

PÉREZ-PÉREZ, DANIELA<sup>1, 2\*</sup>, LÓPEZ-HERRERA, GABRIELA<sup>2</sup>

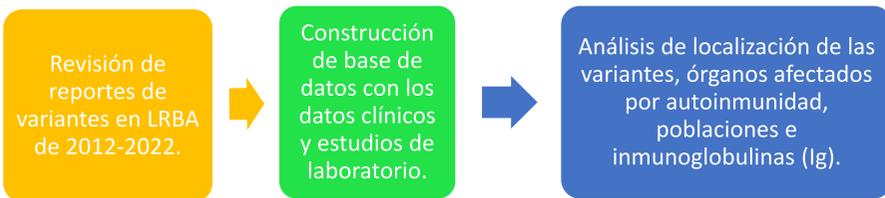
1) Doctorado en Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México; 2) Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias, Instituto Nacional de Pediatría SSA, Ciudad de México.

\*Autor correspondiente: [dan.pez1515@gmail.com](mailto:dan.pez1515@gmail.com).

**INTRODUCCIÓN:** La deficiencia de LRBA fue asociada por primera vez en 2012 con la Inmunodeficiencia Común Variable (IDCV) en pacientes con variantes homocigotas que llevaron a la nula expresión de la proteína. El fenotipo clínico de la deficiencia de LRBA es muy extenso, predominando la presentación de hipogammaglobulinemia, infecciones recurrentes y autoinmunidad. Actualmente existen más de cien variantes patogénicas en LRBA reportadas y el número de síndromes asociados es creciente.

**OBJETIVO:** Encontrar asociaciones entre el fenotipo presentado y naturaleza de las variantes.

## Métodos



## Resultados

### Síndromes asociados a la deficiencia de LRBA y naturaleza de las variantes encontradas

La distribución en los géneros es homogénea (Figura 1A). El diagnóstico más frecuente reportado fue el de IDCV. El número de síndromes autoinmunes asociados es creciente, destacando Diabetes mellitus insulino-dependiente (DMID), enteropatías, Síndrome linfoproliferativo autinmune-like (ALPS-like) y síndrome de inmunodesregulación, poliendocrinopatía, enteropatía, ligada al cromosoma X-like (IPEX-like) (Figura 1B). El tipo de variantes más común es homocigota (87%) (Figura 1C) y las que llevan a un corrimiento en el marco de lectura o frameshift (Figura 1D).

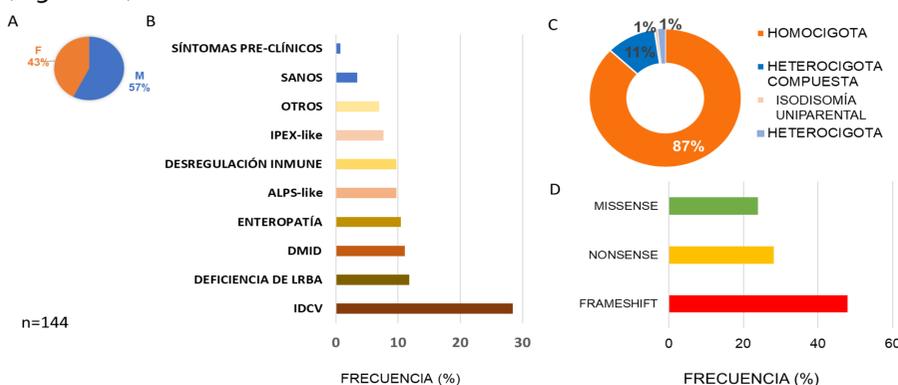


Figura 1. Características de diagnósticos y variantes asociadas a la deficiencia de LRBA. A. Distribución de los casos en los géneros. B. Diagnósticos reportados. C. Tipo de variantes de acuerdo a la distribución en los alelos. D. Naturaleza de las variantes reportadas. n=144

### Naturaleza de las variantes y su asociación con la edad de inicio de presentación clínica

Los diagnósticos en los que se presenta una edad más temprana de aparición son DMID y IPEX-like (Figura 2A) y, al mismo tiempo, son los diagnósticos con menor cantidad de variantes missense asociadas (Figura 2B). Las variantes que llevan a un codón de paro en LRBA se asocian con una presentación de signos clínicos más temprano (Figura 2C).

