

# **Inmunodeficiencias de origen genético**

Antonio Arnaiz Villena  
*Servicio de Inmunología.*  
*Hospital Universitario 12 de Octubre*  
*Universidad Complutense de Madrid*

El sistema inmune es como un sexto sentido, primariamente inconsciente, que avisa al individuo de que ha aparecido en el territorio propio microorganismos extraños o incluso células tumorales: los linfocitos B (madurados en la médula ósea) y los T (madurados en el timo) mediante sus receptores de superficie reconocen a los antígenos extraños, se activan y producen unas sustancias: las interleuquinas (IL) que alertarán a otros linfocitos y leucocitos y macrófagos e incluso al mismo sistema nervioso autónomo. Por ejemplo, la IL-1 producida por las células que presentan al antígeno al linfocito T, “avisa” al centro hipotalámico de control de temperatura de que hay una infección, aumentándose la temperatura corporal. Otras interleuquinas tienen efectos que amplifican la respuesta inmune hasta el punto necesario para eliminar lo que no es del propio organismo.

Teóricamente, puede haber un déficit del sistema inmune a cualquier nivel de su funcionamiento:

1.- En las moléculas que presentan antígeno (o moléculas de histocompatibilidad).

2.- En las moléculas que reconocen el antígeno en la superficie de los linfocitos B (inmunoglobulinas), o en la superficie de los linfocitos T (receptor específico de las células T).

3.- En las moléculas accesorias que mantienen a las células B y a las presentadoras en contacto con las células T, como es el caso de la deficiencia del déficit del receptor de CD40, que provoca una inmunodeficiencia con un aumento de IgM y un descenso de otras inmunoglobulinas.

4.- En los mecanismos intracelulares de activación de linfocitos B y T, aún poco conocidos, pero en los que intervienen varias tirosin-kinasas. En este grupo se puede incluir la inmunodeficiencia por la existencia de una molécula alterada de adenosín deaminasa (ADA), lo que produce acumulación de metabolitos muy tóxicos para los linfocitos. En esta enfermedad es donde se ha ensayado por primera vez con éxito la introducción de genes normales de ADA en los individuos deficientes, procedimiento que cura la inmunodeficiencia.

5.- En las moléculas de interleuquinas y sus receptores de la superficie celular.

También existen anomalías en el desarrollo de los órganos donde van a madurar los linfocitos T, cuyo defecto genético no está aclarado, como es el síndrome de Di George, donde hay graves trastornos del desarrollo del timo.

Además pueden existir deficiencias congénitas en la función de macrófagos y otros leucocitos, así como el sistema de complemento. Este último consiste en un conjunto de proteínas, que activadas en cascada bien por las inmunoglobulinas o por microbios van a llevar a la destrucción de los gérmenes.

La disposición de nuevas tecnologías de identificación y amplificación de genes ha revolucionado el entendimiento e identificación de las inmunodeficiencias heredadas. Hace unos pocos años, a muchos niños inmunodeficientes se les diagnosticaba de "inmunodeficiencia severa combinada" (ISC), definiendo así su grave sintomatología y su daño inmunológico tanto de la línea de linfocitos T como de B. Hoy día, aún se clasifica a enfermos dentro de este cajón de sastre sintomatológico; sin embargo, muchas ISC hoy ya han sido definidas por su defecto genético y molecular. Así, se han visto niños deficientes del receptor del linfocito ( $CD3 \gamma$  o  $\epsilon$ ) y se han identificado sus defectos genéticos; también se ha visto como los genes de las cadenas gamma de los receptores de IL-2, comunes a los receptores de IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15, son anómalos en la llamada inmunodeficiencia severa combinada ligada al cromosoma X. Una clasificación sencilla, siguiendo la fisiología patológica del sistema inmune se ha propuesto en la Tabla I.

