

Macroglobulinémie de Waldenström

Immunologie
Fondamentale



SUPPORT • EDUCATION • RESEARCH

IWMF

International Waldenström's
Macroglobulinemia Foundation



**Macroglobulinémie de Waldenström
Immunologie Fondamentale
par Guy Sherwood, M.D.**

Objectifs de l'IWMMF

Soutenir toute personne touchée par la macroglobulinémie de Waldenström tout en faisant progresser la recherche vers la guérison.

Mission de l'IWMMF

Offrir soutien mutuel et encouragement à la communauté de patients souffrant de la macroglobulinémie de Waldenström et à toute autre personne intéressée par la maladie.

Fournir de l'information et des programmes éducatifs répondant aux préoccupations des patients.

Promouvoir et de soutenir la recherche afin de parvenir à de meilleurs traitements et en fin de compte, à la guérison.

Cette information vous est fournie gracieusement. Sachez cependant qu'en adhérant à l'IWMMF et / ou en faisant un don, vous nous permettrez de continuer à fournir des documents comme celui-ci et à soutenir la recherche pour améliorer les traitements et pour à terme, guérir la maladie de Waldenström. Vous pouvez nous rejoindre et / ou faire un don par le biais de notre site, www.iwmmf.com, ou vous pouvez envoyer votre contribution directement à : 6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34238.

IWMMF est UNE organisation à but non lucratif exonérée d'impôt,
Fed ID # 54-1784426.
Révisée 2014, 2018

AVANT-PROPOS

Ceci est une étude complète actualisée de l'immunologie en ce qu'elle concerne la macroglobulinémie de Waldenström (MW). Il est important de bien comprendre le système immunitaire du point de vue de cette maladie.

Ce livret commence par une présentation du système immunitaire puis se concentre sur les cellules impliquées. La croissance et la mort cellulaires sont brièvement abordées. Une section détaillée est consacrée aux cytokines, il y a également une excellente analyse des immunoglobulines, qui jouent un rôle tout à fait primordial. La structure des gènes d'immunoglobuline ainsi qu'une discussion brève et lucide sur la génétique de l'immunologie sont incluses. La thérapie cellulaire adoptive, une nouvelle approche pour la macroglobulinémie de Waldenström et les maladies apparentées, est brièvement discutée.

C'est un grand moment pour la MW. Il est essentiel d'acquérir une bonne compréhension du système immunitaire pour exploiter les nouvelles avancées scientifiques.

Robert A. Kyle, MD The Mayo Clinic
2014,2018

Table des Matières

PRÉFACE.....	1
PRÉSENTATION DU SYSTÈME IMMUNITAIRE.....	2
BIOLOGIE CELLULAIRE DE BASE.....	2
CROISSANCE ET MORT DES CELLULES.....	4
CELLULES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE.....	5
MOLÉCULES BIOLOGIQUES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE.....	10
ORGANES ET TISSUS DU SYSTÈME IMMUNITAIRE.....	11
ANTICORPS/ IMMUNOGLOBULINES	12
CYTOTOXICITÉ CELLULAIRE DÉPENDANTE DES ANTICORPS (ADCC) ET CYTOTOXICITÉ DÉPENDANTE DU COMPLÉMENT (CDC).....	16
FONDEMENTS DE LA GÉNÉTIQUE	16
GÉNÉTIQUE FONDAMENTALE APPLIQUÉE À L'IMMUNOLOGIE.....	26
PATHOPHYSIOLOGIE DE LA MACROGLOBULINÉMIE DE WALDENSTROM	30
OUTILS UTILISÉS DANS LA RECHERCHE GÉNÉTIQUE	30
POSTFACE.....	32
REMERCIEMENTS.....	32
GLOSSAIRE DE TERMES SÉLECTIONNÉS	34

TABLE DES FIGURES

Figure 1 Une cellule typique et certaines structures connexes.	3
Figure 2 Une cellule B avec ses antigènes de surface, y compris CD20.....	3
Figure 3 Un noyau de cellule.....	4
Figure 4 Le processus d'apoptose (mort programmée des cellules).....	5
Figure 5 Présentation schématique de l'hématopoïèse, soulignant la voie érythroïde, myéloïde et lymphoïde. Cette représentation très simplifiée omet de nombreux types de cellules intermédiaires reconnus dans chaque voie. [Adapté de Medical Immunology 10th edition, Parslow, T.G., et al., 2001].....	6
Figure 6 Leucocytes et composants solubles connexes du système immunitaire. [Adapté de Immunology Sixth Edition par Roitt, I, et al., 2001]	7
Figure 7 Interaction entre les lymphocytes et les phagocytes. [Adapté de Immunology Sixth Edition, Roitt, I., et al., 2001].....	7
Figure 8 Les cellules B se différencient, de cellules souches lymphoïdes en cellules B vierges, et peuvent ensuite être poussées par les antigènes pour devenir des cellules à mémoire ou des plasmocytes. [Adapté de Immunology Sixth Edition, Roitt, I., et al., 2001]	8
Figure 9 Fonctions des lymphocytes. [Adapté de Immunology Sixth Edition, Roitt, I., et al., 2001]	9
Figure 10 Organes et tissus lymphoïdes majeurs. Le thymus et la moelle osseuse sont les principaux organes lymphoïdes et sont les sites de maturation des cellules T et B, respectivement. Les réponses immunitaires surviennent dans les organes et tissus lymphoïdes secondaires. [Adapté de Immunology Sixth Edition, Roitt, I., et al., 2001].....	11
Figure 11 Représentation schématique basique d'une molécule d'immunoglobuline. Les zones en blanc sur les deux bras des « Y » représentent les sites de liaison des antigènes, tandis que la base se lie aux cellules effectrices. [Adapté de Immunology – A Short Course, Benjamini, E., et al., 1988]	12
Figure 12 Représentation schématique de la forme pentamérique de l'IgM avec la chaîne de jonction en « J ».	14
Figure 13 La structure en double hélice de l'ADN.....	17
Figure 14 L'ADN est étroitement enroulé autour d'une histone dans un chromosome avec un bras « p » court et un bras « q » long.	18
Figure 15 Les 23 paires de chromosomes habituellement présentes chez l'homme.....	19
Figure 16 Assemblage d'une chaîne d'acides aminés à partir de codons.....	20
Figure 17 Le processus d'expression des gènes – assemblage d'une protéine par transcription et traduction.	20
Figure 18 Le processus de modification épigénétique.....	21
Figure 19 Déterminer l'adresse d'un gène sur un chromosome.	22
Figure 20 Des mutations dans la séquence d'ADN peuvent n'avoir aucun effet négatif ou causer une maladie.	23
Figure 21 Une mutation faux-sens. Un changement dans un nucléotide entraîne la substitution d'un acide aminé pour un autre, altérant ainsi la protéine. Cela peut ou non affecter la structure et la fonction de la protéine.	25
Figure 22 Une mutation de changement de phase. Dans ce cas, la délétion d'un seul nucléotide altère la séquence de lecture des codons, débouchant sur une protéine différente.	25
Figure 23 Modèle schématique d'une molécule d'anticorps IgG présentant la structure et les domaines de base à quatre chaînes. [Adapté de Lehninger Principles of Biochemistry Fifth Edition, W.H. Freeman and Company, 2008].....	27
Figure 24 Production de chaîne kappa chez l'homme.	28
Figure 25 Production de chaînes lambda chez l'homme.	29
Figure 26 Recombinaison VDJ de chaîne lourde chez l'homme.	29

PRÉFACE

Il s'agit de l'édition 2018 revue et augmentée d'un livret originalement conçu début 2007 comme prolongement d'un bref article que j'ai rédigé en 2001, intitulé « Immunology 101 » [les fondements de l'immunologie]. On venait de me diagnostiquer la macroglobulinémie de Waldenström (MW) et j'entamais tout juste mes recherches dans la littérature médicale disponible pour trouver des sources d'informations supplémentaires à propos de cette mystérieuse maladie.

J'ai été déçu par ce que j'ai découvert en termes de sources bibliographiques de base concernant ce rare type de cancer du système immunitaire. La majorité des revues médicales qui présentaient de manière très occasionnelle un bref article sur la MW nécessitaient de fréquentes incursions dans mes anciens manuels d'immunologie largement primés des années 1980. Fort heureusement, grâce à mon fidèle dictionnaire médical illustré de Dorland et avec le concours d'éditions plus actuelles des manuels d'immunologie de la faculté de médecine longuement empruntés à la bibliothèque de l'hôpital local, j'ai lentement commencé à me replonger dans le monde fascinant de l'immunologie humaine.

De loin la plus importante source d'informations que j'ai « découverte » était l'International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation (IWMF) et sa merveilleuse liste de discussion sur Internet, intitulée IWMF-Talk, maintenant appelée IWMF-Connect. Sur IWMF-Connect, des trésors d'informations pratiques sont proposés et discutés par de véritables patients, qu'il s'agisse des problèmes liés aux traitements, d'un soutien moral essentiel ou de stratégies pour faire face à cette maladie aussi étrange qu'incurable. J'ai rapidement constaté que de nombreux patients trouvaient du réconfort en se renseignant sur leur maladie.

Le rythme rapide de la recherche médicale et le merveilleux soutien fourni par l'IWMF aux chercheurs dévoués à la MW a débouché sur des avancées significatives et constantes dans la compréhension de cette maladie et les options de traitement l'une des raisons principales rendant cette révision nécessaire. Tandis que de plus en plus de nouveaux traitements font l'objet d'essais cliniques à travers le monde, les patients MW ont besoin, maintenant plus que jamais auparavant, de se renseigner sur leur maladie et le rôle critique que joue leur système immunitaire dans la genèse de la MW et dans leur réponse au traitement.

Je me suis consciencieusement efforcé de rédiger ce livret dans un langage simple autant que possible, et un glossaire est fourni, comportant une sélection de termes qui apparaissent en gras lors de leur première utilisation. Vous verrez également des encadrés qui discutent de la génétique et de l'immunologie en termes des récentes découvertes réalisées dans le domaine de la recherche sur la MW. Je me suis appliqué à présenter les informations les plus précises qui existent à l'heure actuelle ; cependant, il est certain qu'une partie de ces informations devra être actualisée au rythme des nouvelles découvertes. Évidemment, j'invite toutes corrections susceptibles d'être apportées pour améliorer ce livret. J'encourage les patients MW à rechercher des sources d'informations supplémentaires et à conserver une soif constante de connaissances pour le monde merveilleux et fascinant de l'immunologie humaine.

Ces dernières années ont été marquées par un intérêt croissant et un développement de la recherche pour la biologie moléculaire et la génétique du système immunitaire et de la MW. Le conseil des administrateurs de l'IWMF m'a ainsi encouragé à réviser le présent livret et à y ajouter des informations sur les fondements de la biologie cellulaire, ainsi qu'une section plus détaillée sur les fondements de la génétique. J'espère que ce modeste livret aidera les patients MW en quête d'une meilleure compréhension de cette maladie et qu'il leur permettra ainsi de mobiliser des ressources dans leur lutte victorieuse contre la MW et pour la survie au cancer.

Guy Sherwood, MD

Janvier 2018

Copyright IWMF et Guy Sherwood, MD, 2007

Révisé en 2014, Révisé en 2018

PRÉSENTATION DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

Nous vivons dans un environnement où nous sommes constamment confrontés à une immense variété d'organismes sources de maladies : des bactéries qui nous mettent dans un état pitoyable comme la sinusite, des virus qui provoquent d'horribles douleurs liées au zona, des organismes fongiques qui décolorent nos ongles de pieds, des organismes complexes comme le paludisme qui tuent des millions de personnes chaque année, et d'étranges particules protéiques appelées prions qui sont impliquées dans la maladie de la vache folle. Heureusement, la race humaine dispose d'un système immunitaire évolué, capable de nous protéger contre de nombreux organismes, rendant la plupart des infections éphémères sans causer trop de dommages permanents.

Immunité, antigènes et immunogènes

L'**immunité** est le mécanisme utilisé par l'organisme pour se protéger contre ces agents environnementaux qui sont étrangers à l'organisme. Une molécule étrangère présente sur la surface d'un agent infectieux (par ex., bactérie, virus ou autre pathogène) est appelée un **antigène**. Un **immunogène** est un antigène capable d'induire une réponse immunitaire. Les composés immunogènes sont généralement caractérisés comme étrangers à l'individu, avec un poids moléculaire élevé (grande taille) et complexes sur le plan chimique. Ainsi, les bactéries et protéines comme les pollens peuvent causer des réactions immunitaires, tandis que des molécules plus petites comme les médicaments les plus simples (à moins d'être fixés à une molécule «porteuse») ne suscitent généralement pas une réponse immunitaire. Pour faire simple, tous les immunogènes sont antigènes, mais tous les antigènes ne sont pas immunogènes.

Le système immunitaire humain

On distingue deux types d'immunité : l'**immunité innée** et l'**immunité acquise**.

L'immunité innée (également appelée immunité non-adaptative) consiste de tous les éléments dont un individu est doté à sa naissance, et qui sont toujours présents et disponibles quasi- immédiatement pour protéger l'individu contre une infection. Des exemples d'immunité innée sont la barrière protectrice de la peau, les membranes muqueuses des voies respiratoires supérieures, le réflexe de toux, le pH acide de l'estomac et les enzymes telles que le **lysozyme** qui sont présentes dans les larmes. Des éléments internes jouent également un rôle dans l'immunité innée, y compris la fièvre, les protéines spécialisées que l'on trouve dans le sang, les substances chimiques comme l'**interféron** libéré par les cellules immunitaires, et certaines cellules immunitaires qui agissent comme agents de sécurité non spécifiques s'opposant à tout envahisseur étranger.

D'un intérêt supérieur dans notre situation, cependant, est l'immunité acquise (également appelée immunité adaptative). Ce type d'immunité est bien plus spécialisé et complexe. D'ailleurs, l'immunité acquise est une manifestation évolutive relativement nouvelle, exclusivement présente chez les vertébrés. La principale différence entre l'immunité innée et l'immunité acquise est qu'une réponse immunitaire acquise est hautement spécifique à un antigène particulier ; ainsi, un individu doit avoir un contact initial avec l'antigène étranger, ce qui à son tour déclenche une chaîne d'événements débouchant sur cette forme d'immunité. Non seulement la réponse immunitaire acquise s'améliore à chaque exposition successive à l'antigène particulier mais, en outre, elle garde en mémoire les propriétés antigéniques d'un agent infectieux particulier et peut l'empêcher de causer une maladie ultérieurement.

L'exposition initiale du système immunitaire à un agent étranger ou pathogène est appelée l'**immunisation**. Cette réponse immunitaire déclenche plusieurs événements, comme l'activation de certaines cellules appelées **leucocytes (globules blancs)** et la production subséquente d'anticorps.

BIOLOGIE CELLULAIRE DE BASE

Les cellules sont les unités biologiques structurelles et fonctionnelles de base de tous les organismes vivants. L'organisme humain est constitué de trillions de cellules qui structurent l'organisme, absorbent les nutriments de l'alimentation, produisent de l'énergie, et exécutent de nombreuses tâches spécialisées. Les cellules contiennent également le matériel héréditaire de l'organisme et sont les plus petites unités de vie capables de se reproduire indépendamment.

Les cellules comportent de nombreux éléments spécialisés appelés organites, chacune ayant une fonction différente. Par souci de concision, nous nous intéresserons principalement à cinq éléments de la cellule : la membrane plasmique, le cytoplasme, les mitochondries, le noyau et deux des nombreuses petites structures de la cellule : les **ribosomes** et les **protéasomes** (Figure 1)

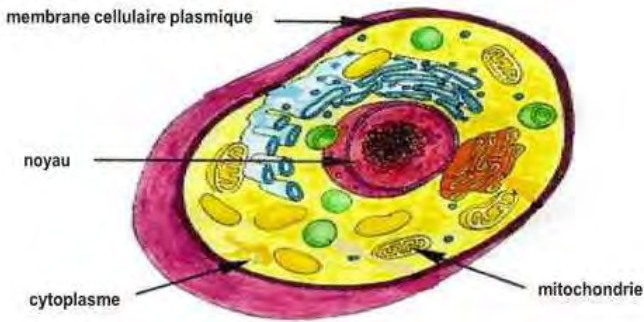


Figure 1 Une cellule typique et certaines structures connexes.

La membrane plasmique est le revêtement extérieur de la cellule. Elle sépare la cellule de son environnement, joue un rôle crucial dans la communication de la cellule avec son environnement et permet aux matériaux d'entrer dans la cellule et de la quitter. Dans la membrane plasmique se trouve une variété de molécules de protéines intégrées qui agissent comme des canaux et pompes pour faire entrer et sortir différentes molécules de la cellule. Les membranes de la surface cellulaire contiennent également des protéines réceptrices qui permettent aux cellules de détecter les molécules de signalisation externes (par ex., le récepteur CD20 qui communique avec l'agent d'immunothérapie couramment utilisé, le rituximab) (Figure 2).

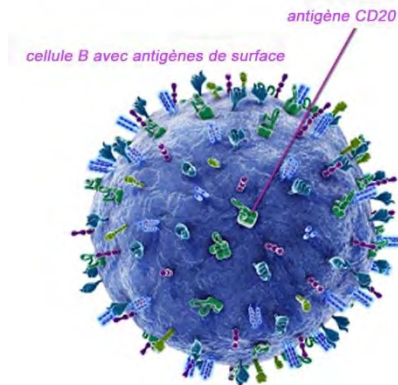


Figure 2 Une cellule B avec ses antigènes de surface, y compris CD20.

Au sein même de la cellule, le cytoplasme (ou protoplasme) contient de nombreuses molécules comme les protéines et acides nucléiques et organites comme les mitochondries et le noyau, tous enfermés dans la membrane plasmique. De nombreuses réactions biochimiques complexes sont exécutées dans le cytoplasme, souvent déclenchées par des signaux provenant des récepteurs sur la membrane plasmique, et peuvent éventuellement à leur tour influencer la réplication de l'ADN (ou **acide désoxyribonucléique**) dans le noyau.

Les mitochondries sont des organites complexes qui convertissent la nourriture en énergie pour la cellule. Elles ont leur propre matériel génétique et peuvent faire des copies d'elles-mêmes.

Le noyau sert de centre de commandement à la cellule, envoyant des consignes à la cellule pour croître, vieillir, se diviser ou mourir. Il abrite également le matériel héréditaire de la cellule (ADN). Le noyau est entouré d'une membrane appelée l'enveloppe nucléaire, qui protège l'ADN et sépare le noyau du reste de la cellule (Figure 3).

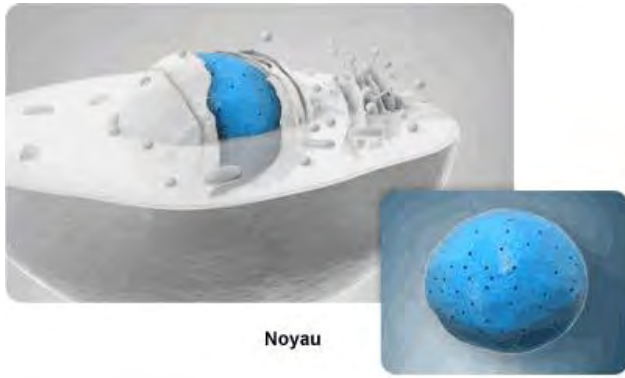


Figure 3 Un noyau de cellule.

Deux structures méritent une mention spéciale. Les ribosomes sont l'usine de fabrication de protéines de la cellule. En utilisant le code issu du matériel génétique de la cellule, ils sont capables de créer plusieurs types de protéines. Réciproquement, les protéasomes sont des structures situées dans le noyau et le cytoplasme de la cellule, dont la principale fonction est la dégradation et le recyclage des protéines. Les cellules peuvent réguler la concentration de protéines particulières grâce à l'utilisation des protéasomes. Les protéines sont dégradées en plus petits morceaux de protéines qui peuvent être réutilisés pour synthétiser de nouvelles protéines.

