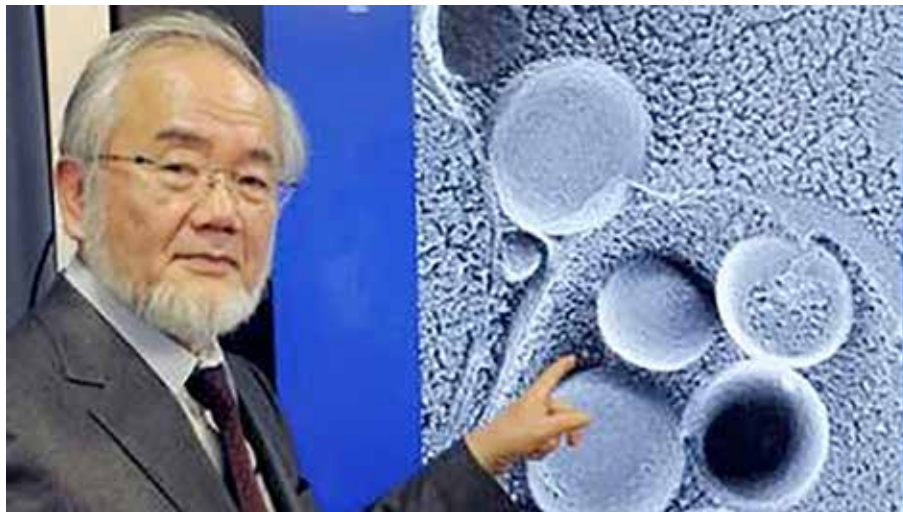


Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2016

Dra. Doris Perdomo de Ponce

Individuo de Número, Sillón XXXIX



Yoshinori Ohsumi. Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2016.

El Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2016 se otorgó a Yoshinori Ohsumi, biólogo japonés por sus descubrimientos relacionados a los mecanismos de la autofagia. Nació en Fukuoka Japón, en 1945 y culminó su doctorado en la Universidad de Tokio en 1974. Se inició en química, para luego continuar con biología molecular. Realizó un posdoctorado en la Universidad de Rockefeller en New York, donde investigó la levadura. Actualmente es profesor del Instituto de Tecnología en Tokio a partir del año 2009 (1).

La autofagia, es un término que se deriva de las raíces griegas *auto* uno mismo y *phagos* comer. Se ha relacionado con los mecanismos de proliferación y diferenciación celular, respuesta inmune contra agentes infecciosos, apoptosis, cáncer, reciclaje energético y reestructuración de componentes importantes que permitirán la continuidad celular en condiciones adversas.

La autofagia celular, se considera como un proceso catabólico de elementos intracelulares que se encuentran en exceso, deteriorados o aberrantes, los cuales son captados a través

de vesículas que poseen doble membrana y transferidos a un lisosoma o vacuola para su digestión o degradación. Lo contrario a la destrucción, puede suceder al estructurar nuevas moléculas recicladas que amerita la célula, bien sea para el desarrollo de algunas enfermedades o para su buen funcionamiento. Cuando el mecanismo de autofagia llega a ser deficiente, este puede causar un amplio espectro de enfermedades en el ser humano, por transformación o reparación de sus elementos, asociándose a la muerte celular denominada muerte tipo II no apoptótica (2).

