REVISTA ECUATORIANA DE CIENCIA, TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN EN SALUD PÚBLICA

CÓDIGO ISSN 2588-0551

DOI: https://doi.org/10.31790/inspilip.v6i2.302

Artículo de revisión

La autofagia como mecanismo de defensa y adaptación celular

Autophagy as a mechanism of defense and cellular adaptation

Acceso abierto

Citación

Montalvo M, Montalvo Y, Montalvo C, Jara F, Aguayo S, et al. La autofagia como mecanismo de defensa y adaptación celular. **INSPILIP. 2022; 6 (2).**

Revista científica INSPILIP. Volumen 6, número 2; año 2022, mayo-agosto.

El autor declara estar libre de cualquier asociación personal o comercial que pueda suponer un conflicto de intereses en conexión con el artículo, así como el haber respetado los principios éticos de investigación, como por ejemplo haber solicitado las autorizaciones de la institución donde se realizó el estudio, permiso para utilizar los datos, consentimientos informados y en caso de tratarse de estudio observacionales y ensayos clínicos, autorización de un CEISH, ARCSA, Medio Ambiente, entre otros, de acuerdo a la categoría. Además, la licencia para publicar imágenes de la o las personas que aparecen en el manuscrito. Por ello INSPILIP no se responsabiliza por cualquier afectación a terceros, tampoco el INSPI como entidad editora, ni el Editor, la responsabilidad de la publicación es de absoluta responsabilidad de los autores.

Patricio Vega Luzuriaga
EDITOR EN JEFE

Mario Montalvo [a,c], marpatmontvill@gmail.com
Yanira Montalvo [b], ymontalvo@est.ups.edu.ec
Cristian Montalvo [b], cmontalvol@est.ups.edu.ec
Fernando Jara [c], fernandojarag@gmail.com
Santiago Aguayo [c], drsaguayo@gmail.com
Pablo Vélez [d], pablomh2586@hotmail.com
Daniel Torres [e], danieltorresuci@hotmail.com
Pedro Torres [d,f], drpedrotorrescab@gmail.com
Jorge Vélez [a,c], jlvelez@uce.edu.ec

a. Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador.
b. Laboratorio Clínico e Inmunológico, Inmunolab, Quito, Ecuador.
c. Hospital Pablo Arturo Suárez, Quito, Ecuador.
d. Hospital General de Ibarra del Instituto de Seguridad Social. Ibarra, Ecuador.
e. Hospital Docente de Calderón, Quito, Ecuador.
f. Universidad Técnica del Norte, Ibarra, Ecuador.

Correspondencia: Mario Montalvo **Email:** marpatmontvill@gmail.com

Identificación de la responsabilidad y contribución de los autores: Los autores declaran haber contribuido de forma similar. Planteamiento clínico de la revisión, estrategia de búsqueda y búsqueda sistemática (MM, YM, CM, JV); redacción, corrección ortográfica, referencias bibliográficas (FJ, SA, PT); y revisión crítica del contenido (PV, DT).

Fecha de Ingreso: 21/02/2022. **Fecha de Aprobación:** 22/04/2022. **Fecha de Publicación:** 05/05/2022.

Resumen

La autofagia constituye un mecanismo altamente especializado de adaptación celular que se encarga de degradar y reciclar organelas disfuncionales, para lo que utiliza estructuras especializadas (autofagosoma, autofagolisosoma), con el fin de mantener la homeostasis metabólica, calidad de las organelas citoplasmáticas y una respuesta regulada al estrés, cuya finalidad es proteger a la célula, limitando el daño y muerte celular. Existen procesos de autofagia selectiva que eliminan organelas específicas como acontece con la mitocondria, recibiendo el nombre de mitofagia, que se encarga del control de calidad mitocondrial, selecciona e ingiere mitocondrias dañadas para luego degradarlas, impidiendo de esta manera la liberación de patrones de daño molecular (DNA mitocondrial), ya sea hacia el citosol o hacia el espacio extracelular, y evitando de esta forma respuestas inmunes exageradas. La autofagia interviene en muchos mecanismos fisiológicos de nuestro organismo, por lo tanto, la desregulación de este proceso está involucrada en la fisiopatología de un buen número de enfermedades que podrían beneficiarse de su modulación. En el presente trabajo de investigación se describen los procesos fisiológicos y fisiopatológicos involucrados con la autofagia y mitofagia; analizaremos el papel que desempeñan en determinadas patologías.

Palabras clave: Muerte Celular Autofágica. Autofagia. Mitofagia.

Abstract

Autophagy constitutes a highly specialized mechanism of cellular adaptation that is responsible for degrading and recycling dysfunctional organelles, for which it uses specialized structures (autophagosome, autophagolysosome) in order to maintain metabolic homeostasis, quality of cytoplasmic organelles and a regulated response to stress whose purpose is to protect the cell, limiting damage and cell death. There are selective autophagy processes that eliminate specific organelles as occurs with the mitochondria, receiving the name of mitophagy that is responsible for mitochondrial quality control, selects and ingests damaged mitochondria and then degrades them, thus preventing the release of molecular damage patterns (mitochondrial DNA) either to the cytosol or to the extracellular space, thus avoiding exaggerated immune responses. Autophagy intervenes in many physiological mechanisms of our body, therefore the dysregulation of this process is involved in the pathophysiology of a good number of diseases that could benefit from its modulation. This chapter describes the physiological and pathophysiological processes involved with autophagy and mitophagy, we will analyze the role they play in certain pathologies.

Key words: Autophagic Cell Death. Autophagy. Mitophagy.

Introducción

El término autofagia se deriva de los vocablos griegos “auto” y “phagein”, cuyo significado es comerse a sí mismo, este es un proceso altamente especializado producto de la evolución característico de las células nucleadas.

Constituye un mecanismo de defensa y adaptación celular ante la agresión (de tipo genético, falta de nutrientes, envejecimiento, toxinas ambientales, entre otros), lo que activa un mecanismo de formación de membranas especializadas que adoptan la forma de vacuolas, llamadas autofagosomas, encargados de secuestrar componentes intracitoplasmáticos disfuncionales o dañados que posteriormente serán degradados o reciclados en los lisosomas [1,2].

