

**INVESTIGACIÓN** EL PROCESO AYUDA A ENTENDER LA GENERACIÓN DE ANTICUERPOS DE ALTA AFINIDAD

La enzima AID produce mutaciones en el ADN durante la respuesta inmune

Una investigación realizada por el grupo de Biología de Linfocitos B del CNIC ha descubierto un mecanismo por el que se regula la introducción de mutaciones en el ADN durante el

proceso de diversificación de los anticuerpos. El trabajo se publica en el último número de *The Journal of Experimental Medicine*.

zRedacción

La diversificación secundaria de los anticuerpos es un proceso fundamental para una correcta respuesta inmune y se compone de dos procesos llamados hipermutación somática y recombinación de cambio de isotipo. Las reacciones se inician gracias a la misma enzima, la citidina desaminasa inducida por activación (AID).

La actividad de dicha enzima tiene como consecuencia la introducción de mutaciones en el ADN. Existen proteínas involucradas en este proceso mutagénico que normalmente forman parte de vías de reparación de ADN. Por ejemplo, la función canónica de la glicosilasa UNG es desencadenar un mecanismo denominado reparación por escisión de base, pero en este contexto está implicado en la generación de mutaciones.

Por lo tanto, entender los mecanismos por los que la actividad reparadora se pervierte, dando lugar a la ge-



En primera fila, Pilar Delgado, Nahikari Bartolomé y Sonia Mur; detrás, Virginia García de Yébenes, Arantxa Pérez, Almudena R. Ramiro, Laura Belver y Pablo Pérez-Durán.

neración de daño en el ADN, es fundamental para comprender cómo funciona la respuesta inmune.

Tecnología

La tecnología de secuenciación masiva de nueva generación ha permitido un gran avance en el conocimiento del genoma de muchos orga-

nismos, así como la caracterización genética de numerosas enfermedades.

En este trabajo, el equipo dirigido por Almudena Ramiro, del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, de Madrid, ha desarrollado un protocolo que permite analizar las mutaciones inducidas por AID.

Se secuenció un gen en células en las que se había sobreexpresado o inhibido UNG y se observó que dicha proteína era capaz de iniciar dos tipos de respuesta al reconocer el daño introducido por AID: reparar el daño causado por AID restaurando la secuencia de ADN, o iniciar una vía mutagénica

que termina con la introducción de una mutación en el ADN.

Resultados

El grupo de Ramiro también ha constatado que la propia secuencia de ADN influye en la decisión de qué vía escoge UNG para resolver el daño. Estos resultados se confirmaron en un gen distinto secuenciado en ratones deficientes para la proteína UNG y en ratones control, por lo que el mecanismo descrito es el mismo, independientemente del tipo celular estudiado y del gen analizado.

Los datos del trabajo ayudan a desvelar el mecanismo por el que AID introduce mutaciones en el ADN y son relevantes para entender tanto la generación de anticuerpos de alta afinidad como la iniciación de procesos cancerígenos, como los que tienen lugar en los linfomas B.

■ (*J Exp Med*; DOI: 10.1084/jem.20112253).