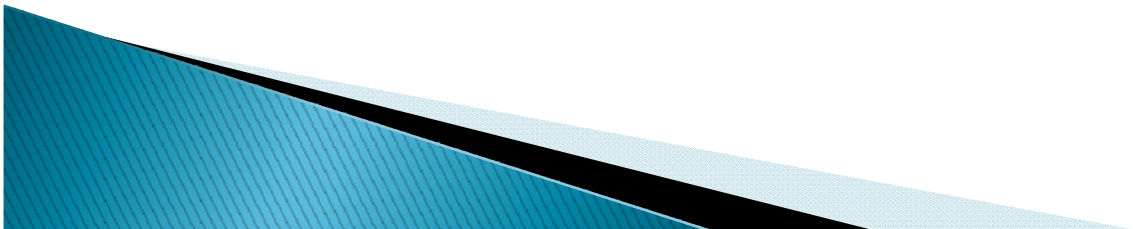


La maladie de Majeed

- ▶ Ostéomyélite chronique récurrente multifocale, anémie
- ▶ Transmission autosomique dominante
- ▶ Mutation du gène *LPIN2* de fonction inconnue



La maladie de Still ?



Disease	Clinical features	Gene mutated	Etiologic agent	Inflammasome involvement	Anakinra response
Familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS)	Fever, arthralgia, cold-induced urticaria	NALP3		overactive	yes
Muckle-Wells syndrome (MWS)	Fever, arthralgia, urticaria, sensorineural deafness, amyloidosis	NALP3		overactive	yes
Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome (CINCA, NOMID)	Fever, severe arthralgia, urticaria, neurological problems, severe amyloidosis	NALP3		overactive	yes
Familial Mediterranean fever (FMF)	Fever, peritonitis, pleuritis, amyloidosis	Pyrin		overactive	partial
Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne syndrome (PAPA)	Pyogenic sterile arthritis	PSTPIP1		overactive	yes
Hyperimmunoglobulin D syndrome (HIDS)	Arthralgia, abdominal pain, lymphadenopathy	Mevalonate kinase		to be demonstrated	yes
Tumor necrosis factor receptor-1-associated syndrome (TRAPS)	Fever, abdominal pain, skin lesions	TNF-R1		to be demonstrated	yes
Systemic juvenile idiopathic arthritis (SOJIA)	Chronic joint inflammation		unknown	to be demonstrated	yes
Adult-onset Still's disease (AOSD)	Arthralgia, fever		unknown	to be demonstrated	yes
Behcet's disease	Arthralgia, uveitis, ulcers		unknown	to be demonstrated	yes
Schnitzler's syndrome	Urticaria, fever arthralgia		unknown	to be demonstrated	yes
Gout	Metabolic arthritis, pain		uric acid (MSU)	activated	yes
Pseudogout	Arthritis		CPPD	activated	yes
Contact dermatitis	Urticaria		irritants	activated	unknown
Fever syndrome	Fever	NALP12		unknown	unknown
Hydatidiform mole	Hydatid mole	NALP7		unknown	unknown
Vitiligo	Skin depigmentation, automimmunity	NALP1		unknown	unknown

Premières homologies structurales caractérisées dans des protéines impliquées dans des maladies inflammatoires

