

Laboratoire de Génétique Humaine des Maladies Infectieuses Institut Imagine / Inserm Unité 1163

Rapport d'activité du laboratoire 2022

L'agent infectieux est, bien évidemment, nécessaire, mais n'est souvent pas suffisant pour le développement d'une infection ou de symptômes cliniques. Il existe une grande variabilité de réponse entre les individus infectés par un microbe donné, allant de l'infection asymptomatique à la maladie mortelle. Une illustration remarquable est apportée par la pandémie liée au SARS-CoV2 avec des manifestations cliniques qui vont de l'absence totale de symptômes aux décès des sujets infectés. Notre laboratoire de génétique humaine des maladies infectieuses teste l'hypothèse selon laquelle les maladies infectieuses sont non seulement environnementales, mais également génétiques. Plus précisément, nous émettons l'hypothèse que les patients atteints d'infections graves portent des erreurs innées d'immunité (IEI) monogéniques, affectant les réponses immunitaires intrinsèques, innées et/ou adaptatives. Nous avons déjà identifié un certain nombre d'IEI sous-jacentes à diverses infections graves dues à des virus, des bactéries et des champignons. Sur la base de ces découvertes, nos objectifs spécifiques sont d'identifier et de caractériser de nouveaux IEI sous-jacents aux maladies virales, bactériennes et les infections fongiques.

Ces objectifs spécifiques sont atteints en utilisant une stratégie de pointe combinant:

- une collection unique de patients atteints d'infections rares et graves au niveau national et international.
- une recherche à l'échelle du génome en utilisant les technologies de «*next generation sequencing*» (NGS), en particulier le séquençage de l'exome entier (WES) et séquençage du génome (WGS)
- des études fonctionnelles approfondies explorant à la fois des cellules hématopoïétiques et non hématopoïétiques.

Durant la dernière année nous avons obtenu les résultats suivants :

- Une nouvelle étiologie des formes sévères d'infections au Staphylocoque doré liée à l'haplo-insuffisance de gène OTULIN qui altère l'immunité intrinsèque des cellules. L'étude suggère que les personnes atteintes d'une maladie génétique connue sous le nom de syndrome 5p- ou Cri-du-chat pourraient être exposées à un risque similaire.
- Des nouvelles mutations identifiées dans le gène TYK2 dans la susceptibilité mendélienne aux maladies mycobactériennes (MSMD)
- L'identification du gène ITK à l'origine de la susceptibilité à la tuberculose en rapport avec un défaut de production de l'IFN-gamma,
- L'identification d'un défaut du gène IRF8 chez des patients avec des infections multiples et une protéinose alvéolaire pulmonaire sévère.
- Un déficit dans le gène PKC δ chez un patient avec infection par *Burkholderia cepacia* dans la granulomatose
- Le rôle des défauts dans les gènes TLR3 et MDA5 dans les encéphalites à entérovirus chez l'enfant.
- L'étude d'un déficit dans le gène IL10RB chez des patients avec hépatite fulminante causée par le virus de l'hépatite A.

De plus, depuis le début de la pandémie au SARS-CoV2, notre laboratoire s'est complètement investi dans la recherche des causes génétiques prédisposant au développement des formes les plus sévères de COVID-19. Cette année une grande partie des activités a été consacrée à continuer la recherche des bases génétiques et immunologiques des infections graves à la COVID-19.

Laboratoire de Génétique Humaine des Maladies Infectieuses Institut Imagine / Inserm Unité 1163

Nous avons poursuivi le recrutement de patients au niveau national et international, notamment à travers un réseau international consortium, Covidhge (www.covidhge.com) que nous coordonnons en collaboration avec le NIH et nous avons > 8000 patients atteints de COVID-19 sévère, dont > 700 enfants atteints de MIS-C. Nous menons un grand programme de recherche sur les bases génétiques de la COVID-19. Nos analyses ont conduit à deux découvertes majeures mettant en évidence le rôle majeur de la voie IFN de type I dans le développement de la COVID-19 sévère et expliquant environ 20% de ces formes sévères. Les malades ont un point commun qui est un défaut d'activité des IFNs de type I (par exemple l'IFN-alpha), molécules qui ont normalement une puissante activité antivirale :

