

## EXPRESIÓN TRANSGÉNICA DE UNA NADH DESHIDROGENASA DE LEVADURA EN CÉLULAS GLÓMICAS

La respuesta hiperventilatoria a la hipoxia (HVR) es un reflejo esencial para la supervivencia que se desencadena por la activación de células glómicas quimiorreceptoras del cuerpo carotídeo conectadas con el centro respiratorio del tronco encefálico. Los mecanismos moleculares subyacentes a la detección aguda del oxígeno (O<sub>2</sub>) por las células glómicas se han comenzado a comprender solo recientemente. La hipoxia produce ralentización de la cadena de transporte de electrones (ETC) mitocondrial con incremento en los niveles de ubiquinona reducida y enlentecimiento o incluso reversión del complejo mitocondrial I (MCI). Esto resulta en acumulación de NADH y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, los cuales modulan canales iónicos de la

membrana celular. La disrupción genética del MCI abole selectivamente la HVR y las respuestas de las células glómicas a la hipoxia. Sin embargo, se



desconocían qué funciones del MCI (metabólicas, transporte de protones, o señalización) son esenciales para la detección del O<sub>2</sub>. En este trabajo publicado en *Nature Communications*, el grupo liderado por el Dr. J. López-

Barneo del IBIS en Sevilla, muestra que la expresión mitocondrial transgénica de la NDI1 de levadura —una molécula única con actividad NADH/quinona oxidoreductasa que no contribuye al bombeo de protones— en células glómicas deficientes en MCI produce la recuperación completa de la HVR y la sensibilidad de las células glómicas al O<sub>2</sub>. Por lo tanto, el mantenimiento de la actividad NADH deshidrogenasa mitocondrial y la ETC son absolutamente necesarias para la regulación de la respiración por el O<sub>2</sub>. La expresión de NDI1 también corrige otros defectos sistémicos causados por la deficiencia de MCI. Estos datos demuestran la recuperación óptima de funciones complejas del organismo mediante terapia génica. ■

Jiménez-Gómez B, Ortega-Sáenz P, Gao L, González-Rodríguez P, García-Flores P, Chandel N, López-Barneo J. 2023. Transgenic NADH dehydrogenase restores oxygen regulation of breathing in mitochondrial complex I-deficient mice. *Nat Commun.* 14(1):1172. doi: 10.1038/s41467-023-36894-2.

## EL EJE SUCCINATO/SUCNR1 CONTROLA LA EXPRESIÓN DE LEPTINA EN LOS ADIPOCITOS

El tejido adiposo regula la homeostasis energética mediante la secreción de leptina, pero los factores que regulan la producción de leptina son poco conocidos. Un estudio, publicado en *Cell Metabolism* y liderado por la Dra. Sonia Fernández Veledo, responsable del grupo Diamet (IISPV-URV-Ciberdem, Tarragona), ha identificado el eje succinato/*Sucnr1* como un nuevo regulador de la producción de leptina en los adipocitos. La eliminación específica de *Sucnr1* reduce la masa del tejido adiposo y mejora la salud metabólica. Esta deficiencia de *Sucnr1* afecta al aumento de los niveles circulantes de leptina que se produce de manera fisiológica tras la ingesta. El succinato oral imita la dinámica de la

leptina inducida tras el consumo de alimentos, efecto que es mediado a través de su receptor *Sucnr1*. El mecanismo por el cual la activación de *Sucnr1* controla la expresión de leptina es dependiente del reloj



circadiano de los adipocitos, concretamente del gen *BMAL1* que se activa en respuesta al succinato extracelular vía la ruta AMPK/JNK/C/EBPα. Aunque en una situación de obesidad prevalece el papel antilipolítico de *Sucnr1*, su función como regulador de la

señalización de leptina contribuye al fenotipo metabólicamente favorable observado en ratones deficientes en *Sucnr1* de los adipocitos en condiciones dietéticas estándar. También se describe que la hiperleptinemia asociada a la obesidad en humanos está relacionada con una hiperactivación de esta vía consecuencia de los niveles elevados de succinato y la sobreexpresión de *Sucnr1* en los adipocitos, que emerge como el principal predictor de la expresión de leptina en el tejido adiposo. Este estudio establece el eje succinato/*Sucnr1* como un sensor metabólico clave en la homeostasis energética, que permite a los adipocitos coordinar las respuestas metabólicas derivadas de la ingesta. ■

Villanueva-Carmona T, Cedó L, Madeira A, Ceperuelo-Mallafré V, Rodríguez-Peña MM, Núñez-Roa C, Maymó-Masip E, Repollés-de-Dalmau M, Badia J, Keiran N, Mirasierra M, Pimenta-Lopes C, Sabadell-Basallote J, Bosch R, Caubet L, Escolà-Gil JC, Fernández-Real JM, Vilarrasa N, Ventura F, Vallejo M, Vendrell J, Fernández-Veledo S. 2023. SUCNR1 signaling in adipocytes controls energy metabolism by modulating circadian clock and leptin expression. *Cell Metab.* 35(4):601-619.e10. doi: 10.1016/j.cmet.2023.03.004.