

Dottorato di ricerca in Medicina traslazionale dello sviluppo e dell'invecchiamento attivo - XXIX ciclo



Curriculum: Medicina traslazionale e clinica

"Controllo metabolico dell'espressione di FoxP3 in cellule T regolatorie umane"

Sintesi

Le cellule T regolatorie $CD4^+CD25^+$ (Treg) svolgono un ruolo centrale nel mantenimento dell'omeostasi e della tolleranza immunitaria. Sebbene le cellule Treg operino attraverso diversi meccanismi, sembra che l'espressione del fattore di trascrizione Forkhead-box-P3 (FoxP3) è fondamentale per la loro funzione. Qui descriviamo le cellule Treg periferiche (pTreg) umane che si sviluppano dalle cellule T $CD4^+CD25^-$ (Tconv) dopo stimolazione subottimale del recettore delle cellule T (TCR). Questa popolazione di cellule pTreg, chiamata cellule Treg indotte (iTreg), è caratterizzata da un'elevata espressione di FoxP3, da una forte capacità soppressoria e da uno stato proliferativo e metabolico attivo. Lo sviluppo delle cellule iTreg dipende fortemente dalla glicolisi, che controlla le varianti di splicing di FoxP3 contenenti l'esone 2 (FoxP3-E2), attraverso l'enzima glicolico enolasi-1. In particolare, l'attività soppressoria delle cellule iTreg è compromessa nelle malattie autoimmuni come la sclerosi multipla recidivante-remittente (RR-MS) e si associa alla riduzione dell'espressione di FoxP3-E2, secondariamente alla compromissione della glicolisi e della via di segnalazione IL-2 / IL-2R / STAT-5. Questi risultati suggeriscono un nuovo meccanismo che collega il metabolismo del glucosio all'induzione di specifiche varianti di splicing di FoxP3, attraverso l'enolasi-1, che ha un impatto diretto sulla funzionalità delle cellule Treg, sia in condizioni fisiologiche che in corso di autoimmunità.