

4 VOCES EN 10 MINUTOS: Camino fisiopatológico desde la normoglucemia a la hiperglucemia

Coordinador: Dr. Daniel López

Célula beta hasta la diabetes mellitus tipo 2

Dr. Luis Flores

Universidad Nacional de La Plata-Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (UNLP-CONICET), La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad multifactorial que cursa con hiperglucemia crónica y complicaciones metabólicas sistémicas. Esto se da como consecuencia de la pérdida o disfunción progresiva de las células β productoras de insulina. En la DM2, la forma más prevalente de esta enfermedad, la resistencia a la insulina, promueve el estrés metabólico y el fallo celular β a través de mecanismos como la disfunción mitocondrial, el estrés del retículo endoplásmico, la glucolipotoxicidad, y la desdiferenciación y muerte celular¹. Aunque durante su desarrollo embrionario y las etapas tempranas posnatales son altamente proliferativas, en la vida adulta son células especializadas y estables, por lo que dependen de sistemas epigenéticos específicos que les permitan mantener la funcionalidad e identidad celular.

Anteriormente se asumía que las células β adultas constituían una población homogénea dentro del islote, sin embargo, existe una notable heterogeneidad que determina la existencia de subpoblaciones que exhiben variaciones genéticas y funcionales que afectan tanto su estado proliferativo como la susceptibilidad al estrés metabólico, sugiriendo que no todas responderán de manera uniforme a los estímulos glucémicos y a las demandas metabólicas. La utilización de técnicas optogenéticas² y estudios proteómicos, epigenómicos³ y transcriptómicos⁴ por secuenciación de ARN de una sola célula posibilitaron mapear con precisión las diferencias funcionales, epigenéticas y transcripcionales entre subpoblaciones, revelando marcadores específicos y vías de señalización asociadas con la supervivencia y la función celular β .

Así, se describieron subpoblaciones que presentan diferencias en individuos con o sin DM2, entre las que se destacan la existencia de células β : a) centrales (hub), que actúan como marcapasos de las células seguidoras (*followers*)^{2,4}; b) con diferentes marcas epigenéticas a nivel de la metilación tanto del ADN en sitios CpGs como de la histona H3 (H3K27me3)^{3,4}; c) con presencia o ausencia de los marcadores de superficie CD9 y ST8SIA14; d) con diferencias en su grado de madurez, determinado por su capacidad proliferativa, o por su nivel de expresión de insulina y Pdx-14; e) con capacidad variable de respuesta al estrés (expresión de insulina y UPR)⁴.

La comprensión de la heterogeneidad de las células β proporciona una visión más precisa de la fisiopatología de la DM2 y genera nuevas oportunidades para el desarrollo de terapias efectivas dirigidas a subpoblaciones específicas de células β que permitan mejorar el tratamiento de la DM2 y reducir el riesgo de sus complicaciones.

Palabras clave: diabetes; célula beta.

Bibliografía

1. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE et al. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β -cell-centric classification schema. *Diabetes Care* 2016;39(2):179-86. doi: 10.2337/dc15-1585.
2. Johnston NR, Mitchell RK, Haythorne E, et al. Beta cell hubs dictate pancreatic islet responses to glucose. *Cell Metab* 2016;24(3):389-401. doi: 10.1016/j.cmet.2016.06.020.
3. Dror E, Fagnocchi L, Wegert V et al. Epigenetic dosage identifies two major and functionally distinct β cell subtypes. *Cell Metab* 2023;35(5):821-836.e7. doi: 10.1016/j.cmet.2023.03.008.
4. Aldous N, Moin ASM, Abdelalim EM. Pancreatic β -cell heterogeneity in adult human islets and stem cell-derived islets. *Cell Mol Life Sci* 2023;80(6):176. doi: 10.1007/s00018-023-04815-7.

4 VOICES IN 10 MINUTES: Pathophysiological pathway from normoglycemia to hyperglycemia

Coordinator: Dr. Daniel López

Beta cell to type 2 diabetes mellitus

Dr. Luis Flores

Universidad Nacional de La Plata-Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (UNLP-CONICET), La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Diabetes is a multifactorial disease with chronic hyperglycemia and systemic metabolic complications that appear as a consequence of the progressive loss or dysfunction of insulin-producing β cells. In Type 2 diabetes (T2D), the most prevalent form of this disease, insulin resistance promotes metabolic stress and β cell failure through mechanisms such as mitochondrial dysfunction, endoplasmic reticulum stress, glycolipotoxicity, and cell dedifferentiation and death¹. Although during their development and early postnatal stages, these cells are highly proliferative, in adult life, they are specialized and stable cells. That is why they depend on specific epigenetic systems that allow them to maintain cell functionality and identity.

Previously, it has been assumed that adult β cells constituted a homogeneous population within the islet, however, there is a remarkable heterogeneity that determines the existence of subpopulations exhibiting genetic and functional variations that affect both, their proliferative state, and susceptibility to metabolic stress, suggesting that not all of them will respond uniformly to glycemic stimuli and metabolic demands. The use of optogenetic techniques² and proteomic, epigenomic³, and transcriptomic⁴ studies by single-cell RNA sequencing made it possible to accurately map functional, epigenetic, and transcriptional differences between subpopulations, revealing specific markers and signaling pathways associated with survival and β cell function.

Thus, different subpopulations of β -cells were described in individuals with or without T2D⁴: a) Hub cells, acting as pacemakers for follower ones^{2,4}, b) Cells with different epigenetic marks at the methylation level of both, DNA at CpGs sites, and histone H3 (H3K27me3)^{3,4}, c) Cells with the presence or absence of CD9 and ST8SIA14 surface markers⁴, d) Cells with differences in their maturity degree, determined by their proliferative capacity, or by their level of insulin and Pdx-1 expression⁴, e) Cells with variable capacity to respond to stress (insulin and UPR expression)⁴. Understanding β cell heterogeneity provides a more accurate view of the physiopathology of T2D. It also offers new and effective therapies targeting specific subpopulations of β cells to improve T2D treatment and reduce the risk of its complications.

Key words: diabetes; beta cell.