



1. DATOS BÁSICOS DEL TFG:

Título: Caracterización de las subpoblaciones linfocitarias CD4+ en pacientes con déficit de anticuerpos: Agammaglobulinemia de Bruton e Inmunodeficiencia Común variable

Descripción general (resumen y metodología):

El objetivo de este trabajo es la caracterización de las distintas subpoblaciones linfocitarias de CD4+: TH1, TH2, TH17 y Treg en sangre de pacientes con Agammaglobulinemia de Bruton (n=5) y de inmunodeficiencia Común Variable (N=26).

En el primer caso la falta de producción de anticuerpos, se debe a una mutación en el gen que codifica para la tirosín quinasa Btk que impide el desarrollo de los linfocitos B y por tanto de las células plasmáticas productoras de anticuerpos.

En el segundo caso que es mucho más frecuente existe una mayoría de pacientes que aunque mantienen un número variable de linfocitos B, la producción de anticuerpos está muy disminuida. A nivel genético sólo un porcentaje que oscila entre el 15 y el 20% presenta mutaciones en la línea germinal por tanto en estos casos se podría tratar de un problema de inmunodisregulación. Por ello es de gran interés analizar las subpoblaciones de linfocitos T CD4+ que controlan la respuesta de la inmunidad adquirida.

Metodología:

Determinación de las subpoblaciones linfocitarias mediante citometría de flujo

Analizar las subpoblaciones T helper mediante citometría de flujo paramétrica. Para ello utilizaremos las diferencias en la expresión en superficie de receptores de quimiocinas, según el siguiente patrón:

Populations of blood CD3+ CD4+ CD45hi T-cells	CD183	CD185	CD194	CD196	CCR10
CD4+ naïve T cells (Th0)	-	-	-	-	-
CD4+ Th1 cells	+	-	-	-	-
CD4+ Th2 cells	-	-	+	-	-
CD4+ Th17 cells	-	-	+	+	-
CD4+ Th1/Th17 cells	+	-	-	+	-
CD4+ Th22 cells	-	-	+	+	+
CD4+ TFH cells	-/+	+	-/+	-/+	-

Utilizaremos el citómetro de flujo BD FACSLyrics, el software Infinicy 2.0 y los siguientes monoclonales:

Mab-conjugates	Clone
CD3-BV421	SK7
CD4-APC-H7	CD4-APC-H7
CD8-FITC	SK1
CCR10-PerCP-Cy5.5	1B5
CXCR3 (CD183)-PE	1C6/CXCR3

CXCR5 (CD185)-BB515	RF8B2
CD194 (CCR4)-PE-Cy7	1G1
CD196 (CCR6)-APC	11A9
TIGIT-BV510	741182
PD1 (CD279) PerCP-Cy5.5	EH12.1
CD39-PE	TU66
HLADR-V500	G46-6
CD25-PE-Cy7	2A3
CD127-AF647	HIL-7R-M21
CD38-APC-H7	HB7

Además, realizaremos un análisis del estado de activación y agotamiento según la expresión de marcadores de activación (CD38, HLA-DR) y marcadores de agotamiento (PD-1, TIGIT).

Con esto buscamos realizar un análisis del estado de la inmunidad celular en pacientes con inmunodeficiencia común variable. Además, analizaremos las diferencias en la inmunidad entre los diferentes grupos de pacientes con inmunodeficiencia común variable según la CVID EUROClass classification.

Tipología: Trabajos experimentales, de toma de datos de campo o de laboratorio.

Objetivos planteados:

Bibliografía básica:

- 1: Gupta S, Demirdag Y, Gupta AA. Members of the Regulatory Lymphocyte Club in Common Variable Immunodeficiency. *Front Immunol.* 2022 20;13:864307. doi: 10.3389/fimmu.2022.864307. PMID: 35669770; PMCID: PMC9164302.
- 2: Kennedy-Batalla R, Acevedo D, Luo Y, Esteve-Solé A, Vlagea A, Correa-Rocha R, Seoane-Reula ME, Alsina L. Treg in inborn errors of immunity: gaps, knowns and future perspectives. *Front Immunol.* 2024 Jan 8;14:1278759. doi:10.3389/fimmu.2023.1278759. PMID: 38259469; PMCID: PMC10800401.
- 3: Ho HE, Cunningham-Rundles C. Seeking Relevant Biomarkers in Common Variable Immunodeficiency. *Front Immunol.* 2022 Mar 11;13:857050. doi: 10.3389/fimmu.2022.857050. PMID: 35359997; PMCID: PMC8962738.
- 4: Cunningham-Rundles C, Casanova JL, Boisson B. Genetics and clinical phenotypes in common variable immunodeficiency. *Front Genet.* 2024 Jan 11;14:1272912. doi: 10.3389/fgene.2023.1272912. PMID: 38274105; PMCID.
- 5: Shelyakin PV, Lupyr KR, Egorov ES, Kofiadi IA, Staroverov DB, Kasatskaya SA, Kriukova VV, Shagina IA, Merzlyak EM, Nakonechnaya TO, Latysheva EA, Manto IA, Khaitov MR, Lukyanov SA, Chudakov DM, Britanova OV. Naïve Regulatory T Cell Subset Is Altered in X-Linked Agammaglobulinemia. *Front Immunol.* 2021 Aug 19;12:697307. doi: 10.3389/fimmu.2021.697307. PMID: 34489944; PMCID: PMC8417104.
- 6: Chawla S, Jindal AK, Arora K, Tyagi R, Dhaliwal M, Rawat A. T Cell Abnormalities in X-Linked Agammaglobulinaemia: an Updated Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2023 Aug;65(1):31-42. doi: 10.1007/s12016-022-08949-7. Epub 2022 Jun 16. PMID: 35708830; PMCID: PMC9201264.

Recomendaciones y orientaciones para el estudiante:

Plazas: 1

2. DATOS DEL TUTOR/A:

Nombre y apellidos: MIGUEL ÁNGEL LÓPEZ NEVOT

Ámbito de conocimiento/Departamento: INMUNOLOGÍA

Correo electrónico: manevot@ugr.es

3. COTUTOR/A DE LA UGR (en su caso):

Nombre y apellidos: Juan Francisco Gutiérrez Bautista

Ámbito de conocimiento/Departamento: BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR III

Correo electrónico: juanfry@ugr.es

4. COTUTOR/A EXTERNO/A (en su caso):

Nombre y apellidos:

Correo electrónico:

Nombre de la empresa o institución:

Dirección postal:

Puesto del tutor en la empresa o institución:

Centro de convenio Externo:

5. DATOS DEL ESTUDIANTE:

Nombre y apellidos:

Correo electrónico: