



universität
wien

MASTER'S THESIS

Title of the Master's Thesis

„T cell activation and clonal expansion after antigen presentation is regulated microRNA-155 “

submitted by

Eliana Carolina Goncalves Alves, BSc

in partial fulfilment of the requirements for the degree of

Master of Science (MSc)

Vienna 2015

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A66834

Studienrichtung lt. Studienblatt :

Masterstudium Molekular Biologie

Betreut von / Supervisor:

Ao.Univ.-Prof. Dr. Günter Steiner

Summary

In recent years the influence of microRNAs (miR) on the activity and regulation of the immune system has been gradually demonstrated. Abnormal expression of several microRNAs was correlated with the onset and development of autoimmune diseases. In particular, miR-155 has been shown to influence the activity of many immune cells and to be essential for the induction of experimental autoimmune diseases models¹⁻⁴. MiR-155 deficient mice are protected from experimental arthritis due to defective generation of auto-reactive T and B cells¹. We were interested in knowing if this defect was due to defects of the innate immune system, or due to a defective T cell activation, or both.

We show that in the hTNFtg arthritis model, which is dependent entirely on the innate immune system, disease development was similar in both miR-155^{-/-} and WT mice. Additionally, we show that activation and production of pro-inflammatory cytokines by dendritic cells (DCs) after LPS stimulation was not altered by the absence of miR-155, both *in vitro* and *in vivo*. In addition, the T cell stimulatory capacity of WT and miR-155^{-/-} DCs was identical *in vitro* and *in vivo*.

Contrasting with these results, absence of miR-155 in T cells revealed an impaired proliferation upon stimulation *in vitro* as well as *in vivo*. Capacity of miR-155 deficient T cells to induce B cell clonal expansion and antibody production was also impaired. When we tested T cell response to viral infection, we saw that miR-155 is essential in CD4⁺ T helper cells for clonal expansion, recall response and IL-2 production. Our results therefore show an important role of miR-155 in the regulation of T cell clonal expansion and in the activation of B cells.

Zusammenfassung

In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass microRNAs (miRs) in vielen physiologischen und pathologischen Prozessen des Immunsystems eine wichtige Rolle spielen. Insbesondere miR-155 spielt in der Regulation von verschiedenen Immunzellen und auch in verschiedenen Krankheiten des Immunsystems eine wichtige Rolle. Mäuse, denen miR-155 fehlt sind vor einigen experimentellen autoimmunologischen Krankheiten geschützt. Speziell in der experimentellen Arthritis wurde gezeigt, dass in diesen Mäusen die Entstehung von autoreaktiven T und B Zellen fast gänzlich unmöglich ist. In dieser Arbeit waren wir daher daran interessiert, diese Beobachtungen Zell-intrinsischen Defekten in entweder dem angeborenen Immunsystem oder dem adaptiven Immunsystem zuzuordnen. In ersten Experimenten konnten wir zeigen, dass in einem Arthritismodell, dessen Pathologie unabhängig vom adaptiven Immunsystem ist, und rein vom angeborenen Immunsystem abhängt, kein Unterschied zwischen wildtyp und miR-155 defizienten Mäusen festzustellen ist.

Wir zeigen auch, dass Reifung und T Zell stimulatorische Kapazität von dendritischen Zellen durch das Fehlen der miR-155 sowohl in vitro als auch in vivo nicht verändert ist.

Im Gegensatz dazu weisen T Zellen, denen miR-155 fehlt, eine deutlich eingeschränkte Fähigkeit auf, zu Proliferieren. Zusätzlich ist ihre Kapazität, die Aktivierung und Antikörperproduktion von B Zellen zu unterstützen, eingeschränkt. Ebenso konnten wir nachweisen, dass in einem viralen Infektionsmodell der Recall-response sowie die Produktion von Zytokinen (z.B. IL-2) in T Zellen ohne miR-155 fast vollständig fehlen. Unsere Ergebnisse zeigen daher eine wichtige Rolle der miR-155 in der Aktivierung und Proliferation von T Zellen.

