

**Jornadas Nacionales conjuntas de Alergia e  
Inmunología en Pediatría  
Ciudad de Buenos Aires  
13 al 15 de Mayo de 2010**

**Mesa Redonda**    **Viernes 14 de mayo - 9 a 10.30**

**Nuevas Inmunodeficiencias con compromiso de  
la inmunidad innata**

**Exploración de la vía de la respuesta innata**

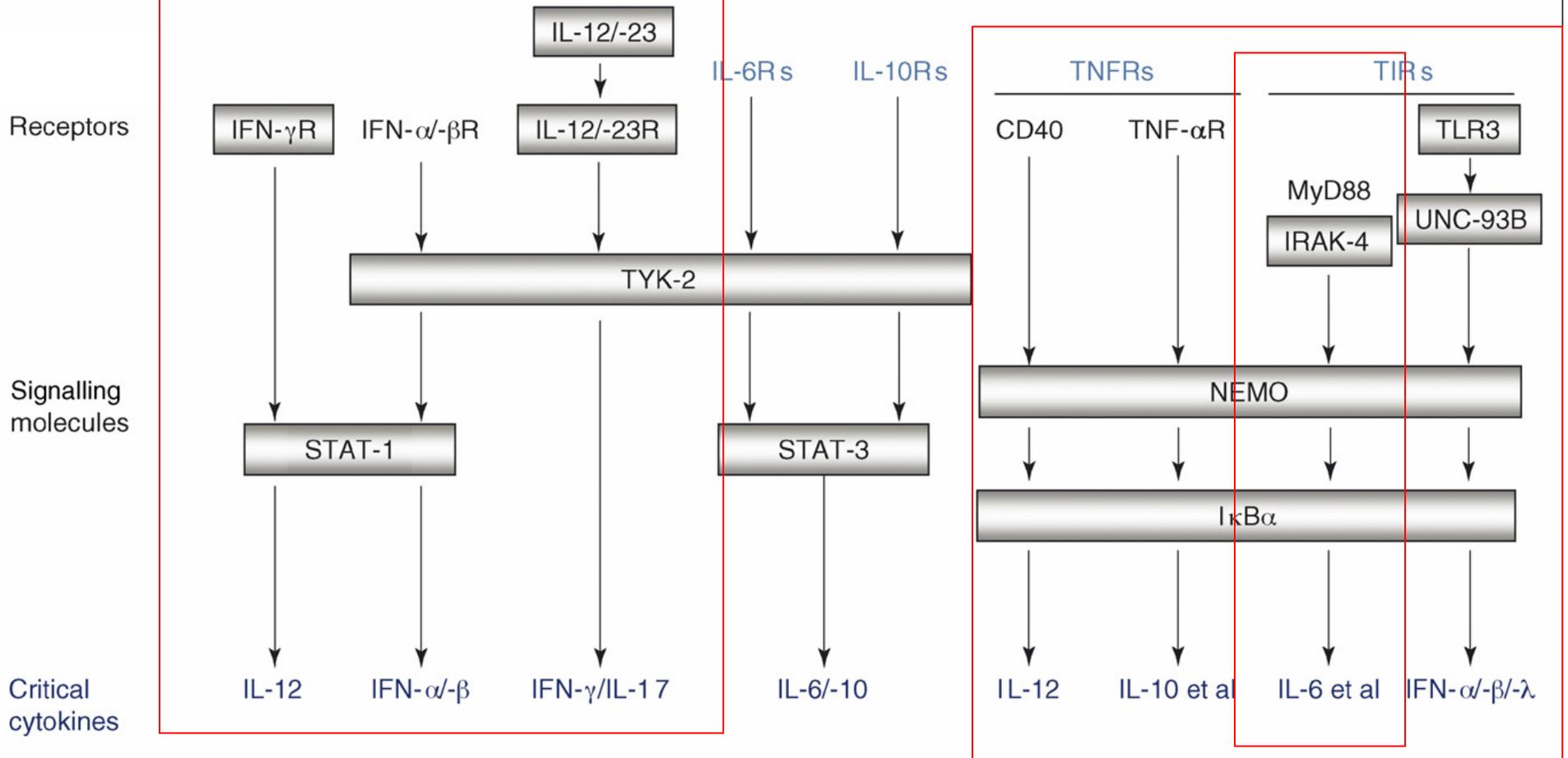
Maria Isabel Gaillard

Bioquímica Area Celular

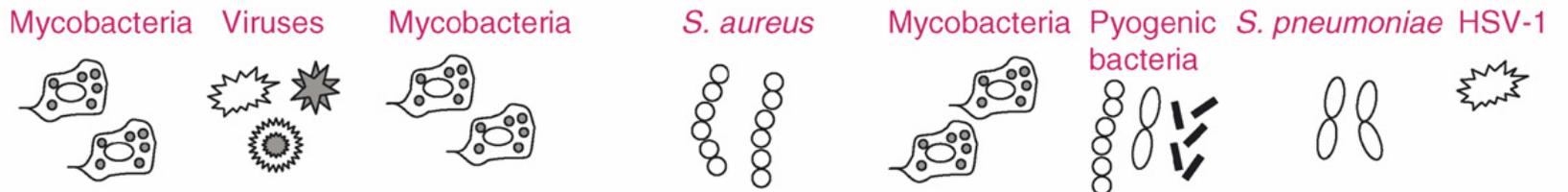
Grupo de trabajo Inmunología

Hospital de Niños R. Gutierrez

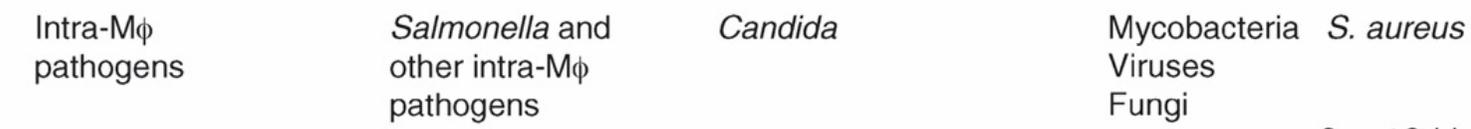




Principal pathogens



