



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE CIENCIAS

Grado en Óptica y Optometría

MEMORIA TRABAJO FIN DE GRADO TITULADO

CARACTERIZACIÓN DE LA AUTOFAGIA EN LA PATOLOGÍA RETINIANA

Presentado por: Andrea Placer Tabarés

Tutelado por: Ricardo Usategui Martín

Tipo de TFG: Revisión Investigación

En Valladolid a 27 de mayo de 2022

ÍNDICE:

RESUMEN.....	pág 3
1. INTRODUCCIÓN.....	pág 4
1.1. Retina.....	pág 4
1.2. Enfermedades neurodegenerativas de la retina.....	pág 6
1.3. Autofagia.....	pág 8
1.3.1. Definición y tipos.....	pág 8
1.3.2. Funciones.....	pág 11
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	pág 13
3. MATERIAL Y MÉTODOS UTILIZADOS.....	pág 13
4. RESULTADO Y DISCUSIÓN.....	pág 14
5. CONCLUSIONES.....	pág 17
6. BIBLIOGRAFÍA.....	pág 18

RESUMEN:

La autofagia es un proceso catabólico de las células por el cual se degradan y reciclan los componentes celulares. Los materiales de la célula son envueltos por un orgánulo denominado autofagosoma, que después se fusiona con un lisosoma, cuyas enzimas degradan el material de su interior. Este proceso tiene lugar en respuesta al estrés y por la falta de nutrientes de la célula, para así mantener la homeostasis de la célula. Hay tres tipos diferentes de autofagia en términos de cómo la materia celular llega a los lisosomas: macroautofagia, microautofagia y autofagia mediada por chaperonas.

La desregulación de la autofagia tiene serias consecuencias, ya que puede provocar la acumulación de material de desecho y de proteínas alteradas en el interior de la célula, que pueden interrumpir el correcto funcionamiento neuronal y da lugar a la neurodegeneración.

Este proceso es relevante en diferentes enfermedades neurodegenerativas de la retina, tales como el glaucoma, la degeneración macular asociada a la edad, la retinitis pigmentosa y la retinopatía diabética. Estas enfermedades causan una ceguera irreparable, producida a causa de la muerte de las neuronas de la retina y la degeneración de los fotorreceptores.

Actualmente se está estudiando el rol que tiene la autofagia en el desarrollo de estas enfermedades y si de alguna manera se puede utilizar este proceso como una futura terapia para curar o al menos ralentizar la pérdida de visión.

ABSTRACT:

Autophagy is a catabolic process by which cellular components are degraded and recycled. The cellular materials are wrapped by an organelle called autophagosome, which then fuses with a lysosome, whose enzymes degrade the material inside. This process takes place in response to stress and lack of nutrients from the cell, to maintain cell homeostasis. There are three different types of autophagy, which differ in the way cellular material reaches lysosomes: macroautophagy, microautophagy and chaperone-mediated autophagy.

Dysregulation of autophagy has serious consequences, as it can lead to the accumulation of waste material and altered proteins, which can disrupt proper neuronal function and lead to neurodegeneration.

This process is relevant in different neurodegenerative diseases of the retina, such as glaucoma, age-related macular degeneration, retinitis pigmentosa and diabetic retinopathy. These diseases lead to irreparable blindness, caused by the death of retinal neurons and the degeneration of photoreceptors.

The role of autophagy in the development of these diseases is currently being studied and whether this process can somehow be used as a future therapy to cure or at least slow down vision loss.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Retina

La retina es la capa posterior del globo ocular, que es sensible a la luz. Las imágenes que recibe el ojo se enfocan en la retina, donde se convierten en señales eléctricas y son enviadas al cerebro a partir del nervio óptico.(1)

Está estructurada en diferentes capas a través de las cuales se sitúan las neuronas sensoriales que se encargan de producir la respuesta a la luz y los circuitos neuronales donde se realizan las primeras etapas del procesamiento de imágenes.(2) Las capas en las que está dividida la retina se pueden observar en la **Figura 1**.

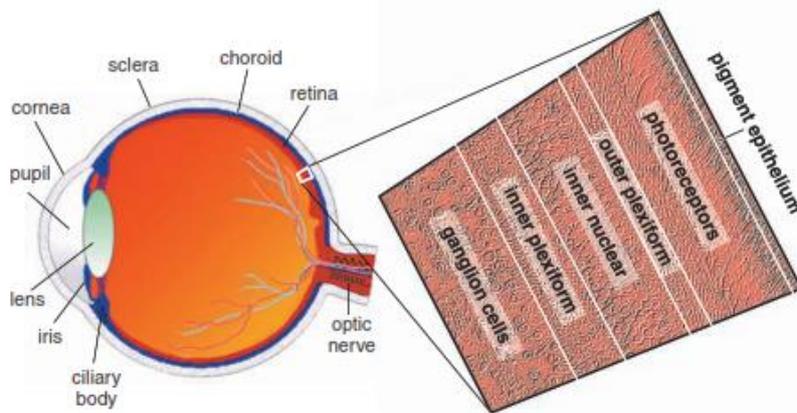


Figura 1. Diagrama del ojo humano que muestra las diferentes capas de las que está compuesto. Tomado de Kolb, Helga, 2003(2)

Tiene un color anaranjado debido a la gran cantidad de vasos sanguíneos que se encuentran detrás de ella. (1)

La retina tiene una gran diversidad de tipos de neuronas. Las retinas de los mamíferos contienen unos 55 tipos de células diferentes, y todas con funciones diferentes. Estas células juegan un papel vital procesando la información visual en la retina (3).

