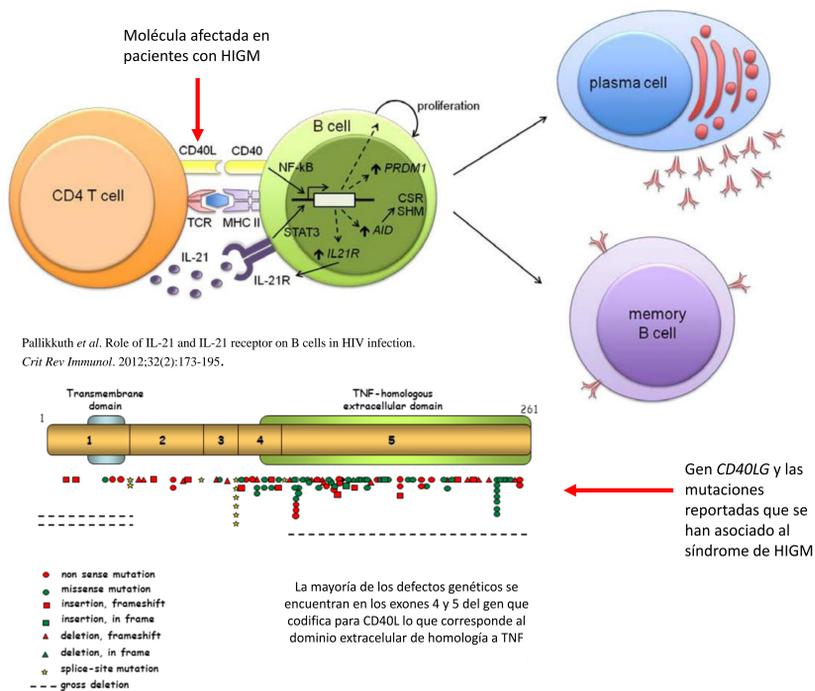


AUTORES: VELÁSQUEZ-ORTÍZ MA. GUADALUPE<sup>1</sup>, NUÑEZ-NUÑEZ MA<sup>2</sup>, ENRIQUETA, ZARATE-HERNÁNDEZ MA. CARMEN<sup>3</sup>, STAINES-BOONE TAMARA<sup>4</sup>, YAMAZAKI-NAKASHIMADA MARCO ANTONIO<sup>5</sup>, CAMPOS-TÉLLEZ HÉCTOR<sup>6</sup>, BUSTAMANTE-OGANDO JUAN CARLOS<sup>7</sup>, CARRILLO-TAPIA E<sup>7</sup>, MARAVILLAS-MONTERO JL<sup>8</sup>, BERRÓN-RUIZ LAURA<sup>9\*</sup>.

<sup>1</sup> Posgrado en Ciencias Biológicas UNAM, Ciudad Universitaria, México <sup>2</sup> Servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediatría, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I Menchaca", <sup>3</sup> Departamento de Alergias, Hospital Universitario Monterrey, NL, <sup>4</sup> Servicio de Alta Especialidad, Centro Médico Noreste IMSS, Monterrey, NL, <sup>5</sup> Servicio de Inmunología y Alergia, Instituto Nacional de Pediatría SSA, Ciudad de México, <sup>6</sup> Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital de Pediatría del CMNO IMSS, Guadalajara, Jalisco, <sup>7</sup> Universidad Autónoma de la Ciudad de México, <sup>8</sup> Red de Apoyo a la Investigación, Universidad Nacional Autónoma de México e Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México, <sup>9</sup> Laboratorio de Inmunodeficiencias, Instituto Nacional de Pediatría SSA, Ciudad de México, México.

