

Uracil i DNA styrer modningen av antistoffer

Cellene inneholder flere enzymer som kan fjerne uracil fra DNA. Forskere i Trondheim har vist at det er bare ett av dem som kan trigge antistoffmodningen i B-celler.

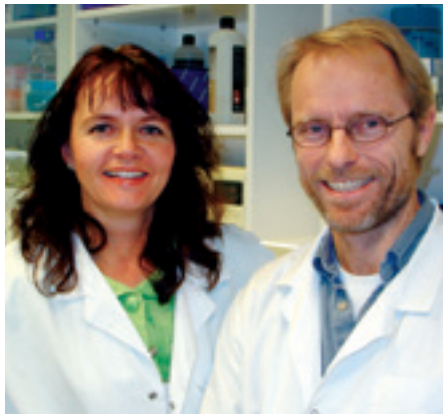
B-celler bruker cellenes DNA-reparasjonsmaskineri for å lage antistoffer med høy affinitet og nye effektorfunksjoner, slik som klasseskifte fra IgM til IgG, IgA og IgE. Dette starter ved at enzymet aktiveringsindusert deaminase i B-cellene omdanner den normale DNA-basen cytosin til uracil i Ig-genene. I kroppens øvrige celler fjernes uracil, og friskt DNA settes inn i stedet. I B-cellene starter en mutagen prosess når uracil fjernes, det dannes sekvensendringer og dobbelttrådbrudd. Dette er en forutsetning for affinitetsmodning og klasseskifte-rekombinering.

Cellene inneholder flere enzymer som kan fjerne uracil fra DNA. Forskere i Trondheim har vist at det er bare ett av disse, UNG2, som kan trigge antistoffmodningen i B-celler. Pasienter med defekt i UNG-genet utviklet en bestemt type immunsvikt, såkalt hyper-IgM-syndrom (1). Hvorfor nettopp UNG2 må delta i denne prosessen, har lenge vært en gåte.

Ved å studere celler fra pasienter med hyper-IgM-syndrom har forskerne nå vist at UNG2 er nødvendig fordi det effektivt gjenkjenner og fjerner uracil fra enkelttrådig DNA (2). Defekter i UNG2 kan ikke kompenseres for av cellens øvrige uracil-DNA-glykosylaser, noe som fører til en akkumulasjon av genomisk uracil.

– Det kom som en stor overraskelse på oss at denne DNA-reparasjonsprosessen viste seg å være sentral i affinitetsmodningen av antistoffer, sier professor Geir Slupphaug ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet.

– Nå arbeider vi videre med normale B-celler og celler som har defekt UNG2 for å kartlegge hvordan cellene velger en mutagen prosess fremfor en normal DNA-



Postdoktor Bodil Kavli og professor Geir Slupphaug har studert molekylære mekanismer ved antistoffmodning. Foto Ottar Sundheim

reparasjon. Hvordan kan en og samme DNA-skade indusere så totalt forskjellige responser i B-celler og kroppens øvrige celler? Videre ønsker vi å finne ut om feilregulering av disse prosessene kan ha sammenheng med utvikling av visse typer blodkreft. Vi har funnet at mus med defekt UNG-gen ikke bare utvikler immunsvikt, men også får en kraftig økt frekvens av B-cellelymfom, sier Slupphaug.

Jens Bjørheim

jens.bjorheim@medisin.uio.no
Tidsskriftet

Litteratur

1. Imai K, Slupphaug G, Lee WI et al. Human uracil-DNA glycosylase deficiency associated with profoundly impaired immunoglobulin class-switch recombination. *Nat Immunol* 2003; 4: 1023–8.
2. Kavli B, Andersen S, Otterlei M et al. B cells from hyper-IgM patients carrying UNG mutations lack ability to remove uracil from ssDNA and have elevated genomic uracil. *J Exp Med* 2005; 201: 2011–21.

Internasjonal forskning om antistoffer i Trondheim

DNA-reparasjonsgruppen studerer molekylære mekanismer for DNA-reparasjon.

Gruppen består av 25 personer og ledes av professorene Hans Einar Krokan, Geir Slupphaug og Marit Otterlei. De holder til ved Institutt for kreftforskning og molekylærmedisin, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet. Forskningsgruppen ønsker å studere samspillet mellom DNA-

reparasjon og andre cellulære prosesser, og hvordan dette reguleres ved danning av funksjonelle proteinkompleks. Mikromatriseanalyser, proteinmassespektrometri og røntgenkrystallografi skal brukes i dette arbeidet. Prosjektet utføres i samarbeid med forskere fra Frankrike, USA og Danmark.



www.tidsskriftet.no/norskforskning

Ordforklaringer

Somatisk hypermutasjon: Hos aktiverte og prolifererende B-lymfocytter er mutasjonsgraden i loci som koder for den variable delen av Ig-molekylet omtrent en million ganger høyere enn i andre deler av arvematerialet. Somatisk hypermutasjon danner grunnlag for affinitetsmodning av antistoffene.

Uracil: De fem basene i DNA og RNA er purinderivatene adenin og guanin, og pyrimidinderivatene tymin, uracil og cytosin. Tymin finner vi bare i DNA og uracil normalt bare i RNA.

Er du i ferd med å publisere eller har du nylig publisert forskningsresultater i et internasjonalt tidsskrift? Send tips til erlend.hem@medisin.uio.no



Artikkelen ble 20.6. 2005 publisert i det prestisjetunge tidsskriftet *the Journal of Experimental Medicine* (www.jem.org)