

SIMPOSIO: Trasplante en diabetes: ¿dónde estamos y hacia dónde vamos?

Coordinador: Javier Remon

Células madre en diabetes: perspectivas y desafíos

Luis Grosembacher

Médico Endocrinólogo, Jefe de la Sección Diabetes, Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) se caracteriza por la destrucción autoinmune de las células β pancreáticas y la pérdida progresiva de la secreción endógena de insulina. Aunque la insulinoterapia intensiva y los sistemas de administración automatizada de insulina han mejorado el pronóstico y calidad de vida de personas con DM1 (PcDM1), no reproducen exactamente la regulación fisiológica de la glucemia ni eliminan completamente el riesgo de hipoglucemia.

El trasplante de páncreas y de islotes demostraron que la sustitución de la masa de células β puede restaurar la secreción endógena de insulina y alcanzar independencia de insulina exógena en pacientes seleccionados. No obstante, están limitados por la escasez de donantes, la complejidad en su seguimiento y la necesidad de inmunosupresión.

La medicina regenerativa (MR) basada en células madre intenta superar estas limitaciones mediante la generación de células β o islotes pancreáticos a partir de células madre pluripotenciales humanas (hPSC). Estas pueden ser células madre embrionarias (hESC) o células pluripotenciales inducidas (iPSC). Mediante protocolos de diferenciación dirigida, las hPSC son conducidas secuencialmente desde el endodermo hacia el progenitor pancreático, el linaje endocrino y finalmente células β maduras, caracterizadas por la expresión de PDX1, NKX6.1, INS, C-péptido, MAFA y UCN3, con respuesta funcional apropiada a la glucosa. Este proceso permitió pasar de células productoras de insulina a preparaciones de islotes pancreáticos derivados de células madre (SC-islets), capaces de reproducir parcialmente la organización y función del islote pancreático.

Actualmente existen diferentes líneas de investigación: trasplante de SC-islets con inmunosupresión sistémica, células progenitoras pancreáticas con maduración *in vivo*, encapsulación y dispositivos de inmunoprotección, sitios alternativos de implantación, generación de células autólogas mediante iPSC y células pluripotenciales inducidas químicamente y edición genética destinada a generar células resistentes al rechazo y a la recurrencia de la autoinmunidad.

El avance clínico más significativo corresponde a Zimislecel (VX-880), una terapia alogénica de islotes derivados de células madre. En el estudio FORWARD, todos las PcDM1 presentaron secreción de C-péptido y 10 de 12 alcanzaron independencia de insulina al año. Si bien estos resultados representan una evidencia de factibilidad de gran relevancia, debe considerarse que fue en un reducido número de pacientes y con requerimiento de inmunosupresión.

El desafío actual ya no es solamente generar células β funcionales, sino protegerlas de la autoinmunidad y del rechazo, garantizar su vascularización y supervivencia y así demostrar seguridad y eficacia sostenida que permita alcanzar independencia a la insulina y remisión de la DM1, a largo plazo.

Bibliografía

- . Reichman TW, Markmann JF, Odorico J, Witkowski P, Fung JJ, Wijkstrom M, et al. Stem cell-derived, fully differentiated islets for type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2025;393(9):858-868. doi:10.1056/NEJMoa2506549.
- . Wang S, et al. Transplantation of chemically induced pluripotent stem-cell-derived islets under abdominal anterior rectus sheath in a type 1 diabetes patient. *Cell*. 2024;187:6152-6164.e18.
- . Keymeulen B, et al. Encapsulated stem cell-derived β cells exert glucose control in patients with type 1 diabetes. *Nat Biotechnol*. 2024;42:1507-1514. doi:10.1038/s41587-023-02055-5.

. Hoglebe NJ, Ishahak M, Millman JR. Developments in stem cell-derived islet replacement therapy for treating type 1 diabetes. Cell Stem Cell. 2023;30(5):530-548. doi:10.1016/j.stem.2023.04.002.

Palabras clave: células madre, diabetes.

SYMPOSIUM: Transplantation in diabetes: Where are we and where are we Going?

Coordinator: Javier Remon

Stem cells in diabetes: perspectives and challenges

Luis Grosembacher

Endocrinologist, Head of the Diabetes Section, Endocrinology, Metabolism and Nuclear Medicine Service, Italian Hospital of Buenos Aires, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina

Type 1 diabetes (T1D) is characterized by the autoimmune destruction of pancreatic β -cells and the progressive loss of endogenous insulin secretion. Although intensive insulin therapy and automated insulin delivery systems have improved the prognosis and quality of life of people with T1D (PwT1D), they do not precisely replicate the physiological regulation of blood glucose nor completely eliminate the risk of hypoglycemia. Pancreas and islet transplantation have demonstrated that replacing β -cell mass can restore endogenous insulin secretion and achieve exogenous insulin independence in selected patients. However, these procedures are limited by donor scarcity, monitoring complexity, and the requirement for chronic immunosuppression.

Regenerative medicine (RM) based on stem cells aims to overcome these limitations by generating pancreatic β -cells or islets from human pluripotent stem cells (hPSCs). These can be either human embryonic stem cells (hESCs) or induced pluripotent stem cells (iPSCs). Through directed differentiation protocols, hPSCs are sequentially guided from the endoderm toward pancreatic progenitors, the endocrine lineage, and finally mature β -cells. These mature cells are characterized by the expression of PDX1, NKX6.1, INS, C-peptide, MAFA, and UCN3, showing an appropriate functional response to glucose. This process has enabled the transition from insulin-producing cells to stem cell-derived pancreatic islet preparations (SC-islets), which are capable of partially replicating the organization and function of the native pancreatic islet.

Currently, several lines of research are underway: SC-islet transplantation with systemic immunosuppression; pancreatic progenitor cells with in vivo maturation; encapsulation and immunoprotective devices; alternative implantation sites; generation of autologous cells using iPSCs and chemically induced pluripotent stem cells; and gene editing aimed at creating cells resistant to both allogeneic rejection and autoimmunity recurrence.

The most significant clinical breakthrough corresponds to Zimislecel (VX-880), an allogeneic stem cell-derived islet therapy. In the FORWARD study, all PwT1D showed C-peptide secretion, and 10 out of 12 achieved insulin independence at one year. Although these results represent highly relevant evidence of feasibility, it must be considered that they were obtained in a small number of patients and required immunosuppression.

The current challenge is no longer solely to generate functional β -cells, but to protect them from autoimmunity and rejection, ensure their vascularization and survival, and thus demonstrate sustained safety and efficacy to achieve long-term insulin independence and T1D remission.

Key words: stem cell, diabetes.