Bortezomib (ou Velcade de son appellation plus courante) inhibe le fonctionnement normal des protéasomes. Il y a lieu de croire que cela entraîne une augmentation rapide et marquée du niveau de protéines non-dégradées dans la cellule, provoquant la mort cellulaire. Essentiellement, la cellule devient gorgée de protéines « déchets » car le camion de collecte des ordures a cessé ses tournées. Les cellules qui sont très actives dans le métabolisme des protéines (c.- à-d., les cellules MW produisant d'importantes quantités d'IgM) sont particulièrement susceptibles à l'inhibition des protéasomes

CROISSANCE ET MORT DES CELLULES

De nombreux processus complexes sont impliqués dans le maintien d'une croissance cellulaire appropriée. La croissance et la division cellulaires constituent une entreprise si importante que de nombreux garde-fous sont en place pour assurer un contrôle étroit de l'ensemble des processus impliqués. Malgré les mesures de sauvegarde comme la réparation de l'ADN, des défaillances au niveau des communications (ou du signallement) à l'intérieur et à l'extérieur des cellules peuvent susciter une croissance incontrôlée des cellules. Le cancer peut survenir de nombreuses façons, mais il dépend systématiquement de plusieurs erreurs de signallement. Le cancer prend naissance lorsqu'une cellule acquiert la capacité de croître et de se diviser indépendamment des signaux habituels, voire même en l'absence de ces signaux. Lorsque la cellule perd la capacité de répondre aux signaux de mort, elle se divise hors de tout contrôle, formant éventuellement une tumeur. Dans une cellule qui fonctionne correctement, la croissance dérégulée déclenche un signal d'autodestruction, appelé l'apoptose. De manière similaire, si une cellule est irréparable, elle déclenche sa propre **apoptose** (Figure 4).

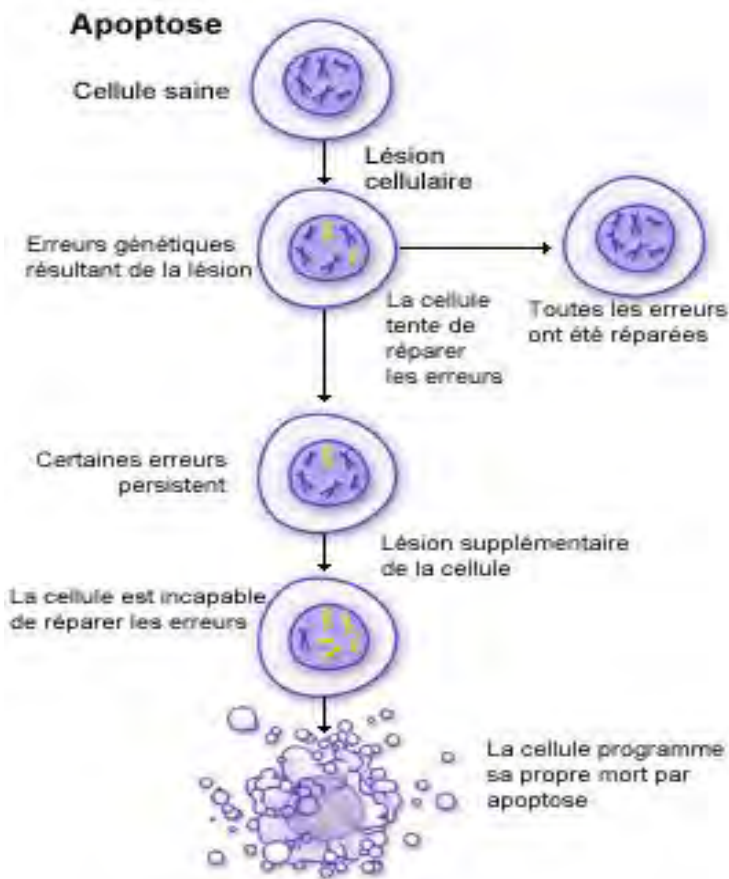


Figure 4 Le processus d'apoptose (mort programmée des cellules).

CELLULES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

HÉMATOPOÏÈSE

L'**hématopoïèse** est le processus par lequel les globules croissent, se divisent et se différencient dans la **moelle osseuse**. Les **cellules souches hématopoïétiques** (CSH), qui résident dans la moelle osseuse, sont les ancêtres communs de pratiquement toutes les cellules fonctionnelles présentes dans le sang, la lymphe et les organes du système immunitaire (Figure 5). Les CSH se renouvellent automatiquement ; quand elles se divisent, certaines de leurs cellules-filles persistent en tant que CSH. De cette façon, le pool de cellules souches ne s'épuise jamais. Bien que les CSH représentent moins de 0,01 % des cellules présentes dans la moelle osseuse de l'adulte, elles engendrent une population plus grande, à différenciation intermédiaire, de cellules filles, ou **cellules progénitrices** qui, à leur tour, se divisent plusieurs fois et se différencient en cellules matures. Au moment où une cellule achève sa dernière division cellulaire programmée et atteint sa phase finale désignée, elle perd toute capacité à proliférer ou altérer son état fonctionnel et est ainsi dite terminalement différenciée.

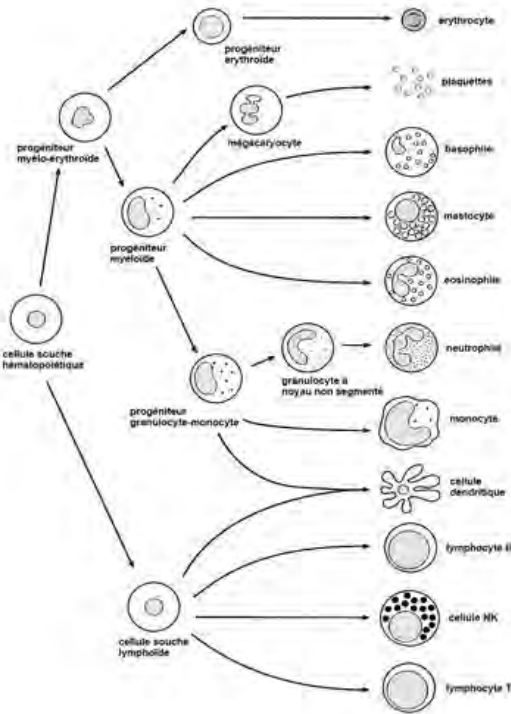


Figure 5 Présentation schématique de l'hématopoïèse, soulignant la voie érythroïde, myéloïde et lymphoïde. Cette représentation très simplifiée omet de nombreux types de cellules intermédiaires reconnus dans chaque voie. [Adapté de Medical Immunology 10th edition, Parslow, T.G., et al., 2001]

Les CSH humaines expriment une protéine de surface caractéristique **CD34** (également présente sur les cellules qui tapissent les vaisseaux sanguins) qui est utile dans l'identification et l'isolation des CSH.

D'incroyables quantités de globules matures sont produites par la moelle osseuse chaque jour, et le taux de production de chaque type de cellule est précisément contrôlé à plusieurs niveaux afin de : (1) maintenir un pool de CSH disponible aux fins de renouvellement automatique, (2) réguler la prolifération et la différenciation des cellules fonctionnelles à tous les stades, et (3) ajuster l'activité de chaque voie hématopoïétique en réponse aux demandes physiologiques de l'organisme.

Les trois grands types de cellules produits dans la moelle osseuse par les CSH sont : (1) les **érythrocytes (globules rouges)** qui sont principalement responsables du transport de l'oxygène vers les tissus de l'organisme, (2) les **plaquettes**, responsables du contrôle du saignement ; (3) et les leucocytes (globules blancs), dont l'immense majorité est impliquée dans la défense de l'organisme contre les envahisseurs étrangers.

Les cellules du système immunitaire acquis

La réponse immunitaire acquise ou adaptative est produite par une variété de cellules et par les molécules biologiquement actives qu'elles sécrètent (Figure 6). Bien que les leucocytes jouent le rôle principal dans la plupart des réponses immunitaires, d'autres cellules du système circulatoire et des tissus participent également à la réponse immunitaire de façons spécifiques. La communication entre les cellules et l'activation de certaines cellules cibles du système immunitaire est assurée par des messagers moléculaires appelés **cytokines**. Trois types de cellules sont reconnus comme des acteurs majeurs dans l'immunité acquise.

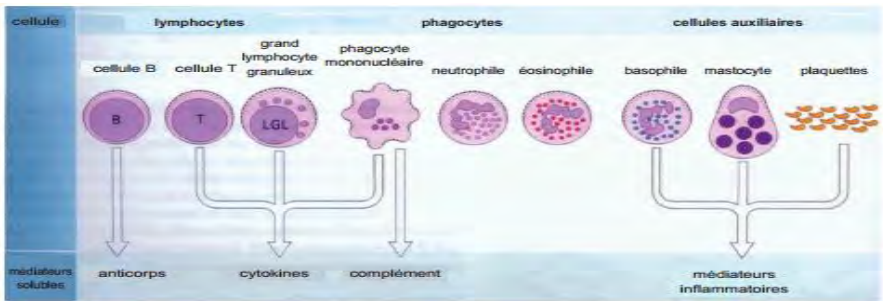


Figure 6 Leucocytes et composants solubles connexes du système immunitaire. [Adapté d'Immunology Sixth Edition par Roitt, I, et al., 2001]

Phagocytes

Les **phagocytes** sont les globules blancs responsables de l'élimination des envahisseurs étrangers. Les **macrophages** sont capables « d'ingérer et de digérer » les antigènes et de les « traiter » pour présentation à, et activation subséquente des cellules T du système immunitaire acquis (Figure 7). Ces cellules **présentatrices d'antigène durables**, ou phagocytes, jouent un rôle nécessaire et très efficace dans l'activation de cellules T spécifiques et sont stratégiquement placées à travers l'organisme où elles peuvent intercepter et capturer au mieux les antigènes. Tandis que ces cellules phagocytaires migrent vers différents tissus, elles deviennent des cellules Kupffer dans le foie, des cellules microgliales dans le cerveau, des cellules « A » dans les articulations synoviales, des macrophages alvéolaires dans les poumons, des phagocytes mésangiales dans les reins, des macrophages dans les **ganglions lymphatiques** et la **rate**, et enfin, des **monocytes** qui circulent librement dans le sang.

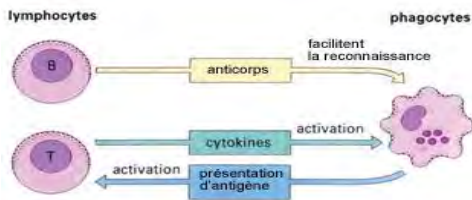


Figure 7 Interaction entre les lymphocytes et les phagocytes. [Adapté de Immunology Sixth Edition, Roitt, I., et al., 2001]

Les **neutrophiles polymorphonucléaires**, ou **neutrophiles** en bref, sont un autre groupe important de phagocytes. Ils ont cependant une courte durée de vie, et constituent la majorité des leucocytes présents dans le sang. Ils sont très réactifs, se multiplient très rapidement (d'où l'élévation de la « numération des globules blancs » en cas d'infection par exemple), et sont également capables de migrer dans les tissus, généralement en réponse à une inflammation.

Lymphocytes

L'organisme humain contient plus d'un billion (mille milliard) de lymphocytes, qui sont constitués de deux grands types de cellules, les **cellules B (dérivées de la moelle osseuse)** et les **cellules T (dérivées du thymus)**. Dans le sang, 75 % des lymphocytes sont des cellules T et 10 % sont des cellules B (les 15 % restant sont des **cellules tueuses naturelles (NK)** et des **cellules dendritiques** (voir ci-dessous). La cellule souche hématopoïétique dans la moelle osseuse engendre une cellule progénitrice appelée **cellule souche lymphoïde**, qui à son tour sert de précurseur commun aux cellules T et aux cellules B, ainsi qu'aux cellules NK et aux cellules dendritiques. Le développement de cellules B humaines se déroule intégralement dans la moelle osseuse, tandis que les cellules T quittent la moelle osseuse en tant que précurseurs immatures et voyagent dans la circulation sanguine jusqu'au **thymus** où elles prolifèrent et se différencient en cellules T matures.

Les cellules B, ou lymphocytes B, sont génétiquement programmées pour encoder sur leur surface extérieure une molécule réceptrice de surface spécifique à un antigène particulier. Une fois stimulées par cet antigène spécifique, les cellules B se multiplient et se différencient ensuite en **plasmocytes**.

Ces plasmocytes, qui ne sont désormais plus capables de se multiplier, sécrètent d'importantes quantités d'anticorps de la même spécificité pour un antigène particulier que celle des récepteurs sur les membranes de leurs cellules précurseurs. Dans le même temps, une proportion de cellules filles se transforment en cellules B matures au repos, capables d'être activées pour une réponse subséquente encore plus rapide. Ces dernières cellules B deviennent des **cellules à mémoire** (Figure 8). Les anticorps, également appelés **immunoglobulines (Igs)**, sont virtuellement identiques à la molécule réceptrice originale sur les cellules B, les rendant très spécifiques à l'antigène qui a initialement activé les cellules B.

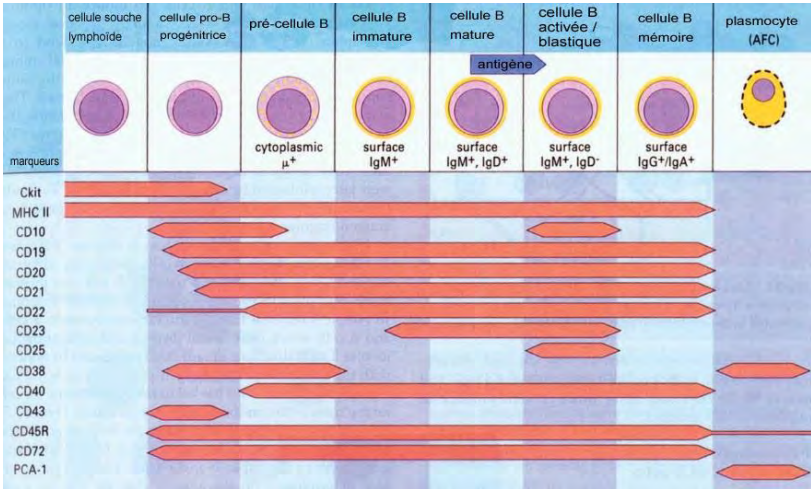


Figure 8 Les cellules B se différencient, de cellules souches lymphoïdes en cellules B vierges, et peuvent ensuite être poussées par les antigènes pour devenir des cellules à mémoire ou des plasmocytes. [Adapté de Immunology Sixth Edition, Roitt, I., et al., 2001]

À mesure que ces cellules mûrissent, elles expriment différentes molécules de surface appelées **marqueurs CD** – par exemple, une cellule B exprime CD20 pendant la majeure partie de son développement mais perd cette expression et acquiert CD38 quand elle devient un plasmocyte. Ce changement dans l'expression de la molécule de surface est un moyen pratique d'identifier les différents stades de développement d'une cellule B et les types de cancers qui peuvent en découler.

Les cellules T ou **lymphocytes T**, dont il existe plusieurs variétés différentes, démontrent également une spécificité aux antigènes via les récepteurs de surface (**récepteurs de cellules T**), et elles prolifèrent et se différencient également quand elles sont stimulées par les cellules présentatrices d'antigène. Les récepteurs des cellules T partagent de nombreuses propriétés en commun avec les récepteurs d'immunoglobuline des cellules B. Les récepteurs des cellules T sont généralement en nombre et de complexité supérieurs, participant à un large éventail de fonctions du système immunitaire. Les cellules T activées libèrent des substances dans la circulation appelées **lymphokines**, qui jouent des rôles biochimiques importants dans la réponse immunitaire. Les cellules T sont composées de sous-populations distinctes qui ont des fonctions immunologiques très différentes et expriment leurs propres marqueurs de surface distinctifs. Les cellules T ne produisent pas d'anticorps, mais elles assurent un éventail d'autres fonctions très intéressantes.

Plus de 75 % des cellules T matures expriment le marqueur de surface **CD4**, et ces **cellules T auxiliaires CD4 (cellules Th)** sont subdivisées en **cellules T auxiliaires 1 (cellules Th1)** et **cellules T auxiliaires 2 (cellules Th2)**, principalement en fonction du type de cytokines qu'elles produisent. Les cellules Th1 sont particulièrement efficaces dans l'amélioration des réponses immunitaires qui impliquent des macrophages et autres phagocytes. Ils interagissent avec les molécules du **complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH de classe II)** qui leur sont présentées par les cellules présentatrices d'antigène (macrophages, cellules dendritiques, etc.). Cela provoque la libération de cytokines telles que IL-2 par les cellules T et l'activation subséquente de cellules B pour les aider à se diviser et fabriquer des anticorps, ainsi que l'activation de macrophages et autres cellules phagocytaires qui neutraliseront ou détruiront l'antigène en question. Les cellules Th2 jouent un rôle prédominant dans l'activation des cellules B productrices d'anticorps (Figure 9) et également avec les maladies allergiques, interagissant avec les **mastocytes** et les **éosinophiles**.

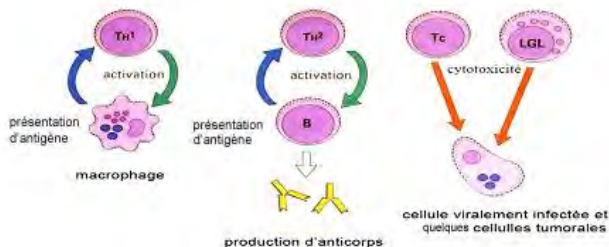


Figure 9 Fonctions des lymphocytes. [Adapté de Immunology Sixth Edition, Roitt, I., et al., 2001]

Les cellules T cytotoxiques CD8 (cellules Tc) expriment le marqueur de surface CD8. Elles interagissent principalement avec les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH I) et ont la capacité de reconnaître et détruire les cellules qui sont devenues infectées par un virus ou un autre pathogène intracellulaire. Les cellules Tc sont importantes dans le rejet des greffes (allogreffe) et peuvent jouer un rôle dans la surveillance immunitaire contre les malignités.

Les cellules tueuses naturelles (cellules NK) ou grands lymphocytes granuleux sont capables de reconnaître les cellules tumorales et les cellules infectées par des virus qui ont tendance à afficher des changements sur leurs surfaces cellulaires. Les cellules NK et les cellules Tc travaillent en étroite collaboration dans cette optique. Les cellules NK sont également capables de détruire les cellules qui sont devenues revêtues d'anticorps spécifiques (par ex., rituximab sur les cellules B).

Une nouvelle recherche excitante intitulée « traitement par cellules T adoptives ou CAR-T » cherche à recueillir et altérer génétiquement les cellules T d'un patient de manière à ce qu'elles attaquent les cellules cancéreuses. Les cellules T voyagent à travers l'organisme et recherchent des antigènes sur la surface des cellules étrangères. Si un antigène correspond à un récepteur de cellule T, la cellule T s'active et lance une attaque. Un récepteur de cellule T a été identifié qui reconnaît la forme anormale d'une protéine appelée MYD88 (l'« antigène »), présente dans la majorité des patients MW. Un nouveau projet ambitionne de modifier les cellules T de patients MW afin qu'elles reconnaissent cet antigène, et de les reperfuser en grandes quantités aux patients MW individuels. Les cellules T devraient rechercher et détruire les cellules MW à travers l'organisme. Nous espérons que de telles cellules T spécifiquement conçues permettront d'améliorer le contrôle de la maladie, voire d'y trouver un remède.

Autres types de leucocytes et cellules du système immunitaire

Les éosinophiles ont la capacité de reconnaître et de participer à la destruction de grands parasites tels que les vers. Lorsqu'ils sont stimulés, ils libèrent des substances chimiques toxiques appelées lysozymes, tirés de granules à l'intérieur des cellules.

Les mastocytes proviennent de la même cellule précurseur commune de la moelle osseuse que les basophiles. Les mastocytes tissulaires possèdent des récepteurs membranaires de surface pour l'IgE et, à l'issue de cette interaction, libèrent de nombreuses substances chimiques associées à la réaction allergique typique. Récemment l'interaction entre les mastocytes et la cellule B de la MW dans le microenvironnement cellulaire de la moelle osseuse a fait l'objet de recherches intensives. La présence de mastocytes dans la moelle osseuse est utile pour envisager la possibilité d'un diagnostic de MW.

Les basophiles sont similaires aux mastocytes en ce qu'ils libèrent des molécules biologiques qui produisent une inflammation dans les tissus. Les basophiles, contrairement aux mastocytes, sont mobiles et sont capables de circuler.

Les cellules dendritiques sont des cellules dérivées de la moelle osseuse qui migrent dans presque tous les tissus et jouent un rôle majeur dans la présentation d'antigène et l'activation des cellules T.

Les plaquettes, bien qu'elles n'appartiennent pas à la lignée des globules blancs et qu'elles soient principalement connues pour leur rôle dans la coagulation sanguine, participent néanmoins à la réponse immunitaire, surtout par leur rôle dans l'inflammation. Suite à leur agrégation au site d'une lésion d'un vaisseau sanguin, elles libèrent des substances qui à leur tour attirent les leucocytes.

