



## P-076 - DEUCRAVACITINIB, UN INHIBIDOR DEL DOMINIO SEUDOQUINASA DE LA TIROSINA QUINASA 2 (TYK2), PROTEGE A LAS CÉLULAS BETA HUMANAS FRENTE A AGRESIONES PROINFLAMATORIAS

L. Marroquí<sup>a</sup>, D. Guzmán-Llorens<sup>a</sup>, A.A. Pérez-Serna<sup>a,b</sup>, Á. Nadal<sup>a,b</sup> y R.S. dos Santos<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Universidad Miguel Hernández de Elche-IDiBE, Elche, España. <sup>b</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Madrid, España.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** La diabetes tipo 1 se caracteriza por la inflamación de los islotes pancreáticos y la destrucción autoinmune de las células beta del páncreas. El interferón- $\alpha$ ; (IFN $\alpha$ ;) es una pieza clave en las etapas tempranas de la diabetes tipo 1 humana. El IFN $\alpha$ ; activa la vía de la tirosina quinasa 2 (TYK2) y del transductor de señales y activador de la transcripción (STAT), lo que provoca inflamación, sobreexpresión de HLA clase I, estrés del retículo endoplásmico (RE) y apoptosis de las células beta (en sinergia con IL-1 $\beta$ ;) . Dado que la inhibición de esta vía se ha planteado como un objetivo terapéutico potencial para la prevención o el tratamiento de la diabetes tipo 1, investigamos si el inhibidor selectivo de TYK2, deucravacitinib, podría proteger a las células beta de los efectos deletéreos del IFN $\alpha$ ; y otras citocinas proinflamatorias (es decir, IFN $\gamma$ ; e IL-1 $\beta$ ;) .

**Material y métodos:** Todos los experimentos se realizaron en células EndoC- $\beta$ ;H1 humanas. La inflamación, el estrés del RE y la apoptosis se evaluaron mediante PCR en tiempo real, western blot, inmunofluorescencia y marcadores nucleares. La actividad del promotor se evaluó mediante el ensayo de luciferasa.

**Resultados:** El deucravacitinib evitó los efectos de IFN $\alpha$ ;, como la activación de STAT1 y STAT2 y la hiperexpresión de MHC de clase I, de manera dosis-dependiente y sin afectar la supervivencia y función de las células beta. Una comparación entre deucravacitinib y dos inhibidores no específicos de la familia Janus quinasa (a la que pertenece TYK2), ruxolitinib y baricitinib, mostró que el deucravacitinib bloqueaba la vía de señalización inducida por IFN $\alpha$ ;, pero no por IFN $\gamma$ ;. El deucravacitinib protegió a las células beta de los efectos de dos combinaciones diferentes de citoquinas: IFN $\alpha$ ; + IL-1 $\beta$ ; e IFN $\gamma$ ; + IL-1 $\beta$ ;. Además, este inhibidor de TYK2 podría revertir parcialmente la apoptosis y la inflamación en células pretratadas con IFN $\alpha$ ; + IL-1 $\beta$ ; o IFN $\gamma$ ; + IL-1 $\beta$ ;. **Conclusiones:** Nuestros hallazgos sugieren que el deucravacitinib podría utilizarse para la prevención o el tratamiento de la diabetes tipo 1 temprana.