

Introducción.

Dentro de la respuesta inmune antitumoral existe una gran gama de células del sistema inmune incluyendo los linfocitos T. Los linfocitos T cooperadores (CD4+) y citotóxicos (CD8+) ejercen funciones antagónicas promoviendo o regulando el crecimiento tumoral. TGF- β es una citocina enriquecida en el microambiente tumoral y regula la función efectora de linfocitos T. TGF- β señala a través de pares de receptores tipo I y tipo II, induciendo la fosforilación de las R-Smad (Smad2/3). Las R-Smad interactúan con Smad4, translocándose al núcleo y regulando la expresión génica. Existen distintos mecanismos de regulación de la vía, dentro de los cuales podemos encontrar la regulación a nivel de receptor, mediada por Smad7, o a nivel de la disponibilidad de las R-Smads, mediada por TIF1 γ (Figura 1). A la fecha no se ha descrito el papel de los inhibidores de la vía clásica de TGF- β como Smad7 o TIF1 γ en linfocitos T en un contexto tumoral, por lo que en este proyecto abordamos dicha pregunta.

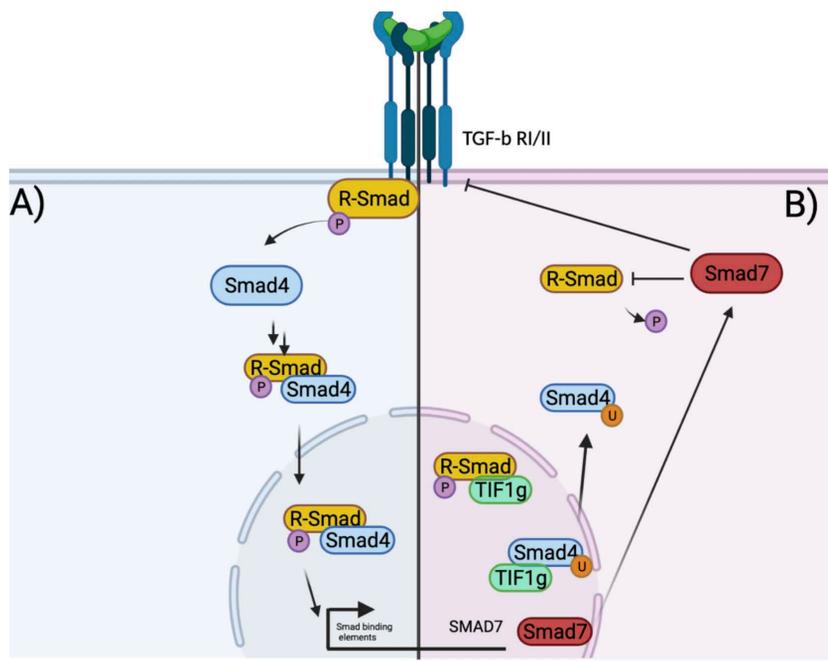


Figura 1 A) Activación de la vía clásica de TGF- β : La unión de TGF- β con pares de receptores tipo I y tipo II induce la fosforilación de las R-Smad. Las R-Smad fosforiladas interactúan con Smad4, translocándose al núcleo y regulando la expresión génica. B) Inhibición de la vía clásica: Smad7 se transloca al núcleo e inhibe la fosforilación de las R-Smad. TIF1 γ ubiquitina a Smad4 promoviendo su translocación y degradación en el citoplasma.

