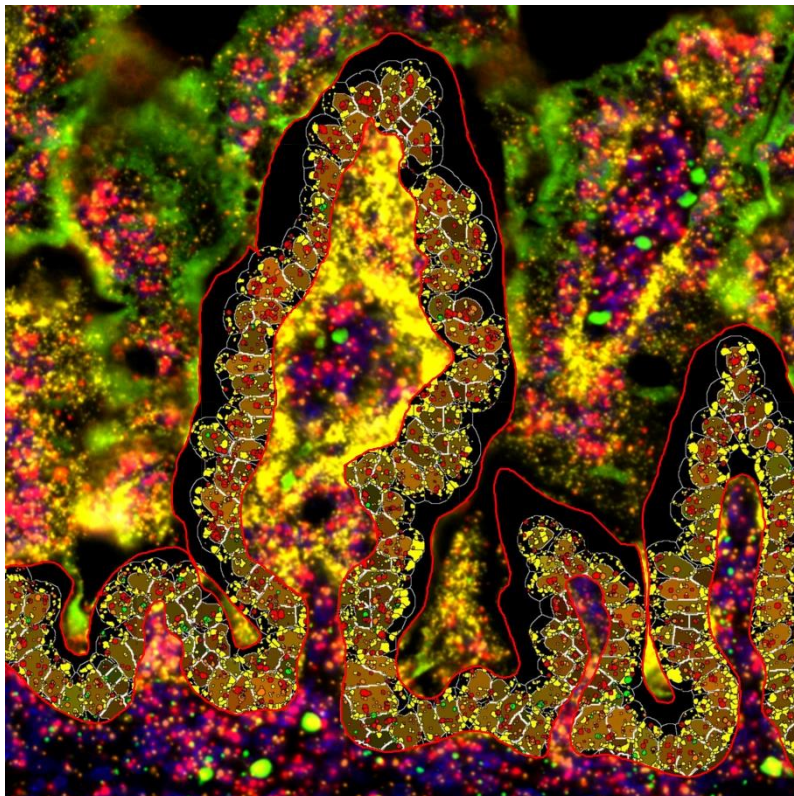


València, 18 de novembre de 2024

## **Científiques del CSIC identifiquen un mecanisme que predisposa a l'organisme a patir malalties metabòliques**

- Un treball liderat des de l'Institut de Biomedicina de València (CSIC) descriu en ratolins que l'absència d'un gen altera el mode en què les cèl·lules obtenen energia
- L'estudi, publicat en 'Nature Communications', identifica un nou mecanisme cel·lular que pot predisposar a l'aparició d'unes certes malalties metabòliques com el càncer i la diabetis



Imatge d'un tall longitudinal de l'intestí en el qual s'ha delineat en roig una vellositat de l'epiteli intestinal, teixit en el qual s'ha estudiat el patró d'expressió del gen Tet3 utilitzant sondes fluorescents. Crèdits: IBV-CSIC.

Un grup d'investigació internacional liderat per l'Institut de Biomedicina de València (IBV), del Consell Superior d'Investigacions Científiques (CSIC), ha demostrat en ratolins que l'absència del gen Tet3 altera el metabolisme de les cèl·lules diferenciades de l'organisme. Això es deu al fet que no són capaços de generar energia mitjançant els

mecanismes habituals, iniciant un procés alternatiu i anòmal observat en unes certes malalties metabòliques com el càncer i la diabetis. Els resultats de l'estudi, que es publiquen en *Nature Communications*, contribueixen a identificar processos singulars que poden donar lloc a malalties de tipus metabòlic, una cosa essencial per a un diagnòstic precoç i un tractament eficaç.

El genoma humà codifica un gran nombre de gens (uns 30.000), molts d'ells amb funcions encara desconegudes. Entendre la funció de cadascun d'aquests gens és essencial per a comprendre quines malalties s'originen quan aquests gens fallen. El treball liderat per la investigadora del CSIC **Natalia Tapia** a l'Institut de Biomedicina de València ha estudiat la funció del gen Tet3, ja que s'ha observat un mal funcionament d'aquest gen en molts tipus de malalties metabòliques com la diabetis o l'obesitat, així com en diversos tipus de càncer.

Per a això, el seu equip de la Unitat de Genètica Molecular de Cèl·lules Troncals de l'IBV-CSIC ha eliminat el gen Tet3 en ratolins transgènics i, a continuació, ha estudiat les conseqüències de la seua absència. “Una gran majoria de teixits contenen cèl·lules troncales, també anomenades cèl·lules mare, que es diferencien donant lloc a totes les cèl·lules que componen un teixit”, explica Tàpia. “Mentre que les cèl·lules troncales obtenen la seua energia principalment a partir del metabolisme glicolític, les cèl·lules diferenciades ho fan a partir d'un metabolisme basat en la fosforilació oxidativa”, descriu la investigadora del CSIC.

## Estat metabòlic aberrant

La fosforilació oxidativa és un mecanisme que les cèl·lules diferenciades utilitzen per a generar grans quantitats d'energia, que es realitza íntegrament a l'interior dels mitocondris. En canvi, existeix un altre mecanisme que no requereix l'ús de mitocondris però és menys eficient energèticament, anomenat glicòlisi. L'ús preferent de la glicòlisi enfront de la fosforilació oxidativa en cèl·lules diferenciades comporta l'aparició d'alteracions metabòliques.

“Els nostres resultats demostren que les cèl·lules diferenciades de l'organisme del ratolí presenten alteracions en absència del gen Tet3 i no són capaços de realitzar la fosforilació oxidativa de manera eficient, per la qual cosa mantenen el metabolisme glicolític a nivells més alts del normal, un fenomen que també s'ha observat en molts tipus de cèl·lules tumorals”, revela Natalia Tapia, autora principal d'aquest treball.

“El nostre estudi suggereix que la pèrdua de funció del gen Tet3 força a les cèl·lules cap a un estat metabòlic aberrant, el qual pot fomentar l'aparició d'unes certes malalties com el càncer”, resumeix Tàpia. En l'estudi participen el grup de **Marcos J. Araúzo-Bravo** de l'Institut d'Investigació Sanitària Biogipuzkoa i el de **Carsten Hopf** de la Universitat de Ciències Aplicades de Mannheim (Alemanya), entre altres.

### Referència:

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)