



REGULACIÓN DE LA AUTOFAGIA HEPÁTICA EN EL NEONATO COMO ADAPTACIÓN METABÓLICA AL MEDIO EXTRAUTERINO

María Bautista de la Fuente

TRABAJO FIN DE GRADO. JULIO 2019

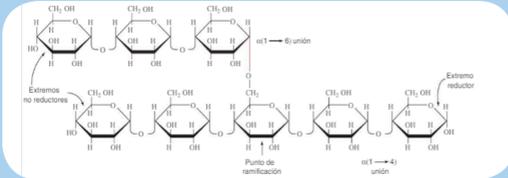
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

3er trimestre

Durante el tercer trimestre de gestación el feto recibe un gran aporte de **glucosa** por medio de la placenta. La glucosa se almacena mayoritariamente en el **hígado** en forma de **glucógeno**.

El **aumento de glucosa** en el feto da lugar a la liberación de **insulina fetal**. Ésta actúa sobre los receptores de los hepatocitos donde tras una cascada de fosforilaciones se activa a la proteína **PKB** que activa a la **glucógeno sintasa** (enzima responsable de la glucogenogénesis o síntesis de glucógeno)

Estructura de glucógeno. Polisacárido formado por amilasa y amilopectina



Parto

En el momento del parto se produce un cambio brusco en los niveles de hormonas: disminuye la insulina y **aumenta el glucagón** que estimula la **glucogenólisis**, en la que participa la **G6Pasa**, y la gluconeogénesis, en la que interviene la **PEPCK**.

Ambas enzimas están **inmaduras** en el recién nacido por ello, durante las primeras horas de vida se activa **otra vía** para la obtención de glucosa, la **autofagia hepática**, evitando así una **hipoglucemia severa**.

El **corte del cordón umbilical** produce la **interrupción del suministro energético** en el neonato favorecido por la madre.

La lactancia materna no es efectiva hasta las 12-48 horas pues el **calostro** está caracterizado principalmente por su alto contenido proteico



Componentes (g/100 ml)	Calostro	Leche
Proteína	14,3	3,25
Caseína	5,2	2,6
Ig	2,5-6,8	0,09
Lactosa	3,1	4,6



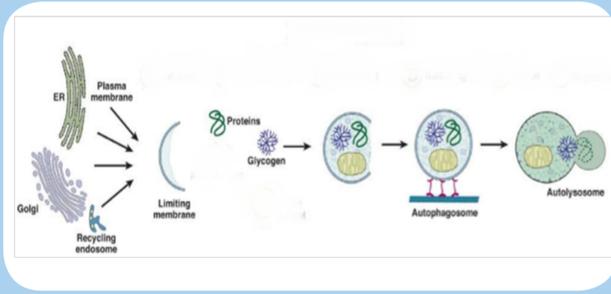
Autofagia

Es un sistema de degradación intracelular de las células eucariotas en mamíferos que se activa como respuesta a la **liberación de glucagón** o **déficit de energía**.

Macroautofagia

La **macroautofagia** es un tipo de autofagia en la que el material a degradar es envuelto en una doble membrana formando un autofagosoma que se fusiona con los lisosomas (con enzimas específicas para la degradación) formando un **autofagolisosoma**.

La **glucofagia** es un tipo de autofagia selectiva que se encarga de envolver el glucógeno del citosol para poder degradarlo y obtener glucosa.

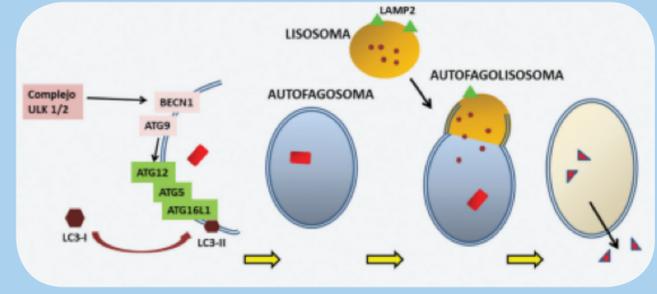


Proceso de la macroautofagia

La autofagia sigue la vía de la proteína diana de la rapamicina en células de mamíferos (mTOR) cuya regulación se basa en la relación AMP/ATP que está ligada al estado metabólico y nutricional del individuo. En caso de plenitud de nutrientes, cuando aumenta la insulina, ésta, a través de su receptor fosforila y activa a mTOR.

Por otro lado, cuando se produce un estado de hipoxia o de carencia de nutrientes, se activan las proteínas reguladoras de la autofagia: la AMPK y la PKA y se inactiva la mTOR.

La **PKA** inicia una cascada de activación de proteínas por diversos mecanismos que termina con la formación del autofagolisosoma.



