



<https://www.elsevier.es/gastroenterologia>

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

Oriol Juanola^{1,2,3}, Isabel Gómez-Hurtado^{1,2,3}, Sebastián Martínez-López^{1,2,4}, Enrique Ángel^{1,2,4}, Paula Boix^{1,2}, Manel C. Hadid^{1,4}, Esther Caparrós^{1,2,3} y Rubén Francés^{1,2,3,4}

¹Grupo de Inmunobiología Hepática e Intestinal, Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, San Juan de Alicante. ²IIS ISABIAL, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante. ³CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ⁴Instituto 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 ($\text{INT}_{\text{PROINF}}$) debido a la administración oral de CCl_4 durante 12 semanas ($n = 5$). Los ratones control recibieron vehículo ($n = 5$). Se evaluó la activación de fibroblastos intestinales (Fib_{INT}), 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_{INT} primarios (CD45-CD326-CD90+) aislados de intestino delgado y colon de ratones control y con $\text{INT}_{\text{PROINF}}$, 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 $\text{Fib}_{\text{INT}} (\text{INT}_{\text{PROINF}})$ y linfocitos T (control), y viceversa, para determinar la capacidad de modular el estado de activación debido al contacto célula-célula.

Resultados: Se observó un aumento de la expresión génica (*COL1A1*, *FAP*, *PDPN*) y proteica (?-SMA, Pdpn, Vim) de marcadores asociados a la activación de células estromales en muestras de pared de íleon de ratones $\text{INT}_{\text{PROINF}}$. Observamos un aumento de la expresión génica de quimiocinas (*CCL2*, *CXCL10*) en pared de íleon de ratones $\text{INT}_{\text{PROINF}}$, que se tradujo en un aumento de la infiltración de leucocitos (CD45+) en las microvellosidades de íleon de ratones $\text{INT}_{\text{PROINF}}$. Observamos un aumento local en las poblaciones de linfocitos (CD3+) y macrófagos ($\text{F4}/80+$) intestinales. Existe un aumento en el número de Fib_{INT} primarios de intestino delgado de ratones $\text{INT}_{\text{PROINF}}$ 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_{INT} primarios aislados de ratones con $\text{INT}_{\text{PROINF}}$ 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 $\text{INT}_{\text{PROINF}}$ pueden inducir la activación de Fib_{INT} aislados de animales control (Vim+, CD86+, OX40L).

Conclusiones: Los Fib_{INT} están activados en ratones INT_{PROINF}, 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.