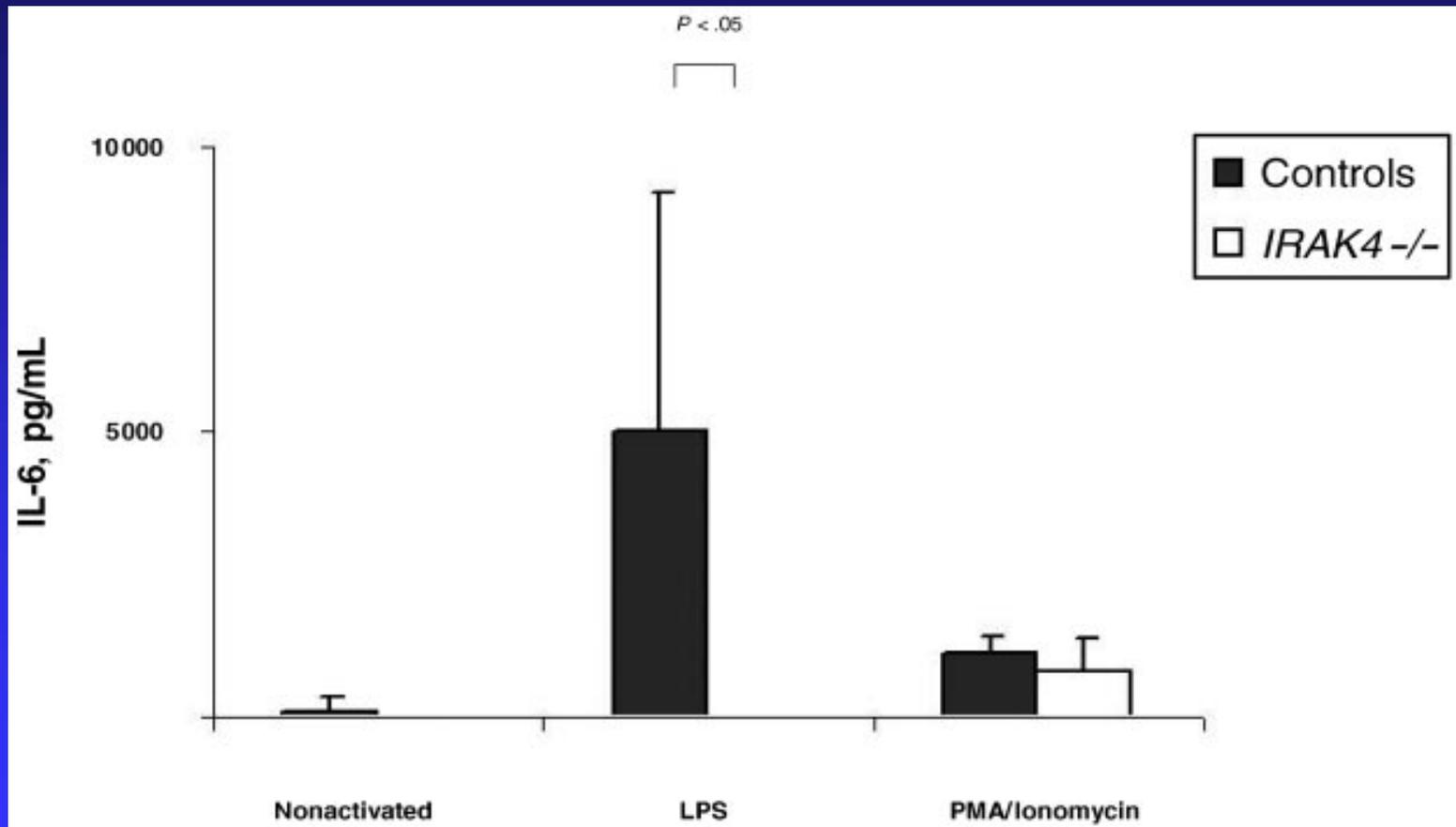
Other pathogens



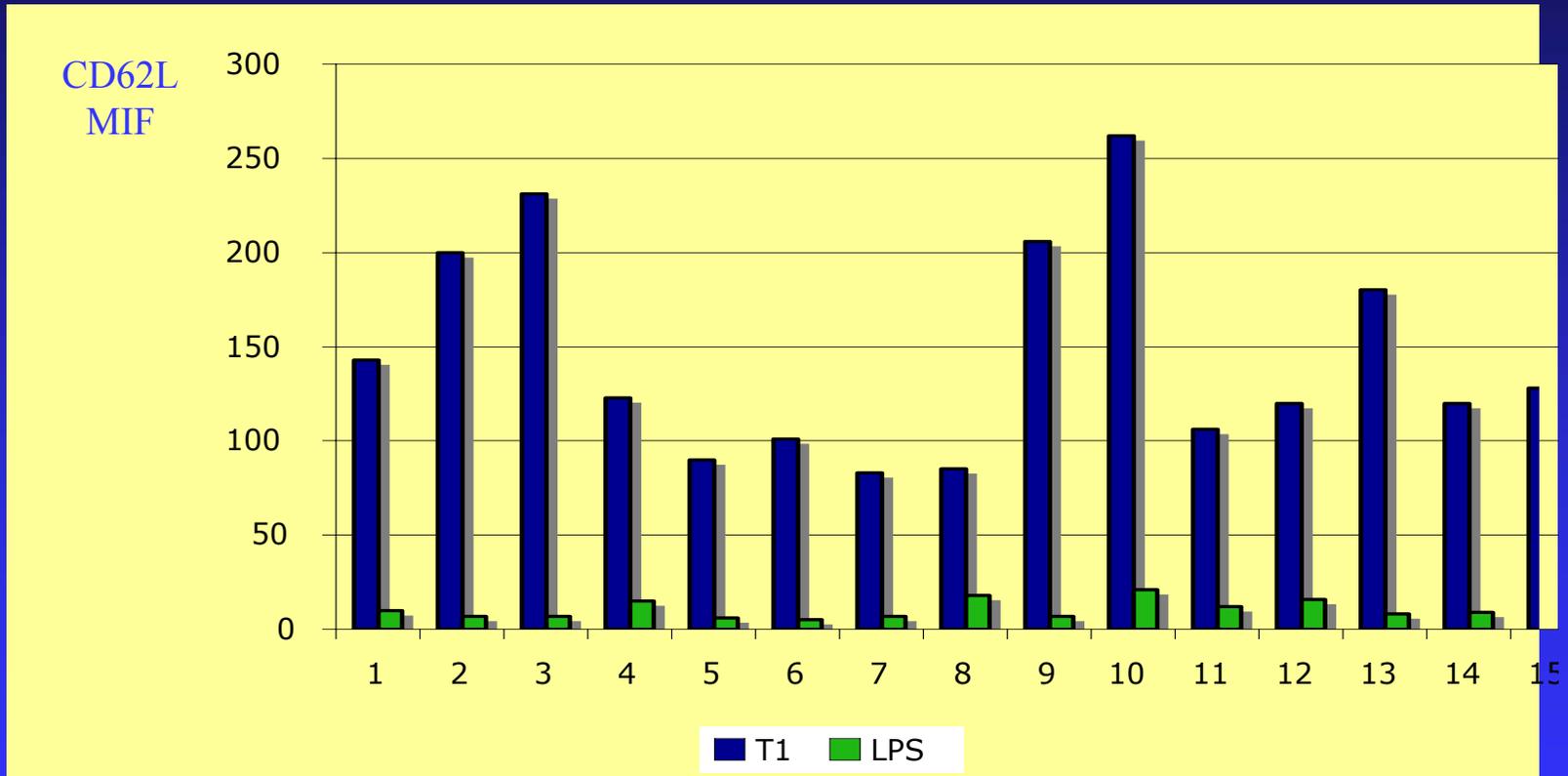
# Deficiencia IRAK 4

- ↑ Susceptibilidad a infecciones piógenas
  - > Gram positivos
    - Streptococo pneumoniae* 100%
    - S. aureus*
  - Gram negativos : *P. aureginosa*, *N. meningitidis*, *Shigella* ,  
*Serratia* , etc.
- ↓ Respuesta inflamatoria ante infecciones: ↓ eritro, PCR, leucocitos.
- > Mejora clínica con aumento de la edad  
Madurez inmunidad adaptativa: Ac antipolisacáridos  
Algunos pacientes con mala respuesta a antígenos polisacáridos.

