



*Autofagia y Neurodegeneración: Mecanismos moleculares, Patologías y
Perspectivas Terapéuticas*

*Autophagy and Neurodegeneration: Molecular Mechanisms, Pathologies and
Therapeutic Perspectives*

*Autofagia e Neurodegeneração: Mecanismos Moleculares, Patologias e
Perspectivas Terapêuticas*

Gabriela Salomé Morales-Ramos ^I
gabriela.morales.pro@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0005-4608-2202>

Correspondencia: gabriela.morales.pro@gmail.com

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 05 de enero de 2025 * **Aceptado:** 16 de febrero de 2025 * **Publicado:** 08 de marzo de 2025

I. Máster en Aproximaciones Moleculares en Ciencias de la Salud, Profesional Independiente, Ambato, Ecuador.

Resumen

La autofagia es un proceso celular esencial para mantener la homeostasis mediante la degradación y el reciclaje de organelos dañados y proteínas agregadas. Su disfunción se ha asociado con la patogénesis de diversas enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer, Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica y Huntington. Este artículo revisa los mecanismos moleculares por los cuales la autofagia contribuye a estas patologías, destacando la agregación proteica, la disfunción mitofágica y las alteraciones lisosomales. Además, se analizan estrategias terapéuticas emergentes, incluyendo inhibidores de mTORC1, rutas independientes de la autofagia y tecnologías de reparación lisosomal. Aunque los avances son prometedores, aún persisten retos para desarrollar terapias específicas y personalizadas, lo que resalta la necesidad de investigaciones adicionales en moduladores precisos de la autofagia.

Palabras clave: Autofagia; Enfermedades neurodegenerativas; Neurodegeneración; Terapias emergentes.

Abstract

Autophagy is an essential cellular process to maintain homeostasis by degrading and recycling damaged organelles and aggregated proteins. Its dysfunction has been associated with the pathogenesis of various neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's, Parkinson's, amyotrophic lateral sclerosis, and Huntington's. This article reviews the molecular mechanisms by which autophagy contributes to these pathologies, highlighting protein aggregation, mitophagic dysfunction, and lysosomal alterations. In addition, emerging therapeutic strategies are discussed, including mTORC1 inhibitors, autophagy-independent pathways, and lysosomal repair technologies. Although progress is promising, challenges remain to develop specific and personalized therapies, highlighting the need for further research into precise modulators of autophagy.

Keywords: Autophagy; Neurodegenerative diseases; Neurodegeneration; Emerging therapies.

Resumo

A autofagia é um processo celular essencial para manter a homeostasia através da degradação e reciclagem de organelos danificados e proteínas agregadas. A sua disfunção tem sido associada à

patogénesis de varias enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer, Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica y Huntington. Este artículo analiza los mecanismos moleculares por los que la autofagia contribuye a estas patologías, destacando la agregación proteica, la disfunción mitocondrial y los cambios lisosómicos. Además, se discuten estrategias terapéuticas emergentes, incluyendo inhibidores de mTORC1, vías independientes de autofagia y tecnologías de reparación lisosomal. Aunque el progreso es prometedor, aún existen desafíos en el desarrollo de terapias dirigidas y personalizadas, destacando la necesidad de más investigación sobre moduladores precisos de la autofagia.

Palabras-clave: Autofagia; Enfermedades neurodegenerativas; Neurodegeneración; Terapias emergentes.

Introducción

La autofagia es un proceso fisiológico clave mediante el cual las células degradan y reciclan proteínas y orgánulos a través de los lisosomas. Este mecanismo permite mantener la homeostasis celular al eliminar componentes dañados o envejecidos que no pueden ser procesados por el sistema ubiquitina-proteasoma. Mientras que proteínas de vida corta son degradadas mayormente por el sistema ubiquitina-proteasoma, las proteínas de larga vida y los orgánulos dañados se eliminan mediante la vía autofagia-lisosoma. Este equilibrio es esencial para el metabolismo energético y material de la célula (Dou et al, 2022).

El término "autofagia" fue introducido en 1963 por Christian de Duve, quien descubrió los lisosomas en la década de 1950 gracias al desarrollo de la microscopía electrónica. De Duve observó cómo las células transportaban vesículas que contenían proteínas hacia los lisosomas, donde eran descompuestas. Estas vesículas fueron denominadas autofagosomas, y el proceso que las dirige hacia su degradación, "autofagia" (Ichimiya et al., 2020).

Existen tres tipos principales de autofagia: macroautofagia, microautofagia y autofagia mediada por chaperonas (CMA, por sus siglas en inglés), todas ellas dirigidas a la degradación de componentes citosólicos mediante los lisosomas (Glick et al., 2010; Dou et al., 2022).

La macroautofagia es el principal mecanismo de autofagia y cumple una función esencial en el mantenimiento de la homeostasis celular. Este proceso se caracteriza por la formación de vesículas de doble membrana denominadas autofagosomas, que encapsulan componentes citoplasmáticos, como proteínas de vida larga y orgánulos dañados. Posteriormente, el autofagosoma se fusiona con

un lisosoma, formando el autolisosoma, donde los componentes son degradados y reciclados. La macroautofagia permite la renovación de macromoléculas y el reciclaje de nutrientes esenciales, especialmente en condiciones de estrés celular o privación de nutrientes. Este proceso no solo asegura el equilibrio energético de la célula, sino que también elimina componentes dañinos o disfuncionales que podrían comprometer la viabilidad celular. Además, puede actuar de manera selectiva o no selectiva, dependiendo del cargo específico que deba degradarse (Glick et al., 2010; Dou et al., 2022; Ichimiya et al., 2020).

Por otro lado, la CMA es un mecanismo selectivo de degradación celular que se enfoca exclusivamente en proteínas específicas. En este proceso, las proteínas diana son reconocidas por chaperonas, como Hsc70, que las dirigen hacia el receptor LAMP-2A ubicado en la membrana lisosomal. Una vez allí, las proteínas se despliegan y son translocadas al interior del lisosoma para su degradación. Además de generar aminoácidos libres tras la degradación proteica, la CMA desempeña un papel crucial en el metabolismo celular al regular los niveles de glucosa y lípidos. Su alteración puede tener un impacto significativo en el metabolismo energético del organismo. Este mecanismo se activa en respuesta a diferentes estímulos nutricionales y de estrés, lo que resalta su importancia en la adaptación metabólica y el mantenimiento del homeostasis celular (Glick et al., 2010, Dou et al., 2022; Ichimiya et al., 2020).

