

IMGT®, the international ImMunoGeneTics information system®
Laboratoire d'ImmunoGénétique Moléculaire
Marie-Paule Lefranc and Gérard Lefranc

1. Thèmes de recherche

Nos recherches concernent l'immunoinformatique et les maladies génétiques rares.

1) **IMGT®, the international ImMunoGeneTics information system®** <http://imgt.cines.fr> que nous avons créé en 1989 (Université Montpellier 2 et CNRS). IMGT®:

- est la référence internationale en immunogénétique et immunoinformatique.
- est une marque déposée du CNRS (France, CE, Canada, Etats-Unis).
- est une ressource intégrée de grande qualité, spécialisée dans les immunoglobulines (IG), les récepteurs T (TR) et le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de l'homme et des autres espèces de vertébrés, les protéines de la superfamille des immunoglobulines (IgSF) et de la superfamille du CMH (MhcSF), et les protéines apparentées du système immunitaire.
- fournit un accès commun aux séquences nucléotidiques et protéiques annotées et aux informations génétiques, génomiques et structurales.
- comprend six bases de données (IMGT/LIGM-DB, IMGT/GENE-DB, IMGT/3Dstructure-DB, etc.), plus de 10.000 pages HTML de ressources Web, et quinze outils interactifs en ligne (IMGT/V-QUEST, IMGT/JunctionAnalysis, etc.).
- est utilisé par des scientifiques et des industriels, en recherche fondamentale, recherche médicale (maladies autoimmunes et infectieuses, SIDA, leucémies, lymphomes, myélomes), recherche vétérinaire, génomique (diversité des génomes et évolution du système immunitaire adaptatif), biotechnologie relative à l'ingénierie des anticorps, pour les diagnostics (détection et suivi des maladies résiduelles...) et dans les approches thérapeutiques (greffes, immunothérapie, vaccinologie...).
- reçoit des accès de plus de 80.000 sites différents par an, avec une réponse exceptionnelle de plus de 150.000 requêtes par mois, les utilisateurs étant répartis de manière égale entre l'Europe, les Etats-Unis et le reste du monde.
- a des contrats avec CENTOCOR Johnson and Johnson (Etats-Unis), MERCK (Etats-Unis), AMGEN (Etats-Unis), SANOFI-AVENTIS (Allemagne).

2) **maladies génétiques rares** dans des familles consanguines libanaises, en collaboration avec l'Unité de Génétique Médicale (Pr André Mégarbané), Université St-Joseph, Beyrouth (Liban). De très rares maladies autosomiques récessives, presque inconnues dans les populations panmictiques, sont trouvées dans des familles consanguines. En plus du problème de santé publique qu'elles représentent, elles sont, en recherche fondamentale, le point de départ pour l'identification de gènes encore inconnus, de leurs produits et de leurs fonctions, ainsi que de liens insoupçonnés en physiologie cellulaire. Nous étudions:

- **le syndrome ICF associant un déficit immunitaire, une instabilité de la région centromérique et des anomalies faciales.** Il résulte de mutations soit de la DNA méthyltransférase 3B (DNMT3B), le plus souvent (ICF de type 1), soit d'une autre méthyltransférase non encore identifiée (ICF de type 2).

- **les syndromes à Hyper-IgE (HIES)**, déficits immunitaires avec des abcès récurrents à staphylocoques et des taux très élevés d'IgE. L'HIES autosomique récessif est dû à des mutations de la tyrosine kinase 2 (TYK2). Les HIES sporadiques et autosomiques dominants ont aussi des anomalies du tissu conjonctif, du squelette et du développement dentaire. Des mutations dans le domaine de liaison à l'ADN ou dans le domaine SH2 de STAT3 sont responsables des signes cliniques de nos patients.
- **des déficits de l'immunité adaptative et innée** pour lesquels les gènes ne sont pas encore identifiés.
- **l'ostéopétrose récessive infantile**, une maladie de l'os, avec des atteintes cérébrales irréversibles pour les formes les plus sévères, qui résulte de mutations de l'un ou l'autre des gènes TCIRG1 (Atp6a3), CLCN7 ou OSTM1 (grey lethal).
- **le syndrome veino-occlusif hépatique avec déficit immunitaire**. Par suite d'un codon stop prématuré, la protéine Speckled Sp110 (protéine de 110 kDa normalement associée aux corps nucléaires PML et exprimée dans les cellules du système immunitaire et le foie) est tronquée et, par suite, dépourvue de la région C-terminale et du motif LXXLL de liaison aux récepteurs hormonaux nucléaires.