# Producción de IL6 en sangre entera estimulada con LPS y I/PMA en pacientes con deficiencia de IRAK4 vs controles normales



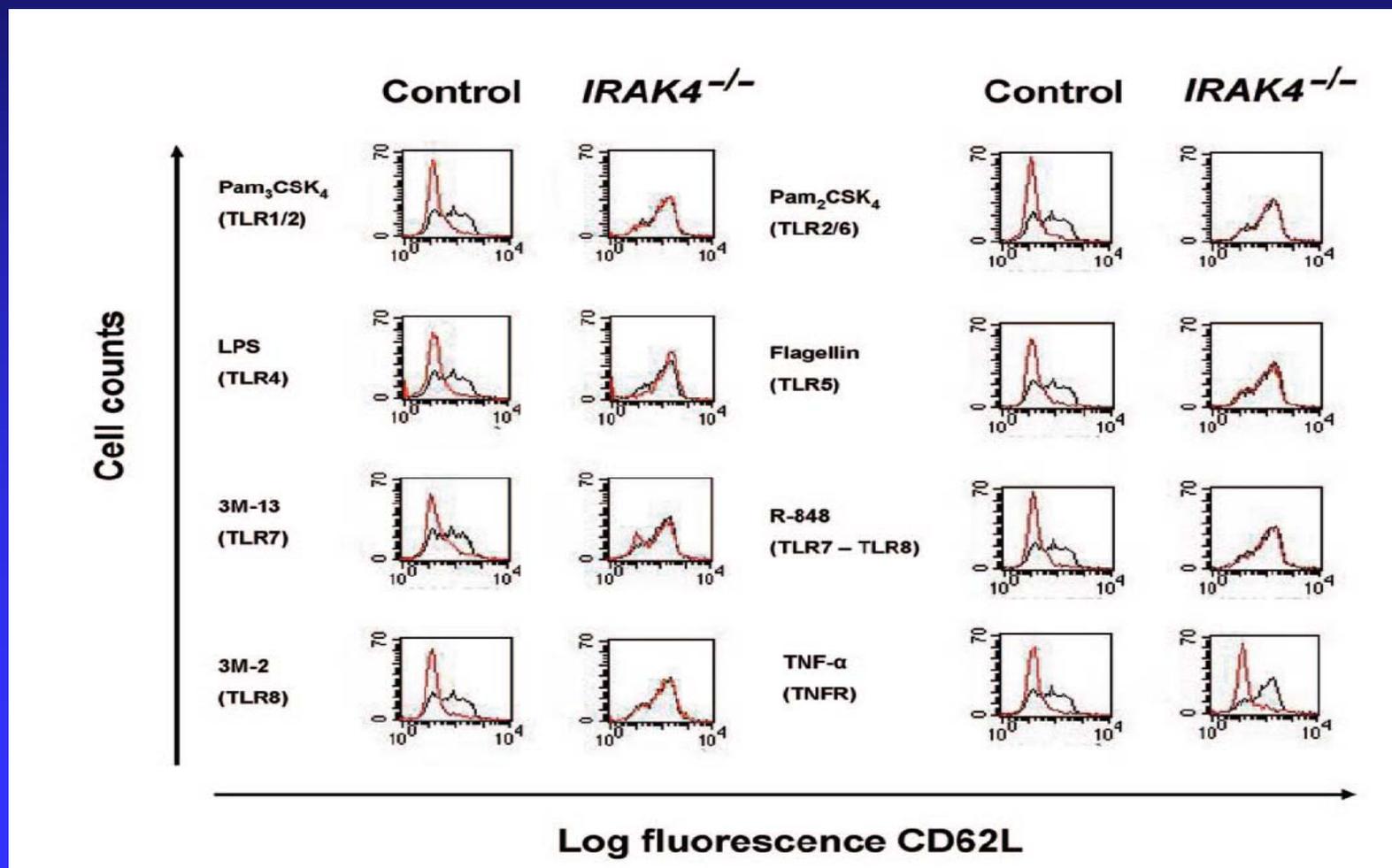
# Expresión de CD62L en PMN no estimulados y estimulados con LPS



A Fast Procedure for the Detection of Defects in  
Toll-like Receptor Signaling  
Horst von Bernuth et al 2006

# A Fast Procedure for the Detection of Defects in Toll-like Receptor Signaling

Horst von Bernuth, MDa, Cheng-Lung Ku, MSca, Carlos Rodriguez-Gallego, MDb, Shenyang Zhang, MDa, Ben-Zion Garty, MDc, La'szlo' Maro' di, MD, PhDd, Helen Chapel, MDe, Maya Chrabieha, Richard L. Miller, PhDf, Capucine

