

P-001. Modelos derivados de hPSCs para estudiar el impacto funcional de variantes humanas asociadas a diabetes

Marta G. de la Fuente¹, Mario Hernanz¹, Elia H. López-Poveda, Diego Matas-Aguado¹, **Alberto Bartolomé^{1,2}**

¹Instituto de Investigaciones Biomedicas Sols-Morreale (CSIC/UAM), ²CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM)

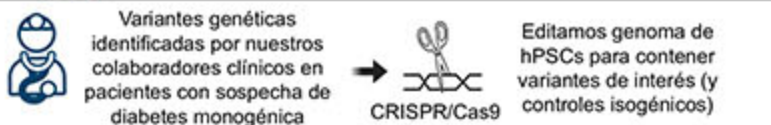
Introducción

La caracterización funcional de las variantes genéticas asociadas a diabetes se enfrenta a varios obstáculos: la limitada transaccionalidad de los modelos animales, la imposibilidad de acceder a muestras del desarrollo humano y la escasez de muestras en diabetes monogénicas.

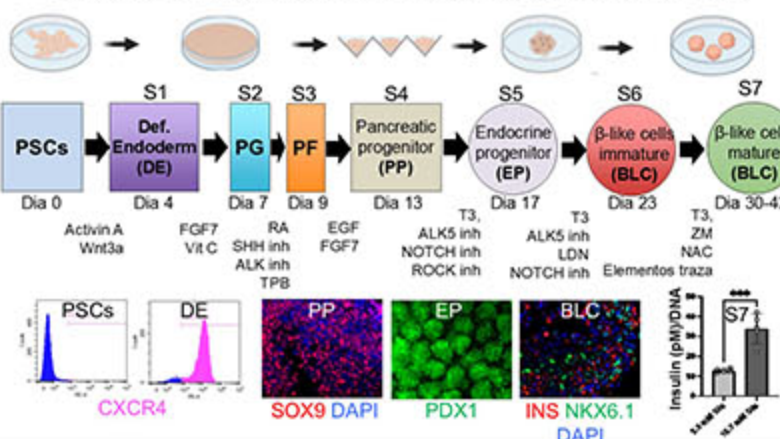
Nuestra plataforma aborda estos retos mediante la integración de células madre pluripotentes humanas (hPSCs) y edición genética con CRISPR/Cas9. Este sistema permite generar modelos isogénicos en los que la única variable es la variante de interés, modelar el desarrollo del páncreas endocrino y producir células β con capacidad de síntesis y secreción de insulina. A diferencia de los tejidos adultos, la diferenciación dirigida de hPSCs permite analizar cómo variantes genéticas alteran etapas clave del desarrollo pancreático, desde la especificación de progenitores hasta la formación de células β funcionales.

Este enfoque no solo facilita el estudio de diabetes monogénicas y sindrómicas, sino que constituye una herramienta crítica de validación funcional. Aquí lo ejemplificamos con el análisis de un conjunto de variantes, incluyendo variantes bialélicas en el poco estudiado gen *PCBD1* (con impacto real en el desarrollo), *KLF11* (sin fenotipo aparente) y otros modelos que permiten estudiar variantes poco caracterizadas, como alteraciones en *NOTCH2* asociadas al síndrome de Alagille, variantes que afectan la poliadenilación de *INS* o la haploinsuficiencia de *PTF1A*. Estos resultados demuestran la capacidad de esta tecnología para distinguir mecanismos patogénicos genuinos de variantes clínicas mal clasificadas, contribuyendo al avance de la medicina de precisión en diabetes.

