

Evaluación de inhibidores de proteínas JAK en células
mononucleares de sangre periférica de pacientes con DT1Sara Cortell-Mera¹, Ginés Nicolás Zapata¹, Daniel Guzmán-Llorens¹, Atenea A. Pérez-Serna^{1,2}, Reinaldo S. dos Santos^{1,2,3}, Evangelina Boix Carreño³, Laura Marroqui^{1,2}¹Instituto de Investigación, Desarrollo e Innovación en Biotecnología Sanitaria de Elche (IDI BE), Universidad Miguel Hernández de Elche, Elche, España. ²CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ³Unidad de Investigación, Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana (FISABIO), Hospital General Universitario de Elche, Elche, Alicante, España.

Introducción y Objetivos: La diabetes tipo 1 (DT1) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la destrucción de las células β pancreáticas y la consecuente deficiencia de insulina. Actualmente no existe cura, lo que hace urgente el desarrollo de nuevas terapias. La ruta JAK-STAT, activada por IFNs, juega un papel clave en la inflamación asociada a la DT1 y representa una diana terapéutica prometedora. El objetivo de este estudio es comparar la eficacia de los inhibidores baricitinib y deucravacitinib en la modulación de la respuesta inmunitaria, utilizando células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) de pacientes con DT1 y sujetos sanos como modelo *in vitro*.

Metodología: Se reclutaron diez voluntarios sanos y ocho pacientes con DT1, pareados en edad, sexo e índice de masa corporal. Las PBMCs se pretrataron con los inhibidores en ausencia o presencia de IFN α o IFN γ .

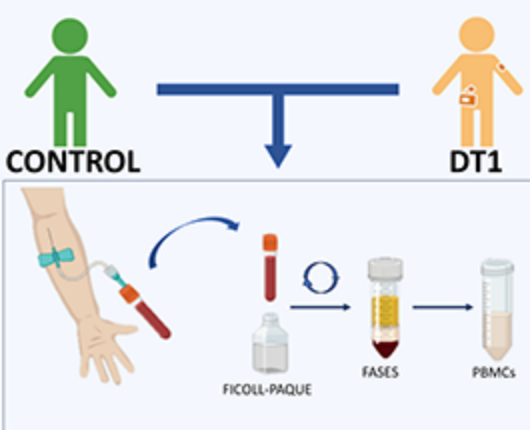
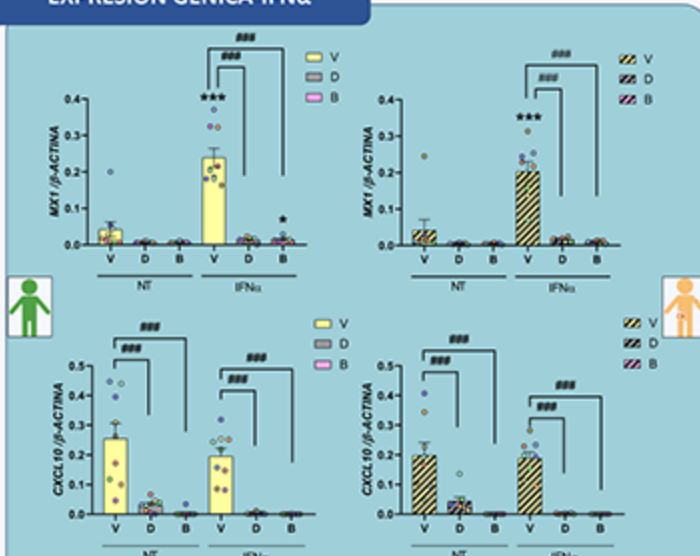
EXPRESIÓN GÉNICA-IFN α 

Figura 1. Efecto de los inhibidores, deucravacitinib y baricitinib, en la expresión génica de ISGs en PBMCs expuestas a IFN α . (A) Expresión MX1. (B) Expresión CXCL10. Las células fueron pretratadas con vehículo (V, barras amarillas), con deucravacitinib 1 μ M (D, barras grises) o con baricitinib 5 μ M (B, barras rosas) durante 24 horas. Posteriormente, se trataron, o no, con IFN α (2000 U/ml) durante 24 horas. Cada círculo de color representa a un sujeto. Los resultados son medias $\pm$ SEM de 9 sujetos independientes en el grupo control (barras lisas) y medias $\pm$ SEM de 8 sujetos independientes en el grupo con DT1 (barras rayadas).

