

Premi Nobel de Fisiologia o Medicina 2016

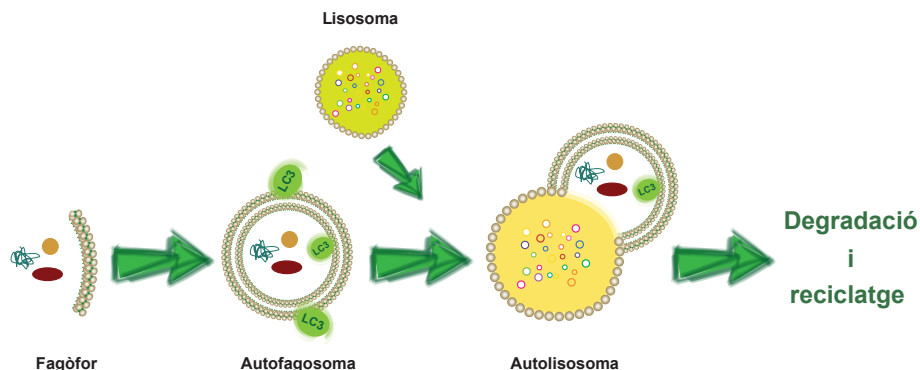
L'autofàgia: l'equip de neteja de la cèl·lula

Montserrat Romero de Pablos. Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona (IRB) i CIBERDEM

Les nostres cèl·lules, igual que nosaltres, necessiten un sistema de gestió de tots els residus que es generen com a conseqüència de l'activitat diària. A les nostres ciutats hi ha un equip ben estructurat de persones que s'encarreguen de fer aquestes tasques perquè tots puguem viure en un ambient saludable. A petita escala, dins de les nostres cèl·lules també existeix un equip molt ben organitzat de neteja que es denomina *autofàgia*.

Durant els anys seixanta diversos investigadors van descobrir que la cèl·lula disposava d'un mecanisme de degradació dels seus components anòmals. Mitjançant aquest sistema la cèl·lula és capaç d'englobar el material a degradar en unes vesícules anomenades *autofagosomes*. La formació de l'autofagosoma és un dels punts crucials del procés, ja que requereix una sèrie d'esdeveniments seqüencials de formació de diferents estructures membranoses. En primer lloc, es forma un petit sac membranós denominat *fagòfor*, que posteriorment s'estendrà originant una estructura en forma de copa. A continuació, es formarà l'autofagosoma, la peculiaritat del qual és que es tracta d'una vesícula constituïda per una doble membrana. Perquè el procés continuï de manera correcta, l'autofagosoma es fusiona amb un altre orgànel fonamental en el procés, el lisosoma, el qual conté enzims hidrolítics que són capaços de degradar el contingut de l'autofagosoma. La unió entre l'autofagosoma i el lisosoma origina un cos residual denominat *autolisosoma* que conté els productes resultants de la degradació, els quals posteriorment seran transportats de tornada al citoplasma i reutilitzats com a font d'energia.

Inicialment es pensava que el procés d'autofàgia, també anomenat *macroautofàgia*, s'encarregava de degradar components cel·lulars d'una manera no selectiva. No obstant això, recerques



posteriorment han demostrat que aquest procés es duu a terme d'una manera molt selectiva. De fet, hi ha diferents tipus d'autofàgia en funció dels components a degradar, per exemple la mitofàgia, la xenofàgia i la lipofàgia, en les quals es degraden mitocondris, bacteris intracel·lulars i lípids, respectivament. També s'han descrit altres tipus d'autofàgia, com l'autofàgia intervinguda per xaperones, en què les proteïnes són reconegudes per xaperones i posteriorment transportades al lisosoma, i la microautofàgia, en la qual els components a degradar són englobats directament pel lisosoma.

La troballa del procés d'autofàgia va ser causat en gran manera pel descobriment del lisosoma. Aquest orgànel va ser descobert pel científic Christian de Duve i el seu equip, quan fent fraccionaments cel·lulars de fetge de rata van observar l'existència d'uns enzims amb activitat òptima a pH àcid. Aquest descobriment el va portar a ser guardonat amb el Premi Nobel de Medicina l'any 1974. Un avanç enorme en el coneixement d'aquest procés va tenir lloc en la dècada dels noranta, quan el biòleg japonès Yoshinori Ohsumi va descobrir els gens implicats en el procés d'autofàgia dels llevats, denominats *autophagy-related genes* (ATG). A continuació, Ohsumi i el seu equip van centrar els seus esforços a identificar els gens homòlegs dels ATG en altres organismes, i van demostrar que els gens reguladors de l'autofàgia en llevats tenen els

seus homòlegs en humans. Aquest fet va permetre identificar diversos reguladors del procés d'autofàgia en humans, entre els quals destaquen la proteïna associada a microtúbuls (LC3). Actualment, aquesta proteïna és una de les eines que s'utilitzen per identificar els autofagosomes, ja que es localitza en la membrana de l'autofagosoma. Aquests fets van permetre assentar les bases de la recerca actual en el camp de l'autofàgia, i per això Yoshinori Ohsumi va rebre el Premi Nobel de Medicina l'any 2016.

La recerca de l'autofàgia ha tingut una progressió ascendent fins als nostres dies, la qual cosa ens ha permès conèixer que els ATG es troben altament conservats en els organismes al llarg de la cadena evolutiva, des de llevats fins a humans, fet que reforça la rellevància del procés d'autofàgia per al funcionament de les nostres cèl·lules. De fet, models de ratolins deficientes en gens d'autofàgia manifesten alteracions en diferents òrgans, les quals, en molts casos, són letals. A més, en humans, s'ha demostrat que alteracions en el procés d'autofàgia estan associades amb diferents malalties com la diabetis de tipus 2, l'obesitat, el càncer i les malalties neurodegeneratives. Per aquesta raó, actualment una de les prioritats de la recerca en el camp de l'autofàgia és la identificació de les mutacions en els gens que la regulen, i la cerca de noves teràpies que puguin pal·liar les alteracions en el procés d'autofàgia. •