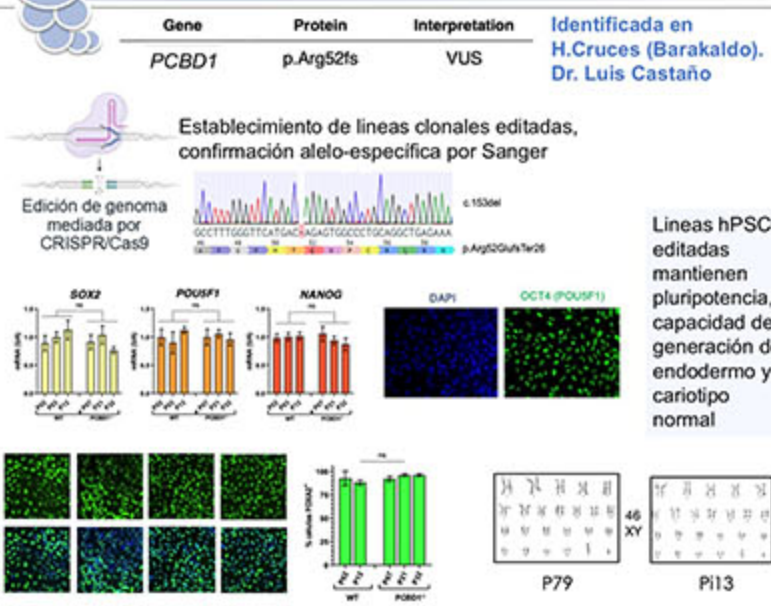
Métodos



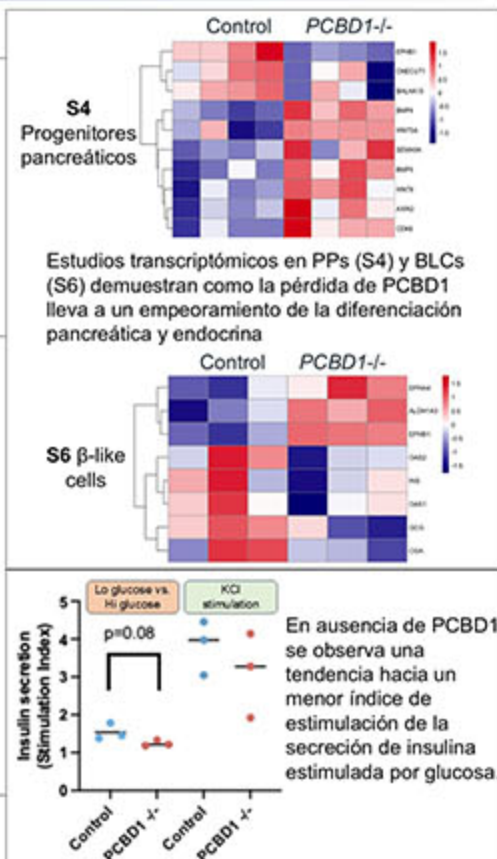
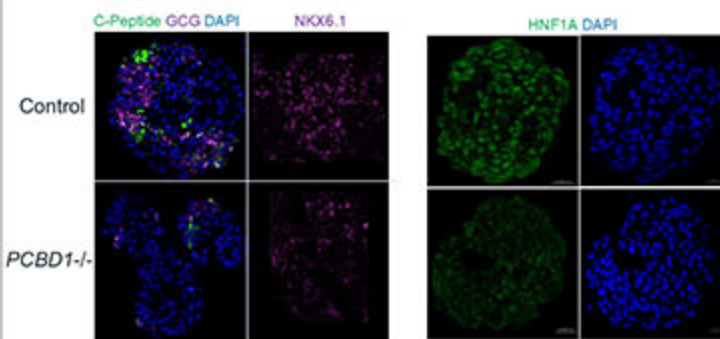
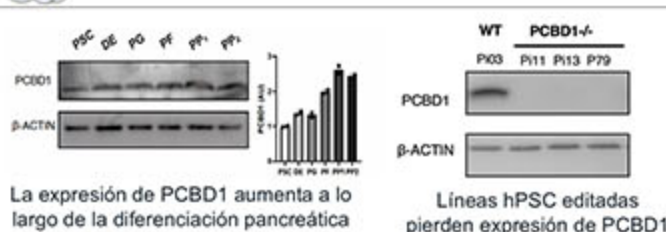
Modelado de desarrollo del páncreas endocrino: diferenciación en 7 estadios