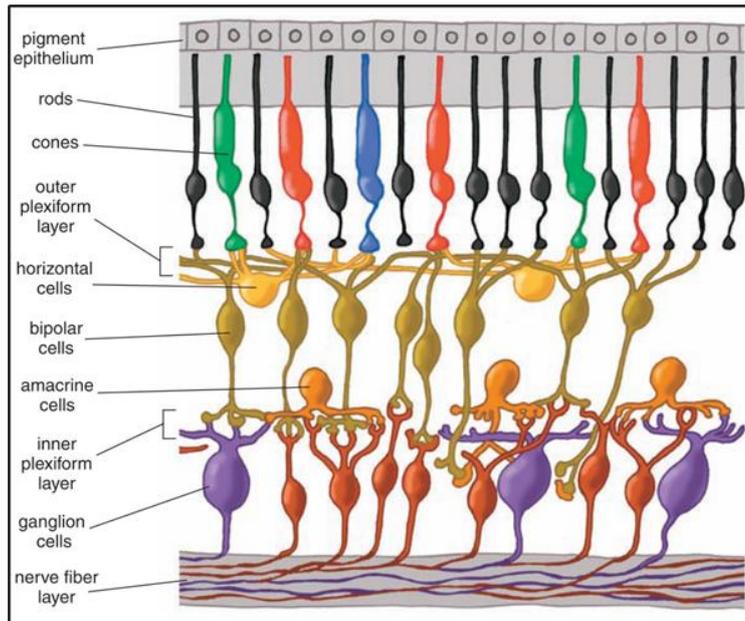


Figura 2. Células de la retina dispuestas en capas. En la capa más externa de la retina, es decir, la más alejada del interior del globo ocular, se encuentran los fotorreceptores. Después están las células horizontales y bipolares. En contacto con las células ganglionares están las amacrinas, situándose cerca de la superficie de la retina. Tomado de Kolb, Helga, 2003 (2)

La retina está formada por muchas células igualmente potentes entre sí. (4). Una de las propiedades más llamativas que encontramos en la retina es su perfectamente ordenada estructura. Como se menciona anteriormente, está dividida en capas, como muchas de las regiones del sistema nervioso central (SNC). Las diferentes neuronas están dispuestas en tres estratos celulares separados por dos capas sinápticas, donde se forman las conexiones sinápticas (2,5). Además de estar ordenadas de forma vertical, las células también tienen una disposición concreta en el plano horizontal, lo cual se conoce como mosaico retinal.(5)

En la capa plexiforme interna encontramos células bipolares, que hacen sinapsis con las dendritas de las células ganglionares, y conexiones modulares con células amacrinas. La capa plexiforme externa, a su vez, consta de células bipolares postsinápticas y fotorreceptores.

En la parte superior se encuentra el epitelio pigmentario de la retina (EPR), compuesto de células que presentan microvellosidades apicales que son los encargados de interactuar con los segmentos externos de los fotorreceptores (FR); este tejido es el que, mediante el transporte de nutrientes y la eliminación de segmentos desprendidos de los FR, mantiene la homeostasis de la retina.

Después del EPR, encontramos la capa de FR. En los vertebrados encontramos al menos dos tipos de FR: los bastones, responsables de la visión en luz tenue y que constituyen el 95% de la retina humana; y los conos, que se encargan de la visión diurna, el color y el brillo. Dependiendo de su sensibilidad a la luz, diferenciamos tres tipos diferentes de conos (verde, rojo y azul) en los primates, lo cual es la clave para la visión tricromática que conocemos. Los conos se encuentran principalmente en la fóvea mientras que los bastones están distribuidos más periféricamente (2,6). Los fotorreceptores se encuentran entre las células más complejas y especializadas del sistema nervioso. Son las

células que inician la transformación de energía en señales eléctricas para poder mandar al cerebro para que interprete las imágenes, este proceso se conoce como transducción.(7)

A continuación, está la capa plexiforme externa (OPL, del inglés Outer Plexiform Layer) donde ocurre la sinapsis entre las células bipolares conos y las bipolares bastones con las terminaciones axonales de los conos (pedículos) y bastones (esférulas), respectivamente. En la siguiente fase, en la capa nuclear interna (INL, del inglés inner nuclear layer), encontramos las células horizontales y las bipolares; estas últimas, junto con las células amacrinas, después forman una red de intercomunicaciones sinápticas a lo largo de la capa plexiforme interna (IPL, del inglés inner plexiform layer). Por último, la señal eléctrica se pasa a las células ganglionares, que envían impulsos a través de sus axones, conectando así la retina con el cerebro a través del nervio óptico, hasta llegar al córtex visual.(7)

Tanto la retina como el ojo están expuestos a muchos estresores ambientales, incluyendo alteraciones relacionadas con la edad y mutaciones genéticas que impiden que realicen su función. (8)

1.2. Enfermedades neurodegenerativas de la retina

Las diferentes enfermedades que conciernen a la retina afectan a 11,8 millones de personas en los EE.UU, causando pérdida de visión e incluso ceguera. La pérdida de visión causa disminución de calidad de vida y supone además una carga económica tanto para el paciente como para el sistema de salud (9). Algunas de estas enfermedades son la retinopatía diabética, el glaucoma, la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y la retinitis pigmentosa. Todas ellas tienen diferente etiología y patogénesis.(7)

La mayoría de las enfermedades que causan ceguera irreparable, se producen a causa de la muerte de las neuronas retinianas y la degeneración de los fotorreceptores (10). A pesar de ser diferentes en sus orígenes y en su forma de manifestarse, todas estas enfermedades tienen en común el factor de neurodegeneración retiniana.