- Nous avons tout d'abord mis en évidence chez certains patients atteints de pneumonie COVID-19 potentiellement mortelle, des mutations génétiques qui diminuent la production d'un des IFNs de type I (3-4% des formes graves) et des anomalies du gène TLR7 (lié au chromosome X) (2% des patients). Récemment, nous avons montré qu'environ 10 % des enfants hospitalisés pour une pneumonie ont des IEI de type récessif dans les gènes liés à l'IFN de type I
- Chez d'autres patients, nous avons identifié des maladies auto-immunes avec des autoanticorps qui bloquent l'action des IFN de type I (12-15% des formes graves). Dernièrement, nous avons aussi découvert que la présence de ces autoanticorps est à l'origine de près d'un quart des très rares formes sévères observées chez les sujets vaccinés. Nous avons quantifié le risque de décès lié à ces autoanticorps. Enfin nous avons montré qu'ils étaient également associés à un fort risque de développer des formes sévères de grippe.

Ces résultats mettent en évidence le rôle crucial des IFN de type I dans la défense contre l'infection par le SRAS-CoV2. Ces constatations fournissent un moyen d'identifier les personnes à haut risque de COVID-19 sévère et ouvrent la voie à un traitement personnalisé.

Nous poursuivrons notre programme visant à découvrir et à caractériser de nouveaux IEI prédisposant aux infections sévères. Nous avons déjà un certain nombre de résultats préliminaires prometteurs avec l'identification de nouveaux déficits génétiques dans plusieurs pathologies infectieuses:

- Infections bactériennes comme la tuberculose et les MSMD;
- Infections virales : l'encéphalite herpétique, les papillomavirus ;
- Infections fongiques : la candidose cutanéomuqueuse chronique et la cryptococcose.

Nous allons par ailleurs amplifier nos recherches sur l'infection par le SRAS-CoV2 pour trouver d'autres causes génétiques sous-jacentes du COVID-19 sévère. Nous avons des résultats très prometteurs dans les formes inflammatoires de l'enfant (MIS-C). Nous recherchons les bases génétiques de la production des autoanticorps dirigés contre l'IFN de type I.

Certains individus fortement exposés au SRAS-CoV2 restent non infectés, et nous testerons aussi l'hypothèse selon laquelle la résistance à l'infection par ce virus pourrait avoir une base monogénique. Enfin, nous développons également des tests de diagnostic prêts à l'emploi pour la détection à grande échelle des auto-Abs aux IFN de type I avec des compagnies pharmaceutiques, qui joueront un rôle déterminant pour évaluer rapidement le risque de maladie grave dans sujets infectés par le SRAS-CoV-2.

Nos résultats ont été publiés dans les meilleurs journaux de la discipline : Science, Cell, Nat Med, J Exp Med, PNAS.... Enfin, notre laboratoire a également été profondément impliqué dans la rédaction de revues sur le domaine de la génétique humaine des maladies infectieuses, notamment dans Cell, Science et Nature.

Laboratoire de Génétique Humaine des Maladies Infectieuses Institut Imagine / Inserm Unité 1163

Nos travaux ont des implications biologiques, car ils permettent de comprendre pourquoi certains sujets qui développent des formes graves d'infections et de définir ainsi la fonction d'un nombre croissant de gènes humains dans la réponse aux microbes. Ils ont aussi des implications médicales majeures. Ils permettent d'identifier les personnes à risque de développer des formes graves d'infections et de leur appliquer des mesures préventives spécifiques (par exemple les sujets porteurs d'autoanticorps anti-IFN-alpha à haut risque de développer une forme sévère de COVID-19). De plus, ils ouvrent la voie à de nouveaux traitements visant à restaurer une immunité déficiente. Par exemple, les patients présentant des infections mycobactériennes dues à un défaut de production d'IFN-gamma peuvent être traités par IFN-gamma. De même les patients avec formes sévères de COVID-19 et défaut de production d'IFN-alpha peuvent être traités par IFN-alpha.

