

Papel de la dinámica mitocondrial en los linfocitos Th17 durante la autoinmunidad

Francesc Baixauli

Investigador Postdoctoral, Universidad de Basel

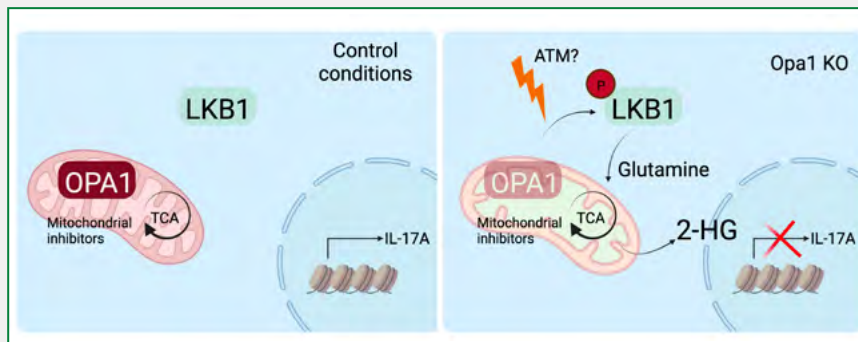


RESUMEN

Las mitocondrias remodelan sus membranas en respuesta a estímulos fisiológicos y estrés para adaptar su actividad y sustentar la viabilidad celular. La proteína mitocondrial OPA1 (optic atrophy 1), fusiona las membranas internas mitocondriales y regula la morfología de sus crestas, por lo que su actividad controla la respiración mitocondrial. Baixauli y colaboradores han estudiado su papel durante la diferenciación y función de células T, hallando que las células Th17 -que regulan la homeostasis del intestino, pero también participan en el desarrollo de enfermedades autoinmunes- requieren

de metabolitos como el 2-hidroxiglutarato (2-HG). 2-HG modifica las marcas epigenéticas de distintos genes, entre ellos el de la citoquina IL-17, inhibiendo su producción en ausencia de OPA1. Este defecto metabólico no reduce la viabilidad celular, pero es relevante para la función de las células Th17 tanto en la lámina propia del intestino, como en su papel patogénico. Así, en el modelo de encefalomiелitis autoinmune experimental, los animales deficientes en Opa1 en células IL17, están fuertemente protegidos frente a la respuesta autoinmune contra el sistema nervioso central. El estudio desvela que esta

protección está mediada por la enzima LKB1, que se hiperactiva al estar las crestas mitocondriales dañadas e incrementa la incorporación de glutamina y la producción de 2-HG. Así, el silenciamiento de LKB-1, no rescata el defecto mitocondrial, pero si reduce la incorporación de glutamina y la generación de 2-HG, evitando los defectos epigenéticos y restituyendo la producción de IL-17. Por tanto, este trabajo revela un eje entre las mitocondrias y LKB1 que puede ser manipulado en autoinmunidad o estrés metabólico para regular la función T.



OPA1 en mayor medida que otras subpoblaciones de linfocitos, como las células Th1, Th2 o T reguladoras. Su estudio, publicado en Nature, demuestra que la falta de OPA1 en células Th17 desregula el ciclo de Krebs (o ciclo de los ácidos tricarbóxicos), incrementando la produc-

ción de metabolitos como el 2-hidroxiglutarato (2-HG). 2-HG modifica las marcas epigenéticas de distintos genes, entre ellos el de la citoquina IL-17, inhibiendo su producción en ausencia de OPA1. Este defecto metabólico no reduce la viabilidad celular, pero es relevante para la función de las células Th17 tanto en la lámina propia del intestino, como en su papel patogénico. Así, en el modelo de encefalomiелitis autoinmune experimental, los animales deficientes en Opa1 en células IL17, están fuertemente protegidos frente a la respuesta autoinmune contra el sistema nervioso central. El estudio desvela que esta

Cita

Baixauli F, Piletic K, Puleston DJ, Villa M, Field CS, Flachsmann LJ, Quintana A, Rana N, Edwards-Hicks J, Matsushita M, Stanczak MA, Grzes KM, Kabat AM, Fabri M, Caputa G, Kelly B, Corrado M, Musa Y, Duda KJ, Mittler G, O'Sullivan D, Sesaki H, Jenuwein T, Buescher JM, Pearce EJ, Sanin DE, Pearce EL. An LKB1-mitochondria axis controls TH17 effector function. *Nature*. 2022 Oct;610(7932):555-561. doi: 10.1038/s41586-022-05264-1. Epub 2022 Sep 28. PMID: 36171294

¿Qué factores pueden hacer que Opa1 juegue un papel tan relevante en Th17 y no en Th1 ó Th2?

Los distintos linfocitos T están especializados en la producción de distintas citoquinas y en el tipo de respuesta inmune en la que participan. Estas células presentan diferentes perfiles metabólicos que sustentan su diversidad de funciones. Las Th17, en comparación con otras células efectoras, contienen mitocondrias con una morfología fusionada y un metabolismo celular poco activo. Si experimentalmente reducimos la actividad metabólica de las células Th1 al cultivarlas en baja concentración de glucosa, dichas células empiezan a depender en OPA1 y la fusión mitocondrial para mantener su producción de citoquinas. Por tanto, la baja actividad metabólica -casi quiescente- que presentan las células Th17 es uno de los motivos por los que las Th17 dependen de OPA1 y un metabolismo mitocondrial eficiente. De todas formas, en contextos patológicos, las células Th17 activan su metabolismo, y sorprendentemente también requieren OPA1, por lo que el concepto de actividad metabólica no explica del todo nuestras observaciones. Así que pensamos que el contexto epigenético del gen de IL17, y la activación diferencial de LKB1 en las células Th17 en condiciones de estrés, determinan que las Th17 dependan de una exquisita función mitocondrial para mantener su función.