MOLÉCULES BIOLOGIQUES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

De nombreuses interactions critiques entre les cellules du système immunitaire sont contrôlées par les molécules protéiques présentes dans le sang, les ganglions lymphatiques et les tissus, ainsi que la moelle osseuse. La concentration sérique d'un certain nombre de ces molécules augmente rapidement durant une réponse immunitaire, d'où leur appellation protéines de phase aiguë, ou **réactifs de phase aiguë** (la protéine C réactive ou CRP en est un exemple). Les cytokines, anticorps (immunoglobulines) et protéines du complément sont les trois grandes molécules biologiques impliquées dans le système immunitaire.

Cytokines

Les cytokines sont un groupe diversifié de molécules biologiques impliquées dans la communication entre les cellules et qui influencent la croissance, la mobilité, la différenciation et la fonction des cellules cibles en question. Ensemble, elles sont impliquées dans les réponses immunitaires et inflammatoires, la cicatrisation des plaies, l'hématopoïèse, l'**angiogenèse** (croissance de nouveaux vaisseaux sanguins), et de nombreux autres processus biologiques. Les cytokines exercent leurs actions en se liant à des récepteurs de surface spécifiques sur les cellules cibles. Certaines cytokines telles que l'**érythropoïétine** (Procrit) et **G-CSF** (Neupogen) peuvent influencer des cellules distantes ; la plupart des cytokines agissent localement sur les cellules adjacentes, comme l'interaction entre les mastocytes et les cellules MW dans la moelle osseuse (appelée **action paracrine**), ou agissent directement sur la cellule productrice (**action autocrine**). Les cytokines produites par les lymphocytes sont appelées lymphokines, tandis que les cytokines produites par les monocytes ou macrophages sont appelées **monokines**.

Les **interleukines (IL)** sont principalement produites par les cellules T et sont surtout impliquées dans la division et la différenciation d'autres cellules.

Les interférons (IFN) sont produits en réponse aux infections virales : certains sont produits par la cellule infectée par un virus, tandis que d'autres sont produites par certaines cellules T activées.

Les **facteurs de stimulation des colonies (CSF)** sont principalement impliqués dans la division et la différenciation des cellules souches de moelle osseuse et les précurseurs de globules blancs et rouges. Certains CSF peuvent également exercer leurs actions en dehors de la moelle osseuse.

Les **chimiokines** sont principalement impliquées dans le mouvement des cellules à travers l'organisme, du sang périphérique vers les tissus appropriés.

Il existe de nombreuses autres cytokines, et parmi elles, la famille des facteurs de nécrose tumorale (TNF) et la famille des facteurs de croissance transformant (TGF) font l'objet de recherches actives en biologie moléculaire.

La recherche subventionnée par l'IWMF cherche à comprendre les mécanismes qui entraînent l'augmentation des niveaux d'IgM sérique observée chez les patients MW et à déterminer quels facteurs dans la moelle osseuse favorisent la croissance des cellules MW. Des protéines appelées cytokines jouent un rôle important dans la promotion de la production et de la sécrétion d'IgM. Des cytokines aux noms complexes tels que BLYS/BAFF, IL-6 et IL-21 jouent des rôles clés dans le soutien de la croissance des cellules MW et la promotion de la production IgM. Ces cytokines utilisent des voies de signalisation pour accroître la sécrétion d'IgM, et bloquer ces voies très complexes réduit significativement la production d'IgM.

Protéines du complément

Les protéines du complément se composent d'environ 20 protéines présentes dans le sang qui agissent ensemble selon une séquence ordonnée spécifique pour favoriser la réaction inflammatoire. Les protéines du complément peuvent également interagir avec d'autres composants du système immunitaire comme les phagocytes et les anticorps pour détruire les pathogènes. Le système du complément sera détaillé ultérieurement.

Anticorps

Les anticorps (Ac), également appelés immunoglobulines (Ig), sont un groupe de molécules du système immunitaire produites par les cellules B. Ils seront discutés plus en détail dans une section distincte intitulée ANTICORPS/IMMUNOGLOBULINES.

ORGANES ET TISSUS DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

La prolifération, la différenciation et la maturation des lymphocytes se déroule dans les organes et tissus du système immunitaire, collectivement appelés les organes lymphoïdes.

La maturation des cellules T et B en lymphocytes reconnaissant les antigènes se déroule dans les **organes lymphoïdes primaires** ou **organes lymphoïdes centraux**. Une fois que des lymphocytes sont générés dans les organes lymphoïdes principaux, ils migrent vers les **organes et tissus lymphoïdes secondaires** où ils sont stimulés par les antigènes pour se diviser et se différencier davantage (Figure 10).

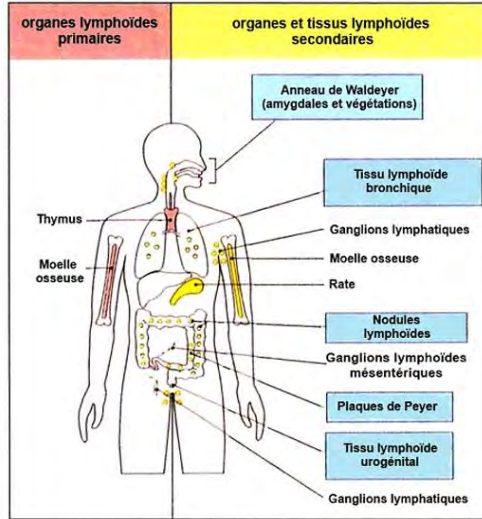


Figure 10 Organes et tissus lymphoïdes majeurs. Le thymus et la moelle osseuse sont les principaux organes lymphoïdes et sont les sites de maturation des cellules T et B, respectivement. Les réponses immunitaires surviennent dans les organes et tissus lymphoïdes secondaires. [Adapté de Immunology Sixth Edition, Roitt, I., et al., 2001

Organes lymphoïdes Primaires

La moelle osseuse (et le foie chez le fœtus) est le site de développement et de maturation des cellules B. Les érythrocytes (globules rouges), granulocytes (neutrophiles, éosinophiles et basophiles), monocytes et plaquettes sont également produits par hématoïèse dans la moelle osseuse.

Le thymus est un organe situé dans la cage thoracique, recouvrant le cœur et les grands vaisseaux sanguins. Cet organe se compose de deux lobes et il s'agit du site de développement et de maturation des cellules T. Les cellules T progénitrices de la moelle osseuse migrent vers le thymus où, à travers une différenciation supplémentaire, elles deviennent déterminées à répondre à un antigène spécifique et développent des protéines de surface cellulaire appelées récepteurs des cellules T (TCR).

Organes et tissus lymphoïdes secondaires

Les lymphocytes matures sont stimulés par les antigènes pour subir une division et une différenciation supplémentaires dans les organes et tissus lymphoïdes secondaires, dont les plus importants sont la rate et les ganglions lymphatiques. Les lymphocytes matures peuvent également interagir avec les antigènes et se différencier pour synthétiser des anticorps spécifiques dans d'autres régions de l'organisme. Le tissu lymphoïde qui est associé aux surfaces muqueuses (**tissu lymphoïde associé aux muqueuses** ou **MALT**), les amygdales et l'appendicite en sont des exemples.

Les organes et tissus lymphoïdes secondaires jouent deux grands rôles dans le système immunitaire : ils sont particulièrement efficaces pour piéger et concentrer les substances étrangères antigéniques, et ce sont les principaux sites de production d'anticorps et de génération de cellules T spécifiques aux antigènes.

La rate repose dans la partie supérieure gauche de l'abdomen, derrière l'estomac. C'est le plus gros organe lymphoïde secondaire et il est particulièrement efficace pour filtrer et concentrer les substances étrangères dans le sang. Les cellules B constituent environ 50 % de la population de la rate, avec les cellules T représentant 30-40 %. Les macrophages dans la rate sont capables de reconnaître les plaquettes et les globules rouges vieillissants ou endommagés et de les éliminer par **phagocytose**.

Les ganglions lymphatiques et le système lymphatique forment un réseau complexe de canaux (vaisseaux lymphatiques) et de stations de filtration (ganglions lymphatiques) stratégiquement disposés dans l'organisme, à la fois dans des zones profondes de l'organisme près des organes mais aussi dans des zones superficielles sous la peau. À l'instar de la rate, le système lymphatique est particulièrement apte à piéger les antigènes présents dans la circulation lymphatique où les macrophages, les cellules T et les cellules B peuvent interagir et mettre en place une réponse immunitaire. En cas de stimulation antigénique, les structures dans les ganglions lymphatiques forment des centres germinaux qui contiennent des populations denses de lymphocytes, principalement constitués de cellules B, qui se divisent et se différencient activement. Les lymphocytes sont constamment en mouvement dans l'organisme, permettant le placement stratégique de cellules du système immunitaire qui assureront une probabilité d'interaction maximale avec un organisme étranger.

ANTICORPS/ IMMUNOGLOBULINES

Les anticorps ou immunoglobulines (Ig) sont l'une des solutions les plus extraordinaires de la nature face au problème des antigènes ou du matériel « étranger ». L'immunité acquise, qui, comme nous le savons désormais, est relativement récente en termes d'évolution, est caractérisée par la capacité du système immunitaire à produire un anticorps en réponse à un antigène spécifique. Le contact initial par l'antigène qui entraîne cette production d'anticorps est appelé l'immunisation. L'activation subséquente de lymphocytes et la production d'immunoglobulines entraînent finalement la neutralisation de l'agent étranger.

Les immunoglobulines font partie d'une grande famille de molécules connexes, actives sur le plan biologique, mais pas identiques, qui constituent l'ingrédient essentiel à tous les stades de l'immunité acquise. Chaque molécule d'immunoglobuline est **bifonctionnelle**. Une région, ou un fragment, de la molécule, appelé le fragment **Fab**, est concerné par la fixation d'antigène, alors qu'un autre fragment de la molécule Ig, le fragment Fc, favorise les **fonctions dites effectrices** et peut se lier aux **cellules effectrices**. Les fonctions effectrices incluent la liaison de l'Ig aux tissus hôtes et à diverses cellules du système immunitaire et à l'activation du système du complément. Les cellules du système immunitaire telles que les macrophages, neutrophiles, cellules tueuses naturelles (NK), éosinophiles et mastocytes ont des récepteurs de surface pour les immunoglobulines. Ces cellules interagissent avec la région Fc de l'immunoglobuline pour initier les fonctions comme la phagocytose, la destruction des cellules tumorales et la libération de molécules biologiquement actives.

Les immunoglobulines ont de nombreuses caractéristiques structurelles en commun, mais elles diffèrent les unes des autres dans la portion de l'Ig qui se lie spécifiquement à l'antigène respectif. Essentiellement, chaque molécule d'immunoglobuline est constituée de deux **chaînes légères** identiques, et de deux **chaînes lourdes** identiques reliées ensemble par des ponts chimiques disulfures. La molécule d'immunoglobuline typique peut être représentée schématiquement sous forme de « Y » (Figure 11). Les chaînes lourdes (deux fois la taille des chaînes légères) forment la portion centrale de la configuration en « Y », avec une chaîne légère de chaque côté de la molécule. Les deux sites de fixation d'antigène (Fab) sont généralement situés sur les deux bras du « Y » tandis que le site effecteur (Fc) est situé à la base de la structure anticorps en « Y ».

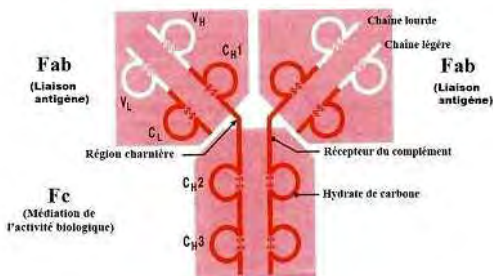


Figure 11 Représentation schématique basique d'une molécule d'immunoglobuline. Les zones en blanc sur les deux bras des « Y » représentent les sites de liaison des antigènes, tandis que la base se lie aux cellules effectrices. [Adapté de Immunology – A Short Course, Benjamini, E., et al., 1988]

On distingue deux types de chaînes légères, les **chaînes légères kappa** et les **chaînes légères lambda**. Il n'existe aucune différence fonctionnelle connue entre ces deux types, et chaque type peut s'associer avec l'une quelconque des diverses classes de chaînes lourdes.

Chez l'homme, on dénombre cinq classes différentes (ou **isotypes**) de chaînes lourdes, qui diffèrent considérablement dans leurs propriétés physiques et biologiques. Les deux chaînes lourdes de n'importe quelle Ig donnée sont identiques. La chaîne lourde détermine la classe de l'immunoglobuline, soit IgG, IgM, IgA, IgD, ou IgE.

Immunoglobulines IgG

L'IgG est considérée comme l'anticorps « typique » et c'est la principale immunoglobuline dans le sang humain normal, représentant 70- 80 % du réservoir d'immunoglobuline total. C'est l'immunoglobuline prédominante des composants internes comme le sang, le liquide céphalo-rachidien et le liquide péritonéal (liquide présent dans la cavité abdominale). L'IgG est la seule classe d'immunoglobuline qui traverse le placenta, conférant l'immunité de la mère au fœtus (le fœtus et le nouveau-né au début de la période néonatale sont capables de synthétiser uniquement l'IgM). L'IgG est la plus petite immunoglobuline, avec un poids moléculaire de 150 000 Daltons (une molécule d'eau a un poids moléculaire de 18 Daltons). Elle est divisée en quatre sous-classes, IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4. La synthèse de l'IgG est largement régie par la stimulation d'antigène, de telle sorte que chez les animaux exempts de germes, les niveaux d'IgG sont très faibles mais augmentent rapidement quand l'animal est exposé à un environnement normal. L'IgG est un anticorps à durée de vie relativement courte, avec une **demi-vie** de l'IgG3 de 8 jours, et IgG1, IgG2, IgG4 de 21 jours. Elle peut immédiatement se diffuser hors de la circulation de l'organisme dans les tissus – seuls 45 % de l'IgG de l'organisme se trouve dans la circulation sanguine. Pour cette raison, la **plasmaphérese** (PP) ne peut théoriquement retirer qu'une partie des IgG.

L'anticorps **monoclonal** rituximab, qui est fréquemment utilisé dans le traitement de la MW, est une immunoglobuline IgG ; en réalité, de nombreux anticorps monoclonaux utilisés dans la recherche clinique, voire tous, appartiennent à la classe des IgG.

La molécule IgG joue un rôle important dans la **cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC)** (voir section suivante). L'IgG favorise largement la destruction des organismes pathogènes par les cellules phagocytaires (macrophages, neutrophiles et cellules tueuses naturelles) en se fixant au pathogène avec sa portion Fab et en fixant sa portion Fc aux **récepteurs Fc** sur les phagocytes. L'IgG peut activer le système du complément dans la **cytotoxicité dépendante du complément (CDC)** (voir section suivante). Les molécules d'IgG peuvent causer l'**agglutination** ou l'agglomération de **complexes anticorps-antigène** qui peuvent ensuite être absorbés et détruits par les phagocytes. L'IgG peut également neutraliser des virus en se fixant aux récepteurs de surface du virus, empêchant ainsi le virus de se fixer à la cellule visée, évitant ainsi l'infection.

Une quantité anormalement élevée d'IgG monoclonale est souvent un indicateur du myélome multiple malin. L'IgG a été associée à des maladies telles que la sclérose en plaques, ainsi que diverses autres maladies auto-immunes.

Immunoglobulines IgM

L'IgM est souvent appelée la macroglobuline (d'où le terme macroglobulinémie de Waldenström) en raison de sa taille. L'IgM est sécrétée par la cellule sous forme de pentamère composé de cinq unités de la structure d'immunoglobuline de base reliées ensemble par une chaîne en « J ». C'est la plus grande immunoglobuline, pesant 900 000 Daltons. En raison de sa taille, 80 % de l'IgM se trouve dans la circulation sanguine ; la plasmaphérese peut ainsi la retirer très rapidement. L'IgM constitue environ 6-10 % de la totalité des immunoglobulines chez les individus normaux, et sa demi-vie est d'environ 7 à 8 jours. L'anticorps IgM est prédominant dans la réponse immunitaire primaire précoce à la plupart des antigènes, toutefois il a tendance à devenir moins abondant par la suite. Un taux d'IgM élevé chez les individus normaux indique habituellement une infection ou exposition récente à un antigène (ou une immunisation clinique récente). Le fœtus synthétise uniquement l'IgM, à partir d'environ cinq mois de gestation ; la molécule d'IgM ne traverse pas le placenta, et un niveau d'IgM élevé chez le nouveau-né (ou le fœtus) indique une infection congénitale ou périnatale. L'IgM, souvent accompagnée par l'IgD, est l'immunoglobuline la plus couramment exprimée sur la surface des cellules B immatures. Les cellules MW expriment l'IgM et l'IgD sur leur surface cellulaire. Les plasmocytes matures, au contraire, n'expriment habituellement pas l'IgM et l'IgD.

L'anticorps IgM est un anticorps très puissant. C'est l'initiateur le plus efficace de cytotoxicité dépendante du complément (CDC). L'IgM est un anticorps agglutinant très efficace, principalement en raison de sa grande forme pentamérique (Figure 12).

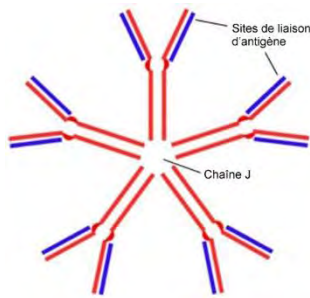


Figure 12 Représentation schématique de la forme pentamérique de l'IgM avec la chaîne de jonction en « J ».

L'anticorps IgM inclut les **isohémagglutinines** – les anticorps IgM qui surviennent naturellement contre les antigènes des globules rouges du groupe sanguin ABO. Les personnes du groupe sanguin A ont des isohémagglutinines IgM aux antigènes B ; les personnes du groupe B ont des anticorps pour les antigènes A ; et enfin une personne du groupe sanguin AB n'a ni anticorps anti-A, ni anticorps anti-B. Curieusement, les personnes appartenant au groupe sanguin O peuvent avoir des isohémagglutinines IgM et IgG aux antigènes A et B. Les réactions de transfusion découlent d'une incompatibilité ABO, dans laquelle les isohémagglutinines de la personne transfusée réagissent avec les globules rouges du donneur.

L'anémie hémolytique auto-immune (destruction de globules rouges) peut être causée par les **auto-anticorps** IgM et les auto-anticorps IgG. L'anémie hémolytique auto-immune peut résulter d'une des causes suivantes : l'anémie hémolytique idiopathique, dans laquelle il n'y a pas d'indication de maladie sous-jacente ; elle peut être le résultat d'une réaction médicamenteuse anormale ; de l'existence d'un lymphome malin comme la MW ou la leucémie lymphocytaire chronique (LLC) ou quelquefois aussi d'un myélome multiple ; elle peut aussi être observée dans les maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux systémique. De fortes doses de corticostéroïdes et une splénectomie sont souvent nécessaires pour contrôler les symptômes. La **maladie des agglutinines froides**, principalement causée par des infections ou cancers comme les lymphomes, est habituellement caractérisée par des niveaux élevés d'anticorps IgM agglutinant capables de causer une hémolyse (destruction) immunitaire dépendante du complément des globules rouges. Ces auto-anticorps sont très sensibles à la température et réagissent généralement de manière optimale en présence d'un stimulus froid. La **cryoglobulinémie** – Les cryoglobulines sont des protéines capables de précipiter au froid et de se redissoudre à la chaleur. Elles peuvent appartenir au type I (monoclonale : IgG, IgM ou IgA). Seule l'IgM est associée à la Macroglobulinémie de Waldenström. Elles n'ont que rarement de conséquence au niveau clinique parce qu'elles se forment à zéro degré C et sont donc asymptomatiques. Elles surviennent chez environ 10% des patients atteints de la maladie de Waldenström. La **cryoglobulinémie mixte** (Type II) est causée par les protéines IgM monoclonales qui ont une activité très similaire au facteur rhumatoïde (FR) – un auto-anticorps fréquemment observé dans de nombreuses maladies auto-immunes, notamment l'arthrite rhumatoïde par exemple. L'IgM réagit avec la portion Fc des **cryoglobulines IgG polyclonales**, résultant en un **complexe immun cryoprécipitable** IgM-IgG qui a une solubilité limitée dans le sang (particulièrement quand il est exposé au froid) et cause une pléthore de manifestations cliniques. Les tissus les plus fréquemment touchés sont ceux de la peau et des reins. On a rapporté une forte corrélation entre la cryoglobulinémie mixte et le virus de l'hépatite C (VHC). Les cryoglobulines de type III sont de nature polyclonale uniquement. Les échantillons de sang de patients avec des cryoglobulines doivent être prélevés et traités à la même température que l'organisme pour éviter des résultats d'analyse inexacts.