Maladies

Marenostrin/Pyrin

MEFV



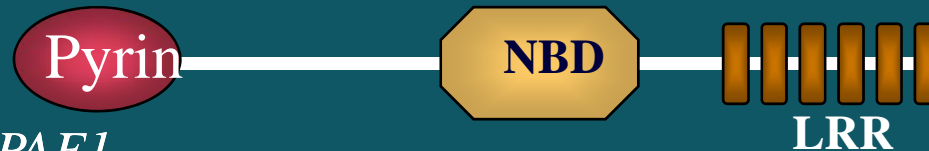
FMF

ASC



Cryopyrin

CIAS1/NALP3/PYPAF1

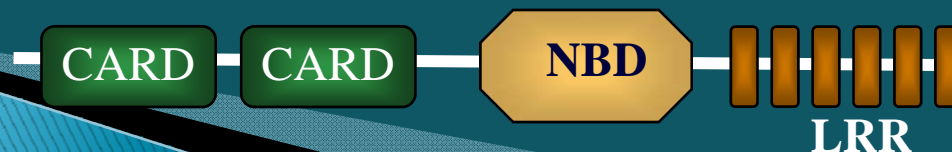


MWS/FCU/CINCA

NOD1



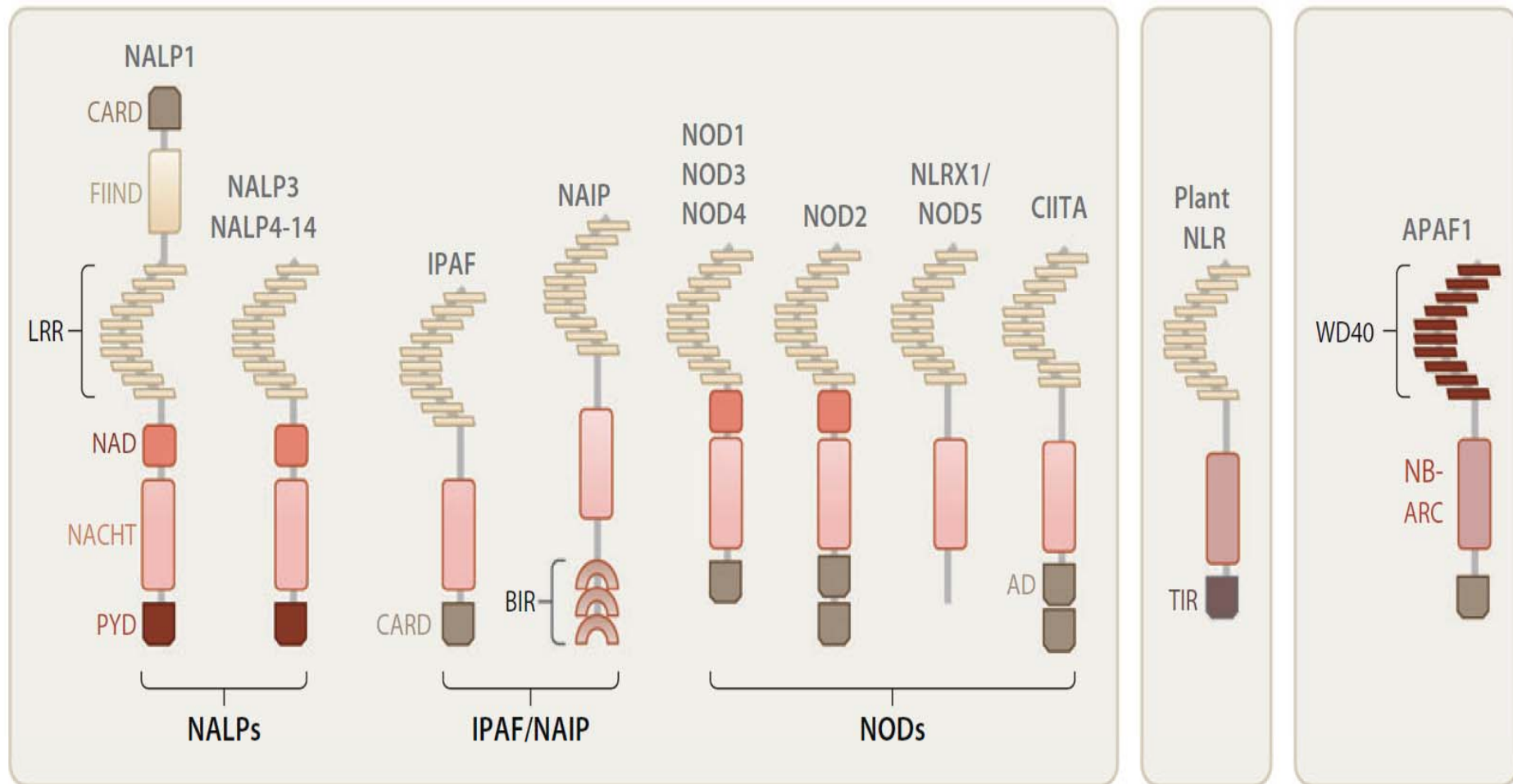
NOD2



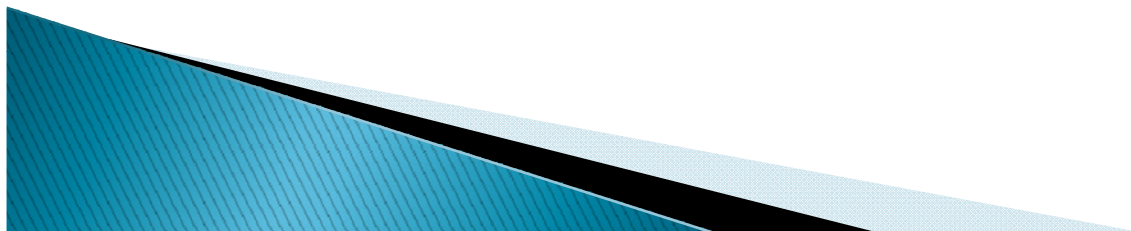
*Maladie de Crohn,
Syndrome de Blau*

La liste s'est rapidement allongée

