

Record de Lynn Margulis

La carta que m'hagués agradat enviar...

Estimada Dra. Margulis,

Encara recordo les seves paraules pronunciades a la Universitat Autònoma de Barcelona que em van arribar tan profund, farà això d'uns cinc anys. En aquell temps, em trobava cursant segon de Biologia i, com qualsevol altre col·lega, no era més que un estudiant il·lusionat i amb ganes d'aprendre. Aquell 7 juny de 2006, en que la van investir doctora *honoris causa* que, al meu entendre, va ser un guardó molt ben merescut pels seus molts anys de bona ciència, vostè va aconseguir despertar en mi un interès especial per la investigació i, concretament, pels mitocondris. Qui m'havia de dir, a mi, que avui en dia, acabant l'any 2011, estaria desenvolupant el meu projecte de màster i futura tesi, justament en la implicació de les mitocondries dins del context de l'ictus, una afecció derivada d'un accident cerebrovascular.

Curiosament recordo com a l'aula magna del rectorat de la UAB, amb alguns dels meus companys, sota penombra i escoltant-la a vostè en castellà, ens parlava sobre l'evolució de la cèl·lula eucariota d'una forma gratament convincent. Ens explicava que els alfa-proteobacteris eren els candidats perfectes per ser les nostres mitocondries. Aquests bacteris aeròbics, en un ambient una mica "semblant" a l'actual, però fa més de 1000 milions d'anys, van haver de refugiar-se a l'interior de bacteris anaeròbics més grans davant el gran augment atmosfèric de l'oxigen. Tal com va comentar, sens dubte, això va haver de marcar una fita sense precedents ja que aquesta primera associació casual es va tornar estable i, finalment, permanent.

A la carrera ens van explicar que les mitocondries posseeixen els seus propis ribosomes (molt semblants als dels bacteris i a més, sensibles gairebé als mateixos antibiòtics) i el seu propi material genètic, el DNA mitocondrial, que codifica els RNA ribosòmics i de transcripció del mitocondri. De manera que podríem classificar-lo, com bé fa la comunitat científica, com un genoma propi d'aquests orgànuls, tot i que part de la seva informació (gens que codifiquen proteïnes mitocondrials) s'ha anat transferint al nucli al llarg de l'evolució, assentant així la seva teoria simbiòtica. Tot això em fa recordar el seu article *On the Origin of Mitosing Cells* publicat a la revista *Journal of Theoretical Biology* el 1967, en què es va atrevir a fer públic, després d'una àrdua odissea per diverses revistes, els seus fantàstics resultats que apuntaven a aquestes dades que coneixem avui en dia.

Cal entendre que, als mitocondris no se se'ls ha de veure només com les centrals elèctriques de la cèl·lula. També intervenen en l'homeòstasi del calci, en el control del metabolisme i en la regulació de l'apoptosi. Són uns orgànuls molt dinàmics, que contínuament estan en procés de fusió i fissió per respondre als diferents estímuls i canvis de la cèl·lula.

Tal com li he comentat, al laboratori ens estem centrant en l'estudi de les mitocondries per aprofundir en el coneixement de l'ictus (*ischemic stroke*). És una afecció que generalment apareix sense previ avís i pot ser produïda per una trombosi, una embòlia o un traumatisme cranial. Quan una artèria es rebenta o es taponada, deixa una zona del cervell sense reg sanguini, fet que comporta que aquestes cèl·lules no rebin nutrients ni oxigen. La conseqüència d'aquest ambient anòxic és un col·lapse energètic que provoca un augment dels nivells de glutamat extracel·lular que comporta una sobreexcitació dels receptors N-metil D-aspartic o NMDA, entre d'altres. Això causa en el que es coneix com a excitotoxicitat. A continuació es genera una pujada de les concentracions de calci intracel·lular mediada pels receptors NMDA, un augment dels radicals lliures d'oxigen, l'activació de lipases, proteases i nucleases, la desregulació del potencial de membrana mitocondrial, la disfunció de la maquinària molecular que intervé en els processos de fusió-fissió dels mitocondris i, finalment, es produeix la mort cel·lular per apoptosi o necrosi.

Encara que no ho sembli i no s'hagin fet campanyes publicitàries com les que tots coneixem contra el càncer, la sida o l'alzheimer, l'ictus és la primera causa de mort en dones i la segona en homes en els països desenvolupats. El seu diagnòstic es realitza fàcilment mitjançant la tomografia d'emissió de positrons i la ressonància magnètica. El problema és que és una patologia que cursa en molt poc temps (les neurones poden morir o quedar condemnades irremediablement abans de vint-i-quatre hores després de produir-se l'ictus). Totes les teràpies que s'han dissenyat contra els receptors NMDA han fracassat en els assaigs clínics ja que és un receptor de vital importància en les neurones implicades en l'aprenentatge i la memòria. Considero que és molt important estudiar la via d'activació posterior del receptor NMDA per poder comprendre com es prolonguen en el temps els diferents efectes moleculars i, per tant, poder abordar la patologia.

Això és el que estem intentant fer. Els nostres estudis es centren en la dinàmica mitocondrial, concretament en com l'excitotoxicitat actua sobre els mecanismes de fusió i fissió (mitjançant les proteïnes Mfn i Opa1, i Drp1, respectivament). Si podem aconseguir comprendre els mecanismes de supervivència neuronal enfocats al benestar de les mitocondries i veure com aquests processos són afectats durant un període de excitotoxicitat, podríem ser capaços de dissenyar alguna teràpia alternativa. I cregui'm, no hi ha res que desitgi més en aquests moments.

D'aquí a poc podré seguir el meu projecte de màster amb el doctorat i això, ho dec a les fantàstiques persones que treballen amb mi, em supervisen i m'ensenyen. No crec que hagués arribat a on sóc ara sense el suport de tanta gent i tot el que he après d'elles. Reconec també que part d'aquest agraïment he de dirigir-lo a persones que m'han inspirat i motivat en el passat, sent una d'aquestes vostè mateixa.

Moltes gràcies!

Alejandro Martorell Riera

Apunt:

La doctora Lynn Margulis va morir treballant en el seu laboratori el 22 de novembre de 2011 a causa d'un ictus.