Nature Communications: El ADN mitocondrial en los exosomas, la alerta que inicia la respuesta antiviral

10/07/2018

Investigadores del CNIC demuestran que en la transferencia de exosomas de los linfocitos T a las células dendríticas, se transfiere ADN mitocondrial

Investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC) aportan información valiosa acerca de los mecanismos de defensa del sistema inmune en el aprendizaje temprano para responder a patógenos como virus o bacterias. Los datos de esta investigación, publicada hoy en *Nature Communications*, contribuyen a la comprensión de los procesos celulares que se inician en los primeros momentos y explican cómo se comunican los distintos componentes celulares del sistema inmune para dar una respuesta efectiva frente a patógenos.

Los investigadores del CNIC han determinado que el ADN mitocondrial contenido en nanovesiculas provoca un estado de alerta en las células receptoras que permite la activación del programa genético antiviral. Estas nanovesículas, conocidas como exosomas, son producidas por los linfocitos T y captadas por las células dendríticas mediante contactos intercelulares.

La respuesta inmune frente a los patógenos requiere de la interacción específica entre los linfocitos T y las células presentadoras de antígeno, especialmente, las células dendríticas, proceso conocido como sinapsis inmune. Durante este proceso, explican los investigadores, se intercambia información intercelular tanto mediante conexiones de receptores y sus ligandos, que existen en la superficie celular, como por la transferencia de exosomas.

Hasta ahora se habían estudiado las rutas de activación en las células T tras la sinapsis inmune; sin embargo, tanto la identidad de las señales recibidas como sus efectos funcionales en las células dendríticas habían recibido menor atención. El laboratorio del Profesor Francisco Sánchez-Madrid, investigador principal del Grupo de Comunicación Intercelular del CNIC, Jefe de Servicio del hospital la Princesa y Catedrático de Inmunología de la Universidad Autónoma de Madrid, había descrito previamente la capacidad de las células T para transferir exosomas a las células dendríticas durante la sinapsis inmune.

Ahora, los investigadores describen en este nuevo trabajo que dichas nanovesículas “portan ADN y proteínas de origen mitocondrial”, explica el Prof. Sánchez Madrid.

El estudio desvela cómo los componentes de origen mitocondrial se dirigen al sistema endosomal, donde se forman los exosomas posteriormente secretados, demostrando la estrecha relación entre los compartimentos endosomal y mitocondrial.

El ADN presente en las nanovesículas, según apuntan los investigadores, es “el responsable directo del aumento en la expresión de genes antivirales a través de la ruta de cGAS/STING, que detectan la presencia de ADN fuera del núcleo celular”. Es decir, explica el Daniel Torralba, “e**s como una señal de alerta del sistema inmune para que se active la respuesta antiviral ante un patógeno**”. En el estudio se ha comprobado que tras la adquisición del contenido exosomal se induce “esta expresión de genes antivirales” que protegen frente a la infección viral.

Este hallazgo abre una nueva perspectiva sobre el papel de las vesículas extracelulares en la transferencia horizontal de componentes mitocondriales.

Los investigadores han utilizado modelos animales en los cuales el ADN mitocondrial era distinto y así comprobaron que se producía la transferencia del ADN mitocondrial durante la sinapsis. Para ello, Daniel Torralba y Francesc Baixauli han colaborado con otros grupos de CNIC, como el del Profesor José Antonio Enriquez, y la Unidad de Proteómica y Genómica. También han participado investigadores del Centro de Investigación CIMA de Pamplona y de otras instituciones españolas.

Dicha transferencia de ADN, mediada por exosomas, tiene un impacto funcional en las células receptoras. La expresión de alrededor de 1600 genes se modifica en las células dendríticas en presencia de exosomas de linfocitos T. Además, gran parte de los genes modificados están involucrados en la protección frente a infecciones virales.

En conjunto, estos descubrimientos contribuyen a la comprensión de los procesos celulares iniciados tras la sinapsis inmune y cómo se comunican los componentes celulares del sistema inmune innato y adaptativo para dar una respuesta efectiva frente a patógenos.

- Torralba, D., Baixauli, F., Villarroya-Beltri, C., Fernández-Delgado, I., Latorre-Pellicer, A., Acín-Pérez, R., . . . Sánchez-Madrid, F. (2018). Priming of dendritic cells by DNA-containing extracellular vesicles from activated T cells through antigen-driven contacts. Nature Communications, 9(1), 2658. doi:10.1038/s41467-018-05077-9

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/nature-communications-adn-mitocondrial-exosomas-alerta-que-inicia-respuesta-antiviral