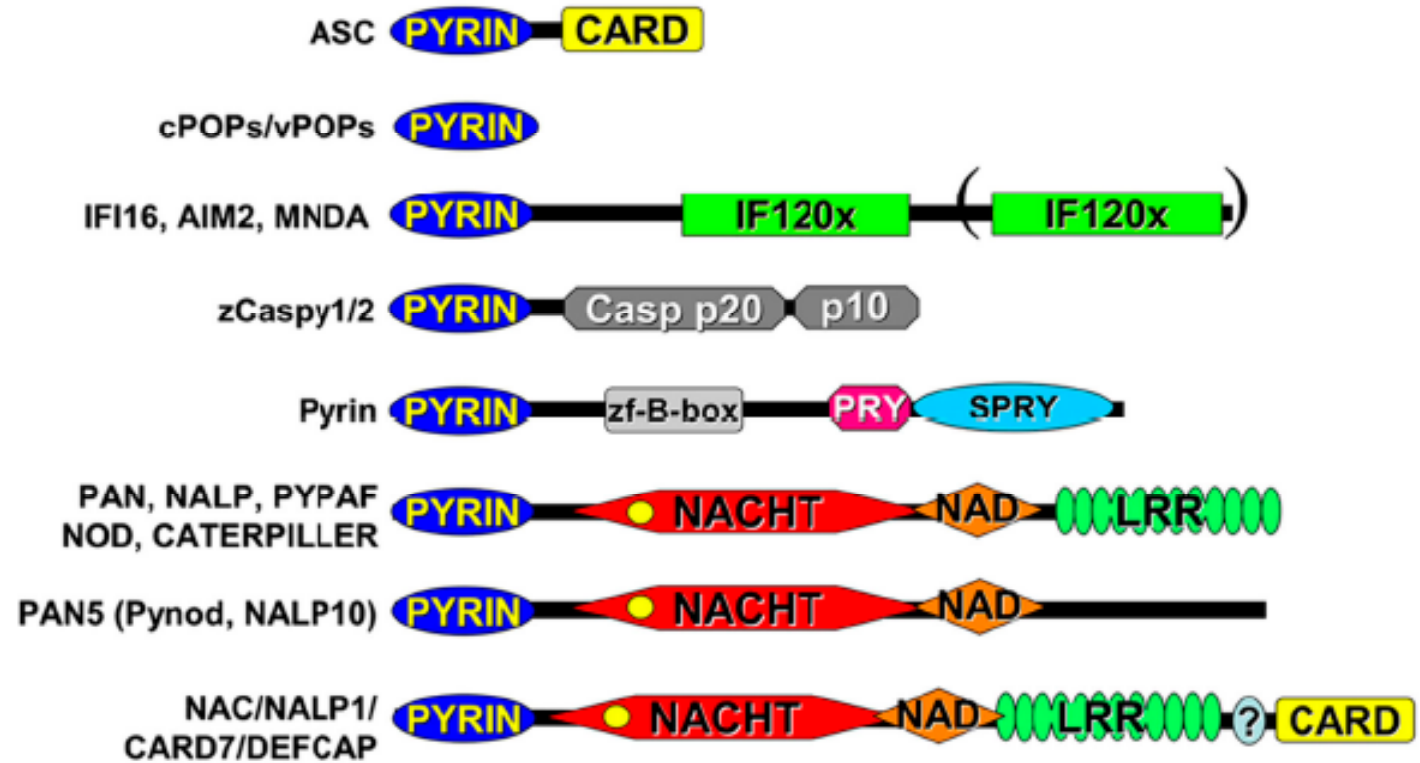
NOD-like receptors



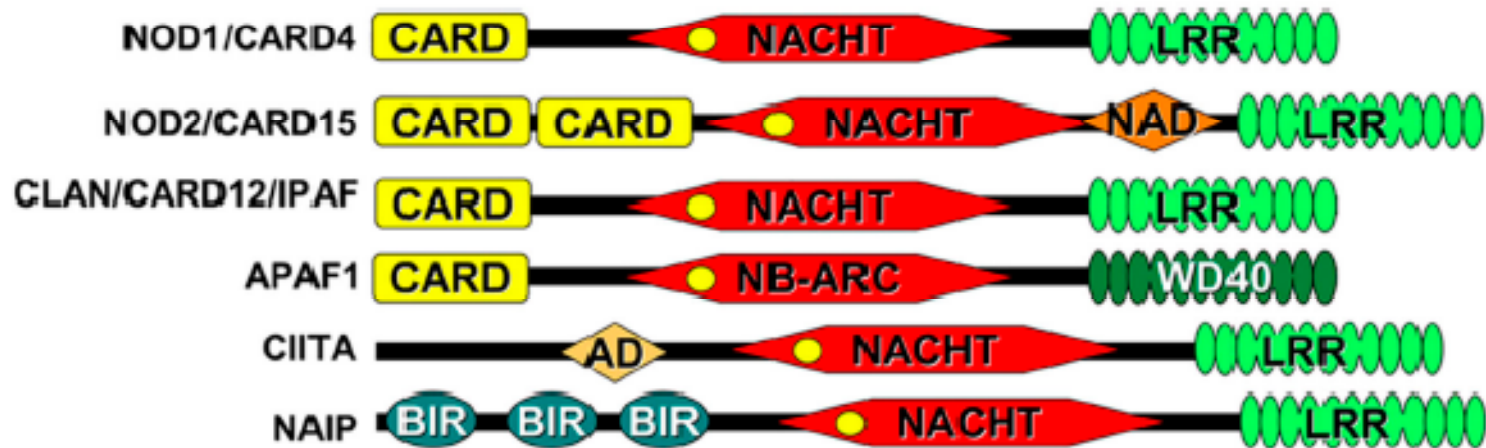
**Les gènes candidats pour être
responsables de maladies
auto-inflammatoire ne
manquent pas**



