



**Poster 12. N-GLICOSILAÇÃO DO RECETOR DAS CÉLULAS T: UM NOVO MECANISMO MOLECULAR NA PATOGÉNESE DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL**

**Ana M. Dias<sup>1,2</sup>, Telmo A. Catarino<sup>1</sup>, Paula Lago<sup>3</sup>, Ricardo Marcos-Pinto<sup>2,3,4</sup>, Paulo Salgueiro<sup>3</sup>, Catarina R. Almeida<sup>5</sup>, Sónia Fonseca<sup>6,7</sup>, Margarida Lima<sup>6,7</sup>, Manuel Vilanova<sup>2,8</sup>, Mário Dinis-Ribeiro<sup>4,9</sup>, Celso A. Reis<sup>1,2,10</sup>, Salomé S. Pinho<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto (IPATIMUP), Porto, Portugal; <sup>2</sup>Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS), Universidade do Porto, Porto, Portugal; <sup>3</sup>Serviço de Gastroenterologia, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal; <sup>4</sup>Centro de Investigação em Tecnologias e Sistemas de Informação em Saúde (CINTESIS), Faculdade de Medicina, Porto, Portugal; <sup>5</sup>Instituto de Engenharia Biomédica (INEB), grupo NEWTherapies, Universidade do Porto, Porto, Portugal; <sup>6</sup>Departamento de Patologia, Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal; <sup>7</sup>Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica (UMIB) (8) Instituto de Biologia Molecular e Celular (IBMC), Grupo de Imunologia, Universidade do Porto, Porto, Portugal; <sup>9</sup>Departamento de Gastroenterologia, Instituto Português de Oncologia do Porto, Porto, Portugal; <sup>10</sup>Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

**Introdução:** A Doença inflamatória intestinal (DII) é uma doença crónica do trato gastrointestinal que inclui a doença de Crohn (DC) e a colite ulcerosa (CU). A DII permanece uma doença incurável com elevado risco de evoluir para cancro colo-rectal. A incidência da DII está a aumentar mundialmente sendo por isso urgente identificar e caracterizar a sua patogénese, de forma a melhorar o desenvolvimento de novos biomarcadores que possam ajudar no prognóstico assim como num tratamento mais dirigido. Estudos em outras doenças imunomediadas como a esclerose múltipla demonstraram que a função e atividade das células T parecem ser reguladas por N-glicosilação mediada pela glicosiltransferase GnT-V.

**Objetivos:** Avaliar o papel da N-glicosilação na (des)regulação da atividade das células T como um possível mecanismo na CU.

**Material e Métodos:** Usando biopsias de cólon de pacientes com CU e de controlos saudáveis, caracterizamos fenotipicamente, por citometria de fluxo, as subpopulações de células T presentes no infiltrado linfocítico intestinal. Usando várias técnicas moleculares avaliámos os níveis de N-glicosilação por N-glicanos ramificados no recetor de células T (TCR). As alterações de expressão do gene MGAT5 que codifica a glicosiltransferase GnT-V foram também avaliadas por técnicas de Real Time PCR.

**Resultados:** Observamos que nos doentes com CU, o infiltrado linfocítico intestinal é predominantemente de células T CD4<sup>+</sup> enquanto que nos controlos a população predominante é CD8<sup>+</sup> e que os doentes com CU exibem elevados níveis de marcadores de activação (HLA-DR e CD45RO) comparativamente aos controlos normais. Demonstrámos que os linfócitos T da lâmina própria dos doentes com CU exibem uma desregulação da N-glicosilação do TCR mediada pela GnT-V, a qual tem sido associada com hiperatividade de células T e resposta imune exacerbada. Os doentes com CU severa revelam nas células T da mucosa um decréscimo mais pronunciado de N-glicanos tipo ramificado. Para além disso, verificamos que os doentes CU (com doença ativa) exibem uma diminuição da transcrição do gene MGAT5 comparativamente aos controlos normais e esta deficiência acompanha severidade de doença, o que comprova a observada desregulação da glicosilação nas células T.

**Conclusões:** Com este estudo demonstrámos pela primeira vez que a deficiência na glicosilação do TCR por N-glicanos ramificados se deve à diminuição de expressão do gene MGAT5. Este novo mecanismo molecular que explica a patogénese da CU pode possibilitar o desenvolvimento de um biomarcador com aplicações clínicas e terapêuticas promissoras.

**Contatos:** Ana M. Dias, Aluna de Doutoramento em Ciências Biomédicas, IPATIMUP, ICBAS/UP: [adias@ipatimup.pt](mailto:adias@ipatimup.pt).