La subvention de la Fondation Square a contribué au financement d'une partie de ces travaux, notamment dans l'aide au recrutement et à l'exploration de certains patients, principalement en permettant le déplacement des patients en provenance de l'étranger et dans l'achat de produits de laboratoire nécessaires aux expériences réalisées. La Fondation a ainsi été remerciée dans 55 articles publiés par le laboratoire en 2021 et 2022. Liste ci-après.

**Laboratoire de Génétique Humaine des Maladies Infectieuses
Institut Imagine / Inserm Unité 1163**

Liste de publications nov 2021-2022

1. Sokal A et al. Human type I IFN deficiency does not impair B cell response to SARS-CoV-2 mRNA vaccination. *J Exp Med*. 2023 Jan 2;220(1):e20220258. Epub 2022 Nov 7.
2. Campbell TM et al. Correction: Respiratory viral infections in otherwise healthy humans with inherited IRF7 deficiency. *J Exp Med*. 2022 Dec 5;219(12):e2022020210282022c. Erratum for: *J Exp Med*. 2022 Jul 4;219(7): PMID: 36342405.
3. Ogishi M et al. Inherited human ITK deficiency impairs IFN- γ immunity and underlies tuberculosis. *J Exp Med*. 2023 Jan 2;220(1):e20220484.
4. Matuozzo D, et al. Rare predicted loss-of-function variants of type I IFN immunity genes are associated with life-threatening COVID-19. *medRxiv* [Preprint]. 2022 Oct 25:2022.10.22.22281221.
5. Korol C et al. Fulminant Viral Hepatitis in Two Siblings with Inherited IL-10RB Deficiency. *J Clin Immunol*. 2022 Oct 29.
6. Zhang P et al. Genome-wide detection of human variants that disrupt intronic branchpoints. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022 Nov;119(44):e2211194119.
7. Vazquez SE et al. Autoantibody discovery across monogenic, acquired, and COVID19-associated autoimmunity with scalable PhIP-Seq. *Elife*. 2022 Oct 27;11:e78550.
8. Daza-Cajigal V, et al. Partial human Janus kinase 1 deficiency predominantly impairs responses to interferon gamma and intracellular control of mycobacteria. *Front Immunol*. 2022 Sep 9;13:888427.
9. Harapas CR, et al. DPP9 deficiency: An inflammasomopathy that can be rescued by lowering NLRP1/IL-1 signaling. *Sci Immunol*. 2022 Sep 16;7(75):eabi4611.
10. Zhang Q et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with critical influenza pneumonia. *J Exp Med*. 2022 Nov 7;219(11):e20220514.
11. Ogishi M et al. Impaired IL-23-dependent induction of IFN- γ underlies mycobacterial disease in patients with inherited TYK2 deficiency. *J Exp Med*. 2022 Oct 3;219(10):e20220094.
12. Peñafiel Vicuña AK et al. Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease: Retrospective Clinical and Genetic Study in Mexico. *J Clin Immunol*. 2022 Aug 31:1–13.
13. El Kettani A et al. HPV-Related Skin Phenotypes in Patients with Inborn Errors of Immunity. *Pathogens*. 2022 Jul 29;11(8):857.
14. Casanova JL, Abel L. From rare disorders of immunity to common determinants of infection: Following the mechanistic thread. *Cell*. 2022 Aug 18;185(17):3086-3103.
15. Mathian A et al. Lower disease activity but higher risk of severe COVID-19 and herpes zoster in patients with systemic lupus erythematosus with pre-existing autoantibodies neutralising IFN- α . *Ann Rheum Dis*. 2022 Dec;81(12):1695-1703
16. Yang R et al. Human T-bet governs the generation of a distinct subset of CD11c (high) CD21(low) B cells. *Sci Immunol*. 2022 Jul 22;7(73):eabq3277
17. Bastard P et al. Vaccine breakthrough hypoxemic COVID-19 pneumonia in patients with auto-Abs neutralizing type I IFNs. *Sci Immunol*. 2022 Jun 14:eabp8966
18. Eto S et al. Neutralizing Type I Interferon Autoantibodies in Japanese Patients with Severe COVID-19. *J Clin Immunol*. 2022 Jun 29:1–11.
19. Zhang Q et al. Recessive inborn errors of type I IFN immunity in children with COVID-19 pneumonia. *J Exp Med*. 2022 Aug 1;219(8):e20220131.
20. Chauvineau-Grenier A, et al. Autoantibodies Neutralizing Type I INFs May Be Associated with Efficacy of Tocilizumab in COVID-19 Pneumonia. *J Clin Immunol*. 2022 Aug;42(6):1107-1110.

