

AIM2 Dampens the Homeostasis of Murine Inhibitory CD8+Ly49+ Regulatory T cells

ping Yi¹, Jiao Jiang², Ming Yang², Haijing Wu², and Qianjin Lu³

¹The Second Xiangya Hospital of Central South University

²Second Xiangya Hospital Department of Dermatology

³Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College

September 28, 2023

Abstract

Regulatory T (Treg) cells play a crucial role in immune tolerance, and numerous studies have focused on the molecular mechanisms of CD4⁺ Treg cells, whereas the role and relevant mechanisms of CD8⁺ Treg cells remain unclear. Ly49 is located at murine NK and T cells, and plays a similar role to human KIRs in regulation of immune response. In this paper, we have explored the effect of AIM2 deficiency on the homeostasis of CD8+Ly49+ regulatory T (Treg) cells in AIM2 knockout (KO) mouse model. We have performed KLH immunization model for AIM2 KO mice and found enhanced function of suppressive CD8⁺ Treg cells in the absence of AIM2, indicating AIM2 dampens the homeostasis of murine inhibitory CD8⁺ Treg cells.

AIM2 Dampens the Homeostasis of Murine Inhibitory CD8⁺Ly49⁺

Regulatory T cells

Ping Yi^{1,2+}, Jiao Jiang^{1,3+}, Ming Yang¹⁺, Haijing Wu^{1*}, Qianjin Lu^{1,3*}

¹Department of Dermatology, The Second Xiangya Hospital, Central South University, Hunan Key Laboratory of Medical Epigenomics, Changsha, Hunan, China

²Department of Radiology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan, China

³Institute of Dermatology, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Nanjing, Jiangsu, China

* Corresponding author at:

Department of Dermatology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Hunan Key Laboratory of Medical Epigenomics, Changsha, Hunan, China

Email: chriswu1010@126.com (Haijing Wu)

Institute of Dermatology, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Nanjing, Jiangsu, China

Email: qianlu5860@pumcderm.cams.cn (Qianjin Lu)

+ These authors contributed equally to this work and share first authorship.

Abstract:Regulatory T (Treg) cells play a crucial role in immune tolerance, and numerous studies have focused on the molecular mechanisms of CD4⁺ Treg cells, whereas the role and relevant mechanisms of CD8⁺ Treg cells remain unclear. Ly49 is located at murine NK and T cells, and plays a similar role to human

οφ αστιατινγ Λψ49 ρεσепторс ζονταινινγ Λψ49Δ ἀνδ Λψ49H ωας σταβλε (Φιγυρε 1^α). Τησεσ αλτερατιονс ινδισατεδ τηε ιμμυνοσυππρεσσιε στατε οφ ΚΛΗ-ιμμυνιζεδ AIM2 KO μισε. Νοταβλψ, τηε εῖπρεσσιον λεελс οφ Ηελιοс ἀνδ Αιολοс ωερε σλιγῆτλψ ελεατεδ ιν $\Delta 8^+$ T σελλс οφ σπλενοсψτεс (Φιγυρε 1Δ), ρεεαλινγ τηατ τηεψ μιγῆτ πρωμote Λψ49 εῖπρεσσιον ιν μυρινε $\Delta 8^+$ T σελλс οφ σπλενοсψτεс.

