



Tina Fløeyel es Profesora Asistente en el Centro de Diabetes Steno de Copenhague (SDCC) en Herlev, Dinamarca, especializada en biología celular y molecular. Tina estudió Biología en la Universidad de Copenhague, Dinamarca (2002-2009). Su doctorado en Ciencias de la Salud y Médicas lo realizó en el Instituto de Investigación Hagedorn, Novo Nordisk A/S, Gentofte, Dinamarca, y en el Instituto de Investigación de Glostrup, Hospital Universitario de Glostrup, Glostrup, Dinamarca (2010-2013) bajo la supervisión del Profesor Flemming Pociot. Su doctorado se centró en la genómica funcional y en la investigación de genes candidatos para la diabetes tipo 1 y sus funciones en las células β . Sus estudios postdoctorales se realizaron en el Departamento de Pediatría del Hospital Universitario de Herlev, Herlev, Dinamarca, y en el SDCC, y se centraron en la implicación de las proteasas lisosomales catepsinas en la disfunción de células β y en la diabetes tipo 1. En 2020, recibió una Beca Postdoctoral de Breakthrough T1D (anteriormente JDRF) para estudiar la catepsina S. En general, la investigación de Tina se enfoca en comprender cómo y por qué se destruyen las células β pancreáticas en la diabetes tipo 1, con el objetivo de identificar nuevos objetivos terapéuticos y biomarcadores que puedan abrir el camino para mejores estrategias de predicción e intervención. Los proyectos en curso involucran catepsinas e inmunidad antiviral.

Email address: tina.floeyel@regionh.dk

Website: <https://www.sdcc.dk/english/research/researchers/Pages/Tina-Fl%c3%b8yel.aspx>

Título: Proteasas catepsinas y disfunción de células β en diabetes tipo 1

Resumen: Los datos acumulados sugieren que las proteasas catepsinas están implicadas en el desarrollo y progresión de la diabetes tipo 1 (T1D). Las 15 catepsinas humanas están involucradas en una variedad de funciones celulares además de la degradación de proteínas en los compartimentos endosómicos/lisosómicos, tales como apoptosis, presentación de antígenos, señalización celular y degradación de proteínas de la matriz extracelular. Varias catepsinas se han asociado genéticamente con T1D, y estudios en el ratón diabético no obeso han demostrado su importancia en el desarrollo de la diabetes autoinmune. Hemos mostrado que la mayoría de las catepsinas se expresan en islotes y células β humanas, y que varias catepsinas son reguladas por citoquinas proinflamatorias. Además, los datos preliminares de islotes disecados con láser de individuos con T1D sugieren que las catepsinas muestran patrones únicos de expresión en los islotes durante la T1D. Es importante destacar que algunos estudios han demostrado el papel de las catepsinas en la regulación de la función de las células β y en la apoptosis inducida por citoquinas. Nuestro estudio recientemente publicado indica que la catepsina S es inducida y secretada desde los islotes y las células β durante la T1D. Curiosamente, las catepsinas pueden ser detectadas en la circulación, y se han reportado niveles elevados en niños con T1D de inicio reciente y en hermanos con autoanticuerpos positivos. La investigación emergente indica que la desregulación de las catepsinas puede jugar un papel en la disfunción de células

β mediada por el sistema inmunológico, y que las catepsinas tienen el potencial de ser nuevos objetivos terapéuticos y biomarcadores en la T1D.



Adrian Villalba es investigador postdoctoral LABEX Revive en el Institut Cochin – Université Paris Cité en Francia, especializado en el estudio del desarrollo pancreático. Estudió un Grado en Bioquímica en la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB, 2015) y un Máster en Biomedicina Experimental en la Universidad de Castilla – La Mancha (UCLM, 2016), en España. Continuó con un Doctorado en Inmunología en el Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol (2016-2020, IGTP-UAB) bajo la supervisión de la Dra. Marta Vives-Pi gracias a una beca PFIS (ISCIII). Durante el doctorado, exploró el efecto de un agonista de GLPR1 (Liraglutida) combinado con una inmunoterapia experimental en la prevención y tratamiento de la diabetes en modelos de ratón. En 2020, se unió al grupo de Raphaël Scharfmann en el Institut Cochin en París como investigador postdoctoral, donde obtuvo una beca LABEX Revive. Desde entonces, enfoca su trabajo en el desarrollo del páncreas humano embrionario y fetal. Utiliza técnicas de vanguardia como la microscopía de fluorescencia de hoja de luz y la proteómica espacial para mapear el desarrollo pancreático humano. Este trabajo forma parte del consorcio ISLET (Horizon2020), que tiene como objetivo pionero una terapia celular para combatir la diabetes tipo 1.