La primera descripción de este proceso la realiza Christian de Duve en 1960, identifica a los lisosomas y al autofagosoma. Sin embargo, el profesor Yoshinori Ohsumi en el año 1992 describió de forma detallada los procesos moleculares de la autofagia en levaduras, a lo que denominó canibalismo celular; detalla quince genes responsables de la codificación de las proteínas que intervienen en la caracterización y señalización celular de este proceso [1,3,4].

La caracterización de los elementos de la señalización de la cascada autofágica ha permitido dividirla en seis etapas:

1) Inducción.
2) Formación del fagóforo.
3) Conjugación del fagóforo.
4) Procesamiento de la membrana del fagóforo.
5) Formación del autofagosoma.
6) Formación del autofagolisosoma y degradación del sustrato o carga [5].

Existen tres tipos de autofagia denominadas: macroautofagia, microautofagia y autofagia mediada por chaperona, cuya diferencia radica en la forma como el sustrato ingresa al lisosoma para ser degradado o reciclado, cada una de estas tiene su propia caracterización y utiliza diferentes vías de señalización [2,5–8].

La autofagia puede ser selectiva, al involucrar organelas citoplasmáticas específicas, por ejemplo: si la organela involucrada es la mitocondria se denomina mitofagia, proceso que juega un rol primordial en el mantenimiento de la calidad mitocondrial, así como en la regulación de la respuesta inmunológica [9–11].

Este proceso altamente especializado denominado autofagia juega un papel primordial en gran cantidad de eventos fisiológicos, dando lugar al mantenimiento de una adecuada adaptación metabólica, una equilibrada respuesta al estrés y un óptimo control de la calidad intracelular, de lo que se desprende que una desregulación de este proceso se vincule con un sinnúmero de enfermedades como el cáncer, trastornos neurodegenerativos, enfermedades cardiovasculares, trastornos inmunológicos, sepsis, entre otras [5].

En el presente trabajo de investigación se describen los procesos fisiológicos y fisiopatológicos

involucrados con la autofagia y analizaremos el papel que desempeñan en determinadas patologías del paciente crítico.

Definiciones

Autofagia

Es un proceso altamente especializado producto de la evolución característica de las células nucleadas. Constituye un mecanismo de defensa y adaptación celular ante la agresión (de tipo genético, falta de nutrientes, envejecimiento, toxinas ambientales, entre otros), lo que activa un mecanismo de formación de membranas especializadas que adoptan la forma de vacuolas, llamadas autofagosomas, encargados de secuestrar componentes intracitoplasmáticos disfuncionales o dañados que posteriormente serán degradados o reciclados en los lisosomas [1,2].

Autofagia selectiva

Es aquella que involucra organelas citoplasmáticas específicas, se nombran de acuerdo con el sustrato específico a ser degradado y reciclado:

- Mitofagia: Encargada de la degradación y reciclaje de las mitocondrias disfuncionales, proceso que juega un rol primordial en el mantenimiento de la calidad mitocondrial no solo porque degrada y recicla las mitocondrias disfuncionales, sino porque, además, promueve la génesis mitocondrial; interviene en los fenómenos redox y de producción de energía (cadena respiratoria y radicales libres de oxígeno), así como la regulación de la respuesta inmunológica [5,9–11].

- Lipofagía: Promueve la degradación y eliminación de las gotitas de lípidos [5].

- Ferritinofagia: Permite mantener el equilibrio y homeostasis del hierro [5].

- Xenofagia: Dirigida a la degradación específica de microbios asociada al sistema inmune innato, cuyo objetivo es eliminar patógenos [5].

- Agregofagia: Degradación y reciclaje de agregados de proteínas [5].

- ER-fagia o reticulofagia: Cuando el involucrado es el retículo endoplásmico [5].

Se han descrito algunos de los procesos de autofagia selectiva más comunes, sin embargo, existen otros que probablemente no resulten tan conocidos, se mencionarán algunos de ellos sin extendernos: “glucofagia (glucógeno), lisofagia (lisosomas), nucleofagia (núcleo), pexofagia (peroxisomas), ribofagia (ribosomas)” [5].

Estructuras que participan en la autofagia

Antes de adentrarnos en los mecanismos moleculares de la autofagia, es necesario familiarizarnos con los términos de las estructuras involucradas en este proceso:

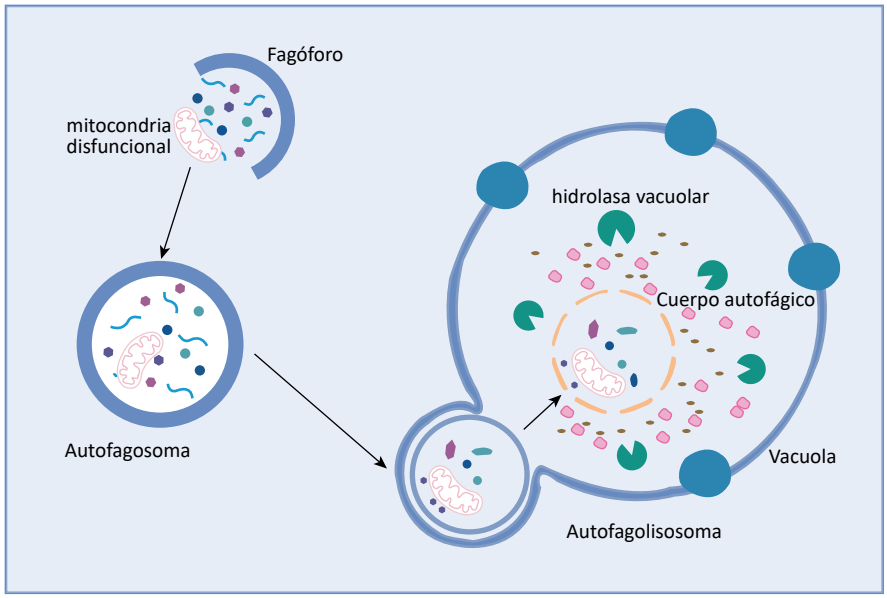
Fagóforo: Es una estructura de doble membrana que participa en el secuestro inicial de la carga o sustrato, constituye el compartimento activo de la autofagia, este se alarga, para luego expandirse y, finalmente, cerrarse formando el autofagosoma [10,12,13].