Génesis y desarrollo del autofagosoma

OBJETIVOS

1. Estudiar la importancia de la autofagia hepática en el neonato, especialmente centrado en la glucofagia.
2. Ilustrar las patologías metabólicas que se producen cuando la movilización autofágica del glucógeno no se lleva a cabo adecuadamente, estudiando tanto los mecanismos fisiopatológicos como las consecuencias clínicas sobre el neonato.

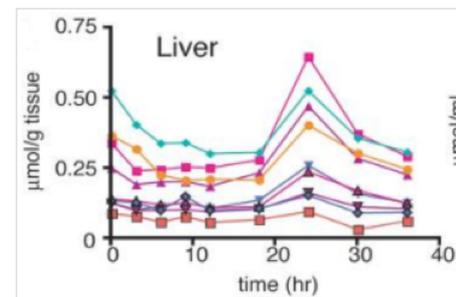
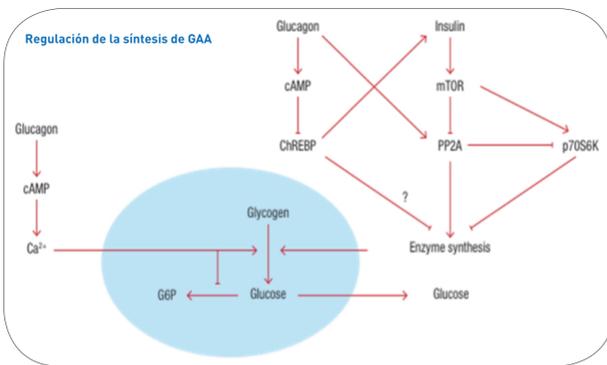
MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión bibliográfica basada en:

- Publicaciones científicas en bases de datos como Pubmed y Scielo
- Libros y revistas electrónicas de la biblioteca de la Universidad Complutense de Madrid

RESULTADOS

- Se ha observado que los **niveles de glucosa** del recién nacido descienden tras las 2-3 primeras horas de vida, pero **empiezan a subir otra vez a las 4-6 horas gracias a la activación de la glucofagia hepática**.
- Cuando el glucagón actúa sobre su receptor en los hepatocitos, se activa la **PKA** de manera que se liberan las subunidades catalíticas alfa del AMPK con acción fosforilasa. El **AMPK** provoca una cascada de fosforilaciones que activan las **ATG**.
- Existen dos proteínas de la familia de la ATG8, **GABARAP** y **GABARAPL1** que, al ser activadas, son capaces de interactuar con Stdb1 activándolo a su vez.
- Stdb1 es el encargado de unirse al glucógeno y **dirigirlo** hacia la **doble membrana lipídica** dando lugar al **autofagosoma maduro**. Una vez que la vacuola autofágica con glucógeno en su interior se fusiona con los lisosomas gracias al marcador lisosomal LAMP1, da lugar a un autofagolisosoma. Los lisosomas poseen una enzima capaz de degradar el glucógeno a glucosa, la **GAA**. La regulación de su síntesis está mediada por los niveles de glucagón e insulina.
- Es importante también tener en cuenta la autofagia de las proteínas ya que su degradación va a permitir la obtención de aminoácidos que son precursores de la gluconeogénesis.



Aumento progresivo de los aminoácidos en el hígado como consecuencia del inicio de la autofagia de proteínas hepáticas
Junji E, et al. 2011. Autophagy

DISCUSIÓN

En el ser humano, existen diversas patologías que pueden comprometer la autofagia neonatal:

Enfermedad de Pompe

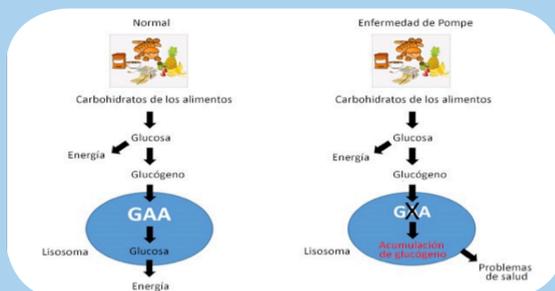
Alteración de la actividad de la enzima lisosomal GAA que da lugar a una acumulación de glucógeno masiva en el hígado, músculo esquelético, corazón y sistema nervioso.

En primer lugar, el enfermo experimenta una hipoglucemia severa.

El resto de síntomas aparecen a partir del segundo mes:

- Miocardiopatía hipertrofica
- Cianosis
- Sudoración profusa
- Hipotonía
- Marglosia
- Dificultad para ingerir alimentos
- Hepatomegalia
- Dificultad respiratoria
- Fragilidad ósea

La terapia de reemplazo enzimático (TRE) es poco eficaz porque hay que aplicar un alto volumen de esta enzima que se ha asociado con la aparición de gran número de efectos adversos, por ello el tratamiento paliativo es muy importante.