Email address: adrian.villalba@inserm.fr

Website: <https://institutcochin.fr/en/equipes/functional-pancreatic-beta-cell-mass-rodent-and-human>

Título: El páncreas humano en 3D: Visualización del desarrollo embrionario y fetal desde la proliferación hasta la diferenciación.

Resumen: El desarrollo pancreático humano ha sido menos estudiado extensamente que su contraparte en roedores, dejando lagunas en nuestra comprensión de la dinámica espacial y temporal de la diferenciación y proliferación celular. Nuestro grupo construyó un atlas 3D comprensivo del desarrollo del páncreas humano embrionario y fetal, abarcando las semanas postconcepcionales (SPC) 5 a 13, utilizando aclaramiento tisular, tinción en toto y microscopía de fluorescencia de hoja de luz. Detectamos las primeras células endocrinas tan temprano como en la SPC5, dos semanas antes de lo previamente reportado. Células positivas para insulina, glucagón y somatostatina aparecieron simultáneamente, destacando diferencias entre especies. Un nicho de diferenciación de células endocrinas se localizó centralmente dentro del páncreas, con progenitores proliferantes confinados a la periferia epitelial, sugiriendo zonas distintas para la proliferación y la diferenciación. Curiosamente, se detectaron células endocrinas bihormonales entre la SPC5.7 y la SPC6.4, pero desaparecieron en etapas posteriores. Además, nuestros datos morfométricos sobre islotes embrionarios y fetales

humanos, que se asemejan a la arquitectura de los islotes de ratón adultos, sugieren que los islotes humanos postnatales se forman por fusión de islotes fetales preexistentes, contrastando con el modelo de fisión de los ratones. Finalmente, identificamos un efecto mitogénico de la PDGFAA, que incrementó la proliferación de progenitores tres veces, potencialmente a través de señales mesenquimales. Este estudio proporciona el primer mapeo 3D del desarrollo pancreático humano, ofreciendo insights cruciales sobre la endocrinogénesis pancreática temprana y su organización espacial.



Mireia Ramos Rodríguez es investigadora postdoctoral en el Laboratorio de Genómica Regulatoria Endocrina en Barcelona, donde se especializa en el desarrollo y utilización de herramientas bioinformáticas para investigar los mecanismos epigenéticos que controlan la expresión génica. Estudió Ciencias Biomédicas en la Universitat Autònoma de Barcelona (2009-2014) y posteriormente obtuvo un máster en Bioinformática de la Universidad de Murcia (2014-2015). En 2020, obtuvo su doctorado en Biomedicina en la Universitat de Barcelona bajo la mentoría del Dr. Lorenzo Pasquali. Su tesis doctoral destacó la participación crítica de

los elementos reguladores génicos de las células β pancreáticas en la patogénesis de la diabetes tipo 1 (T1D), subrayando la necesidad de centrarse en este tipo celular para comprender completamente la fisiopatología de la enfermedad. Después de completar su doctorado, continuó en el Laboratorio de Pasquali como investigadora postdoctoral, ampliando su investigación para abarcar otras enfermedades de las células β pancreáticas, incluido el insulinoma, un tipo raro de cáncer que surge de estas células. Actualmente, la investigación de Mireia se centra en aprovechar las tecnologías de célula única para obtener una comprensión más profunda del papel de las células β en la T1D, abriendo el camino para desarrollar estrategias que protejan estas células de la destrucción autoinmune. Su investigación cuenta con el apoyo de DiabetesCERO (España) y la Fundación Europea para el Estudio de la Diabetes (EFSD).

Email address: mireia.ramos@upf.edu

Website: mireia-bioinfo.github.io

Título: Comprendiendo el papel de las funciones no codificantes de las células β en el desarrollo de la diabetes tipo 1

Resumen: La diabetes tipo 1 (T1D) es una enfermedad autoinmune que ataca a las células β pancreáticas, llevando a una pérdida de masa de células β y a una dependencia de insulina de por vida. En las primeras etapas, las células inmunes infiltran los islotes pancreáticos, iniciando una insulitis, un entorno proinflamatorio donde las citocinas y quimiocinas median la comunicación entre las células β y las células inmunes.