¿Podrían Opa1 y LKB1 ser dianas relevantes para el tratamiento de enfermedades autoinmunes inflamatorias?

Por supuesto. Actualmente existe gran interés en descifrar los requerimientos metabólicos de las células inmunes, ya que pueden representar dianas terapéuticas específicas en el contexto de enfermedades relacionadas con la función inmune. El hecho de que las células Th17 requieran OPA1 para su función patológica en autoinmunidad y que la eliminación de LKB1 recupere esta función no solo es importante en contexto

de enfermedades autoinmunes. Por ejemplo, durante la inmunidad celular frente a tumores, las células T experimentan mucho estrés metabólico por falta de nutrientes, como puede ser la glucosa (entre otros), así como disfunción mitocondrial. Estos factores impiden la eliminación de las células tumorales por estos linfocitos T. Es posible que LKB1 actúe en este escenario de estrés metabólico y mitocondrial, restringiendo la función efectora de estas células, por lo que, si consiguiéramos eliminar este freno metabólico, quizás podremos recuperar la función efectora de dichas células y permitir la eliminación de las células tumorales.

¿Qué experimentación crees que se debe realizar para que estos resultados se traduzcan en posibles tratamientos?

En primer lugar, habría que demostrar el papel de OPA1 en el contexto de enfermedades autoinmunes en pacientes y también trabajar para conseguir una mayor especificidad de los posibles tratamientos. Actualmente, existen algunos inhibidores específicos de OPA1. Para conseguir que se traduzcan en posibles tratamientos, se requiere una investigación centrada en encontrar vías que dirijan específicamente estos inhibidores o fármacos a las células implicadas en estas enfermedades, evitando así posibles efectos indeseados en otros tejidos.

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

Creo que este estudio abre algunas cuestiones que me gustaría investigar en el futuro. Por ejemplo, trasladar estas observaciones a el contexto de inmunidad antitumoral, para diseñar y mejorar las terapias de adopción celular o células CAR-T actuales, modificando su respuesta metabólica y sus mecanismos de estrés.

Has estado 7 años de post-doc, ¿cómo ha sido la experiencia?

Inicié el post-doc en el Marx-Planck en el laboratorio de la Dra. Erika Pierce en Friburgo, Alemania, e hice un trabajo muy intenso. Por un lado, llevé mi propia línea de investigación, de la que el artículo que presento aquí es el máximo exponente, y también he colaborado con otros compañeros, en lo que ha sido una experiencia enriquecedora y fructífera.

Para la parte del anecdotario, ¿qué nos dirías?

Mi post-doc también ha tenido otros componentes; por un lado, las personales que son gratificantes, como ha sido y está siendo la paternidad, que requiere su dedicación también. Por otro lado, la pandemia ha tenido su relevancia también, porque la situación tanto profesional como personal fue complicada. Además, el laboratorio se mudó a Baltimore (USA) al final del post-doc, y tuve que buscar otro sitio para poder acabar la investigación. Así que, sí, ha sido un periodo intenso y movido en todos los sentidos.

A pesar de esto, has tenido buenos resultados, ¿crees que te servirá para encontrar un puesto desde el que proseguir?

Estoy trabajando en buscar un lugar para comenzar una nueva línea de investigación, formando mi propio grupo. En este sentido, estoy presentando mi candidatura en algunas instituciones que me interesan. A veces es complicado saber el perfil que buscan las instituciones, porque algunas piden tener experiencia en la enseñanza y haber tutelado a personas más jóvenes en sus distintas etapas universitarias e investigadoras. En otras se busca un perfil más centrado en la investigación, bien básica o más traslacional. Creo que éste punto es importante y hay que buscar la utilidad al conocimiento que se genera. Sin embargo, creo que la investigación básica, original y disruptiva, es especialmente esencial para permitir grandes avances y cimentar las bases de futuras

aplicaciones traslacionales. En cierta medida creo que algunas instituciones y organismos están obviando la relevancia de este tipo de investigación.

Y la familia, ¿qué opina de seguir por Europa o volver a España?

Volver a España es algo en lo que pensamos y yo quiero conseguir un buen lugar en el que trabajar y poder desarrollar una línea de trabajo competitiva, en una institución que te apoye, tenga buenas perspectivas de futuro y en el que haya un grupo de investigadores con los que poder constituir una buena red de colaboraciones. Por supuesto, también poder proyectar mi línea de trabajo desde esa institución hacia otros centros de investigación, nacionales o internacionales.

La familia me apoya (los pequeños sobre todo), y sería algo muy bueno para nosotros, porque nos facilitaría tener cerca al resto de familiares y amigos. También hay que tener en cuenta que el nivel de vida y los salarios en ciencia no son iguales en todos los países, y para ciertas categorías laborales las diferencias salariales y oportunidades laborales son muy desfavorables. Son asuntos a debatir, siempre, que pueden ser complejos, pero que sin duda deben mejorar.

¿Qué hace falta para empezar bien en un centro?

Apoyo por parte del centro, espacio para trabajar, un paquete de inicio (startup) competitivo que te permita reclutar estudiantes curiosos, motivados y con talento para formar un grupo con ganas de aprender y disfrutar descifrando nuevos procesos biológicos, y unas condiciones que te permitan la conciliación familiar. El resto lo ponemos nosotros: ideas, empuje y entusiasmo. Pedir proyectos y conseguir más financiación para crear nuevos puestos de personal y empujar las líneas de investigación.

¡¡Pues muchas gracias por atendernos, Fran!! Y mucha suerte.