

AValiação DO PAPEL DE LY6C E IF1 NA RESPOSTA DE CÉLULAS T CD4⁺ EM MODELO DE MALÁRIA EXPERIMENTAL

Danilo Chaves da Silva Ramos de Souza¹, Sophia Graton Codognato¹, Samuel Ramos do Nascimento¹, Rodrigo Freitas¹, Luciana dos Santos Barros Manhães¹, Guilherme Henrique Rodrigues Mattos¹, Marcos Vinícios Pinheiro Cione¹, Rogério Silva do Nascimento¹, Paulo Henrique Lisboa Raeder¹, Déborah Giovanna Cantarini¹, Daniel Fernandez-Ruiz², William Heath³, Jose Maria Alvarez¹, Maria Regina D'império Lima¹

¹Laboratório de Imunologia das Doenças Infecciosas, Departamento de Imunologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

²Escola de Ciências Biomédicas, Universidade de Nova Gales do Sul, Sydney, Austrália.

³Faculdade de Medicina, Odontologia e Ciências da Saúde, Universidade de Melbourne, Melbourne, Austrália.

A malária é uma doença infecciosa que afeta mais de 250 milhões de pessoas anualmente, sendo um dos principais problemas de saúde pública do mundo. Nas infecções por parasitos do gênero *Plasmodium*, a resposta desencadeada por células T CD4⁺ é essencial para o controle do parasito e para o estabelecimento das patologias associadas à infecção; a compreensão dos mecanismos que controlam a resposta dessas células pode, portanto, contribuir para o desenvolvimento de novas estratégias de combate à doença. Duas moléculas pouco compreendidas nesse contexto são o Ly6C (uma proteína de superfície expressa por células T CD4⁺ mas de função desconhecida) e o IF1 (um regulador metabólico ainda pouco estudado em células T CD4⁺), ambas podem estar associadas à geração de células T_H1 envolvidas tanto na proteção como na patogênese da malária; o objetivo geral deste trabalho é avaliar o papel de dessas moléculas na resposta de células T CD4⁺ em modelos experimentais de malária. Células T CD4⁺ TCR-específicas transferidas para camundongos C57BL/6 (B6) infectados com *P. chabaudi* apresentaram expressão de Ly6C majoritariamente no compartimento de células T_H1. Utilizando a técnica de CRISPR-Cas9 foi possível reduzir a expressão de Ly6C em células T CD4⁺, que passaram a apresentar, nessa condição, maior proliferação e menor frequência de células T_H1; estes resultados sugerem que Ly6C exerce efeito negativo na expansão de células T CD4⁺, mas favorece a diferenciação de células T_H1. Análise de dados públicos de *single-cell RNAseq* indicou aumento da expressão gênica de IF1 em células T CD4⁺ TCR-específicas durante a infecção com *P. chabaudi*, o que foi confirmado por RT-qPCR e western blot. Quando células T CD4⁺ foram editadas por CRISPR-Cas9 com o intuito de reduzir a expressão de IF1 e transferidas para camundongos *Cd4^{-/-}* infectados com *P. chabaudi*, foi possível observar aumento no número de células e na produção de IFN-γ por células T_H1; estes resultados sugerem que o IF1 contribui para o controle da expansão de células T CD4⁺, bem como da produção IFN-γ. Este projeto é apoiado pela FAPESP (2024/08360-0; 2024/22337-1; 2022/14529-2; 2015/20432-8), CAPES (88887.820673/2023-00) e CNPq (303810/2018-1).

Palavras-chave: Células T CD4⁺, IF1, Ly6C, Malária.