**Laboratoire de Génétique Humaine des Maladies Infectieuses
Institut Imagine / Inserm Unité 1163**

21. Campbell TM, et al. Respiratory viral infections in otherwise healthy humans with inherited IRF7 deficiency. *J Exp Med.* 2022 Jul 4;219(7):e20220202
22. Spaan AN et al. Human OTULIN haploinsufficiency impairs cell-intrinsic immunity to staphylococcal α -toxin. *Science.* 2022 Jun 17;376(6599):eabm6380.
23. Neehus AL et al. Chronic Granulomatous Disease-Like Presentation of a Child with Autosomal Recessive PKC δ Deficiency. *J Clin Immunol.* 2022 Aug;42(6):1244-1253
24. Manry J et al. The risk of COVID-19 death is much greater and age dependent with type I IFN autoantibodies. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2022 May 24;119(21):e2200413119.
25. Purzycka-Bohdan D, et al. The Pathogenesis of Giant Condyloma Acuminatum (Buschke-Lowenstein Tumor): An Overview. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 20;23(9):4547.
26. Belaid B et al. Inborn Errors of Immunity in Algerian Children and Adults: A Single-Center Experience Over a Period of 13 Years (2008-2021). *Front Immunol.* 2022 Apr 21;13:900091
27. Bastard P et al. A loss-of-function IFNAR1 allele in Polynesia underlies severe viral diseases in homozygotes. *J Exp Med.* 2022 Jun 6;219(6):e20220028.
28. Vazquez SE et al. Autoantibody discovery across monogenic, acquired, and COVID-19-associated autoimmunity with scalable PhIP-Seq. *Elife.* 2022 Oct 27;11
29. Rosain J et al. Pulmonary Alveolar Proteinosis and Multiple Infectious Diseases in a Child with Autosomal Recessive Complete IRF8 Deficiency. *J Clin Immunol.* 2022 Jul;42(5):975-985.
30. Puel A, Bastard P, Bustamante J, Casanova JL. Human autoantibodies underlying infectious diseases. *J Exp Med.* 2022 Apr 4;219(4):e20211387
31. Borsani O et al. Isolated congenital asplenia: An overlooked cause of thrombocytosis. *Am J Hematol.* 2022 Aug;97(8):1110-1115.
32. Troya J et al. Low Lymphocytes and IFN-Neutralizing Autoantibodies as Biomarkers of COVID-19 Mortality. *J Clin Immunol.* 2022 May;42(4):738-741.
33. Mahdavian SA, et al. Effective anti-mycobacterial treatment for BCG disease in patients with Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease (MSMD): a case series. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2022 Mar 1;21(1):8.
34. Bastard P, Zhang Q, Zhang SY, Jouanguy E, Casanova JL. Type I interferons and SARS-CoV-2: from cells to organisms. *Curr Opin Immunol.* 2022 Feb;74:172-182.
35. David A, et al. A common TMRSS2 variant has a protective effect against severe COVID-19. *Curr Res Transl Med.* 2022 May;70(2):103333.
36. Borsani O, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with Ph-negative myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2022 Apr 28;139(17):2716-2720
37. Abolhassani H, et al. Inherited IFNAR1 Deficiency in a Child with Both Critical COVID-19 Pneumonia and Multisystem Inflammatory Syndrome. *J Clin Immunol.* 2022 Apr;42(3):471-483.
38. Zhang Q, Bastard P; COVID Human Genetic Effort, Cobat A, Casanova JL. Human genetic and immunological determinants of critical COVID-19 pneumonia. *Nature.* 2022 Mar;603(7902):587-598.
39. Manry J et al. The risk of COVID-19 death is much greater and age-dependent with type I IFN autoantibodies. *Res Sq [Preprint].* 2022 Jan14:rs.3.rs-1225906.
40. Kuo CY, et al. Life-Threatening Enterovirus 71 Encephalitis in Unrelated Children with Autosomal Dominant TLR3 Deficiency. *J Clin Immunol.* 2022 Apr;42(3):606-617.
41. Aricò E et al. Exploiting natural antiviral immunity for the control of pandemics: Lessons from Covid-19. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2022 Feb;63:23-33.

