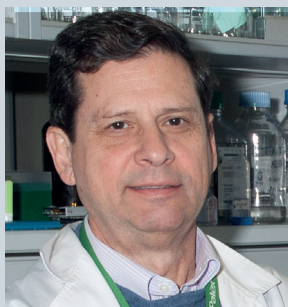


José María Rojo Hernández

Investigador Científico
jmrojo@cib.csic.es



Doctor en Ciencias Biológicas, 1978
Universidad Complutense de Madrid

Postdoctoral Fellow, 1980-1981
Institute of Animal Physiology, A.R.C.
(Cambridge, UK)

Research Associate and Fulbright Fellow, 1986-1988
Yale University School of Medicine (New Haven, CT, USA)

Colaborador Científico, 1988

Jefe de Grupo, 1988

Investigador Científico, 1990
CIB, CSIC

Otros miembros | Other lab members:

Jenny Acosta

<http://www.cib.csic.es/es/grupo.php?idgrupo=25>

Activación de Linfocitos T

Los procesos de activación de los linfocitos T por antígeno y moléculas coestimuladoras son clave en el desarrollo de respuestas inmunitarias frente a patógenos y cáncer, o en enfermedades autoinmunes. Estudiamos los mecanismos moleculares implicados en las señales coestimuladoras de miembros de la familia de CD28 como ICOS (Inducible Costimulator, CD278) y su ligando (ICOS-L, B7h, CD275) y su utilidad como dianas terapéuticas en autoinmunidad.

CD28 es la principal molécula coestimuladora de los linfocitos T. Su familia incluye otras esenciales para aumentar (ICOS) o inhibir (CTLA-4, PD-1) las respuestas a antígeno, por lo que son importantes dianas en inmunoterapia. Nosotros estudiamos las señales de ICOS en linfocitos T y del ligando de ICOS (ICOS-L) en células que lo expresan (Células Dendríticas, linfocitos B, endotelio, o células tumorales).

En trabajos previos observamos que el motivo YMxM presente en ICOS y CD28 asocia de modo preferentemente subunidades catalíticas de PI3 cinasa (PI3-K) p110 α , pese a los altos niveles de subunidades catalíticas p110 α y p110 δ en células T. Por tanto, p110 α , que es una importante diana en terapia antitumoral, podía ser empleada en inmunomodulación. Así, un inhibidor dual de PI3-K p110 α y DNA PK (PIK-75) inhibe la activación de linfocitos e induce muerte celular *in vitro* y suprime el desarrollo de Encefalitis Alérgica Experimental *in vivo*. Estos resultados se han extendido a otros inhibidores de PI3-K de p110 α y p110 δ . En células T humanas, las señales de ICOS inducen cambios significativos en el patrón de citocinas respecto a las inducidas por CD28, modulando la diferenciación de células Th17 y Th9.

En paralelo, investigamos las señales inducidas por ICOS-L en diversos tipos celulares que lo expresan. Datos anteriores indicaban que la activación de ICOS-L inhibía la adhesión a células endoteliales de células tumorales y leucocitos polimorfonucleares, inhibiendo las activación de MAP cinasa inducida por estímulos extracelulares. Recientemente se han ampliado estos datos para mostrar que ICOS-L modifica la capacidad migratoria, la maduración y la presentación de antígeno por células dendríticas, o la capacidad migratoria y metastásica de células tumorales que expresan ICOS-L. En los efectos sobre migración están implicados cambios de β -PIX, un activador de Rac-1 y alteraciones de la fosforilación de la cinasa FAK, y confirman el potencial inmunomodulador de ICOS-L.

