

autofagia – autophagy

Authored by
memjavad

November 3, 2025

RECOMMENDED CITATION

memjavad (2025). *autofagia – autophagy*. Spanish Psychological Databases. Retrieved from <https://spanish.arabpsychology.com/?p=2609>

Autofagia

Primary Disciplinary Field(s): Biología Celular, Bioquímica, Fisiología y Medicina.

1. Definición Central y Mecanismo General

La autofagia (del griego, *auto*, 'uno mismo', y *phagein*, 'comer') es un proceso catabólico fundamental y altamente conservado en las células eucariotas, mediante el cual componentes celulares dañados, orgánulos obsoletos o proteínas agregadas son degradados y reciclados para mantener la homeostasis interna. Este mecanismo esencial actúa como un sistema de control de calidad celular y permite la supervivencia bajo condiciones de estrés metabólico, como la privación de nutrientes o la hipoxia. La autofagia no es un proceso de muerte celular, sino un mecanismo de supervivencia y renovación, aunque su desregulación extrema puede contribuir a la patogénesis de diversas enfermedades.

En esencia, el proceso se inicia con la formación de una membrana de doble capa denominada fagóforo, que se expande progresivamente para engullir la carga citoplasmática seleccionada o aleatoria. Esta vesícula resultante y completamente cerrada se denomina **autofagosoma**. La formación del autofagosoma es un proceso altamente regulado que requiere la participación coordinada de un conjunto de proteínas denominadas proteínas ATG (genes relacionados con la autofagia).

Una vez formado, el autofagosoma debe fusionarse con el lisosoma, un orgánulo que contiene potentes enzimas hidrolíticas. Esta fusión da lugar al **autolisosoma**, donde las enzimas lisosomales (principalmente proteasas, lipasas y nucleasas) descomponen el material secuestrado en sus bloques de construcción básicos (aminoácidos, ácidos grasos, azúcares). Estos componentes reciclados son luego exportados al citosol para ser reutilizados en la síntesis de nuevas macromoléculas o como fuente de energía, asegurando así la resiliencia y adaptación celular.

La regulación de la autofagia es crítica y está estrechamente ligada al estado nutricional de la célula. Vías de señalización clave, como la quinasa mTOR (Objetivo de Rapamicina en Mamíferos), actúan como represores principales de la autofagia cuando los nutrientes son abundantes, mientras que la quinasa AMPK (Proteína Quinasa Activada por AMP) la activa en respuesta a bajos niveles de energía o estrés celular. Esta compleja red de señalización asegura que el proceso de "autoconsumo" se active solo cuando es estrictamente necesario para la supervivencia.

2. Etimología y Desarrollo Histórico

El concepto morfológico de la autofagia se estableció formalmente a principios de la década de

1960. El bioquímico belga [Christian de Duve](#) fue pionero en la identificación y caracterización del lisosoma como el principal centro de degradación celular. Utilizando microscopía electrónica, los investigadores observaron por primera vez la presencia de estructuras de doble membrana que contenían material citoplasmático en proceso de digestión, lo que llevó a De Duve a acuñar el término "autofagia" en 1963 para describir este fenómeno de autodegradación controlada.

A pesar de estas observaciones tempranas, la maquinaria molecular que rige la autofagia permaneció en gran parte desconocida durante varias décadas. El avance crucial se produjo a partir de la década de 1990, cuando el biólogo celular japonés [Yoshinori Ohsumi](#) comenzó a utilizar la levadura de panadería (*Saccharomyces cerevisiae*) como organismo modelo. Ohsumi y su equipo identificaron una serie de genes esenciales (posteriormente denominados genes ATG) que, al ser mutados, impedían la formación de las vesículas autofágicas en condiciones de ayuno. Este trabajo fue fundamental para desentrañar la cascada molecular y las proteínas clave involucradas en la iniciación, nucleación y elongación del autofagosoma.

La identificación de los genes ATG en levaduras permitió el rápido descubrimiento de sus homólogos funcionales en células de mamíferos, revelando que la maquinaria autofágica está sorprendentemente conservada a lo largo de la evolución. Este salto en el conocimiento molecular transformó la autofagia de una mera descripción morfológica a un campo vibrante de investigación molecular y biomédica. El reconocimiento de la importancia fundamental de este mecanismo culminó en 2016, cuando Ohsumi fue galardonado con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina por sus descubrimientos sobre los mecanismos de la autofagia.

3. Tipos Principales de Autofagia

Si bien la macroautofagia es el tipo más estudiado y el que generalmente se entiende cuando se menciona el término "autofagia", existen al menos tres vías principales que las células utilizan para entregar material al lisosoma para su degradación. Estos tipos se distinguen principalmente por el mecanismo mediante el cual el material citoplasmático alcanza el compartimento lisosomal.

