



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. Marroqui^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 (IFNα) es una pieza clave en las etapas tempranas de la diabetes tipo 1 humana. El IFNα 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-1β). 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 IFNα y otras citocinas proinflamatorias (es decir, IFNγ e IL-1β).

Material y métodos: Todos los experimentos se realizaron en células EndoC-βH1 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 IFNα, 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 IFNα, pero no por IFNγ. El deucravacitinib protegió a las células beta de los efectos de dos combinaciones diferentes de citoquinas: IFNα + IL-1β e IFNγ + IL-1β. Además, este inhibidor de TYK2 podría revertir parcialmente la apoptosis y la inflamación en células pretratadas con IFNα + IL-1β o IFNγ + IL-1β. **Conclusiones:** Nuestros hallazgos sugieren que el deucravacitinib podría utilizarse para la prevención o el tratamiento de la diabetes tipo 1 temprana.