

Autophagy in obstetrics and gynecology

A autofagia em obstetrícia e ginecologia

José Alberto Fonseca Moutinho*

O prémio Nobel de Fisiologia ou Medicina em 2016 foi atribuído ao investigador Yoshinori Ohsumi, do Instituto de Tecnologia de Tóquio, no Japão, pelos trabalhos que levaram ao esclarecimento dos genes e dos mecanismos moleculares associados à autofagia, conceito já introduzido em 1963 por Christian de Duve (prémio Nobel de Fisiologia ou Medicina em 1974). A atribuição deste prémio surpreendeu a comunidade científica internacional e o próprio investigador, no entanto fomentou a visibilidade de uma investigação, que se afigura vir a ter grande impacto futuro na prática médica.

De uma forma simplista e concisa, podemos explicitar o conceito de autofagia da seguinte forma: Em consequência do *stress* celular (hipoxemia, acidificação/alcalinização, restrição energética, etc.) é induzido «desgaste» reparativo das organelas da célula. Em consequência disso, é então ativada a autofagia que consiste no processo, regulado geneticamente, pelo qual as células se tentam «salvar a si próprias» através da reciclagem das organelas danificadas, que são então convertidas em elementos plásticos reutilizáveis na produção de energia ou de novas organelas. Se o dano celular for muito acentuado, o processo autofágico conduz à morte da célula (morte celular tipo II) por um mecanismo diferente da apoptose (morte celular tipo I).

Em resposta às agressões agudas e transitórias, a autofagia é um processo de sobrevivência celular que beneficia o organismo. Permite a recuperação celular e elimina as células sem viabilidade biológica. Em situações de cronicidade de *stress* celular, a persistência ou desregulação da autofagia constitui fator patogénico de muitas doenças degenerativas, infecciosas e oncológicas.

Há fortes indícios que a autofagia nas células placentares diminui ao longo da gravidez, contribuindo para o progressivo «envelhecimento» da placenta, necessário para o normal desencadeamento do trabalho de parto¹. Foi demonstrado o aumento da autofagia em células do trofoblasto em casos de abortamento espon-

tâneo² e em doenças que afectam o funcionamento placentar, tais como a Diabetes Mellitus³ ou as doenças hipertensivas da gravidez, com ou sem restrição do crescimento fetal⁴, sugerindo, naquelas doenças, uma sobrevivência acrescida de células trofoblásticas e placentares patológicas. Também o incremento da atividade autofágica parece estar relacionada com a involução uterina pós-parto⁵, com consequente preservação das células miometriais «danificadas» durante o trabalho de parto.

A inibição da autofagia tem sido descrita em células infectadas por *Chlamydia Trachomatis*, *Listeria Monocytogenes*, Herpesvirus, Vírus da imunodeficiência humana e Papilomavirus Humano⁶, o que se crê facilitar a capacidade infecciosa daqueles microorganismos. Em mulheres com Tricomoníase ou Candidose vulvo-vaginal têm sido encontradas alterações da autofagia em macrófagos do exsudado vaginal⁷. Na Endometriose a indução da autofagia tem sido apontada como um fator relevante para a persistência das lesões⁸, o mesmo acontecendo na leiomiomatose uterina⁸. A agressividade do cancro do colo do útero, do adenocarcinoma do endométrio e do cancro do ovário tem sido relacionada com a intensidade do processo autofágico detectado nas células tumorais⁹. Também na resistência a quimioterapia, a autofagia induzida nas células oncológicas, parece ter papel determinante⁹.

A investigação farmacológica dirigida à manipulação da autofagia, quer no sentido da sua indução, ou da sua inibição é uma realidade crescente. Novos compostos com capacidade de influenciar os mecanismos autofágicos têm sido desenvolvidos e capacidade inibidora da autofagia tem sido descoberta em fármacos já utilizados para outros fins, tais como os derivados da hidroxiquina.

É previsível que num futuro próximo, sejamos confrontados com novas armas terapêuticas modeladoras da autofagia, dirigidas a doenças do foro da Ginecologia e da Obstetrícia.

Ficamos na expectativa!

*Professor Auxiliar Convidado da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hung TH, Hsieh TT, Chen SF, Li MJ, Yeh YL. Autophagy

in the human placenta throughout gestation. *PLoS One*. 8: e83475, 2013

2. Avagliano L; Terraneo L; Virgili E, Martinelli C, Doli P, Simaja M, Bulfamante GP, Marconi AM: Autophagy in Normal and Abnormal Early Human Pregnancies. *Reprod. Sci.* 22 (7): 838-844, 2015

3. Mei-yao He, Guang Wang, Sha-sha Han, Ya Jin, He Li, Xia Wu, Zheng-lai Ma, Xin cheng, Xiuwen Tang, Xuesong Yang, Guosheng Liu: Nrf2 signalling and autophagy are involved in diabetes mellitus-induced defects in the development of mouse placenta. *Open Biology*: 6 (7), 2016

4. Akaishi R; Yamada T; Nakabayashi K; Nishihara H; Furuta I; Kojima T; Morikawa M; Yamada T; Fujita N; Minakami: Autophagy in the placenta of women with hypertensive disorders in pregnancy. *Placenta*: 35; 974-980, 2014

5. Hsu KF; Pan HA; Hsu YY; Wu CM; Chung WJ; Huang SC: Enhanced myometrial autophagy in postpartum uterine involution. *Taiwan J Obstet Gynecol*: 53(3); 293-302, 2014

6. Jayaram A; Orfanelli T; Doulaveris G; Linhares IM; Ledger WJ; Witkin SS: Autophagy and female genital tract infections: new insights and research directions. *BJOG*: 121; 801-808, 2014

7. Allavena G; Carrarelli P; Del Bello B; Luisi S; Petraglia F; Maellaro: Autophagy is upregulated in ovarian endometriosis: a possible interplay with p53 and heme oxygenase-1. *Fertil Steril*: 103(5):1244-5, 2015

8. Castro L; Gao X; Moore AB; Yu L; Di X; Kissling GE; Dixon D: A High Concentration of Genistein Induces Cell Death in Human Uterine Leiomyoma Cells by Autophagy. *Expert Opin Environ Biol*. Author manuscript; available in PMC 2016 August 08

9. Orfanelli T; Jeong JM; Doulaveris G; Holcomb K; Witkin SS: Involvement of Autophagy in Cervical, Endometrial and Ovarian Cancer. *Int. J. Cancer*: 135, 519-528, 2014