Βεσιδес, αс PNA-σεχ ρεποртеδ, σπλεнис $\Delta 8^+$ T σελλс οφ ΚΛΗ-ιμμυνιζεδ AIM2 KO μισε (ν = 3) φεατυρε ωιτη υπεργυλατεδ εῖπρεσσιον οφ KIP-ρελατεδ ιμμυνοσυππρεσσιε γενεсс ζομπαρεδ ωιτη ΩT μισε (ν = 3) (Φιγυρε 2A). Τησεσ σсρεεнеδ KIP-ρελατεδ διφφερεντιαλ εῖπρεссεδ γενεсс ωερε ζορρελατεδ το αстиатиον οφ ιννατε ἀνδ αδαπtie ιμμυне ρεспонсе, ωῆиη ωας ζομφιρμεδ βψ ενριсῆμεντ αναλψсис οφ πατηωαψс (Φιγυρε 2B). Σπλεнис $\Delta 8^+$ T σελλс οφ ανοτῆер γρουπ οφ ΚΛΗ-ιμμυνιζεδ AIM2 KO ἀνδ ΩT μισε (KO/ΩT, ν = 5) ωερε απλιεδ το αλιδατε τηε ρεсултс οφ PNA-σεχ, ἀνδ ζοноιστεντ ωιτη τηε φινδινγс οφ τραнссриптоме σεχυενсινγ. Αстиατινγ κιλλер σελλс λεстин-λιке ρεсептор (Κλρ)-ι1 ιν μυρινε $\Delta 8^+$ T σελλс ωας ρεμαρχαβλψ δωωνρεγυλατεδ, ιν ζοнтраст, ινηιβιτορψ ρεсепторс, сυсη αс Κλρα2, ωερε σιγνιφιсανтлψ υπεργυλατεδ (Φιγυρε 2^α), δεμονстраτινγ τηε δεψисиенсψ οφ AIM2 πρωмoteс τηε εῖπρεссион οφ ιμμυноσυππρεссиε ρεсепторс ιν μυρινε $\Delta 8^+$ T σελλс. Τηε πριμερс φορ χυαντιαtie ρεερсе τραнссриπτιον ΠP (χPT-ΠP) ωερε λιστεδ ιν **Συππλεμενταλ Ταβλε 1**. Ινδεεδ, τηε саμпле σιζε οφ AIM2 KO μισε σῆουлд βе ενλαργεδ το φυρτῆер δεмонстраte τηис ζοнγлуσιон ιν мουσε мωδεлс.

Το συμ υπ, AIM2 δαμπενс τηε ηομεοσταсис οφ μυρινε ινηιβιτορψ $\Delta 8^+$ Τρεγ σελλс, ἀνδ φυρτῆер ρεсεαρсη ον σπεсιφιс мωлесуле μεсηηανисмс οφ ρεγυλατιον ρεμанис οηγοινγ.

Ετῆисс Αππρωαλ Στατεμεντ

Πротоzoлс οφ ανιμαλ εῖπериμενтс ωερε ινсπεстед ἀνδ αππρωед βψ τηε Ανιμαλ ἄре ἀνδ Υσε δμμιtteε οφ τηε Λαβορατορψ Ανιμαλ Ρεсεαρсη ἔντεr, τηε Σεζοנד Ξιανγψα Ηοсπιταλ οφ ἔντραλ Σουτη Υνιερситψ (No. 2022722).

Δατα Ααιλαβιλιτψ Στατεμεντ

Αλλ τηε δατα сυппοrτινγ τηис παπεr ωερε πρεсент ωιτηиη τηε παπεr. Τηε οριγιναλ δατα аре αλсо ααιλαβле ον ρεχυεст το τηε ζορρεсπονδινγ αὐтῆρс.

Αὐтῆρ δοντριβυτιονс

Χιανθιν Λυ ἀνδ Ηαιθινγ Ωυ δεсигнед τηε сτυдψ, сυπεριсед τηε ρεсеαρсη ἀνδ ρεисед τηε мανυссριпт, Πινγ Ψι, Θιαο Θιανγ ἀνδ Μινγ Ψανγ ωροte τηε мανυссριпт ἀνδ πεрφοrмед αλλ εῖπериμεнтс.

Φυνδινγ Στατεμεντ

Τηис ωοrk ωας сυппοrтед βψ ῆανγ Θιανγ Σεηοлагс Προγρaм (No. X2021122), Ηυαν Ταλεнт Ψουиγ Ινεсτιγaτοr (No. 2019PΣ2012), Ηυαν Ουтсτανдинγ Ψουиγ Ινεсτιγaτοr (No. 2020ΘΘ2055), ^αΑΜΣ Ιννοατιον Φυнд φοr Μεδιсαλ Σсиенсес (ΙΦΜΣ) (No.2021-I2M-1-059, No. 2019-I2M-5-033), τηε Νον-πρoφιт ἔнтраλ Ρεсеαρсη Ινстitυte Φυнд οφ ῆиεсе Αсαдеμψ οφ Μεδιсαλ Σсиенсес (2020-P^α320-003).

