

CD69 regula la expresión de PD-1 en linfocitos T CD4

María Jiménez Fernández

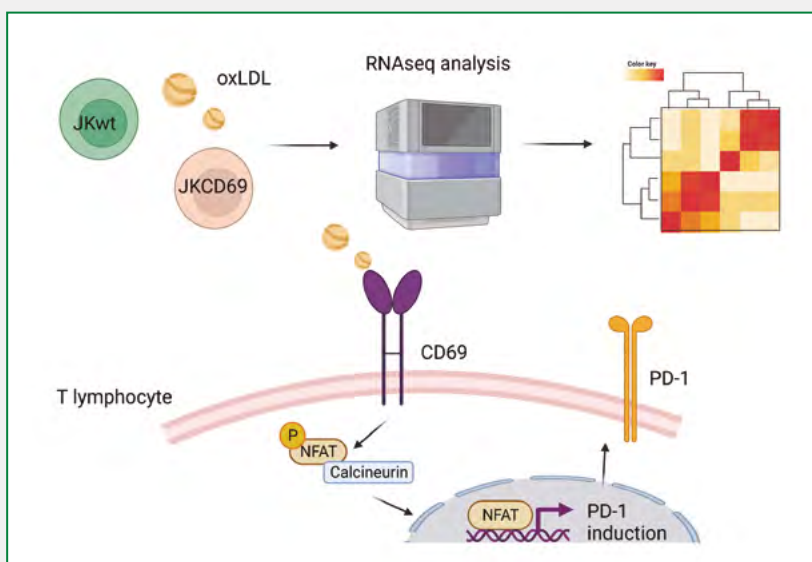
Investigadora predoctoral, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, Universidad Autónoma de Madrid



RESUMEN

D69 es una molécula inmunorreguladora que es expresada rápidamente por los leucocitos tras su activación, cuyo papel como inmunoregulador negativo, y no pro-inflamatorio, es cada vez más patente por las investigaciones in vivo que se están realizando. En el artículo publicado en *Cell Mol Life Sci* por María Jiménez como primera autora, se pone de manifiesto la capacidad de CD69 para unir y responder a lipoproteínas de baja densidad (LDL) aisladas y oxidadas in vitro (oxLDL). Esta unión incrementa la expresión de los receptores nucleares anti-inflamatorios NR4A, especialmente de NR4A3, y de PD1, molécula que actúa como freno para la activación de linfocitos T. Para ello, los autores han usado una línea estable de Jurkat que sobre-expresa CD69, linfocitos CD4 primarios, secuenciación masiva de ARNm, así como otras técnicas de biología molecular como el silenciamiento mediante ARN pequeño de interferencia para NR4A3, receptor nuclear que está implicado en la expresión de PD1. La unión de las oxLDL a CD69 produjo el incremento de PD1 tanto a nivel de transcripción (ARNm) como de proteína (citometría de

flujo). En este contexto, CD69 señala a través NFAT, un factor de transcripción dependiente de calcio. Por otra parte, los autores estudiaron biopsias de pacientes intervenidos por aneurisma de la aorta abdominal; en aquellos con inflamación crónica la expresión de PD1, NR4A3 y CD69 está incrementada. Además, se observó una correlación positiva entre los niveles de ARNm de CD69 y de PD1 en estos pacientes, de los que más de la mitad presentaban hiperlipidemia. Estos datos apoyan el papel inmunoregulador negativo de CD69 en patologías como la aterosclerosis, y lo sitúan en el centro de rutas de señalización que actúan como freno de respuestas inflamatorias de origen inmunitario.



"Created with BioRender.com".

Cita

Jiménez-Fernández M, Rodríguez-Sinovas C, Cañes L, Ballester-Servera C, Vara A, Requena S, de la Fuente H, Martínez-González J, Sánchez-Madrid F. CD69-oxLDL ligand engagement induces Programmed Cell Death 1 (PD-1) expression in human CD4+ T lymphocytes. *Cell Mol Life Sci*. 2022 Aug 5;79(8):468. doi: 10.1007/s00018-022-04481-1. PMID: 35930205

¿Qué pregunta queríais responder con este artículo?