Hay varias lecciones importantes en el descubrimiento de los genes anómalos de las inmunodeficiencias:

a.- la posibilidad de introducir genes normales en los individuos afectados, mediante las terapias génicas adecuadas, como ya es realidad en el déficit de adenosín deaminasa.

b.- la demostración de la redundancia del sistema inmunológico en casos, como en las deficiencias de CD3  $\gamma$  ó  $\epsilon$ , donde algunos individuos afectados van, con dificultades, sobreviviendo, cuando la mayoría de sus linfocitos T no son capaces de reconocer antígenos, al no tener el receptor en su superficie. Hay mecanismos diversos y complementarios de ataque, por ejemplo, contra un determinado virus al que pueden intentar neutralizar conjuntamente los linfocitos T, las células NK, las inmunoglobulinas de los linfocitos B y el sistema de complemento.

c.- Finalmente, algunos inmunodeficientes congénitos (como, la deficiencia de CD3 $\gamma$ ) presentan fenómenos de autoinmunidad, lo que les convierte en modelos espontáneos de mucho valor para comprender la inexplicada y frecuente relación entre autoinmunidad e inmunodeficiencia.

**INMUNODEFICIENCIAS DE ORIGEN GENÉTICO<sup>(1)</sup>**

<b>DEFECTO</b>	<b>ANOMALÍA MOLECULAR</b>	<b>Chr<sup>(2)</sup></b>	<b>SINTOMATOLOGÍA</b>
Linfocito llamado "pelado"	Transactivadores de zona	16	Inmunodeficiencia
(no hay moléculas HLA de clase II)	promotora de genes HLA	19	severa combinada
Mala adhesión entre linfocitos T y células presentadoras; paso de leucocitos a tejidos deficientes	CD18	21	Deficiencia de adhesión leucocitaria
Mal transporte de antígenos a las moléculas presentadoras (HLA)	Molécula transportadora (TAP) anómala	6	Inmunodeficiencia severa combinada
Mala diferenciación de linfocitos B-Hipogammaglobulinemia de Bruton	Mutaciones en la tirosin kinasa Btk	X	Deficiencia de inmunoglobulinas
Mala recombinación de las regiones V-D y J de las inmunoglobulinas y del receptor clonotípico T	Metabolismo de recombinasas alterado; varias proteínas anormales	2	Inmunodeficiencia severa combinada
Mala adhesión entre linfocitos T y células B	Ligando de CD40	X	Hiper IgM; Inmunodeficiencia
Defecto del receptor de los linfocitos T	CD3 $\gamma$	11	Inmunodeficiencia severa combinada
Defecto del receptor de los linfocitos T	CD3 $\epsilon$	11	Inmunodeficiencia severa combinada
Defecto de una tirosin kinasa, acoplada al receptor del linfocito T	Zap70	2	Inmunodeficiencia severa combinada
Defecto de la cadena $\gamma$ del receptor de la IL-2 y de otros receptores de IL	Receptores de IL-2, IL-7, IL-9 e IL-15	X	Inmunodeficiencia severa combinada
Defecto de IL-2 suficiente proteína IL-2	No se produce	?	Inmunodeficiencia severa combinada
Defecto de NF-AT	Falta un factor (NF-AT) de transcripción necesario para muchas moléculas inmunológicas	?	Inmunodeficiencia
Toxicidad en los linfocitos por acumulación de metabolitos	Adenosín deaminasa	20	Inmunodeficiencia severa combinada
Inmunodeficiencia de Wiskot-Aldrich	Purin nucleótido transferasa	14	Inmunodeficiencia severa combinada
	Alteración de CD43 y otras proteínas polisacaridadas	X	Inmunodeficiencia severa combinada. Déficit de plaquetas
Deficiencia de FAS; deficiencia de apoptosis?	Mutaciones en FAS	10	Inmunodeficiencia severa combinada. Autoinmunidad

(1) Se conoce la proteína y/o el gen anómalo. (2) Chr: localización cromosómica del gen defectuoso