A PYRIN family proteins



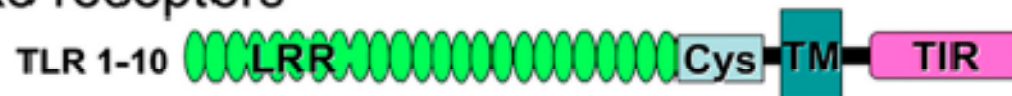
B Related proteins



C Plant "R" proteins

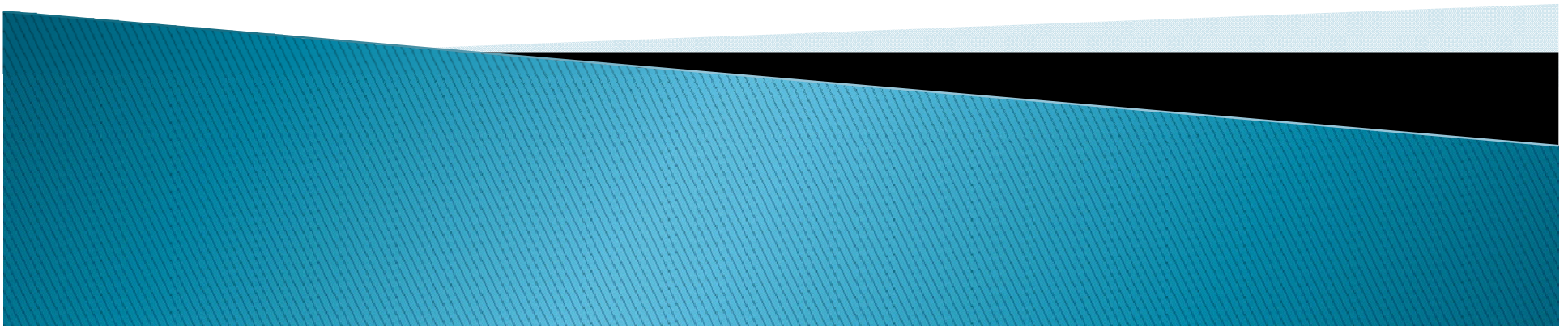


D Toll-like receptors



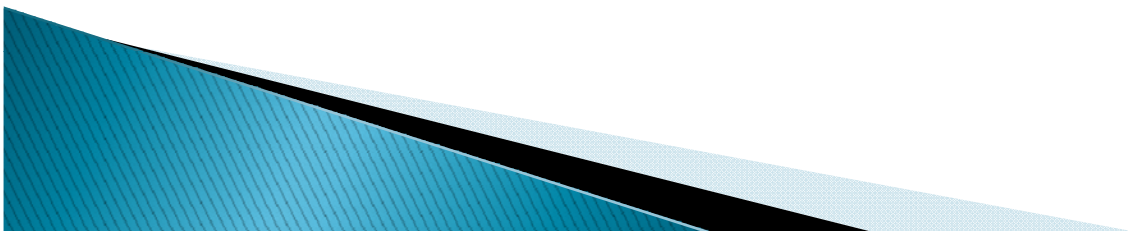
**Environ 700 protéines à domaine
Pyrin chez les eucaryotes**

150 environ chez l'homme

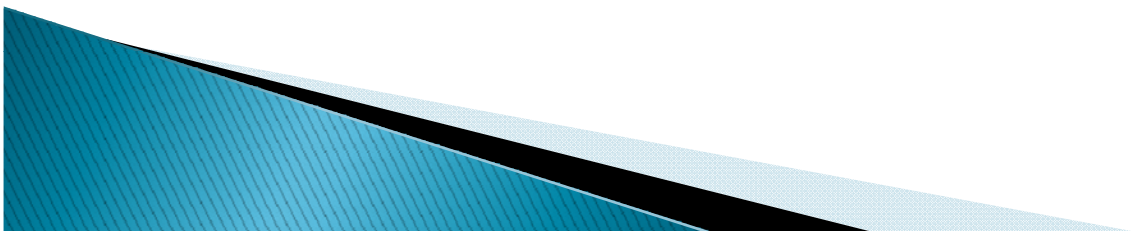


**Il en existe même qui sont
célibataires : POP1 et POP2 (Pyrin
domain Only Protein)**

**Et qui donc peuvent
titrer les protéines à
domaine Pyrin**



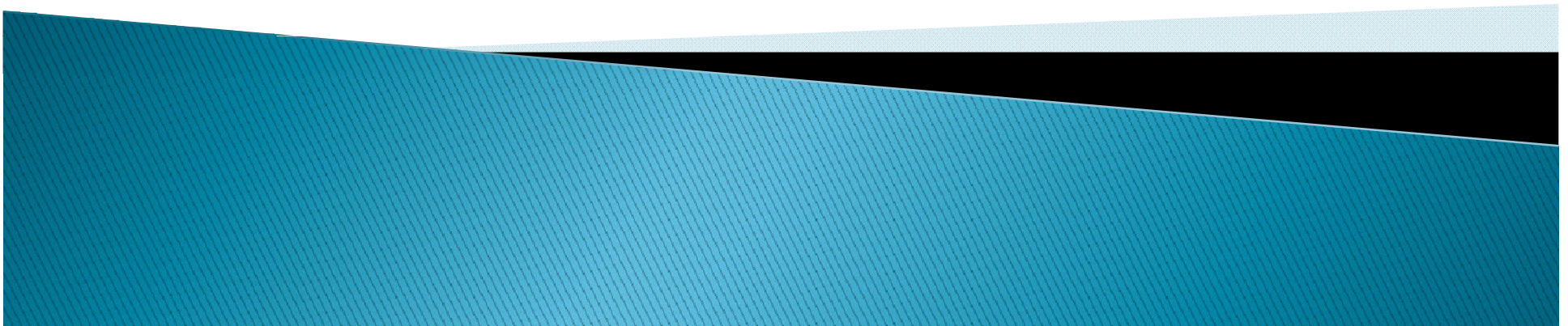
**Il est donc vraisemblable que la
liste des syndromes auto-
inflammatoires va s'allonger**