Esquema de la enfermedad de Pompe

Paciente de 5 meses con enfermedad de Pompe

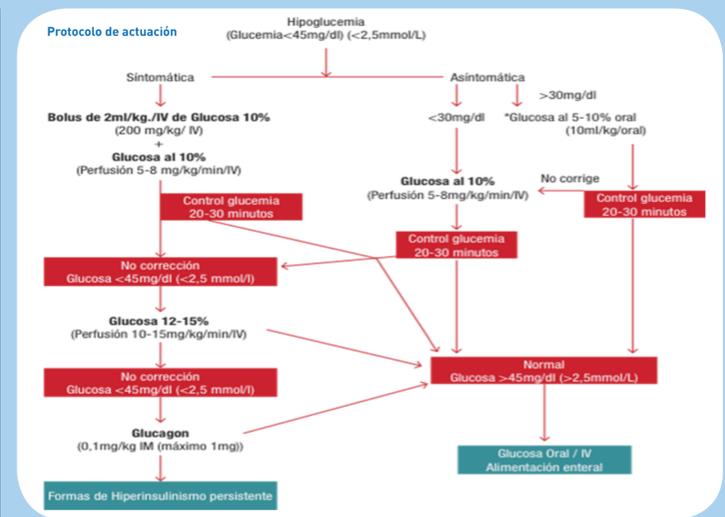


Diabetes Mellitus

La diabetes materna puede conducir a una hiperglucemia crónica llegando grandes cantidades de glucosa al feto a través del cordón umbilical de manera que el feto produce y libera gran cantidad de insulina.

Cuando se produce el corte del cordón umbilical, la insulina en el feto no desciende de nivel, sino que continúa a unos niveles muy elevados lo que da lugar a un **hiperinsulinismo neonatal** que conduce a una hipoglucemia que se prolonga en el tiempo e inhibe la acción del glucagón y la activación del proceso de la autofagia.

Prevención y tratamiento de la hipoglucemia en neonatos (Protocolo de la Asociación Española de Pediatría)



CONCLUSIONES

1. La glucofagia es un proceso esencial para la supervivencia del neonato.
2. Numerosas evidencias experimentales han puesto de manifiesto que el déficit en algunas de las proteínas que intervienen en este proceso, lleva a la muerte de los neonatos en menos de 24 horas.
3. La alteración de este proceso tiene varias causas que producen hipoglucemia neonatal.
4. Para poder prevenir esta situación, actualmente se busca llevar a cabo un buen control glucídico de las madres diabéticas para evitar hiperinsulinismo neonatal e, inmediatamente después del nacimiento se hace una monitorización estrecha de la glucemia del neonato para detectar rápidamente cualquier alteración.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mohar Hernández F, et al. Bioquímica animal. Tomo II. 2005. 2. Gesteiro Alejos E. Factores nutricionales, lipoproteicos u hormonales como marcadores precoces de insulinoresistencia y enfermedad cardiovascular en recién nacidos, Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid. 2015 3. L.Nelson D. y M.Cox M. Principios de Bioquímica de Lehninger. 6 ed. 2014. 4. Voet D, Voet JG and Pratt CW. Fundamentos de Bioquímica: La vida a nivel molecular. 2016. 5. Junji E, et al. Liver autophagy contributes to the maintenance of blood glucose and amino acids levels. 2011 6. Madrugal Matute J and Cuervo A.M.Regulation of liver metabolism by autophagy. 2016 7. Xiao-Ming Yin, et al. Autophagy in the liver. 2008 8. Schiaffano S, et al. The role of autophagy in neonatal tissues: just a response to amino acid starvation? 2008 9. Costas Mónica A, et al. Autophagy, una estrategia de supervivencia celular. 2017 10. Kotoulas O.B, et al. Glycogen autophagy in glucose homeostasis. 2006 11. Jiang S, et al. Starch Binding Domain-containing Protein 1/Genethonin 1 Is a Novel Participant in Glycogen Metabolism. 2010 12. Efeyan A, et al. Regulation of mTORC1 by the Rag GTPases is necessary for neonatal autophagy and survival. 2013 13. Kondomerkos DJ, et al. Glycogen autophagy in the liver and heart of Newborn rats. The effects of glucagon, adrenalin or rapamycin. 2005 14. Madrugal Matute J and Cuervo A.M. Regulation of liver metabolism by autophagy. 2016 15. Barrera Avellaneda LA, et al. Errores innatos del metabolismo. 2014. 16. Gaw A, et al. Bioquímica clínica: texto y atlas en color. 2015. 17. POMPE2. [internet] 2017. 18. Holm JR. Fundamentos de química general, orgánica y bioquímica para ciencias de la salud. 2004. 19. Asociación Española de Enfermos con Glucogenosis. 20. Hong Zhao, et al. Glycophagy: an emerging target in pathology. 2018 21. Fernández lorenzo JR, et al. Hipoglucemia neonatal. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: neonatología. 2008.