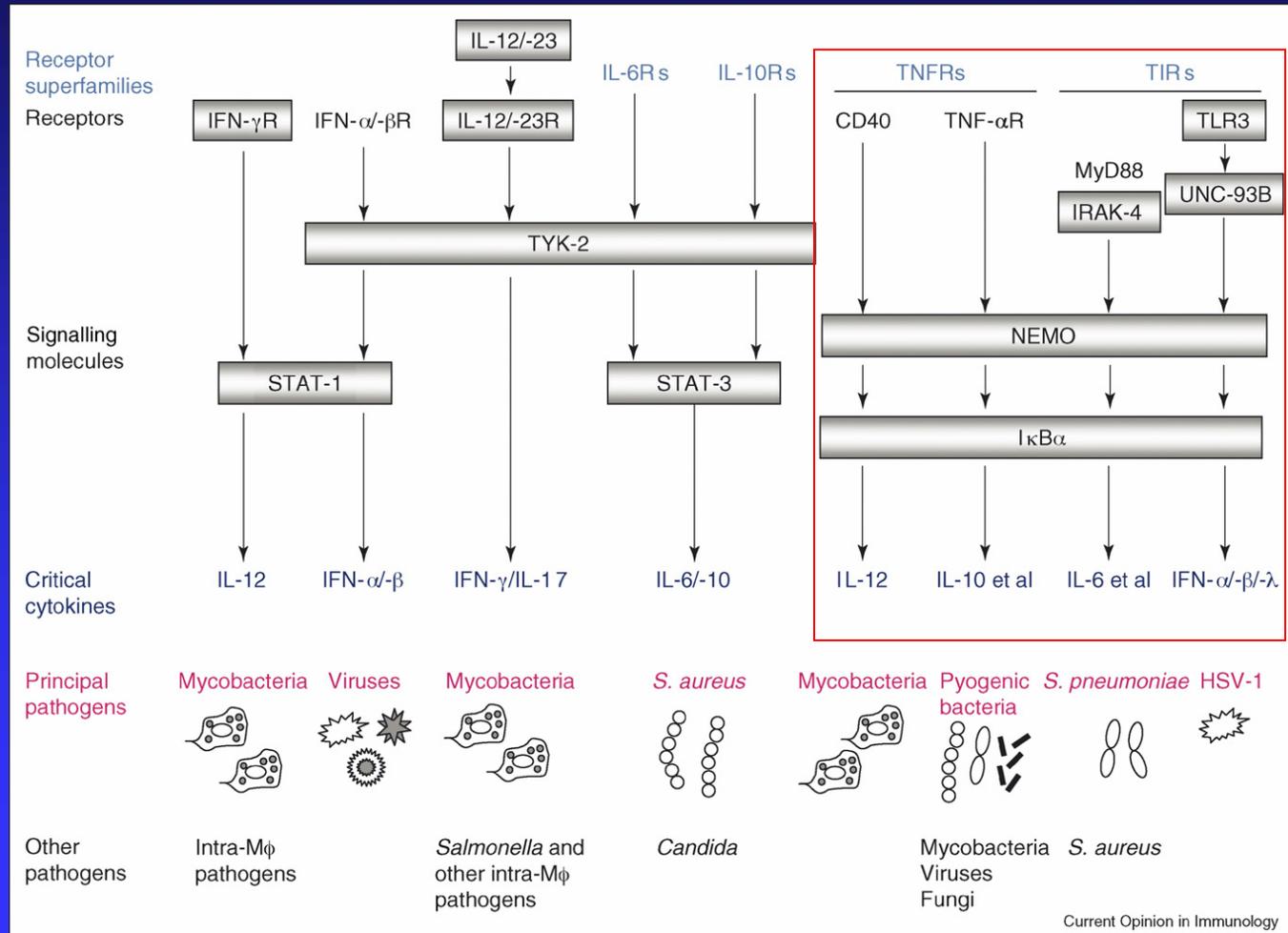


# Deficiencia NEMO

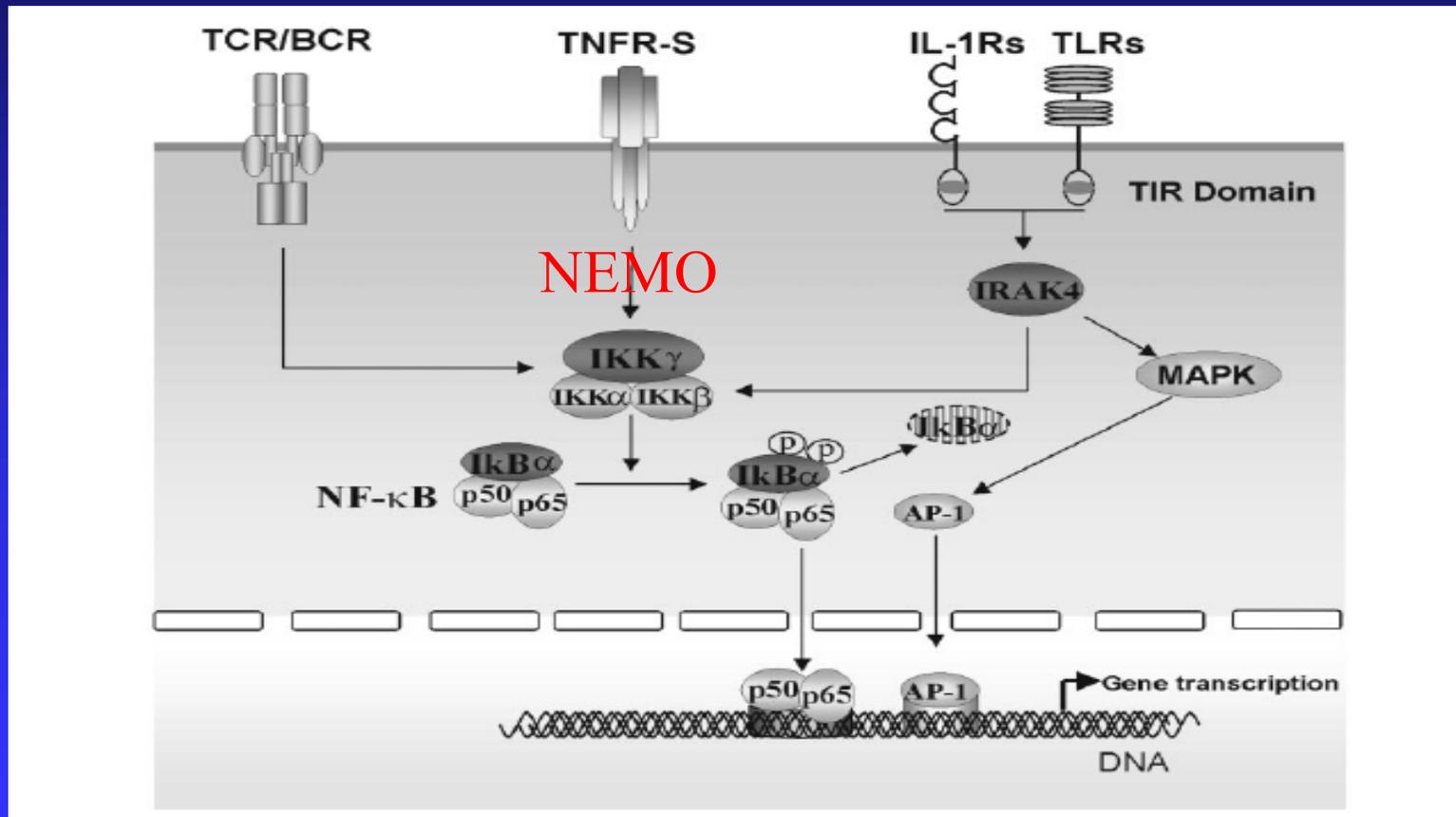
## Laboratorio

- ↓ Parámetros de inflamación : leucocitos , PCR, eritro.
- Dosaje Ig    59% ↓ IgG  
                  37% ↑ IgA  
                  15% Síndrome HIGM
- 81% ↓ Respuesta funcionalidad anticorpórea antígenos polisacáridos.  
          (↓ **Ac** antineumocócicos, bajas o ausentes isohemaglutininas)
  - > Poblaciones linfocitarias normales
  - > Proliferación linfocitaria a diferentes mitógenos: normal
- Funcionalidad NK 100% ↓ ( n° NK normal)

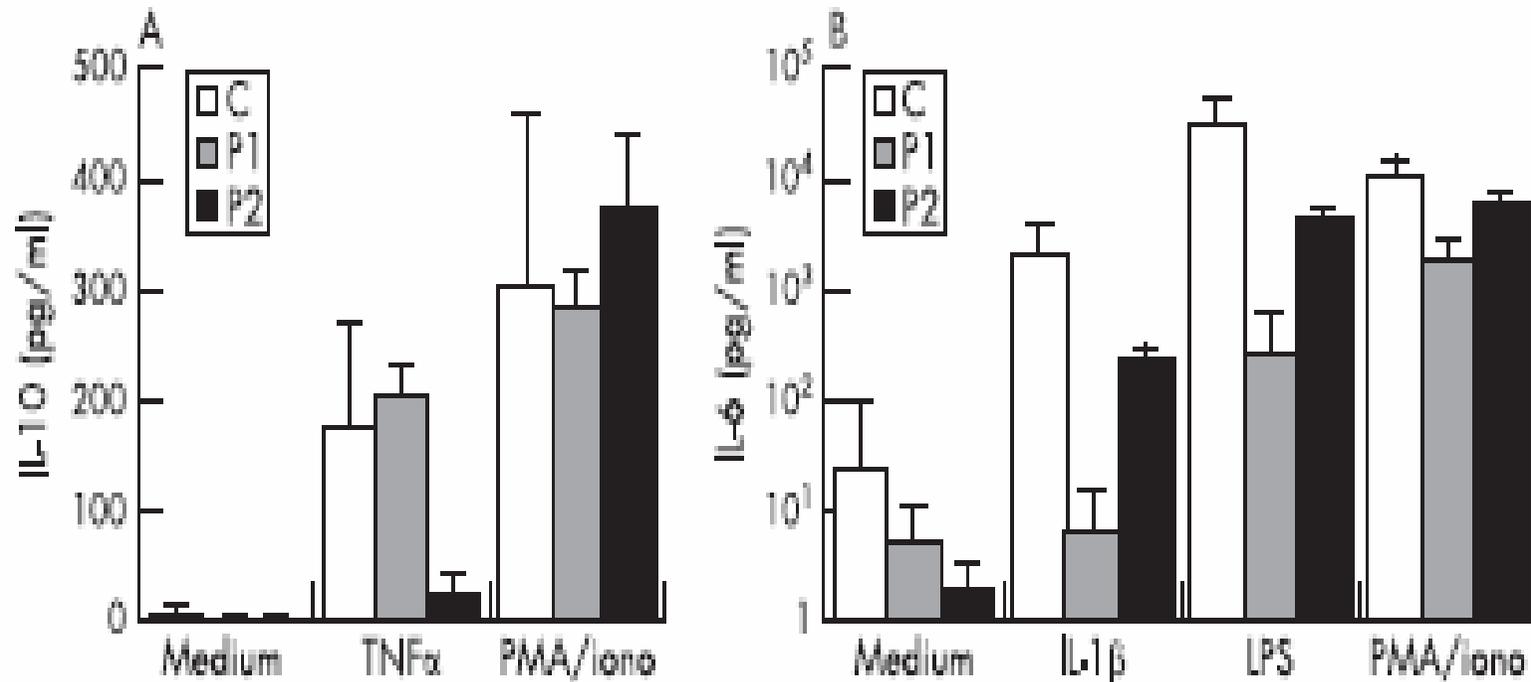
↓ Producción de citoquinas ( IL10, IL6) como respuesta a diferentes estímulos