Finalmente, la microautofagia es un proceso no selectivo de degradación lisosomal que implica la invaginación directa de la membrana del lisosoma para captar y degradar pequeñas moléculas y componentes citosólicos. Este mecanismo permite el ingreso del material citoplasmático al lumen lisosomal a través de la formación de vesículas internas, facilitando tanto la eliminación de desechos celulares como la conservación del homeostasis. A diferencia de la macroautofagia, que utiliza autofagosomas, la microautofagia se caracteriza por su simplicidad estructural y su capacidad para adaptarse rápidamente a las necesidades metabólicas de la célula (Glick et al., 2010; Dou et al., 2022; Ichimiya et al., 2020).

Estos mecanismos trabajan en conjunto para degradar sustancias intracelulares y proporcionar productos de degradación útiles para la célula, lo que subraya su importancia en la regulación metabólica y la respuesta celular a estímulos externos (Ichimiya et al., 2020).

Descripción de la vía de la autofagia

La autofagia es un proceso celular altamente regulado que se activa frente a diversas condiciones de estrés, como la falta de aminoácidos, la disminución de los niveles de insulina, la baja de ATP y la hipoxia (Ichimiya et al., 2020).

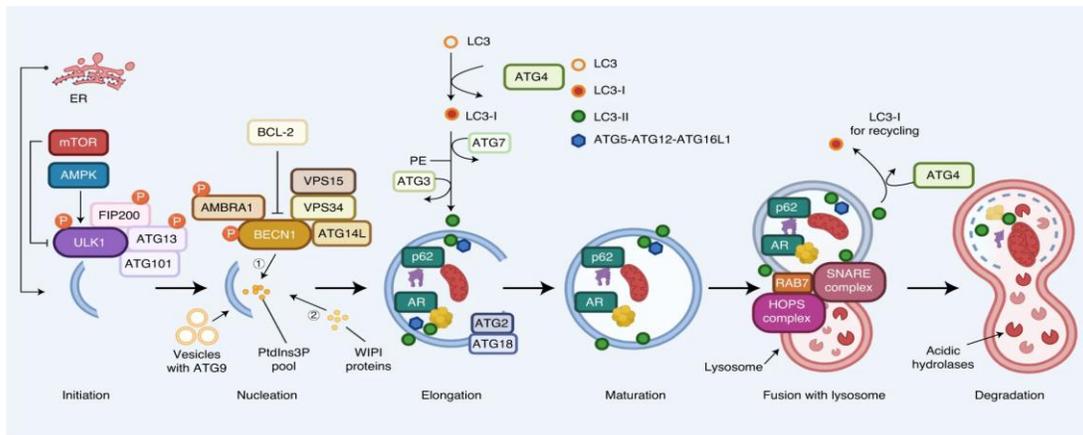
La iniciación de la autofagia depende del complejo ULK1 (unc-51 like autophagy activating kinase 1), cuya actividad es modulada por dos señales principales: la AMPK (proteína quinasa activada por AMP), que actúa como activador a través de fosforilación, y la mTOR (diana de rapamicina en mamíferos), que ejerce un efecto inhibitorio. Este complejo ULK1 incluye proteínas clave como FIP200, ATG13 y ATG101, las cuales activan el complejo clase III de fosfatidilinositol 3-quinasa (PIK3C3). Este último está formado por componentes esenciales como Beclin-1 (BECN1, inhibido por BCL-2), AMBRA1, ATG14L, VPS15 y VPS34 (Ichimiya et al., 2020; Aman et al., 2021).

El complejo PIK3C3 genera fosfatidilinositol 3-fosfato (PtdIns3P), una molécula señalizadora que recluta proteínas WIPI y recupera vesículas positivas para ATG9 desde membranas existentes. También facilita la formación del complejo E3 ATG5–ATG12–ATG16L1, esencial para la elongación de la membrana del autofagosoma (Aman et al., al 2021; Park et al., 2020).

El siguiente paso involucra la proteína LC3 (Microtubule Associated Protein 1 Light Chain 3), inicialmente procesada por la proteasa ATG4 para generar LC3-I, una forma citosólica. Luego, mediante las actividades de los componentes E1 (ATG7), E2 (ATG3) y E3, LC3-I se conjuga con fosfatidiletanolamina (PE), formando LC3-II. Esta forma lipidada de LC3-II se asocia con receptores de autofagia (como p62, NBR1, NDP52 y OPTN) que reconocen el cargo destinado a la degradación (Ichimiya et al., 2020; Aman et al., 2021; Park et al., 2020).

La fusión del autofagosoma con el lisosoma, un paso crucial para completar la degradación, es mediada por proteínas RAB, proteínas SNARE y el complejo HOPS. Una vez fusionados, las hidrolasas lisosomales degradan el contenido del autofagosoma, permitiendo que los productos resultantes, como aminoácidos y lípidos, sean reciclados por la célula. Adicionalmente, LC3-II unida a la membrana externa del autofagosoma es nuevamente procesada por ATG4 para reutilizarse en futuros ciclos de autofagia (Ver Figura 1) (Ichimiya et al., 2020; Aman et al., 2021; Park et al., 2020; Nah et al., 2015).

Esta vía molecular destaca la complejidad y precisión con la que la célula regula la autofagia para mantener su homeostasis frente a diversas condiciones fisiológicas y de estrés.

Figura 1: Vía de la autofagia

Nota. Tomado de Core machinery of autophagy [Figura], de Aman et al., 2021. Autophagy in healthy aging and disease. *Nat Aging*, 1(8), 634-650. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34901876/>

Autofagia en el cerebro y su importancia en el mantenimiento de la homeostasis celular

La autofagia es un proceso clave de degradación lisosomal que garantiza el mantenimiento de la homeostasis celular al eliminar proteínas mal plegadas, organelos dañados y materiales tóxicos, además de proporcionar nutrientes esenciales. Su correcto funcionamiento es crucial en el cerebro, donde su disfunción se ha relacionado con enfermedades neurodegenerativas, metabólicas y otros trastornos, subrayando su papel esencial en la supervivencia celular y la prevención de patologías (Park et al., 2020).