## Introducción

Entre los Errores Innatos de la Inmunidad se encuentra el síndrome de Hiper IgM (HIGM) el cual clínicamente se caracteriza por presencia de infecciones recurrentes, fenotípicamente los pacientes poseen altos niveles de IgM en suero y bajos niveles el resto de la inmunoglobulinas, así como porcentajes disminuidos de células B de memoria, esto debido a que dichos pacientes tienen un defecto en la reacción de centro germinal, es decir, los linfocitos B de dichos pacientes no realizan el cambio de isotipo por lo que el único anticuerpo que pueden producir es IgM. El principal defecto genético asociado al síndrome de HIGM se encuentra en el gen que codifica para la proteína CD40L, esta proteína es expresada en los linfocitos T activados, mediante la interacción con la molécula de CD40 expresada en los linfocitos B es capaz de activarlos para realizar el cambio de isotipo y la hipermutación somática.



Pallikkuth *et al.* Role of IL-21 and IL-21 receptor on B cells in HIV infection. *Crit Rev Immunol.* 2012;32(2):173-195.

Notarangelo, L. D., Lanzi, G., Peron, S., & Durandy, A. (2006). Defects of class-switch recombination. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 117(4), 855-864.

## Objetivo

Identificar las características fenotípicas, así como las mutaciones en el gen que codifica para el ligando de CD40 (CD40L) en pacientes con síndrome de Hiper IgM

## Materiales y métodos

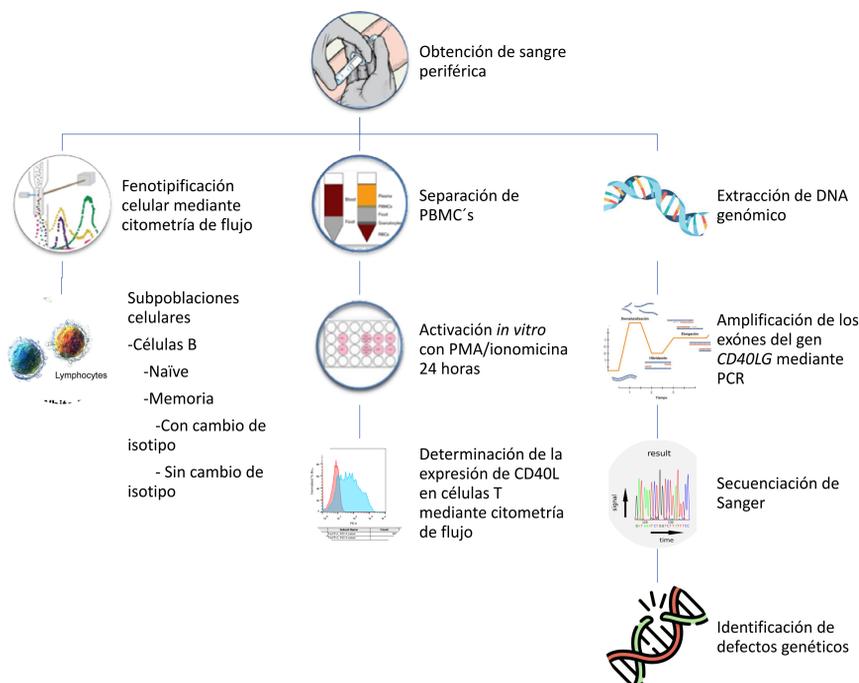


Figura 1. Estrategia metodológica seguida en el presente trabajo, se trabajó con 21 pacientes y 16 testigos sanos

## Resultados

A) Se evaluaron las subpoblaciones de células B, las células B naive se encontraron aumentadas en el 76.2% de los pacientes, caso contrario con las células B de memoria, con y sin cambio de isotipo, que se encontraron disminuidas en el 95.2% de los pacientes como se muestra en la figura 2