La **neuropathie périphérique** peut affecter jusqu'à 30 % des patients souffrant de la MW. À ce jour, cinq cibles antigéniques distinctes ont été identifiées sur les nerfs périphériques pour l'immunoglobuline IgM. Le traitement consiste à soulager les symptômes, ou à réduire définitivement la molécule IgM mise en cause par chimiothérapie, immunothérapie ou plasmaphérèse.

Une grande quantité d'IgM dans le sang, comme c'est le cas dans la MW, peut entraîner une augmentation de la **viscosité sérique**. Bien souvent, les symptômes de l'hyperviscosité sont d'abord identifiés par le patient et incluent : saignement chronique du nez, des gencives et, plus rarement du tractus gastro-intestinal ; maux de tête ; bourdonnement dans les oreilles (acouphène) ; étourdissement (vertige) ;

déficience auditive ; vision trouble ou perte de vision ; veines de la rétine distendues, en forme de saucisses ; et gonflement de la papille optique à l'arrière de l'œil (œdème papillaire). Ces symptômes nécessiteront généralement un traitement immédiat par plasmaphérèse, fréquemment suivie d'un traitement supplémentaire pour contrôler la maladie sous-jacente.

Immunoglobulines IgA

L'immunoglobuline IgA mesure 160 000 Daltons. L'IgA représente environ 10-15 % des Ig sériques. La demi-vie de l'IgA est estimée à 5,5 jours. Sur les surfaces des cellules B ou dans le sang, l'IgA existe comme un monomère composé d'une seule unité à quatre chaînes. La majeure partie de l'IgA se trouve non pas dans le sang, mais dans les sécrétions de la salive, des larmes, de la sueur, du lait, des systèmes génito-urinaires et gastro-intestinaux ainsi que de l'arbre trachéo-bronchique. L'IgA sécrétoire se combine fréquemment pour former principalement des dimères à deux unités et plus rarement, des polymères comptant trois à cinq unités (également susceptibles de causer une hyperviscosité du sang).

Immunoglobulines IgE

Bien qu'elle représente normalement seulement une petite fraction de tous les anticorps sériques (0,004 %), l'IgE est extrêmement importante d'un point de vue clinique en raison de son implication dans les maladies allergiques. La molécule IgE pèse environ 200 000 Daltons et a une demi-vie de 2 jours. Le mastocyte et le basophile ont un récepteur Fc unique, très réactif qui est spécifique aux anticorps IgE, ainsi on trouve principalement les molécules IgE fixées à ces cellules. Lorsque l'IgE entre en contact avec un antigène (également appelé dans ce cas un **allergène**), le mastocyte ou le basophile libère des molécules inflammatoires qui déclenchent la plupart des manifestations aiguës d'une réaction allergique. Des niveaux sériques élevés d'IgE peuvent également être observés dans les infections causées par des parasites pluricellulaires comme les vers intestinaux.

Immunoglobulines IgD

L'IgD est l'immunoglobuline la plus méconnue et la moins caractérisée. Elle est présente en très faibles quantités, représentant moins de 1 % des immunoglobulines plasmatiques totales. Le poids moléculaire de l'IgD est d'environ 185 000 Daltons, c'est une molécule très fragile, dotée d'une demi-vie de 2-3 jours. L'IgD n'est pas sécrétée par les plasmocytes et n'a pas de fonction connue dans le sérum. C'est un composant majeur de la membrane de surface de nombreuses cellules B. Sa présence sur les cellules B sert de marqueur de différenciation des cellules B et peut contrôler l'activation et la suppression des lymphocytes. Il y a un intérêt marqué dans la recherche sur le cancer pour mieux comprendre le rôle complexe de l'immunoglobuline IgD concernant la différenciation anormale de la cellule B dans une cellule maligne. Comme noté précédemment, les cellules MW expriment les molécules IgM et IgD sur leurs membranes de surface.

Interactions des immunoglobulines et antigènes

Les immunoglobulines forment des liaisons multiples avec les antigènes aux sites Fab sur l'Ig. Bien que ces liaisons soient faibles par comparaison aux liaisons covalentes typiques observées en biochimie, le grand nombre d'interactions assure une puissante énergie de liaison totale (**avidité**). La solidité de ces liaisons dépend de la distance entre les groupes d'interaction. Une « bonne correspondance » est essentielle entre l'antigène et le site de liaison Fab de l'anticorps. La solidité de la liaison entre un antigène et une immunoglobuline est appelée l'**affinité** de l'anticorps. Les immunoglobulines sont capables d'exprimer une spécificité remarquable à un antigène et de faire la distinction entre de petites différences dans la composition chimique de l'antigène. Les charges électriques de l'antigène, la séquence d'acides aminés des antigènes protéiques, ainsi que la forme tridimensionnelle de l'antigène, sont des déterminants cruciaux de la spécificité, l'avidité et l'affinité antigène-anticorps.

CYTOTOXICITÉ CELLULAIRE DÉPENDANTE DES ANTICORPS (ADCC) ET CYTOTOXICITÉ DÉPENDANTE DU COMPLÉMENT (CDC)

L'une des grandes classes d'immunoglobulines, l'anticorps IgG, joue un rôle important dans la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). Dans cette forme de cytotoxicité, la portion Fab de l'IgG spécifique se lie avec la cellule cible, qu'il s'agisse d'une cellule de microorganisme ou de tumeur (liée par rituximab, par exemple), et la portion Fc de l'anticorps IgG se lie avec des récepteurs Fc spécifiques présents sur les lymphocytes appelés cellules tueuses naturelles (NK) et certains autres types de cellules. Ainsi les cellules NK sont capables d'entrer en contact avec la cellule cible porteuse de l'antigène, qu'il s'agisse de bactéries, parasites pluricellulaires ou même de cellules tumorales, et de détruire la cible en libérant diverses substances appelées cytotoxines. Ainsi, il est possible de dire que les anticorps « arment » les cellules NK pour exécuter l'ADCC. C'est le mécanisme majeur par lequel rituximab semble exercer ses effets cytotoxiques sur la cellule cancéreuse de la MW. Rituximab fixe ses sites Fab à la molécule CD20 (antigène cible) présente sur les cellules B de la MW et son site Fc sur le récepteur Fc des cellules effectrices (cellules tueuses naturelles et macrophages). Rituximab recrute ainsi le propre système immunitaire de l'organisme pour détruire la cellule B maligne MW.

Des niveaux plus élevés de cellules NK circulantes et de réponse à rituximab chez les patients MW semblent être influencés par des polymorphismes (variations génétiques naturelles) présents sur le récepteur Fc des cellules tueuses naturelles appelé FcγRIIIA(CD16). Une simple différence dans la séquence des acides aminés, de phénylalanine à valine, à la position 158 du récepteur FcγRIIIA peut entraîner une liaison rituximab/cellule NK bien meilleure, et par conséquent une ADCC plus puissante, ainsi qu'une meilleure réponse au traitement par rituximab. Certains chercheurs ont ainsi suggéré que l'administration de rituximab peut être ajustée selon la composition génétique du FcγRIIIA d'un individu.

Certains types d'anticorps peuvent activer la voie du complément quand ils se lient à un antigène. Les anticorps IgM et IgG sont principalement impliqués dans la cytotoxicité dépendante du complément (CDC). L'activation du complément entraîne la libération de plusieurs molécules importantes biologiquement actives et la destruction, ou lyse, de la membrane cellulaire visée si l'antigène se trouve sur la surface de la cellule en question. Certains des composants du complément se fixent sur l'antigène cible et induisent les phagocytes, porteurs de récepteurs spécifiques à la protéine du complément, à détruire l'antigène cible. L'activation de la voie du complément peut entraîner la production de molécules chimiotactiques, qui servent à attirer les cellules phagocytaires. La libération d'histamine et d'autres molécules inflammatoires par les mastocytes et basophiles peut également être favorisée par des composants du complément. Brièvement, l'activation du complément par un anticorps IgG comme rituximab a de profonds effets sur l'hôte et sur l'antigène cible s'il s'agit d'une cellule vivante, comme une cellule B maligne de la MW.

FONDEMENTS DE LA GÉNÉTIQUE

Ces dernières années ont connu une explosion des recherches et découvertes dans la génétique du cancer, d'un intérêt particulier pour les patients MW. Cette section révisée, à la demande de nombreux patients MW et accompagnants par curiosité intellectuelle, introduira le lecteur intéressé aux fondements de la génétique et illustre comment plusieurs de ces principes peuvent être appliqués à l'étude des anomalies génétiques liées à la MW.

Matériel génétique

La cellule est dotée de matériel génétique, contenu dans le noyau de la cellule et dans les mitochondries. On distingue deux types de matériel génétique dans la cellule : L'acide désoxyribonucléique (ADN) et l'acide ribonucléique (ARN).

Pour simplifier, l'ADN contient les instructions permettant de générer les protéines essentielles à la vie. L'ADN porte toutes les informations dont la cellule ou l'organisme ont besoin pour ses caractéristiques physiques, déterminant également quelles cellules doivent croître et quand, et quelles cellules doivent mourir et quand. Les informations contenues dans l'ADN sont essentielles pour assurer le bon fonctionnement de la cellule ou de l'organisme.

Les informations dans l'ADN nécessaires à la fabrication de protéines sont conservées sous forme de code, composé de quatre bases chimiques : adénine (A), guanine (G), cytosine (C) et thymine (T). La séquence de ces bases détermine le schéma pour construire les protéines et assurer le bon fonctionnement d'une cellule (et par extension d'un organisme). Ce schéma est appelé le « code génétique ». Les bases d'ADN s'associent les unes aux autres, A avec T et C avec G, pour former des unités appelées paires de base. Chaque base est également fixée à une molécule de sucre (désoxyribose) et à une molécule de phosphate, formant une molécule appelée un **nucléotide**. Les nucléotides sont arrangés dans deux longs brins qui forment une spirale appelée double hélice. La structure de la double hélice ressemble à une échelle : les paires de base forment les barreaux de l'échelle tandis que les molécules de sucre et de phosphate forment les montants verticaux de l'échelle (Figure 13). Chaque brin d'ADN dans la double hélice peut servir de modèle pour se répliquer, une propriété essentielle de l'ADN.

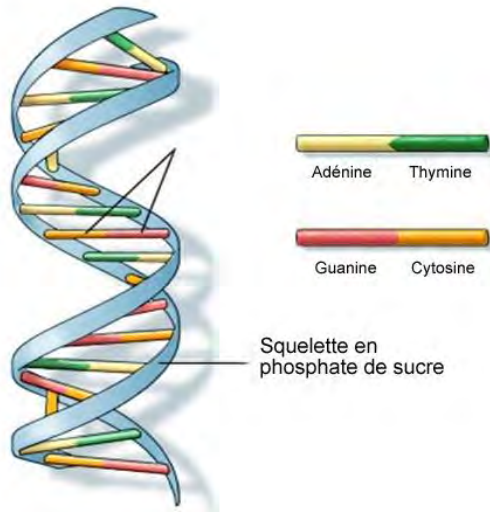


Figure 13 La structure en double hélice de l'ADN.

L'ARN (acide ribonucléique) est une molécule d'acide nucléique similaire à l'ADN mais contenant du sucre ribose plutôt que du désoxyribose. L'ARN est utilisé pour le transport d'informations (ARN messager ou ARNm), pour des fonctions enzymatiques (ARN ribosomal) et pour aider à la construction de protéines (ARN de transfert ou RNAT).

Gènes

Les gènes sont une unité physique et fonctionnelle basique de l'hérédité. L'ordre des nucléotides d'ADN au sein d'un gène spécifie le schéma nécessaire pour fabriquer une protéine spécifique. Il est estimé que les humains comptent entre 20000 à 25000 gènes variables en taille, de quelques centaines de bases d'ADN à plus de 2 millions de bases. Seul un petit nombre de gènes (moins de 1 % au total) diffère légèrement d'une personne à l'autre. Des petites différences dans la séquence des bases d'ADN dans un gène contribuent aux caractéristiques physiques propres à chacun et sont appelées allèles. Les **allèles** sont ainsi de simples variations d'un gène.

Chromosomes

Les molécules d'ADN qui composent les gènes sont conditionnées dans des structures linéaires appelées **chromosomes**, qui sont étroitement enroulées autour de protéines structurelles spécialisées que l'on appelle histones. Chaque chromosome est divisé en deux sections (ou bras) par un point de constriction appelé le **centromère**. Le bras court des chromosomes est appelé le bras « p », tandis que le bras long des chromosomes est appelé le bras « q ». L'emplacement exact du centromère donne au chromosome sa forme caractéristique et peut servir à décrire l'emplacement de gènes spécifiques (Figure 14).

Par le passé, l'un des principaux obstacles à la recherche sur la MW a été le manque d'études génétiques à grande échelle réalisées en collaboration avec plusieurs centres de recherche. La conception des traitements ciblés dans la MW a été entravée par le manque de caractérisation génétique et moléculaire adéquates des cellules MW. Pour faire face à ce problème, l'IWMF a financé le développement d'une banque de tissus intégrale (échantillons de moelle osseuse, de sang et de salive) qui est liée aux caractéristiques cliniques de patients à différents stades de la MW. La banque de tissus mettra ces échantillons à disposition d'autres chercheurs et permettra le dépistage des patients MW pour les mutations courantes causant le cancer qui ont été décrites dans d'autres tumeurs.

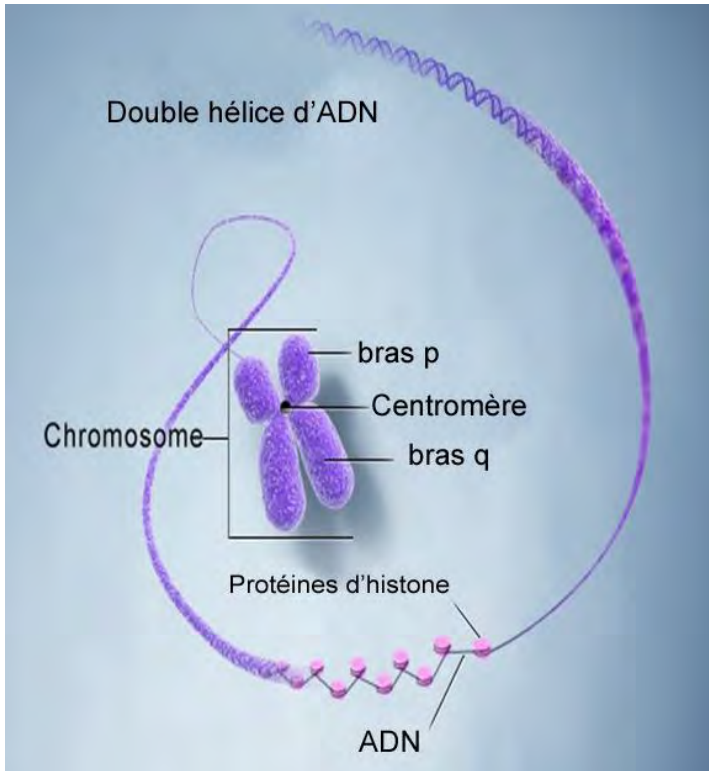


Figure 14 L'ADN est étroitement enroulé autour d'une histone dans un chromosome avec un bras « p » court et un bras « q » long.

Il est possible que nous ressemblions à nos parents, mais nous ne sommes jamais exactement comme eux. Chez l'homme, le génome est divisé en 46 chromosomes, dont 22 paires de chromosomes correspondants et une paire de chromosomes sexuels, X et Y (Figure 15). Environ la moitié de notre ADN provient de notre mère, et l'autre moitié provient de notre père. La distribution de chromosomes que l'on obtient de nos parents est virtuellement aléatoire, et chaque enfant peut recevoir un sous-ensemble différent de l'ADN de ses parents (à moins d'être un jumeau ou une jumelle identique). Les femmes portent deux chromosomes sexuels X, les hommes portent un chromosome X et un chromosome Y ; les pères « déterminent » ainsi le sexe de leur enfant en lui transmettant soit un chromosome sexuel X (fille), soit un chromosome sexuel Y (fils) associé au chromosome X de la mère.

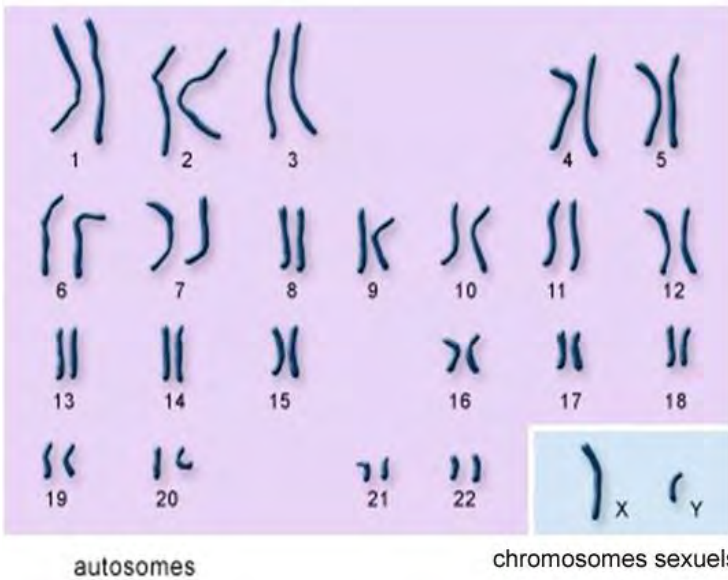


Figure 15 Les 23 paires de chromosomes habituellement présentes chez l'homme.

Protéines

Les protéines sont de grosses molécules complexes qui sont essentielles à la structure, la fonction et la régulation des cellules et, par extension, des tissus et organes de l'organisme.

Les protéines sont composées de plus petites unités appelées **acides aminés** et peuvent se présenter en chaînes (ou polypeptides) constituées de centaines, voire de milliers d'acides aminés. Il existe 20 types différents d'acides aminés qui peuvent être combinés pour former une protéine. La séquence d'acides aminés dans une protéine est définie par la séquence des bases d'ADN dans un gène (nous y reviendrons ultérieurement). La structure tridimensionnelle unique de la protéine définit sa fonction spécifique.

Voici quelques exemples de protéines importantes en immunologie :

- Les immunoglobulines (anticorps) qui se lient à des particules étrangères spécifiques et aident à protéger l'organisme contre les virus et bactéries.
- Les enzymes qui sont des protéines importantes et permettent à la cellule d'exécuter presque la totalité des milliers de réactions chimiques dans les cellules de manière très rapide et très efficace.
- Les protéines messagères qui transmettent des signaux entre différentes cellules, tissus, et organes et aident à coordonner les processus biologiques.
- Les protéines de transport/liaison qui se lient et transportent des atomes et petites molécules dans les cellules et à travers l'organisme.

Expression des gènes

Les protéines ont leur propre séquence unique d'acides aminés et sont assemblées en utilisant des informations encodées dans les gènes. Le code génétique est une série d'ensembles à trois nucléotides appelés **codons**. Ces codons spécifient lesquels des 20 acides aminés sont inclus dans la protéine ; chaque combinaison de trois nucléotides désigne un acide aminé (Figure 16). Comme il y a 64 codons et seulement 20 acides aminés possibles, il existe un certain degré de répétition dans le code génétique. L'ordre des codons dans le gène spécifie l'ordre des acides aminés dans la protéine. Un **codon de «départ»** désigne le début et un **codon de «arrêt»** désigne la fin du gène.

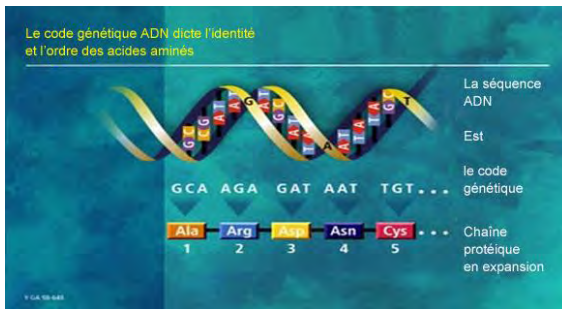


Figure 16 Assemblage d'une chaîne d'acides aminés à partir de codons.

Le processus par lequel les gènes fabriquent des protéines est appelé l'expression génétique (Figure 17). Chaque brin d'ADN dans la double hélice peut servir de modèle pour dupliquer la séquence des bases. On distingue deux étapes principales dans l'expression des gènes: la **transcription** et la **traduction**.

