Journal of Experimental Medicine: Obtienen un atlas completo de genes mutados por una proteína del sistema inmune vinculados con el desarrollo de linfomas

01/02/2018

Los investigadores del CNIC han identificado una colección de casi 300 genes que son mutados por AID, algunos de los cuales están mutados de forma recurrente en tumores/linfomas humanos

Investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC) han identificado la mayor colección, hasta la fecha, de genes mutados por AID, una proteína clave en la respuesta inmune, y han desvelado un nuevo vínculo entre la actividad mutagénica de esta proteína y la generación de linfomas. La información obtenida, que se ha publicado esta semana en Journal of Experimental Medicine, ayudará a mejorar la comprensión de los mecanismos moleculares que rigen la actividad de esta enzima y su potencial contribución al desarrollo de cáncer.

Los investigadores liderados por Almudena Ramiro han construido un atlas de las mutaciones que se acumulan en el ADN de los linfocitos B durante la respuesta inmune. Este daño, señala Ángel Francisco Álvarez Prado, "**se debe a la actividad de la proteína AID, una enzima fundamental para que nuestro organismo genere inmunidad contra distintos patógenos**". De forma

natural, la proteína AID edita el código genético que dirige la síntesis de inmunoglobulinas, moléculas que detectan y marcan los patógenos de forma específica para su posterior eliminación por el sistema inmune. Sin embargo, explica Álvarez Prado, “la actividad de AID tiene como efecto colateral la alteración de otros genes, lo cual puede afectar funciones esenciales de la célula B y culminar en el desarrollo de cáncer”.

Los investigadores han desarrollado un nuevo método basado en secuenciación masiva para la detección de mutaciones en el ADN producidas por esta enzima, un reto vigente en el campo hasta la fecha. Gracias a esta tecnología, apunta Álvarez Prado, han identificado una colección de casi 300 genes que son mutados por AID. Entre ellos, “se han descrito varios genes que se encuentran mutados de forma recurrente en tumores de linfomas humanos”.

El hallazgo, publicado en Journal of Experimental Medicine, permitirá comprender el daño al que están sometidas estas células durante la respuesta inmune y cuál es su contribución a la generación de linfomas, un tipo de cáncer hematológico

Además, apuntan los autores del estudio, “el descubrimiento de esta amplia colección de dianas de AID ha permitido realizar una exhaustiva caracterización sus características moleculares y de los factores que definen la especificidad de la proteína AID”. Basándose en dichas características moleculares, los científicos han desarrollado un modelo de *machine learning* capaz de predecir qué genes se verán afectados por la actividad de esta proteína.

Reparación celular

Los investigadores del CNIC han utilizado modelos genéticos en ratón y han descubierto que las vías principales de reparación del ADN se coordinan para reparar la mayor parte de las mutaciones inducidas por AID, protegiendo de esta forma el genoma de linfocitos B. No obstante, explica Álvarez Prado, una pequeña proporción de esas mutaciones “escapa al control de los sistemas de reparación, favoreciendo así el desarrollo de cáncer y otras patologías de origen B”. En este sentido, han identificado “mutaciones idénticas” a las que aparecen en cánceres humanos en sus modelos de ratón.

Los investigadores concluyen que sus resultados presentan la mayor colección de genes mutados por AID hasta la fecha, y que su caracterización mejorará la comprensión de los mecanismos moleculares que rigen la actividad de esta enzima y su contribución en el cáncer.

v *Alvarez-Prado, A. F., Perez-Duran, P., Perez-Garcia, A., Benguria, A., Torroja, C., De Yebenes, V. G., & Ramiro, A. R. (2018). A broad atlas of somatic hypermutation allows prediction of activation-induced deaminase targets. Journal of Experimental Medicine. doi:10.1084/jem.20171738*

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/journal-experimental-medicine-obtienen-un-atlas-completo-genes-mutados-por-proteina-sistema