El glaucoma provoca la pérdida de visión en más de 5 millones de personas alrededor del mundo causado por la destrucción de las células ganglionares de la retina, lo cual causa un daño irreversible al nervio óptico, ya que este está formado por los axones de las células ganglionares (6,9). Enfermedades retinianas causadas por la muerte de fotorreceptores y/o células del epitelio pigmentado de la retina (EPR), como la retinopatía diabética y la DMAE, son una causa importante de pérdida de visión irreparable. Las estimaciones del año 2020 predecían que el número de personas que padecían DMAE alrededor del mundo fuera de alrededor de 200 millones, aumentando a 288 millones al llegar

al año 2040. La DMAE es la causa más común de ceguera en países desarrollados, sobre todo en personas mayores de 60 años. (11)

Hay otro grupo de enfermedades que afectan a la retina, que son las distrofias hereditarias, en las que la ceguera está causada por la muerte de fotorreceptores. Estas enfermedades genéticas pueden ser debidas a las mutaciones de más de 200 genes diferentes; algunas de las más comunes son la enfermedad de Stargardt, la retinosis pigmentosa, el síndrome de Usher y la amaurosis congénita de Leber. (6)

Los niveles de autofagia en el cerebro y en la retina disminuyen con el aumento de la edad (12,13) lo que se piensa que contribuye a la agravación de la patogénesis de diferentes enfermedades degenerativas relacionadas con la edad, incluyendo todas las mencionadas anteriormente (9). Se desconoce la causa de que la actividad autofágica descienda con la edad, pero se piensa que podría tener que ver con una función lisosomal defectuosa. (14)

El glaucoma es caracterizado por la pérdida irreversible, indolora y progresiva de células ganglionares retinianas, que a largo plazo causa daño en el nervio óptico. Los dos principales factores de riesgo para el glaucoma son el incremento de presión intraocular y la edad. Sin embargo, su fisiopatología sigue sin estar clara, aunque ahora existen nuevos estudios genéticos que relacionan el glaucoma y genes relacionados con la autofagia (9,15). De los dos genes que han sido relacionados con la aparición de glaucoma, tanto *Optn* (*Optineurin*) (16) como *Tbk1* (*TANK binding kinase 1*) (17) están implicados en la regulación de la autofagia, así como en la funcionalidad de la mitocondria (9).

La presión intraocular (PIO) depende en gran parte de la capacidad de la malla trabecular de drenar el humor acuoso de la cámara anterior ocular. Esta malla trabecular también se ve afectada por la desregulación de la autofagia con la edad (18)

Entre el 75% y el 90% de los casos de glaucoma se pueden clasificar como glaucoma primario de ángulo abierto (POAG, del inglés Primary Open Angle Glaucoma), que, al contrario que el resto de los tipos de glaucoma no tiene una causa física como el aumento de presión intraocular. (19).

La DMAE es una retinopatía bilateral que afecta a la mácula, causada por degeneración de los fotorreceptores y de las células del EPR.

Existen dos formas de DMAE, la seca y la húmeda. La seca es la más común, y su característica principal es la aparición de drusas (acumulaciones extracelulares de material biológico en la membrana de Bruch). La forma húmeda o exudativa presenta un crecimiento anormal de los vasos sanguíneos debido a un incremento de la señalización de VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular). Esta enfermedad tiene una compleja etiología, y se asocia con el envejecimiento, así como con

factores de riesgo ambientales como el tabaco, la exposición solar, obesidad, arterioesclerosis, hipertensión e hipercolesterolemia.(20)

La degeneración del EPR es una de las características distintivas de la DMAE. Estas células son esenciales para la supervivencia y correcto funcionamiento de los fotorreceptores y por tanto son cruciales para el funcionamiento de la retina. Mantienen el ambiente de la retina proporcionando pequeñas moléculas tales como aminoácidos, vitamina C y D-glucosa, a la vez que constituye una barrera para las sustancias provenientes de la coroides. La fagocitosis, degradación y reciclaje diario de sustancias tóxicas o macromoléculas estructurales es una función crítica para la homeostasis de los fotorreceptores. Si la autofagia disminuye, este proceso no va a poder ocurrir. (8)

La retinopatía diabética es una complicación de la diabetes, causada por la acumulación de daño en los vasos sanguíneos de la retina. A estos vasos les pueden ocurrir dos cosas: se hinchan y pierden sangre o se crean nuevos vasos sanguíneos anormales en la superficie de la retina. Es una causa importante de ceguera, provocando el 2,6% de los casos de ceguera alrededor del mundo. (9)

En cuanto a la retinitis pigmentosa (RP), es una enfermedad hereditaria que provoca la degeneración de los fotorreceptores. Su prevalencia se encuentra en 1/4000, posicionándola como una de las causas más comunes de pérdida de visión a través de todos los grupos de edad. La mayoría de los casos de RP no son sistémicos, pero alrededor del 30% de los pacientes que la padecen también tienen asociada alguna condición no ocular. Normalmente se manifiesta como disminución de agudeza visual nocturna en la adolescencia, seguida de pérdida de visión concéntrica, reflejando así la disfunción de los bastones; esto se conoce como visión de túnel. (9,21)