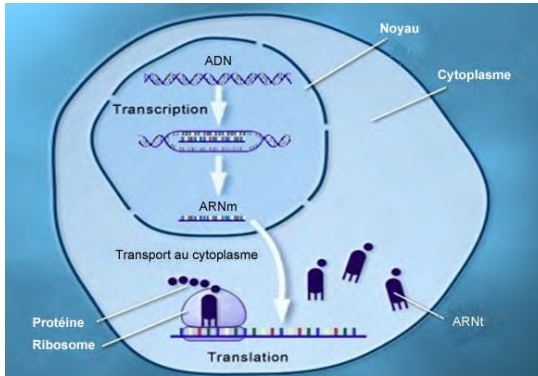


Figure 17 Le processus d'expression des gènes – assemblage d'une protéine par transcription et traduction.

Durant la transcription, la séquence ADN du gène est copiée sur une molécule d'ARN messager monobrin (ARNm) dont la séquence de nucléotides est complémentaire de l'ADN à partir duquel elle a été transcrite. La transcription est exécutée par une enzyme appelée polymérase ARN. L'information qui s'ensuit, désormais codée dans l'ARNm, est transportée hors du noyau dans le cytoplasme.

La traduction est l'étape de synthèse d'une protéine à partir d'une molécule d'ARNm. La traduction est exécutée par des organites cellulaires spécialisés appelés ribosomes. L'ARNm est chargé sur le ribosome qui associe chaque codon à l'acide aminé correspondant et ajoute de nouveaux acides aminés à la molécule de protéine grandissante. La nouvelle protéine doit se plier en sa structure tridimensionnelle active avant de pouvoir exécuter sa fonction cellulaire.

Régulation des gènes

Les cellules ont la capacité d'activer ou de désactiver uniquement une fraction de leurs nombreux gènes. Cela s'appelle la régulation des gènes. La régulation des gènes survient le plus souvent durant la transcription (voir ci-dessus) mais peut survenir à tout moment durant l'expression génique. La régulation des gènes permet aux cellules souches embryonnaires de se développer en globules rouges ou en globules blancs (ou tout autre type de cellule) et de réagir rapidement aux changements dans leur environnement. Les facteurs de transcription sont des protéines spécialisées qui se fixent aux régions régulatrices d'un gène et augmentent ou diminuent le niveau de transcription, déterminant ainsi la quantité d'une certaine protéine fabriquée à partir d'un gène. Une étroite régulation de la croissance et de la division cellulaires veille à ce que l'ADN d'une cellule en division soit copié correctement.

Les micro-ARN (également appelés miARN) sont des petites molécules d'ARN non codant qui fonctionnent comme des régulateurs transcriptionnels et post-transcriptionnels de l'expression des gènes. Elles peuvent se fixer à l'ARN

messager, le mettant sous silence, ce qui l'empêche d'être traduit en protéines par les ribosomes. L'expression anormale de micro-ARN a été impliquée dans de nombreux états pathologiques, y compris le cancer, et est actuellement étudiée dans la MW. Les facteurs de transcription sont des protéines spécialisées qui se fixent aux régions régulatrices d'un gène et augmentent ou diminuent le niveau de transcription, déterminant ainsi la quantité d'une certaine protéine fabriquée à partir d'un gène.

Épigénétique

Bien que le génome humain conserve son statut de schéma de la cellule, l'**épigénome**, c'est-à-dire la façon dont l'ADN et les gènes sont marqués et conditionnés à l'intérieur du noyau de la cellule par l'ajout de composés chimiques, indique à la cellule quelles instructions suivre ou ignorer dans le schéma. L'activité des gènes peut être affectée par des modifications (appelées changements épigénétiques), même si ces modifications ne changent pas la séquence ADN à proprement parler. Les modifications épigénétiques expliquent pourquoi un globule blanc ne ressemble pas ou n'agit pas comme une cellule du cerveau, bien que ces deux cellules portent le même ADN. Les modifications épigénétiques peuvent influencer la production de protéines dans certaines cellules, en s'assurant que seules les protéines nécessaires soient produites, ou non, et c'est souvent la raison pour laquelle une cellule parfaitement normale se détériore en cellule cancéreuse.

Plusieurs composés chimiques, ajoutés à des gènes individuels, permettent de réguler l'activité d'un gène. Deux grands processus épigénétiques accomplissant ceci ont été identifiés jusqu'à présent (Figure 18). Des petites molécules appelées groupes méthyles peuvent être ajoutées à un gène particulier, désactivant ou mettant sous silence ce gène afin qu'aucune protéine ne soit produite (méthylation de l'ADN). L'addition de groupes d'acétyle aux protéines structurelles spécialisées appelées histones (autour desquelles les molécules d'ADN sont étroitement enroulées) peut modifier les histones de manière à ce que différents gènes soient activés ou inactivés en permettant ou en bloquant des facteurs de transcription et l'accès d'autres protéines à l'ADN. Ce processus est appelé l'acétylation des histones.

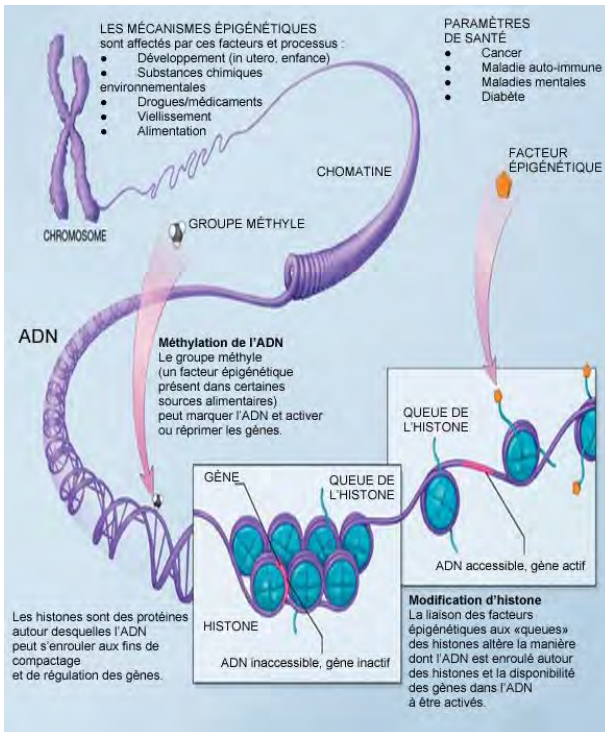


Figure 18 Le processus de modification épigénétique.

Les modèles de modification épigénétique varient entre les personnes, et même entre les différentes cellules d'une même personne. Les modifications épigénétiques persistent au fil des divisions cellulaires, et peuvent être héritées dans certains cas.

Les cellules MW sont caractérisées par une activité épigénétique déséquilibrée. Plusieurs nouveaux médicaments qui ciblent l'acétylation des histones et induisent ainsi la mort des cellules ont été étudiés dans des essais cliniques. L'inhibiteur de l'histone désacétylase, le panobinostat, a montré une activité chez les patients atteints de MW en rechute et/ou réfractaire, suggérant un rôle probable d'inhibition de l'histone désacétylase dans la MW.

Des facteurs environnementaux, comme l'alimentation et l'exposition aux polluants, peuvent également entraîner des modifications épigénétiques. Les erreurs épigénétiques sont connues pour être liées au développement de cancers, de maladies du métabolisme comme le diabète et de maladies dégénératives comme la sclérose latérale amyotrophique.

Identification de l'emplacement des gènes

Le projet du génome humain, un effort international de recherche achevé en 2003, a identifié la séquence des paires de base pour chaque chromosome humain. Ceci a permis aux chercheurs de fournir une « adresse » plus spécifique de l'emplacement de nombreux gènes. L'emplacement moléculaire décrit la position précise du gène en termes de paires de base, indique la taille du gène, et permet également aux chercheurs de déterminer la distance exacte d'un gène par rapport aux autres gènes sur le même chromosome.

Un autre type de « carte » utilisé par les chercheurs pour décrire la position d'un gène repose sur son emplacement cytogénétique sur le chromosome. L'emplacement cytogénétique est basé sur un modèle distinctif de bandes créé lorsque les chromosomes sont colorés par certaines substances chimiques.

Une combinaison de chiffres et de lettres fournit l'« adresse » d'un gène sur un chromosome (Figure 19). L'adresse contient plusieurs éléments clés : le numéro du chromosome sur lequel le gène se trouve (chromosomes 1 à 22 – plus les chromosomes sexuels désignés par X ou Y) ; le bras du chromosome (le bras court est appelé p, le bras long est appelé q) ; et la position du gène sur le bras p ou q (d'après un motif distinctif de bandes claires et foncées qui apparaissent lors de la coloration du chromosome).

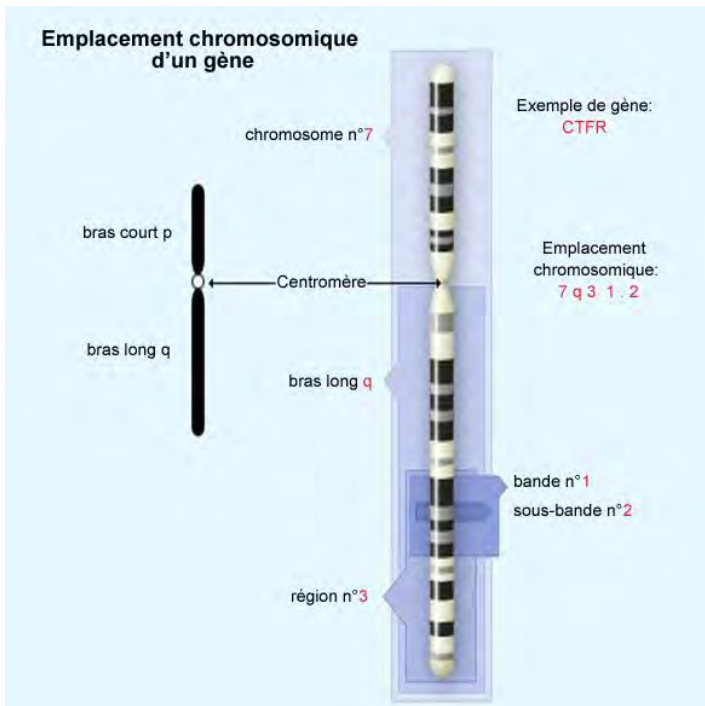


Figure 19 Déterminer l'adresse d'un gène sur un chromosome.

La mutation somatique L265P retrouvée sur le gène MYD88 (gène 88 de réponse primaire de différenciation myéloïde) d'une majorité de patients souffrant de MW a été identifiée à l'emplacement moléculaire 38182641 à 3p22.2. Il existe un autre groupe de mutations moins répandu qui touche le gène CXCR4 et qui entraîne, chez les patients atteints de MW, une progression de la maladie et un pronostic moins favorable. L'IWMF finance une recherche destinée à tester un inhibiteur de CXCR4 susceptible de constituer un traitement pour les patients MW porteurs de cette mutation.

Familles de gènes

Les familles de gènes sont des séries de plusieurs gènes similaires, habituellement formées par duplication d'un seul gène original qui fournit des instructions pour la fabrication de protéines dotées de fonctions biochimiques similaires. Les familles de gènes peuvent également contenir des gènes distincts qui sont regroupés ensemble d'après le fait que les protéines produites par ces gènes participent étroitement aux mêmes fonctions biochimiques. Les familles de gènes sont utilisées par les chercheurs pour aider à déterminer la fonction de gènes nouvellement identifiés en fonction de leur similarité avec les gènes connus. Une famille de gènes particulièrement étudiée est la famille du groupe sanguin ABO qui détermine les groupes sanguins A, B et O.

Mutations de gènes

Nous avons vu précédemment que l'homme possède entre 20000 à 25000 gènes ; de nouveaux gènes sont identifiés chaque jour. Ces gènes peuvent varier en termes de taille, de quelques centaines de bases d'ADN à plus de 2 millions de bases. Étant donnée la complexité inhérente du génome et le renouvellement cellulaire rapide dans notre organisme, les cellules commettent parfois des erreurs durant le processus de copie – comme des coquilles – toutefois pas aussi fréquemment que l'on pourrait le craindre. Ces « erreurs » sont appelées des **mutations** de gènes (Figure 20).

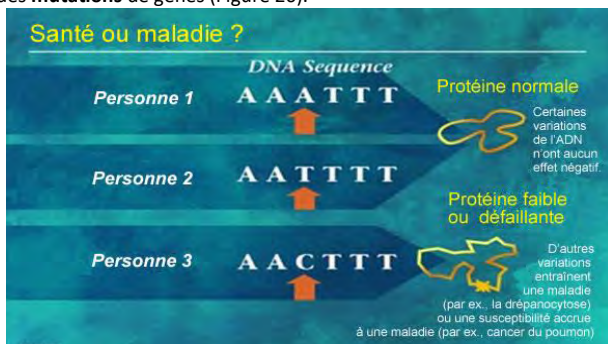


Figure 20 Des mutations dans la séquence d'ADN peuvent n'avoir aucun effet négatif ou causer une maladie.

Une mutation de gène est un changement permanent dans la séquence ADN d'un gène. Ces mutations peuvent être de taille variable, d'un seul bloc de construction d'ADN (base ADN) à un grand segment de chromosome. Étant donné que le code génétique comporte des redondances intégrées, ces erreurs n'ont pas forcément d'effet sur la protéine fabriquée par le gène. Dans certains cas, l'erreur peut se trouver au niveau de la troisième base d'un codon mais quand même spécifier le même acide aminé dans la protéine. Dans d'autres cas, elle peut se trouver ailleurs dans le codon et spécifier un acide aminé différent. Si l'acide aminé modifié ne se trouve pas dans une partie cruciale de la protéine, il se peut qu'il n'y ait aucun effet indésirable. En revanche, si l'acide aminé modifié se trouve dans une partie cruciale de la protéine, la protéine risque d'être défectueuse et de ne pas fonctionner aussi bien, voire pas du tout (par ex., la mutation MYD88 identifiée dans la MW). Ce type de modification peut causer une maladie.

Une mutation génétique peut survenir de deux façons : elle peut être héritée d'un parent (mutation héréditaire ou germinale) ou être acquise au cours de la vie (mutation somatique). Les mutations héréditaires peuvent être transmises aux descendants via les cellules reproductrices de leurs parents et restent généralement présentes pendant toute la vie d'une personne. Les mutations acquises (somatiques) surviennent dans l'ADN de cellules individuelles à un moment de la vie d'un individu. Ces types de mutations ne sont pas hérités d'un parent et ne sont pas transmises aux enfants, à moins de

survenir dans un ovule ou un spermatozoïde. Les mutations acquises peuvent être causées par des facteurs environnementaux (polluants, virus, radiation) ou survenir en cas d'erreur durant la réplication de l'ADN.

Des variations naturelles dans les gènes ont habituellement peu, voire aucun effet indésirable sur la santé de l'individu (par ex., groupe sanguin, couleur des cheveux, couleur des yeux). Des variations génétiques normales qui produisent des caractéristiques différentes chez les individus dans la population générale surviennent relativement fréquemment et sont appelées **polymorphismes**.

Une mutation génétique qui entraîne des variations dans la séquence d'ADN à un endroit particulier est appelée un polymorphisme à nucléotide unique, ou SNP (« snip »). La plupart des SNP n'ont aucun effet sur la santé ou le développement. Certaines de ces différences génétiques, toutefois, se sont révélées très importantes dans l'étude de la santé humaine. Les chercheurs ont découvert des SNP qui peuvent aider à prédire la réponse d'un individu à certains médicaments, sa susceptibilité aux facteurs environnementaux tels que les toxines, et le risque de développer des maladies particulières. Les SNP peuvent également être utilisés pour suivre l'hérédité de gènes responsables de maladies au sein des familles.

Comme noté précédemment, toutes les mutations génétiques n'ont pas des conséquences néfastes ; certaines mutations altèrent la séquence ADN d'un gène mais ne changent pas la fonction de la protéine fabriquée par le gène. Les mutations génétiques créent la diversité génétique, qui à son tour maintient des populations saines. Cependant, certaines mutations peuvent entraîner l'absence ou la malformation de protéines, pouvant causer des maladies (par ex., la fibrose kystique, la drépanocytose). La plupart des maladies génétiques héréditaires sont récessives, c'est-à-dire qu'une personne doit hériter de deux copies du gène muté en question pour développer la maladie ; ainsi, deux adultes similaires sur le plan génétique sont plus susceptibles de transmettre à un enfant deux copies d'un gène défectueux – c'est l'une des raisons pour lesquelles le mariage entre parents proches est vivement déconseillé.

En règle générale, le cancer découle d'une série de mutations au sein d'une seule et même cellule ; les mutations peuvent être héréditaires, somatiques ou les deux. Bien souvent, un gène défaillant, endommagé ou manquant est le principal responsable du cancer. Le gène p53, par exemple, fabrique une protéine qui empêche les cellules ayant subi une mutation de se diviser. Sans cette protéine, les cellules se divisent hors de tout contrôle et deviennent des tumeurs.

Une seule mutation dans la séquence du gène MYD88 cause la substitution d'un acide aminé (leucine) par un autre acide aminé (proline) à la position 265 (MYD88 L265P). Cette mutation entraîne une cascade (voie de signalisation des cellules B) de signalisation anormale chez la plupart des patients MW. MYD88L265P active une enzyme présente dans les voies de signalisation des cellules B, appelée tyrosine kinases de Bruton (BTK). Celle-ci favorise la survie des cellules MW par l'activation d'une protéine appelée NF kappa-B. **Ibrutinib** cible cette mutation en inhibant BTK

Types de mutations génétiques

Comme nous l'avons noté précédemment, les mutations sont le fruit de dommages non réparés dans l'ADN (souvent causés par des radiations ou substances chimiques), d'erreurs dans le processus de réplication, ou d'insertion ou de délétion de segments d'ADN dans les gènes (habituellement par des virus).

Les mutations ponctuelles, souvent causées par des substances chimiques ou par un dysfonctionnement dans la réplication de l'ADN, échangent un nucléotide pour un autre dans la région de codage protéique d'un gène et peuvent être classées en fonction de l'erreur qui en résulte :

Une mutation silencieuse code un changement dans une paire de base d'ADN qui résulte dans le même acide aminé ou similaire et n'a aucun effet sur la structure et la fonction de la protéine.

Une mutation faux-sens code un changement dans une paire de base d'ADN qui entraîne la substitution d'un acide aminé et peut, ou non, affecter la structure et la fonction de la protéine (Figure 21).

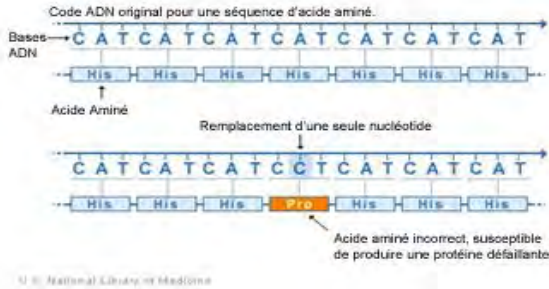


Figure 21 Une mutation faux-sens. Un changement dans un nucléotide entraîne la substitution d'un acide aminé pour un autre, altérant ainsi la protéine. Cela peut ou non affecter la structure et la fonction de la protéine.

- Une mutation faux-sens code un changement dans une paire de base d'ADN qui indique prématurément à la cellule de cesser de fabriquer une protéine, débouchant sur une protéine raccourcie qui ne fonctionne pas correctement, voire pas du tout.
- Une mutation de changement de phase est une mutation génétique qui survient quand la séquence ADN normale d'un gène est perturbée par l'insertion ou la délétion d'un ou plusieurs nucléotides, à condition que le nombre de nucléotides ajoutés ou supprimés ne soit pas un multiple de trois (c.-à-d., un codon). En raison de la nature triple de l'expression des gènes par les codons, l'insertion ou la délétion peut changer le cadre de lecture (groupes de 3 bases, chacune codant un acide aminé particulier), résultant en une protéine complètement différente de l'originale, et généralement non fonctionnelle. Les insertions et délétions peuvent être considérées comme des mutations de changement de phase.
- Les insertions ajoutent un ou plusieurs nucléotides supplémentaires dans l'ADN, changeant la séquence ADN, et peuvent altérer de manière significative la structure et la fonction des protéines.
- Les délétions retirent un ou plusieurs nucléotides de l'ADN et modifient également la séquence ADN, altérant la structure et la fonction des protéines. De petites insertions ou délétions peuvent ajouter ou retirer une ou plusieurs paires de base dans un gène ; à l'inverse, les grandes insertions ou délétions peuvent ajouter ou retirer un gène entier ou plusieurs gènes voisins (Figure 22).