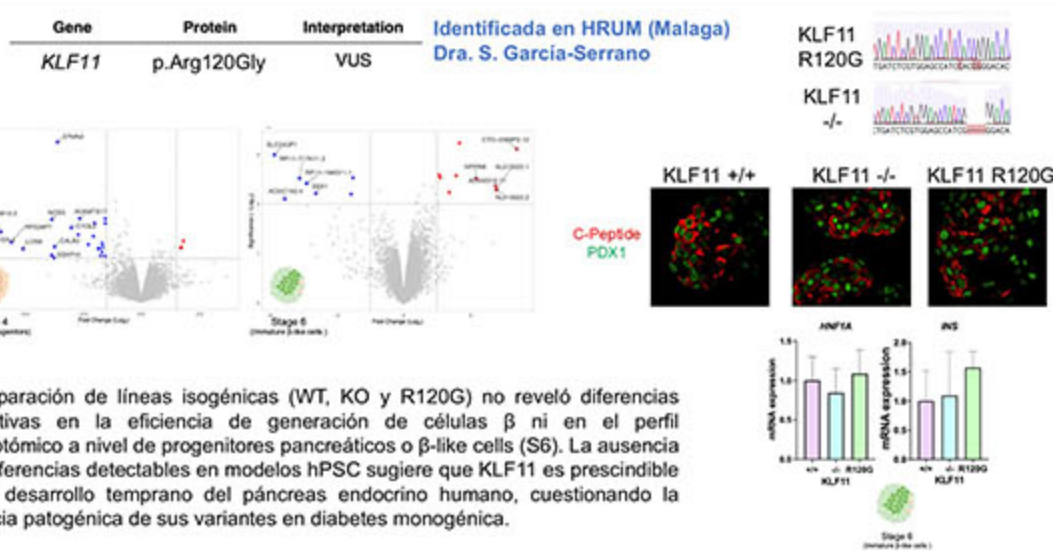
Generación de líneas editadas y control de calidad



La pérdida de función de PCBD1 altera la diferenciación del páncreas endocrino



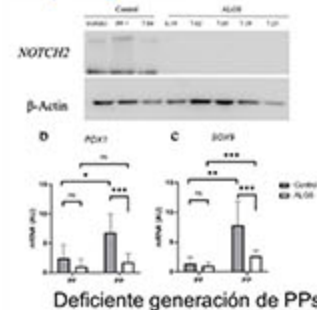
KLF11 (MODY7) no altera significativamente el desarrollo del linaje endocrino humano



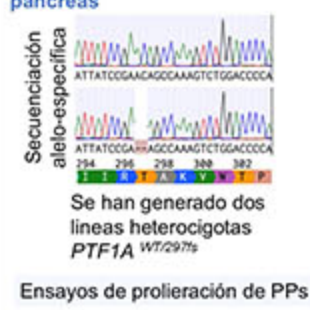
La comparación de líneas isogénicas (WT, KO y R120G) no reveló diferencias significativas en la eficiencia de generación de células β ni en el perfil transcriptómico a nivel de progenitores pancreáticos o β -like cells (S6). La ausencia de diferencias detectables en modelos hPSC sugiere que KLF11 es prescindible para el desarrollo temprano del páncreas endocrino humano, cuestionando la relevancia patogénica de sus variantes en diabetes monogénica.

Otros modelos de diabetes monogénica: ALGS (*NOTCH2*), *PTF1A*, *INS*

Síndrome de Alagille (*NOTCH2*)
- Enfermedad rara, síndrome multiorgánico, líneas con defectos de splicing del exón 33.



Diabetes monogénica atípica (*PTF1A* R296X het.)
Dra. Marisol Ruiz (HRUM). Asociada a agenesia parcial de páncreas



Diabetes neonatal permanente (*INS* c.*29A>G)



BUSCAMOS COLABORADORES CLÍNICOS
Interesados en nuevas variantes asociadas con diabetes monogénicas para modelar con hPSCs,
Contacto: abartolome@iib.uam.es

Proyecto financiado por