En un contexto más sistémico, se encuentran también disfunciones de la visión en desórdenes neurodegenerativos humanos tales como el Alzheimer y el Parkinson (7,10)

1.3. Autofagia

1.3.1. Definición y tipos

La autofagia, que deriva del griego “auto-comerse”, es un proceso catabólico que promueve la degradación y reciclaje de los componentes celulares. En este proceso, el material de la propia célula además de orgánulos enteros es segregado a un cuerpo celular denominado autofagosoma. Después, este autofagosoma se fusiona con el lisosoma, donde las enzimas del lumen lisosomal degradarán el material secuestrado. Es un proceso altamente dinámico, que tiene una duración de menos de 10 minutos. (8,14)

La autofagia se produce en respuesta al estrés y normalmente está inducida por la inanición de la célula; para mantener la homeostasis de la célula, se deben mantener ciertos nutrientes, que se generan mediante la degradación de los componentes de la célula. También participa de forma relevante en el control de calidad de la célula, concretamente en neuronas, donde los componentes celulares dañados o alterados no pueden redistribuirse a las células hijas mediante la división celular. (8,14)

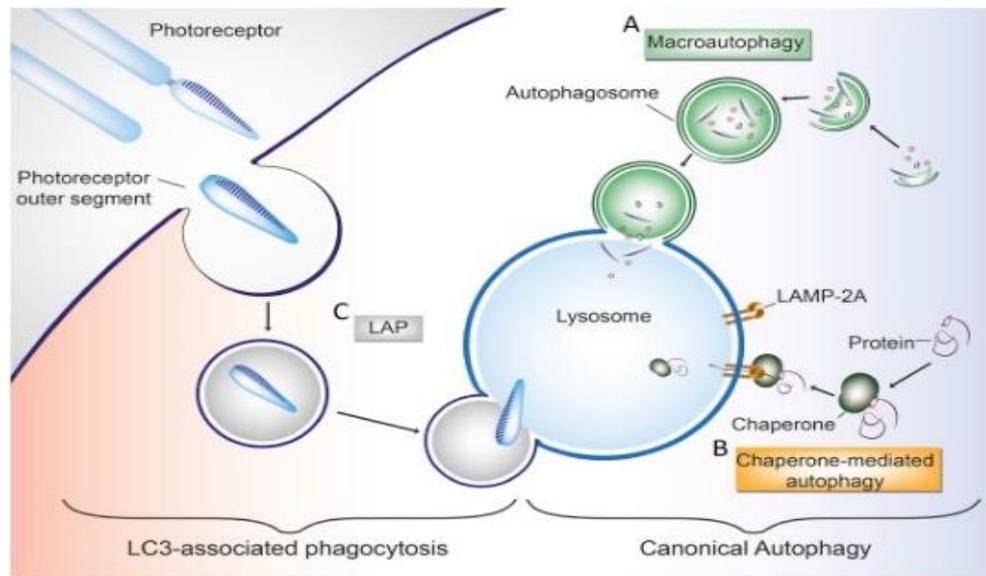


Figura 3. Diferentes vías de reciclaje en la retina. Tenemos representadas la macroautofagia, la autofagia mediada por chaperonas y la fagocitosis asociada con LC3 (LAP). Obtenida de Boya et al, 2016 (8)

La desregulación de la autofagia está implicada en numerosas enfermedades, desde cáncer hasta enfermedades inmunes y patologías neurodegenerativas.

Existen tres tipos diferentes de autofagia, que están clasificados por la manera en la que el material que va a ser degradado llega a los lisosomas: macroautofagia, autofagia mediante chaperonas y microautofagia.

- a. En la macroautofagia, el material citoplasmático queda encerrado en una estructura de doble membrana que se cierra para formar un autofosoma, que después se fusiona con los lisosomas, donde las hidrolasas ácidas del interior degradan el material citoplasmático (8). La macroautofagia es a la que nos referiremos fundamentalmente durante el presente trabajo como autofagia.
- b. La autofagia mediada por chaperonas se da solo en células mamíferas y proporciona una descomposición selectiva de proteínas citoplasmáticas que llevan secuencias de aminoácidos específicas en los lisosomas (22).

- c. En la microautofagia, el material que se debe degradar llega al lumen del lisosoma mediante la invaginación de la membrana lisosomal o endosomal. (8)