Es a partir de 1963 cuando Christian de Duve aplicó el término autofagia, reconociendo que las estructuras de una célula tenían la capacidad de digerir partes de su contenido intracelular. El autor investigó la secreción endocrina del páncreas, en especial la insulina, descubriendo el glucagón y el proceso de los lisosomas que permiten la introducción de algunas sustancias en el interior del núcleo celular. Este autor y sus colaboradores, encontraron la participación de los lisosomas en la autofagia celular inducida en el hígado de ratones por glucagón (3). En 1974, de Duve gana el premio Nobel con Albert Claude y George Palade por sus descubrimientos relativos a la organización estructural y funcional de la célula, demostrando que las vacuolas contenían gránulos en su interior producto de las primeras etapas de la degeneración celular, aumentando su tamaño a medida que avanzaba el proceso (4). Lograron determinar diferentes elementos que definieron como lisosomas u organelos en el citoplasma de células eucariotas, los cuales en sus membranas, contienen enzimas digestivas. El fagóforo es una vesícula que se origina durante las fases iniciales de la macroautofagia y permite engullir los componentes citoplasmáticos. Otro organelo, es el autofagosoma como estructura clave en la macroautofagia, capaz de englobar en una invaginación partes del citoplasma en una membrana doble que se fusiona con el lisosoma para fragmentar su contenido. Un punto de gran interés, es el haber demostrado la denominada autofagia selectiva como un tipo de macroautofagia que degrada componentes muy específicos de la célula (5).

La autofagia celular, además de degradar componentes de la célula, es capaz de eliminar los microorganismos invasores y agregados de proteínas tóxicas, por lo cual juega un papel

importante durante la infección, el envejecimiento y la inmunopatología de diversas enfermedades (6). La autofagia fue reconocida a partir de la década de 1960, desconociéndose su mecanismo fisiológico.

La importancia del trabajo de Ohsumi, fue la de transformar drásticamente la comprensión de este proceso celular vital. En una serie de elegantes estudios de investigación, logró clonar varios de estos genes en la levadura y células de mamíferos, elucidando así la función de las proteínas codificadas. Sobre la base de estos descubrimientos, la autofagia cobró importancia en la fisiología y enfermedad humana, abriendo de esta forma un campo de investigación que se acepta y entiende en la actualidad. Es a partir de 1990 cuando el profesor Ohsumi en la Universidad de Tokio, decide estudiar la autofagia en la levadura *Saccharomyces cerevisiae* como el modelo ideal de un sistema a ser investigado (7). Se planteó el objetivo, de obtener una vacuola que pudiese fagocitar en un organismo con estructura unicelular. En la actualidad conocemos, que un autofagosoma es transitorio y solo existe por un período de 10-20 minutos antes de la fusión con el lisosoma, lo que ha complicado la realización de los estudios morfológicos y bioquímicos (8).

Y Ohsumi, a través de su proyecto, preparó y cultivó diversas cepas de levadura que carecían de enzimas proteasas, obteniendo la formación de una estructura que consideró como “anormal” por encontrarse en un medio deficiente de nutrientes. Logra observar a través del microscopio y por análisis bioquímico la presencia de componentes citosólicos secuestrados en su interior imposibles de ser destruidos (9). El enfoque simple de Tsukada y Ohsumi, utilizando un microscopio óptico para seleccionar vacuolas mutantes que no acumularan cuerpos autofágicos en condiciones de deficiencia de nitrógeno, les permitió descubrir el primer mutante defectuoso con autofagia, APG1 por sus siglas en inglés, un fenotipo obvio. Para obtener otros mutantes de APG1, usaron este fenotipo de pérdida de viabilidad como un tamiz primario, y aplicando el método anterior lograron identificar alrededor de 100 mutantes defectuosos con autofagia. El análisis genético de estos mutantes APG reveló 15 grupos de complementación y la presencia de un complejo trimolecular que juega un papel esencial durante este proceso (10).

La capacidad de digerir microorganismos infecciosos, se denomina xenofagia y es fundamental en la activación del sistema inmune al actuar contra estos agentes, lo que permite mantener un tejido libre de estos elementos. Los virus y bacterias, han logrado desarrollar métodos de supervivencia contra este mecanismo complejo, hasta lograr utilizarlo para su beneficio durante el proceso de crecimiento celular (11).

