

L'énigmatique recombinaison isotypique vers les IgD

Hussein Issaoui*, Nour Ghazzaoui*, Yves Denizot

CNRS UMR 7276, Inserm U1262,
Contrôle des réponses immunes B
et des lymphoproliférations (CRIBL),
université de Limoges, CBRS, rue Pr Descottes,
87025 Limoges, France.

* Contribution des auteurs équivalente.
yves.denizot@unilim.fr

► Les lymphocytes B matures expriment à leur surface un récepteur spécifique appelé BCR (pour *B-cell receptor*) constitué d'une immunoglobuline (Ig) d'isotype μ (IgM) et δ (IgD) spécifique d'un antigène. Cette Ig est associée à diverses chaînes de transduction qui permettent une signalisation efficace. Les IgM et IgD membranaires sont produites après épissage alternatif d'un long transcrite comprenant la partie variable de l'Ig (région VDJ) et les régions codantes des gènes constants μ et δ . La recombinaison de classe (CSR, pour *class switch recombination*) également appelée recombinaison isotypique ou commutation de classe, permet au lymphocyte B d'exprimer à sa surface un BCR d'un isotype différent des isotype μ et δ (Figure 1) [1] (→).

(→) Voir la Synthèse de S. Péron *et al.*, *m/s* n° 5, mai 2012, page 551

Cette nouvelle Ig de surface diffère uniquement par la partie constante de sa chaîne lourde assurant ainsi des fonctions effectrices différentes. La région variable ne subissant aucune modification¹, la spécificité et l'affinité pour l'antigène sont conservées. La recombinaison isotypique se produit entre deux régions *switch* (S), localisées en amont de chaque gène constant, excepté C δ [1]. Les régions S sont riches en désoxynucléotides guanine et cytosine et sont de taille variable (de 1 à 12 kb). La recombinaison s'effectue toujours entre une région S donneuse (en général S μ) et une région S receveuse variant selon l'environnement cytokinique. L'ADN situé entre ces deux régions S est excisé, circularisé puis éliminé. Les régions codantes sont,

quant à elles, liées entre elles pour conduire à la juxtaposition d'un exon codant une chaîne lourde et un segment de la partie variable VDJ de l'Ig. La transcription et l'épissage de cette chaîne aboutissent à l'expression d'un nouvel isotype d'Ig.

D'un point de vue moléculaire, l'enzyme AID (*activation-induced cytidine deaminase*) désamine des cytosines en uraciles dans les régions S. Les mésappariements générés entre le déoxy-uracile et le déoxy-guanine dans ces régions sont excisés par l'enzyme UNG (uracyle-ADN glycolase) créant des sites abasiques qui conduisent à l'apparition de cassures simple brin (SSB pour *single strand break*). Ces SSB peuvent devenir des cassures double brin (DSB pour *double strand break*) si elles sont proches sur les deux brins d'ADN. Les cassures sont reconnues et prises en charge par un grand nombre de complexes protéiques qui forment des foyers de réparation qui stabilisent les DSB et recrutent les molécules impliquées dans deux voies de réparation de l'ADN : la voie de réparation classique ou NHEJ (*non-homologous end-joining*), et la voie alternative A-EJ (*alternative end-joining*) qui utilise des micro-homologies de séquences entre les régions S à recombinaison. L'analyse de la jonction S μ -S x générée permet de définir la voie de réparation impliquée. Ainsi, la liaison franche (aussi appelée jonction directe) entre les deux régions S, ou la présence de quelques bases homologues aux deux régions S (jonction par micro-homologie), révèle une activité de type NHEJ. À l'inverse, la présence de plusieurs bases homologues aux deux régions S traduit une activité de type A-EJ. Des mutations, conséquences directes des mécanismes de réparation, sont également présentes à proximité de la jonction¹. Des

mutations éloignées de la jonction sont interprétées comme un stigmate du ciblage d'AID sur ces régions.