Par ailleurs, l'évolution du génome humain (séquences Alu, ADN mitochondrial, chromosome Y) sur la voie de l'expansion de l'espèce humaine hors d'Afrique est analysée dans les populations tunisienne et libanaise. Enfin, des marqueurs de sélection positive ou, au contraire, de susceptibilité vis-à-vis des maladies infectieuses (malaria...) sont recherchés dans des familles consanguines.

2. Publications

- Verrelli, B.C., McDonald, J.H., Argyropoulos, G., Destro-Bisol, G., Froment, A., Drosiotou, A., Lefranc, G., HelaL, A.N., Loiselet, J. and Tishkoff, S.A. Evidence for balancing selection from nucleotide sequence analyses of human *G6PD*. **Am. J. Hum. Genet.**, 71, 1112-1128 (2002).
- Pommié, C., Levadoux, S., Sabatier, R., Lefranc, G. and Lefranc, M.-P. (2004) IMGT standardized criteria for statistical analysis of immunoglobulin V-REGION amino acid properties. **J. Mol. Recognit.** 17, 17-32.
- Lefranc M.-P., Clément O., Kaas Q., Duprat E., Chastellan P., Coelho I., Combres K., Ginestoux C., Giudicelli V., Chaume D. and Lefranc G. IMGT-Choreography for Immunogenetics and Immunoinformatics. **In Silico Biology** 5, 45-60 (2005).
- Giudicelli V., Chaume D. and Lefranc M.-P. IMGT/GENE-DB: a comprehensive database for human and mouse immunoglobulin and T cell receptor genes. **Nucl. Acids Res.** 33, D256-D261 (2005).
- Pangrazio A., Poliani P.L., Mégarbané A., Lefranc G., Lanino E., Di Rocco M., Rucci F., Lucchini F., Ravanini M., Facchetti F., Abinun M., Vezzoni P., Villa A. and Frattini A. Mutations in OSMT1 (Grey Lethal) define a particular severe form of autosomal recessive osteopetrosis with neural involvement. **J. Bone Miner. Res.** 21, 1098-1105 (2006).
- Giudicelli V., Ginestoux C., Folch G., Jabado-Michaloud J., Chaume D. and Lefranc, M.-P. IMGT/LIGM-DB, the IMGT® comprehensive database of

immunoglobulin and T cell receptor nucleotide sequences. **Nucl. Acids Res.**, 2006, **34**, D781-D784.

- Souraty N., Noun P., Djambad-Khayat C., Chouery E., Pancrazio A., Villa A., Lefranc G., Frattini A and Mégarbané A. Molecular study of six families originating from the Middle –East and presenting with autosomal recessive osteopetrosis. **Eur. J. Med. Genet.** 2007, **50**, 188-199.

- Magdelaine-Beuzelin C., Kaas Q., Wehbi V., Ohresser M., Jefferis R., Lefranc M.-P., Watier H. Structure-function relationships of the variable domains of monoclonal antibodies approved for cancer treatment. **Critical reviews in Oncology and Hematology**, **64**, 210-225 (2007).

- Garapati V.P., Lefranc M.-P. IMGT Colliers de Perles and IgSF domain standardization for T cell costimulatory activatory (CD28, ICOS) and inhibitory (CTLA4, PDCD1 and BTLA) receptors. **Dev. Comp. Immunol.** **31**, 1050-1072 (2007).

- Lefranc M.-P. WHO-IUIS Nomenclature Subcommittee for Immunoglobulins and T cell receptors report. **Immunogenetics** **59**, 899-902 (2007).

- Kaas Q., Ehrenmann F. and Lefranc M.-P. IG, TR and IgSf, MHC and MhcSF: what do we learn from the IMGT Colliers de Perles? **Briefings in Functional Genomics and Proteomics** (in press, 2008)

- Benayoun B., Baghdiguian S., Lajmanovich A., Bartoli M., Daniele N., Gicquel E., Bourg N., Raynaud F., Pasquier M.-A., Suel L., Lochmuller H., Lefranc G. and Richard I. NF-kB dependent expression of the antiapoptotic factor c-FLIP is regulated by calpain 3, the protein involved in limb-girdle muscular dystrophy type 2A. **FASEB J.** 2007 Dec11. Epub ahead of print (2008).

3. Mots-clés

IMGT, immunogénétique, immunoinformatique, bioinformatique, génétique humaine, maladies génétiques rares, consanguinité, ingénierie des anticorps, récepteur T, CMH

4. Principales collaborations scientifiques

4.1 Collaborations nationales et internationales avec des laboratoires académiques

- Nationales

Centre de Biochimie Structurale, UMR 5048, Montpellier (structures tri-dimensionnelles).

Laboratoire d'Informatique, de Robotique et de Microélectronique LIRMM, UMR 5506, Montpellier (IMGT-Choreography, IMGT/JunctionAnalysis).

