

Helios favorece la inactivación de células T CD8 al exponerse a autoantígenos

Gerardo Suárez-Rojas, Rosa M. Rubio, Michelle Téllez-Sütterlin, Rosa E. Aguilar-Fuentes, Eduardo Magallón-Cárdenas, José C. Crispín, Florencia Rosetti

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Laboratorio de Inmunopatología. Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas, UNAM

Introducción

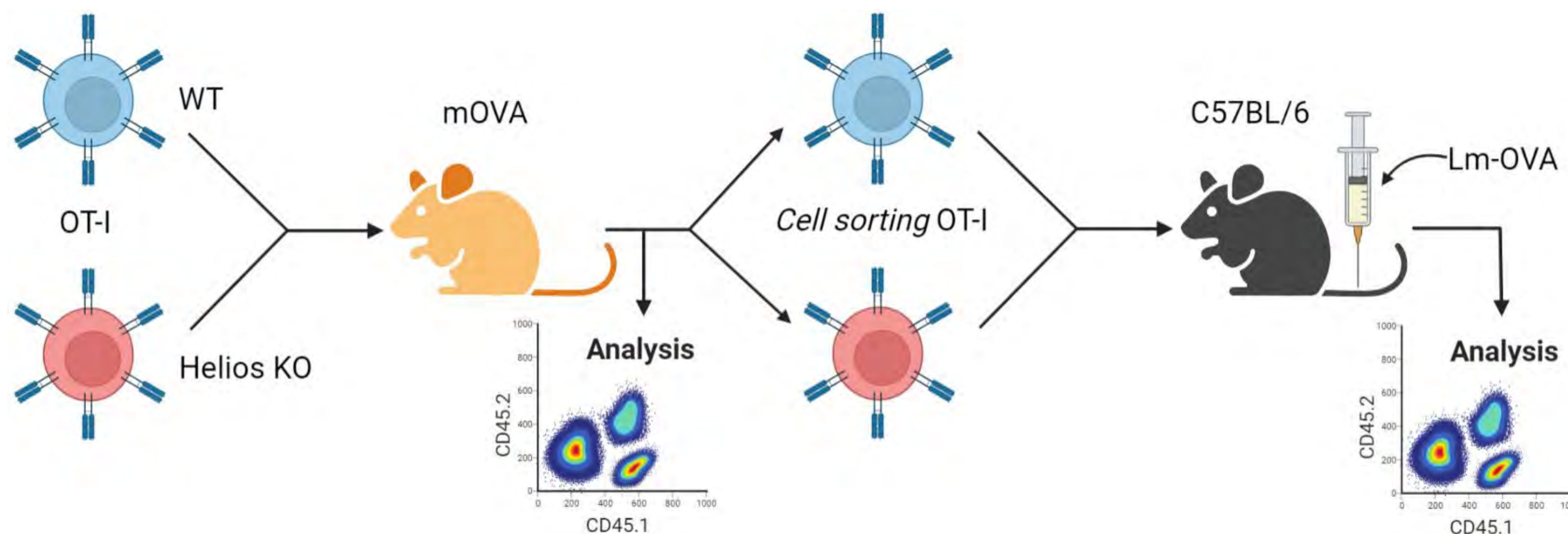
Las células T CD8 basan su función en su capacidad citotóxica y de producir citocinas. Gracias a que reconocen antígenos por MHC clase I, pueden eliminar a casi cualquier célula. Debido a esto, su función se regula a través de mecanismos de tolerancia central y periférica, lo que provoca que se inactiven en presencia de antígenos propios y tumorales. Trabajo realizado en nuestro laboratorio indica que esa inactivación, llamada en términos generales agotamiento, involucra la expresión del factor de transcripción Helios (*Ikzf2*). Sin embargo, no se conocen los efectos que ejerce Helios en las células T CD8.

Métodos

Utilizamos un sistema de co-transferencia de células OT-I WT y deficientes de Helios, estas células fueron sometidas a condiciones agudas y de tolerancia. Evaluamos marcadores de agotamiento, diferenciación efectora y de memoria, así como la capacidad de responder a una infección secundaria. **Para más detalle en otro póster.**

Objetivo

Identificar qué papel juega Helios en células T CD8 durante su activación en dos contextos: durante una respuesta inmune en contra de un patógeno (*Listeria monocytogenes*) y durante la activación por autoantígenos.