La **Macroautofagia** es la vía principal e implica la formación del autofagosoma de doble membrana que secuestra grandes porciones del citoplasma, incluyendo orgánulos enteros (como mitocondrias dañadas, proceso conocido como **mitofagia**) o porciones de retículo endoplasmático. Este proceso es típicamente inducido en respuesta al estrés nutricional o daño orgánulo masivo y es la forma más eficiente de reciclar grandes volúmenes de material celular. La formación del autofagosoma es un proceso dinámico que se inicia en sitios específicos del citoplasma y requiere la participación de complejos proteicos ATG de manera secuencial.

La **Microautofagia** implica la invaginación directa de la membrana lisosomal o vacuolar (en el caso de la levadura), que engulle pequeñas porciones del citoplasma. A diferencia de la macroautofagia, no hay formación de una vesícula separada (autofagosoma) en el citosol. Este

proceso es más continuo y menos dramáticamente inducido que la macroautofagia, contribuyendo al recambio basal de proteínas y a la remodelación de la superficie lisosomal. Su contribución es especialmente relevante en la degradación de proteínas de membrana y en el mantenimiento de la forma y función lisosomal.

La ****Autofagia Mediada por Chaperonas (AMC)****, a diferencia de las otras dos formas, es altamente selectiva y solo degrada proteínas específicas que contienen una secuencia de reconocimiento particular (la secuencia KFERQ). Estas proteínas son reconocidas y entregadas al lisosoma por proteínas chaperonas citosólicas, como Hsc70. Una vez en la superficie lisosomal, las proteínas se unen a un receptor de membrana, la proteína LAMP2A, y son translocadas directamente al interior del lisosoma para su degradación. La AMC es crucial para el mantenimiento de la calidad proteica a nivel basal y juega un papel significativo en la respuesta al estrés leve y en la regulación metabólica.

4. Componentes Moleculares Clave

La maquinaria de la autofagia es controlada por más de 30 proteínas ATG en mamíferos, organizadas en complejos funcionales que orquestan las distintas etapas del proceso: inducción, nucleación, elongación y maduración. La regulación de la autofagia se articula principalmente a través de la inhibición o activación de estos complejos, asegurando una respuesta celular precisa ante el estrés.

El proceso comienza con la ****Inducción****, donde el complejo ULK1 (Unc-51-like kinase 1) actúa como el iniciador principal. Bajo condiciones de abundancia de nutrientes, mTORC1 fosforila e inhibe ULK1. Sin embargo, cuando los nutrientes son escasos o hay estrés, mTORC1 se inactiva, permitiendo que ULK1 se active. ULK1, a su vez, fosforila otros componentes del complejo de iniciación, marcando el comienzo de la formación del autofagosoma.

La ****Nucleación**** del fagóforo requiere el complejo PI3K clase III (fosfoinositida 3-quinasa), que incluye la proteína Vps34. Este complejo genera PI(3)P (fosfatidilinositol-3-fosfato) en sitios específicos del citoplasma, que actúa como una plataforma de reclutamiento para otras proteínas ATG necesarias para la formación de la membrana. La localización precisa de PI(3)P es fundamental para determinar dónde comenzará a crecer el autofagosoma.

La ****Elongación y Cierre**** de la membrana involucra dos sistemas de conjugación de proteínas únicos. El primer sistema conjuga la proteína ATG12 con ATG5, y esta pareja forma un complejo con ATG16L1. Este complejo actúa como una E3 ligasa, facilitando el segundo y más crítico evento: la lipídica de LC3 (Microtubule-Associated Protein 1 Light Chain 3), también conocida como Atg8 en levaduras. La forma citosólica de LC3 (LC3-I) es escindida y conjugada covalentemente a la fosfatidiletanolamina (PE) en la membrana del autofagosoma, convirtiéndose en LC3-II. La LC3-II es el marcador canónico de la autofagia y es esencial para el crecimiento y

cierre de la membrana de doble capa.

5. Funciones Fisiológicas y Mantenimiento Celular

La autofagia es indispensable para la supervivencia y el funcionamiento celular normal, trascendiendo su rol de simple respuesta al ayuno. Su función más destacada es el ****mantenimiento de la homeostasis celular**** y la prevención del envejecimiento prematuro. Al eliminar orgánulos dañados o disfuncionales, especialmente las mitocondrias (mitofagia), la autofagia previene la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y mantiene la eficiencia energética de la célula. La disfunción autofágica se ha relacionado directamente con la senescencia celular y la disminución de la longevidad.

Otro rol crucial es la ****adaptación metabólica****. Durante períodos de inanición o ejercicio intenso, la autofagia se activa para degradar componentes celulares y generar metabolitos que pueden ser utilizados para la producción de ATP, asegurando el suministro de energía y la supervivencia del organismo hasta que se restablezcan las condiciones nutricionales. Este reciclaje de nutrientes es vital en tejidos con alta demanda metabólica, como el hígado y el músculo esquelético.