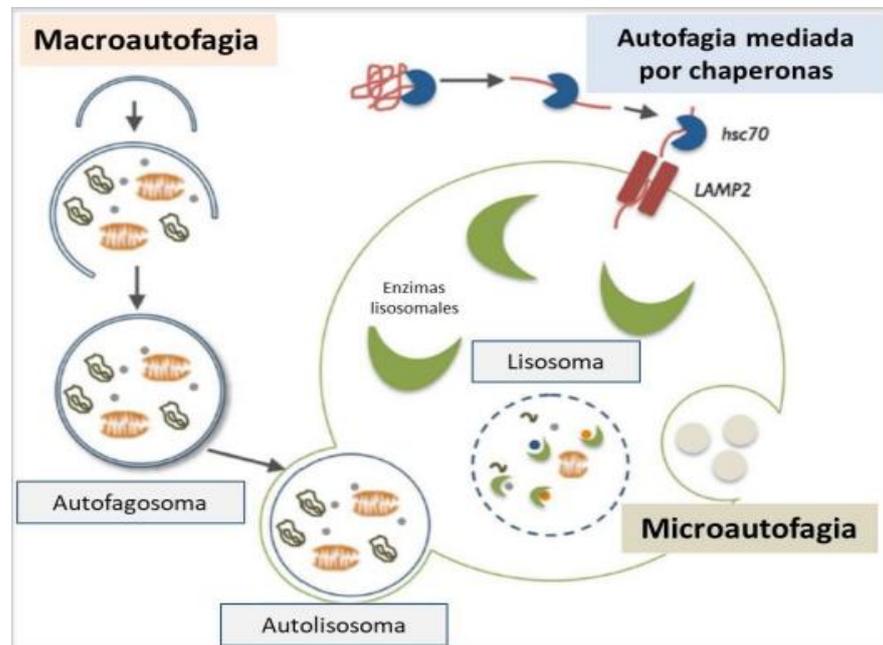


Figura 4. Los diferentes tipos de autofagia. Obtenida de Villarejo et al, 2019 (14)

La autofagia ocurre en todos los tipos de células y tejidos, y es necesario que exista un nivel basal de autofagia para asegurar que las células se mantienen libres de componentes dañinos. El constante reciclaje de proteínas citoplasmáticas a través de la autofagia es vital para impedir la acumulación de proteínas alteradas, que es posible que afecten al funcionamiento nervioso y den lugar a la neurodegeneración. Por tanto, la interrupción de la autofagia es relevante en la patogénesis de enfermedades neurodegenerativas (8,23,24).

También es importante la desregulación de la autofagia en la patogénesis de diferentes enfermedades sistémicas, como el síndrome de Huntington, el Alzheimer y el Parkinson. Todas estas enfermedades conllevan el acúmulo de proteínas agregadas en el cerebro. (8)

El proceso de autofagia es regulado por la vía de señalización mediada por mTOR y AMPK, que son las principales vías responsables de controlar el estado de nutrición de la célula y son las que harían saltar las alarmas si a la célula le faltaran nutrientes. Por otro lado, también puede ser inducida en respuesta a estresores asociados con diferentes condiciones y situaciones como pueden ser falta de nutrientes, estrés oxidativo, hipoxia o infección. En estos casos, la autofagia recicla los componentes intracelulares para generar ATP y nuevos "bloques de construcción", asegurando así la supervivencia de la célula (8).

Todos los pasos de este proceso, empezando por la inducción, pasando por la generación del autofagosoma y finalizando por la fusión con los lisosomas, son regulados por proteínas de la familia ATG (del inglés autophagy related). Hasta el momento, se han identificado 35 genes de esta familia implicados en la autofagia.

1.3.2. Funciones

Su función principal es la de control de calidad intracelular, degradando las proteínas que estén mal plegadas o agregadas y orgánulos dañados que se encuentren en el citoplasma.

Las funciones de los distintos tipos de autofagia son diferentes, a pesar de que todos son desencadenados de la misma manera: la AMC se encarga de las proteínas dañadas por degradación lisosomal mientras que la macroautofagia se centra en orgánulos enteros como mitocondrias dañadas, esto se conoce como autofagia selectiva (8,25)

El rol metabólico de la autofagia consiste en ayudar a mantener la homeostasis de la célula y del tejido.

En los organismos eucariotas, la activación de la autofagia en períodos de inanición es una respuesta que se ha mantenido a lo largo de la evolución, lo cual ha permitido que la célula adapte su metabolismo y satisfaga sus demandas de energía mediante la degradación. La desregulación farmacológica o genética de la autofagia da lugar a muerte rápida de la célula debido a la inanición.

La autofagia también juega un papel importante en el mantenimiento de la energía en diversos tejidos al nacer, cuando se dejan de obtener nutrientes procedentes de la madre a través de la placenta. (8)

La muerte celular es vital tanto durante el desarrollo embrionario como durante la vida adulta, y tiene un papel fundamental en procesos patológicos, incluyendo el cáncer, la infección y enfermedades neurodegenerativas. Se solía considerar que existían tres tipos de muerte celular, categorizadas según la morfología: apoptosis, muerte mediada por autofagia y necrosis; sin embargo, la autofagia no se puede considerar una forma de muerte celular, ya que la célula no muere por autofagia, si no por falta de los nutrientes que le proporciona la autofagia (8,26).

En un estudio publicado recientemente, se propuso definir la autofagia como una modalidad de muerte celular programada que no incluía la apoptosis ni la necrosis. La autofagia puede hacer el papel de mecanismo de muerte celular si cumple los tres siguientes criterios:

1. Debe ocurrir independiente de la apoptosis
2. Hay un aumento de flujo autofágico, no solo de marcadores autofágicos

3. Se puede evitar la muerte de la célula mediante la supresión de la autofagia con inhibidores farmacológicos o enfoques genéticos.
(27)

Es raro que estos tres requisitos se den *in vivo*, solo se ha observado en organismos eucariotas bajos. En algunos estudios celulares de células cancerígenas mamíferas sí que se ha observado *in vitro*, pero normalmente suele ir acompañada de apoptosis. En estos casos, la eliminación de reguladores de la autofagia disminuye la muerte celular.(8)

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La hipótesis de este ensayo está basada en que la autofagia podría tener un papel determinante en el progreso de las enfermedades neurodegenerativas de la retina.