Los genes relacionados con la autofagia (ATGs) son responsables de regular este proceso en sus distintas fases. A través de la expresión de diversas moléculas ATG, se forman complejos proteicos que controlan aspectos clave de la autofagia, como la inducción, la formación y expansión de autófagosomas, el reconocimiento y la endocitosis de los sustratos, y la eliminación de los autófagosomas, lo que asegura el correcto funcionamiento y la eficiencia de este proceso celular (Dou et al., 2022).

En las neuronas, la autofagia va más allá de su función básica de mantenimiento celular. Este proceso regula tareas específicas del sistema nervioso, como la orientación axonal, la transmisión sináptica, el desarrollo neuronal y la conectividad adecuada entre neuronas. Dado que las neuronas son células postmitóticas con una vida útil extensa y no se dividen, el reciclaje de desechos tóxicos a través de la autofagia es indispensable. La acumulación de desechos celulares representa un gran desafío, ya que puede llevar a alteraciones funcionales y contribuir a enfermedades

neurodegenerativas como el Alzheimer, el Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica (Eshraghi et al., 2021, Bourdenx & Dehay, 2017; Park et al., 2020).

En el cerebro, además de las neuronas, las células gliales (como los astrocitos) también desempeñan un papel importante en la regulación de la autofagia. Aunque estas células fueron subestimadas durante años, investigaciones recientes muestran que su sistema ubiquitina-proteasoma es más activo que el de las neuronas, lo que sugiere diferencias funcionales significativas entre ambos tipos celulares. En respuesta a estímulos específicos, como la inhibición de la proteasoma, las células gliales activan la autofagia para proteger el entorno neuronal (Bourdenx & Dehay, 2017).

La autofagia en las neuronas también está vinculada al transporte axonal y la localización espacial de los autofagosomas. Mientras que la formación de estas vesículas ocurre tanto en el cuerpo celular como en las terminaciones axonales, su degradación efectiva mediante fusión con los lisosomas se realiza principalmente en el soma, debido a la localización predominante de los lisosomas. Este proceso resalta la importancia del transporte axonal para la homeostasis neuronal, especialmente en situaciones de daño axonal o estrés celular (Bourdenx & Dehay, 2017).

En las terminaciones sinápticas, se han identificado roles específicos de la autofagia (Bourdenx & Dehay, 2017). Modelos de ratones con genes de autofagia eliminados, como *Atg*, han demostrado la importancia de este proceso en la supervivencia neuronal. Por ejemplo, la eliminación de genes *Atg* en ratones conduce a la letalidad embrionaria o neonatal, lo que subraya la importancia crucial de la autofagia (Park et al., 2020). La eliminación de *FIP200* reduce la formación de autofagosomas y causa degeneración cerebelosa con pérdida neuronal progresiva, mientras que la supresión de *p62* incrementa la formación de ovillos neurofibrilares y alteraciones conductuales (Park et al., 2020). La eliminación específica de *Atg7* en neuronas dopaminérgicas provoca disfunciones en la liberación de dopamina antes de la degeneración neuronal, sugiriendo un rol clave de la autofagia en la liberación de vesículas sinápticas (Bourdenx & Dehay, 2017).

Además, se han desarrollado modelos de eliminación dirigida a genes de autofagia en distintos tipos neuronales. Por ejemplo, la eliminación de *Atg5* y *Atg7* en neuronas de Purkinje del cerebelo provoca degeneración autónoma de dichas neuronas, caracterizada inicialmente por hinchazones axonales, seguidas de distrofia y degeneración progresiva, lo que resalta la importancia de la autofagia para la homeostasis axonal y como marcador temprano de disfunción neuronal (Menziez et al., 2017). Por otro lado, investigaciones recientes revelaron que la activación de la autofagia ocurre tras la despolarización o estimulación de receptores NMDA (N-metil-D-aspartato)

asociándose con una mayor degradación de receptores AMPA, lo que sugiere un vínculo con la plasticidad sináptica, aunque este mecanismo aún no está completamente esclarecido (Bourdenx & Dehay, 2017).

Históricamente, los estudios sobre autofagia se han centrado en su activación por privación de nutrientes, que inhibe el complejo mTORC1. Sin embargo, a diferencia de órganos periféricos como el hígado, donde esta privación induce una fuerte respuesta autofágica, el cerebro parece depender de vías de señalización específicas, subrayando su particularidad (Bourdenx & Dehay, 2017). En conjunto, estos hallazgos evidencian que la autofagia es indispensable para la homeostasis cerebral, la eliminación de agregados proteicos y la prevención de desórdenes neuronales (Park et al., 2020).

Disfunción de la Autofagia en enfermedades neurodegenerativas

La autofagia desempeña un papel esencial en el desarrollo de las células nerviosas y en la función de las sinapsis. Sin embargo, niveles anormales de autofagia pueden provocar daños en el sistema nervioso, como acumulación de autofagosomas, atrofia neuronal, disminución de mitocondrias y atrofia de axones y dendritas. La neurodegeneración, caracterizada por la pérdida crónica y progresiva de neuronas en el cerebro y la médula espinal, está asociada con enfermedades como el Parkinson, Alzheimer, Huntington y la esclerosis lateral amiotrófica. En estas patologías, se observa la acumulación de proteínas anormales en el cerebro de los pacientes (Dou et al., 2022).

Esta acumulación de proteínas anómalas, común en estas enfermedades, las agrupa bajo el término "proteínopatías". Estos agregados proteicos pueden localizarse intracelularmente en neuronas (como los cuerpos de Lewy en el Parkinson o los ovillos neurofibrilares en el Alzheimer), en células oligodendrogiales (como las inclusiones citoplásmicas en la atrofia multisistémica) o extracelularmente (como las placas seniles en el Alzheimer). La presencia de estos agregados no degradados ha llevado a postular que las enfermedades neurodegenerativas implican un mal funcionamiento de los sistemas de degradación proteica (Bourdenx & Dehay, 2017).

En condiciones normales, la autofagia mantiene un equilibrio dinámico entre la síntesis y degradación de autofagosomas. No obstante, en enfermedades neurodegenerativas, este equilibrio puede romperse debido a anomalías en procesos intermedios como el transporte, la fusión o la eficiencia de degradación de autofagosomas. Además, los estímulos externos continuos pueden aumentar la demanda de autofagia, lo que genera una presión intracelular y conduce a un estrés

autofágico. Este estrés puede desencadenar una autofagia anómala que agrava la disfunción celular (Dou et al., 2022).

