

09 DE ABRIL DE 2003

Investigadores determinan los principales mecanismos involucrados en la respuesta inmune

Unos científicos del Instituto Médico Howard Hughes y sus colegas desentrañan algunos de los misterios principales de los mecanismos genéticos que le brindan al sistema inmune la capacidad para salvar vidas mediante la generación de anticuerpos especializados.

Si no existiera un ajuste genético preciso, los anticuerpos no podrían encontrar con eficacia una pareja adecuada en la superficie de virus, de parásitos y de otros patógenos extraños potencialmente peligrosos. Los resultados también revelan el funcionamiento de un proceso de mutación génica que puede fallar, llevando al desarrollo de ciertas formas de cáncer o de reacciones alérgicas.

"La enzima AID puede ser extremadamente peligrosa. Podría mutar o recombinar a cualquier gen."

— **Frederick W. Alt**

El investigador del HHMI Frederick W. Alt, del Hospital de Niños de Boston y de la Facultad de Medicina de Harvard, dirigió los estudios. Los resultados de su equipo explican el mecanismo genético por el cual una inmunoglobulina, o anticuerpo, que de otra manera sería una molécula genérica, adquiere los componentes genéticos que codifican para las características estructurales que son necesarias para activar las vías apropiadas que se utilizan para eliminar tipos específicos de invasores o antígenos. Entonces, la clase apropiada de inmunoglobulina puede marcar las células invasoras para que sean eliminadas por otras células del sistema inmune.

Los resultados de los investigadores se han publicado en dos artículos de las ediciones electrónicas del 7 de abril y del 9 de abril de 2003, de *Nature Immunology* y *Nature*, respectivamente. Entre los miembros del equipo de investigación de Alt se encuentran tres actuales o previos investigadores asociados del HHMI, Jayanta Chaudhuri, Reiko Shinkura y Ming Tian.

Los estudios se centran en la forma en la que las células linfocitarias B, una de las clases principales de células que se utilizan en la respuesta inmune, ensamblan los genes que codifican para clases específicas de inmunoglobulina en su superficie. A diferencia de otros genes que conservan su integridad durante cada división celular, segmentos múltiples de los genes para inmunoglobulinas provenientes de distintas partes del cromosoma se mezclan numerosas veces para proporcionar un repertorio diverso de anticuerpos funcionales. Posteriormente, una segunda forma de intercambio génico crea distintas clases especializadas de anticuerpos.

Una parte de los segmentos cromosómicos de genes que codifican para inmunoglobulinas puede variar enormemente y proporcionar el reconocimiento específico de entidades extrañas, mientras que la otra parte sigue siendo relativamente constante, pero puede cambiar de formas específicas para proporcionar la especialización de los anticuerpos. Los artículos de Alt tratan dos controversias ardientemente cuestionadas sobre el proceso de especialización de las inmunoglobulinas. La primera es sobre la forma en la que la enzima, citidina deaminasa inducida por activación (AID, por sus siglas en inglés), que es sintetizada por las células B, actúa sobre una región especializada del ADN de inmunoglobulinas, conocida como región constante, para iniciar el proceso de especialización de los anticuerpos. La segunda es sobre por qué la enzima actúa sólo en esas secuencias particulares del ADN y no en otras ubicadas en distintos lugares del genoma.

Para el artículo de *Nature Immunology*, Alt y sus colegas estudiaron ratones para describir las estructuras genéticas específicas y las alteraciones necesarias para que ocurra el intercambio génico de regiones. El artículo publicado en *Nature* mostró los resultados del estudio realizado por el equipo de Alt sobre los efectos de AID purificada sobre secuencias genéticas (ADN) de prueba.

Para que surjan las propiedades de los anticuerpos especializados en las inmunoglobulinas, los genes que codifican para los anticuerpos deben sufrir un proceso de refinación conocido como recombinación del interruptor de clase (CSR, por sus siglas en inglés). La CSR consiste en una mezcla muy específica de genes en los cuales una porción del ADN de inmunoglobulinas se intercambia por una clase especializada. El laboratorio de Alt había demostrado previamente que para activar la diferenciación de inmunoglobulinas a través de CSR, se requiere de un proceso genético de transcripción dentro de una región altamente localizada. Sin embargo, se sabía poco sobre la maquinaria real de CSR o la función que tenía AID en la iniciación del proceso.

Durante su trabajo con ratones con mutaciones genéticas específicas, el grupo de Alt se centró en la secuencia de ADN involucrada en la CSR. Cuando se activa una célula B mediante un antígeno, los segmentos de doble cadena de ADN específicos de la inmunoglobulina se desprenden y se desenrollan siguiendo un patrón muy controlado conocido como lazo R. Una porción de la cadena se transcribe a ARN mientras que la otra única hebra de ADN no se transcribe. El equipo de Alt demostró que la transcripción que lleva al lazo R

o a otras estructuras del ADN de un orden más alto que contienen regiones de una sola cadena de DNA es importante para generar el substrato primario que se necesita para que ocurra la CSR.

Entonces, el equipo de Alt demostró, mediante la utilización de la proteína AID, que AID en realidad modifica al ADN y que también actúa preferentemente sobre el segmento de una cadena de ADN. También demostraron que AID no puede actuar en segmentos de doble cadena a menos que se transcriban. AID cataliza reacciones en el ADN de una sola cadena de forma tal que lo muta originando una forma especializada que entonces se puede procesar mediante los componentes celulares normales para terminar el proceso de la CSR.

El estudio demuestra por qué la recombinación génica ocurre dentro de un segmento tan limitado del gen. También prueba que AID puede funcionar asociándose a una región específica de ADN para iniciar el proceso de CSR, que da por resultado la especialización de la molécula de inmunoglobulina en una determinada clase de anticuerpo.

A pesar de que esto explica uno de los mecanismos fundamentales subyacentes de la respuesta inmune, también genera nuevas formas para comprender las dislocaciones genéticas que podrían iniciar algunas formas de cáncer. ¿La enzima AID puede ser extremadamente peligrosa?, dice Alt. ¿Podría mutar o recombinar a cualquier gen?. Si lo hiciera, podría contribuir a la inestabilidad genómica que lleva al cáncer. Se sabe que la inestabilidad de la región del interruptor de inmunoglobulina está involucrada en algunas formas de linfomas. El laboratorio de Alt está estudiando a AID en ratones de laboratorio para ver la forma en la que, cuando falla, puede iniciar un intercambio génico que lleva al cáncer.

La comprensión del mecanismo de respuesta inmune podría también llevar a una nueva comprensión de las reacciones alérgicas. Las alergias resultan de la superproducción de inmunoglobulina E, que causa una respuesta excesiva del sistema inmune a antígenos relativamente benignos. La regulación de CSR podría dar lugar a formas novedosas para tratar las alergias.