Nature Communications: Investigadores del CNIC descubren un mecanismo esencial en la respuesta inmune

05/07/2017

El estudio, que se publica en la revista Nature Communications, contribuye a entender mejor los procesos que regulan la respuesta inmune

Investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC) han descubierto un papel esencial de un regulador transcripcional –CTCF- en la producción de anticuerpos. El estudio, liderado por la Dra. Almudena Ramiro y publicado en la revista Nature Communications, describe como CTCF es absolutamente necesario para que los linfocitos B pueden proteger correctamente a nuestro organismo de las infecciones y los patógenos. En ausencia de este regulador, señalan los investigadores, el sistema inmune no funciona adecuadamente, una información que puede ser importante en la investigación de vacunas.

Los linfocitos B son responsables de generar anticuerpos que nos protegen de las infecciones y los patógenos. Explica la Dra. Ramiro que “un proceso fundamental en la generación de los anticuerpos se produce en los llamados centros germinales, unas estructuras donde los genes de los anticuerpos sufren pequeñas modificaciones que permiten respuestas inmunes más eficientes y especializadas. Como resultado de la reacción de centro germinal –añade- se generan dos tipos de células: células plasmáticas secretoras de anticuerpos, que eliminan la infección, y linfocitos B memoria, que permanecen como un reservorio de células que recuerdan la primera infección y permiten una actuación más rápida y eficiente en caso de infecciones sucesivas. Así, los centros germinales son cruciales para el efecto protector de las vacunas”.

Pero para que se generen estos centros germinales se requiere que los linfocitos B ejecuten un programa transcripcional complejo, que les permite dividirse intensamente, modificar sus genes de anticuerpos y sufrir procesos de selección que inducen la supervivencia o la muerte celular. Por otra parte, señala la investigadora del CNIC, “cuando se ha cumplido este programa, los linfocitos B pueden convertirse en células plasmáticas, que ya no proliferan, sino que tienen como misión secretar grandes cantidades de anticuerpos. Estas dos transiciones están coordinadas por dos represores transcripcionales: Bcl-6, el regulador maestro del centro germinal, y Blimp-1, que regula el programa transcripcional de las células plasmáticas”.

En el estudio que se publica en Nature Communications se ha analizado si este regulador CTCF podía jugar un papel en el programa de diferenciación del centro germinal. Para ello, los investigadores del CNIC han utilizado ratones modificados genéticamente en los que esta proteína se elimina específicamente en los linfocitos B de centro germinal.

Centro germinal

Así, encontraron que en ausencia de CTCF, los ratones son incapaces de desarrollar centros germinales en respuesta a inmunización. En ensayos in vitro y mediante técnicas de secuenciación masiva de ARN, los investigadores han descubierto que los linfocitos B deficientes en CTCF tienen su programa transcripcional profundamente alterado, de manera que muchos de los genes no se expresan como sería esperable en células de centro germinal, sino que, por el contrario, se asemejan al de células plasmáticas. De hecho, encontraron que cuando no hay CTCF el regulador Blimp-1 se expresa prematuramente, las células no proliferan de forma normal y secretan inmunoglobulinas anticipadamente. En conjunto, explica la Dra. Ramiro, “los resultados indican que CTCF es importante para mantener el programa de diferenciación del centro germinal y que impide la diferenciación prematura hacia célula plasmática”.

Los investigadores concluyen que el estudio revela una función esencial de CTCF orquestando los cambios transcripcionales de la diferenciación terminal del linfocito B y contribuye a entender mejor los mecanismos que regulan la respuesta inmune.

Pérez-García, A., Marina-Zárate, E., Álvarez-Prado, Á. F., Ligos, J. M., Galjart, N., & Ramiro, A. R. (2017). CTCF orchestrates the germinal centre transcriptional program and prevents premature plasma cell differentiation. *Nature Communications, 8*, 16067. doi:10.1038/ncomms16067

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/nature-communications-investigadores-cnic-descubren-un-mecanismo-esencial-respuesta-inmune