Hoy día, es vital entender el mecanismo de autodigestión celular o autofagia, considerado como un proceso de reciclaje celular preservado durante la evolución y su relación con la patogenia de algunas enfermedades. La degradación de proteínas y organelos es una ruta que puede ser importante al eliminar las proteínas de larga vida y en su totalidad como las mitocondrias, los peroxisomas y el retículo endoplásmico. Por lo tanto, la autofagia juega un papel esencial en el mantenimiento de la homeostasis celular, participando en una variedad de procesos fisiológicos tales como la respuesta a diferentes tipos de estrés, la diferenciación celular y la embriogénesis, que requieren la eliminación de porciones de citoplasma, hasta identificar una relación entre disfunciones del proceso de autofagia con cáncer de mama y ovario, infección, envejecimiento y enfermedades neurodegenerativas (12).

El trabajo de investigación de este laureado Nobel 2016, Yoshinori Ohsumi sobre la autofagia, es reconocido por revelar un proceso fundamental en la fisiología celular, un verdadero paradigma de cómo la célula recicla su contenido, generando importantes implicaciones para la salud y la enfermedad del ser humano. Ohsumi, al ser entrevistado en relación a este premio Nobel, expresó, “*es un gran honor*” y envió un mensaje a los jóvenes investigadores “*no todos tendrán éxito en la ciencia, pero... es importante que afronten los retos*” (13).

REFERENCIAS

1. The Nobel Assembly at Karolinska Institutet has today decided to award the 2016 Nobel Prize in Physiology or Medicine. Consultado el 04 de noviembre 2016. https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2016/press.html
2. Autophagy-Wikipedia. Consultado el 04 de noviembre 2016. <https://en.wikipedia.org/wiki/Autophagy>
3. Deter RL, Baudhuin P, De Duve C. Participation of lysosomes in cellular autophagy induced in rat liver by glucagon. *J Cell Biol.* 1967; 35(2): C11-C16.
4. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1974 Albert Claude, Christian de Duve, George E. Palade. Consultado el 04 de noviembre 2016. https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1974/
5. Baba M, Takeshige K, Baba N, and Ohsumi, Y. Ultrastructural analysis of the autophagic process in yeast: detection of autophagosomes and their characterization. *J. Cell Biol.* 1994;124, 903-913.
6. Zetterström R. A. Claude (1899-1983), C. de Duve (1917-) and G. E. Palade (1912-): Nobel Prize for discoveries in integrated cell physiology. Clarification of aetiology and pathogenesis of a great number of diseases. *Acta Paediatr* 2006; 95(12): 1523-1525.
7. Tsukada M, and Ohsumi Y. Isolation and characterization of autophagy-defective mutants of *Saccharomyces cerevisiae*. *FEBS Letters* 1993; 333: 169-174.
8. Ohsumi Y. Molecular dissection of autophagy: Two ubiquitin-like systems. *Nature reviews.* 2001;2:211-216.
9. Takeshige K, Baba M, Tsuboi S, Noda T, Ohsumi Y. Autophagy in yeast demonstrated with proteinase deficient mutants and conditions for its induction. *J Cell Biol.* 1992;119, 301-311.
10. Ohsumi Y. Molecular dissection of autophagy: Two ubiquitin-like systems issue fractionation studies. 6. Intracellular distribution patterns of enzymes in rat-liver tissue. *Biochem J.* 1955;60:604-617.
11. Kim J, Klionsky DJ. Autophagy, the cytoplasm-to vacuole-targeting pathway, and pexophagy in yeast and mammalian cells. *Annu Rev Biochem.* 2000;69:303-342.
12. Hara T, Nakamura K, Matsui M, Yamamoto A, Nakahara Y, Suzuki-Migishima R, et al. Suppression of basal autophagy in neural cells causes neurodegenerative disease in mice. *Nature.* 2006;441(7095):885-889.
13. Kolata G, Chan S. El biólogo japonés Yoshinori Ohsumi gana el Premio Nobel de Medicina. *The New York Times* es. 2016 octubre 03; Secc. Ciencia. <http://www.nytimes.com/es/2016/10/03/el-biologo-japones-yoshinori-ohsumi-gana-el-premio-nobel-de-medicina/>