Cuando la autofagia falla, se acumulan proteínas anormales y organelos dañados en las células, lo que perturba la homeostasis intracelular y el metabolismo de sustancias y energía, agravando los desequilibrios celulares asociados con estas patologías (Dou et al., 2022).

Autofagia en la enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo y debilitante caracterizado por la pérdida significativa de neuronas en el cerebro, lo que provoca deterioro cognitivo y funcional. Aunque los mecanismos exactos de su patogénesis siguen siendo inciertos, se han identificado múltiples alteraciones patológicas en el cerebro de los pacientes con EA. Entre estas, la disfunción de la autofagia y la mitofagia, procesos esenciales para el mantenimiento celular, que juegan un papel crucial en su desarrollo y progresión (Eshraghi et al., 2021). Una característica distintiva de la enfermedad es la agregación de péptidos β -amiloides ($A\beta$) y tau fosforilada. Estas proteínas tóxicas junto con la disfunción de la autofagia/mitofagia y la neuroinflamación, están profundamente interrelacionados. Estas alteraciones desencadenan ciclos viciosos que contribuyen al daño neuronal y a la progresión de la enfermedad en la mayoría de los casos de la EA (Eshraghi et al., 2021). En este contexto, la autofagia emerge como un proceso crucial para la regulación y eliminación de $A\beta$ y tau, aunque también puede contribuir a la formación de estas proteínas bajo condiciones patológicas.

Las mutaciones en el gen presenilina 1 (PS1), uno de los principales factores causales de la EA familiar de inicio temprano, juegan un papel clave en la disfunción de la autofagia. Estas mutaciones afectan directamente la maduración de la subunidad V0a1 de la ATPasa lisosomal, un componente esencial para mantener la acidificación lisosomal. Como resultado, el pH lisosomal aumenta, lo que deteriora la capacidad de degradar autofagosomas y conduce al bloqueo del flujo autofágico (Menzies et al., 2017; Eshraghi et al., 2021). Este desbalance contribuye a la acumulación de organelos y proteínas disfuncionales dentro de las células, exacerbando el daño neuronal. Además, PS1 también participa en el procesamiento de la proteína precursora amiloide (APP), y las mutaciones en este gen promueven la producción anómala de $A\beta$, contribuyendo a la formación de placas características de la enfermedad (Menzies et al., 2017; Kim et al., 2017).

La interacción entre autofagia y $A\beta$ es bidireccional y compleja. Por un lado, se ha demostrado que la estimulación de la autofagia puede reducir los niveles de $A\beta$ en modelos experimentales,

destacando su potencial efecto protector (Eshraghi et al., 2021). Por otro lado, los autofagosomas contienen tanto APP como PS1, lo que facilita la producción de A β en condiciones patológicas. Asimismo, la disfunción autofágica puede interrumpir la degradación de A β , favoreciendo su secreción extracelular y la formación de placas amiloides, lo que intensifica el daño neuronal (Menzies et al., 2017; Zhang et al., 2021).

Un factor adicional relevante es la disminución de Beclin 1, un regulador fundamental de la autofagia, en las regiones cerebrales afectadas por la EA en etapas tempranas. Beclin 1 desempeña un papel clave en la formación y maduración de los autofagosomas, promoviendo la eliminación de proteínas dañinas y otros desechos celulares. Sin embargo, su reducción se asocia con la activación de caspasa-3, una enzima involucrada en la apoptosis que degrada Beclin 1. Esta pérdida agrava la disfunción autofágica y favorece la acumulación de A β y otras proteínas tóxicas (Menzies et al., 2017; Zhang et al., 2021). También se ha observado que la disminución de fosfatidilinositol-3-fosfato (PI3P), mediada por el complejo VPS34, afecta negativamente la formación de autofagosomas y el flujo autofágico, contribuyendo al deterioro neuronal (Zhang et al., 2021).

La mitofagia, un mecanismo especializado para la eliminación de mitocondrias dañadas, también se encuentra alterada en la EA. Las mitocondrias son esenciales para el metabolismo energético, la homeostasis del calcio y la plasticidad sináptica, pero su actividad genera especies reactivas de oxígeno (ROS), que pueden dañar las neuronas si no se eliminan adecuadamente. En la EA, la acumulación de A β aumenta la producción de ROS, lo que agrava el daño mitocondrial. Además, la reducción de proteínas clave como PINK1 y parkin, necesarias para la mitofagia, se ha documentado en pacientes con EA. Esta disminución incrementa la acumulación de mitocondrias disfuncionales, lo que amplifica la neurodegeneración al promover la hiperfosforilación de tau y la disfunción sináptica (Reddy & Oliver, 2019).

Otro aspecto crítico es la limitada eficiencia de la mitofagia en las neuronas. Dado que los lisosomas se concentran principalmente en el soma neuronal y no en las dendritas o axones, la eliminación de mitocondrias dañadas es menos efectiva en estas regiones periféricas. Este fenómeno contribuye al acúmulo de mitocondrias defectuosas, intensificando el estrés oxidativo y exacerbando la disfunción neuronal (Reddy & Oliver, 2019).

Autofagia en Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo crónico y progresivo que afecta principalmente al sistema motor. Sus síntomas cardinales incluyen temblores, rigidez,

bradicinesia e inestabilidad postural. Patológicamente, se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra y la formación de cuerpos de Lewy, inclusiones intracitoplasmáticas compuestas por agregados de α -sinucleína y ubiquitina. Si bien la mayoría de los casos son esporádicos, un 5% presenta origen genético debido a mutaciones en genes como *SNCA*, *Parkin* (*PARK2*), *GBA*, *PINK1*, *DJ-1* y *LRRK2* (Nah et al., 2015).