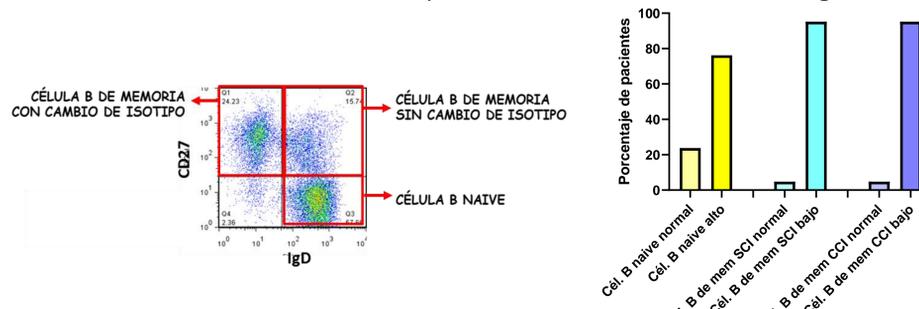


Figura 2. Estrategia de análisis de las subpoblaciones, así como la frecuencia con la que los pacientes presentaron valores fuera de los valores de referencia para su edad (SCI: sin cambio de isotipo, CCI: con cambio de isotipo)

B) Se evaluó la expresión de CD40L tras la activación *in vitro* con PMA/ionomicina, tras analizar la expresión se observó que los pacientes tenían una expresión disminuida y en algunos casos nula en comparación con los testigos

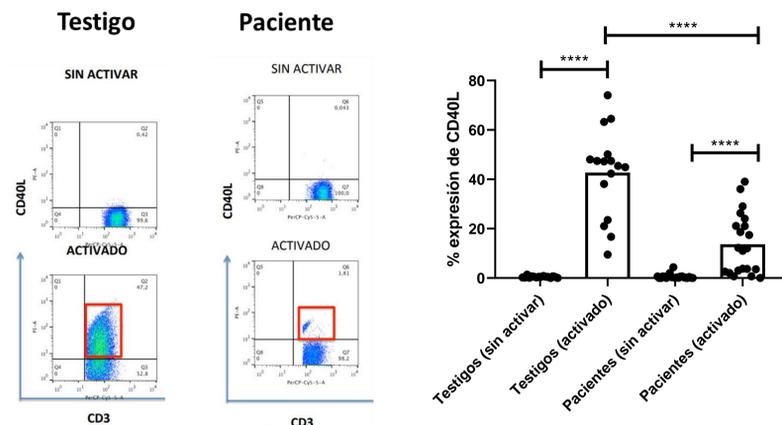


Figura 3. Análisis de la expresión de CD40L con y sin activación en células de un testigo sano y un paciente. Comparación de la expresión de CD40L \*\*\*\*  $p < 0.0001$  Prueba U-Mann Whitney  $p < 0.05$

C) Se identificaron 10 defectos en el gen de *CD40LG* de los cuales 2 no están reportados, la mayoría de los defectos son cambios en un nucleótido lo cual da como resultado el cambio en el aminoácido, 6 de los pacientes tenían historia familiar relacionada.

Tabla 1. Defectos genéticos encontrados en los pacientes con HIGM

Paciente	Exón	Cambio	Cambio en la proteína	Historia familiar
1*	5	Delección C	Cambio en el marco de lectura	No
2	4	A>T	Codón de paro prematuro	No
3	Antes del 5	G>A	Defecto en Splicing	No
4	5	G>C	Glicina por arginina	Familia relacionada
5	5	G>C	Glicina por arginina	Familia relacionada
6	5	C > T	Fenilalanina por serina	Familia relacionada
7	5	C > T	Fenilalanina por serina	Familia relacionada
8	4	C>A	Alanina por ác. glutámico	Familia relacionada
9	4	C>A	Alanina por ác. glutámico	Familia relacionada
10*	5	Inserción AAAT	Codón de paro prematuro	No

\* Mutaciones no reportados

## Conclusiones

- Se encontró un aumento de las células B naive en más de la mitad de los pacientes, así mismo se encontraron disminuidas las poblaciones de células B de memoria con y sin cambio de isotipo.
- Los pacientes expresan en menor porcentaje la molécula de CD40L, tras la activación, en comparación con los testigos sanos.
- A partir de la identificación de la variante patogénica se ha podido confirmar el diagnóstico clínico en 10 pacientes con síndrome de HIGM, sin embargo, se espera poder identificar el defecto en todos los pacientes, así mismo se realizarán los estudios funcionales pertinentes para evidenciar que el genotipo corresponde con el fenotipo, esto con el fin de contribuir con el conocimiento de la enfermedad.