Los objetivos son demostrar que efectivamente el proceso autofágico desempeña un papel en algunas enfermedades retinianas.

3. MATERIAL Y METODOS

Las búsquedas bibliográficas se han realizado en la base de datos Pubmed, así como en la revista médica online Medline. Los artículos incluidos en este trabajo están escritos en inglés y en español. También se han revisado las citas bibliográficas de estos por si hubiera la posibilidad de incluir algún otro artículo más.

En la búsqueda de información en Pubmed se han aplicado los siguientes filtros:

- Términos MeSh: autophagy (autofagia), retina, photoreceptors (fotorreceptores), retinal neurodegenerative diseases (enfermedades neurodegenerativas de la retina), glaucoma, age-related macular degeneration (degeneración macular asociada a la edad), cell-death (muerte celular).
- Año de publicación: acotación temporal desde 1990 hasta mayo de 2022.
- Tipo de artículo: libros y documentos, revisión, revisión sistemática y ensayos clínicos.

La búsqueda terminó en la fecha 23/05/2022.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El ojo es uno de los tejidos más activos del cuerpo metabólicamente hablando y los fotorreceptores muestran metabolismo glicólico incluso en la presencia de oxígeno. La retina y el ojo en conjunto están expuestos a otros estresores que pueden perjudicar su función, incluyendo mutaciones genéticas y cambios asociados a la edad (8) La autofagia es por tanto uno de los procesos clave para la preservación de la homeostasis de la retina.

En muchas de las enfermedades propias de la retina, tales como el glaucoma o las neuropatías ópticas, uno de los factores que contribuyen al desarrollo de estas enfermedades es la desregulación de la homeostasis de la retina, causada por la muerte de diferentes genes, y a la vez, una disminución de la autofagia que se produce en esas células.

Las principales enfermedades degenerativas que afectan a la retina son el glaucoma, la retinopatía diabética, la degeneración macular asociada a la edad y la retinitis pigmentosa. Todas ellas tienen diferente etiología y patogénesis.(7) Lo que causa la pérdida de visión y ceguera en la mayoría de los casos en los que se dan estas enfermedades es el proceso de degeneración de los fotorreceptores y otras células de la retina (10). A pesar de ser diferentes en sus orígenes y en su forma de manifestarse, todas estas enfermedades tienen en común el factor de neurodegeneración retiniana y la pérdida de fotorreceptores. Los tratamientos disponibles actualmente, como la inyección de factores neurotróficos o genes antiangiogénicos, están limitados a ralentizar el proceso de pérdida de visión, por lo que ahora se están realizando muchos estudios centrándose en terapias genéticas y celulares. (6)

El glaucoma se caracteriza por la degeneración de las células ganglionares de la retina, que a largo plazo causa daño en el nervio óptico. La retinopatía diabética se da por cambios en los vasos sanguíneos, a los que les pueden ocurrir dos cosas: se hinchan y pierden sangre o se crean nuevos vasos sanguíneos anormales en la superficie de la retina. La DMAE se produce por un deterioro de las células epiteliales del pigmento retiniano y de los fotorreceptores. En cuanto a la retinitis pigmentosa, es una enfermedad hereditaria que provoca la degeneración de los fotorreceptores(9).

El estudio de la degeneración retiniana en muestras humanas frescas está limitado debido a la dificultad de obtención. También encontramos limitado el acceso a estudios que implican el uso de animales de experimentación. (28) Sin embargo, a pesar de que existen ciertas limitaciones, se llevan utilizando durante años ya los cultivos de neuroretina porcina para estudiar la neurodegeneración retiniana (28), ya que se ha observado que su estructura básica se parece bastante a la de los primates, con la excepción de que la retina no tiene fovea y presenta una distribución más homogénea de los conos y bastones.(29)

Estudios recientes ha demostrado que la autofagia también tiene un importante rol metabólico en tejidos adultos. La eliminación del gen ATG7

(autophagy related 7, gen esencial de la autofagia) del sistema nervioso central (SNC) de ratones adultos da lugar a cambios en su comportamiento, contracciones anormales en sus extremidades y reducción del movimiento coordinado, alteraciones graves en la homeostasis, susceptibilidad a infección y neurodegeneración que acortó su supervivencia a 2-3 meses. La deficiencia de ATG7 causó una pérdida masiva de neuronas en el cerebro, además, proteínas poliubiquitinadas se acumularon en las neuronas en las que no se estaba produciendo la autofagia, aumentando su tamaño y su número con la edad (23,30). Sin embargo, las consecuencias moleculares de la ausencia de autofagia en el SNC adulto todavía no han sido determinadas.(8)

La autofagia podría tener un rol protector contra el desarrollo de las distintas enfermedades neurodegenerativas. Se ha demostrado que la falta de autofagia causa neurodegeneración incluso sin la presencia de las proteínas mutadas asociadas a las enfermedades en cuestión. En este estudio, encontramos que ratones con deficiencia de ATG5 (gen relacionado con la autofagia 5), específicamente en células neurales, desarrollan déficits en las funciones motoras acompañados de la acumulación de cuerpos citoplasmáticos en las neuronas. Las proteínas intracelulares anormales se acumulan y forman agregados e inclusiones.