La autofagia desempeña un rol fundamental en la homeostasis celular, especialmente en tejidos con alta demanda energética como el cerebro. En la EP, este proceso se encuentra alterado, favoreciendo el daño neuronal. La eliminación de proteínas y orgánulos defectuosos, como mitocondrias disfuncionales, depende de vías autofágicas específicas como la mitofagia, regulada por genes clave como *PINK1* y *Parkin*. Normalmente, *PINK1* se acumula en la membrana externa de las mitocondrias dañadas y recluta a *Parkin*, una ubiquitina ligasa, para marcar estas mitocondrias para su degradación. Este proceso protege contra la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y mantiene la función celular. Sin embargo, mutaciones en *PINK1* o *Parkin* interrumpen esta vía, permitiendo la acumulación de mitocondrias defectuosas, lo que intensifica el estrés oxidativo, el daño energético y la muerte de neuronas dopaminérgicas, una característica distintiva de la EP (Ichimiya et al., 2020; Menzies et al., 2017).

La α -sinucleína (α -syn) tiene un papel central en la patogénesis de la EP, afectando diversos procesos celulares, incluida la autofagia. Las mutaciones en *SNCA*, como A53T, asociadas a formas dominantes de la EP, alteran la función mitocondrial al promover la acumulación anómala de mitocondrias funcionales en autofagosomas, lo que genera un déficit bioenergético (Fleming et al., 2022). Incluso sin la formación de inclusiones, la sobreexpresión de α -syn en modelos celulares y animales deteriora la autofagia al deslocalizar *ATG9A*, una proteína crucial en este proceso (Menzies et al., 2017). Las inclusiones de α -syn además interfieren con la maduración de los autofagosomas, reducen la formación de omegasomas y afectan el transporte retrógrado, sin alterar la fusión autofagosoma-lisosoma (Fleming et al., 2022; Park et al., 2020). En ratones, la pérdida de *ATG7* provoca acumulación de α -syn dependiente de p62, lo que subraya la importancia de la autofagia en su degradación (Menzies et al., 2017). Asimismo, la α -syn puede inhibir la actividad de la proteasa lisosomal cathepsina D (CTSD), lo que disminuye aún más la eficiencia de degradación autofágica. Estas alteraciones, más que deberse a una obstrucción física, afectan específicamente el tráfico endocítico y autofágico (Menzies et al., 2017; Fleming et al., 2022). Por tanto, la acumulación de α -syn y su interacción con la maquinaria autofágica-lisosomal agravan la

neurodegeneración característica de la EP (Menzies et al., 2017; Park et al., 2020; Fleming et al., 2022).

Otro aspecto crítico de la EP es el impacto de mutaciones en genes relacionados con la funcionalidad lisosomal. Las mutaciones en *glucocerebrosidasa* (*GBA*), una enzima lisosomal responsable de degradar glucosilceramida, constituyen el principal factor de riesgo genético para la EP. Variantes como N370S y L444P disminuyen los niveles proteicos y la actividad de *GBA*, afectando su transporte desde el retículo endoplásmico (RE) hacia los lisosomas. Esto causa estrés en el RE, acumulación de lípidos lisosomales y disfunción autofágica-lisosomal. Incluso en la EP esporádica, la actividad de *GBA* está reducida en áreas cerebrales afectadas, facilitando la acumulación de α -syn en estadios tempranos (Menzies et al., 2017). Además, la acumulación de glucosilceramida favorece la formación de fibrillas de α -syn, que pueden unirse directamente a membranas lisosomales, inhibir la actividad de *GBA* y exacerbar los procesos neurodegenerativos de la EP (Menzies et al., 2017; Park et al., 2020).

Las mutaciones en *LRRK2* (quinasa rica en repeticiones de leucina), responsables de varias formas familiares de la EP, también afectan la autofagia y la funcionalidad lisosomal. Estas mutaciones alteran la fosforilación de las GTPasas RAB, esenciales para el tráfico endosómico-lisosomal, lo que interfiere con el transporte intracelular y deteriora el flujo macroautofágico. La mutación G2019S, una de las variantes patogénicas más comunes, reduce la capacidad autofágica global, permitiendo la acumulación de proteínas y orgánulos dañados (Nechushtai et al., 2023; Fleming et al., 2022). Además, esta mutación puede inducir mitofagia disfuncional al desestabilizar la homeostasis del calcio y la polarización mitocondrial, procesos esenciales para la calidad mitocondrial (Fleming et al., 2022). Curiosamente, se ha observado que la sobreexpresión de *LRRK2* en ciertos contextos, como en microglías, aumenta el flujo autofágico, sugiriendo efectos específicos según el tipo celular y la vía autofágica afectada. Por tanto, las mutaciones en *LRRK2* no solo alteran las vías autofágicas, sino también procesos relacionados con inflamación y estrés oxidativo, contribuyendo a la neurodegeneración propia de la EP (Park et al., 2020; Fleming et al., 2022).

Finalmente, las mutaciones en *ATP13A2* (*PARK9*) comprometen la acidificación lisosomal al alterar las ATPasas necesarias para mantener el pH y la actividad proteolítica. Esto conlleva un aumento en vesículas autofágicas incapaces de fusionarse con lisosomas, lo que potencia la acumulación de α -syn y agrava el daño neuronal (Menzies et al., 2017).

Esclerosis lateral amiotrófica

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa rara y progresiva, caracterizada por la muerte de las neuronas motoras responsables del control de los músculos voluntarios y por la formación de inclusiones citoplasmáticas positivas para ubiquitina (Park et al., 2020). También conocida como "enfermedad de Lou Gehrig", la ELA afecta a las neuronas motoras superiores e inferiores en el cerebro y la médula espinal. Su progresión lleva al fallo respiratorio, que suele ser la causa de muerte (Nah et al., 2015).

La acumulación de proteínas mal plegadas, como el superóxido dismutasa 1 (SOD1), TDP-43, FUS y C9ORF72, está asociada a la ELA. Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, el 5-10% son familiares. Muchos genes implicados en la enfermedad codifican proteínas que actúan como receptores de autofagia, como SQSTM1/p62, OPTN y Ubiquilin 2, que facilitan la incorporación de sustratos a autofagosomas mediante interacciones con LC3 (Menzies et al., 2017).

Las mutaciones en *SOD1* son responsables de aproximadamente el 20% de los casos familiares y el 1% de los esporádicos. Aunque los mecanismos patológicos de *SOD1* mutante no se comprenden por completo, la formación de agregados insolubles de esta proteína parece ser un evento crucial. Estudios muestran que la inhibición de la autofagia aumenta dichos agregados en las neuronas motoras, lo que sugiere que la disfunción autofágica desempeña un papel en la patología de la ELA. Modelos de *SOD1* mutante evidencian alteraciones tanto en la iniciación como en la etapa final de la autofagia, con dificultades en la fusión con lisosomas, lo que varía según la etapa de la enfermedad. Este complejo panorama requiere estudios adicionales para esclarecer cómo regula la autofagia en la ELA asociada a *SOD1* (Cai & Ganesan, 2022).