Resultados

Helios promueve un fenotipo de agotamiento en células T CD8 expuestas a autoantígenos

Helios favorece la inactivación funcional de las células T CD8 al exponerse a autoantígenos

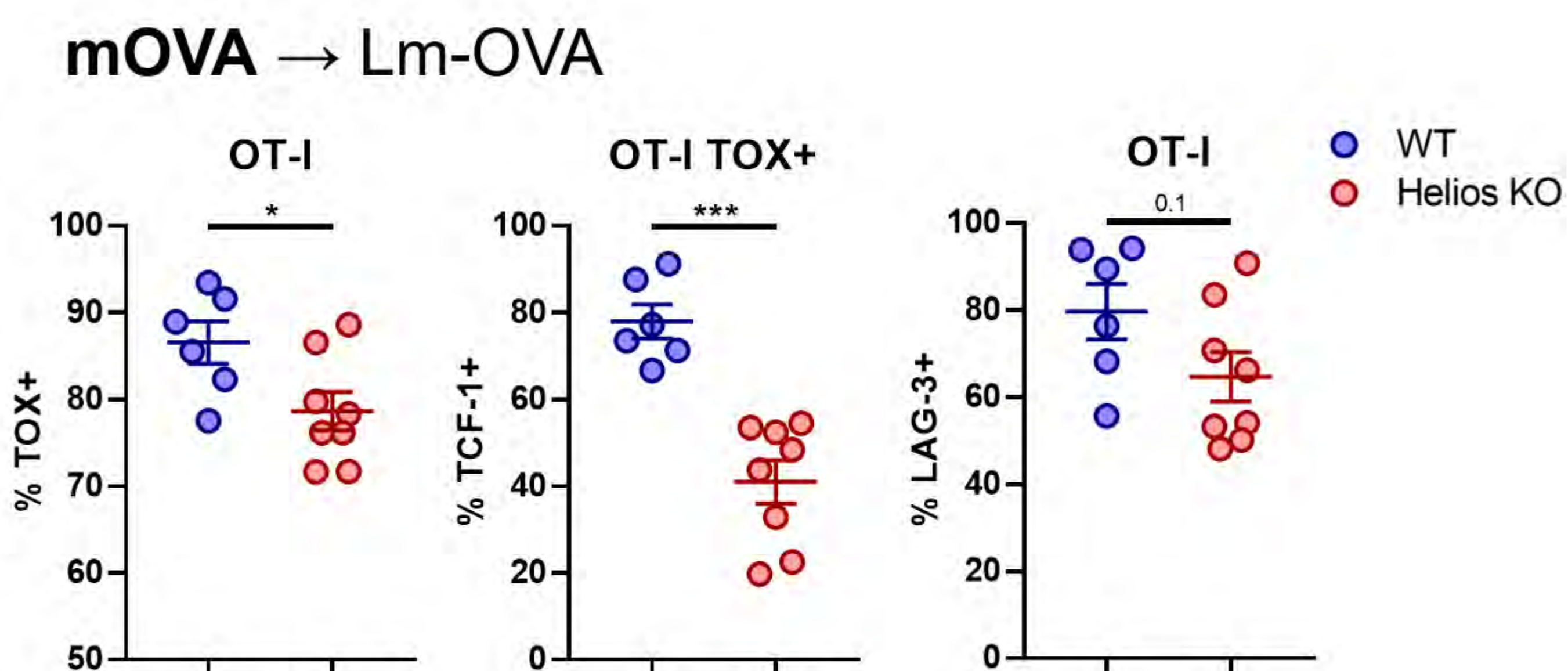


Figura 1. Porcentaje de células OT-I con marcadores de agotamiento después de 5 días en mOVA

