

SIMPOSIO: De la investigación básica a la aplicación clínica

Coordinador: Gustavo Frechtel

¿Qué hay de nuevo en células madre?

Santiago Rodríguez Seguí

Instituto de Fisiología, Biología Molecular y Neurociencias (IFIBYNE), CONICET-Universidad de Buenos Aires, Ciudad Universitaria, Departamento de Fisiología, Biología Molecular y Celular, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

El tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 (Dm1) atraviesa una etapa crucial de avances. Enfoques terapéuticos complementarios han permitido retrasar el inicio clínico de la enfermedad y mejorar el control preciso de la glucemia en tiempo real. Entre ellos se destacan el primer tratamiento inmunomodulador (teplizumab) y los avances en sistemas de infusión automatizada de insulina. Sin embargo, uno de los logros más trascendentes ha sido demostrar que el trasplante de islotes derivados de células madre pluripotentes humanas (SC-islets) puede revertir la DT1 en pacientes¹. Aún más destacable, modelos preclínicos establecieron que los SCislets editados genéticamente para eliminar moléculas HLA de clase I y II y sobreexpresar CD47— denominados "hipoinmunes"—sobreviven y revierten la diabetes sin inmunosupresión². Estos avances acercan la terapia de reemplazo celular a una etapa viable para su implementación a gran escala, posicionándola como alternativa real hacia la cura funcional de la DMT1. Esta charla repasará las bases, actuales desafíos y futuras proyecciones de las terapias basadas en SC-islets.

Aún persisten desafíos importantes, que incluyen la maduración funcional incompleta, la presencia de tipos celulares no deseados y la heterogeneidad en la respuesta terapéutica entre pacientes³. Nuestro grupo ha contribuido modelando la diabetes monogénica mediante la diferenciación de células β *in vitro* a partir de iPSC humanas⁴, demostrando que defectos genéticos en factores de transcripción comprometen la especificación y proliferación de progenitores pancreáticos, afectando la producción de células β funcionales. Estos hallazgos, junto con creciente evidencia en la literatura, subrayan que el trasfondo genético del paciente puede influir críticamente en la eficacia de las terapias celulares y refuerzan la necesidad de comprender los mecanismos de disfunción β para optimizar las estrategias de reemplazo.

Finalmente, se introducirán brevemente las iniciativas que impulsamos desde Argentina para canalizar estos avances. Estamos instrumentando la Iniciativa Argentina de Genómica en DM1 (IG-DM1), orientada a establecer el primer biobanco nacional de ADN de pacientes con DM1 y calcular coeficientes de riesgo genético (GRS) para la detección temprana de individuos en riesgo. Esto permitirá su estratificación en endotipos definidos por el predominio de mecanismos inmunológicos o de disfunción de la célula β . Complementariamente, promovemos avances hacia el establecimiento de plataformas locales para la diferenciación de células β a partir de iPSC. Nuestro objetivo transversal, en estrecha colaboración con el ambiente clínico y el sector productivo, es desarrollar capacidades nacionales en medicina regenerativa y genómica de precisión para la DM1.

Bibliografía

1. Hoglebe NJ, Ishahak M, Millman JR. Developments in stem cell-derived islet replacement therapy for treating type 1 diabetes. *Cell Stem Cell*. 2023;30:530-548.
2. Hu X, White K, Olroyd AG, et al. Hypoimmune induced pluripotent stem cells survive long term in fully immunocompetent, allogeneic rhesus macaques. *Nature Biotechnology*. 2024;42:413-423.
3. Ziegler AG, Cengiz E, Kay TWH. The future of type 1 diabetes therapy. *The Lancet*. 2025;406:1520-1534.
4. El-Khairi R, Olszanowski E, Muraro D, et al. Modelling HNF1B-associated monogenic diabetes using human iPSCs reveals an early stage impairment of the pancreatic developmental program. *Stem Cell Reports*. 2021;16:2289-2304.

Palabras clave: células madre; diabetes 1.

SYMPOSIUM: From basic research to clinical application

Coordinator: Gustavo Frechtel

What's new in stem cells? From cell therapies to personalized genomic medicine for Type 1 Diabetes

Santiago Rodríguez Seguí

Institute of Physiology, Molecular Biology and Neurosciences (IFIBYNE), CONICET-University of Buenos Aires, University City, Department of Physiology, Molecular and Cellular Biology, Faculty of Exact and Natural Sciences, University of Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

The treatment of type 1 diabetes (T1D) is entering a transformative period. Complementary therapeutic approaches have made it possible to delay the clinical onset of the disease and achieve increasingly precise, real-time control of blood glucose levels. Key advances include the approval of the first immunomodulatory therapy, teplizumab, and continued progress in automated insulin delivery systems. However, one of the most far-reaching breakthroughs has been the demonstration that transplantation of islets derived from human pluripotent stem cells (SC-islets) can reverse T1D in patients¹. Even more remarkably, preclinical studies have established that SC-islets genetically engineered to lack HLA class I and II molecules while overexpressing CD47—so-called “hypoimmune”—can survive and reverse diabetes without the need for immunosuppression². These advances are bringing cell replacement therapy closer to large-scale clinical implementation and positioning it as a promising path toward a functional cure for T1D. In this talk, I will review the scientific foundations, current challenges, and future prospects of SC-islet-based therapies.

Important challenges remain, including incomplete functional maturation, the presence of unwanted cell populations, and heterogeneity in therapeutic responses among patients³. Our group has contributed to this field by modeling monogenic diabetes through the in vitro differentiation of β -cells from human induced pluripotent stem cells (iPSCs)⁴, showing that genetic defects affecting key transcription factors disrupt the specification and proliferation of pancreatic progenitors, ultimately impairing the generation of functional β cells. These findings, together with a growing body of evidence, highlight the potential influence of a patient's genetic background on the efficacy of cell-based therapies and underscore the need to better understand the molecular mechanisms underlying β -cell dysfunction in order to optimize cell replacement strategies.

Finally, I will briefly introduce the initiatives we are advancing in Argentina to help translate these developments into national capabilities. We are establishing the Argentine Type 1 Diabetes Genomics Initiative (IG-DT1), which aims to create the first national DNA biobank of individuals with T1D and to develop genetic risk scores (GRSs) for the early identification of at-risk individuals. These tools may enable the stratification of individuals into disease endotypes characterized by a predominant contribution of immune-mediated mechanisms or intrinsic β -cell dysfunction. In parallel, we are promoting the development of local platforms for the differentiation of β -cells from iPSCs. Through close collaboration with the clinical community and the productive sector, our overarching goal is to build national capacity in regenerative medicine and precision genomics for T1D.

Key words: stem cells; type 1 diabetes.