

CONFERENCIA PLENARIA

PROCESOS EPIGENÉTICOS INVOLUCRADOS EN LA DIFERENCIACIÓN CELULAR Y LA VARIACIÓN ANTIGÉNICA DE *GIARDIA LAMBLIA*

Pedro G. Carranza, Cesar G. Prucca, Alessandro Torri, Alicia Saura y Hugo D. Lujan

Facultad de Medicina, Universidad Católica de Córdoba / CIDIE-CONICET. Córdoba, Argentina.

Giardia lamblia es un protozoo que posee diferentes mecanismos para adaptarse fuera o dentro del intestino del hospedador, entre los que se encuentran los procesos de enquistamiento y de variación antigénica. La diferenciación a quiste permite la transmisión del parásito y su resistencia a las condiciones adversas del medio. Por otro lado, la variación de la expresión de sus antígenos de superficie (VSPs) permite evadir la respuesta inmune, generando infecciones crónicas y/o recurrentes. Ambos procesos se regulan por diferentes mecanismos, el primero a nivel transcripcional y el segundo por un mecanismo post-transcripcional similar al ARN de interferencia. Estos estudios se centraron en la determinación de la existencia de procesos epigenéticos que podrían colaborar en la regulación de ambos mecanismos. En *G. lamblia*, las modificaciones post-traduccionales de histonas han sido poco estudiadas. Este parásito posee las clásicas histonas H2a, H2b, H3 y H4 que forman los octámeros donde se enrolla el ADN, formando la estructura básica de la cromatina, el nucleosoma, aunque carece de H1. *Giardia* posee en su genoma genes con alta homología a enzimas que metilan, acetilan y deacetilan histonas. En este trabajo se comenzó estudiando este último grupo, que puede ser dividido en dos clases: enzimas deacetiladoras NAD⁺-dependientes (Sirtuins) y las NAD⁺-independientes (HDACs). Se utilizaron inhibidores específicos de estas enzimas durante el enquistamiento, evidenciándose una marcada disminución en la expresión de genes específicos y escasa producción de quistes. Para el estudio del mecanismo de variación antigénica, se partió de clones que expresaban una determinada VSP y se analizó, a diferentes tiempos, el grado de recambio de una VSP por otra, en presencia o no de inhibidores, mostrando en estas últimas condiciones un marcado aumento de la tasa de recambio. Se determinó además cuales son las lisinas específicamente deacetiladas. También se realizaron ensayos de inmunoprecipitación de cromatina (CHIP) utilizando anticuerpos específicos contra diferentes modificaciones de histonas en presencia o no de inhibidores específicos y se relacionó y cuantificó la expresión de genes específicos de enquistamiento y las VSPs relacionadas con dichas marcas. Se pudo concluir que modificaciones específicas de histonas están involucradas en el proceso de enquistamiento y el de variación antigénica y que, en este último caso, contribuyen al recambio de una VSP por otra previo a la selección que ocurre en el citoplasma mediante ARN de interferencia.