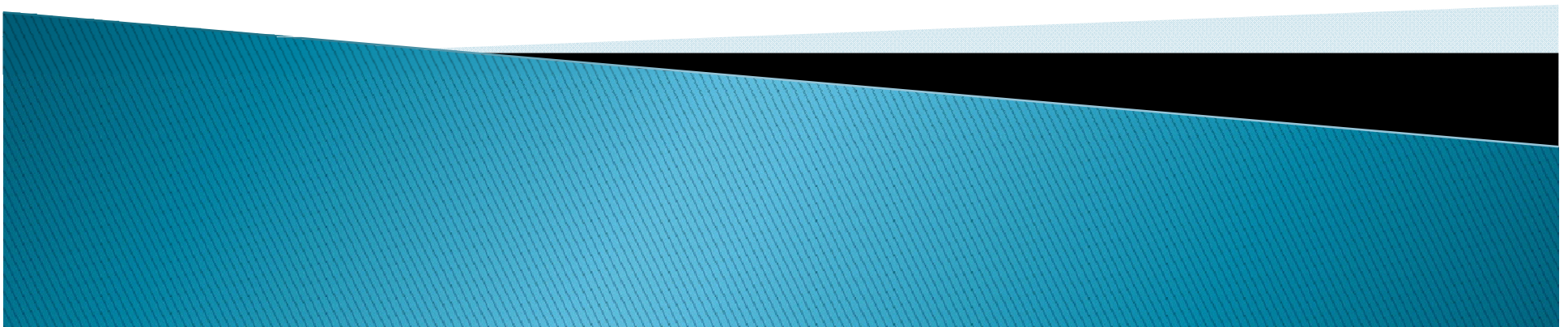
Des maladies auto- inflammatoires

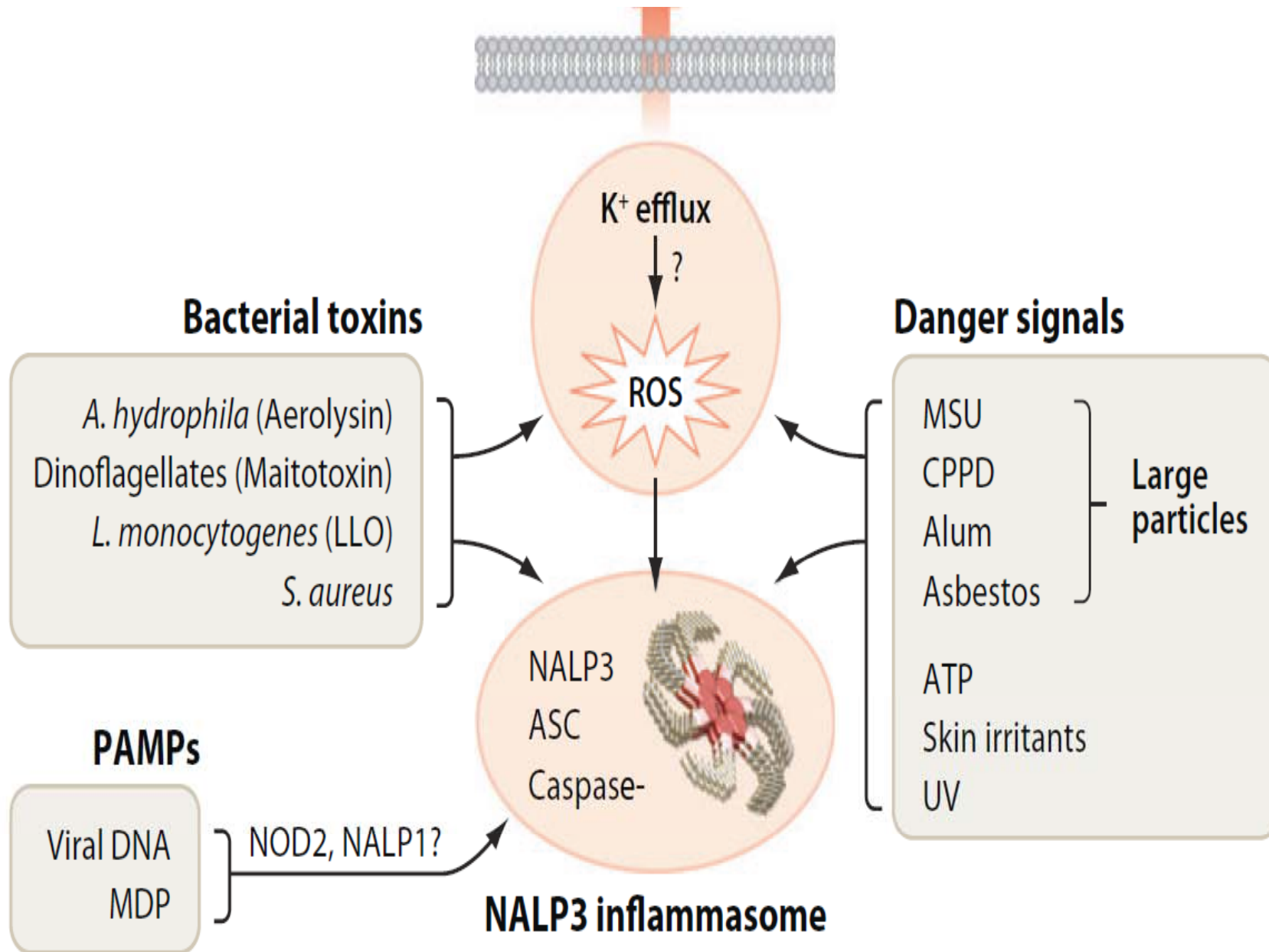
à l'immunité innée