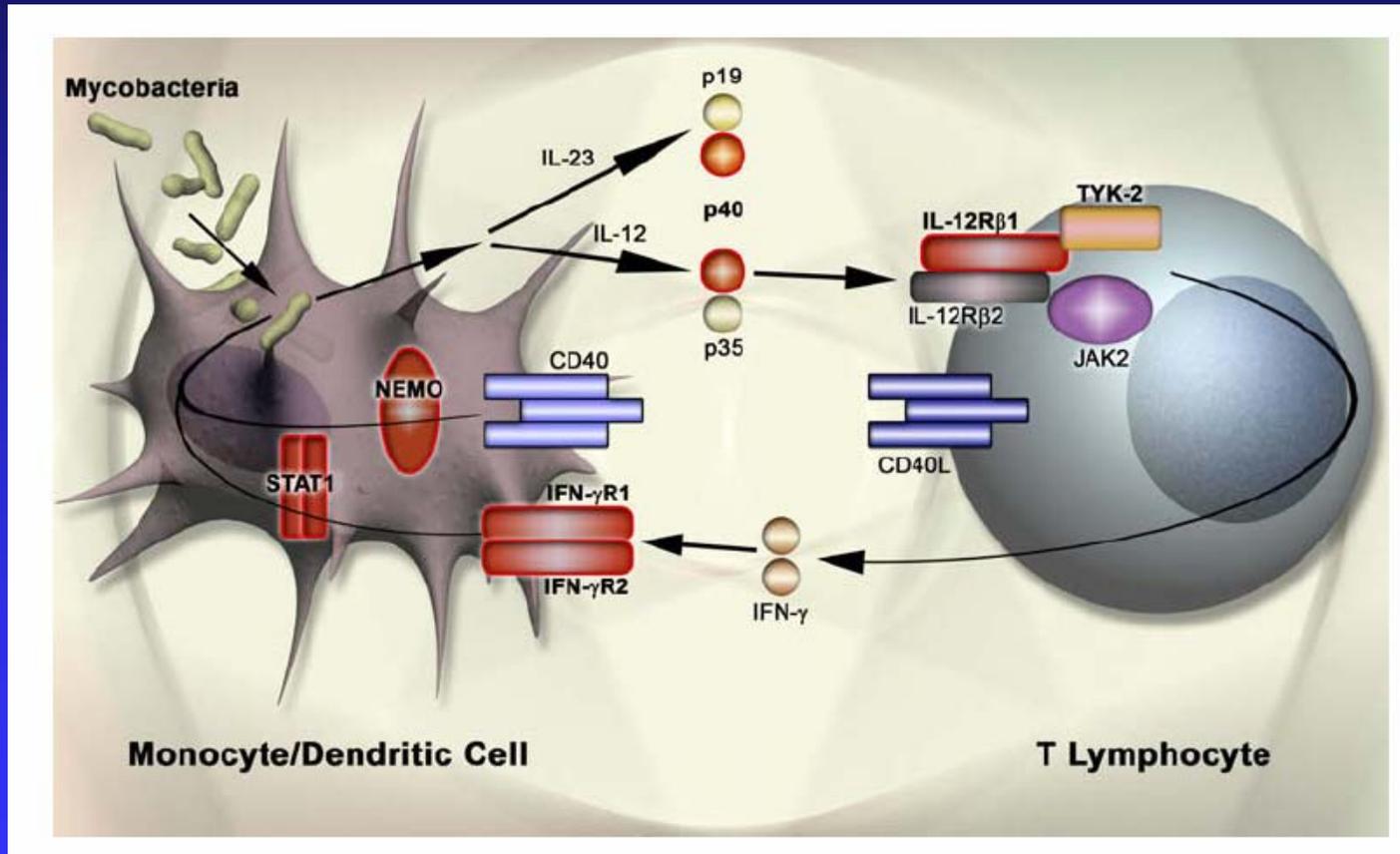
## Producción de citoquinas ( IL10, IL6) como respuesta a diferentes estímulos



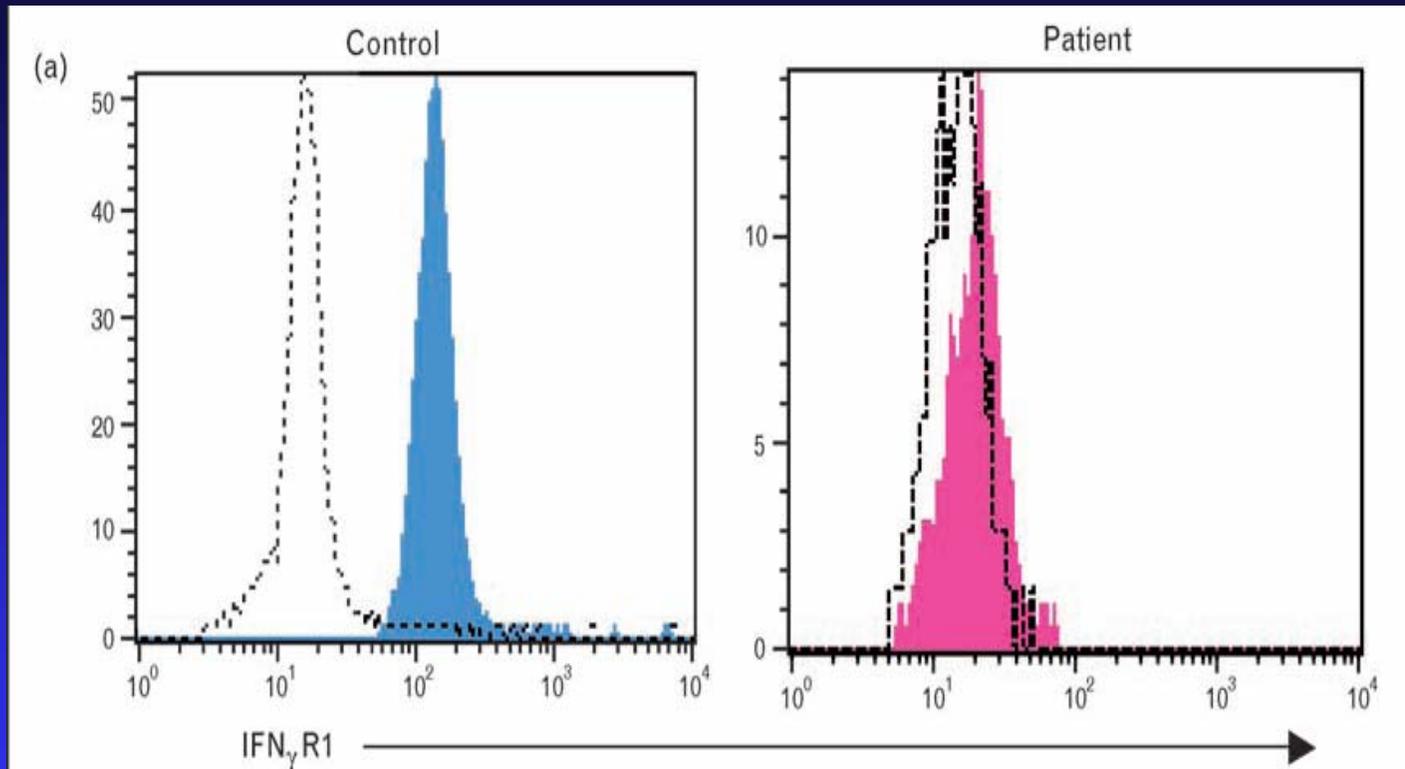
# Estimulación de sangre entera con $TNF\alpha$ , $IL1\beta$ , LPS En pacientes con mutaciones en NEMO vs controles



