

26 DE AGOSTO DE 04

## Investigadores descubren secretos sobre la fábrica de municiones del sistema inmune

Investigadores del Instituto Médico Howard Hughes han descubierto un nuevo componente de la maquinaria que las células inmunes utilizan para generar una serie de anticuerpos notablemente distintos a partir de un número de genes relativamente pequeño.

El descubrimiento revela conexiones importantes en la vía molecular por las cuales alteraciones genéticas complejas preparan al sistema inmune para que ataque a numerosos invasores bacterianos y virales con rapidez y precisión. El descubrimiento también podría proporcionar información nueva y valiosa sobre el linfoma, forma de leucemia en la cual ciertas células del sistema inmune proliferan de forma incontrolable.

El investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Frederick W. Alt condujo el equipo de investigación que publicó sus resultados en el número del 26 de agosto de 2004, de la revista *Nature*. Alt y el autor principal Jayanta Chaudhuri se encuentran en el Hospital de Niños, en Boston, y en la Facultad de Medicina de Harvard.

---

"A pesar de que ahora esto es pura especulación, podría ser que la desregulación de la actividad de AID pueda llevar a la generación de mutaciones que podrían estar involucradas en la evolución del linfoma."

- Frederick W. Alt

---

Los estudios se centran en las células B, células inmunes especializadas que son responsables de producir anticuerpos, y en la forma en la que una enzima de esas células conocida como citidina deaminasa inducida por activación (AID, por sus siglas en inglés) activa mutaciones de segmentos genéticos de anticuerpos para producir una variedad de proteínas anticuerpos. Este proceso

permite que el sistema inmune produzca anticuerpos que reconocerán a miles de millones de antígenos diferentes -fragmentos de invasores extraños que se utilizan para alistar al sistema inmune para la lucha-.

La presencia de un antígeno en la superficie de una célula B incita la producción de anticuerpos. Un paso importante en este proceso es la activación de AID, que produce mutaciones en gran medida al azar en los genes para los segmentos de anticuerpos que reconocen antígenos. Estas mutaciones ocurren con una frecuencia cerca de un millón de veces mayor que las mutaciones espontáneas en otros genes. En este proceso, conocido como hipermutación somática, AID “daña” selectivamente una hebra de ADN, incitando al sistema de reparación del ADN a que cree las mutaciones.

AID también activa la recombinación de cambio de clase, proceso altamente específico que involucra la recombinación de segmentos genéticos que codifican la parte de la molécula de anticuerpo que la guía hacia donde ir para tomar su carga de antígenos y cómo deshacerse de ella.

Un misterio central en el campo de la inmunología, dijo Alt, ha sido la forma en la que AID actúa en los genes que codifican para anticuerpos. En estudios anteriores, Alt y sus colegas mostraron que la enzima actúa sobre el ADN de una sola cadena y que, para la recombinación de cambio de clase, tal ADN de una sola cadena proviene de un ADN nativo de doble cadena que se desenreda durante el proceso de copiado de su información para originar ARN, que es el molde que utiliza la célula para producir proteínas anticuerpos. Sin embargo, este mecanismo no podía explicar la forma en la que AID funciona durante la hipermutación somática.

En el trabajo actual, Chaudhuri desarrolló técnicas para aislar AID purificada a partir de células B y estudiar su actividad en la diana para la hipermutación somática. De esta forma, encontró que la enzima requiere de un cofactor desconocido que era crítico para la función de AID y que este cofactor interactúa específicamente con AID.

Análisis subsecuentes revelaron que la proteína de Chaudhuri era la proteína de replicación A (RPA, por sus siglas en inglés), que ya se sabía era parte de la maquinaria de replicación y reparación del ADN que se une al ADN de una sola cadena.

“Nunca se había sospechado que RPA fuera una candidata para tal función, puesto que nunca se había sospechado que pudiera introducirse en el ADN durante la transcripción a ARN”, dijo Alt. “Hasta ahora, sólo se sabía que estaba involucrada en ciertas vías de replicación y de reparación del ADN”. Chaudhuri también encontró que AID deja al complejo después de “dañar” al ADN, pero que RPA permanece unida. “Creemos que RPA se encuentra unida al ADN y recluta factores de reparación de ADN, lo que es una gran conexión con la maquinaria de reparación que es necesaria para el paso siguiente de la vía de la hipermutación”, dijo Alt. Por lo tanto, en

retrospectiva, la participación de RPA tiene sentido biológico.

El otro gran descubrimiento, dijo Alt, fue que para que AID interactúe con RPA, AID debe experimentar una cierta modificación en las células B -pista sobre la naturaleza de la maquinaria que inicia la hipermutación somática y un tema para la realización de futuros estudios en el laboratorio del Alt-

La identificación de la participación de RPA podría ayudar a comprender los linfomas. “Se sabe que los linfomas y algunos tumores de células B maduras presentan hipermutación somática aberrante y cambio de clase”, dijo Alt. “Ahora que sabemos más sobre la forma en la que funciona el complejo AID-RPA, podemos comenzar a contestar interrogantes sobre la forma en la que los procesos aberrantes podrían ocurrir.

“A pesar de que ahora esto es pura especulación, podría ser que la desregulación de la actividad de AID pueda llevar a la generación de mutaciones que podrían estar involucradas en la evolución del linfoma”, dijo Alt. “Además, podría haber mutaciones en AID o en sus cofactores que interrumpen su regulación y hagan que ataque a otros genes”, dijo.

Estudios adicionales intentarán conectar el complejo AID-RPA con el mecanismo de reparación de la célula para elucidar más la hipermutación somática y los procesos de recombinación de cambio de clase, dijo Alt. “Quisiéramos determinar la forma en la que esos pasos de etapas posteriores en estas dos situaciones diferentes llevan en un caso a mutación y en el otro caso a recombinación”, dijo. “Ahora que sabemos más sobre la forma en la que AID se conecta con los pasos siguientes mediante RPA, podemos comenzar a tratar este problema, el cual es un interrogante importante en el campo”.