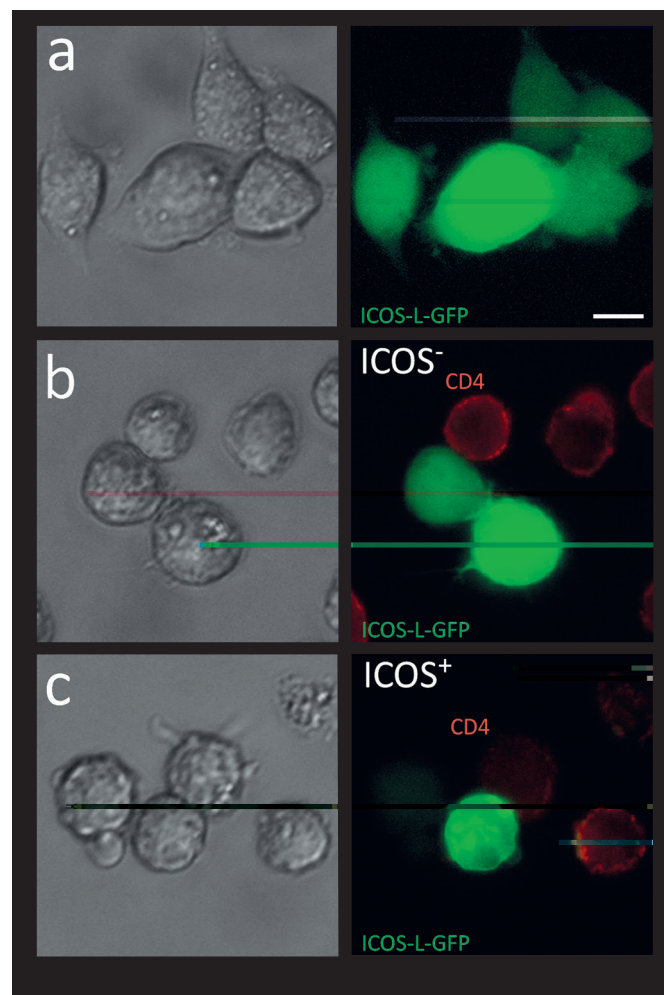


Figura 1 | Figure 1

La interacción con ICOS produce la redistribución del ligando de ICOS (ICOS-L). Células de linfoma murino M12 transfectadas con ICOS-L-GFP muestran una distribución homogénea de ICOS-L (a). La distribución homogénea se mantiene cuando células M12 se incuban con células T CD4⁺ (rojo) que no expresan ICOS (b), y se produce acumulación de ICOS-L cuando se incuban con células CD4⁺ ICOS⁺ (c).

Interaction with ICOS alters the cell distribution of ICOS ligand (ICOS-L). Cells of the mouse B cell lymphoma M12 transfected with an ICOS-L-GFP construct show homogeneous cell distribution of ICOS-L (a). Homogeneous distribution of ICOS-L is maintained when incubated with CD4⁺ T cells lacking ICOS (b); accumulation at the cell-cell interface ensues upon incubation with CD4⁺ ICOS⁺ T cells (c).



T Cell Activation

T lymphocyte activation by antigen and costimulatory molecules is a key process in immune responses against pathogens and cancer, or autoimmune diseases. Our group focuses on the analysis of molecular mechanisms involved in costimulation by members of the CD28 family like ICOS (Inducible Costimulator, CD278) and its ligand (ICOS-L, B7h, CD275) and their potential as therapeutic targets in autoimmune diseases.

CD28 is the main costimulatory molecule in T lymphocytes. The CD28 family includes other molecules essential to enhance (ICOS) or inhibit (CTLA-4, PD-1) antigen responses, and hence they are important targets in immunotherapy. Our group studies signals delivered by ICOS in T lymphocytes, or by ICOS ligand (ICOS-L) in those cells that express it (i.e, dendritic cells, B lymphocytes, endothelium, or many tumor cells).

We have previously observed that the YMxM motif present in ICOS and CD28 preferentially recruits the p110 α catalytic subunits of PI3 kinase, despite the high levels of both p110 α and p110 δ subunits in T lymphocytes. Thus, p110 α , that is already an important target in tumor therapy, could be also used in immunomodulation. In fact, a dual inhibitor of p110 α and DNA PK (PIK-75) inhibits lymphocyte activation and induces cell death *in vitro*, as well as Experimental Allergic Encephalitis *in vivo*. This analysis is currently being extended to other PI3-K inhibitors specific for p110 α and p110 δ . In human T cells, ICOS signals induce significant changes in the pattern of secreted cytokines when compared to those of CD28, altering Th17 and Th9 differentiation.