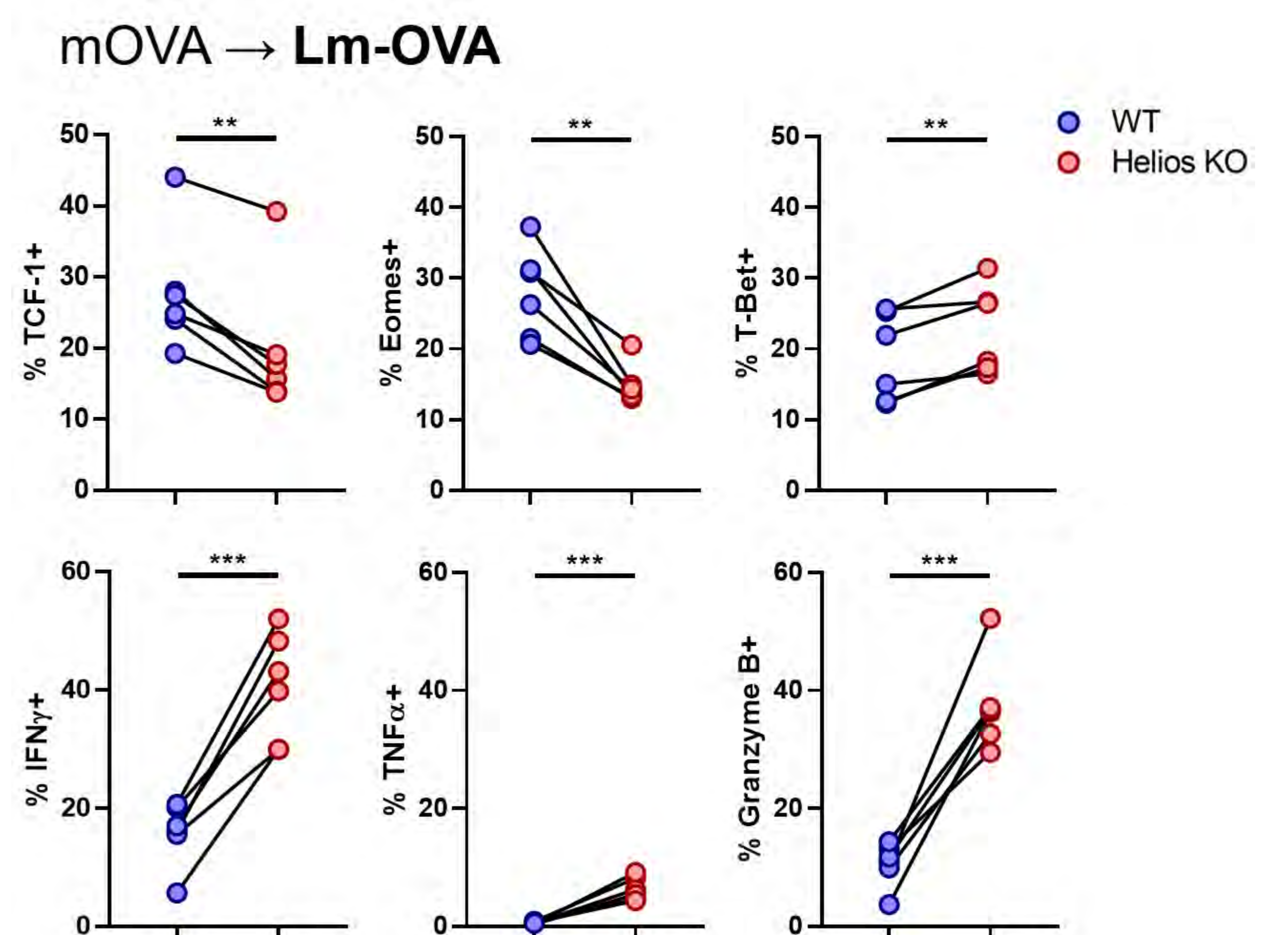


Figura 2. Porcentaje de células OT-I con marcadores asociados a diferenciación efectora y de memoria después de 7 p.i. Porcentaje de células OT-I productoras de IFN γ , TNF α y Granzima B después de reestimulación con SIINFEKL

Conclusión

El factor de transcripción Helios favorece la inactivación funcional de células T CD8 expuestas a autoantígenos.

Su modulación representa una oportunidad para promover la respuesta inmune celular.