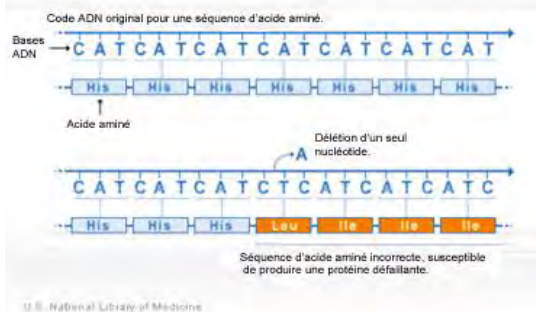


Figure 22 Une mutation de changement de phase. Dans ce cas, la délétion d'un seul nucléotide altère la séquence de lecture des codons, débouchant sur une protéine différente.

Du matériel génétique étranger (plus couramment l'ADN, mais aussi l'ARN) peut être artificiellement introduit dans la cellule par un processus appelé la transfection. La transfection peut être transitoire si l'ADN n'est pas intégré de manière définitive au génome de la cellule, mais les gènes étrangers peuvent néanmoins être exprimés pendant une durée limitée (24-96 heures) ou considérés comme stables si l'ADN étranger est inséré dans le génome de la cellule. La transfection est une technique de recherche très utile couramment utilisée.

Anomalies chromosomiques

Les anomalies génétiques résultant de changements dans la structure des chromosomes peuvent affecter de nombreux gènes et provoquer des erreurs dans la structure et la fonction des protéines, qui à leur tour risquent de causer des défauts dans la croissance, le développement et le fonctionnement. Ces changements peuvent survenir à tout moment : durant la formation des cellules reproductrices, au début du développement fœtal, ou bien après la naissance. Une anomalie chromosomique peut être le résultat d'une portion d'ADN chromosomique manquante, supplémentaire ou irrégulière. Les segments d'ADN peuvent être réarrangés dans un chromosome ou transférés entre deux ou plusieurs chromosomes. La taille et l'emplacement des changements chromosomiques structuraux peuvent causer de graves problèmes médicaux ou n'avoir aucun impact sur la santé d'une personne. Les réarrangements courants de la structure des chromosomes incluent :

- Les translocations – surviennent quand un segment chromosomique se détache d'un chromosome et se fixe à un autre chromosome. Les translocations peuvent être équilibrées si aucun matériel génétique n'est gagné ou perdu, ou déséquilibrées si l'inverse se produit.
- Les délétions – surviennent quand une rupture dans le chromosome entraîne la perte de matériel génétique.
- Les duplications – surviennent quand une portion des chromosomes est dupliquée, entraînant la présence de matériel génétique supplémentaire.
- Les inversions – surviennent quand une portion d'un chromosome se détache, est retournée à l'envers, puis refixée ; le matériel génétique peut ou non être perdu.

PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE

Une prédisposition génétique est une probabilité génétique plus grande, ou susceptibilité, de développer une maladie due à la présence d'une ou de plusieurs mutations génétiques héritées. Ces mutations génétiques peuvent contribuer au développement d'une maladie mais ne la causent pas directement. Il est donc important de noter que les personnes qui présentent des prédispositions génétiques ne développent pas systématiquement la maladie à laquelle ils sont susceptibles d'être prédisposés. Bien que les gènes puissent constituer un facteur prédictif fiable de certaines maladies, les choix de style de vie d'une personne, son environnement ou d'autres gènes non-encore identifiés peuvent également être importants, voire plus importants encore, comme facteurs contribuant au développement de la maladie en question. Il est essentiel de noter que les individus susceptibles d'être prédisposés à une maladie en vertu de gènes hérités ne vont pas forcément exprimer les gènes hérités et développer la maladie.

Une préoccupation très concrète dans l'évaluation de la prédisposition génétique au moyen de tests génétiques est que de tels tests soient utilisés aux fins de discrimination. Les compagnies d'assurance-santé, les compagnies d'assurance-vie, et même les employeurs pourraient exiger des tests génétiques et sciemment rejeter toute personne dont les gènes pourraient suggérer un risque accru de maladie. Les pays comme les États-Unis ont signé des lois prohibant la discrimination basée sur les facteurs génétiques, mais à l'instar de toutes les autres formes de discrimination, il est toujours possible d'enfreindre ou de contourner ces lois.

GÉNÉTIQUE FONDAMENTALE APPLIQUÉE À L'IMMUNOLOGIE

Structure génétique de l'immunoglobuline

Les immunoglobulines représentent un groupe étonnamment diversifié de molécules biologiques. Quand on considère les millions de formes antigéniques différentes dans l'environnement et la capacité des immunoglobulines à fournir suffisamment de sites de combinaison différents pour les reconnaître, on peut alors vraiment s'émerveiller face à la complexité de la nature et des mécanismes de l'évolution. Il a été suggéré que nous produisons plus de formes différentes d'immunoglobulines que toutes les autres protéines de l'organisme réunies. En réalité, nous produisons plus de types d'immunoglobuline qu'il existe de gènes dans notre génome ! Comment cette vaste diversité est-elle possible ? D'innombrables théories concernant la formation des anticorps foisonnent, et dans cette section nous commencerons par examiner plus en détail la molécule d'immunoglobuline, puis nous tenterons de fournir une explication simplifiée de la génétique de base des immunoglobulines.

Dans la section précédente portant sur les IMMUNOGLOBULINES, nous avons présenté la molécule Ig en forme « Y » à quatre chaînes. Les deux plus grosses chaînes lourdes (H), environ deux fois la taille des chaînes

légères (L) plus petites, déterminent la classe ou l'isotype de l'immunoglobuline (par ex., IgG, IgM, IgA, IgE ou IgD). N'importe quel type de chaîne légère (kappa ou lambda) peut se combiner avec n'importe quel type de chaîne lourde, mais toutes les chaînes légères et toutes les chaînes lourdes d'une même molécule d'immunoglobuline sont identiques. Les chaînes sont maintenues ensemble par de puissantes liaisons disulfure interchaîne pour former une structure bilatéralement symétrique (Figure 11). L'IgA, et en particulier l'IgM, forme des polymères composés de plusieurs molécules d'Ig (l'IgM forme une structure à cinq unités appelée un pentamère, maintenue ensemble par une chaîne en « J » au centre).

Les chaînes H et L sont toutes deux composées de **domaines** pliés de forme globulaire, chacun desquels est composé de 100-110 acides aminés de long et ne contient qu'une seule liaison disulfure intrachaîne. Les chaînes légères contiennent toujours deux domaines, tandis que les chaînes lourdes contiennent quatre ou cinq domaines. Les domaines sont habituellement séparés par de courtes longueurs de chaînes dépliées. Lors de la comparaison de différentes immunoglobulines, la séquence des chaînes H et L peut varier largement. Cette variabilité est la plus remarquable au niveau de la portion Fab des Ig, les extrémités de la structure en « Y » (également appelée le domaine N-terminal). Pour cette raison, ce domaine est appelé la **région variable**, abrégé en VH ou VL respectivement, selon que le domaine se trouve sur la chaîne lourde ou la chaîne légère.

Le second domaine et les domaines suivants sur les deux chaînes sont bien plus constants dans la séquence des acides aminés et sont désignés CL ou CH1, CH2, CH3, etc., selon que le domaine se trouve sur la chaîne légère ou la chaîne lourde. Les fonctions biologiques de la molécule d'immunoglobuline sont dérivées des propriétés de la **région constante**, qui est identique pour les immunoglobulines d'une classe particulière. C'est également l'endroit où la portion Fc de la molécule se fixe à diverses cellules du système immunitaire, dotées de récepteurs Fc. Le site de liaison à l'antigène (Fab) de la molécule Ig est formé par les domaines VL et VH, qui sont toujours positionnés directement face à face. Chaque unité de base à quatre chaînes contient deux sites distincts mais identiques de liaison à l'antigène.

La spécificité de l'antigène d'une molécule Ig donnée est déterminée par les séquences combinées de ses domaines VL et VH et pour cette raison, peut varier largement entre les immunoglobulines. En effet, trois **régions hypervariables** de 9-12 acides aminés de longueur se trouvent dans chacun des domaines VL et VH. La liaison à l'antigène implique principalement ces régions hypervariables, ainsi les séquences de ces régions sont les déterminants primaires de la spécificité de l'antigène. Dans la plupart des immunoglobulines, un segment court d'acides aminés est présent entre les régions CH1 et CH2 des chaînes lourdes. Cette région permet la flexibilité entre les bras Fab de la molécule d'anticorps en forme de d'Y et est appelée la **région charnière**. Elle permet aux deux bras Fab de s'ouvrir et de se fermer pour favoriser la liaison à deux antigènes. Cette région charnière peut également être fendue par des enzymes comme la papaine ou la pepsine, afin de produire les fragments Fab et Fc distincts de l'immunoglobuline (Figure 23).

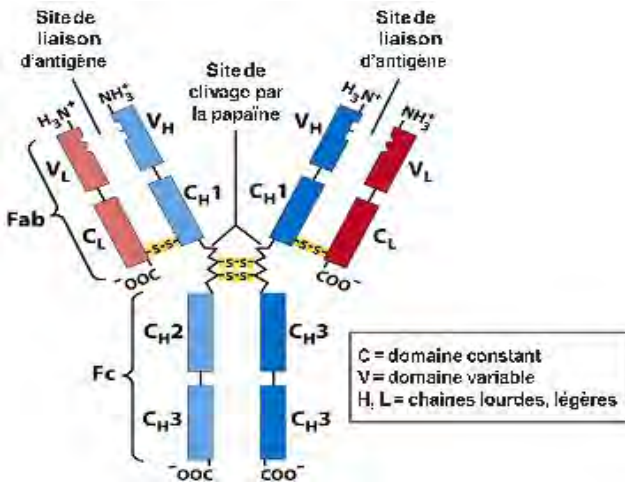


Figure 23 Modèle schématique d'une molécule d'anticorps IgG présentant la structure et les domaines de base à quatre chaînes. [Adapté de Lehninger Principles of Biochemistry Fifth Edition, W.H. Freeman and Company, 2008]

Recombinaison des gènes d'immunoglobuline

Les gènes d'immunoglobuline sont formés dans les cellules B par réarrangement de l'ADN. Pour que le système immunitaire produise la variété presque illimitée d'immunoglobulines aux spécificités quasi-infinies afin de lutter contre tout antigène susceptible d'être rencontré dans l'environnement, la machine génétique de la cellule B doit être capable de produire un très grand nombre de séquences à domaine variable. La séquence des domaines constants, au contraire, est généralement la même pour toutes les chaînes lourdes ou légères d'une classe d'immunoglobuline donnée. Ainsi, les immunoglobulines consistent en un nombre relativement faible de différents domaines constants reliés selon diverses combinaisons à un assortiment quasi-illimité de séquences à domaine variable.

Synthèse des chaînes légères

Dans la différenciation d'une cellule B immature en un plasmocyte producteur d'anticorps, les segments de gène V et C des chaînes légères kappa sont reliés par une courte section d'ADN appelée segment de jonction (J), à ne pas confondre avec la chaîne J de l'IgM. Ce segment de jonction se fixe d'abord au segment de gène V dans les chromosomes réarrangés puis au segment de gène C (Figure 24). Ce réarrangement survient par un processus complexe appelé la **transposition**. Ainsi, les gènes de la chaîne légère recombinent les segments V et J pour créer un gène pour le domaine VL.

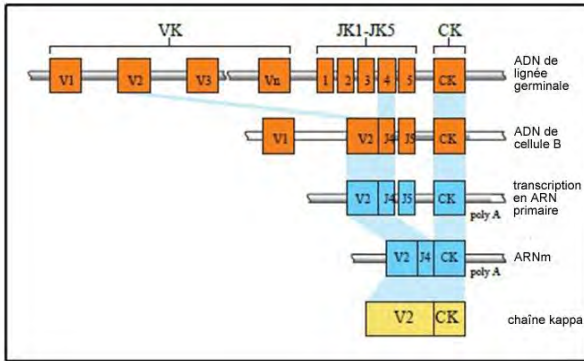


Figure 24 Production de chaîne kappa chez l'homme.
[Adapté de Immunology Sixth Edition, Roitt, I., et al., 2001]

À l'issue de la transposition, la séquence génétique toute entière (le gène V et le gène J, ensemble avec le gène C individuel), est transcrite dans une grande transcription ARN primaire dans le noyau de la cellule. D'autres modifications, ou épissage supplémentaire, de segments d'ADN inutiles sont exécutées, et l'ARN messager qui en résulte est transporté hors du noyau puis traduit par les ribosomes dans la chaîne légère complète. Les chaînes légères sont alors liées aux chaînes lourdes pour former l'immunoglobuline qui est sécrétée par la cellule

La synthèse des chaînes légères lambda est similaire à celle des chaînes légères kappa, sauf que dans la chaîne légère lambda, on dénombre sept séquences de gène C, chacune dotée de son propre segment J. Le segment V de la chaîne légère lambda se combine avec l'un des segments J puis avec son segment C correspondant (Figure 25).

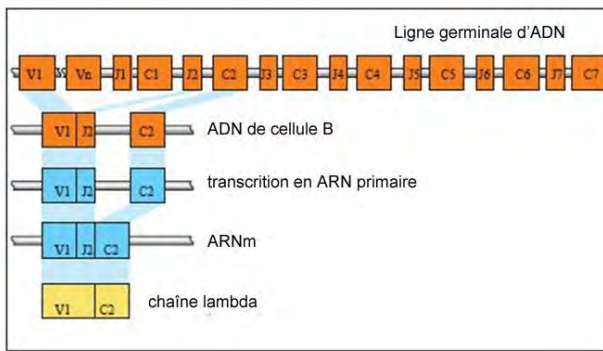


Figure 25 Production de chaînes lambda chez l'homme.
 [Adapté de Immunology Sixth Edition, Roitt, I., et al., 2001]

Synthèse des chaînes lourdes

La région variable des chaînes lourdes est également dérivée des gènes des segments V et J. Par contraste aux gènes de la chaîne légère, toutefois, un troisième type de segment de gène, appelé le segment diversité (DH), est également utilisé dans la formation d'un gène pour le domaine VH (Figure 26). Un nombre inconnu de séquences DH reposent entre les segments JH et VH sur le chromosome 14. L'utilisation du segment DH permet d'accroître encore davantage la diversité des chaînes lourdes. Une cellule B doit donc exécuter deux réarrangements d'ADN ou transpositions. Elle doit d'abord réunir un segment DH et un segment JH puis les fixer à un segment VH. Cela s'appelle la jonction VDJ. Le processus de jonction entre VJ et VDJ comporte une certaine imprécision, de telle sorte que le site où un segment fusionne avec l'autre segment peut varier légèrement. De ce fait, la séquence de codage d'ADN qui reste à la jonction de ces segments peut également varier, entraînant une plus grande diversité dans la région variable de l'immunoglobuline. Cela peut être le cas dans la synthèse de la séquence VJ de la chaîne légère et dans la séquence VDJ de la chaîne lourde. La séquence du gène VDJ d'une chaîne lourde est alors combinée à un segment de gène CH particulier qui à son tour déterminera la classe de l'immunoglobuline (IgM, IgG, etc.). Le reste du processus permettant de compléter une chaîne lourde est similaire à celui des chaînes légères.

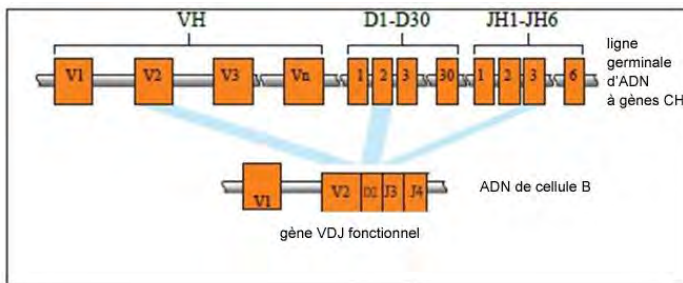


Figure 26 Recombinaison VDJ de chaîne lourde chez l'homme.
 [Adapté de Immunology Sixth Edition, Roitt, I., et al., 2001]

Hypermutation somatique et commutation isotypique

Les gènes des chaînes lourdes et des chaînes légères d'immunoglobuline peuvent subir des modifications structurelles (hypermutation somatique) après stimulation d'antigènes. Il semblerait que la région de l'ADN qui encode la région variable soit particulièrement susceptible aux mutations. Ces mutations qui surviennent dans les gènes d'immunoglobuline pendant la vie d'une cellule B individuelle peuvent accroître encore davantage la diversité des anticorps produits par la cellule B. Les hypermutations somatiques surviennent dans les centres germinaux des ganglions lymphatiques, et les cellules qui produisent un anticorps à plus forte affinité sont sélectionnées pour survivre.

La **commutation isotypique (CSR)** est un mécanisme par lequel une seule cellule B qui fabriquait une immunoglobuline d'une seule spécificité et classe peut en fait changer, passant de la classe IgM à la classe IgG par exemple. Le mécanisme de cette commutation de classe implique un réarrangement au niveau de l'ADN. Ce processus plutôt complexe, qui survient sous l'influence de l'antigène et des cellules T auxiliaires, implique la transposition du segment VDJ à un autre des gènes de la région C. Le mécanisme de commutation de classe est irréversible (une cellule ne peut pas revenir à une classe antérieure) et apporte de la flexibilité à la réponse immunitaire.

PATHOPHYSIOLOGIE DE LA MACROGLOBULINÉMIE DE WALDENSTROM

Séquences de gène VDJ de la chaîne lourde dans la MW

La MW est un cancer des cellules B qui est caractérisé par la présence d'une variété de morphologies cellulaires : les cellules B, les cellules lymphoplasmocytaires et les plasmocytes. Ce pléomorphisme, (ou la prise de différentes formes distinctes) indique un genre de différenciation dans la population de cellules tumorales. La MW étant une malignité des cellules B, nous pouvons identifier les cellules cancéreuses par la séquence du réarrangement génique (VDJ) de jonction, variable et diversité de la chaîne lourde d'immunoglobuline.

Chez l'homme, on distingue 6 familles VH de gènes à région variable. Chez les individus normaux, VH3 (55 %) et VH4 (26 %) sont les segments variables les plus courants dans les chaînes lourdes des cellules B. Les cellules B exprimant VH3 semblent être presque toujours une cible pour le développement de la MW.

Hypermutation somatique dans la MW

On a constaté que la séquence du gène VDJ de l'IgM, présente dans une majorité de cellules MW, montre des signes d'hypermutation somatique importante, ce qui semble indiquer que la cellule MW est en fait dérivée d'une cellule B stimulée par l'antigène. Cependant, des études plus approfondies ont démontré que les hypermutations somatiques en question ne sont pas typiques de la sélection induite par l'antigène, et que certains patients MW ne présentent aucune indication d'hypermutation somatique dans la séquence de gène VDJ de l'IgM. Les hypermutations somatiques normales surviennent le plus souvent dans les centres germinaux des organes lymphoïdes secondaires, suggérant que la cellule MW peut être dérivée d'une cellule B à mémoire qui contourne le centre germinale.

Commutation isotypique dans la MW

Les cellules MW sont habituellement incapables de subir une commutation isotypique (CSR). L'exposition à des molécules biologiques telles que CD40L et IL-4, qui induirait la commutation isotypique dans les cellules B normales, n'a aucun effet sur les cellules B de la MW. L'incapacité à exécuter la transposition requise pour changer les classes d'immunoglobuline peut indiquer une région « de commutation » défectueuse dans le gène. Les cellules MW sont ainsi dites exclusivement en « pré-commutation ». Cette affirmation reste controversée car certaines recherches ont suggéré que les cellules MW ou LPL, dans certaines circonstances, peuvent subir une commutation isotypique.

Pertinence de la recombinaison des gènes d'immunoglobuline dans la MW

Ainsi, il semblerait que les dernières données qui nous ont été présentées par la recherche génétique indiquent que la MW peut dériver principalement d'une cellule à mémoire positive à l'IgM du sous-ensemble de cellules B VH3 qui subit une hypermutation somatique en l'absence possible de sélection antigénique, puis contourne le centre germinale et a un « défaut » génétique potentiel qui empêche la commutation isotypique, entraînant la production constante d'IgM. Comme indiqué précédemment, ces affirmations concernant l'origine des cellules MW et de la commutation isotypique sont constamment remises en question par la science de l'immunologie.

