

AUTOFÀGIA

El seu paper en biomedicina

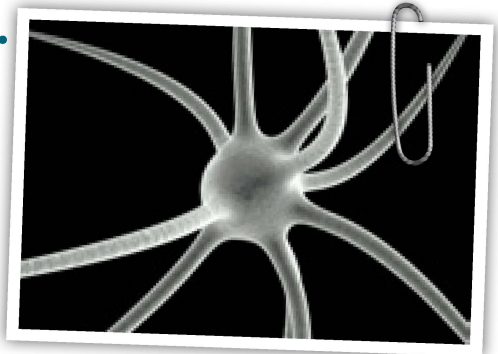
Autofàgia, literalment 'menjar-se a un mateix', és el terme emprat per definir el procés de degradació dels components intracel·lulars (proteïnes, agregats i fins i tot orgànuls sencers) mitjançant l'acció dels lisosomes. El paper fonamental de l'autofàgia és degut principalment a les dues funcions més importants de la degradació lisosomal: com a font d'energia i com a mecanisme per eliminar estructures cel·lulars no desitjades.

De la mateixa manera que les cèl·lules sintetitzen els components necessaris per funcionar correctament, també han de degradar els components cel·lulars un cop deixen de ser útils o funcionals, i creen un procés continu de reciclatge intracel·lular. Mantenir aquest equilibri entre la síntesi i la degradació a l'interior de la cèl·lula és fonamental per assegurar l'homeòstasi cel·lular i disposar d'una resposta eficaç a condicions d'estress. Els lisosomes són petits orgànuls encarregats d'emmagatzemar més de vint tipus d'enzims de degradació (hidrolases) diferents i que són capaços de degradar tot allò que hi entra dins (proteïnes, lípids, àcids nucleics, agregats insolubles, altres orgànuls, etc.). El procés de lliurament a l'interior dels lisosomes és diferent depenent del tipus d'autofàgia, però el resultat és el mateix: tot allò que entra dins dels lisosomes és ràpidament degradat.

Amb la degradació de components cel·lulars als lisosomes, la cèl·lula obté una font d'energia i, al mateix temps, components essencials per sintetitzar noves macromolècules. A més, l'autofàgia té una funció essencial com a mecanisme de control de qualitat per poder eliminar totes les proteïnes o els orgànuls que han deixat de ser útils per a la cèl·lula. Aquesta capacitat de degradar grans porcions del citosol, confereix a l'autofàgia un importantíssim paper en els processos que requereixen una remodelació cel·lular important, com per exemple la diferenciació cel·lular, l'embriogènesi o, fins i tot, processos de mort cel·lular programada.

Els darrers anys, l'autofàgia ha esdevingut un important camp de recerca en la biomedicina. Actualment podem trobar molts treballs que relacionen l'autofàgia amb diversos processos biològics com l'envelliment o la immunitat, i amb malalties humanes com el càncer, miopaties, infeccions bacterianes i víriques, malalties hepàtiques, malalties cardíques, etc. Cal destacar també que durant els darrers anys s'ha observat que l'autofàgia es relaciona molt directament amb les malalties neurodegeneratives.

Totes les malalties neurodegeneratives (d'Alzheimer, de Parkinson, de Huntington, priòniques, etc.), malgrat que tenen causes i processos evolutius molt diferents, i alhora també tenen en comú diverses característiques que donen lloc a la mort neuronal. Una de les característiques principals comunes d'aquestes malalties és l'acumulació d'agregats o cossos d'inclusió insolubles a l'interior de la neurona. S'ha relacionat aquesta acumulació de material insoluble intracel·lular amb un funcionament incorrecte dels sistemes de degradació cel·lulars, principalment l'autofàgia, ja que aquesta és l'única capaç de degradar productes insolubles. Com que les neurones necessiten un nivell basal constant d'activitat autofàgica per mantenir la cèl·lula *meta* i funcional, quan aquest procés deixa de funcionar correctament apareix la primera conseqüència directa: una acumulació de proteïnes dins la neurona que no es poden eliminar i que tendeixen a agregar-se formant cossos d'inclusió. Aquesta disfunció té altres conseqüències indirec-



Infografia d'una neurona.

tes, com ara l'augment de l'estress oxidatiu, ja que els orgànuls vells no funcionals com els mitocondris no es poden reciclar mitjançant l'autofàgia, romanen al citosol i es converteixen en una important font d'estress oxidatiu intracel·lular.

L'acumulació de material no degradable a l'interior de cèl·lula pot ser perjudicial per a qualsevol cèl·lula, però és especialment dramàtic per a les neurones, ja que, en no dividir-se tot el material intracel·lular sense eliminar, aquest queda acumulat al llarg dels anys a l'interior de les neurones. Darrerament s'ha proposat l'ús terapèutic de l'autofàgia en les malalties neurodegeneratives. Si el problema és l'acumulació d'agregats intracel·lulars a les neurones, llavors la inducció de l'autofàgia mitjançant drogues com la rapamicina podria ajudar a eliminar aquests productes indesitjables. En alguns models animals i cel·lulars d'aquestes malalties s'ha demostrat una millora notable de la viabilitat cel·lular i una disminució de la formació i l'acumulació dels agregats quan les neurones s'han tractat amb aquest tipus d'activadors. Com a contrapartida, però, també s'observa un augment perillós de la susceptibilitat cel·lular sota condicions d'estress. Sigui com sigui, aprofundir en el coneixement de les bases moleculars de la disfunció del mecanisme de l'autofàgia en algunes patologies humanes, així com en els mecanismes moleculars de regulació, és fonamental per utilitzar-la com a eina terapèutica. |