Autofagosoma: Es la estructura de doble membrana producto del alargamiento, expansión y cierre del fagóforo, en cuyo interior se encuentran los sustratos a ser degradados [5,6,12,14,15].

PAS: Es el punto de ensamblaje localizado en el compartimento perivacuolar, en el que se inicia la nucleación del fagóforo, en el caso de levaduras. Sin embargo, en el mamífero no se ha logrado identificar un equivalente a este punto [7–9,12,16,17].

Cuerpo autofágico: es la estructura formada por la membrana interna del autofagosoma que se libera hacia el lisosoma durante la fusión; esta estructura en los mamíferos no está presente [4,12,18]. (Figura 1).

Figura 1. Estructuras que participan en la autofagia



Fuente: Modificado de Feng Y, He D, Yao Z, Klionsky DJ. The machinery of macroautophagy. Cell Res. 2014;24(1):24–41.

Mecanismos moleculares de la cascada autofágica

Los hallazgos hechos por el profesor Yoshinori Ohsumi permitieron dividir a la autofagia en las siguientes fases (1):

- Fase 1: Inducción dada por la activación del complejo quinasa ULK ½.
- Fase 2: Formación del fagóforo (nucleación).
- Fase 3: Conjugación del fagóforo.
- Fase 4: Elongación y procesamiento de la membrana del fagóforo.
- Fase 5: Formación del autofagosoma y captura del sustrato o carga.
- Fase 6: Formación del autofagolisosoma y procesamiento del sustrato.

La cascada autofágica se inicia por la presencia de factores de estrés (inanición, infección, hipoxia, estrés oxidativo, tóxicos, etc.).

Lo que da lugar a la participación de una serie de proteínas de señalización conocida como el complejo de iniciación, compuesto por el complejo protein quinasa ULK1/2, ATG 13, RB1CC1 (llamado también ATG11 o FIP200) y ATG101; este recibe dos tipos de señales que convergen en el mTORC1 (objetivo mecanicista del complejo 1 de rapamicina).

1) Si las señales son dadas por el estímulo de nutrientes (aminoácidos), insulina, mTORC1 se activa e inhibe al ULK1/2 evitando la formación del fagosoma. Si las señales son dadas por injurias, déficit de energía mTORC1 se inactiva, permitiendo la activación del ULK1/2 a través de la protein quinasa activada por AMP (AMPK) y provocando la traslocación de este al sitio de iniciación del fagosoma.

2) La segunda señal de iniciación puede ocasionarse por cargas o sustratos de organelas citoplasmáticas dañadas como acontece con la mitocondria, estas pueden activar al complejo de iniciación por interacción directa con RB1CC1, ULK1/2 fosforila al complejo fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) clase III constituido por ATG14, Beclin 1, VPS34, VPS15, generando fosfatidilinositol 3-fosfato (PI3P) y produciendo la formación de las membranas precursoras autofagosómicas (membranas de aislamiento o fagóforo), en la que intervienen, además, las vesículas ATG9 [1,5,19].

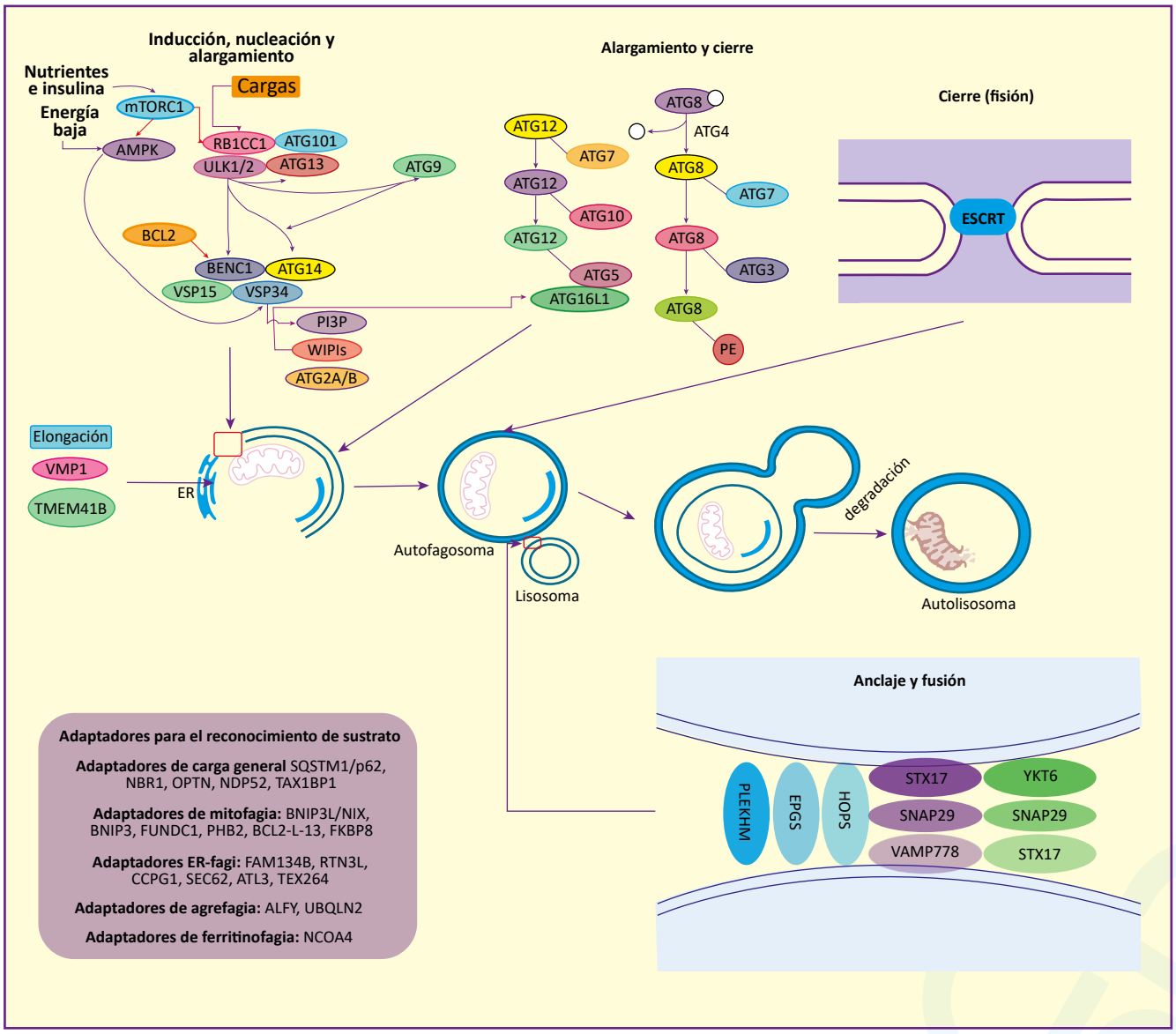
Una vez formado el fagóforo se produce el reclutamiento de proteínas de la familia WIPI que interactúan con PI3P y la proteína de transferencia de lípidos ATG 2A/B, las que asociadas a las proteínas de membrana multicapa VPM1 y TMEM41B provenientes del retículo endoplásmico son