En nuestro estudio previo, modelamos la insulitis usando IFN- γ + IL-1 β , lo que nos permitió caracterizar exhaustivamente los cambios en cromatina, genes y proteínas en células β e islotes. Este enfoque reveló una

remodelación significativa de la cromatina mediante la formación de Elementos Reguladores Inducidos (IREs), que estaban enriquecidos con variantes asociadas a T1D, sugiriendo que las células β podrían llevar inherentemente un componente del riesgo genético de T1D. Además, validamos dos variantes críticas de T1D que modulan la actividad de los potenciadores dentro de estos IREs, arrojando luz sobre mecanismos de la enfermedad directamente influenciados por la dinámica regulatoria de las células β .

Sobre la base de estos hallazgos, nuestro proyecto actual tiene como objetivo investigar la heterogeneidad de las células β como una posible fuente de resistencia contra la destrucción autoinmune en la T1D. La evidencia muestra que algunas células β sobreviven en T1D de larga duración, posiblemente debido a diferencias regulatorias dentro de subpoblaciones de células β . Nuestra hipótesis es que la heterogeneidad de las células β está codificada en elementos reguladores (REs) específicos de tejido y de estado. Usando tecnologías de célula única, estamos perfilando el transcriptoma y la accesibilidad de la cromatina de células β bajo condiciones proinflamatorias y en muestras de pacientes con T1D. Aprovechando estos datos, nuestro objetivo es identificar redes reguladoras de células β que confieran un fenotipo de "supervivencia" a estas células, ofreciendo un camino hacia nuevos tratamientos para T1D que fomenten este fenotipo resistente en terapias de reemplazo.



Mark Russell es profesor en la Universidad de Exeter, Reino Unido. Estudió Ciencias Biológicas en la Universidad de Plymouth (Reino Unido) (2002-2003) y completó un máster de investigación en Biología Marina (2003-2004). Cambió el estudio del plancton por el del páncreas cuando se unió al equipo de Noel Morgan en 2005 como técnico de laboratorio, y completó su doctorado y varias posiciones postdoctorales bajo la tutoría del Prof. Morgan. Durante este tiempo, exploró el papel de las vías de señalización JAK/STAT en el control de la viabilidad de las células beta, y cómo la desregulación de estas vías puede contribuir al desarrollo de la diabetes tipo 1. En

2019, Mark fue nombrado profesor en la Universidad de Exeter y ha continuado enfocándose en la señalización JAK/STAT. Está involucrado en proyectos que buscan comprender el papel protector de la vía IL-13/STAT6 en las células beta pancreáticas, explorar la contribución de mutaciones con ganancia de función de STAT3 en el desarrollo de la diabetes neonatal y evaluar el papel de STAT1/STAT2 en el impulso de la expresión de HLA-I durante el desarrollo de la diabetes tipo 1. Comprender cómo estas vías contribuyen al desarrollo de la diabetes podría permitir la identificación de nuevos objetivos terapéuticos.

Email: m.russell@exeter.ac.uk

Website: <https://www.isletbiologyexeter.com/>

Título: Señalización JAK/STAT en el control de la viabilidad de las células beta

Resumen: Durante el desarrollo de la diabetes tipo 1, las células beta pancreáticas están expuestas a una mezcla compleja de citoquinas liberadas por células inmunitarias influyentes o en respuesta a la infección viral de las células beta. Existe un desequilibrio en la liberación de estos factores, con una sobre-representación de citoquinas proinflamatorias en comparación con sus contrapartes antiinflamatorias, lo que finalmente provoca la muerte y disfunción de las células beta.

Hemos examinado el impacto de las citoquinas antiinflamatorias en las células beta, particularmente la interleucina (IL-)13, y hemos demostrado que estas citoquinas son protectoras para las células beta y que esto depende del factor de transcripción STAT6. STAT6 impulsa la expresión de varios genes, incluyendo SIRPA, el cual hemos revelado que tiene un nuevo rol citoprotector en las células beta.

Al explorar cómo SIRPA puede influir en la viabilidad de las células beta, hemos identificado socios de unión clave, incluyendo una enzima desacetilasa de histonas, HDAC6. Sorprendentemente, mostramos que STAT1 (un STAT 'proinflamatorio') es un sustrato de HDAC6, y la modificación de la acetilación de STAT1 puede impactar fuertemente su actividad. De hecho, los inhibidores de HDAC6 pueden bloquear la señalización de STAT1, lo que lleva a una reducción en la expresión de genes implicados en la patogénesis de la diabetes tipo 1, como HLA-I.

Aquí mostramos cómo el estudio de vías protectoras en las células beta pancreáticas puede conducir a la identificación de fármacos que pueden ser beneficiosos en la diabetes tipo 1.