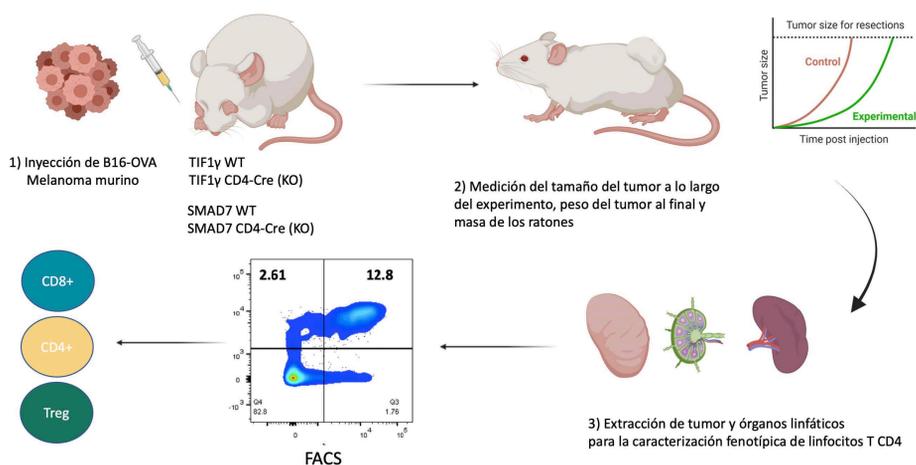
Hipotesis

La deficiencia de Smad7 y TIF1 γ en linfocitos T afecta de manera negativa la respuesta antitumoral.

Objetivo

Determinar el papel de Smad7 y TIF1 γ en linfocitos T en un contexto tumoral.

Metodología



Resultados.

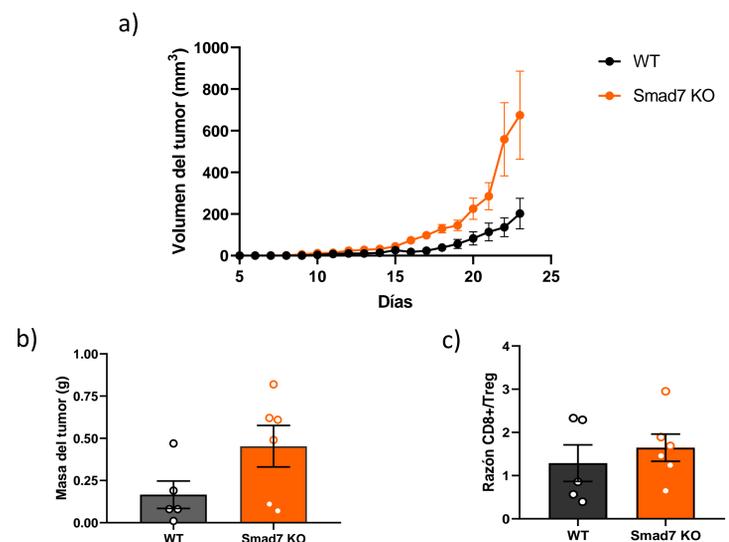


Figura 3. Crecimiento tumoral en ratones deficientes de TIF1 γ o Smad7. a) Cinética de crecimiento tumoral en ratones WT y Smad7 KO, b) Masa del tumor al día 23, c) Razón linfocitos T CD8 / Treg. n= 5 (WT); 6 (Smad7 KO) de 2 experimentos independientes.