**Laboratoire de Génétique Humaine des Maladies Infectieuses
Institut Imagine / Inserm Unité 1163**

42. Abolhassani H et al. X-Linked TLR7 Deficiency Underlies Critical COVID-19 Pneumonia in a Male Patient with Ataxia-Telangiectasia. *J Clin Immunol.* 2022 Jan;42(1):1-9.
43. Andreakos E, et al. A global effort to dissect the human genetic basis of resistance to SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol.* 2022 Feb;23(2):159-164.
44. O'Neill MB et al. Single-Cell and Bulk RNA-Sequencing Reveal Differences in Monocyte Susceptibility to Influenza A Virus Infection Between Africans and Europeans. *Front Immunol.* 2021 Nov 29;12:768189.
45. Garcia-Solis B et al. Clinical and Immunological Features of Human BCL10 Deficiency. *Front Immunol.* 2021 Nov 12;12:786572.
46. Uitto J, et al. Recalcitrant Warts, Epidermodysplasia Verruciformis, and the Tree-Man Syndrome: Phenotypic Spectrum of Cutaneous Human Papillomavirus Infections at the Intersection of Genetic Variability of Viral and Human Genomes. *J Invest Dermatol.* 2022 May;142(5):1265-1269
47. Chen J et al. Inborn errors of TLR3- or MDA5-dependent type I IFN immunity in children with enterovirus rhombencephalitis. *J Exp Med.* 2021 Dec 6;218(12):e20211349.
48. Knight JS et al. The intersection of COVID-19 and autoimmunity. *J Clin Invest.* 2021 Dec 15;131(24):e154886.
49. Lévy R et al. Monoclonal antibody-mediated neutralization of SARS-CoV-2 in anIRF9-deficient child. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021 Nov 9;118(45):e2114390118.
50. Solanich X, et al. Pre-existing Autoantibodies Neutralizing High Concentrations of Type I Interferons in Almost 10% of COVID-19 Patients Admitted to Intensive Care in Barcelona. *J Clin Immunol.* 2021 Nov;41(8):1733-1744.
51. Arkin LM, et al. From Your Nose to Your Toes: A Review of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pandemic–Associated Pernio. *J Invest Dermatol.* 2021 Dec;141(12):2791-2796.
52. Béziat V, Casanova JL, Jouanguy E. Human genetic and immunological dissection of papillomavirus-driven diseases: new insights into their pathogenesis. *Curr Opin Virol.* 2021 Dec;51:9-15.
53. Li J, et al. Biochemically deleterious human NFKB1 variants underlie an autosomal dominant form of common variable immunodeficiency. *J Exp Med.* 2021 Nov 1;218(11):e20210566.
54. Mullaert J, et al. Taking population stratification into account by local permutations in rare-variant association studies on small samples. *Genet Epidemiol.* 2021 Dec;45(8):821-829.
55. Blanco Lobo P, et al. Biallelic TRAF3IP2 variants causing chronic mucocutaneous candidiasis in a child harboring a STAT1 variant. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021 Nov;32(8):1804-1812.