

#49 Oral

La Unión De Las OxLDL Al Receptor CD69 Induce La Expresión De PD-1 En Linfocitos T

Investigación Básica en Arteriosclerosis: biología molecular, bioquímica y genética

María Jiménez Fernández^{1,2}, Cristina Rodríguez-Sinovas^{3,4}, Laia Cañes^{4,5}, Carme Ballester-Servera^{4,5}, Alicia Vara¹, Silvia Requena¹, Hortensia De La Fuente^{1,4}, José Martínez-González^{4,5}, Francisco Sánchez-Madrid^{1,2,4}

1. Hospital Universitario de la Princesa, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario de La Princesa (IIS-IP), Madrid, España
2. Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España
3. Institut de Recerca Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (IRHSCSP), IIB-Sant Pau, Barcelona, España
4. CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, España
5. Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona - Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IIBB-CSIC), IIB-Sant Pau, Barcelona, España

Objetivo

Los mecanismos que controlan la respuesta inmune inflamatoria juegan un papel fundamental en la remodelación del tejido en las enfermedades cardiovasculares. El receptor de activación de células T CD69 une lipoproteínas de baja densidad oxidadas (oxLDL), induciendo la expresión de los receptores nucleares NR4A y modulando la inflamación en aterosclerosis. Sin embargo, los mecanismos subyacentes no se conocen. El objetivo principal de este trabajo es conocer las respuestas desencadenadas con la unión de las oxLDL a CD69 en los linfocitos T.

Material y Métodos

La línea celular Jurkat expresando CD69 de manera estable se incubó con oxLDL y se realizó un análisis de secuenciación masiva de ARN. Los resultados se comprobaron mediante PCR a tiempo real, citometría de flujo y empleando anticuerpos monoclonales anti-CD69. También se analizaron muestras humanas de arterias abdominales inflamadas mediante inmunohistoquímica, PCR y western-blot.

Resultados

El perfil de expresión génica mostró diferencias dependiendo de la presencia de CD69 y del grado de oxidación de las LDL. La unión oxLDL-CD69 indujo la expresión de NR4A1 y NR4A3 pero también de la molécula inmunorreguladora PD-1. La inducción de PD-1 y NR4A3 es dependiente del factor de transcripción NFAT. El silenciamiento de NR4A3 indujo un ligero aumento de PD-1, lo que sugiere una potencial regulación de PD-1 por NR4A3. Además, se identificó una elevada expresión de PD-1, CD69 y NR4A3 en muestras de arterias humanas con inflamación crónica en comparación con donantes sanos, encontrando una fuerte correlación entre la expresión de CD69 y PD-1 ($r = 0.655$ $P < 0.0001$)

Conclusiones

Nuestros resultados evidencian un nuevo mecanismo de inducción de PD-1 independiente del TCR, señalización que podría contribuir al papel de CD69 en la modulación de la inflamación y el remodelado vascular en las enfermedades cardiovasculares.