



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^a, D. Guzmán-Llorens^a, A.A. Pérez-Serna^{a,b}, Á. Nadal^{a,b} y R.S. dos Santos^{a,b}

^aUniversidad Miguel Hernández de Elche-IDiBE, Elche, España. ^bCentro 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- α ; (IFN α ;) es una pieza clave en las etapas tempranas de la diabetes tipo 1 humana. El IFN α ; 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 β ;) . 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 α ; y otras citocinas proinflamatorias (es decir, IFN γ ; e IL-1 β ;) .

Material y métodos: Todos los experimentos se realizaron en células EndoC- β ;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 α ; , 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 α ; , pero no por IFN γ ; . El deucravacitinib protegió a las células beta de los efectos de dos combinaciones diferentes de citoquinas: IFN α ; + IL-1 β ; e IFN γ ; + IL-1 β ; . Además, este inhibidor de TYK2 podría revertir parcialmente la apoptosis y la inflamación en células pretratadas con IFN α ; + IL-1 β ; o IFN γ ; + IL-1 β ; . **Conclusiones:** Nuestros hallazgos sugieren que el deucravacitinib podría utilizarse para la prevención o el tratamiento de la diabetes tipo 1 temprana.