Un factor adicional relevante es el hecho de que el receptor de autofagia p62/SQSTM1, que une LC3 y la ubiquitina para dirigir sustratos a autofagosomas, está implicado en la ELA. Este receptor facilita la eliminación de *SOD1* mutante mediante el sistema ubiquitina-proteasoma o autofagia. Además, la sobreexpresión de p62/SQSTM1 podría reducir los agregados de TDP-43 a través de estos mecanismos (Guo et al., 2018).

Otro aspecto crítico de esta enfermedad es que se ha identificado una relación entre la quinasa serina/treonina TBK1 (Tank-binding kinase 1) y la ELA. TBK1 regula de manera ascendente al receptor de autofagia optineurina (OPTN), esencial para la mitofagia (Guo et al., 2018). Mutaciones en *OPTN* o *TBK1* interrumpen la eliminación de mitocondrias despolarizadas en células HeLa que expresan *PRKN*. TBK1 fosforila OPTN y RAB7A, proteínas clave para la

formación de vesículas ATG9 y la mitofagia. Algunas mutaciones asociadas a la ELA impiden esta fosforilación, lo que sugiere que defectos en la mitofagia contribuyen a la patogénesis (Malik et al., 2019).

Finalmente, la causa más común de la ELA es la expansión repetida de un hexanucleótido en el gen *C9ORF72*. Estas mutaciones generan toxicidad mediante traducción independiente de ATG de repeticiones de ARN, además de una posible pérdida de función proteica (Menzies et al., 2017). En la ELA/DFT (demencia frontotemporal), la expansión en *C9ORF72* produce productos de ARN y proteínas que se acumulan con el tiempo. Esto indica que tanto la ganancia como la pérdida de función contribuyen a la enfermedad (Malik et al., 2019).

C9ORF72 también está implicado en el tráfico de vesículas endocíticas y la autofagia. Recientemente, se descubrió que *C9ORF72* forma un complejo con SMCR8 y WDR41, que actúa como factor de intercambio de GDP/GTP para la activación de Rab8 y Rab39, involucrados en la maduración de autofagosomas. Además, *C9ORF72* interactúa con receptores de autofagia como SQSTM1/p62 y OPTN, y con ULK1, una quinasa clave para la formación de autofagosomas. Esta interacción media la translocación del complejo de iniciación de la autofagia al fagóforo a través de RAB1a (Menzies et al., 2017). Estos hallazgos destacan el papel crucial de la disfunción autofágica en la patogénesis de la ELA.

La enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo letal caracterizado por una pérdida progresiva de neuronas, especialmente en el estriado y la corteza cerebral, lo que se traduce en trastornos motores, deterioro cognitivo y síntomas conductuales como depresión y ansiedad (Deng et al., 2017).

La causa principal de la EH es la expansión de un repetido trinucleótido CAG en el primer exón del gen *huntingtin* (*HTT*), que genera una proteína con una tracción poliglutamina (polyQ) expandida, propensa al mal plegamiento en una conformación patogénica (Martini-Stoica et al., 2016). En este contexto, el *HTT* mutante (*mHTT*) forma inclusiones citoplasmáticas positivas para ubiquitina en los núcleos y neuritas distróficas, particularmente en las neuronas neocorticales del estriado y la corteza (Deng et al., 2017). Estas inclusiones, junto con los agregados perinucleares de *mHTT*, pueden ser eliminados mediante la autofagia, lo que subraya el papel clave de este proceso en la degradación tanto de las formas agregadas como solubles de *HTT* y en la reducción de su toxicidad en modelos celulares y animales. Alteraciones en la autofagia se han observado en

diversos modelos de EH, incluyendo neuronas estriatales primarias de ratones con EH y linfoblastos de pacientes, lo que indica que la macroautofagia ineficiente contribuye significativamente a la patogénesis de la enfermedad (Nah et al., 2015).

A pesar de que la formación de autofagosomas no parece estar directamente afectada en la EH, se han identificado acumulaciones de estos en modelos de la enfermedad (Guo et al., 2018). La interacción de *HTT* silvestre con la autofagia ocurre a través de múltiples vías. Los primeros 18 aminoácidos de *HTT* forman una hélice alfa hidrofóbica que facilita su localización en membranas del retículo endoplásmico (RE), autofagosomas y endosomas tardías. Tanto la pérdida de *HTT* endógeno como la sobreexpresión de *mHTT* perturban este proceso, interfiriendo en la maduración de los autofagosomas. Además, *HTT* actúa como un adaptador de autofagia que acopla la inducción de este proceso (mediante la unión a ULK1) con el reclutamiento selectivo de carga a los autofagosomas (mediante la unión al receptor p62). Aunque *HTT* no se une directamente a la carga ubiquitinada, facilita su interacción con LC3 y p62, destacando su papel central en la degradación selectiva (Deng et al., 2017).

El *mHTT* acumulado puede reclutar a *BECN1*, una proteína clave en la formación de autofagosomas, lo que interfiere con su función en la autofagia mediada por el complejo *BECN1*. Este proceso defectuoso incrementa la acumulación de *mHTT* y exacerba la toxicidad neuronal en los pacientes con EH (Nah et al., 2015). En conjunto, estas alteraciones en la maquinaria autofágica resaltan su importancia en la progresión de la enfermedad y abren la puerta a enfoques terapéuticos centrados en restaurar la función normal de este proceso celular.

Nuevos enfoques terapéuticos

Como se mencionó anteriormente, diversas mutaciones genéticas que disminuyen la actividad autofágica están vinculadas a la patología de enfermedades neurodegenerativas hereditarias, exacerbando su progresión. Estudios recientes sugieren que incrementar la eliminación de proteínas intracelulares propensas a agregarse mediante la inducción de autofagia podría retrasar la progresión de enfermedades como EA, EP, EH Y ELA. Esto posiciona la inducción de la autofagia como una estrategia terapéutica prometedora para múltiples enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, el exceso de autofagia puede ser perjudicial para la homeostasis celular, lo que exige cautela al implementar esta estrategia (Park et al., 2020).