Referencias

Rodríguez-Rodríguez, N. et al. Programmed cell death 1 and Helios distinguish TCR- $\alpha\beta$ + double-negative (CD4-CD8-) T cells that derive from self-reactive CD8 T cells. *J. Immunol.* 194, 4207–4214 (2015). Thornton, A. M. & Shevach, E. M. Helios: still behind the clouds. *Immunology* 158, 161–170 (2019). Khan, O., Giles, J.R., McDonald, S. et al. TOX transcriptionally and epigenetically programs CD8+ T cell exhaustion. *Nature* 571, 211–218 (2019)

Lm-OVA y mOVA como modelos de estudio de la respuesta T CD8 en condiciones efectoras y de tolerancia

Gerardo Suárez-Rojas, Rosa M. Rubio, José C. Crispín, Florencia Rosetti

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Laboratorio de Inmunopatología. Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas, UNAM

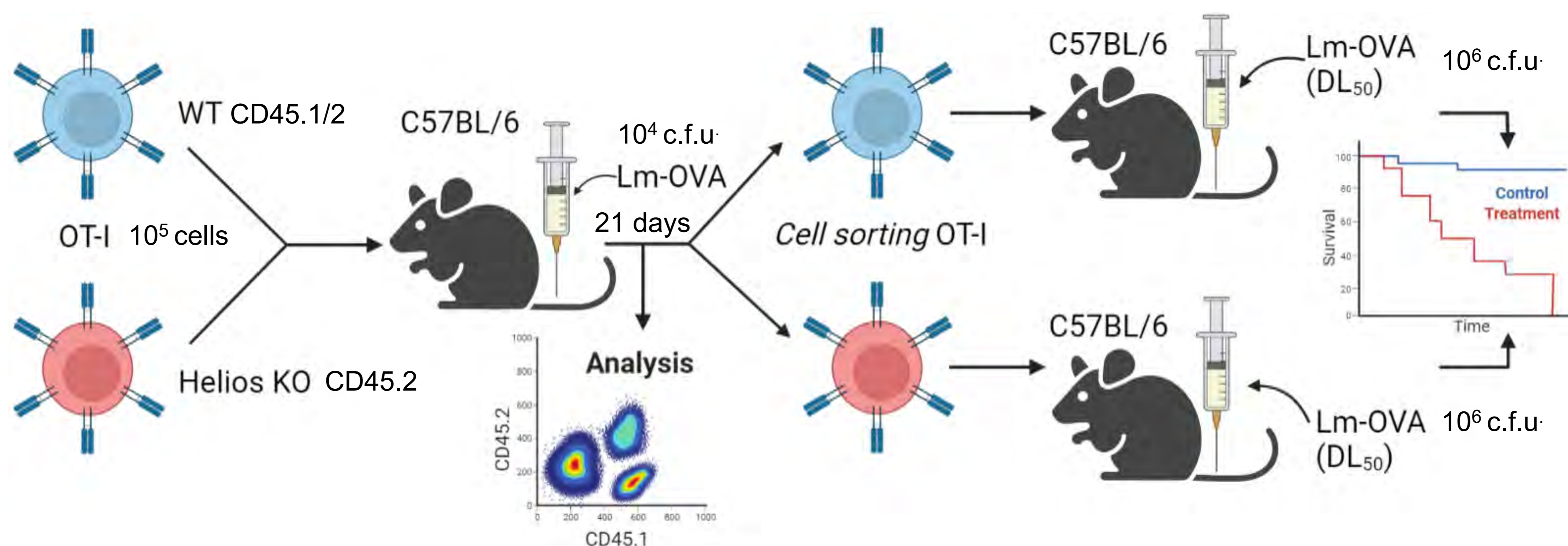
Introducción

Las células T CD8 representan un potente eje efector del sistema inmune adaptativo. En condiciones efectoras como las infecciones bacterianas se favorece una respuesta productiva caracterizada por la activación, expansión y diferenciación de clones que reconocen antígenos por MHC clase I. En este proceso se elimina el patógeno y se desarrolla la memoria T CD8. Por otro lado en condiciones de tolerancia como la exposición a antígenos propios se prefiere inactivar a las clones autorreactivas mediante mecanismos como la delección, la anergia y el agotamiento.

Se han desarrollado herramientas para estudiar la biología de las células T CD8 en estos contextos, la utilización de un antígeno que no está presente en los ratones como la ovalbúmina, nos permite seguir la respuesta de células antígeno-específicas. Entre estos modelos están, una bacteria intracelular modificada para expresar la OVA (Lm-OVA) y un ratón que expresa la OVA en todas sus células (mOVA). Para ello, el objeto de estudio es la célula OT-I, quien es una célula T CD8 que lleva un TCR transgénico que reconoce un péptido derivado de la OVA por MHC-I. El reconocimiento es de alta afinidad y esto también se puede modular al modificar la secuencia del péptido presentado.