# SUSCEPTIBILIDAD A INFECCIONES POR MICOBACTERIAS



# Medir expresión de $\text{INF } \gamma \text{ R}$



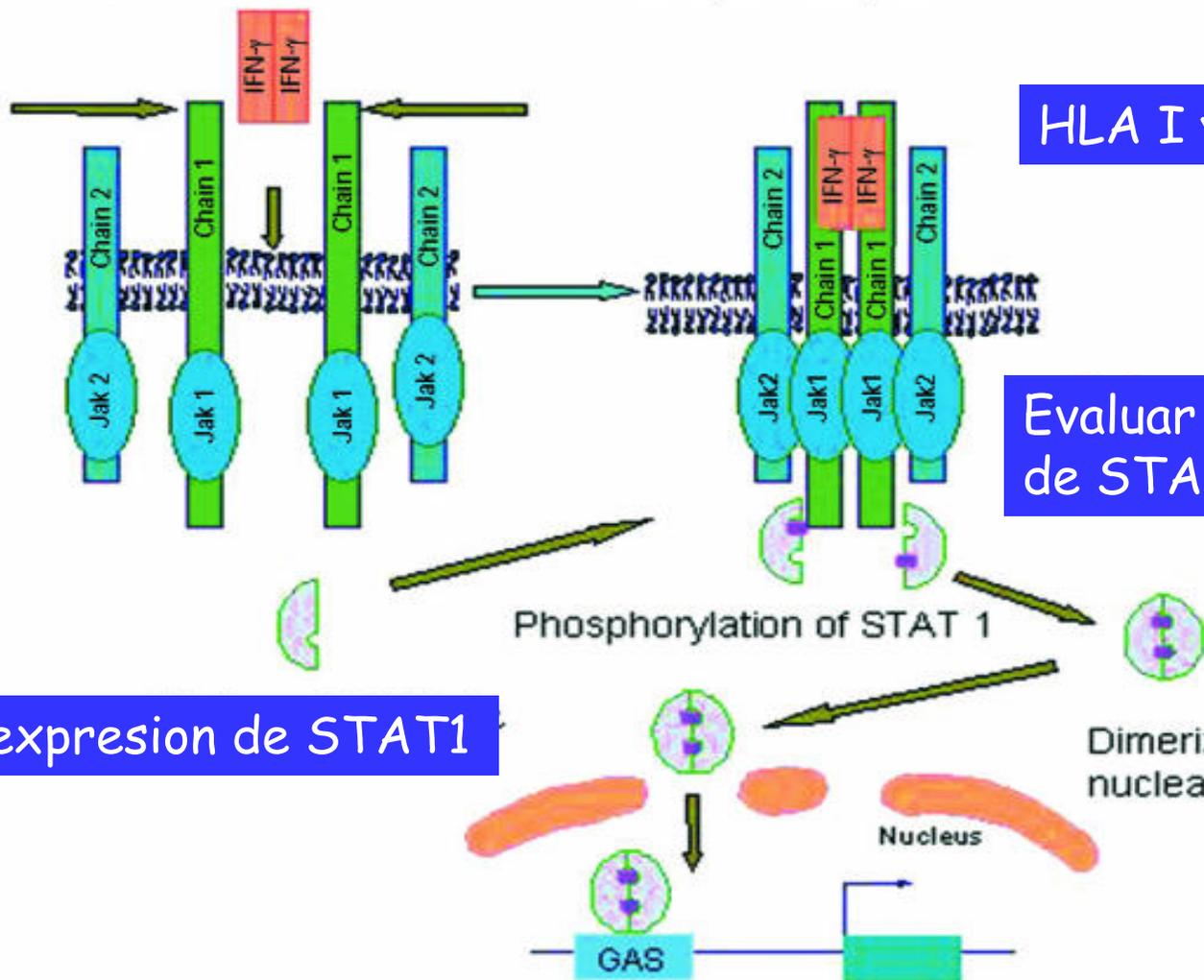
El 50% de las mutaciones en  $\text{R1INF}$  esta asociado a ausencia de expresión por CF. Pacientes con expresión de proteína no funcional

Defectos parciales en formas AR o mutaciones AD asocian una incrementada expresión de receptor en la superficie celular