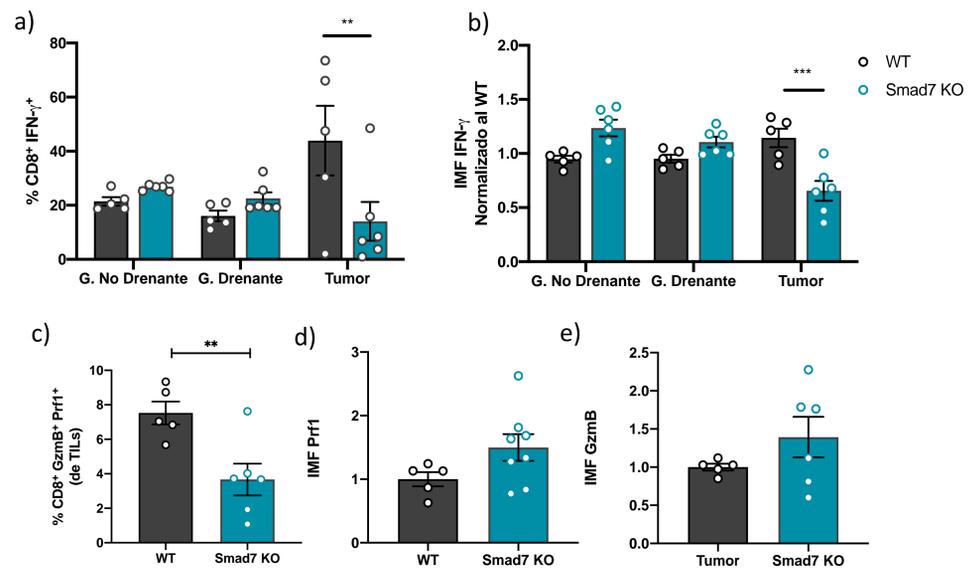


Figura 4. Análisis de poblaciones de células T CD8+ en ratones deficientes de Smad7 con melanoma. a) Frecuencia CD8+ IFN γ b) IMF IFN γ c) Frecuencia CD8+ GzmB+ Prf1 d)IMF Prf1 e)IMF GzmB. n= 5 (WT); 6 (Smad7 KO) de 2 experimentos independientes. **p < 0.01, ***p < 0.005.

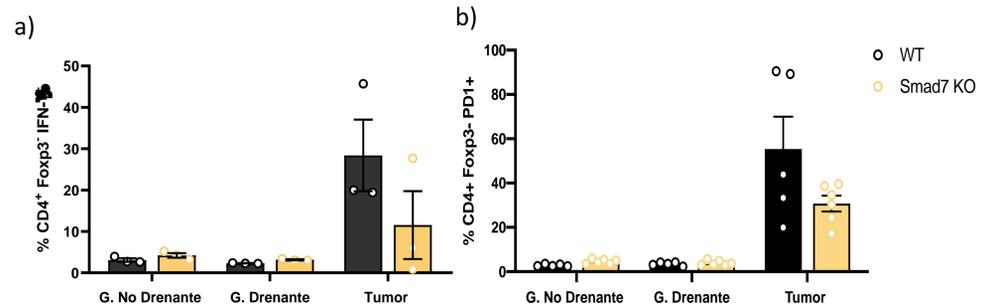


Figura 5. Análisis de poblaciones de células T CD4+ Foxp3- (convencionales) en ratones deficientes de Smad7 con melanoma. a) Frecuencia de células CD4+ Foxp3- IFN- γ +. b) CD4+ Foxp3- PD-1. n= 3 (WT); 3 (Smad7 KO) de un experimento..

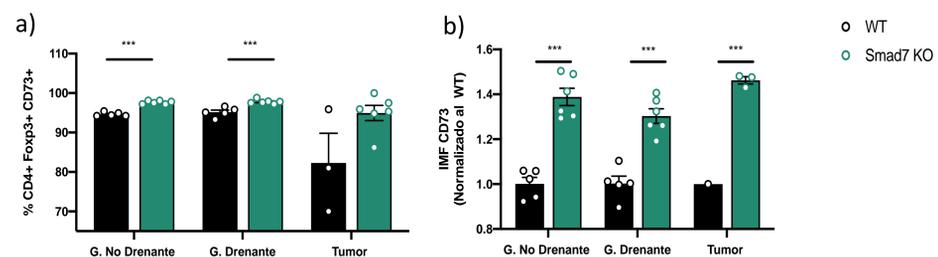


Figura 6) Análisis de poblaciones de células T CD4+ Foxp3+ (reguladoras) en ratones deficientes de Smad7 con melanoma. a) Frecuencia de células CD4+ Foxp3+ CD73+, b) IMF de CD73 en células CD4+ Foxp3+ CD73+ n= 5 (WT); 6 (Smad7 KO) de 2 experimentos independientes. ***p < 0.005.

Conclusiones Preliminares

- La ausencia de Smad7 en linfocitos T afecta de manera negativa la función efectora de células T CD8+ y linfocitos T CD4+ Foxp3- IFN- γ .
- Smad7 regula negativamente la expresión de CD73 en células Treg.

Perspectivas

- Evaluar marcadores de activación de linfocitos T en el microambiente tumoral.
- Analisar el fenotipo de linfocitos T en ratones TIF1 γ KO.
- Generar el ratón Doble KO para TIF1 γ y Smad7

Agradecimientos

Conacyt Pronace Salud Inmunoterapias 303027 y PAPIIT 209919. ASC, ECC y DZR son becarios Conacyt: 1103467, 255287, 931997 respectivamente.