



## P-54 - LOS FIBROBLASTOS INTESTINALES ACTIVADOS INDUCEN UNA DIFERENCIACIÓN INFLAMATORIA TH17 EN LA BARRERA INTESTINAL

Oriol Juanola<sup>1,2,3</sup>, Isabel Gómez-Hurtado<sup>1,2,3</sup>, Sebastián Martínez-López<sup>1,2,4</sup>, Enrique Ángel<sup>1,2,4</sup>, Paula Boix<sup>1,2</sup>, Manel C. Hadid<sup>1,4</sup>, Esther Caparrós<sup>1,2,3</sup> y Rubén Francés<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Inmunobiología Hepática e Intestinal, Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, San Juan de Alicante. <sup>2</sup>IIS ISABIAL, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante. <sup>3</sup>CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. <sup>4</sup>Instituto IDIBE, Universidad Miguel Hernández, Elche.

### Resumen

**Introducción:** El incremento de la permeabilidad intestinal es un elemento central en el desajuste del eje intestino-hígado-cerebro en contextos de inflamación intestinal. Se necesitan estrategias innovadoras centradas en limitar la inflamación intestinal para recuperar la integridad de las barreras muco-, endo-, epiteliales intestinales. La modulación de la interacción de los fibroblastos intestinales con la inmunidad celular en la lámina propia puede contribuir a recuperar la homeostasis intestinal.

**Objetivos y métodos:** Estudio experimental prospectivo en ratones con diferenciación intestinal proinflamatoria (INT<sub>PROINF</sub>) debido a la administración oral de CCl<sub>4</sub> durante 12 semanas (n = 5). Los ratones control recibieron vehículo (n = 5). Se evaluó la activación de fibroblastos intestinales (Fib<sub>INT</sub>), la producción de quimiocinas y el reclutamiento inmunitario a nivel intestinal en muestras de íleon mediante expresión génica (qPCR) y proteica (inmunofluorescencia). Se evaluó el estado de activación de Fib<sub>INT</sub> primarios (CD45-CD326-CD90+) aislados de intestino delgado y colon de ratones control y con INT<sub>PROINF</sub>, así como la expresión de moléculas que participan en la activación de linfocitos T (MHC-II, CD40, CD80, CD86, OX-40L, PD-L1) mediante citometría de flujo. Se realizaron co-cultivos de Fib<sub>INT</sub> (INT<sub>PROINF</sub>) y linfocitos T (control), y viceversa, para determinar la capacidad de modular el estado activación debido al contacto célula-célula.

**Resultados:** Se observó un aumento de la expresión génica (*COL1A1*, *FAP*, *PDPN*) y proteica (α-SMA, Pdpn, Vim) de marcadores asociados a la activación de células estromales en muestras de pared de íleon de ratones INT<sub>PROINF</sub>. Observamos un aumento de la expresión génica de quimiocinas (*CCL2*, *CXCL10*) en pared de íleon de ratones INT<sub>PROINF</sub>, que se tradujo en un aumento de la infiltración de leucocitos (CD45+) en las microvellosidades de íleon de ratones INT<sub>PROINF</sub>. Observamos un aumento local en las poblaciones de linfocitos (CD3+) y macrófagos (F4/80+) intestinales. Existe un aumento en el número de Fib<sub>INT</sub> primarios de intestino delgado de ratones INT<sub>PROINF</sub> que expresan marcadores asociados a la activación de células estromales (Vim y Pdpn) y que expresan moléculas asociadas a la estimulación de linfocitos T (CD40, CD80, CD86). De hecho, los Fib<sub>INT</sub> primarios aislados de ratones con INT<sub>PROINF</sub> interactúan con más linfocitos T CD4+ *in vitro*, y son más eficientes induciendo su activación (CD25+) y diferenciación hacia un perfil Th17 (IL17+). De la misma forma, los linfocitos T intestinales CD4+ aislados de ratón INT<sub>PROINF</sub> pueden inducir la activación de Fib<sub>INT</sub> aislados de animales control (Vim+, CD86+, OX40L).

**Conclusiones:** Los Fib<sub>INT</sub> están activados en ratones INT<sub>PROINF</sub>, y adquieren la capacidad de inducir respuesta inflamatoria Th17. Estos datos sugieren la modulación de la interacción entre fibroblasto intestinal y linfocito T para recuperar la homeostasis intestinal en modelos de diferenciación intestinal proinflamatoria.