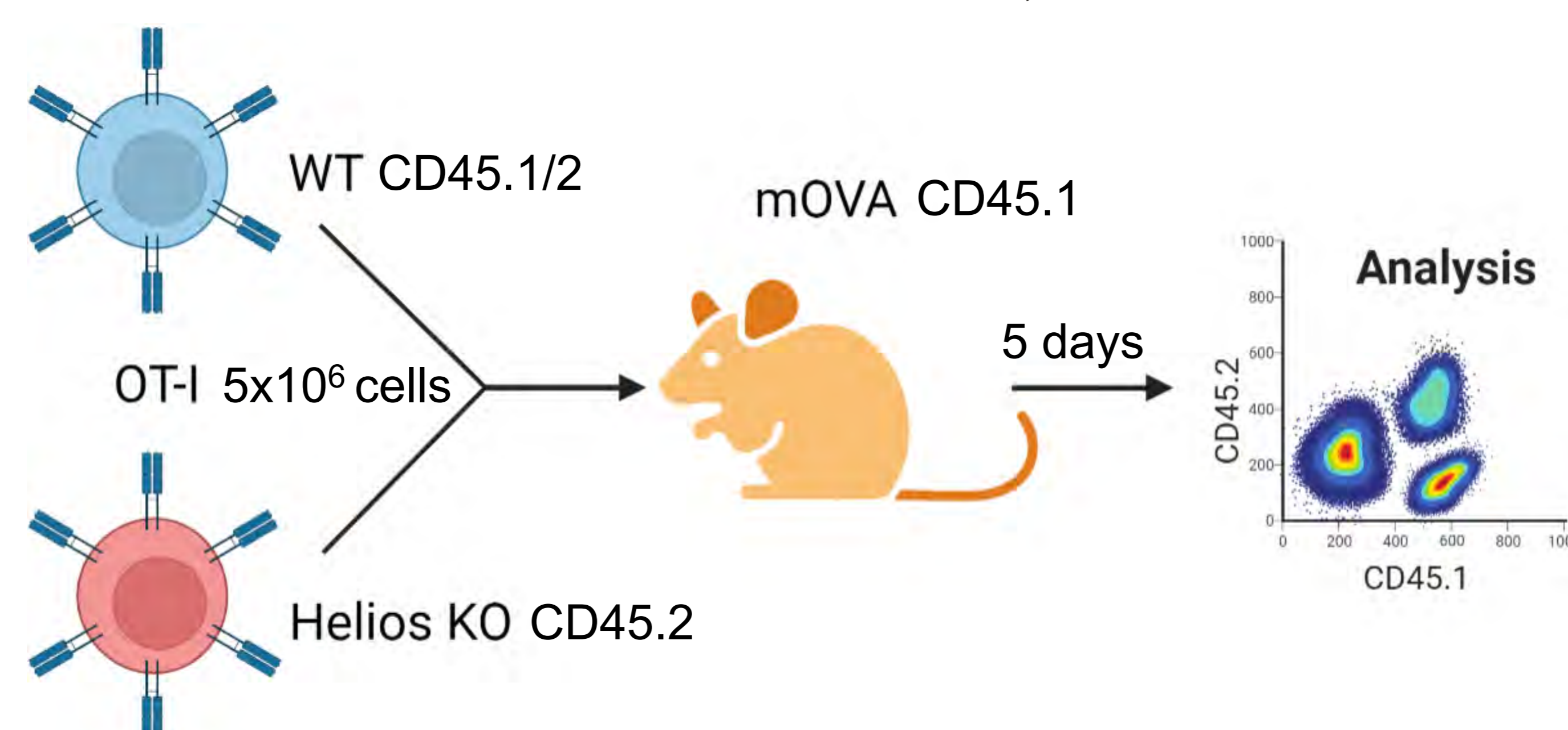
Lm-OVA

Para estudiar la respuesta T CD8 en condiciones efectoras, utilizamos un modelo de infección por Lm-OVA:



mOVA

Para estudiar la respuesta T CD8 en condiciones de tolerancia, utilizamos un modelo de exposición a autoantígenos en mOVA:



Metodología combinada

Para estudiar la inactivación funcional T CD8, utilizamos una estrategia donde exponemos a las células a ambos estímulos:

