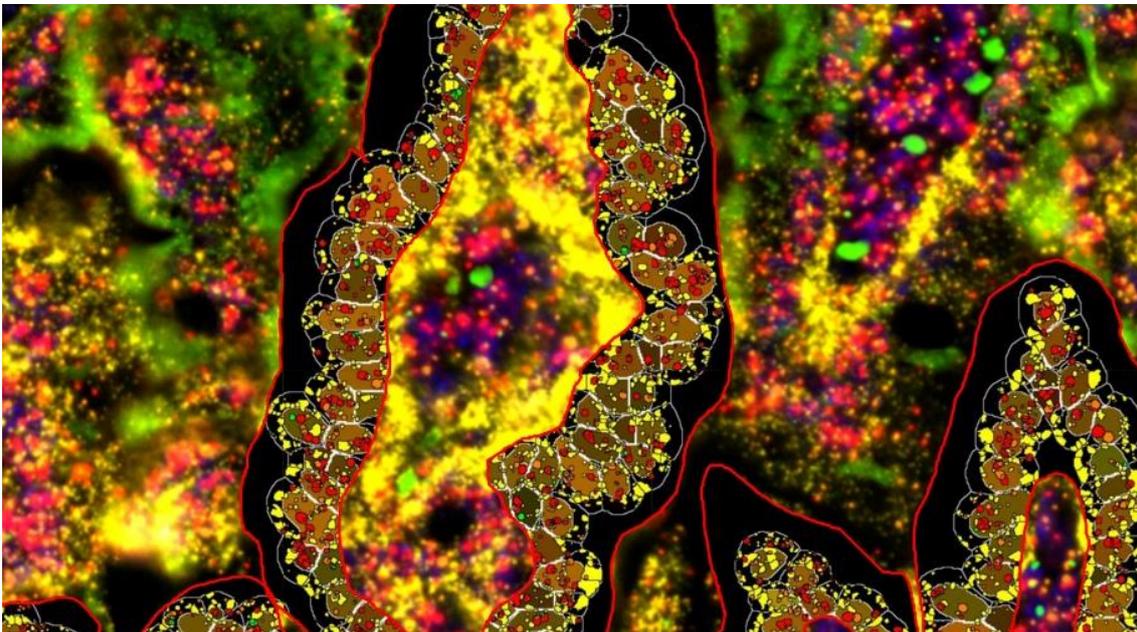


Valencia, lunes 18 de noviembre de 2024

## **Científicas del CSIC identifican un mecanismo que predispone al organismo a sufrir enfermedades metabólicas**

- Un trabajo liderado desde el Instituto de Biomedicina de Valencia (CSIC) describe en ratones que la ausencia de un gen altera el modo en el que las células obtienen energía
- El estudio, publicado en 'Nature Communications', identifica un nuevo mecanismo celular que puede predisponer a la aparición de ciertas enfermedades metabólicas como el cáncer y la diabetes



Corte longitudinal del intestino en el que se ha delineado en rojo una vellosidad del epitelio intestinal, tejido en el que se ha estudiado el patrón de expresión del gen Tet3. / IBV-CSIC

Un grupo de investigación internacional liderado por el Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV), del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), ha demostrado en ratones que la ausencia del gen Tet3 altera el metabolismo de las células diferenciadas del organismo. Esto se debe a que no son capaces de generar energía mediante los mecanismos habituales, iniciando un proceso alternativo y anómalo observado en ciertas enfermedades metabólicas como el cáncer y la diabetes. Los

resultados del estudio, que se publican en *Nature Communications*, contribuyen a identificar procesos singulares que pueden dar lugar a enfermedades de tipo metabólico, algo esencial para un diagnóstico precoz y un tratamiento eficaz.

El genoma humano codifica un gran número de genes (unos 30.000), muchos de ellos con funciones aún desconocidas. Entender la función de cada uno de estos genes es esencial para comprender qué enfermedades se originan cuando dichos genes fallan. El trabajo liderado por la investigadora del CSIC **Natalia Tapia** en el Instituto de Biomedicina de Valencia ha estudiado la función del gen Tet3, ya que se ha observado un mal funcionamiento de este gen en muchos tipos de enfermedades metabólicas como la diabetes o la obesidad, así como en varios tipos de cáncer.

Para ello, su equipo de la Unidad de Genética Molecular de Células Troncales del IBV-CSIC ha eliminado el gen Tet3 en ratones transgénicos y, a continuación, ha estudiado las consecuencias de su ausencia. “Una gran mayoría de tejidos contienen células troncales, también llamadas células madre, que se diferencian dando lugar a todas las células que componen un tejido”, explica Tapia. “Mientras que las células troncales obtienen su energía principalmente a partir del metabolismo glicolítico, las células diferenciadas lo hacen a partir de un metabolismo basado en la fosforilación oxidativa”, describe la investigadora del CSIC.

## Estado metabólico aberrante

La fosforilación oxidativa es un mecanismo que las células diferenciadas utilizan para generar grandes cantidades de energía, que se realiza íntegramente en el interior de las mitocondrias. En cambio, existe otro mecanismo que no requiere el uso de mitocondrias, pero es menos eficiente energéticamente, llamado glicólisis. El uso preferente de la glicólisis frente a la fosforilación oxidativa en células diferenciadas conlleva la aparición de alteraciones metabólicas.

“Nuestros resultados demuestran que las células diferenciadas del organismo del ratón presentan alteraciones en ausencia del gen Tet3 y no son capaces de realizar la fosforilación oxidativa de forma eficiente, por lo que mantienen el metabolismo glicolítico a niveles más altos de lo normal, un fenómeno que también se ha observado en muchos tipos de células tumorales”, revela Natalia Tapia, autora principal de este trabajo.

“Nuestro estudio sugiere que la pérdida de función del gen Tet3 fuerza a las células hacia un estado metabólico aberrante, el cual puede fomentar la aparición de ciertas enfermedades como el cáncer”, resume Tapia. En el estudio participan el grupo de **Marcos J. Araúzo-Bravo**, del Instituto de Investigación Sanitaria Biogipuzkoa; y el de **Carsten Hopf**, de la Universidad de Ciencias Aplicadas de Mannheim (Alemania), entre otros.

Isabel Mulet, Carmen Grueso-Cortina, Mireia Cortés-Cano, Daniela Gerovska, Guangming Wu, Stefania Alexandra Iakab, Daniel Jimenez-Blasco, Andrea Curtabbi, Pablo Hernansanz-Agustín, Harmony Ketchum, Israel Manjarrés-Raza, F. Thomas Wunderlich, Juan Pedro Bolaños, Meelad M. Dawlaty, Carsten Hopf, José Antonio Enríquez, Marcos J. Araúzo-Bravo, Natalia Tapia. **TET3 regulates terminal**

**cell differentiation at the metabolic level. *Nature Communications*. DOI: [doi.org/10.1038/s41467-024-54044-0](https://doi.org/10.1038/s41467-024-54044-0)**

**Isidoro García / CSIC Comunicación – Comunidad Valenciana**

[comunicacion@csic.es](mailto:comunicacion@csic.es)