

Título: FUNCIÓN INMUNOMODULADORA DE LA GALECTINA-1 EN TERAPIA CELULAR CON LINFOCITOS T REGULADORES PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Nombre: Fernández Pérez, Raquel

Universidad: Universidad Autónoma de Madrid

Departamento: Bioquímica

Fecha de lectura: 25/03/2022

Programa de doctorado: Programa de Doctorado en Biociencias Moleculares por la Universidad Autónoma de Madrid

Dirección:

> **Director:** MARINA I. GARÍN FERREIRA

Tribunal:

> **presidente:** YASMINA JUARRANZ MORATILLA

> **secretario:** Rebeca Sanchez Dominguez

> **vocal:** Marjorie Pion

> **vocal:** MARÍA DOLORES HERRERO MARCO

> **vocal:** RAFAEL CORREA ROCHA

Descriptores:

> INMUNOLOGIA

El fichero de tesis ya ha sido incorporado al sistema

> <http://hdl.handle.net/10486/702521>

Localización: REPOSITORIO DE TESIS ¿ BIBLIOTECA UAM

Resumen: La galectina-1 (Gal-1) es una lectina endógena expresada de forma ubicua en diferentes tejidos y poblaciones celulares del sistema inmune. Gal-1 tiene multitud de propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras. Estudios preclínicos han demostrado que la administración de Gal-1 recombinante inhibe la colitis experimental modulando las respuestas inflamatorias adaptativas. Sin embargo, la función endógena de la Gal-1 en inflamación intestinal aún no se ha definido completamente. En la presente Tesis Doctoral, se utilizó el modelo experimental de colitis ulcerosa inducida por DSS para estudiar la función de la Gal-1 endógena durante el desarrollo de la inflamación intestinal. Los ratones *Lgals1*^{-/-} desarrollaron una inflamación intestinal más severa que sus homólogos WT. En el estudio de las respuestas inflamatorias implicadas en la colitis exacerbada de los ratones *Lgals1*^{-/-} se observaron perfiles Th17/Th1 alterados en los linfocitos T CD4⁺ efectoras. En la lámina propia del colon los ratones *Lgals1*^{-/-} con colitis tienen mayores frecuencias de linfocitos Tregs respecto a los ratones WT. A pesar del balance incrementado Treg/Tef en ratones *Lgals1*^{-/-} en colon, la respuesta inflamatoria al DSS es más exacerbada en ausencia de Gal-1. El fenotipo inflamatorio severo de los ratones *Lgals1*^{-/-} al tratamiento con DSS se pudo modular de manera efectiva mediante la transferencia

adoptiva de Tregs CD4⁺Foxp3⁺ obtenidas de ratones WT y no con Tregs Lgals1^{-/-}. Lo que demuestra que la Gal-1 endógena expresada por las Tregs participa activamente en la modulación de las respuestas inflamatorias intestinales.

Se han realizado estudios de terapia celular con Tregs en modelos de colitis crónica intestinal inducidos por transferencia de linfocitos T naïve en ratones inmunodeficientes Rag1^{-/-}. Los resultados obtenidos demuestran que la Gal-1 participa activamente en la modulación de las respuestas inflamatorias intestinales crónicas mediadas por linfocitos T efectores. La Gal-1 estabiliza el fenotipo inmunomodulador de los linfocitos Tregs, así como su persistencia en el organismo especialmente en entornos inflamatorios, mejorando por tanto la eficacia de la terapia celular con Tregs a largo plazo. En conjunto, estos resultados destacan la importancia de la expresión de Gal-1 en la inmunomodulación mediada por linfocitos Tregs durante el desarrollo de la inflamación intestinal. En base a estos resultados, en futuros protocolos de terapia celular con Tregs, la expresión de Gal-1 debe ser analizada con el fin de alcanzar una inmunosupresión estable a largo plazo de los pacientes con EII.