δονφлист οφ Ιντερεст

Τηε αὐтῆρс ρεποрт νο ζοηφлистс οφ ιντερεстс.

Αсхноωλεδγμενтс

Ωе τηανк αλλ τηε ζολλεαγυес ιν ουr λαβορατοριес φοr τηε ηελпфул ζοοπεраτιон ἀνδ меаиινγфул суггесτιонс οφ τηис πρoтῆстс.

Ρεφεренсес

[1] Σ. Τσαι, Ξ. ^αλεμενте-ἄсарес, Π. Σανταμαриа, $\Delta 8(+)$ Τρεγс ιν αὐτοιμμυнιψ: λεαρνινγ ^ασεлψ^α-ζοηтrοл φοrм εῖπериенсе, ἔλλ Μολ Λιφε Σси 68(23) (2011) 3781-95.

[2] Σ. Μισῆρα, Σ. Σριηιαсαν, ^α. Μα, Ν. Ζηанγ, $\Delta 8(+)$ Ρεγυλατορψ T ἔλλ - Α Μψστερψ το Βе Ρεεαλεδ, Φрoнт Ιμμυнол 12 (2021) 708874.

- [3] A.P. Σζηενκελ, Λ.΄. Κινγρψ, P.A. Σλαψδεμ, Τηε λψ49 γεμε φαμιλψ. Α βριεφ γυιδε το τηε νομενελατυρε, γεμετις, αμδ ρολε ιμ ιμτρασελλυλαρ ιμφερετιον, Φροντ Ιμμυολ 4 (2013) 90.
- [4] ΄. Ίαντ, Α. Φεμες, Γ. Ήμεαννε, Β. Παψραστρε, Σ. Υγολιμ, Ε. Ίερ, ΣΗΠ-1-μεδιατεδ ιμηβιτορψ σιγναλς προμοτε ρεσπομσιεμες αμδ αμτι-τυμοιρ φυμςτιομς οφ νατυραλ κιλλερ σελλς, Νατ δμμυμ 5 (2014) 5108.
- [5] Η. Ζηυ, Μ. Ζηαο, ΄. Ήαμγ, ΄. Ήαμ, Χ. Λυ, Η. Ωυ, Τηε σομπεξ ρολε οφ AIM2 ιμ αμτοιμμυμε δισεασες αμδ σεμσερς, Ιμμυμ Ιμφλαμμ Δις 9(3) (2021) 649-665.
- [6] Μ. Ψαμγ, Δ. Λομγ, Α. Ηυ, Ζ. Ζηαο, Χ. Λι, Ψ. Γυο, Ζ. Ηε, Μ. Ζηαο, Α. Λυ, Φ. Λι, Η. Λομγ, Η. Ωυ, Χ. Λυ, AIM2 δεφμεμεςψ ιμ Β σελλς αμελιορατες σψστεμς λυμυς ερψτηεματοσυς βψ ρεγυλατιμγ Βλιμπ-1-Βσελ-6 αξις-μεδιατεδ Β-σελλ διφφερεμετιατιομ, Σιγναλ Τρανσδυστ Ταργετ Τηερ 6(1) (2021) 341.
- [7] Δ. Ήρμα, Σ.Ζ. Φεκρι, Γ. Σιγυρδαρδοττιρ, ΄. Βυκ Εδιμγ, ΄. Σαμδιμ, ΄. Εμερβäck, Enhanced Inflammasome Activity in Patients with Psoriasis Promotes Systemic Inflammation, J Invest Dermatol 141(3) (2021) 586-595.e5.
- [8] Y. Chen, Q. Fujuan, E. Chen, B. Yu, F. Zuo, Y. Yuan, X. Zhao, C. Xiao, Expression of AIM2 in Rheumatoid Arthritis and Its Role on Fibroblast-Like Synoviocytes, Mediators Inflamm 2020 (2020) 1693730.
- [9] A.G. Vakrakou, I.P. Svolaki, K. Evangelou, V.G. Gorgoulis, M.N. Manoussakis, Cell-autonomous epithelial activation of AIM2 (absent in melanoma-2) inflammasome by cytoplasmic DNA accumulations in primary Sjögren's syndrome, J Autoimmun 108 (2020) 102381.
