



CO-016 - MODELADO DE DIABETES MONOGÉNICAS MEDIANTE EL USO DE CÉLULAS MADRE PLURIPOTENTES DE ORIGEN HUMANO Y PROTOCOLOS DIFERENCIACIÓN

D. Matas^a, A. Gordo^a, P. Pallarola^a, M. Hernanz^a y A. Bartolomé^{a,b}

^aInstituto de Investigaciones Biomédicas Sols-Morreale (CSIC-UAM), Madrid, España. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

Resumen

Las diabetes monogénicas representan entre el 1-5% de los casos de diabetes, son subestudiadas y a menudo diagnosticadas de manera incorrecta. Estas afecciones están asociadas principalmente con genes que regulan el desarrollo del páncreas endocrino y/o la función de la célula beta. Dado que los modelos animales no pueden replicar completamente los fenotipos asociados con estas enfermedades, se hace imperativo implementar sistemas alternativos que permitan investigar el desarrollo del páncreas a la vez que se interroga la genética humana. La gran mayoría de las variantes genéticas asociadas a diabetes monogénicas, o que acompañan a síndromes multiorgánicos con manifestación de diabetes, han sido escasamente caracterizados en modelos murinos y aún no han sido abordados en el contexto del desarrollo humano. En este contexto, nuestro laboratorio se especializa en el modelado del desarrollo pancreático humano mediante células madre pluripotentes humanas (hPSCs) y edición genética con CRISPR/Cas9. Esta combinación nos habilita para explorar nuevas variantes genéticas identificadas en la clínica, presumiblemente asociadas con diabetes monogénicas. El uso integrado de hPSCs, protocolos de diferenciación hacia el linaje endocrino y técnicas de edición genética nos permite investigar las consecuencias moleculares de las alteraciones genéticas durante el desarrollo embrionario del páncreas humano. Este es el caso de *PCBD1* (pterin-4- α -carbinolamine dehidratase), para el cual, se han encontrado casos de variantes en homocigosis o heterocigosis compuesta relacionadas con diabetes tipo MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young). Aunque esta asociación es conocida, los mecanismos causales subyacentes aún no se comprenden. Experimentalmente, hemos observado que *PCBD1*, un cofactor de HNF1A (asociado con MODY3), muestra una expresión dinámica durante la diferenciación pancreática y endocrina, con un pico de expresión en la fase de especificación del intestino anterior. Mediante edición genética de hPSCs, generamos líneas que contienen variantes de *PCBD1* encontradas en la clínica, llevando a una pérdida de su función. Nuestros estudios preliminares en líneas deficientes de *PCBD1* sometidas a protocolos de diferenciación revelan una reducción en la expresión de *PDX1* y otros genes esenciales para el desarrollo del páncreas a nivel de epitelio pancreático, proporcionando evidencia inicial de la implicación de *PCBD1* en el desarrollo del páncreas humano. De la misma manera usamos este sistema para modelar otras diabetes monogénicas y sindrómicas. Esta aproximación nos permite caracterizar si el fenotipo diabético depende de defectos en el desarrollo y/o disfunción de la célula

beta, y una mejor comprensión molecular de los mecanismos subyacentes a estas enfermedades, lo cual podría abrir nuevas perspectivas para el desarrollo de tratamientos específicos y personalizados.