Département de Mathématiques, Université Montpellier 2 (Etudes statistiques des récepteurs d'antigènes).

Centre de Recherche du Service de Santé des Armées (Anticorps anti-*Bacillus anthracis*).

Techniques de l'Imagerie, de la Modélisation et de la Cognition, UMR 5525, Grenoble (IMGT/GenInfo).

Unité de Virologie et Immunologie Moléculaire - Institut National de la recherche, Jouy-en-Josas (IgSF, CMH).

Immuno-Pharmaco-Génétique des anticorps thérapeutiques, Université François Rabelais, CHRU de Tours, Tours (anticorps thérapeutiques).

- Internationales

European Bioinformatics Institute (EBI).

National Center for Biotechnology Information (NCBI).

Unité de Génétique Médicale, Université Saint-Joseph, Beyrouth, Liban

Department of Veterinary and Animal Sciences, University of Massachusetts, Amherst, MA, Etats-Unis.

Faculté de Médecine, Sousse, et Faculté de Pharmacie, Monastir, Tunisie.

University of Victoria, Centre for Biomedical Research, Victoria, BC, Canada.

Department of Microbiology and Immunology, Chicago, Illinois, Etats-Unis.

4.2 Collaborations nationales et internationales avec des industries pharmaceutiques

- Compagnies nationales

- Institut de Recherche Pierre Fabre, Centre d'Immunologie Pierre Fabre CIPF, Saint-Julien en Genevois (Anticorps thérapeutiques, humanisation des anticorps) (contrat).

- Laboratoire Français du fractionnement et des biotechnologies LFB, Les Ulis (Humanisation des anticorps) (contrat).

- OPI S.A., division d'EUSA Pharma, Dardilly, Lyon (contrat).

- Compagnies internationales

- AMGEN Seattle, WA, Etats-Unis (Ingénierie des anticorps - Humanisation des anticorps) (contrat).

- CENTOCOR Johnson and Johnson, Malvern, Philadelphia, Etats-Unis (Ingénierie des anticorps - Humanisation des anticorps) (licence et contrat).

- MERCK, WhiteHouse Station, New Jersey, Etats-Unis (Ingénierie des anticorps - Humanisation des anticorps) (licence et contrat).

- SANOFI-AVENTIS, Allemagne (Séquences d'anticorps et IMGT/LIGM-DB) (contrat).

5. Affiliations

5.1 UPR CNRS 1142, Institut de Génétique Humaine (IGH)

IFR3 Communications cellulaires normales et pathologiques.

5.2 Programmes Internationaux de Coopération Scientifique (PICS) entre les CNRS Français et Libanais:

- 2001-2003 : « Déficiets immunitaires génétiques au Liban ».

- 2005-2007 : « Syndromes ICF et Hyper IgE et déficits immunitaires génétiques au Liban ».

5.3 Projets et labels IMGT® internationaux

- Référence internationale en immunogénétique et immunoinformatique.
- Référence de l'Antibody Society pour les standards moléculaires.
- World Health Organization-International Union of the Immunological Societies (WHO-IUIS) Nomenclature Subcommittee for the immunoglobulins and T cell receptors.
 - Participant via ReNaBi au projet European Life sciences Infrastructure for Biological Information (ELIXIR).
 - Membre institutionnel de l'International Medical Informatics Association (IMIA) depuis 2006.
 - Marque déposée du CNRS (France, Communauté Européenne, Canada et Etats-Unis).
 - Référencé par le National Center for Biotechnology Information (NCBI) USA, dans Entrez Gene.
 - Partenaire de ImmunoGrid (FP6-2004-IST-4) STREPS "The European Virtual Human Immune System Project" (6th EC Framework Programme).

5.4 Projets et labels IMGT® nationaux

- Plate-forme de recherche Bioinformatique RIO (Plate-forme RIO) (INSERM, CNRS, CEA et INRA), depuis la création de RIO en 2001.
 - Membre du Réseau National des plate-formes Bioinformatique (ReNaBi).
 - Membre du GIS Infrastructures en Biologie Santé et Agronomie (IBiSA), Coordination des plates-formes de recherches en sciences du vivant, depuis la création du GIS en 2007.
 - Membre du GDR Bioinformatique Moléculaire (BiM).

5.5 Projets et labels IMGT® régionaux

- Grand Plateau Technique pour la Recherche Région (GPTR) Languedoc-Roussillon, depuis 2005.
 - Plan Pluri-formation Université Montpellier 2 depuis 1999.
 - Membre du GIS Genopole Montpellier Languedoc-Roussillon.
 - Plate-forme bioinformatique de l'IFR3 Communications cellulaires normales et pathologiques.
 - Plate-forme bioinformatique du Cancéropôle Grand Sud-Ouest (GSO).