Première ligne de défense
contre les agents infectieux

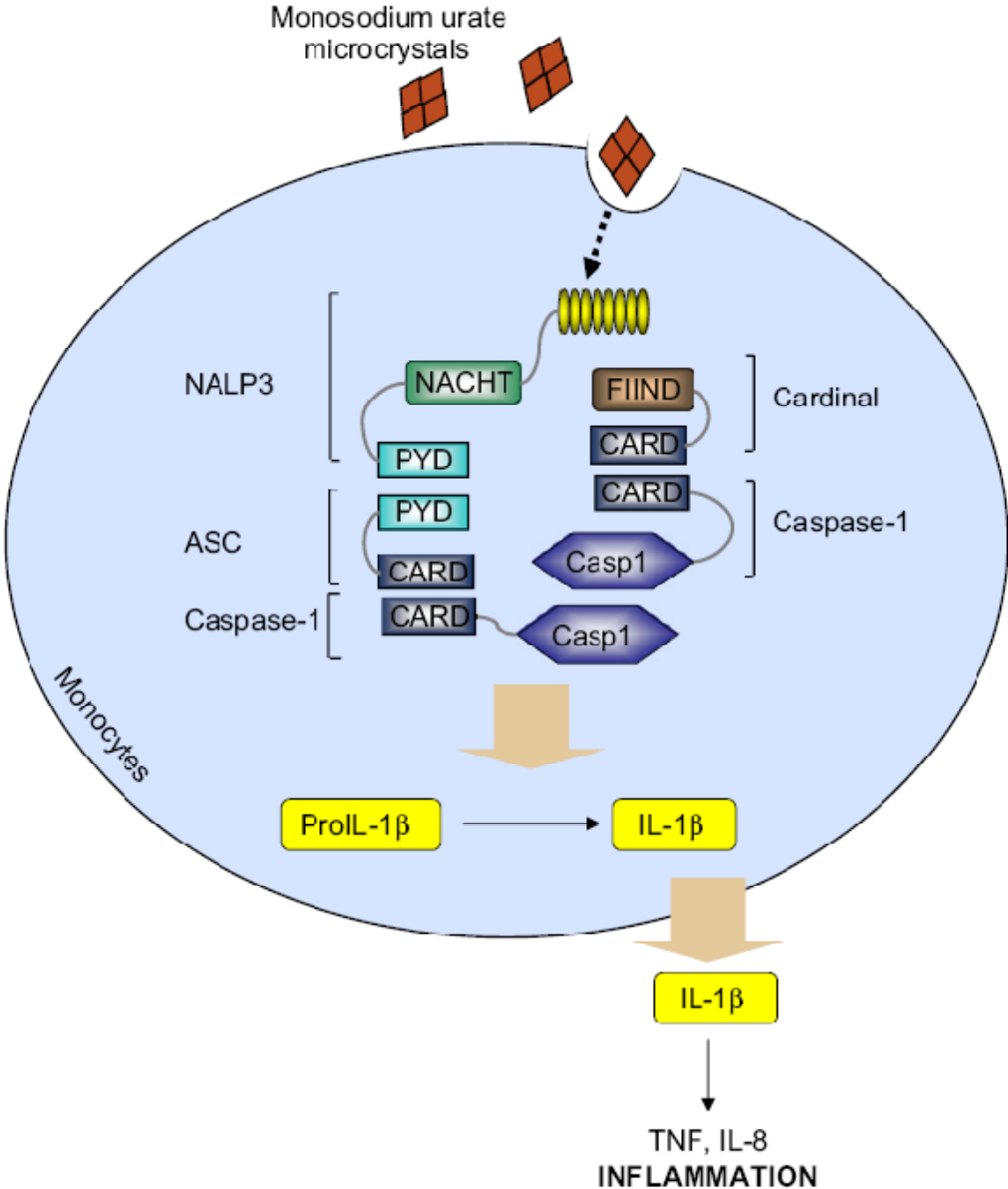


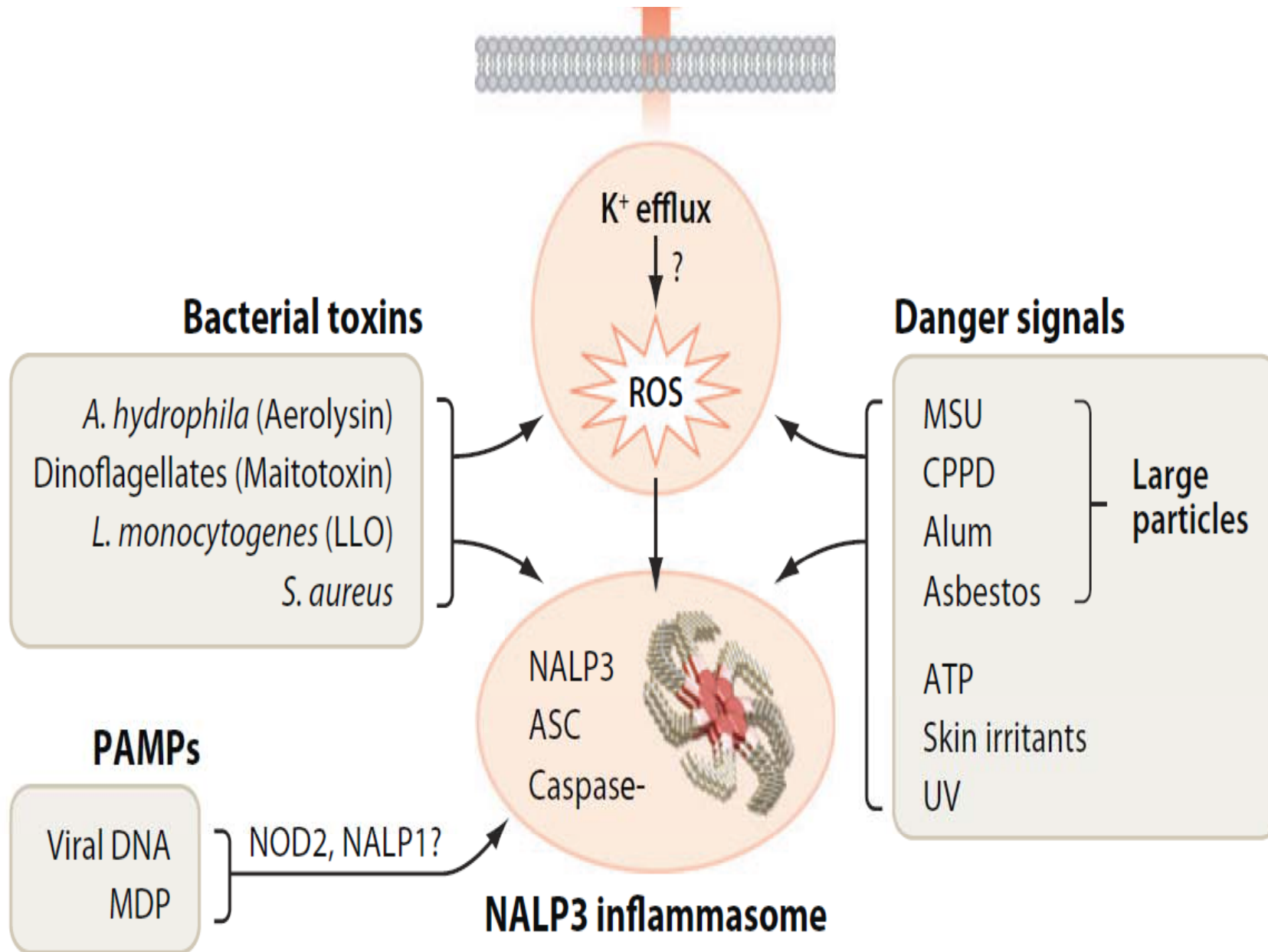
**L'inflammasome est la
pièce centrale de
l'immunité innée**





Le processus inflammatoire dans la Goutte élucidé





**Nous ne sommes donc
qu'au début de l'histoire**