Con este artículo queríamos profundizar en la señalización inmunorreguladora de CD69 tras la unión de las oxLDL que ya se había identificado en un trabajo anterior del grupo (Circulation 2019). De esta manera, se pretendía caracterizar mejor la implicación de CD69 en patologías cardiovasculares inflamatorias, puesto que ya habíamos demostrado que la expresión de CD69 en células circulantes sirve como indicador de la aterosclerosis subclínica.

¿Qué aporta al campo este artículo?

Nuestro trabajo aporta evidencias sobre la relación de CD69 y la expresión de moléculas inmunorreguladoras, y cómo CD69 juega un papel importante en la expresión de estas moléculas.

¿Cuál es el experimento que consideras más relevante para ello?

Hay varios experimentos que considero importantes. Primero, la secuenciación masiva de ARNm que hicimos a modo de "screening" para identificar los cambios transcripcionales que ocurren con la unión de las oxLDL a CD69, donde identificamos PD-1 muy incrementado. Ahí comprobamos la especificidad de esta respuesta a través de CD69 exclusivamente con lipoproteínas oxidadas y no nativas. Esto lo validamos además empleando anticuerpos monoclonales anti-CD69, que también permitieron comprobar este aumento en linfocitos T primarios. Y el otro experimento que fue relevante para nosotros fue encontrar estas moléculas (CD69, PD-1 y NR4A3) altamente expresadas en muestras de pacientes en un contexto inflamatorio. Ver su expresión localizada en una condición patológica, permite compren-

der en qué situaciones puede ser importante conocer cómo funciona esta regulación.

¿Qué pregunta se ha quedado en el tintero y debería ser explorada?

A mí me encanta lo molecular, y para mí la pregunta importante siempre es cómo ocurre. Me encantaría seguir profundizando en la señalización que ejerce CD69, para así poder comprender mejor su función en los distintos contextos inflamatorios en los que ya se ha visto que es importante. Y también seguir explorando cómo CD69 puede modular la expresión de PD-1 en un modelo *in vivo*.

¿Qué modelo experimental te gustaría desarrollar después?

Primero quizás sería interesante ver cuál es la expresión de PD-1 en modelos animales con ratones deficientes en CD69. Principalmente en el modelo de aterosclerosis, donde ya se ha visto que CD69 juega un papel importante controlando el balance entre células Th17/T reguladoras, y las oxLDL podrían unirse a CD69 y modular la expresión de PD-1 en un contexto fisiológico. Podríamos emplear anticuerpos bloqueantes de esta unión y ver cómo este fenómeno contribuye al control de la enfermedad. Y posteriormente, también sería interesante estudiar la relación entre CD69 y PD-1 en un modelo tumoral, donde es bien conocido el papel que juega PD-1.

¿Podrían CD69 y PD1 constituir un eje relevante para el tratamiento de enfermedades inflamatorias o crees que hay otros contextos más importantes?

Claro que podrían, pero aún quedaría mucho trabajo por hacer. PD1 es una diana terapéutica ampliamente usada en distintos

tipos de cáncer, donde se busca su inhibición para activar la respuesta del sistema inmune frente al tumor. En cambio, se sabe que si se bloquea esta molécula en modelos animales de aterosclerosis, la enfermedad empeora. Por lo que se podrían explorar vías en las que a través de CD69 se fomentara la tolerancia inducida por PD-1 en estos contextos. A nivel experimental me parece muy interesante, trasladarlo a la clínica más complicado por ahora, habría mucho que explorar primero antes. En cambio, donde sí que creo que podría ser más relevante este eje sería en posibles tratamientos anti-tumorales, combinando terapias y bloqueando también CD69.

¿Podría CD69 jugar un papel en la respuesta a inmunoterapias?

Hay gran cantidad de experimentación previa que apunta a que sí, a que CD69 jue-

ga un papel importante para mantener la homeostasis de las respuestas inmunes y no se den respuestas exacerbadas. Sería interesante estudiar su papel como coadyuvante con terapias ya existentes y ver si se consigue un mejor beneficio, sobre todo en cáncer.

¿Cómo crees que influirá en tu carrera científica este estudio?

A nivel científico, este trabajo es un paso más para ir concretando ideas que había pendientes en el laboratorio y simboliza el desarrollo científico que implica estar haciendo una tesis doctoral. He aprendido mucho durante el tiempo que he estado trabajando en ello y me ha permitido hacerme más preguntas que me gustaría seguir respondiendo.

Conclusión: ¡¡A por ello, María!!