In parallel, we are studying signals delivered by ICOS-L in different types of cells. Previous data showed that ICOS-L activation inhibited the adhesion of tumor cells or polymorphonuclear leukocytes to endothelial cells while inhibiting MAP kinase activation by different extracellular stimuli. These data have been recently broadened to show that ICOS-L inhibits the migration and maturation of, or antigen presentation by dendritic cells. Furthermore, ICOS-L signals inhibit migration or metastatic capacity of tumor cells that express the molecule. The effect on migration is linked to changes in the Rac-1 activator β -PIX and altered phosphorylation of the FAK kinase, confirming the immunomodulatory potential of ICOS-L.

Publicaciones Seleccionadas Selected Publications

- Feito MJ, Vila M, Matesanz MC, Linares J, Gonçalves G, Marques P, Vallet-Regí M, Rojo JM, Portolés MT [2014] *In vitro evaluation of graphene oxide nanosheets on immune function.* **J Colloid Interface Sci** 432:221-228 (doi: 10.1016/j.jcis.2014.07.004)
- Dianzani C, Minelli R, Gigliotti CL, Occhipinti S, Giovarelli M, Conti L, Boggio E, Shivakumar Y, Pili R, Fantozzi R, Baldanzi G, Malacarne V, Yagi Y, Rojo JM, Chiocchetti A, Dianzani U [2014] *B7h triggering inhibits migration of tumour cell lines.* **J Immunol** 192: 4921-4931 (doi: 10.4049/jimmunol.1300587)
- Acosta YY, Montes-Casado M, Aragonese-Fenoll L, Dianzani U, Portolés P, Rojo JM [2014] *Suppression of CD4⁺ T lymphocyte activation "in vitro" and experimental encephalomyelitis "in vivo" by the phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor PIK-75.* **Int J Immunopathol Pharmacol** 27: 53-67 (PMID: 24674679)
- Matesanz MC, Feito MJ, Oñaderra M, Ramírez-Santillán C, da Casa C, Arcos D, Vallet-Regí M, Rojo JM, Portolés MT [2014] *Early in vitro response of macrophages and T lymphocytes to nanocrystalline hydroxyapatites.* **J Colloid Interface Sci** 416: 59-66 (doi: 10.1016/j.jcis.2013.10.045)
- Rojo JM, Ojeda G, Acosta YY, Montes-Casado M, Criado G, Portolés P [2014] *Characteristics of TCR/CD3-complex CD3 ϵ chains of regulatory CD4⁺ T (Treg) lymphocytes. Role in Treg differentiation in vitro and impact on Treg in vivo.* **J Leukocyte Biol** 95:441-450 (doi: 10.1189/jlb.1112584)
- Mesturini R, Gigliotti CL, Orilieri E, Cappellano G, Soluri MF, Boggio E, Woldetsadik A, Dianzani C, Sblattero D, Chiocchetti A, Yagi J, Rojo JM, Dianzani U [2013] *Differential induction of IL-17, IL-10, and IL-9 in human T helper cells by B7h and B7.1.* **Cytokine** 64:322-330 (DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2013.05.021>)
- Occhipinti S, Dianzani C, Chiocchetti A, Boggio E, Clemente N, Gigliotti CL, Soluri MF, Minelli R, Fantozzi R, Yagi J, Rojo JM, Sblattero D, Giovarelli M, Dianzani U [2013] *Triggering of B7h by the ICOS modulates maturation and migration of monocyte-derived dendritic cells.* **J Immunol** 190: 1125-1134 (doi:10.4049/jimmunol.1201816).

Financiación | Funding

- P110/00650 (AES, IS Carlos III, MINECO) 2011-2013
- P113/01809 (AES, IS Carlos III, MINECO) 2014-2016