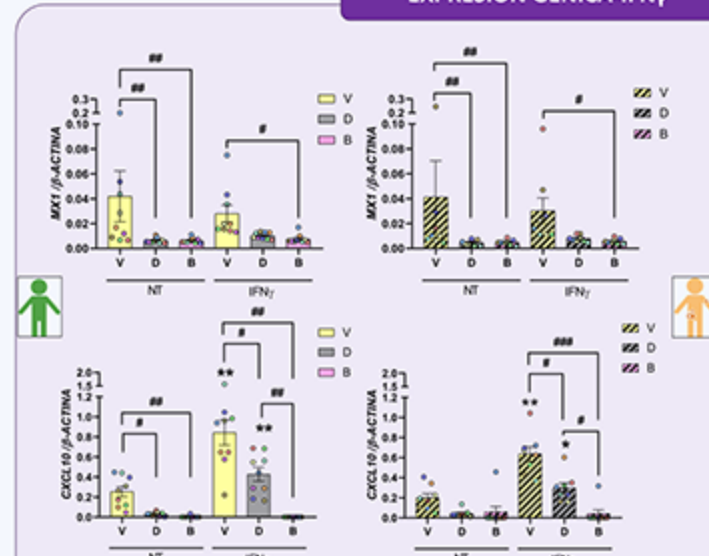
EXPRESIÓN GÉNICA-IFN γ 

Figura 2. Efecto de los inhibidores, deucravacitinib y baricitinib, en la expresión génica de ISGs en PBMCs expuestas a IFN γ . (A) Expresión MX1. (B) Expresión CXCL10. Las células fueron pretratadas con vehículo (V, barras amarillas), con deucravacitinib 1 μ M (D, barras grises) o con baricitinib 5 μ M (B, barras rosas) durante 24 horas. Posteriormente, se trataron, o no, con IFN γ (2000 U/ml) durante 24 horas. Cada círculo de color representa a un sujeto. Los resultados son medias $\pm$ SEM de 9 sujetos independientes en el grupo control (barras lisas) y medias $\pm$ SEM de 8 sujetos independientes en el grupo con DT1 (barras rayadas).

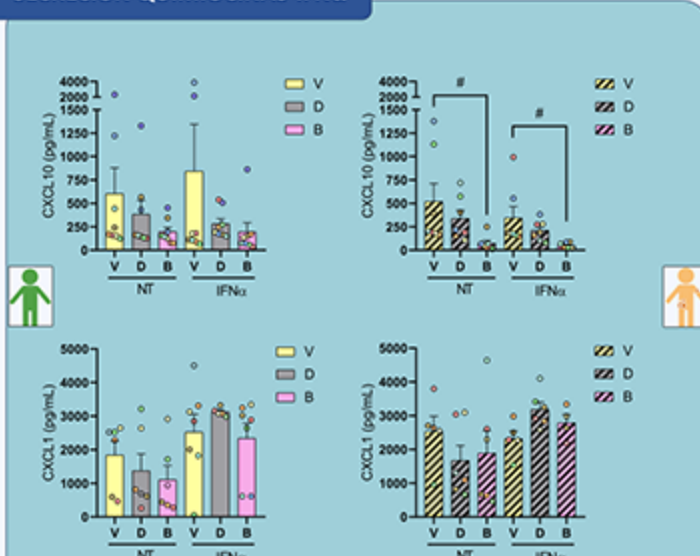
SECRECIÓN QUIMIOCINAS-IFN α 

Figura 3. Efecto de los inhibidores, deucravacitinib y baricitinib, en la secreción de quimiocinas proinflamatorias CXCL10 y CXCL1 en PBMCs expuestas a IFN α . Las células fueron pretratadas con vehículo (V, barras amarillas), con deucravacitinib 1 μ M (D, barras grises) o con baricitinib 5 μ M (B, barras rosas) durante 24 horas. Posteriormente, se trataron, o no, con IFN α (2000 U/ml) durante 24 horas. Cada círculo de color representa a un sujeto. Los resultados son medias $\pm$ SEM de 9 sujetos independientes en el grupo control (barras lisas) y medias $\pm$ SEM de 8 sujetos independientes en el grupo con DT1 (barras rayadas).

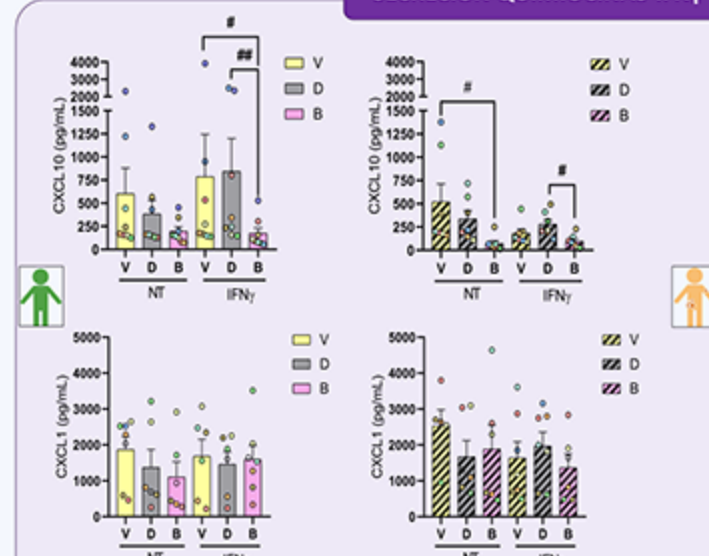
SECRECIÓN QUIMIOCINAS-IFN γ 

Figura 4. Efecto de los inhibidores, deucravacitinib y baricitinib, en la secreción de quimiocinas proinflamatorias CXCL10 y CXCL1 en PBMCs expuestas a IFN γ . Las células fueron pretratadas con vehículo (V, barras amarillas), con deucravacitinib 1 μ M (D, barras grises) o con baricitinib 5 μ M (B, barras rosas) durante 24 horas. Posteriormente, se trataron, o no, con IFN γ (2000 U/ml) durante 24 horas. Cada círculo de color representa a un sujeto. Los resultados son medias $\pm$ SEM de 9 sujetos independientes en el grupo control (barras lisas) y medias $\pm$ SEM de 8 sujetos independientes en el grupo con DT1 (barras rayadas).

Conclusiones: Este estudio demuestra que las PBMCs son un modelo *in vitro* útil para evaluar la eficacia de inhibidores del IFN en diabetes tipo 1, destacando la expresión de MX1 y CXCL10 como marcadores fiables de respuesta y la secreción de CXCL10, pese a obtener una gran variación en este parámetro. Estos resultados respaldan este enfoque como un avance hacia medicinas personalizadas.