Los activadores terapéuticos de la autofagia han mostrado beneficios en modelos in vivo e in vitro. Sin embargo, en casos donde la autofagia está defectuosa, los inductores pueden no mejorar la

eliminación de agregados proteicos y, en cambio, podrían conducir a la acumulación de autofagosomas, agravando la patología. Comprender las vías upstream y downstream de la autofagia podría ayudar a identificar nuevos objetivos terapéuticos. Entre los principales inductores de autofagia se encuentran la rapamicina y su análogo soluble temsirolimus, los cuales actúan inhibiendo el complejo MTORC1. No obstante, esta inhibición puede tener efectos secundarios en los pacientes, como alteraciones en la cicatrización y supresión inmunitaria, debido a las funciones no relacionadas con la autofagia del MTORC1 (Ajoobady et al., 2021).

Recientemente, se han investigado inductores de autofagia independientes de MTORC1 con potencial clínico. Por ejemplo, el litio promueve la autofagia al inhibir el inositol monofosfatasa 1 (IMPA1) y reducir el inositol-3-fosfato [Ins (1,4,5) P3], representando un posible candidato para tratar la EH. De manera similar, la carbamazepina induce autofagia mediante la inhibición de la síntesis de inositol, mostrando efectos anti-Alzheimer en modelos murinos. Aunque tanto el litio como la carbamazepina se utilizan para manejar aspectos psiquiátricos de la EH, aún no se ha demostrado su efecto neuroprotector en humanos (Ajoobady et al., 2021).

Otros compuestos como el trehalosa, un disacárido, también inducen autofagia independientemente de MTORC1 mediante mecanismos aún no identificados. Este compuesto ha demostrado propiedades neuroprotectoras en modelos murinos de ELA y tauopatías (Ajoobady et al., 2021). Aunque estos datos resaltan el papel potencial de la autofagia en la degeneración neuronal, no existe evidencia concluyente de efectos adversos asociados con su modulación. Esto abre la puerta a estrategias terapéuticas basadas en esta vía (Bourdenx & Dehay, 2017).

Un enfoque alternativo podría ser reparar los lisosomas disfuncionales sin intervenir directamente en las cascadas de señalización complejas involucradas en la autofagia. Estudios recientes han demostrado el uso de nanotecnología para "restaurar" lisosomas. En células de pacientes con EP y en modelos animales, nanopartículas ácidas han logrado restablecer el pH ácido dentro de los lisosomas disfuncionales, una propiedad clave para su función. Paralelamente, investigaciones en modelos de EA han mostrado resultados similares utilizando nanopartículas de este tipo (Bourdenx & Dehay, 2017).

Las disfunciones en el sistema autofagia-lisosoma pueden variar según la patología: desde fallos en la iniciación de la autofagia, formación de autofagosomas, fusión con lisosomas, hasta defectos en el propio lisosoma. Por lo tanto, una estrategia terapéutica basada en la modulación de la

autofagia debe adaptarse al tipo específico de disfunción en cada enfermedad (Bourdenx & Dehay, 2017).

El principal desafío en este campo es la ausencia de compuestos específicos para regular procesos de autofagia, lo que subraya la necesidad urgente de desarrollar una nueva generación de moduladores dirigidos a vías específicas de esta ruta. Actualmente, varios compuestos están en desarrollo para tratar enfermedades neurodegenerativas y los efectos del envejecimiento (Bourdenx & Dehay, 2017).

Conclusiones

La comprensión de la autofagia como un proceso esencial para el mantenimiento de la homeostasis celular ha evolucionado significativamente en las últimas décadas, revelando su papel crítico en la patogénesis de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, el Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica y la enfermedad de Huntington. Estas patologías comparten características como la acumulación de proteínas mal plegadas, la disfunción mitocondrial y el estrés celular, eventos que están estrechamente relacionados con alteraciones en la autofagia. Este artículo ha profundizado en la forma en que dichas disfunciones contribuyen a los mecanismos neurodegenerativos y cómo la modulación de la autofagia ofrece una oportunidad terapéutica prometedora.

En la enfermedad de Alzheimer, las alteraciones en la autofagia están vinculadas a la acumulación de placas β -amiloides y ovillos neurofibrilares de tau, destacando cómo la regulación defectuosa de este proceso acelera el daño neuronal. En el Parkinson, se ha identificado la importancia de la autofagia selectiva, particularmente la mitofagia, en la eliminación de mitocondrias disfuncionales asociadas con mutaciones en genes como *PINK1* y *PRKN*. Por su parte, en la ELA, las mutaciones en proteínas clave como TDP-43, FUS y C9ORF72 interrumpen tanto la autofagia como la homeostasis del sistema ubiquitina-proteasoma, exacerbando la acumulación de agregados tóxicos. Finalmente, en la enfermedad de Huntington, la acumulación de huntingtina mutante (mHTT) genera agregados proteicos y altera la formación y maduración de autofagosomas, contribuyendo al deterioro progresivo neuronal.

El panorama terapéutico en torno a la autofagia se está expandiendo rápidamente. La inducción de la autofagia a través de inhibidores de mTORC1, como la rapamicina, ha mostrado resultados prometedores en modelos preclínicos. Sin embargo, los efectos secundarios asociados, como la

inmunosupresión, subrayan la necesidad de identificar estrategias más específicas y seguras. Alternativas como el litio, el carbamazepino y el trehalosa, que actúan de forma independiente a mTORC1, han demostrado beneficios potenciales al modular las vías relacionadas con el metabolismo de fosfoinosítidos y promover la degradación de agregados proteicos. Además, los avances en nanotecnología para restaurar la funcionalidad lisosomal abren nuevas posibilidades terapéuticas, especialmente en enfermedades como el Parkinson y el Alzheimer, donde la disfunción lisosomal es predominante.

A pesar de estos avances, queda un camino por recorrer. La autofagia es un proceso complejo y multifacético, cuya modulación debe adaptarse a las características específicas de cada enfermedad. En algunos casos, como en la ELA o la EH, la inducción no controlada de la autofagia podría exacerbar la acumulación de autofagosomas defectuosos, agravando la patología. Por ello, es crucial comprender no sólo las alteraciones en la autofagia, sino también sus puntos de regulación upstream y downstream para diseñar terapias más efectivas y personalizadas.