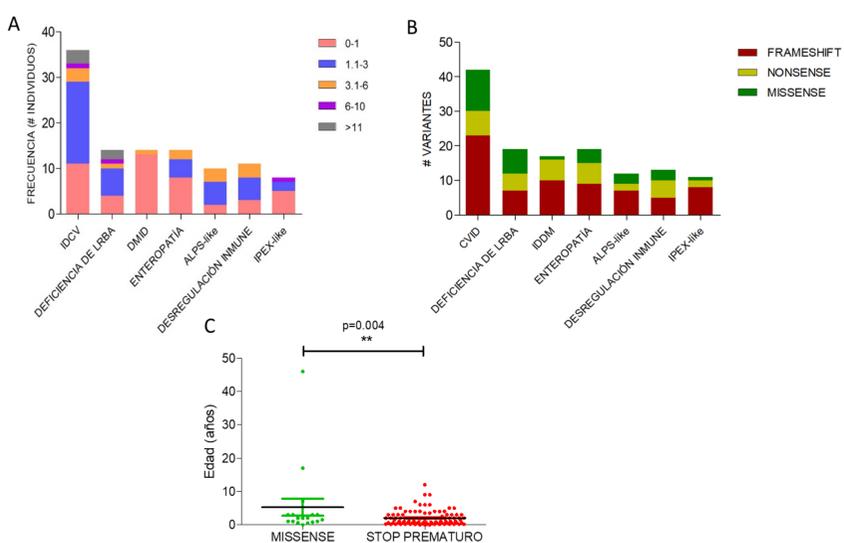


Figura 2. Edad de inicio y naturaleza de las variantes. A. Edad de inicio de presentación de signos, por diagnóstico reportado. B. Tipo de variantes reportadas en cada diagnóstico. C. Asociación del tipo de variantes (Missense y que generen codones de paro prematuros) y la edad de inicio de signos. Prueba estadística ANOVA. n=129.

### Tipos de autoinmunidad reportadas

El 90% de pacientes reportó autoinmunidad. Los principales sistemas afectados por autoinmunidad en la deficiencia de LRBA son el gastrointestinal y hematológico (Figura 3A) y lo más frecuente es la afección de dos sistemas (Figura 3B). No existe una asociación clara en la posición de las variantes con el tipo de autoinmunidad, sin embargo, se observa que hay una mayor cantidad de variantes con sentido equivocado en los pacientes que únicamente tienen citopenias autoinmunes (Figura 3C).

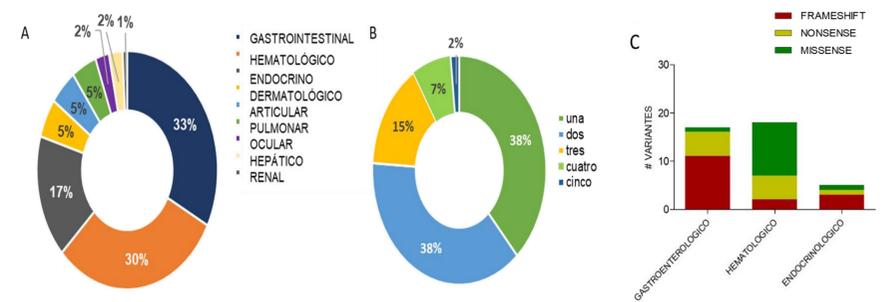


Figura 3. Asociación de las variantes con el tipo de autoinmunidad. A. Distribución de los órganos afectados reportados en la cohorte total. B. Cantidad de órganos afectados en los pacientes. C. Distribución del tipo de variantes en pacientes con un solo tipo de autoinmunidad. n=140.