responsables de la elongación del fagóforo. Finalmente, las proteínas WIPI2 reclutan al complejo ATG12-ATG5-ATG16L1, que promueve la conjugación de los componentes de la familia ATG8 (LC3 y GABARAB) y fosfatidiletanolamina (PE) que dan lugar al alargamiento y cierre del fagóforo, transformándose de esta manera en el autofagosoma cuyos bordes se sellan gracias al ESCRT (complejo de clasificación endosomal requerido para el transporte); adquiere, además, proteínas receptoras SNAP (SNARE) como la sintaxina 17 (STX17) y YKT6.

Las que interactúan con SNAP29 y las proteínas SNARE lisosómicas, permitiendo la fusión con los lisosomas. Este paso se regula por el complejo HOPS, EPG5 y PLEKHM1, obteniéndose como producto final el autofagolisosoma, cuya función será degradar y reciclar las cargas o sustratos.

Mención especial merece la familia de proteínas ATG8 que se encuentran en la membrana interna del autofagolisosoma, pues estas reconocen cargas selectivas dando lugar al proceso de autofagia selectiva (mitofagia, ERfagia, lisofagia, etc.) [5,8,20].

Figura 2. *Cascada autofágica (macroautofagia)*



Fuente: Modificado de Mizushima N*, Levine B. Autophagy in Human Diseases. N Engl J Med. 2020;383(16):1564–76).*

Tipos de autofagia

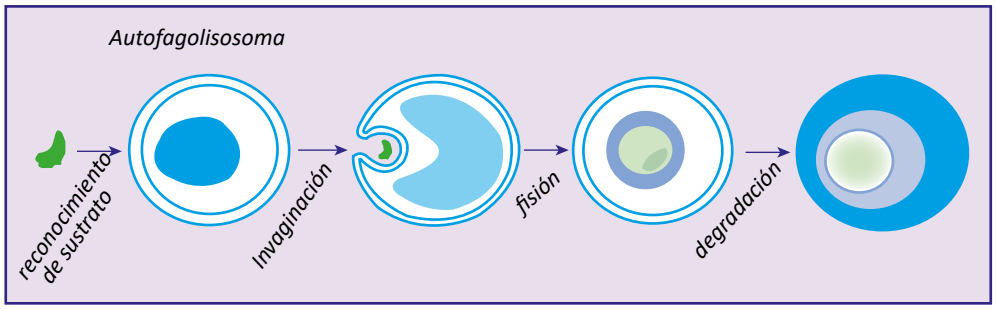
Dependiendo de la forma como se entrega la carga al lisosoma se describen tres tipos de autofagia:

1. Macroautofagia: Es el proceso de autofagia más estudiado, y la descripción de esta corresponde a lo que ya se ha revisado previamente en los mecanismos moleculares de la cascada autofágica, es una forma regulada de autofagia en respuesta a señales ambientales y fisiológicas, que produce la formación de membranas que finalmente derivarán en el autofagosoma, que será el encargado de secuestrar y capturar la carga o sustrato para entregarla al lisosoma para su degradación [2,5,6,19]. (Figura 2)

2. Microautofagia: En esta forma de autofagia se evidencia absorción directa de una porción del citoplasma por invaginación y protrusión de la membrana lisosomal, la que una vez que se ha cerrado completamente da lugar a la degradación de la carga o sustrato por hidrolasas lisosomales [5,19]. (Figura 3)