La recombinaison isotypique se produit donc entre deux régions S localisées en amont de chaque gène constant excepté C δ . Le paradigme a longtemps été « absence de région S δ devant C δ , donc pas de recombinaison isotypique vers les IgD » et ceci malgré la description depuis plusieurs années de myélomes à IgD avec délétion de C μ [2]. La démonstration d'une recombinaison isotypique vers les IgD n'est que très récente (Figure 1) [3-5]. Comment a-t-elle pu rester si longtemps ignorée ? Principalement parce qu'elle est totalement atypique et qu'elle ne respecte quasiment aucune des règles canoniques de la recombinaison isotypique classique. Il n'y a pas de région S évidente et structurée devant C δ , comme devant les gènes *C γ* , *C ϵ* et *C α* . Seule est présente une petite séquence S rudimentaire (appelée S δ pour S δ -like) en 5' de C δ [6]. La *switch* vers les IgD n'est observable que dans des sous-populations lymphocytaires B très particulières : les lymphocytes B des voies aériennes [3], digestives [4, 5] et péritonéales [7, 8]. Il est absent des populations spléniques et ganglionnaires à partir desquelles les mécanismes de recombinaisons isotypiques vers les IgG, IgE et IgA (et la plupart des bases de l'immunologie lymphocytaire B) ont été décrits. Contrairement aux autres recombinaisons, la recombinaison isotypique vers les IgD n'est pas inductible *in vitro*, par des cocktails cytokiniques, comme ce qui est observé pour les cellules B de la rate par exemple après stimulation par le LPS (lypopolysaccharide) et l'interleukine-4 (IL-4) pour une commutation IgG1, ou par le LPS

¹ Il existe le mécanisme d'hypermutation somatique (SMH) et certaines de ces mutations entraînent des changements d'affinité.

