Avance en el diagnóstico precoz de una inmunodeficiencia congénita infantil

«««««««««««««««««««««««««« resumen

Una investigación dirigida por la Universidad Complutense de Madrid (UCM) ha descubierto que un subtipo especial de linfocitos que son extremadamente infrecuentes en individuos sanos, aparecen incrementados entre 15 y 30 veces en la sangre de pacientes con una rara inmunodeficiencia congénita que afecta a la proteína CD3δ, uno de los componentes con los que los linfocitos T reconocen los patógenos frente a los cuales tienen que responder. Este hallazgo puede servir como marcador de la enfermedad, lo que permite mejorar su diagnóstico precoz, reduciendo la mortalidad infantil debida a infecciones por virus, bacterias y hongos que afectan a estos pacientes.

«««««««««««««««««««««««««« a fondo

Para identificar y después eliminar patógenos, los linfocitos T (así llamados porque maduran en el timo) utilizan un receptor de membrana muy complejo denominado TCR (del inglés *T-Cell Receptor*). En los seres humanos existen dos tipos de linfocitos T, de los que los más frecuentes expresan en su membrana un TCR denominado TCRαβ, y por eso de llaman linfocitos Tαβ, mientras que los minoritarios expresan TCRγδ y se denominan linfocitos Tγδ. Ambos tipos de receptores funcionan de una manera similar: tienen dos cadenas variables (αβ o γδ, respectivamente) que son las que identifican antígenos, y se expresan en la membrana celular junto a un complejo de proteínas invariables (CD3γ, CD3δ, CD3ε y ζ) que se agrupan en dos y transmiten las señales de reconocimiento al interior celular. Aunque tiene el mismo apellido, las proteínas CD3γ y CD3δ son completamente diferentes a las que forma el TCRγδ (véase la figura 1).

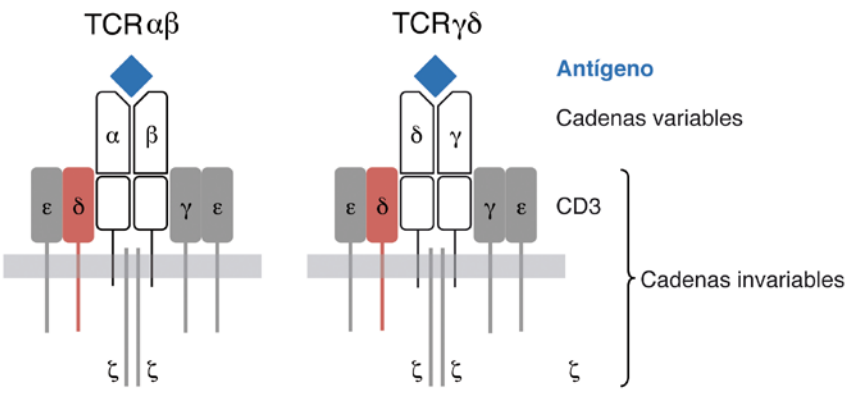

Figura 1. Los linfocitos T expresan uno de estos dos TCR para reconocer antígenos. En rojo la cadena CD3δ, cuya deficiencia parcial se analizó en este trabajo.

La deficiencia congénita de cualquiera de las cadenas invariables causa un grupo de inmunodeficiencias generalmente muy graves, aunque muy poco frecuentes, que cursan casi siempre con infecciones que pueden ser letales en el primer año de vida si no se diagnostican y tratan mediante trasplante de médula ósea (progenitores

hematopoyéticos). Se ha detectado que todos estos pacientes presentan defectos en el desarrollo de los linfocitos T que causan linfopenia T (bajo número de linfocitos T en sangre) más o menos grave y baja expresión del TCR en su membrana. Las deficiencias de CD3δ o CD3ε se caracterizan por una linfopenia T casi absoluta, mientras que las deficiencias de CD3γ o ζ cursan con una linfopenia más leve. Además de las deficiencias completas, que son las más graves, se empiezan a describir cada vez más deficiencias parciales de las distintas cadenas con diverso grado de linfopenia y defecto de expresión del TCR, lo que aumenta la frecuencia y el rango de fenotipos clínico-inmunológicos (algunos sanos) y dificultan su diagnóstico certero y precoz.

El estudio describe un marcador para la deficiencia parcial de CD3δ: el drástico incremento de los linfocitos Tγδ $CD4^+$ en la sangre de los pacientes afectados por esta enfermedad. Los linfocitos T se pueden clasificar según el TCR y correceptores que expresen, los linfocitos Tαβ maduros se dividen en dos subtipos mayoritarios según expresen las proteínas CD4 o CD8 en su membrana (nunca ambas): los Tαβ $CD4^+$ y los Tαβ $CD8^+$. La inmensa mayoría (aproximadamente un 80%) de linfocitos Tγδ, en cambio, no expresan ni CD4 ni CD8, son los Tγδ $CD4^-CD8^-$ (denominados Doble Negativos) mientras que los linfocitos Tγδ $CD8^+$ constituyen alrededor de un 20% de todos los Tγδ. Finalmente tenemos los linfocitos Tγδ $CD4^+$, que constituyen menos de un 1% de las células Tγδ totales.

El análisis exhaustivo de los linfocitos Tγδ en la sangre en dos pacientes no emparentados diagnosticados con deficiencia parcial de CD3δ, revela un incremento muy significativo del subtipo Tγδ $CD4^+$, cuya función es desconocida, pero que en este trabajo se ha demostrado como un marcador muy útil, rápido y económico de la deficiencia parcial de CD3δ. En conclusión, en bebés con sospecha de inmunodeficiencia y un aumento de los linfocitos Tγδ $CD4^+$, la investigación señala que debe estudiarse la proteína CD3δ, lo que supone un gran avance en el diagnóstico de esta enfermedad.

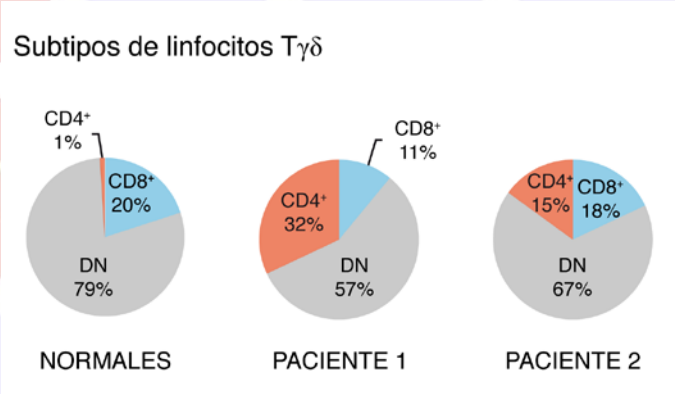

Figura 2. Los linfocitos Tγδ son casi todos Doble Negativos (DN) o CD8+ en individuos normales (izquierda), mientras que en dos pacientes con deficiencia parcial de CD3δ (derecha) se aprecia una marcada expansión de linfocitos Tγδ CD4+, lo cual tiene utilidad diagnóstica.

El trabajo, que se ha publicado recientemente en la revista *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, ha sido dirigido por el profesor José R. Regueiro del Departamento de Inmunología de la Facultad de Medicina de la UCM y el Instituto de

Investigación Sanitaria 12 de Octubre, y en él han participado científicos y especialistas de las Universidades de Friburgo y Ámsterdam, así como de los Hospitales e Institutos de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón y La Paz de Madrid.

Foto del grupo de investigación.

Autora: Beatriz de Garcillán Goyoaga.