



Dr Aida Martínez-Sánchez es actualmente profesora titular y líder de grupo en el Imperial College de Londres. Completó su doctorado en 2009 en el Centro de Regulación Genómica de Barcelona (España). Durante sus estudios, descubrió que el microARN (miARN) miR-181a regula la traducción del supresor de tumores p27kip1, lo que despertó su interés en los miARN como potentes reguladores de la función celular. Posteriormente, se unió al grupo del profesor Chris L. Murphy en el Instituto Kennedy de Reumatología de la Universidad de Oxford para estudiar el papel de los miARN en la función del cartílago. Más tarde, continuó su investigación sobre la biología de los miARN en el campo del metabolismo uniéndose al grupo del profesor Guy Rutter en el Imperial College en 2013 para investigar la acción de los miARN en la célula β . En 2017, el Consejo de Investigación Médica (MRC) le concedió una Beca de Investigación para Nuevos Investigadores para establecer su grupo de investigación independiente y, en 2018, fue nombrada profesora no clínica (profesora asociada) en la Sección de Biología Celular y Genómica funcional. También es directora de la Maestría en Genómica Aplicada del Imperial College. El grupo de investigación de Aida está interesado en comprender cómo los miARN y sus dianas genéticas contribuyen al mantenimiento de la identidad y función de las células β pancreáticas, que se altera en la diabetes tipo 2 (DT2), con la esperanza de que su investigación, a largo plazo, Ayudar al desarrollo de fármacos más eficaces para el tratamiento de la diabetes.

Dirección de correo electrónico: a.martinez-sanchez@imperial.ac.uk

Sitio web: <https://www.imperial.ac.uk/people/a.martinez-sanchez>

Título: MiR-125b y sus objetivos: búsqueda de nuevos reguladores de la función de las células beta pancreáticas.

Resumen: Las células β pancreáticas son las únicas responsables de secretar insulina en respuesta a los aumentos de azúcar en sangre y, por lo tanto, son esenciales para mantener la homeostasis de la glucosa en todo el cuerpo. La falta de regulación estricta de la función secretora de las células β y/o la pérdida de su identidad celular son factores que contribuyen de manera importante al desarrollo de la diabetes tipo 2.

A pesar de considerarse un objetivo importante para el tratamiento de la diabetes tipo 2, el papel de la AMPK en las células β sigue siendo controvertido. Nosotros y otros hemos demostrado que la AMPK regula la función secretora normal y la identidad de las células β a través de varios mecanismos, incluido el control de la expresión de microARN (miARN). Recientemente, hemos descubierto que, en los islotes pancreáticos, los niveles de miR-125b aumentan por la exposición a altas concentraciones de glucosa a través de AMPK.

Han demostrado que miR-125b es un regulador negativo de la secreción de insulina estimulada por la glucosa y la maduración de la insulina y, por lo tanto, puede contribuir a los efectos negativos de la hiperglucemia en la función de las células β . MiR-125b reprime la expresión de docenas de genes, incluido el receptor de manosa-6-fosfato (M6pr) y el proceso de fisión mitocondrial 1 (Mtfp1). Estos genes son importantes reguladores de la función lisosomal y mitocondrial, respectivamente.



Alexandra Coomans de Brachène Aida es investigadora postdoctoral senior en el Centro de Investigación de la Diabetes (UCDR) de la ULB en Bruselas, especializada en biología celular y molecular. Estudió Ciencias Biomédicas en la Université Catholique de Louvain (UCL) en Bélgica (2004-2009). Luego continuó con un doctorado en Ciencias Biomédicas y Farmacéuticas en el Instituto De Duve - UCL (2009-2014) bajo la supervisión del Prof. Jean-Baptiste Demoulin. Centró su trabajo en las vías de señalización y genes regulados por factores de crecimiento, principalmente PDGF, en el contexto del cáncer. Después de su doctorado, pasó a la investigación clínica y se convirtió en asociada de investigación clínica en las Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruselas, donde trabajaba en ensayos clínicos de etapa 3 para cánceres de mama. En 2016 decidió regresar a la academia y a la investigación fundamental y se unió al grupo de Decio Eizirik en la UCDR como investigadora postdoctoral. Desde entonces trabaja en la patogénesis de la diabetes tipo 1. Se centra en el estudio de las respuestas inmunes innatas y antivirales en las células beta humanas para tratar de comprender qué desencadena la respuesta inmune innata en las primeras etapas de la enfermedad e identificar objetivos relevantes para la terapia.

Dirección de correo electrónico: alexandra.coomans.de.brachene@ulb.be

Sitio web: <https://www.ucdr.be/>

Título: Los interferones son citoquinas clave que actúan sobre los islotes pancreáticos en la diabetes tipo 1.

Resumen: Las citoquinas proinflamatorias $IFN\alpha$, $IFN\gamma$, $IL-1\beta$ y $TNF\alpha$ pueden contribuir a las respuestas inmunes innatas y adaptativas durante la insulinitis en la diabetes tipo 1 y, por lo tanto, representan objetivos terapéuticos atractivos para proteger las células beta. Sin embargo, aún se desconoce el papel específico de cada una de estas citoquinas individualmente en las células beta pancreáticas.

Utilizamos un análisis profundo de secuenciación de ARN seguido de extensos experimentos de confirmación basados en RT-qPCR, Western blot, histología y el uso de ARN de interferencia, para caracterizar la respuesta de las células beta pancreáticas humanas a cada citoquina individualmente y comparamos las firmas obtenidas con las presentes. en islotes de individuos afectados por diabetes tipo 1.