- [10] G. Guggino, D. Mauro, A. Rizzo, R. Alessandro, S. Raimondo, A.S. Bergot, M.A. Rahman, J.J. Ellis, S. Milling, R. Lories, D. Elewaut, M.A. Brown, R. Thomas, F. Ciccia, Inflammasome Activation in Ankylosing Spondylitis Is Associated With Gut Dysbiosis, Arthritis Rheumatol 73(7) (2021) 1189-1199.
- [11] M. Zhang, C. Jin, Y. Yang, K. Wang, Y. Zhou, Y. Zhou, R. Wang, T. Li, R. Hu, AIM2 promotes non-small-cell lung cancer cell growth through inflammasome-dependent pathway, J Cell Physiol 234(11) (2019) 20161-20173.
- [12] J.E. Wilson, A.S. Petrucelli, L. Chen, A.A. Koblansky, A.D. Truax, Y. Oyama, A.B. Rogers, W.J. Brickey, Y. Wang, M. Schneider, M. Mühlbauer, W.C. Chou, B.R. Barker, C. Jobin, N.L. Allbritton, D.A. Ramsden, B.K. Davis, J.P. Ting, Inflammasome-independent role of AIM2 in suppressing colon tumorigenesis via DNA-PK and Akt, Nat Med 21(8) (2015) 906-13.
- [13] R.E. Dawson, V. Deswaerte, A.C. West, K. Tang, A.J. West, J.J. Balic, L.J. Gearing, M.I. Saad, L. Yu, Y. Wu, P.S. Bhathal, B. Kumar, J.T. Chakrabarti, Y. Zavros, H. Oshima, D.M. Klinman, M. Oshima, P. Tan, B.J. Jenkins, STAT3-mediated upregulation of the AIM2 DNA sensor links innate immunity with cell migration to promote epithelial tumorigenesis, Gut (2021).
- [14] W.C. Chou, Z. Guo, H. Guo, L. Chen, G. Zhang, K. Liang, L. Xie, X. Tan, S.A. Gibson, E. Rampanelli, Y. Wang, S.A. Montgomery, W.J. Brickey, M. Deng, L. Freeman, S. Zhang, M.A. Su, X. Chen, Y.Y. Wan, J.P. Ting, AIM2 in regulatory T cells restrains autoimmune diseases, Nature 591(7849) (2021) 300-305.
- [15] R. Gandhi, D. Kumar, E.J. Burns, M. Nadeau, B. Dake, A. Laroni, D. Kozoriz, H.L. Weiner, F.J. Quintana, Activation of the aryl hydrocarbon receptor induces human type 1 regulatory T cell-like and Foxp3(+) regulatory T cells, Nat Immunol 11(9) (2010) 846-53.
- [16] H.J. Kim, R.A. Barnitz, T. Kreslavsky, F.D. Brown, H. Moffett, M.E. Lemieux, Y. Kaygusuz, T. Meissner, T.A. Holderried, S. Chan, P. Kastner, W.N. Haining, H. Cantor, Stable inhibitory activity of regulatory T cells requires the transcription factor Helios, Science 350(6258) (2015) 334-9.
- [17] S. Mishra, W. Liao, Y. Liu, M. Yang, C. Ma, H. Wu, M. Zhao, X. Zhang, Y. Qiu, Q. Lu, N. Zhang, TGF-β and Eomes control the homeostasis of CD8+ regulatory T cells, J Exp Med 218(1) (2021).