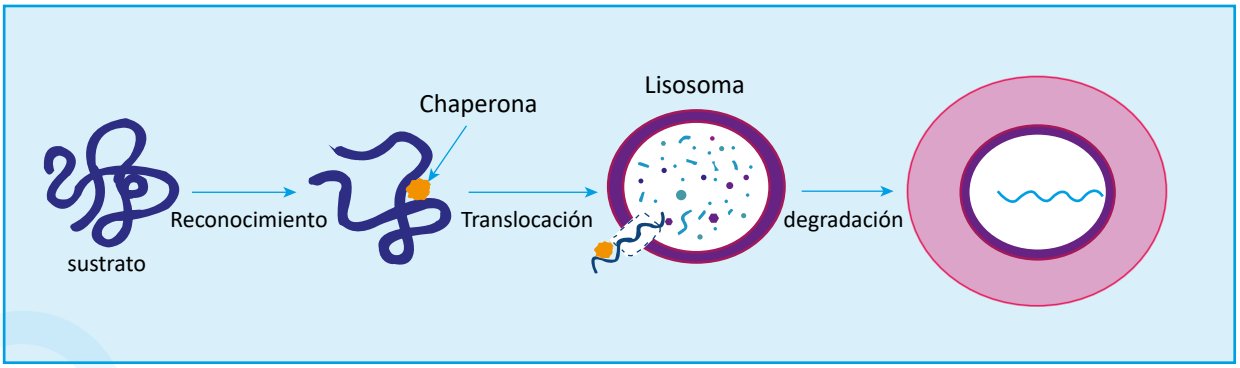
3. Autofagia mediada por chaperonas: Este mecanismo se encuentra mediado por el complejo Hsc70 que actúa como acompañante o chaperona encargada de reconocer a las proteínas que contienen la secuencia KFERQ, las que son transportadas hacia los lisosomas mediante la unión a la proteína de membrana asociada a los lisosomas (LAMP2A), en la que el sustrato o carga es traslocado a través de la membrana e introducido al lisosoma en el que es degradado por hidrolasas lisosomales [2,5,7,19]. (Figura 4)

Figura 3. *Microautofagia*



Fuente: Modificado de Mizushima N*, Levine B. Autophagy in Human Diseases. N Engl J Med. 2020;383(16):1564–76*

Figura 4. *Autofagia mediada por chaperona*



Fuente: Modificado de Mizushima N, Levine B. *Autophagy in Human Diseases. N Engl J Med. 2020;383(16):1564–76.*

Funciones de la autofagia

La autofagia es un proceso altamente especializado, y como tal cumple funciones indispensables para el mantenimiento, equilibrio y homeostasis celular. A continuación, se presenta un resumen de las funciones básicas de la autofagia:

Metabólica

Se considera una de las funciones primordiales de la autofagia, pues permite la adaptación de las células a las demandas metabólicas, en situaciones específicas como la inanición o el ejercicio aeróbico en el que las demandas son incrementadas, esta tiende al alza con el fin de incrementar, mejorar la degradación y síntesis proteica proveyendo de la energía suficiente para el correcto funcionamiento celular. También es indispensable en otros procesos, tales como:

a) La embriogénesis, donde ayuda al procesamiento de las proteínas maternas con el fin de asegurar el adecuado aporte de nutrientes al embrión.

b) No menos importante es el papel que desempeña en la génesis y diferenciación de varios tejidos como son: el adiposo, intestino, eritrocitos, corazón, células linfoides, testículos, ovarios, entre otros [5].

Homeostasis

El mantenimiento de la homeostasis es esencial para la supervivencia celular, en este contexto la autofagia posee un rol protagónico, pues se encarga de la degradación y eliminación de las organelas citoplasmáticas defectuosas o dañadas, es decir, ejerce un control de la calidad de los componentes citoplasmáticos. Sosteniendo procesos de autofagia selectiva (mitofagia, lipofagia, ferritinofagia) [5,20–22].

Además, la autofagia ayuda a mantener niveles adecuados de algunas proteínas que intervienen en la activación de determinadas vías, por ejemplo: el sustrato SQSTM1 (denominado p62), el que debe mantenerse en niveles bajos con el fin de inhibir la activación exagerada de la vía del NRF2 (factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide), que como resultado final puede llevar a fallo hepático y tumurogénesis [5,23].

Inmunidad

La autofagia en la inmunidad ayuda al control de la replicación y eliminación de los patógenos, lo que se denomina xenofagia. Papel que lo ejerce mediante la regulación de la respuesta inmune innata, que da lugar a la señalización y producción de determinadas citoquinas, que en definitiva darán lugar a la activación del inflamasoma. Regula también la respuesta inmune adaptativa tanto en la regulación de los linfocitos B y T, así como en la presentación del antígeno [5,24–26].

Otras

La autofagia mantiene el genoma, reduce el envejecimiento y promueve la longevidad. Además, permite mantener inactivas a las células madre (hematopoyéticas, intestinales, musculares, neurales, etc.) [5,27,28].

Implicaciones clínicas de la autofagia

La autofagia juega un rol primordial en un sinnúmero de eventos fisiológicos que permiten el mantenimiento de una adecuada adaptación metabólica, una equilibrada respuesta al estrés y un óptimo control de la calidad intracelular, por lo tanto, una desregulación de este proceso determina un sinnúmero de enfermedades, tales como: sepsis, cáncer, trastornos neurodegenerativos, enfermedades cardiovasculares, trastornos inmunológicos, entre otras [5]. A continuación, describiremos algunas de estas patologías.

Bloqueo de la mitofagia en sepsis y su respuesta inflamatoria exagerada

La mitofagia es un mecanismo de defensa del organismo asociado al sistema inmune innato, su función es la fagocitosis selectiva de las mitocondrias dañadas o disfuncionales, impidiendo de esta manera la liberación de patrones de daño molecular (DNA mitocondrial) hacia el citosol o fuera de la célula, evitando de esta forma respuestas inmunes exageradas. La disfunción de este mecanismo provoca respuestas inmunes no controladas que determinan disfunción multiorgánica y, en el peor de los casos, la muerte [29–31].

Durante la sepsis las mitocondrias sufren daño por diferentes mecanismos (hipoxia); el aclaramiento de estas mitocondrias dañadas no es efectivo por inhibición de la mitofagia, lo que no permite la fusión

del autofagosoma con el lisosoma, por lo tanto, estas mitocondrias dañadas no son degradadas, liberando DNA mitocondrial ya sea hacia el citosol o hacia el espacio extracelular, lo que activa e induce una cascada de respuestas inflamatorias excesivas por tres vías, tal como se ilustra en la figura 5.

1) Activando al Toll-like-receptor 9 (TLR9).

2) Interactuando con el sistema inmune innato mediado por inflamasoma.

Por estas dos primeras vías, la respuesta va a ser la secreción de IL-1ß e IL-18 y la expresión de genes proinflamatorios.

