



PR-001 - RECUPERACIÓN DE *IMMUNOCHECKPOINTS* DURANTE LA REMISIÓN PARCIAL DE LA DIABETES TIPO 1: NUEVOS BIOMARCADORES Y DIANAS TERAPÉUTICAS

L. Gómez Muñoz^a, D. Perna Barrull^a, M. Murillo^b y M. Vives Pi^a

^aInstituto de Investigación Germans Trias i Pujol, Badalona, España. ^bHospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, España.

Resumen

En la diabetes tipo 1 (DT1), la falta de tolerancia inmunitaria hacia las células productoras de insulina provoca su destrucción por parte los linfocitos autorreactivos. La disfunción o ausencia de ciertas moléculas de control inmunitario podría estar detrás de la pérdida de tolerancia, aumentando el riesgo de autoinmunidad. Por otra parte, el 60-80% de los pacientes pediátricos con DT1 experimentan una fase de remisión parcial (RP) o «luna de miel» tras el diagnóstico, en la que las células recuperan parcialmente la síntesis y secreción de insulina. Nuestra hipótesis plantea que la recuperación de la expresión de moléculas de control inmunitario o *immunocheckpoints* contribuye al establecimiento de la remisión. Así, este proyecto pretende estudiar la expresión de diferentes moléculas de control inmunitario en pacientes pediátricos con DT1, tanto al inicio de la enfermedad como durante la fase de RP. Para ello, se analizó la expresión de diferentes *immunocheckpoints* en la membrana de células inmunes innatas y adaptativas de sangre periférica mediante citometría de flujo de espectro completo en pacientes recién diagnosticados con DT1 ($n = 10$), pacientes en RP ($n = 9$) y en los correspondientes controles ($n = 10$). Además, se cuantificó la concentración plasmática de CD80, CTLA-4, LAG-3, PD-1, PD-L2 y TIM-3 mediante Luminex. Referente a la expresión de *immunocheckpoints*, los resultados demuestran que tanto los linfocitos T CD4⁺ como los CD8⁺, y en especial, los de memoria central, presentan una menor expresión de PD-L1 en el momento del diagnóstico, pero ésta se recupera durante la RP alcanzando niveles similares a los de los controles. También, diferentes subpoblaciones de linfocitos T, incluyendo Th1, CD8⁺ de memoria central y efectora y CD8⁺ naïve presentan una mayor expresión de TIM-3 en la RP. Por otra parte, la expresión de PD-1 está aumentada en linfocitos T CD8⁺ de pacientes con DT1 tanto en el diagnóstico como durante la RP en comparación con los controles, aunque en los linfocitos B disminuye específicamente en el diagnóstico y se recupera durante la RP. Además, la concentración de PD-L2 y TIM-3 en suero disminuye en el diagnóstico, pero se recupera durante la RP alcanzando concentraciones similares a las de los controles. Esta fase también se caracteriza por una mayor concentración de CTLA-4 y PD-1 plasmáticos en comparación con los controles o los pacientes recién diagnosticados. En conclusión, diferentes ejes inmunosupresores que involucran PD-1/PD-L1/PD-L2, TIM-3 o CTLA-4 pueden tener un papel crucial en el establecimiento de la RP y podrían servir como dianas terapéuticas para inducir/alargar esta fase y como biomarcadores de los mecanismos de regulación inmunitaria recurrentes a lo largo de la historia natural de la DT1.

Financiación: XIV Ayudas SED a Proyectos de Investigación en Diabetes dirigidos por Jóvenes Investigadores.