Además, la autofagia cumple una función esencial en la ****inmunidad innata y adaptativa****, conocida como ****xenofagia****. Las células utilizan este mecanismo para aislar y degradar patógenos intracelulares invasores, como ciertas bacterias (por ejemplo, *Salmonella* o *Mycobacterium tuberculosis*) y virus. La xenofagia es un componente clave de la defensa celular, trabajando en conjunto con otras vías inmunitarias para controlar infecciones. Asimismo, la autofagia participa en la presentación de antígenos, modulando la respuesta de las células T y la eficacia de la inmunidad adaptativa.

6. Implicaciones Patológicas y Rol en Enfermedades

La autofagia presenta un papel ambivalente en la enfermedad, actuando como un mecanismo protector en algunas etapas o contextos, y como un promotor de la patología en otros. La desregulación, ya sea una activación insuficiente o excesiva, contribuye a una amplia gama de trastornos humanos, lo que subraya su importancia clínica.

En el contexto de las ****enfermedades neurodegenerativas**** (como el [Alzheimer](#), el Parkinson y la enfermedad de Huntington), la autofagia es fundamentalmente protectora. Estas enfermedades se caracterizan por la acumulación de proteínas mal plegadas y agregados tóxicos (como las placas de beta-amiloide o las fibrillas de alfa-sinucleína). Una autofagia funcional es necesaria para eliminar estos agregados. Cuando la autofagia se deteriora con la edad, la acumulación de estos desechos tóxicos conduce a la disfunción sináptica y la muerte neuronal. Por lo tanto, potenciar la autofagia es una estrategia terapéutica prometedora en este campo.

El papel de la autofagia en el **cáncer** es particularmente complejo y dual. En las etapas tempranas, la autofagia suele actuar como un supresor tumoral, ya que elimina orgánulos dañados que podrían generar inestabilidad genómica y previene el daño oxidativo. Sin embargo, una vez que el tumor está establecido y en crecimiento, las células cancerosas secuestran la autofagia para sobrevivir en ambientes hostiles (hipóxicos o pobres en nutrientes). La autofagia proporciona a las células tumorales el combustible necesario para su proliferación y resistencia a la quimioterapia. Por ello, la inhibición de la autofagia se está investigando como una estrategia para sensibilizar los tumores avanzados al tratamiento.

Además, la autofagia está implicada en **enfermedades cardiovasculares**, donde una actividad autofágica adecuada es crucial para la supervivencia de los cardiomiocitos bajo estrés isquémico. La disfunción autofágica contribuye a la miocardiopatía y a la insuficiencia cardíaca. También se ha demostrado su relevancia en la **diabetes tipo 2** y el síndrome metabólico, donde afecta la función de las células beta pancreáticas y la sensibilidad a la insulina.

7. Autofagia y Terapéutica

La capacidad de modular farmacológicamente la autofagia ofrece un vasto potencial terapéutico. Dependiendo de la patología y la etapa de la enfermedad, el objetivo puede ser activar o inhibir el proceso. La activación de la autofagia es deseable en enfermedades caracterizadas por la acumulación de desechos, como las neurodegenerativas y algunas infecciones crónicas, mientras que la inhibición es un objetivo clave en la lucha contra el cáncer avanzado y ciertas enfermedades inflamatorias.

La Rapamicina y sus análogos (rapálogos) son los activadores farmacológicos de la autofagia más conocidos, ya que actúan inhibiendo directamente el complejo mTORC1. Aunque son efectivos, su uso clínico general está limitado por sus efectos secundarios inmunosupresores. Esto ha impulsado la búsqueda de activadores más selectivos que actúen río abajo de mTOR o que modulen la autofagia de manera indirecta, como el Trehalosa o la espermidina, que han mostrado resultados prometedores en modelos animales de neurodegeneración.

En el ámbito oncológico, los ensayos clínicos están probando inhibidores de la autofagia, como la Cloroquina (CQ) y la Hidroxicloroquina (HCQ), que actúan bloqueando la fusión del autofagosoma con el lisosoma (o alterando el pH lisosomal), deteniendo así la degradación. Estos fármacos se están utilizando en combinación con quimioterapia estándar para intentar superar la resistencia al tratamiento que desarrollan muchas células cancerosas.

Es importante destacar que la modulación de la autofagia también puede lograrse a través de intervenciones en el estilo de vida. El **ayuno intermitente** y el **ejercicio físico** son potentes inductores naturales de la autofagia, promoviendo el reciclaje celular y contribuyendo a la salud metabólica y la longevidad. Esta evidencia subraya la importancia de considerar la autofagia como

un punto de convergencia entre la biología molecular y las prácticas de salud preventiva.

8. Lecturas Adicionales

[The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2016 \(Yoshinori Ohsumi\) - NobelPrize.org](#)

[Autophagy: Cellular and Molecular Mechanisms - Cell](#)

[Autophagy in health and disease - Nature Reviews Drug Discovery](#)

[Autophagy: mechanism and regulation, role in development and disease - NCBI](#)

ARABPSYCHOLOGY.COM