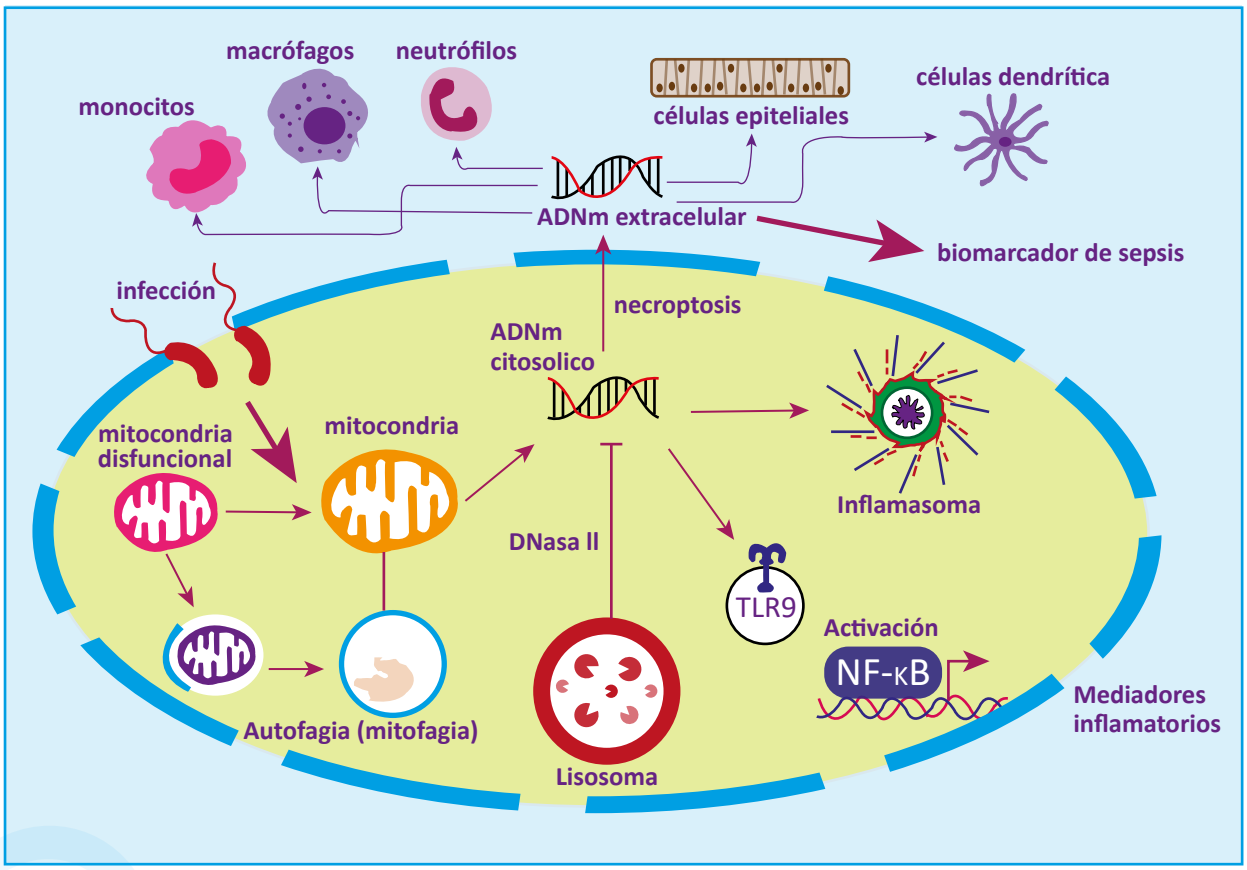
3) El ADN mitocondrial citosólico puede también liberarse en el espacio extracelular por muerte celular programada mediada por necroptosis. Ya en el espacio extracelular, el ADN mitocondrial puede estimular las células inmunes y también las células epiteliales, lo que puede promover la lesión tisular y la inflamación sistémica.

Estudios recientes sugieren que el ADN mitocondrial libre de células puede ser medido y usarse como biomarcador pronóstico de severidad en pacientes sépticos críticos, lo que podría ampliar estrategias de diagnóstico y tratamiento precoz [30].

La paradoja de la autofagia en el cáncer

En el cáncer la función que cumple la autofagia es hasta cierto punto contradictorio y complejo, pues sus funciones pueden considerarse contrapuestas y depender de varios factores como: la etapa evolutiva del cáncer y el estado mutacional de algunas de las proteínas de señalización. Puede poseer actividad antitumoral, recordemos que mantiene estable al genoma, inhibe el estrés oxidativo, suprime la activación de NRF2, inhibe

Figura 5. *Mitofagia en sepsis*



Fuente: Modificado de Harrington JS, Choi AMK, Nakahira K.
Mitochondrial DNA in Sepsis. Curr Opin Crit Care. 2017;23(4):284–90.

las metástasis, mecanismos que se ven favorecidos por la interacción con la inmunidad antitumoral [5,25,32].

Sin embargo, también posee actividad protumorigénica, es así que estaría implicada en la homeostasis metabólica de la célula cancerosa, pues la autofagia sería la encargada de proveerle de la energía y nutrientes necesarios para el crecimiento tumoral.

De tal manera que ejerce un papel protagónico incluso mayor que el que desempeña en las células normales. Además, la autofagia puede estimular la actividad protumorigénica por otras vías como son:

1) Disminución de la proteína supresora de tumores p53.

2) Inhibición de la expresión en la superficie de la célula cancerosa del MHC I (complejo mayor de histocompatibilidad clase I), suprimiendo de esta manera la actividad antitumoral del sistema inmune mediada por linfocitos CD8.

3) Incremento en la producción de metástasis [5,33–36].

De todo lo que acabamos de mencionar, la pregunta sería: ¿La autofagia ayuda o disminuye la producción de tumores? Las respuestas a esta pregunta probablemente serán contradictorias. Sin embargo, para guardar equilibrio en la respuesta se podría decir que la autofagia se considera uno de los muchos factores inmersos en el control de la tumorigénesis.