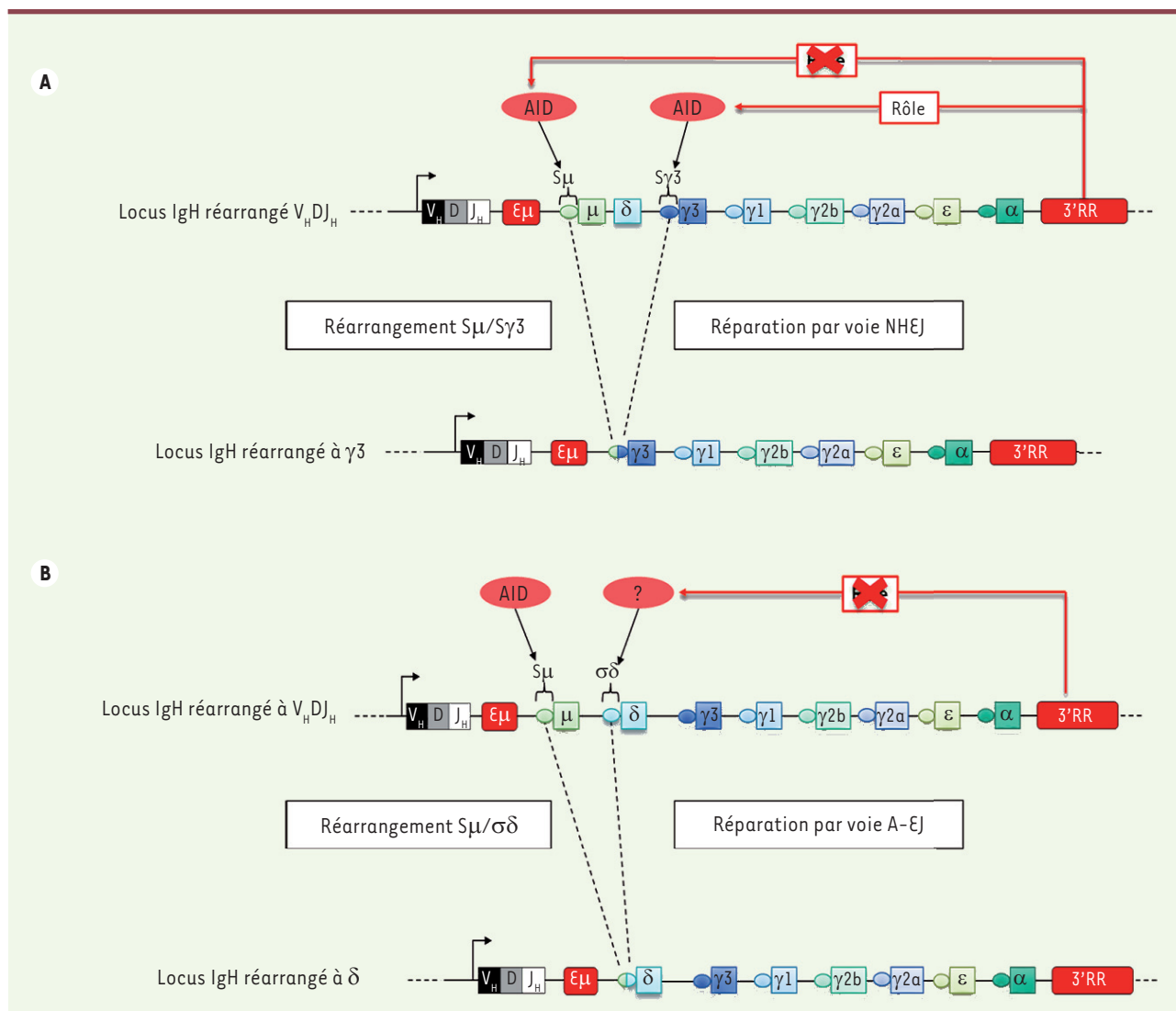


Figure 1. La recombinaison isotypique (ou commutation de classe). **A.** Recombinaison isotypique vers IgG3 (immunoglobuline d'isotype G3). Attaque de l'enzyme AID (*activation-induced cytidine deaminase*) sur $S\mu$ et $S\gamma3$ pour générer des cassures de l'ADN. Il existe une contribution importante de la région régulatrice en 3' ($3'RR$) du locus IgH pour le ciblage d'AID sur la région switch receveuse (ici $S\gamma3$). La ligature $S\mu$ - $S\gamma3$ fait appel principalement à la voie de réparation NHEJ (*non-homologous end-joining*). **B.** Recombinaison isotypique vers IgD. Attaque de l'enzyme AID sur $S\mu$. Pas de contribution de la $3'RR$ pour le ciblage d'AID sur la région $\sigma\delta$. La ligature $S\mu$ - $\sigma\delta$ fait appel principalement à la voie de réparation A-EJ (*alternative end-joining*).

et le $TGF\beta$ (*transforming growth factor* β) pour une IgA. Contrairement aux recombinaisons isotypiques conventionnelles vers les IgG, IgA et IgE, celle vers les IgD n'est pas sous le contrôle de la région régulatrice en 3' ($3'RR$) du locus des chaînes lourdes d'Ig (IgH) [4, 8]. Cette région régulatrice est essentielle pour le recrutement d'AID sur la région S receveuse [9] (→).

(→) Voir la Synthèse de A. Saintamand *et al.*, m/s n° 11, novembre 2017, page 663

L'analyse des jonctions $S\mu$ - $\sigma\delta$ par les nouvelles technologies de séquençage à haut débit, indique une majorité de jonctions par micro-homologie et donc une réparation des DSB par la voie A-EJ plutôt que par la voie NHEJ contrairement à la recombinaison isotypique classique [7, 8]. Toujours par séquençage à haut débit, l'analyse des mutations autour des jonctions $S\mu$ - $\sigma\delta$ décrit des stigmates AID en 5' de $S\mu$, mais pas en 3' de $\sigma\delta$ [8]. Cette contribution d'AID sur $S\mu$ est cohérente

avec son action lors de la recombinaison de classe vers les IgG, IgA et IgE ainsi qu'avec l'absence de jonctions $S\mu$ - $\sigma\delta$ chez les souris déficientes pour AID [10]. Par contre, l'absence de stigmates AID sur la jonction $\sigma\delta$, contrairement à ceux observés sur les régions $S\gamma$, $S\epsilon$ et $S\alpha$ receveuses lors de la commutation vers les IgG, IgE et IgA est intrigante. Elle suggère une attaque par une activité enzymatique différente d'AID. L'absence de ces stigmates est cohérente avec l'absence

de participation de la région 3'RR à la recombinaison isotypique vers les IgD puisque c'est elle qui assure le recrutement d'AID sur la région S receveuse, en l'occurrence $\sigma\delta$. AID appartient à la famille des déaminases APOBEC (*apolipoprotein B mRNA editing enzyme-catalytic*). Une attaque de la région $\sigma\delta$ par un autre membre de la famille APOBEC lors de la recombinaison isotypique vers les IgD est donc envisageable, mais jusqu'ici non démontrée.

Si l'existence de la recombinaison isotypique vers les IgD est maintenant reconnue, sa mécanistique précise et ses fonctions restent à élucider. La récente mise en évidence d'une recombinaison vers les IgD qui dépend de la flore bactérienne intestinale (et d'une stimulation impliquant les TLR [*Toll-like receptor*]) suggère qu'elle peut contribuer, *in vivo*, à la régulation homéostatique des communautés microbiennes [5]. Ces données renforcent l'hypothèse d'un caractère très ancien de

la recombinaison isotypique vers les IgD et donc de sa régulation particulière par rapport à celles vers les IgG, IgA et IgE. \diamond

The enigmatic IgD class switch recombination

REMERCIEMENTS

Ce travail a été financé par l'ANR (projet EpiSwitch-3'RR 2016) et le CORC (FJA/NP-2015-109). Nous remercions Ghazoui N. pour son soutien financier et scientifique et la municipalité de Khiam (Liban).