Esto lleva a pensar que el continuo despeje de proteínas citoplasmáticas a través de la autofagia es vital para evitar el acúmulo de proteínas alteradas, que interrumpen el funcionamiento neural y conducir a la neurodegeneración.(24)

Las células del EPR de pacientes con DMAE presentaban autofagosomas agrandados y una inducción dañada de la autofagia provocada por la falta de nutrientes, además de un flujo autofágico reducido. (9) Esto nos hace ver que en las enfermedades neurodegenerativas la autofagia está ausente o dañada de alguna forma.

La autofagia tiene un rol importante en el desarrollo del glaucoma. Los marcadores autofágicos aumentan en condiciones en las que el nervio óptico está dañado, como es el caso del glaucoma. Sin embargo, existe controversia sobre si esta respuesta es dañina o protectora. Todavía no existen estudios suficientes que determinen si los tratamientos para el glaucoma deberían estimular o inhibir la autofagia.(31)

El sistema ubiquitina-proteasoma (UPS, del inglés ubiquitin-proteasome System) es un complejo de proteasas encargado de degradar proteínas de corta duración y proteínas mal plegadas mediante proteólisis. En cambio, la autofagia degrada proteínas de larga duración. La autofagia se considera un proceso dinámico, en la que el término flujo autofágico se refiere a que la formación de autofagosomas es un proceso continuo, seguido de su fusión con los lisosomas y finalmente su degradación, es decir, que esté proceso se está produciendo en todo momento dentro de la célula.

Llega un momento en el que estas dos vías de degradación celular (UPS y autofagia) están conectadas, provocando un equilibrio compensatorio que

asegura una correcta eliminación de los restos celulares. Esta relación entre las dos vías es importante para la homeostasis de los FR.

Un desequilibrio entre la UPS y la autofagia se puede observar en mutaciones autosómicas dominantes, como la P23H, que conduce a la acumulación de rodopsina mal plegada. Se hizo un estudio en ratones con esta mutación y se observó que estos presentan una actividad reducida de UPS e incremento de la actividad autofágica. Las conclusiones que se obtuvieron de este estudio afirmaban que la disfunción de la UPS provocaba un aumento de retención en el retículo endoplasmático (ER, del inglés endoplasmatic reticulum) y una acumulación de la rodopsina mutada, llevando a un aumento de estrés en el ER y concluyendo en muerte celular. También se observó que la autofagia que era inducida por medicamentos aceleraba la degeneración retinal en estos ratones.

Por el otro lado, se observa que la reducción de la autofagia mediante la eliminación del ATG5 mantiene la estructura de los FR y mejora su función en los roedores portadores de la mutación mencionada anteriormente.(32) Se habla también de que la autofagia podría tener una función protectora en estadios tempranos de degeneración de los FR cuando otros genes están involucrados. Sin embargo, todavía no se tienen muy claros los roles que tienen la autofagia y la UPS en los FR y su degeneración; lo que sí se sacó en claro de estos estudios con ratones es que debe existir un equilibrio entre UPS, autofagia, función lisosomal y otros mecanismo de muerte celular para garantizar la supervivencia de los FR. (32)

En otro estudio, se dice que el desequilibrio que se produce entre la autofagia y la UPS representa un marcador de que la homeostasis de los FR, y que las terapias que se centren en normalizar este desequilibrio resultaran en un aumento de la supervivencia de los FR. Para probar esto, se trató a ratones con RP autosómica dominante con dos moléculas diferentes, una que mejoraba el plegamiento de la rodopsina y otra que aumentaba la UPS. Ambos grupos de ratones presentaban una disminución del flujo autofágico, aumento de la UPS y disminución de actividad en las distintas vías de muerte celular; además, disminuyó la degeneración retinal y se conservaron la morfología de los FR y la función visual. Concluye diciendo que estos estudios demuestran que normalizando el ratio autofagia-UPS, ya sea aumentando una o disminuyendo otra, mejora la supervivencia de los FR y propone una nueva terapia potencial para el tratamiento de la RP autosómica dominante causada por defectos en el plegado de las proteínas.(33)