En conclusión, la autofagia representa un objetivo terapéutico emergente con un potencial significativo para abordar las enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, su modulación debe equilibrarse cuidadosamente para evitar efectos adversos. La investigación futura debe centrarse en identificar moduladores específicos que actúen sobre las vías de autofagia más relevantes para cada patología, así como en desarrollar herramientas que permitan evaluar su efectividad y seguridad en el contexto clínico. Este enfoque integrado podría no sólo retrasar la progresión de estas devastadoras enfermedades, sino también mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados.

Referencias

1. Ajoalabady, A., Aslkhodapasandhokmabad, H., Henninger, N., Demillard, L., Nikanfar, M., Nourazarian, A., & Ren, J. (2021). Targeting autophagy in neurodegenerative diseases: From molecular mechanisms to clinical therapeutics. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 48(7), 943-953. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1440-1681.13500>
2. Aman, Y., Schmauck-Medina, T., Hansen, M., Morimoto, R., Simon, A., Bjedov, I., Palikaras, K., Simonsen, A., Johansen, T., Tavernarakis, N., Rubinsztein, D., Perdiz, L., Kroemer, G., Labbadia, J., & Fang, E. (2021). Autophagy in healthy aging and disease. *Nat Aging*, 1(8), 634-650. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34901876/>

3. Bourdenx, M., & Dehay, B. (2017). Autophagy and brain: the case of neurodegenerative diseases. *Med Sci (Paris)*, 33(3), 268-274. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28367813/>
4. Cai, Q., & Ganesan, D. (2022). Regulation of neuronal autophagy and the implications in neurodegenerative diseases. *Neurobiol Dis.*, 162, 105582. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34890791/>
5. Deng, Z., Purtell, K., Lachance, V., Wold, M., Chen, S., & Yue, Z. (2017). Autophagy Receptors and Neurodegenerative Diseases. *Trends Cell Biol.*, 27(7), 491-504. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28169082/>
6. Dou, C., Zhang, Y., Zhang, L., & Qin, C. (2023). Autophagy and autophagy-related molecules in neurodegenerative diseases. *Animal Model Exp Med*, 6(1):10-17. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35730702/>
7. Eshraghi, M., Adlimoghaddam, A., Mahmoodzadeh, A., Sharifzad, F., Yasavoli-Sharahi, H., Lorzadeh, S., Albensi, B., & Ghavami, S. (2021). Patogénesis de la enfermedad de Alzheimer: papel de la autofagia y la focalización de la mitofagia en la microglía. *Revista internacional de ciencias moleculares*, 22 (7), 3330. <https://doi.org/10.3390/ijms22073330>
8. Fleming, A., Bourdenx, M., Fujimaki, M., Karabiyik, C., Krause, G., Lopez, A., Martín-Segura, A., Puri, C., Scrivo, A., Skidmore, J., Son, S., Stamatakou, E., Wrobel, L., Zhu, Y., Cuervo, A., & Rubinsztein, D. (2022). The different autophagy degradation pathways and neurodegeneration. *Neuron*, 110(6), 935-966. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35134347/>
9. Glick, D., Barth, S., & Macleod, K. (2010). Autophagy: cellular and molecular mechanisms. *J. Pathol*, 221(1), 3-12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20225336/>
10. Guo, F., Liu, X., Cai, H., & Le, W. (2018). Autophagy in neurodegenerative diseases: pathogenesis and therapy. *Brain Pathol*, 28(1), 3-13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28703923/>
11. Ichimiya, T., Yamakawa, T., Hirano, T., Yokoyama, Y., Hayashi, Y., Hirayama, D., Wagatsuma, K., Itoi, T., & Nakase, H. (2020). Autophagy and Autophagy-Related Diseases: A Review. *Revista Internacional de Ciencias Moleculares*, 21 (23), 8974. <https://doi.org/10.3390/ijms21238974>
12. Kim, M., Ho, A., & Lee, J. (2017). Autophagy and Human Neurodegenerative Diseases-A Fly's Perspective. *Int J Mol Sci.*, 18(7):1596. <https://www.mdpi.com/1422-0067/18/7/1596>

13. Malik, B., Maddison, D., Smith, G., & Peters, O. (2019). Autophagic and endo-lysosomal dysfunction in neurodegenerative disease. *Mol Brain*, 12(1), 100. <https://molecularbrain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13041-019-0504-x>
14. Martini-Stoica, H., Xu, Y., Ballabio, A., & Zheng, H. (2016). The Autophagy-Lysosomal Pathway in Neurodegeneration: A TFEB Perspective. *Trends Neurosci.*, 39(4):221-234. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26968346/>
15. Menzies, F., Fleming, A., Caricasole, A., Bento, C., Andrews, S., Ashkenazi, A., Füllgrabe, J., Jackson, A., Jimenez, M., Karabiyik, C., Licitra, F., Lopez, A., Pavel, M., Puri, C., Renna, M., Ricketts, T., Schlotawa, L., Vicinanza, M., Won, H., Zhu, Y., Skidmore, J., & Rubinsztein, D. (2017). Autophagy and Neurodegeneration: Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Neuron*, 93(5), 1015-1034. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28279350/>.
16. Nah, J., Yuan, J., Jung, Y-K. (2015). Autophagy in neurodegenerative diseases: from mechanism to therapeutic approach. *Mol Cells.*, 38(5), 381-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25896254/>
17. Nechushtai, L., Frenkel, D., & Pinkas-Kramarski, R. (2023). Autophagy in Parkinson's Disease. *Biomolecules*, 13(10), 1435. <https://doi.org/10.3390/biom13101435>
18. Park, H., Kang, J., & Lee, S. (2020) Autophagy in Neurodegenerative Diseases: A Hunter for Aggregates. *Int J Mol Sci.*, 21(9), 3369. <https://doi.org/10.3390/ijms21093369>
19. Reddy, P., & Oliver, D. (2019). Amyloid Beta and Phosphorylated Tau-Induced Defective Autophagy and Mitophagy in Alzheimer's Disease. *Cells*, 8(5), 488. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31121890/>
20. Zhang, Z., Yang, X., Song, Y., & Tu, J. (2021). Autophagy in Alzheimer's disease pathogenesis: Therapeutic potential and future perspectives. *Ageing Res Rev.*, 72, 101464. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34551326/>