

## TRANSMISIÓN DE LA HETEROPLASMA DE ADN MITOCONDRIAL

El ADN mitocondrial (ADN mt) puede presentar heteroplasma, es decir más de una variante presente en una célula, que puede ser debida a diversos factores como mutagénesis, pérdida de ADNmt paterno, etc.... Las consecuencias de la heteroplasma a nivel fisiológico, patológico y evolutivo son poco conocidas. En el reciente artículo publicado en *Cell Metabolism* por el equipo liderado por J.A. Enríquez del CNIC, en colaboración con otros centros, han analizado cómo evoluciona la heteroplasma a lo largo de generaciones en ra-

tones portadores de dos variantes de DNA mitocondrial. Los resultados obtenidos demuestran que se afecta el metabolismo celular desde las etapas embrionarias y que se generan de células madre

expandir selectivamente una de ellas hasta que se vuelva predominante. El proceso de selección depende de genes codificados nucleares específicos y su interacción con genes mitocondriales; además, la fuente de energía preferida, la regulación de la dinámica mitocondrial y el manejo diferencial de las especies reactivas del oxígeno generadas en mitocondrias juegan un papel importante en el proceso de selección. Estos resultados ponen de manifiesto que comprender la regulación de la heteroplasma es relevante para prevenir la transmisión de enfermedades ligadas a ADNmt. ■

Los resultados demuestran que comprender la regulación de la heteroplasma es relevante para prevenir la transmisión de enfermedades ligadas a ADNmt.

pluripotentes (iPSC). Además, describen que durante el desarrollo embrionario temprano y la ovogénesis, la célula puede detectar las variantes de ADNmt y

Latorre-Pellicer A, Lechuga-Vieco AV, Johnston IG, Hämäläinen RH, Pellico J, Justo-Méndez R, Fernández-Toro JM, Clavería C, Guaras A, Sierra R, Llop J, Torres M, Criado LM, Suomalainen A, Jones NS, Ruíz-Cabello J, Enríquez JA. 2019. Regulation of Mother-to-Offspring Transmission of mtDNA Heteroplasmy. *Cell Metab.* S1550-4131(19)30510-8. doi: 10.1016/j.cmet.2019.09.007.

## MCH REQUIERE SIRT1/FOXO1/POMC PARA CONTROLAR LA INGESTA

La hormona concentradora de melanina (MHC) es un neuropéptido modulador del sistema MCHérgico compuesto por neuronas hipotálamicas que proyectan hacia diversas regiones del sistema nervioso central. MCH regula el control de la ingesta, el metabolismo de la glucosa y la acumulación lipídica en los adipocitos, pero su mecanismo de acción permanece mayoritariamente desconocido. El grupo liderado por Carlos Dieguez y Rubén Nogueiras, de la Universidad de Santiago de Compostela, en colaboración con investigadores de diversos países, demuestra que la infusión

de MCH ejerce un papel específicamente en el núcleo arcuato del hipotálamo (ARC), estimulando la ingesta y aumentando los niveles del factor transcripcional FoxO1 y disminuyendo su acetilación. Dado que FoxO1

ronas POMC (pro-opiomelanocortina) del hipotálamo. La acción de MCH es independiente de las neuronas AgRP, que también forman parte de ARC, ya que la inhibición de estas neuronas no previene el efecto estimulador del apetito de MCH ni el efecto hipofágico de su silenciamiento. Aunque el papel anabólico de MCH era conocido, se describe el circuito neuronal que controla su acción: MCH requiere de la vía de señalización SIRT1/FoxO1/POMC en el ARC para modular la ingesta y el metabolismo lipídico y de la glucosa. Esto que pone de relevancia al sistema MCH como posible diana farmacológica para el tratamiento de la obesidad.

El estudio pone de relevancia al sistema MCH como posible diana farmacológica para el tratamiento de la obesidad

es diana de la deacetilasa NAD-dependiente SIRT1, los autores constatan que la inhibición farmacológica o genética de SIRT1, disminuye la ingesta y la ganancia de peso promovida por MCH, específicamente en neu-

Al-Massadi O, Quiñones M, Clasadonte J, Bautista RH, Romero-Picó A, Folgueira C, Morgan DA6, Kalló I, Heras V, Senra A, Funderburk SC, Krashes MJ, Souto Y, Fidalgo M, Luquet S, Chee MJ, Imbernon M, Beiroa D, García-Caballero L, Gallego R, Lam BYH, Yeo G, Lopez M, Liposits Z, Rahmouni K, Prevot V, Dieguez C, Nogueiras R. 2019. MCH Regulates SIRT1/FoxO1 and Reduces POMC Neuronal Activity to Induce Hyperphagia, Adiposity and Glucose Intolerance. *Diabetes.* pii: db190029. doi: 10.2337/db19-0029.