IFN α e IFN γ tuvieron un impacto mucho mayor en el transcriptoma de las células beta en comparación con IL-1 β y TNF α . Las firmas genéticas inducidas por IFN tienen una fuerte correlación con las observadas en las células beta de pacientes con diabetes tipo 1, y el nivel de expresión de genes específicos estimulados por IFN se correlaciona positivamente con las proteínas presentes en los islotes de estos individuos, que regulan las respuestas de las células beta a “señales de peligro”, como infecciones virales. Se identificó que ZNFX1, un sensor de ARN bicatenario, está altamente inducido por IFN y se demostró que desempeña un papel clave en la respuesta antiviral en las células beta.

Estos datos sugieren que el IFN α y el IFN γ son citocinas centrales importantes a nivel de los islotes en la diabetes tipo 1 humana, y contribuyen a la activación y amplificación de la autoinmunidad.



Jakob G Knudsen es profesor asistente en la Sección de Biología y Fisiología Celular del Departamento de Biología de la Universidad de Copenhague. Tiene una licenciatura y un Máster en biología por la Universidad de Copenhague (2005-2010) y obtuvo un doctorado en fisiología molecular del ejercicio en 2015 por la misma universidad. Luego se mudó al Reino Unido como becario postdoctoral (Universidad de Oxford) bajo la supervisión del Prof. Patrik Rorsman. En 2019, Jakob regresó a la Universidad de Copenhague para establecer su propio grupo independiente en el Departamento de Biología. El grupo trabaja para comprender los mecanismos celulares fundamentales que controlan la liberación de hormonas glucorreguladoras y cómo éstas se desregulan en la diabetes.

Dirección de correo electrónico: jgknudsen@bio.ku.dk

Sitio web: <https://www1.bio.ku.dk/english/research/cbp/knudsen-lab/?pure=en/persons/289726>

Título: Control metabólico de la secreción de glucagón.

Resumen: Este seminario explorará los mecanismos que controlan la liberación de glucagón de las células alfa pancreáticas. El glucagón se secreta en respuesta a la hipoglucemia; a pesar de los grandes esfuerzos, todavía no existe un modelo consensuado sobre los mecanismos reguladores mediante los cuales la glucosa regula la secreción de glucagón. Aunque las células alfa expresan transportadores de glucosa de bajo Km que facilitan la absorción de glucosa incluso en condiciones de hipoglucemia, la oxidación de la glucosa en las células alfa es muy baja independientemente de las concentraciones de glucosa circulantes.

Más bien, las células alfa parecen depender de los ácidos grasos libres como sustrato para la producción de ATP. Este seminario explorará el papel de la glucosa y los ácidos grasos en el metabolismo de las células alfa y se centrará en cómo la interacción entre estos dos sustratos ejerce control sobre la liberación de glucagón. El trabajo presentado aquí proporciona un nuevo marco sobre cómo la glucosa regula la secreción de glucagón y reposiciona las células alfa en el contexto de la fisiología de todo el cuerpo.



Tom Barsby es investigador postdoctoral en el Programa de Investigación sobre Células Madre y Metabolismo de la Universidad de Helsinki, Finlandia. Después de completar su formación de investigación de posgrado en el uso de células madre pluripotentes para la regeneración de tendones, se mudó a Australia para realizar su doctorado en el campo de la diferenciación neuronal dentro de *scaffolds* biocompatibles en la Universidad de Wollongong y el Aikenhead Centre for Medical Discovery. Su investigación postdoctoral ahora se centra en el uso de modelos de islotes derivados de células madre para comprender los mecanismos moleculares de la maduración de los islotes y el acoplamiento de combustible metabólico.

Dirección de correo electrónico: tom.barsby@helsinki.fi

Sitio web: <https://www.helsinki.fi/en/faculty-medicine/research/research-programs-unit/stem-cells-and-metabolism-research-program-stemm>

Title: Tráfico aberrante de metabolitos y sensibilidad al combustible en islotes derivados de células madre pluripotentes humanas

Resumen: Los islotes pancreáticos regulan la homeostasis de la glucosa en sangre mediante la liberación controlada de insulina; sin embargo, los modelos metabólicos actuales de secreción de insulina sensible a la glucosa están incompletos. Una comprensión integral del metabolismo de los islotes es fundamental para los estudios del desarrollo de células endocrinas, así como de la disfunción de los islotes diabéticos. Los islotes derivados de células madre pluripotentes humanas (islotes SC) son un modelo relevante para el desarrollo de la función de los islotes humanos que tienen un gran potencial para proporcionar una cura para la diabetes tipo 1. Sin embargo, los islotes SC se diferencian de los islotes primarios en las mediciones de la respiración mitocondrial estimulada por la glucosa, el tráfico de metabolitos derivados de la glucosa y los perfiles transcriptómicos unicelulares. Utilizando múltiples combustibles metabólicos marcados con ¹³C, demostramos que los islotes SC muestran numerosos patrones divergentes de tráfico de metabolitos en las vías de liberación de insulina propuestas en comparación con los islotes humanos primarios, pero aún dependen del metabolismo aeróbico mitocondrial para derivar su función.

Además, la actividad reductora del ciclo del ácido tricarbóxico y el ciclo de los metabolitos glucolíticos ocurren en los islotes SC, lo que sugiere que también están presentes factores de acoplamiento no canónicos. En conjunto, mostramos que muchas facetas del metabolismo de los islotes SC se superponen con las de los islotes primarios, aunque con una firma inmadura retenida.