OUTILS UTILISÉS DANS LA RECHERCHE GÉNÉTIQUE

Cette section introduit brièvement certains des outils modernes utilisés par les chercheurs dans le domaine de la génétique. Plusieurs de ces tests jadis très coûteux sont devenus plus simples et moins onéreux à utiliser, et ils commencent à trouver leur place dans les laboratoires cliniques aux fins de diagnostic et de suivi de nombreuses maladies. En effet, ces outils rendent possible le développement de thérapies plus ciblées, axées sur les composants génétiques, les modifications épigénétiques et les voies protéiques spécifiques qui causent les maladies comme le cancer.

L'immunophénotypage est utilisé pour identifier les cellules en fonction des types d'antigènes ou marqueurs présents sur leurs surfaces (par ex., les cellules MW et le marqueur de surface CD20). Ces marqueurs sont habituellement des protéines membranaires fonctionnelles impliquées dans la communication, l'adhérence ou le métabolisme des cellules. Ils sont identifiés dans un échantillon s'ils se lient à des anticorps spécifiques qui sont marqués par un colorant ou une autre substance pour les rendre détectables sous un microscope ou au moyen d'une autre instrumentation spécialisée. Il est possible de réaliser l'immunophénotypage sur des sections de tissu (frais ou fixé) et sur des suspensions cellulaires ; ce processus est particulièrement utile dans le diagnostic de la leucémie et du lymphome. On distingue deux grands types d'immunophénotypage :

- L'immunohistochimie – les antigènes de surface sur les cellules d'une section de tissu peuvent être identifiés avec des anticorps dotés d'enzymes (généralement peroxydase de raifort ou phosphatase alcaline). Quand le tissu est exposé à un substrat spécial, les anticorps marqués avec l'enzyme liés à ces antigènes de surface se précipiteront et causeront un changement de couleur du substrat. Le changement de couleur résultant peut être détecté sous un microscope.
- La cytométrie en flux – les antigènes de surface sur les cellules peuvent être identifiés avec des anticorps qui sont marqués par des colorants fluorescents. Les cellules marquées d'anticorps sont suspendues dans un flux de liquide. Ce flux passe à travers un instrument appelé un cytomètre en flux ; il s'agit d'un instrument de détection qui fonctionne avec un laser électronique, capable d'analyser des milliers de cellules par seconde, de les identifier et les trier en fonction de leur taille, de leur morphologie et des types de marqueurs de surface colorés qu'elles expriment.

Le séquençage du génome entier permet au chercheur de décoder la séquence d'ADN toute entière d'un organisme – fondamentalement, de « lire » le « schéma » de son ADN. Dans le cas d'individus humains, cela englobe quelques 3 milliards de nucléotides d'ADN. L'ADN d'une cellule est extrait et de puissants ordinateurs rassemblent et analysent les séquences des gènes. Le séquençage du génome tout entier peut donner des indications sur l'emplacement de gènes spécifiques, y compris les gènes du cancer. L'analyse des résultats peut également permettre aux chercheurs de comprendre comment les gènes fonctionnent ensemble pour orchestrer la croissance, le développement et la maintenance des cellules et d'un organisme tout entier. Étant donné que le séquençage du génome complet nécessite une puissance informatique immense, c'est une démarche coûteuse qui n'est pas encore largement disponible, bien que son coût diminue au fil du temps.

Le séquençage de l'exome, par contraste, permet aux chercheurs d'extraire et d'analyser uniquement le contenu de l'ADN qui code les protéines, soit environ 1-2 % de l'ADN d'une cellule. Le séquençage de l'exome offre ainsi une alternative moins coûteuse et plus efficace au séquençage du génome complet.

La réaction en chaîne par polymérase (PCR) est une technique utilisée pour faire plusieurs copies exactes d'un segment d'ADN. La PCR est basée sur la capacité d'une enzyme appelée ADN polymérase à synthétiser de nouveaux brins d'ADN complémentaires à l'ADN cible original. La PCR peut être utilisée pour analyser des quantités infimes d'un échantillon en amplifiant une séquence d'ADN spécifique jusqu'à un milliard de fois. Une méthode similaire peut être utilisée pour amplifier l'ARN. La PCR est extrêmement utile dans le contexte de la recherche et du diagnostic de la leucémie et du lymphome, elle est largement utilisée dans d'autres applications de biotechnologie, médecine et génétique, y compris la médecine légale, les tests de paternité et la détection de maladies infectieuses.

La puce à ADN utilise un matériau de support (comme une lame en verre ou en plastique) sur laquelle des centaines de molécules de séquences ADN ou protéines connues sont fixées selon un motif régulier. L'ADN ou les protéines d'un échantillon sont marqués à l'aide de colorants fluorescents et placés sur une lame de puce à ADN. Tout ADN ou protéines présents dans l'échantillon se liera à une tache complémentaire sur la lame. Un chercheur utilise ensuite un scanner spécial pour mesurer l'intensité fluorescente de chaque tâche. Si un gène particulier ou une protéine particulière est très actif dans l'échantillon, il générera une zone fluorescente lumineuse. Un gène ou une protéine qui a une activité moindre produira une tâche moins lumineuse et un gène ou une protéine totalement inactif ou manquant ne produira aucune fluorescence. Les motifs d'expression des gènes ou protéines qui en résultent dans les cellules tumorales peuvent être comparés aux motifs de cellules normales, fournissant au chercheur des informations sur quels gènes ou protéines doivent être étudiés dans un cancer particulier.

POSTFACE

La science de l'immunologie continue à émerveiller et déconcerter. De nouvelles découvertes ont lieu, débouchant sur de meilleurs traitements pour la myriade de maladies qui existent dans notre système immunitaire. Des découvertes toujours plus nouvelles et plus excitantes sont faites presque tous les jours, et des traitements plus récents et plus sûrs continueront certainement d'être élaborés pour aider les patients souffrant de maladies du système immunitaire.

La poursuite de l'étude et de l'identification des messagers chimiques que sont les cytokines et la possibilité accrue de manipuler le système immunitaire en lui-même nous laissent espérer des traitements médicaux extrêmement précis. Les avancées époustouflantes en génétique moléculaire, l'étonnante découverte de la prévalence de la mutation MYD88 L265P chez les patients MW et l'usage routinier d'outils et techniques de recherche avancés ne peuvent que déboucher sur davantage de traitements spécialisés et individualisés basés sur le schéma génétique ou les particularités génétiques propres à chaque patient.

En 2013, la prestigieuse revue scientifique *Science* a estimé que l'immunothérapie anticancéreuse était l'avancée scientifique de l'année. Celle-ci a conduit à l'utilisation de nouveaux médicaments permettant d'activer le système immunitaire et à de nouveaux traitements utilisant des cellules immunitaires modifiées pour traiter des cancers y compris les tumeurs malignes des lymphocytes et des plasmocytes. Cette recherche a montré que le système immunitaire peut reconnaître le cancer et l'éliminer. Les essais cliniques utilisant ces procédés ont prouvé qu'il était possible de maîtriser efficacement la maladie sur le long terme voire de parvenir à un traitement curatif.

Récemment, il y a eu une avancée majeure dans l'édition du génome (aussi appelée édition génomique), un ensemble de techniques permettant la modification de l'ADN d'un organisme. Ces techniques permettent d'insérer, de supprimer ou de modifier du matériel génétique à des endroits précis du génome. Une technique récente, connue sous le nom de CRISPR-Cas9 c'est-à-dire courtes répétitions palindromiques groupées et régulièrement espacées, plus fréquemment désignées sous le nom de **CRISPR**, associée à la protéine CAS9 est une méthode rapide, économique, précise et efficace de modification du génome qui a soulevé un grand enthousiasme.

La méthode CRISPR-Cas9 est issue d'un système naturel d'édition du génome présent chez les bactéries. Les bactéries captent des fragments d'ADN de virus et les utilisent pour obtenir des segments d'ADN appelés matrices CRISPR. Les matrices CRISPR permettent aux bactéries de "conserver en mémoire" les virus rencontrés (ou les virus apparentés). Lors d'une nouvelle infection virale, les bactéries produisent des segments d'ARN à partir des matrices CRISPR pour cibler l'ADN des virus. Les bactéries utilisent alors l'enzyme Cas9 ou une enzyme similaire pour séparer l'ADN, ce qui neutralise le virus.

Le système CRISPR-Cas 9 fonctionne de manière similaire en laboratoire. Les chercheurs créent un petit fragment d'ARN contenant une courte séquence «guide» qui se lie à la séquence cible spécifique d'ADN d'un génome. L'ARN se lie également à l'enzyme Cas9. Comme dans les bactéries, l'ARN modifié est utilisé pour reconnaître la séquence d'ADN et l'enzyme Cas9 coupe l'ADN à l'emplacement ciblé. Une fois l'ADN coupé, les chercheurs utilisent les propres mécanismes de réparation de l'ADN de la cellule pour ajouter ou supprimer des fragments de matériel génétique ou pour modifier l'ADN en remplaçant un segment existant par une séquence d'ADN modifiée.

L'édition du génome fait actuellement l'objet de recherches sur un grand nombre de maladies, en particulier monogéniques, comme la fibrose kystique, l'hémophilie et la drépanocytose. Elle est également porteuse d'espoir pour le traitement et la prévention de maladies plus complexes, comme le cancer, les maladies cardiaques, les maladies mentales et l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/genomicresearch/genomeediting>

J'espère que le lecteur intéressé conclura la lecture de cet examen élargi des fondements de l'immunologie dans la MW avec un regain d'espoir. J'espère également que ce livret encouragera de nombreux patients MW et leurs accompagnants à poursuivre leur quête pour mieux assimiler et maîtriser les complexités et merveilles du système immunitaire. Veuillez soutenir la recherche dans cette mystérieuse maladie fascinante et déroutante. Les chercheurs nous disent maintenant que la guérison est en vue !

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier l'International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation (IWMF) et en particulier les anciens présidents de l'IWMF, Ben Rude et Judith May, l'actuel président de l'IWMF Carl Harrington, les membres passés et présents du Conseil des administrateurs de l'IWMF pour leur incroyable dévouement, ainsi que tous les merveilleux bénévoles dans cette communauté dynamique de la MW pour l'opportunité d'aider mes amis MW– puissions-nous continuer à prospérer dans notre parcours vers la survie.

Ce livret, de même que tous les livrets de l'IWMF dans lesquels j'ai été impliqué d'ailleurs, n'aurait pas été possible sans l'aide éditoriale essentielle et très appréciée de mes amis et camarades bénévoles, Sue Herms, Alice Riginos, Linda Nelson ni l'aide des Drs. Kyle et Ansell pour la révision. Merci ! Merci !

Un grand merci également à mes anciens et futurs professeurs.

Ma famille est ma source d'inspiration, et je leur suis reconnaissant de l'acceptation et de l'amour qu'ils me portent.

GuySherwoodMD Printemps 2014,
Hiver 2018

Cette révision a été traduite par l'association Waldenström France grâce à Valérie Debaix, Jacqueline Soulié, Patrice Ostermann et grâce à l'aimable collaboration du professeur Loïc Ysebaert qui a validé les dernières mises à jour.

GLOSSAIRE DE TERMES SÉLECTIONNÉS

Acides aminés : Structure de base des protéines, ces molécules sont composées de carbone, azote, hydrogène et oxygène, et peuvent former de longues chaînes appelées polypeptides, qui sont les blocs de construction des protéines.

Action autocrine : Capacité d'une cytokine à agir sur la cellule qui l'a produite.

ADN (acide désoxyribonucléique) : Molécule qui contient le matériel héréditaire chez l'homme et dans presque tous les autres organismes vivants.

Affinité : Mesure de la force, ou puissance, de liaison d'un seul antigène avec son anticorps.

Agglutination : Agglutination d'un antigène sous l'action d'anticorps spécifiques. L'agglutination s'applique aux globules rouges ainsi qu'aux bactéries et particules inertes recouvertes d'antigène.

Allèles : L'une de plusieurs formes alternatives du même gène qui produit différents effets.

Allergène : Antigène responsable de la production de réactions allergiques par l'induction de la formation d'IgE.

Anémie hémolytique auto-immune : Hémolyse, ou la destruction de globules rouges, par les auto-anticorps, comme on l'observe dans certaines maladies, y compris le lymphome, après l'utilisation de certains médicaments, souvent pour des raisons inexplicables. La maladie des agglutinines froides est une anémie hémolytique auto-immune observée chez certains patients MW.

Angiogenèse : Formation de nouveaux vaisseaux sanguins. L'angiogenèse tumorale, c'est-à-dire la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins pour alimenter les cellules tumorales, est générée par une substance chimique soluble libérée par les cellules tumorales elles-mêmes, devient une cible de plus en plus importante des thérapies biologiques contre le cancer.

Anticorps (Ac) : Également appelés immunoglobulines. Désigne toutes les molécules structurellement liées formées par les cellules B qui sont spécifiques à l'antigène ; ils sont divisés en cinq classes fondamentales, ou isotypes (IgG, IgM, IgA, IgE, IgD) en fonction de leur structure et de leur activité biologique.

Antigène : Toute molécule étrangère qui réagit avec un anticorps préformé et des récepteurs spécifiques sur les cellules T et B ; également utilisé librement pour décrire les matériaux utilisés aux fins d'immunisation.

Apoptose : Processus de mort cellulaire programmée.

ARN (acide ribonucléique) : Acide nucléique qui joue un rôle important dans le codage, le décodage, la régulation et l'expression des gènes.

Auto-anticorps : Anticorps dirigé contre un auto-antigène, c.-à-d., contre un composant tissulaire normal. L'anticorps IgM qui cause la neuropathie périphérique est considéré comme un auto-anticorps.

Avidité : Somme de nombreuses affinités, par exemple, lorsqu'un anticorps se lie à un antigène dans plusieurs zones.

Basophiles : Globules blancs qui se colorent en bleu avec des colorants de base spécifiques, ils sont impliqués dans la sécrétion d'histamine et de sérotonine lorsqu'ils sont stimulés, généralement dans le cadre d'une réaction allergique.

Bifonctionnel : Dans le cas des anticorps, cela signifie avoir deux fonctions (par ex., se lier à un antigène aux extrémités Fab de l'anticorps et activer les cellules du système immunitaire ou du complément à l'extrémité Fc de l'anticorps).

CRISPR-Cas9 : Une technique exceptionnelle qui permet aux généticiens et aux chercheurs médicaux d'éditer des parties du génome en enlevant, insérant ou en modifiant des segments de la séquence d'ADN.

CD34 : Récepteur de surface caractéristique pour les cellules souches hématopoïétiques (CSH) ; utile pour l'identification des CSH dans la cytométrie en flux et dans l'isolation des CSH.

CD4 : Récepteur de surface des cellules T auxiliaires et autres globules blancs. CD4 provoque la prolifération des cellules T en réponse aux antigènes et cela déclenche la production d'anticorps par les cellules B. CD4 sert également de récepteur au virus du SIDA.

CD8 : Protéine récepteur de surface et marqueur d'une sous classe de lymphocytes, les lymphocytes T cytotoxiques (Tc), à activité suppressive et cytotoxique. Il se lie aux antigènes CMH de classe I sur les cellules

présentant des antigènes.

Cellule souche lymphoïde : Cellule souche progénitrice pour les lymphocytes.

Cellules à mémoire : Cellules B à longue durée de vie qui ont déjà été en contact avec leur antigène mais n'ont pas subi la différenciation terminale en plasmocytes. Elles réagissent plus rapidement que les lymphocytes naïfs lorsqu'elles sont à nouveau stimulées avec le même antigène.

Cellules B ou lymphocytes B (dérivées de la moelle osseuse) : Globules blancs formés dans la moelle osseuse par les cellules souches hématopoïétiques. Ce sont les précurseurs des plasmocytes totalement différenciés qui forment des anticorps. Les cellules B portent l'anticorps et les antigènes du CMH de classe II sur leurs surfaces cellulaires. La MW est un cancer des cellules B.

Cellules CD4/cellules T auxiliaires/cellules Th : Il s'agit d'une sous-classe fonctionnelle des cellules T, exprimant le marqueur CD4 à leur surface. Elles aident à déclencher la fabrication d'anticorps par les cellules B. Les cellules CD4 favorisent également la génération de cellules T cytotoxiques (Tc). Les cellules CD4 reconnaissent l'antigène en association avec les molécules du CMH de classe II.

Cellules CD8/cellules T cytotoxiques/cellules Tc : Il s'agit d'une sous-classe fonctionnelle de cellules T qui expriment le marqueur CD8 sur leur surface. Les cellules CD8 peuvent tuer les cellules malignes ou les cellules affectées par une infection virale dont les membranes cellulaires comportent des fragments antigéniques présentés par des molécules du CMH de classe I.

Cellules dendritiques : Cellules immunitaires présentes dans les tissus qui capturent les antigènes et migrent vers les ganglions lymphatiques et la rate où elles sont particulièrement actives dans la présentation de l'antigène traité aux cellules T.

Cellules effectrices : Lymphocytes ou phagocytes qui produisent l'effet final de destruction ou neutralisation de l'antigène.

Cellules présentatrices d'antigène : Un type de cellule spécialisé, porteuses d'antigènes du CMH de classe II sur la surface cellulaire, impliqué dans le traitement et la présentation d'antigène aux cellules T auxiliaires.

Cellules progénitrices : Cellules dérivées de cellules souches hématopoïétiques qui à leur tour servent de cellules souches intermédiaires pour d'autres types de globules qui se développent pendant le processus de maturation et de différenciation cellulaire.

Cellules souches hématopoïétiques (CSH) : Résidant dans la moelle osseuse, les CSH sont un type de cellule à l'origine de toutes les lignées de cellules fonctionnelles qui se trouvent dans le sang et le système immunitaire. Les CSH représentent moins de 0,01 % des cellules de la moelle osseuse chez l'adulte et génèrent une population plus importante, à différenciation intermédiaire, de cellules progénitrices. Ces cellules progénitrices se divisent et se différencient à leur tour par plusieurs stades en des cellules matures, responsables de tâches spécifiques. Les cellules souches sont également capables de s'auto-renouveler. Cette capacité à s'auto-renouveler qui fait que leur nombre est constant et leur capacité à se différencier en plusieurs cellules différentes sont leur propriété distinctive primordiale.

Cellules T (dérivées du thymus) /lymphocytes T : Ce sont probablement les cellules les plus complexes du système immunitaire, compte tenu de la diversité des types de cellules T qui existent, du large éventail de cytokines, de facteurs de croissance et d'immunomodulateurs produits par les cellules T activées, de la complexité de l'interaction des cellules T avec les antigènes et de la complexité de la maturation des cellules T dans le thymus.

Cellules T auxiliaires 1 (cellules Th1) : Cellules T CD4 produisant des cytokines qui sont associées aux réactions inflammatoires cellulaires, à l'activation du complément et/ou des macrophages, et à la cytotoxicité cellulaire dépendante de l'anticorps.

Cellules T auxiliaires 2 (cellules Th2) : Cellules T CD4 produisant des cytokines qui fournissent une aide optimale pour des réponses puissantes d'anticorps et allergiques.

Cellules T cytotoxiques (cellules Tc) : Cellules T CD8 qui répondent à la présentation du CMH de classe I d'antigènes viraux ou tumoraux à la surface d'une cellule cible, entraînant la destruction ou la lyse de la cellule cible infectée ou maligne par la cellule Tc.

Cellules tueuses naturelles (cellules NK) : Globules blancs qui ont une capacité intrinsèque à tuer diverses cellules ciblées.

Centromère : Le point de constriction d'un chromosome qui relie les deux bras du chromosome. Le centromère joue un rôle important dans la duplication de l'ADN durant la division cellulaire.

Chaîne légère kappa : L'un des deux types de chaînes légères présent dans la molécule d'anticorps basique. Les deux types de chaînes légères sont présents chez tous les individus, et des chaînes légères de type kappa ou lambda peuvent se combiner avec n'importe quel type de chaîne lourde. Par contre, dans n'importe quelle molécule d'anticorps, les deux chaînes légères et les deux chaînes lourdes sont du même type. Les chaînes légères sont également présentes dans l'urine sous forme de structures à deux unités (dimères) dans certaines conditions anormales, particulièrement dans le myélome multiple et sont appelées protéines de Bence-Jones.

Chaîne légère lambda : Voir Chaîne légère kappa.

Chaînes légères : La plus petite des chaînes qui composent une molécule d'anticorps normal.

Chaînes lourdes : La plus grosse des chaînes qui composent une molécule d'anticorps normal.

Chimiokines : Cytokines produites par les cellules immunitaires spécialisées. Elles ont des propriétés d'activation de cellules et encouragent la migration ou l'attraction d'une cellule cible vers le gradient de concentration des chimiokines en question.

Chromosomes : Structures en forme de tiges condensées à l'intérieur du noyau de la cellule qui contiennent les gènes.

