



"Una manera de hacer Europa"

## Identificación del proyecto

Immune checkpoints in the regulation of natural killer cell responses in multiple sclerosis  
(EXPTE. PI20/00192)

## Descripción del proyecto

**Objetivos:** Estudiar en la esclerosis múltiple (EM) las implicaciones clínicas e inmunológicas de los mecanismos de regulación de células NK basados en los inhibidores de puntos de control inmunitario (immune checkpoints) (PD-1, CTLA-4, TIGIT, Tim-3, NKG2A, Lag3), mediante el desarrollo de los siguientes objetivos: O1) Estudio de la expresión de puntos de control inmune en células NK y su relación con las características clínicas de la EM y la presencia de infecciones herpéticas (virus de Epstein-Barr (VEB), citomegalovirus); 2) Evaluación de respuestas de células NK contra linfocitos B infectados por VEB ante el bloqueo de estos puntos de control inmune; 3) Estudio de las modificaciones ejercidas por terapias inmunomoduladoras en la expresión de puntos de control y en la función NK; y 4) Estudio de los sistemas de puntos de control inmune en células NK y linfocitos T de pacientes con EM, con el objetivo de dilucidar vías específicas de potenciación de respuestas inmunes mediadas por células NK sin aumentar una respuesta perjudicial de linfocitos T autorreactivos.

**Metodología:** O1) Estudio transversal de controles y pacientes con EM mediante la determinación de la expresión de puntos de control inmune en células NK de sangre periférica por citometría de flujo en función de variables clínicas y serológicas. O2) Estudio funcional in vitro evaluando respuestas NK (degranulación, producción de citoquinas) contra células infectadas por VEB ante condiciones de bloqueo de puntos de control inmune. O3) Estudio prospectivo de pacientes con terapia inmunomoduladora evaluando modificaciones en la expresión y función de puntos de control inmune en células NK. O4) Evaluación por citometría de flujo del inmunofenotipo terminal y agotamiento inmune de células NK y linfocitos T, y su implicación funcional en experimentos in vitro de activación linfocitaria.

## Financiación

INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

151.492,0

**Este proyecto está cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). "Una manera de hacer Europa"**