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Péron S, Laffleur B, Denis-Lagache N, et al. Recombinaisons suicides du locus IgH : quand le lymphocyte B dépose les armes ! *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 551-4.
2. Arpin C, de Bouteiller O, Razanajaona D, et al. The normal counterpart of IgD myeloma cells in germinal center displays extensively mutated Ig VH gene, Cmu- Δ delta switch, and lambda I igh chain expression. *J Exp Med* 1998 ; 187 : 1169-78.
3. Chen K, Xu W, Wilson M, et al. Immunoglobulin D enhances immune surveillance by activating antimicrobial, proinflammatory and B cell-stimulating programs in basophils. *Nat Immunol* 2009 ; 10 : 889-98.
4. Rouaud P, Saintamand A, Saad F, et al. Elucidation of the enigmatic IgD class switch recombination via germ-line deletion of the IgH 3' regulatory region. *J Exp Med* 2014 ; 211 : 975-85.
5. Choi JH, Wang KW, Zhang D, et al. IgD class switching is initiated by microbiota and limited to mucosa-associated lymphoid tissue in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017 ; 114 : E1196-204.
6. Preud'homme JL, Petit I, Barra A, et al. Structural and functional properties of membrane and secreted IgD. *Mol Immunol* 2000 ; 37 : 871-87.
7. Ghazoui N, Issaoui H, Saintamand A, et al. Analysis of IgD CSR junctions by high-throughput sequencing. *Immunol Lett* 2017 ; 188 : 86-8.
8. Issaoui H, Ghazoui N, Saintamand A, et al. Contrasting to other isotypes IgD class switch recombination is not controlled by the immunoglobulin heavy chain (Igh) 3' regulatory region super-enhancer. *Cell Mol Immunol* 2017 ; 14 : 871-4.
9. Saintamand A, Ghazoui N, Issaoui H, et al. 3'RR : Docteur Jekyll et Mister Hyde de la lymphopoïèse/lymphomagenèse B. *Med Sci (Paris)* 2017 ; 33 : 963-70.
10. Saintamand A, Lecron JC, Morel F, et al. Comment on IgH chain class switch recombination: mechanism and regulation. *J Immunol* 2015 ; 194 : 2039-40.

NOUVELLE

Antagonistes du récepteur CB1 des cannabinoïdes et obésité

Le tissu adipeux au cœur du débat !

Hélène Gilgenkrantz, Sophie Lotersztajn

CRI (centre de recherche sur l'inflammation), Inserm UMR 1149 - université Paris Diderot, faculté de médecine Xavier Bichat, 16, rue Henri Huchard, 75018 Paris, France.
helene.gilgenkrantz@inserm.fr

L'obésité : une maladie inflammatoire
On le sait, on nous le répète, l'obésité (définie par un indice de masse corporelle supérieur à 30), est un fléau qui a désormais pris une ampleur épidémique dans les pays développés. En France, elle touche 16 % des hommes et des femmes avec une répartition inégale en fonction de la tranche d'âge et de la catégorie socio-économique. Si on y ajoute les individus en surpoids (indice de masse corporelle supérieur à 25), 57 % de la population masculine française et 41 % des femmes sont touchés. Ce que l'on sait moins, c'est que l'obésité est une maladie

inflammatoire à bas bruit. En effet, elle est associée à une augmentation des cytokines dans le sang et dans le tissu adipeux des patients (IL-6 [interleukine-6], TNF α [*tumor necrosis factor- α*], CRP [*C-reactive protein*]), mais également à une infiltration macrophagique du tissu adipeux. Il faut ajouter à ce cocktail, la dysbiose, c'est à dire la modification du microbiote qui a été décrite chez les patients diabétiques et obèses [1, 2] (→).

(→) Voir la Nouvelle d'A.L. Barbotin et al., m/s n° 11, novembre 2016, page 930 et la Synthèse de R. Burcelin et al., m/s n° 11, novembre 2016, page 952

L'inflammation chronique est ainsi corrélée aux complications cardiovasculaires et métaboliques, comme le diabète, de l'obésité. Malheureusement, lorsque les tentatives de régimes ont échoué, l'arsenal thérapeutique efficace reste limité et souvent invasif (anneau gastrique, sleeve gastrectomie¹ ou bypass gastrique²).

¹ L'intervention ne conserve que la partie verticale de l'estomac, créant un petit réservoir tubulaire sans interrompre le circuit alimentaire et sans anneau à surveiller ou à serrer.

² Le bypass gastrique est une réduction de la taille de l'estomac par lequel passent les aliments et un court-circuit d'une partie de l'intestin.