### Subpoblaciones linfocitarias afectadas

Las principales poblaciones afectadas en número, fueron las células T reguladoras, células B y células NK (Datos no mostrados). Para células B totales y células T reguladoras, la presencia de variantes que llevan a un codón de paro prematuro está asociado a un menor número de estas poblaciones celulares (Figura 4A y 4C); las células B de memoria no parece encontrarse una relación clara con el tipo de variante (Figura 4B).

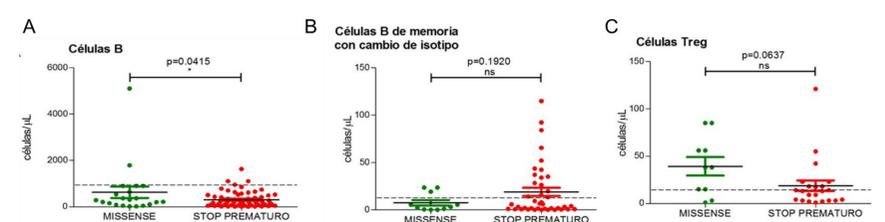


Figura 4. Subpoblaciones afectadas. A. Frecuencia de los niveles reportados para cada subpoblación indicada. B, C y D. Tipo de variante y su asociación con los niveles de las células reportadas: células B totales, Células B de memoria con cambio de isotipo y células T reguladoras, respectivamente. Prueba estadística: ANOVA.

### Niveles de inmunoglobulinas

Los principales isotipos reducidos son IgA e IgG (Datos no mostrados). La presencia de variantes con codón de paro prematuro se asocia a una mayor concentración sérica de inmunoglobulinas, especialmente IgG (Figura 5C), que podría explicarse a que a mayor cantidad de autoinmunidad, más IgG sérica se encontró (datos no mostrados).

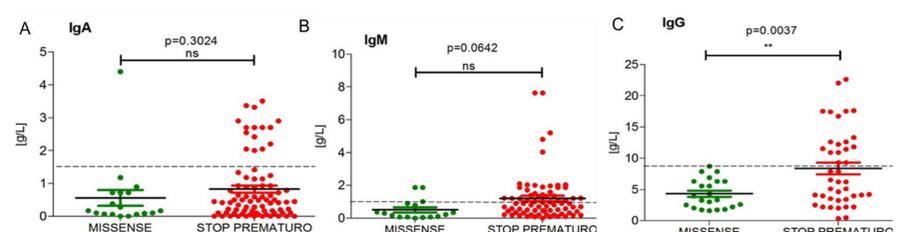


Figura 5. Concentración de inmunoglobulinas. Asociación de los niveles séricos de IgA (A), IgM (B) e IgG (C) de acuerdo al tipo de variante reportada: Missense o de codón de paro prematuro. Prueba estadística: ANOVA.

## Conclusiones

La deficiencia de LRBA se asocia con un fenotipo de hipogammaglobulinemia, en donde la IgA y la IgG son los isotipos más afectados, además de autoinmunidad en edades tempranas. No existen asociaciones claras entre el fenotipo y la distribución de las variantes a lo largo de la proteína, sin embargo existe una diferencia clara entre cambios que ocasionan una proteína truncada o una proteína con una variante con sentido equivocado, siendo las primeras, las que ocasionan un fenotipo más grave.

## REFERENCIAS:

- Wang, J. y Lockey, R. (2014). Lipopolysaccharide-responsive beige-like anchor (LRBA), a novel regulator of human immune disorders. *Austin Journal of Clinical Immunology*, 1(1): 1-9.
- López-Herrera, et al. (2012). Deleterious Mutations in LRBA Are Associated with a Syndrome of Immune Deficiency and Autoimmunity. *The American Journal of Human Genetics*, 90, 1-16.