Desregulación de la mitofagia en las enfermedades neurodegenerativas

En el año 2006, Iongkyeong y Ming Guo identifican los genes PINK 1 y Parkin asociados a la enfermedad de Parkinson. Youle y su grupo en sus estudios demostraron que la vía PINK 1-Parkin es una vía de señalización clave en el control de la mitofagia de las neuronas [37–39].

Estos hallazgos se consideran claves, pues varias de las enfermedades neurodegenerativas, tales como el párkinson, alzhéimer, huntington, tienen como base mutaciones a nivel de los genes PINK 1 y Parkin, por lo tanto, comparten en su fisiopatología la disfunción mitocondrial con desregulación de la mitofagia [37,38].

A nivel de nervios periféricos también se ha observado enfermedades como: Charcot-Marie-Tooth tipo 2, neuropatías axonales heredadas, asociadas a mutaciones en proteínas que actúan en la función mitocondrial. En consecuencia, se desglosa que la mitofagia es indispensable para la homeostasis axonal [37,40].

En definitiva, la calidad mitocondrial, así como un correcto funcionamiento de la mitofagia es indispensable para el mantenimiento de las neuronas.

Disfunción mitrocondrial en ausencia de autofagia, así es como envejecemos

Para explicar el ¿por qué envejecemos? Se ha propuesto la teoría de los radicales libres, en la que la disfunción mitocondrial se considera el inicio de un círculo vicioso en el que se libera una importante cantidad de radicales libres de oxígeno (ROS), que provocan mutaciones en el ADN mitocodrial que agravan aún más la disfunción mitocodrial.

En este contexto resulta lógico deliberar que la mitofagia desempeña un rol extremadamente importante, pues es la encargada de mantener la calidad mitocondrial, de esto se deduce que su falla o inhibición permitirá el incremento de mitocondrias dañadas o disfuncionantes con aumento de la liberación de radicales libres de oxígeno, que en término final son responsables del envejecimiento.

En estudios experimentales con ratones envejecidos se ha observado una desregulación a la baja de la mitofagia en el tejido cerebral, así como reducción en la expectativa de vida. En este contexto, es muy posible que la pérdida de funciones de muchos de los órganos relacionada con el envejecimiento responda a una disminución de la mitofagia [37,41].

Perspectivas futuras

A lo largo de este capítulo se ha descrito el rol y las funciones que cumple la autofagia y resulta lógico pensar que al considerarse un proceso altamente especializado, con participación en diversos de los mecanismos fisiológicos de los que depende el mantenimiento de la homeostasis, ya sea metabólica, control de calidad de las organelas citoplasmáticas, adecuada respuesta al estrés; su desregulación estaría involucrada en la fisiopatología de un buen número

de enfermedades (sepsis, cáncer, neurodegenerativas, envejecimiento, entre otras).

Las perspectivas que surgen resultan fascinantes y numerosas. En el caso del cáncer, por ejemplo, los estudios apuntan que la regulación a la baja, es decir, un decremento de la autofagia, podría ser beneficiosa. Y en el caso de la sepsis, los trastornos neurodegenerativos, el envejecimiento, probablemente se beneficien del estímulo o modulación de la autofagia.

El avance de la genética y el desarrollo de la tecnología para el monitoreo de los procesos celulares y específicamente la autofagia en un futuro muy cercano proporcionarán primicias en el tratamiento de enfermedades en las que hasta el momento no se ha evidenciado un tratamiento eficaz [5].

Conclusión

La autofagia se considera un proceso que posee un rol primordial para el mantenimiento de la vida. El mayor conocimiento de las funciones de la autofagia en la salud humana nos permitirá utilizarla como blanco en las estrategias tanto de diagnóstico como terapéutica en un diverso número de enfermedades hasta hoy no tratadas de forma eficaz. En efecto, debemos profundizar en los aspectos fisiológicos y fisiopatológicos de este proceso y sus implicaciones en la salud humana.

Agradecimientos

A nuestros pacientes que son nuestra motivación en la búsqueda de la perfección científica.

Revisión por pares

El manuscrito fue revisado por pares ciegos y fue aprobado oportunamente por el Equipo Editorial de la revista INSPILIP.

Disponibilidad de datos y materiales

Los datos se sustentan este manuscrito están disponibles bajo requisición al autor correspondiente.

Fuente de financiamiento

La presente revisión bibliográfica fue completamente financiada por los autores.

Conflictos de intereses

Los autores no reportan conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

1. Ramírez-Sagredo A, Alemán L, Villa M, Chávez MN, García L, Lavandero S. Autofagia en el sistema cardiovascular: pasado, presente y futuro. Rev Chil Cardiol [Internet]. 2016;35:1–14. Available from: https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchcardiol/v35n3/art04.pdf

2. Zhang J. Autophagy and mitophagy in cellular damage control. Redox Biol [Internet]. 2013;1(1):19–23. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.redox.2012.11.008

3. Deter RL, De Duve C. Influence of glucagon, an inducer of cellular autophagy, on some physical properties of rat liver lysosomes. J Cell Biol. 1967;33(2):437–49.

4. Mizushima N, Yoshimori T, Ohsumi Y. The role of atg proteins in autophagosome formation. Annu Rev Cell Dev Biol. 2011;27:107–32.

5. Mizushima N, Levine B. Autophagy in human diseases. N Engl J Med. 2020;383(16):1564–76.

6. Schuck S. Microautophagy – distinct molecular mechanisms handle cargoes of many sizes. J Cell Sci. 2020;133(17).

7. Kaushik S, Cuervo AM. The coming of age of chaperone-mediated autophagy. Nat Rev Mol Cell Biol [Internet]. 2018;19(6):365–81. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41580-018-0001-6

8. Fujiwara Y, Wada K, Kabuta T. Lysosomal degradation of intracellular nucleic acids-multiple autophagic pathways. J Biochem. 2017;161(2):145–54.

9. Karagiannidis I, Kataki A, Glustianou G, Memos N, Papalois A, Alexakis N, et al. Extended cytoprotective effect of autophagy in the late stages of sepsis and fluctuations in signal transduction pathways in a rat experimental model of kidney injury. Shock. 2016;45(2):139–47.

