Científicos del CNIC descubren un mecanismo por el que se controla la introducción de mutaciones en el ADN durante uno de los procesos fundamentales de la respuesta inmune

05/06/2012

The Journal of Experimental Medicine - 5 de junio de 2012

Una investigación realizada por el grupo de Biología de Linfocitos B del CNIC ha descubierto un mecanismo por el que se regula la introducción de mutaciones en el ADN durante el proceso de diversificación de los anticuerpos. El trabajo se ha publicado en The Journal of Experimental Medicine.

La diversificación secundaria de los anticuerpos es un proceso fundamental para una correcta respuesta inmune y se compone de dos procesos llamados hipermutación somática y recombinación de cambio de isotipo. Ambas reacciones se inician gracias a la misma enzima, la citidina desaminasa inducida por activación (AID). La actividad de esta enzima tiene como consecuencia la introducción de mutaciones en el ADN. Existen proteínas involucradas en este proceso mutagénico que normalmente forman parte de vías de reparación de ADN. Por ejemplo, la función canónica de la glicosilasa UNG es desencadenar un mecanismo reparador denominado reparación por escisión de base, pero en este contexto está implicado en la generación de mutaciones. Por lo tanto, entender los mecanismos por los que esta actividad reparadora se pervierte dando lugar a la generación de daño en el ADN es fundamental para comprender cómo funciona la respuesta inmune.

La tecnología de secuenciación masiva de nueva generación ha permitido un gran avance en el conocimiento del genoma de muchos organismos así como la caracterización genética de numerosas enfermedades. En este trabajo, el equipo liderado por la Dra. Ramiro ha desarrollado un protocolo basado en esta tecnología que permite analizar las mutaciones inducidas por AID con un detalle nunca alcanzado hasta la fecha. De esta forma, se secuenció un gen en células en las que se había sobreexpresado o inhibido UNG.

Se observó que esta proteína era capaz de iniciar dos tipos de respuesta alternativos al reconocer el daño introducido por AID: por un lado, repara el daño causado por AID, restaurando la secuencia original de ADN, pero también puede iniciar una vía mutagénica que termina con la introducción de una mutación en el ADN. Los investigadores del CNIC descubrieron que la propia secuencia de ADN influye en la decisión de qué vía escoge UNG para resolver el daño. Estos resultados se confirmaron en un gen distinto secuenciado en ratones deficientes para la proteína UNG y en ratones control, por lo que el mecanismo descrito es el mismo independientemente del tipo celular estudiado y del gen analizado.

Estos resultados ayudan a desvelar el mecanismo por el que AID introduce mutaciones en el ADN, y por ello son relevantes para entender tanto la generación de anticuerpos de alta afinidad como la iniciación de procesos cancerígenos, como los que tienen lugar en linfomas B.

- UNG shapes the specificity of AID-induced somatic hypermutation
- Pablo Pérez-Durán, Laura Belver, Virginia G. de Yébenes, Pilar Delgado, David G. Pisano, and Almudena R. Ramiro
- The Journal of Experimental Medicine
- doi:10.1084/jem.20112253

- Información en pdf con figuras

Source URL:https://www.cnic.es/en/noticias/cientificos-cnic-descubren-un-mecanismo-por-que-se-controla-introduccion-mutaciones-adn