



CO-002 - MODULACIÓN EPIGENÉTICA DE LA AUTOINMUNIDAD EN DIABETES TIPO 1: MIR-30D-5P PROMUEVE LA INMUNORREGULACIÓN EN LINFOCITOS T Y LA REGENERACIÓN DE CÉLULAS BETA

D. Klein^b, L. Gómez Muñoz^a, D. Perna Barrull^a, M. Doke^b, J. Domínguez Bendala^b, R. Pastori^b y M. Vives Pi^a

^aInstituto de Investigación Germans Trias i Pujol, Badalona, España. ^bDiabetes Research Institute, Miami, EE. UU.

Resumen

La diabetes tipo 1 (DT1) es una enfermedad autoinmunitaria compleja. Tras iniciar el tratamiento con insulina, la mayoría de los pacientes pediátricos experimentan un periodo de remisión parcial (RP), conocido como «luna de miel». Durante esta fase, las células ? pancreáticas recuperan parcialmente su función, reduciendo la necesidad de insulina exógena y mejorando el control glucémico. Los mecanismos implicados podrían incluir menor estrés celular, regeneración de células ?, regulación inmunitaria y mayor sensibilidad a la insulina. Previamente, en pacientes pediátricos, identificamos una firma de microARNs en plasma específica de la RP, en la que miR-30d-5p mostró la mayor concentración en comparación con los pacientes recién diagnosticados o sin RP. Además, la administración del inhibidor del miR-30d-5p en el ratón NOD (modelo experimental de DT1) mostró tendencia a aumentar el grado de insulitis. Con el fin de determinar los mecanismos subyacentes a esta modulación, nuestro objetivo fue determinar el papel de miR-30d-5p en la inmunorregulación de los linfocitos T y la regeneración y recuperación funcional de las células ? *ex vivo*. Para ello, electroporamos linfocitos T de controles o pacientes pediátricos previamente aislados y activados con un inhibidor del hsa-miR-30d-5p (oligonucleótido antisentido) o una sonda irrelevante como control negativo. La inhibición de miR-30d-5p demostró que es esencial para la expresión de diversas moléculas inhibidoras incluyendo PD-1, CTLA-4, CD200, TIM-3 y LAG-3, así como para la producción de IFN-? por los linfocitos T tanto de pacientes con DT1 como de controles. Estos datos apoyan el potencial inmunorregulador de miR-30d-5p para frenar la autoinmunidad. Además, llevamos a cabo estudios de trazado de linaje en *slices* (rodajas) pancreáticas humanas (HPSs) utilizando un adenovirus específico de linaje que expresa Cre (Ad-Cre) bajo el promotor de insulina. En esta prueba de concepto, la transfección de miR-30d-5p mimic en las HPSs demostró su capacidad de estimular la formación de nuevas células ? que expresan insulina. Los experimentos preliminares de perfusión dinámica también revelaron que la expresión del miRNA podría ser necesaria para la secreción de insulina, según se determinó mediante el análisis del péptido C. Por último, mediante la secuenciación del ARN (bulk RNA-seq) comprobamos que el miR-30d-5p puede regular genes relacionados tanto con la función como con la regeneración de las células ? humanas. De hecho, la inhibición del miR-30d-5p en las HPSs se relaciona con una menor expresión de *BMPR1B*, señalización a través del cual es clave para la expresión de genes específicos de célula ? en progenitores pancreáticos. En conclusión, hemos descrito por primera vez el efecto del miR-30d-5p en la inmunorregulación y en la función y regeneración de las células ? humanas, lo que puede abrir nuevas vías para estrategias terapéuticas dirigidas a mejorar la preservación de las células ?.