# EVALUACION DEL EJE $\text{INF}_\gamma$ / IL12

Binding of  $\text{INF}_\gamma$  homodimer to receptor complex

Assembly and activation of receptor complex



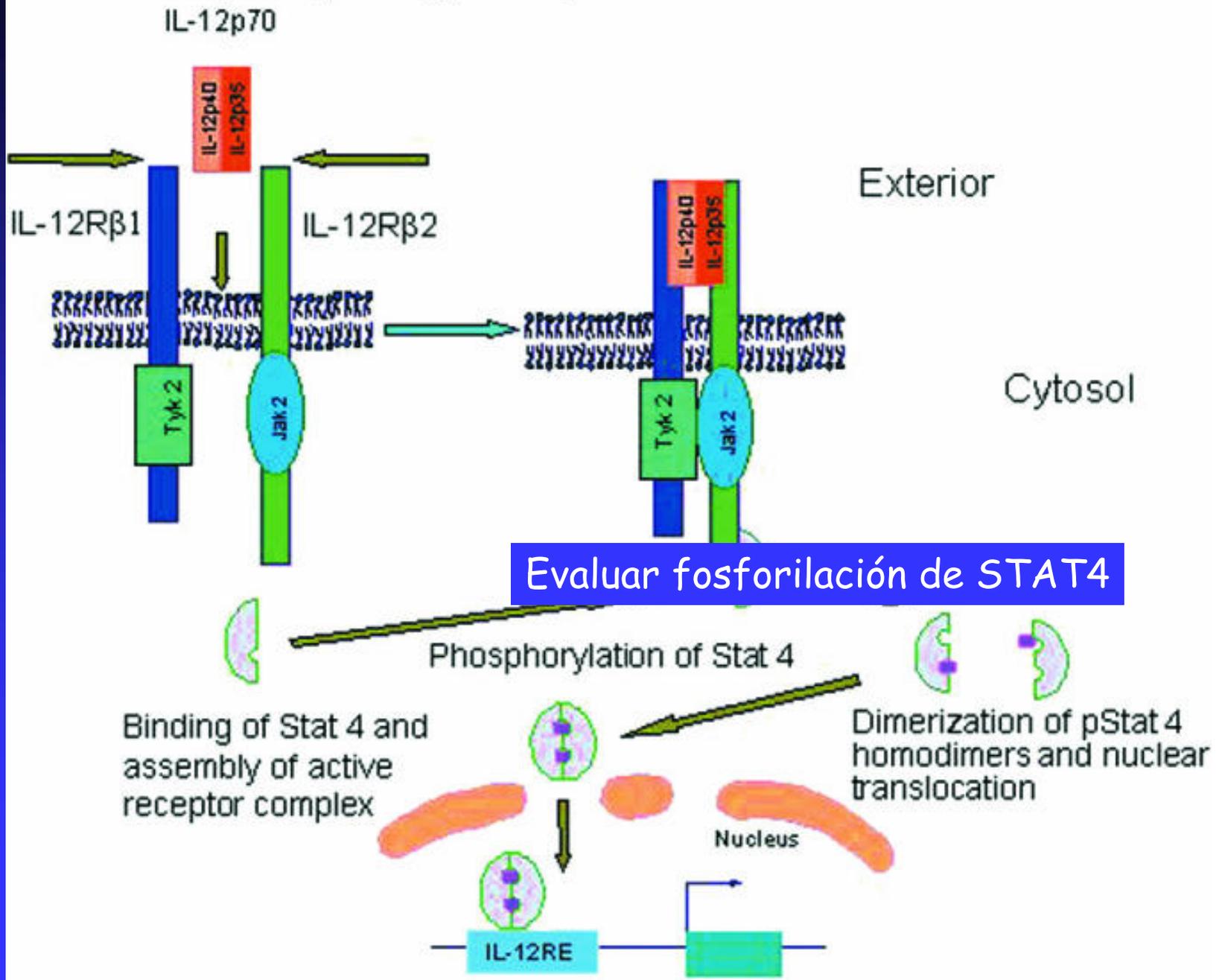
Medir expresion de STAT1

# EVALUACION DEL EJE $\text{INF}_\gamma$ / IL12

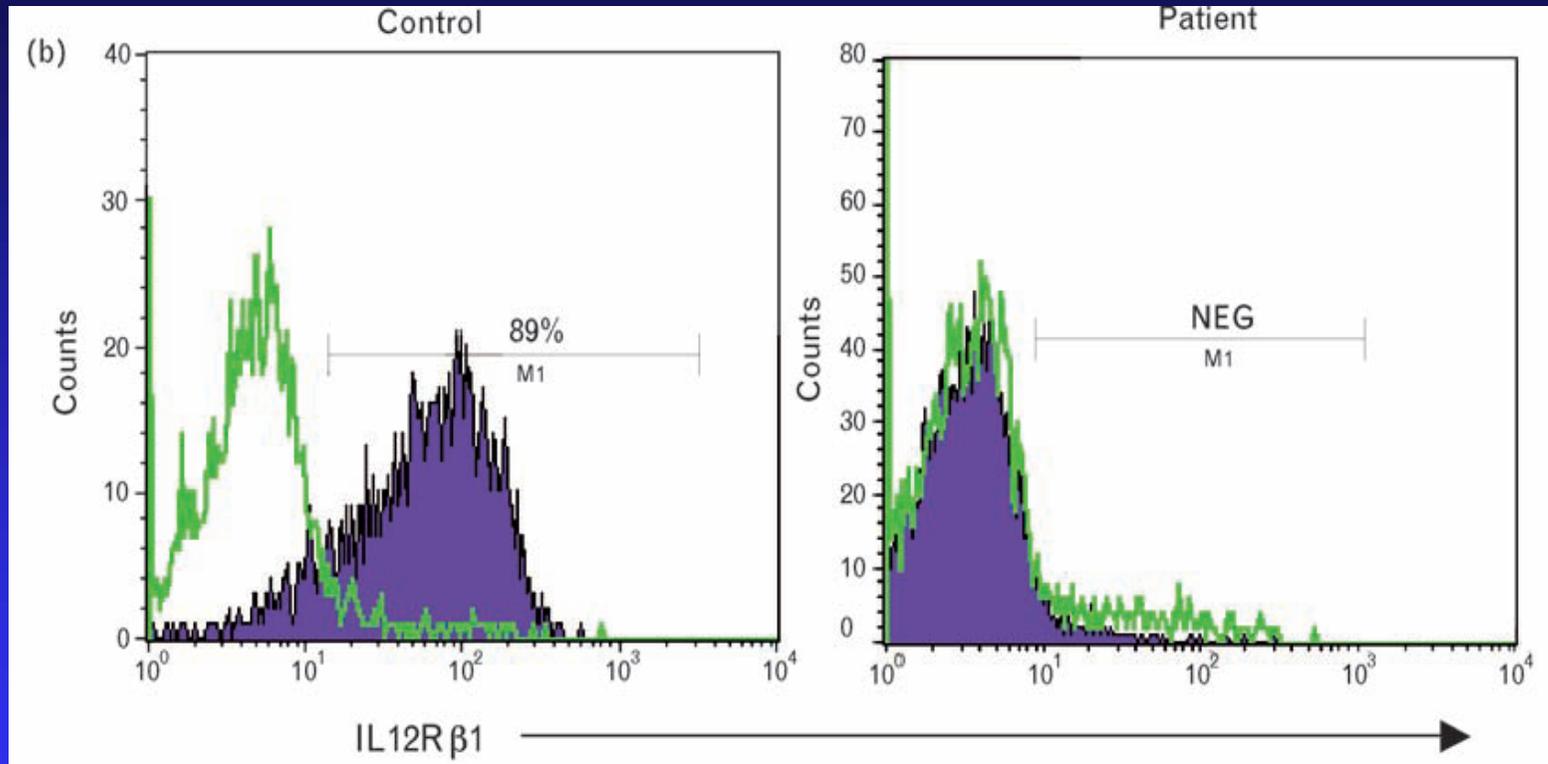
## $\text{INF}_\gamma$ / $\text{INF}_\gamma$ R

- Medir expresion de STAT1
- Evaluar fosforilación de STAT1 (anormal STAT1P esta demostrada en pacientes con defectos de R INF)
- Evaluar HLA I y II ,  $\text{TNF}_\alpha$  inducidas por  $\text{INF}_\gamma$
- Medir expresión de  $\text{INF}_\gamma$ R