5. CONCLUSIONES

- Podemos concluir que la autofagia es un proceso extremadamente relevante en la mayoría de los procesos que ocurren en la retina, así como en el deterioro de esta, dando lugar a enfermedades neurodegenerativas, lo cual nos lleva a pensar que la autofagia podría ser un inicio esencial de tratamientos terapéuticos para tratar estas enfermedades.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Retina: MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. [citado 18 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002291.htm>
2. Kolb H. Much of the construction of an image takes place in the retina itself through the use of specialized neural circuits. 2003;8.
3. Masland RH. The fundamental plan of the retina. *Nat Neurosci.* septiembre de 2001;4(9):877-86.
4. Masland RH. Neuronal diversity in the retina. *Curr Opin Neurobiol.* 1 de agosto de 2001;11(4):431-6.
5. Nguyen-Ba-Charvet KT, Chédotal A. Development of retinal layers. *C R Biol.* 1 de marzo de 2014;337(3):153-9.
6. Gagliardi G, Ben M'Barek K, Goureau O. Photoreceptor cell replacement in macular degeneration and retinitis pigmentosa: A pluripotent stem cell-based approach. *Prog Retin Eye Res.* 1 de julio de 2019;71:1-25.
7. Cuenca N, Fernández-Sánchez L, Campello L, Maneu V, De la Villa P, Lax P, et al. Cellular responses following retinal injuries and therapeutic approaches for neurodegenerative diseases. *Prog Retin Eye Res.* 1 de noviembre de 2014;43:17-75.
8. Boya P, Esteban-Martínez L, Serrano-Puebla A, Gómez-Sintes R, Villarejo-Zori B. Autophagy in the eye: Development, degeneration, and aging. *Prog Retin Eye Res.* 1 de noviembre de 2016;55:206-45.
9. Villarejo-Zori B, Jiménez-Loygorri JI, Zapata-Muñoz J, Bell K, Boya P. New insights into the role of autophagy in retinal and eye diseases. *Mol Aspects Med.* 1 de diciembre de 2021;82:101038.
10. Pardue MT, Allen RS. Neuroprotective strategies for retinal disease. *Prog Retin Eye Res.* 1 de julio de 2018;65:50-76.
11. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 1 de febrero de 2014;2(2):e106-16.
12. Lipinski MM, Zheng B, Lu T, Yan Z, Py BF, Ng A, et al. Genome-wide analysis reveals mechanisms modulating autophagy in normal brain aging and in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci.* 10 de agosto de 2010;107(32):14164-9.
13. Rodríguez-Muela N, Koga H, García-Ledo L, de la Villa P, de la Rosa EJ, Cuervo AM, et al. Balance between autophagic pathways preserves retinal homeostasis. *Aging Cell.* 2013;12(3):478-88.
14. Villarejo Zori B, Villarejo Zori B. Autofagia selectiva en la retina: fisiología y patología [Internet]. Universidad Complutense de Madrid; 2019 [citado 17 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/59664/>
15. Wiggs JL. Glaucoma Genes and Mechanisms. En: *Progress in Molecular Biology and Translational Science* [Internet]. Elsevier; 2015 [citado 25 de mayo de 2022]. p. 315-42. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877117315000691>
16. Swarup G, Sayyad Z. Altered Functions and Interactions of Glaucoma-Associated Mutants of Optineurin. *Front Immunol* [Internet]. 2018 [citado 25 de mayo de 2022];9. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2018.01287>

Placer A. Caracterización de la autofagia en la patología retiniana

17. Sears NC, Boese EA, Miller MA, Fingert JH. Mendelian genes in primary open angle glaucoma. *Exp Eye Res.* 1 de septiembre de 2019;186:107702.
18. Hirt J, Porter K, Dixon A, McKinnon S, Liton PB. Contribution of autophagy to ocular hypertension and neurodegeneration in the DBA/2J spontaneous glaucoma mouse model. *Cell Death Discov.* 17 de julio de 2018;4(1):1-13.
19. Youngblood H, Hauser MA, Liu Y. Update on the genetics of primary open-angle glaucoma. *Exp Eye Res.* 1 de noviembre de 2019;188:107795.
20. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. *The Lancet.* 5 de mayo de 2012;379(9827):1728-38.
21. Verbakel SK, van Huet RAC, Boon CJF, den Hollander AI, Collin RWJ, Klaver CCW, et al. Non-syndromic retinitis pigmentosa. *Prog Retin Eye Res.* 1 de septiembre de 2018;66:157-86.
22. Kaushik S, Bandyopadhyay U, Sridhar S, Kiffin R, Martinez-Vicente M, Kon M, et al. Chaperone-mediated autophagy at a glance. *J Cell Sci.* 15 de febrero de 2011;124(4):495-9.
23. Komatsu M, Waguri S, Chiba T, Murata S, Iwata J ichi, Tanida I, et al. Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration in mice. *Nature.* junio de 2006;441(7095):880-4.
24. 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.* junio de 2006;441(7095):885-9.
25. Arias E, Cuervo AM. Chaperone-mediated autophagy in protein quality control. *Curr Opin Cell Biol.* 1 de abril de 2011;23(2):184-9.
26. Levine B, Kroemer G. Autophagy in the Pathogenesis of Disease. *Cell.* 11 de enero de 2008;132(1):27-42.
27. Shen HM, Codogno P. Autophagic cell death: Loch Ness monster or endangered species? *Autophagy.* mayo de 2011;7(5):457-65.
28. Di Lauro S, Rodriguez-Crespo D, Gayoso MJ, Garcia-Gutierrez MT, Pastor JC, Srivastava GK, et al. A novel coculture model of porcine central neuroretina explants and retinal pigment epithelium cells [Internet]. *Molecular Vision*; 2016 [citado 26 de mayo de 2022]. Disponible en: <http://www.molvis.org/molvis/v22/243/>
29. Winkler J, Hagelstein S, Rohde M, Laqua H. Cellular and cytoskeletal dynamics within organ cultures of porcine neuroretina. *Exp Eye Res.* junio de 2002;74(6):777-88.
30. Karsli-Uzunbas G, Guo JY, Price S, Teng X, Laddha SV, Khor S, et al. Autophagy Is Required for Glucose Homeostasis and Lung Tumor Maintenance. *Cancer Discov.* 3 de agosto de 2014;4(8):914-27.
31. Gauthier AC, Liu J. Neurodegeneration and Neuroprotection in Glaucoma. *Yale J Biol Med.* 24 de marzo de 2016;89(1):73-9.
32. Newton F, Megaw R. Mechanisms of Photoreceptor Death in Retinitis Pigmentosa. *Genes.* 24 de septiembre de 2020;11(10):1120.
33. Qiu Y, Yao J, Jia L, Thompson DA, Zacks DN. Shifting the balance of autophagy and proteasome activation reduces proteotoxic cell death: a novel therapeutic approach for restoring photoreceptor homeostasis. *Cell Death Dis.* 18 de julio de 2019;10(8):547.