10. Giegerich AK, Kuchler L, Sha LK, Knape T, Heide H, Wittig I, et al. Autophagy-dependent PELI3 degradation inhibits proinflammatory IL1B expression. Autophagy. 2014;10(11):1937–52.

11. Klionsky DJ, Abdelmohsen K, Abe A, Abedin MJ, Abeliovich H, Arozena AA, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). Autophagy. 2016;12(1):1–222.

12. Feng Y, He D, Yao Z, Klionsky DJ. The machinery of macroautophagy. Cell Res. 2014;24(1):24–41.

13. Seglen PO, Gordon PB, Holen I. Non-selective autophagy. Semin Cell Biol [Internet]. 1990 [cited 2021 Oct 11];1(6):441–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2103895/

14. Fimia GM, Stoykova A, Romagnoli A, Giunta L, Di Bartolomeo S, Nardacci R, et al. Ambra1 regulates autophagy and development of the nervous system. Nature. 2007;447(7148):1121–5.

15. Dunn WA. Studies on the mechanisms of autophagy: Formation of the autophagic vacuole. J Cell Biol. 1990;110(6):1923–33.

16. He C, Klionsky DJ. Atg9 trafficking in autophagy-related pathways. Autophagy. 2007;3(3):271–4.

17. Kim J, Huang WP, Stromhaug PE, Klionsky DJ. Convergence of multiple autophagy and cytoplasm to vacuole targeting components to a perivacuolar membrane compartment prior to de Novo vesicle formation. J Biol Chem. 2002;277(1):763–73.

18. Baba M, Ohsumi Y, Osumi M. Analysis of the membrane structures involved in autophagy in yeast by freeze-replica method. Cell Struct Funct. 1995;20(6):465–71.

19. Salazar-Ramírez K, Molinares-Rodríguez J, Bolívar-González S. Molecular mechanisms of autophagy and its role in cancer development. Rev Fac Med. 2016;64(3):529–35.

20. Gatica D, Lahiri V, Klionsky DJ. Cargo recognition and degradation by selective autophagy. Nat Cell Biol [Internet]. 2018;20(3):233–42. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41556-018-0037-z

21. Pohl C, Dikic I. Cellular quality control by the ubiquitin-proteasome system and autophagy. Science (80-). 2019;366(6467):818–22.

22. Wang Z, Zhang H. Phase separation, transition, and autophagic degradation of proteins in development and pathogenesis. Trends Cell Biol [Internet]. 2019;29(5):417–27. Available from: https://doi.org/10.1016/j.tcb.2019.01.008

23. Ueno T, Komatsu M. Autophagy in the liver: Functions in health and disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2017;14(3):170–84. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2016.185

24. Levine B, Mizushima N, Virgin HW. Autophagy in immunity and inflammation. Nature. 2011;469(7330):323–35.

25. Levine B, Kroemer G. Biological functions of autophagy genes: A disease perspective. Cell [Internet]. 2019;176(1–2):11–42. Available from: https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.09.048

26. Deretic V, Levine B. Autophagy balances inflammation in innate immunity. Autophagy. 2018;14(2):243–51.

27. Hansen M, Rubinsztein DC, Walker DW. Autophagy as a promoter of longevity: insights from model organisms. Nat Rev Mol Cell Biol [Internet]. 2018;19(9):579–93. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41580-018-0033-y

28. Boya P, Codogno P, Rodriguez-Muela N. Autophagy in stem cells: repair, remodelling and metabolic reprogramming. Development. 2018;145(4):1–14.

29. Yin X, Xin H, Mao S, Wu G, Guo L. The role of autophagy in sepsis: Protection and injury to organs. Front Physiol. 2019;10(August).

30. Harrington JS, Choi AMK, Nakahira K. Mitochondrial DNA in Sepsis. Curr Opin Crit Care. 2017;23(4):284–90.

31. Zhang H, Feng YW, Yao YM. Potential therapy strategy: Targeting mitochondrial dysfunction in sepsis. Mil Med Res. 2018;5(1):1–11.

32. Peña-Sanoja MJ, De Sanctis JB. Autofagia y respuesta inmunitaria. Redalyc. 2013;54:325–37.

33. White E. The role for autophagy in cancer. J Clin Invest. 2015;125(1):42–6.

34. Towers CG, Wodetzki D, Thorburn A. Autophagy and cancer: Modulation of cell death pathways and cancer cell adaptations. J Cell Biol. 2020;219(1):1–15.

35. Yamamoto K, Venida A, Yano J, Biancur DE, Gupta S, Sohn ASW, et al. Autophagy promotes immune evasion of pancreatic cancer by degrading MHC-I. 2020;581(7806):100–5.

36. Katheder NS, Khezri R, O'Farrell F, Schultz SW, Jain A, Schink MKO, et al. Microenvironmental autophagy promotes tumour growth. Nature. 2017;541(7637):417–20.

37. Um JH, Yun J. Emerging role of mitophagy in human diseases and physiology. BMB Rep. 2017;50(6):299–307.

38. Clark IE, Dodson MW, Jiang C, Cao JH, Huh JR, Seol JH, et al. Drosophila pink1 is required for mitochondrial function and interacts genetically with parkin. Nature. 2006;441(7097):1162–6.

39. Park J, Lee SB, Lee S, Kim Y, Song S, Kim S, et al. Mitochondrial dysfunction in Drosophila PINK1 mutants is complemented by parkin. Nature. 2006;441(7097):1157–61.

40. Rizzo F, Ronchi D, Salani S, Nizzardo M, Fortunato F, Bordoni A, et al. Selective mitochondrial depletion, apoptosis resistance and increased mitophagy in human charcot-marie-tooth 2A motor meurons. Oxford journals. 2016;1–38.

41. Palikaras K, Lionaki E, Tavernarakis N. Coordination of mitophagy and mitochondrial biogenesis during ageing in C. elegans. Nature. 2015;521(7553):525–8.