# EVALUACION DEL EJE IL12 / R IL12

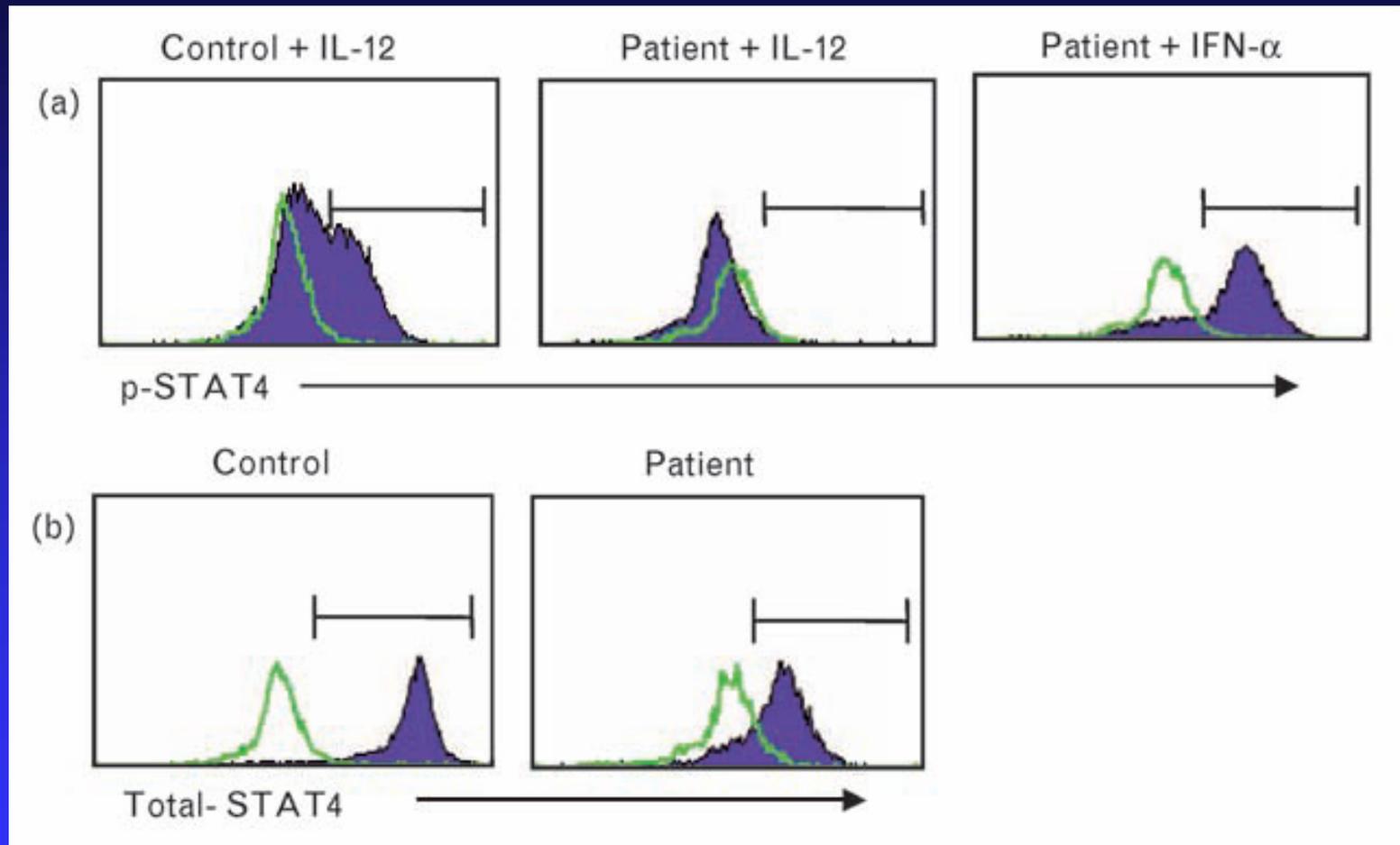


# Medir expresión de R IL12



La mayoría de los pacientes con mutaciones en RIL12B1 presentan ausencia de expresión de proteína por CF

# Evaluar fosforilación de STAT4

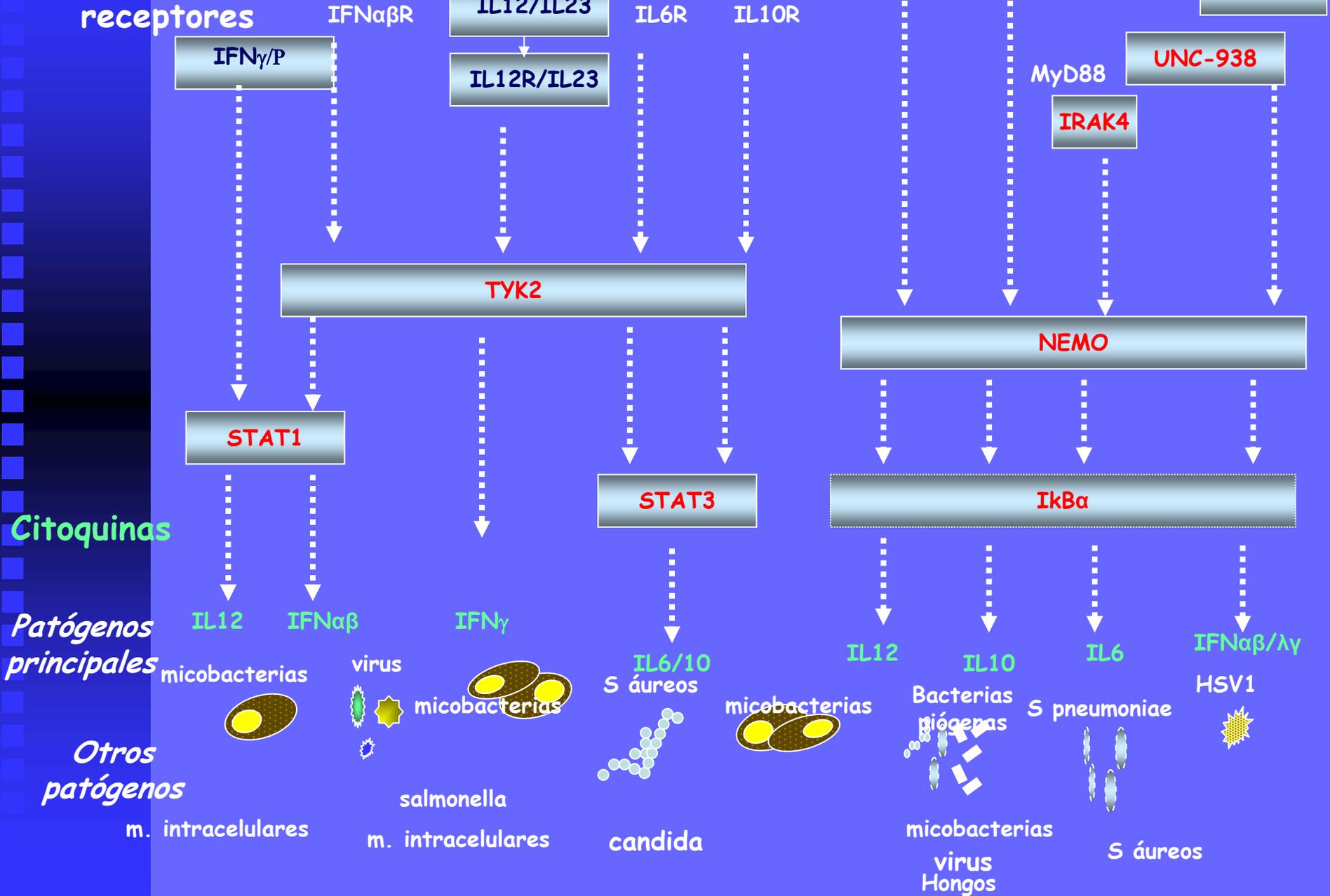


STAT4P esta alterada en pacientes con deficiencia R IL12B1

# EVALUACION DEL EJE IL12 / R IL12

- ❑ Evaluar fosforilación de STAT4
- ❑ Medir expresión de R IL12
- ❑ Medir IL12 en monocitos activados con LPS y LPS/  $\text{INF}\gamma$
- ❑ Activar CMN con IL12r y cuantificar células productoras de  $\text{INF}\gamma$

# Súper familia de receptores





# Grupo de Inmunología

Dra. Liliana Bezrodnik



## Area Clínica

- Dra. Daniela Di Giovanni
- Dra. Andrea Gómez Raccio

## Residencia Médica y Bioquímica

- Dra Gabriela Belardinelli
- Dr. Uriarte Ignacio
- Dra. Gissela Seminario
- Dra Damacia Diaz
- Dra. Dorina Comas
- Dr. Claudio Yungblut
- Dra. Silvia Grabow

## Secretaria

Isabel Domínguez

## Area Laboratorio

- Dra. Patricia Carabajal
- Dra. Alejandra Ginaca
- Dra. María Isabel Gaillard
- Dra. Jessica Sardaños
- Dra. Veronica Natoli
- Dra. Daniela Carelli

## Técnicos de laboratorio

Carolina Palacios

Patricia Palenque

Ana Luz garcia

Fernanda Hail

**MUCHAS GRACIAS**