



O-037 - INMUNOTERAPIA CON LIPOSOMAS. TRASLACIÓN AL SISTEMA INMUNITARIO DE PACIENTES CON DIABETES TIPO 1

S. Rodríguez-Fernández^a, I. Pujol-Autonell^a, D. Perna-Barrull^a, M. Cano-Sarabia^b, E. Aguilera^a, F. Vázquez^a y M. Vives-Pi^a

^aHospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. ^bInstitut Català de Nanociència i Nanotecnologia, Cerdanyola del Vallès.

Resumen

Introducción: Actualmente no hay ninguna estrategia capaz de prevenir o revertir la diabetes tipo 1A (DT1A), una enfermedad inmunomediada causada por la pérdida de tolerancia a las células beta. En base a la capacidad de las células apoptóticas para inducir inmunotolerancia, nuestro grupo demostró que liposomas que mimetizan células beta apoptóticas frenan la autoinmunidad y previenen la DT1A experimental en ratones. Dichos liposomas son ricos en fosfatidilserina (PS) ¿molécula característica de la membrana apoptótica¿, y contienen autoantígenos beta. La hipótesis de trabajo es que los PS-liposomas pueden inducir tolerancia en pacientes con DT1A y detener la destrucción de células beta.

Objetivos: Comprobar el efecto de los PS-liposomas en células dendríticas humanas, elementos clave en la modulación de la respuesta inmunitaria.

Material y métodos: Se han generado liposomas con tamaño, composición y contenido óptimos para simular células beta apoptóticas. Se han derivado células dendríticas humanas de sujetos sanos y pacientes con DT1A, a partir de monocitos de sangre periférica y se ha evaluado su capacidad de fagocitosis de los liposomas, el efecto en la viabilidad, los cambios fenotípicos y la capacidad de inducir proliferación linfocitaria autóloga. Los procedimientos han sido aprobados por el Comité Ético del Hospital Germans Trias i Pujol.

Resultados: Las células dendríticas humanas capturan eficientemente los PS-liposomas a partir de los 15 min de cocultivo sin efecto negativo en la viabilidad, siendo la PS un elemento acelerador de la fagocitosis de los liposomas. Las células dendríticas de pacientes con DT1A presentan idéntica cinética de captura que las de sujetos sanos. Además, los PS-liposomas inducen un fenotipo tolerogénico tanto en células dendríticas de pacientes con DT1A como en controles: baja expresión de moléculas coestimuladoras (CD86 y CD40) y de activación (CD25) y niveles de HLA similares a células dendríticas inmaduras. Finalmente, la proliferación de linfocitos T autólogos frente a células dendríticas tolerogénicas se mantiene en niveles similares a los de células dendríticas inmaduras, lo que apoya un mecanismo inmunoregulatorio.

Conclusiones: Los PS-liposomas inducen cambios fenotípicos y funcionales en las células dendríticas humanas, comparables a los observados en el modelo experimental y responsables de

impedir el ataque autoinmunitario contra las células beta. Estos resultados validan el potencial de la inmunoterapia para el restablecimiento de la tolerancia inmunológica, y abren nuevas perspectivas terapéuticas.

Financiación: ISCiii (PI15/00198/00256).