Codons : Structures de base des nucléotides à trois unités qui codent pour un acide aminé particulier.

Commutation isotypique (CSR) : Processus par lequel une cellule B individuelle ou sa progéniture peut lier les gènes constants (C) d'une chaîne lourde d'immunoglobuline à ses gènes variables (V) recombinés pour produire une classe (ou isotype) d'anticorps différents avec la même spécificité. Ce processus est irréversible (changement de la production d'IgM en IgG, mais pas l'inverse).

Complexe immun cryoprécipitable : Précipité formé lorsqu'un complexe immunitaire anticorps-cryoglobuline est exposé à une température inférieure à la température normale de l'organisme, 37° Celsius. Les observations cliniques incluent : douleurs articulaires, éruptions cutanées rouges non-pâlisantes, intolérance au froid (particulièrement au niveau des extrémités comme les doigts, les orteils et le nez), entre autres symptômes.

Complexes antigène-anticorps : Composés formés par la fixation d'un anticorps à un antigène ; la plupart de ces complexes sont inoffensifs, mais certains peuvent causer des lésions tissulaires en activant le système immunitaire ou en déclenchant une réaction inflammatoire.

Cryoglobulinémie : Maladie clinique caractérisée par la présence de cryoglobulines dans le sérum ; souvent associée à des dépôts d'antigène-anticorps du complexe immunitaire dans les reins et d'autres tissus. Trois types de cryoglobulinémie ont été décrits : Le Type 1 (monoclonale) ; le Type II (monoclonale-polyclonale mixte) a d'abord été observé dans la MW et s'observe également dans les maladies auto-immunes ; enfin le Type III (polyclonale mixte) peut être observé dans les maladies auto-immunes, les infections et d'autres maladies.

Cryoglobulines : Protéines d'anticorps anormaux détectées en laboratoire en refroidissant le sérum à moins de 32° Celsius, température à laquelle les protéines deviennent insolubles et forment un précipité. À la température normale de l'organisme, 37° Celsius, les cryoglobulines sont solubles. Les échantillons sériques de patients présentant des cryoglobulines doivent être conservés au chaud en attendant d'être testés.

Cytokines : Il s'agit d'un terme générique pour désigner les protéines non-anticorps libérées par une population de cellules qui agissent comme des facilitateurs intracellulaires, par exemple dans la génération d'une réponse immunitaire.

Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) : Phénomène dans lequel les cellules cibles, revêtues d'anticorps, sont détruites par des cellules tueuses spécialisées (et d'autres cellules effectrices telles que les macrophages). Ces cellules tueuses présentent des récepteurs à la portion Fc de l'anticorps qui recouvre la cellule cible, ce qui permet aux cellules effectrices de se lier à la cible revêtue d'anticorps et de la détruire.

Cytotoxicité dépendante du complément (CDC) : Mécanisme de destruction cellulaire par activation de la cascade des protéines du complément, initiée par la formation de complexes antigène- anticorps.

Demi-vie/demi-vie d'anticorps : Mesure de la durée moyenne de survie des molécules d'anticorps après leur

formation, habituellement exprimée comme le temps requis pour éliminer de l'organisme 50 % d'une quantité d'anticorps connue – varie selon la classe d'anticorps.

Domaine : Segment compact d'une molécule anticorps, composé d'environ 100-110 acides aminés autour d'un pont disulfure et encodé par un segment unique d'ADN.

Effet paracrine : Désigne un type de fonction dans lequel une substance telle qu'une hormone ou une cytokine est synthétisée par une cellule puis libérée, affectant la fonction d'autres cellules proches.

Éosinophiles : Globules blancs qui se colorent en rouge avec des colorants acides spécifiques. Ils sont impliqués dans les réactions contre les vers parasites et dans certaines réactions d'hypersensibilité impliquant l'IgE.

Épigénome : Consiste en des composés chimiques qui modifient ou marquent le génome d'une façon qui lui indique quoi faire, où et quand. Les modifications, qui ne font pas partie de l'ADN en lui-même, peuvent être transmises de cellule en cellule au fil de la division cellulaire et d'une génération à la suivante.

Érythrocytes (globules rouges) : Ces cellules contiennent l'hémoglobine qui lie l'oxygène lorsque les cellules sont acheminées dans les poumons puis la libère dans les tissus de l'organisme. Les globules rouges représentent un peu moins de la moitié du volume de sang d'une personne en bonne santé.

Erythropoïétine (EPO) : Hormone, principalement produite par les reins, nécessaire à la production normale de globules rouges. Libérée dans la circulation sanguine en réponse à une diminution du taux d'oxygène dans le sang (comme dans l'anémie), l'EPO interagit avec les récepteurs EPO sur les globules rouges progéniteurs pour augmenter la production de globules rouges. Époétine alfa (Epogen, Procrit) et darbépoétine alfa (Aranesp) sont des formes d'EPO fabriquées en laboratoire qui peuvent être utilisées pour traiter l'anémie.

Fab : Le fragment d'anticorps contenant le site de liaison à l'antigène, composé d'une chaîne légère et d'une partie de la chaîne lourde.

Facteurs de stimulation des colonies (CSF) : Groupe de cytokines qui contrôle la différenciation des cellules souches hématopoïétiques.

Fc : Le fragment d'anticorps contenant le site de liaison aux cellules effectrices et du complément, composé d'une partie des chaînes lourdes.

Fonctions effectrices : Dans le contexte du système immunitaire, ce terme désigne le résultat final des cellules activées du système immunitaire, y compris la fixation de protéines du complément et la phagocytose.

Ganglions lymphatiques : Appartiennent au système lymphoïde secondaire ; organes en forme de haricot présents dans les aisselles, l'aîne, le cou et l'abdomen qui agissent comme des filtres pour le liquide lymphatique lorsqu'il les traverse. Les ganglions lymphatiques sont d'importants sites de piégeage d'antigènes par les lymphocytes, un processus qui peut à son tour activer une réponse immunitaire.

G-CSF (facteur de stimulation des colonies de granulocytes) : Cytokine qui stimule la moelle osseuse pour produire des granulocytes et des cellules souches et les libérer dans la circulation sanguine.

Globules blancs (GB) : Voir **Leucocytes**.

Hématopoïèse : Processus de formation des globules.

Hypermutation somatique : Processus survenant pendant la maturation des cellules B et affectant la région génique des anticorps, qui permet d'affiner la spécificité des anticorps.

Immunsation : Induction de l'immunité par (1) la stimulation du système immunitaire et la production subséquente d'anticorps par exposition à un antigène afin de conférer une protection contre la maladie (par ex., immunité active par administration d'un vaccin) ou (2) en conférant une réactivité immunitaire spécifique chez des personnes précédemment non-immunes par l'administration de cellules lymphoïdes sensibilisées ou de sérum issu de personnes immunes (par ex., immunité passive par administration intraveineuse d'IgG).

Immunité : Capacité qu'ont les organismes vivants de se défendre contre les maladies infectieuses. Elle est conférée par la réponse immunitaire générée par l'immunsation, par une infection antérieure ou par d'autres facteurs non-immunologiques.

Immunité acquise (immunité adaptative) : Immunité résultant du développement de l'immunité active ou passive. Elle implique l'activation de globules blancs et la génération d'anticorps.

Immunité innée (immunité non-adaptative) : Consiste en tous les éléments de protection dont un individu

est doté à sa naissance et qui sont toujours présents et disponibles quasi-immédiatement pour protéger l'individu contre une infection. Les exemples d'immunité innée incluent la barrière que forme la peau, les membranes muqueuses des voies respiratoires supérieures, le réflexe de toux, le pH acide de l'estomac et les larmes. Les éléments internes jouent également un rôle dans l'immunité innée, y compris la fièvre, les protéines spécialisées que l'on trouve dans le sang, certaines substances chimiques et certaines cellules immunitaires qui agissent comme agents de sécurité non spécifiques s'opposant à tout envahisseur étranger.

Immunogène : Substance capable d'induire une réponse immunitaire, dans la plupart des contextes synonyme d'antigène (mais pas toujours).

Immunoglobulines (Igs) : Voir anticorps.

Interférons (IFN) : Désigne n'importe quel membre d'une famille de protéines immunorégulatrices produites principalement par les cellules T en réponse à de l'ADN, des virus, des antigènes et autres substances habituellement associées à des cellules infectées ou malignes. Les interférons augmentent les activités destructrices des macrophages.

Interleukines (IL) : Famille de facteurs produits par les lymphocytes, monocytes et autres cellules qui induisent la croissance et la différenciation des cellules lymphoïdes et des cellules souches hématopoïétiques.

Isohémagglutinines : Les anticorps IgM et IgG qui surviennent naturellement contre les antigènes des globules rouges des principaux groupes sanguins.

Isotypes : Dans le contexte des anticorps, il s'agit des classes d'anticorps présentes chez tous les individus normaux (par ex., IgG, IgM, IgA, IgE, IgD).

Leucocytes : Globules blancs formés dans la moelle osseuse ; incluent les lymphocytes, les phagocytes et certaines cellules auxiliaires.

Lymphokines : Terme désignant les cytokines produites par les lymphocytes. L'interféron, les interleukines et les facteurs de stimulation des colonies sont des lymphokines.

Lysozyme : Enzyme présente dans la salive, les larmes et d'autres fluides de l'organisme qui a une activité antibactérienne.

Macrophages : Globules blancs qui interagissent avec les antigènes et présentent ces antigènes aux cellules T, activant ainsi les cellules T. Les macrophages qui circulent dans le sang sont appelés monocytes, tandis que ceux qui résident dans certains tissus sont appelés macrophages tissulaires. Les macrophages sont capables de phagocytose et ils sécrètent diverses substances qui améliorent la réponse immunitaire face aux agents infectieux et cellules malignes.

Maladie des agglutinines froides : Anémie hémolytique auto-immune causée par un auto-anticorps IgM qui se lie aux globules rouges à des températures atteintes dans les capillaires de la peau et les tissus sous-cutanés, causant la destruction des globules rouges (hémolyse).

Marqueurs CD (cluster de différenciation) : Molécules de la surface cellulaire des leucocytes et des plaquettes qui sont identifiables avec des anticorps monoclonaux (par ex., CD20 et rituximab) et peuvent être utilisées pour différencier des populations de cellules.

Mastocytes : Cellules non-mobiles réparties à proximité des vaisseaux sanguins dans la plupart des tissus ; ces cellules sont remplies de granules qui favorisent l'inflammation et elles sont souvent associées aux réactions allergiques.

Moelle osseuse : Tissu spongieux occupant la cavité centrale creuse des os, site de l'hématopoïèse. À la fin de la puberté, la moelle située dans la colonne vertébrale, les côtes, le sternum, les hanches, les épaules et le crâne est particulièrement active dans la formation de globules. Chez l'adulte, les os des mains, pieds, jambes et bras sont remplis de cellules de graisse plutôt que de moelle active.

Molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH de classe I) : Protéines exprimées sur la surface de presque toutes les cellules qui sont utilisées pour présenter le matériel antigénique aux cellules T cytotoxiques CD8. Ainsi, les CMH de classe I sont importantes dans la reconnaissance de soi par le système immunitaire et pour l'identification d'une cellule infectée par un virus ou une malignité.

Molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH de classe II) : Protéines exprimées sur la surface des cellules B, des macrophages, des cellules dendritiques et d'autres cellules auxiliaires du système immunitaire. Les CMH de Classe II sont caractérisées par leur capacité à stimuler les lymphocytes.

Monoclonal : Se dit du groupe de cellules dérivées d'une cellule initiale unique par division répétée.

Monocytes : Macrophages mobiles que l'on retrouve dans la circulation sanguine et qui représentent 2-5 % des globules blancs circulant.

Monokines : Terme désignant les cytokines produites par les macrophages qui favorisent les réponses immunitaires n'impliquant pas les anticorps ou le complément.

Mutation : Changement dans la séquence nucléotidique d'un gène. Une mutation germinale est héritée alors qu'une mutation somatique est acquise durant la vie d'un individu.

Neuropathie périphérique (NP) : Symptôme clinique qui survient en raison d'un problème transitoire ou permanent dans le fonctionnement des nerfs en dehors de la moelle épinière. Les symptômes de la neuropathie périphérique peuvent inclure : engourdissement, faiblesse, sensation de brûlure et perte de réflexes. La douleur peut être modérée ou sévère et invalidante.

Neutrophiles polymorphonucléaires : Voir **Neutrophiles**.

Neutrophiles : Le type de granulocytes le plus abondant, ils ont une courte durée de vie, sont mobiles et font partie du système immunitaire inné.

Nucléotide : Sous-unités de l'ADN et de l'ARN. Ils sont composés de bases azotées, d'un sucre (désoxyribose ou ribose) et d'un ou plusieurs groupes phosphates.

Organes et tissus lymphoïdes secondaires : Ils sont composés d'organes encapsulés et bien organisés comme la rate et les ganglions lymphatiques, ainsi que d'accumulations non-encapsulées de tissu lymphoïde ; habituellement le site de la toute première rencontre entre les cellules immunitaires et l'antigène. En règle générale, les lymphocytes sont générés dans les organes lymphoïdes primaires et fonctionnent dans les organes et tissus lymphoïdes secondaires.

Organes lymphoïdes principaux (organes lymphoïdes centraux) : Organes lymphoïdes dans lesquels les lymphocytes complètent les stades de leur maturation initiale ; chez l'adulte, il s'agit de la moelle osseuse et du thymus.

Phagocytes : Terme désignant les cellules du système immunitaire (macrophages et neutrophiles) qui sont capables d'ingérer les microorganismes et autres particules antigènes revêtues d'anticorps ou de complément. Ce processus est favorisé par des récepteurs spécifiques à leur surface, appelés récepteurs Fc.

Phagocytose : Le processus par lequel des cellules englobent du matériel et l'enferment dans une zone spéciale (phagosome) à l'intérieur de la cellule.

Plaquettes : Cellules formées dans la moelle osseuse par les cellules souches hématopoïétiques. Elles circulent dans le sang et sont nécessaires pour aider le sang à coaguler et contrôler le saignement.

Plasmaphérèse : Chez un malade, la plasmaphérèse a pour but un échange plasmatique qui permet de réduire la concentration dans le sang d'éléments toxiques (protéines, lipides, anticorps et complexes immuns circulants). Cette procédure est utilisée en thérapie dans plusieurs types de maladies du sang, notamment la MW.

Plasmocytes : Globules blancs finalement différenciés de la lignée des cellules B qui produisent des anticorps. Dans le myélome multiple, le plasmocyte devient malin et produit dans la plupart des cas une grande quantité d'anticorps IgG.

Polyclonale : Dérivé de différentes cellules. L'IgM normale est polyclonale puisqu'elle est dérivée de nombreuses cellules B différentes, par opposition aux IgM monoclonales produites par la cellule MW.

Polymorphisme : En génétique, ce terme désigne l'occurrence dans la même population de deux ou plusieurs phénotypes génétiquement déterminés. Le dimorphisme sexuel (différence dans l'apparence entre les sexes) en est un exemple.

Protéasomes : Complexes de protéines à l'intérieur de la cellule dont la fonction est de dégrader les protéines inutiles ou endommagées.

Protéines du complément : Groupe de protéines sériques impliquées dans le contrôle de l'inflammation, l'activation des phagocytes et l'attaque des membranes cellulaires, provoquant la lyse cellulaire. Le système peut être activé par interaction avec les anticorps du système immunitaire.

Rate : Plus grande structure du système lymphoïde, la rate est un organe glandulaire situé dans la partie supérieure gauche de l'abdomen. Elle sert de réservoir de sang, produit des lymphocytes et des plasmocytes, et fonctionne comme un « filtre » pour le sang en éliminant de la circulation sanguine les globules rouges endommagés.

Réactifs de phase aiguë : Protéines qui augmentent et diminuent avec l'inflammation aiguë. Les exemples de réactifs de phase aiguë incluent la protéine C réactive, la protéine du complément C3, le fibrinogène, l'haptoglobine, et la transferrine.

Récepteurs des cellules T (TCR) : Structurellement liés aux anticorps, les récepteurs des cellules T à la surface des cellules T interagissent avec les molécules du CMH de classe I ou II qui leur sont présentées par les cellules présentatrices d'antigène du système immunitaire. L'activation des TCR entraîne l'exécution de diverses fonctions par les cellules T. Les TCR ne sont pas capables de reconnaître l'antigène libre non lié.

Récepteurs Fc : Molécules de surface sur une variété de cellules effectrices qui se lient à la région Fc des anticorps. Ces récepteurs sont spécifiques à la classe d'anticorps.

Région charnière : Partie de la chaîne lourde d'un anticorps entre les régions Fab et Fc qui permet la flexibilité dans la molécule et permet aux deux sites combinés de fonctionner indépendamment.

Région constante : Partie terminale des chaînes lourdes et des chaînes légères d'un anticorps, qui ne varie pas entre les classes d'anticorps distinctes et qui se fixe aux cellules effectrices et aux protéines du complément du système immunitaire de l'organisme.

Région variable : Partie des chaînes légères et lourdes d'un anticorps qui est principalement responsable de la fixation des antigènes. Cette région est sujette à de fréquentes manipulations/ mutations génétiques.

Régions hypervariables : Parties des chaînes légères et lourdes qui sont hautement variables dans la séquence des acides aminés entre une molécule d'anticorps et une autre et qui, ensemble, constituent le site de liaison d'antigène d'une molécule d'anticorps.

Ribosomes : Grandes structures moléculaires intracellulaires composées de deux sous-unités qui sont le site de synthèse des protéines.

Thérapie cellulaire CAR-T : Type d'immunothérapie contre le cancer qui fonctionne avec votre système immunitaire en utilisant vos cellules T (ou lymphocytes T cytotoxiques). La thérapie cellulaire CAR-T est obtenue en ajoutant un nouveau récepteur (ou crochet) à vos cellules T. Ce récepteur est appelé récepteur antigénique chimérique, ou CAR. Votre cellule T dotée de ce nouveau récepteur CAR s'appelle maintenant cellule CAR-T. Les cellules CAR-T explorent alors votre organisme pour identifier la cible correspondant à leur récepteur sur certaines cellules afin d'attaquer les cellules malignes. Dans la mesure où la plupart des thérapies cellulaires CAR-T utilisent vos propres cellules pour obtenir des cellules permettant de combattre le cancer, chaque thérapie est personnalisée et s'accompagne de son propre répertoire d'effets secondaires.

Thymus : Grand site de différenciation des cellules T, le thymus est considéré comme un organe lymphoïde primaire et se situe dans la cage thoracique, superposé au cœur.

Tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) : Terme générique désignant le tissu lymphoïde associé au tractus gastro- intestinal, à l'arbre bronchique et à d'autres tissus muqueux.

Traduction : Processus par lequel les ribosomes créent des protéines.

Transcription : Première étape de l'expression des gènes, dans laquelle un segment d'ADN particulier est copié à l'ARN messager par l'enzyme ARN polymérase.

Transposition : Événement génétique dans lequel un segment d'ADN est déplacé vers une autre position ou est remplacé et/ou échangé par un autre segment génétique.

Viscosité sérique : Propriété physique du sérum qui traduit la résistance à l'écoulement. La viscosité sérique est affectée par la concentration de divers constituants du sérum.

Objectifs de l'IWMF

Soutenir toute personne touchée par la macroglobulinémie de Waldenström tout en faisant progresser la recherche vers la guérison.

Mission de l'IWMF

Offrir soutien mutuel et encouragement à la communauté de patients souffrant de la macroglobulinémie de Waldenström, et à toute autre personne intéressée par la maladie.

Fournir de l'information et des programmes éducatifs répondant aux préoccupations des patients.

Promouvoir et de soutenir la recherche afin de parvenir à de meilleurs traitements et en fin de compte, à la guérison.

Publié par la Fondation Internationale de la Macroglobulinémie de Waldenström (IWMF)

Cette information vous est fournie gracieusement. Sachez cependant qu'en adhérant à l'IWMF et / ou en faisant un don, vous nous permettez de continuer à fournir des documents comme celui-ci et à soutenir la recherche pour améliorer les traitements et pour à terme, guérir la maladie de Waldenström. Vous pouvez nous rejoindre et / ou faire un don par le biais de notre site, www.iwmf.com, ou vous pouvez envoyer votre contribution directement à: 6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34238.



6144 Clark Center Avenue
Sarasota, FL 34238
Ph: 841-927-4988 Fax: 841-927-4467
www.iwmf.com
Email: info@iwmf.com

IWMF est une organisation à but non lucratif exonérée d'impôt,
Fed ID # 54-1784426.