

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias Biológicas y Ambientales

**Mitofagia como parte del control de calidad de la mitocondria y
su relación con el envejecimiento**

Ana Raphaela León Moscoso

Biología

Trabajo de fin de carrera presentado como requisito
para la obtención del título de
Biología

Quito, 27 de diciembre de 2020

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias Biológicas y Ambientales

HOJA DE CALIFICACIÓN DE TRABAJO DE FIN DE CARRERA

**Mitofagia como parte del control de calidad de la mitocondria y su relación
con el envejecimiento.**

Ana Raphaela León Moscoso

Andrés Caicedo, Título académico

**Ph.D. en Investigación Biomédica,
especialidad Biología Celular y Cáncer**

Quito, 27 de diciembre de 2020

© DERECHOS DE AUTOR

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en la Ley Orgánica de Educación Superior del Ecuador.

Nombres y apellidos: Ana Raphaela León Moscoso

Código: 00136271

Cédula de identidad: 1721546040

Lugar y fecha: Quito, 27 de diciembre de 2020

ACLARACIÓN PARA PUBLICACIÓN

Nota: El presente trabajo, en su totalidad o cualquiera de sus partes, no debe ser considerado como una publicación, incluso a pesar de estar disponible sin restricciones a través de un repositorio institucional. Esta declaración se alinea con las prácticas y recomendaciones presentadas por el Committee on Publication Ethics COPE descritas por Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing, disponible en <http://bit.ly/COPETHeses>.

UNPUBLISHED DOCUMENT

Note: The following capstone project is available through Universidad San Francisco de Quito USFQ institutional repository. Nonetheless, this project – in whole or in part – should not be considered a publication. This statement follows the recommendations presented by the Committee on Publication Ethics COPE described by Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing available on <http://bit.ly/COPETHeses>.

RESUMEN

La mitocondria juega un papel fundamental en las células, por lo que las disfunciones mitocondriales a menudo se asocian con patologías y envejecimiento. El control de calidad de las mitocondrias se realiza a través de diferentes herramientas estas son; proteasas, chaperonas, sistema de ubiquitina proteasoma y mitofagia. Esta última toma relevancia al conformar un potente sistema selectivo de mitocondrias dañadas o que resultan excesivas para la demanda metabólica, reduciendo la masa de mitocondrias. Hay varios programas de mitofagia que funcionan tanto de forma independiente como dependiente, utilizando la actividad de los receptores ubicados en la membrana externa de las mitocondrias. En mamíferos, se han identificado receptores específicos en el proceso de la mitofagia tales como NIX, BNIP3, FUNDC1, BCL2L13 y cardiolipina, así como la vía PINK1 / Parkin. Se revisan los diferentes mecanismos moleculares de estas vías implicadas en la mitofagia en mamíferos y se discute su importante relación con el envejecimiento y las enfermedades neurodegenerativas,

Palabras clave: mitocondrias, mitofagia, envejecimiento, mamíferos, control, calidad.

ABSTRACT

Mitochondria play a key role in cells, so mitochondrial dysfunctions are often associated with pathologies and aging. The quality control of mitochondria is done through different tools: Proteases, chaperones, ubiquitin proteasome system and mitophagia. The latter takes on relevance in forming a powerful selective system of mitochondria that are damaged or excessive for metabolic demand, reducing the mass of mitochondria. There are several mitophagy programs that work both independently and dependently, using the activity of receptors located in the outer membrane of the mitochondria. In mammals, specific receptors have been identified in the mitophagy process such as NIX, BNIP3, FUNDC1, BCL2L13 and cardiolipine, as well as the PINK1/Parkin pathway. The different molecular mechanisms of these pathways involved in mammalian mitophagy are reviewed and their important relationship to aging and neurodegenerative diseases is discussed.

Key words: mitochondria, mitophagy, aging, mammals, control, quality.

TABLA DE CONTENIDO

Introducción.....	8
Desarrollo del Tema.....	9
Conclusiones.....	19
Referencias bibliográficas	20

INTRODUCCIÓN

Las mitocondrias son orgánulos muy dinámicos que juegan un papel esencial en las células y las disfunciones mitocondriales se asocian a menudo con patologías y envejecimiento celular. La mitofagia, un proceso celular en el cual el material citoplasmático de origen endógeno o exógeno es inicialmente secuestrado por orgánulos de doble membrana recién formados. Conformando un potente sistema de resistencia frente a la toxicidad causada por daño mitocondrial. En primera instancia el proceso de la mitofagia requiere identificar las mitocondrias defectuosas que serán eliminadas mediante un proceso de autofagia. Esto ocurre de manera conjunta a procesos tales como la biogénesis mitocondrial y los cambios morfológicos de la red mitocondrial que comprenden los procesos de fusión y fisión en mitocondrias. Este sistema en su totalidad permite la adaptación de calidad y cantidad de mitocondrias en las células a las condiciones microambientales y así mismo de las demandas fisiológicas. La mitofagia es un mecanismo conservado en eucariotas, posicionándose como un proceso clave para mantener la homeostasis celular y corporal en mamíferos. En el curso de la evolución, la autofagia ha ampliado considerablemente su campo de acción, mucho más allá del límite físico que representa la membrana plasmática de la célula. Así, en los mamíferos incita efectos dentro de las propias células, que les resultan beneficiosos, apoyando su importante implicación en la ralentización del envejecimiento.

DESARROLLO DEL TEMA

Mitocondrias y su papel en las células eucariotas

La estructura de la mitocondria se basa en una membrana externa, un espacio intermembrana, una membrana interna y un espacio matricial, que contiene su propio ADN, llamado ADN mitocondrial, donde se ubican más de 1,000 proteínas. Una de las principales funciones de la mitocondria es la producción de trifosfato de adenosina (ATP) (Zachar & Boza, 2020). Se lleva a cabo a través de fosforilaciones oxidativas y reoxidación del NADH (dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido), lo cual es necesario para mantener el potencial redox (oxidación-reducción) de la célula. (Lackner, 2019). De igual manera, la mitocondria está involucrada en otras funciones como la síntesis de centros hierro-azufre, ciertas etapas de la β -oxidación de ácidos grasos, el ciclo de Krebs, la biosíntesis del hemo, el metabolismo de ciertos lípidos y aminoácidos. Además de su papel vital para la célula, las mitocondrias también están involucradas en la muerte celular programada tipo I o también llamada apoptosis. Durante el proceso de apoptosis, la permeabilización que ocurre en la membrana externa de las mitocondrias libera factores citocromos y apoptógenos que inician el programa de muerte celular. (Bock & Tait, 2020). Las mitocondrias de los mamíferos también participan en la biosíntesis de hormonas esteroideas y en la homeostasis de calcio. El conjunto de estas reacciones metabólicas son posibles gracias a numerosos transportadores presentes en las membranas mitocondriales, que aseguran los intercambios entre la mitocondria y el citosol (Zinovkina, 2018).

Las mitocondrias son la fuente principal de especies reactivas de oxígeno intracelular (ROS). En condiciones fisiológicas, los iones superóxidos se generan constantemente en la cadena respiratoria mitocondrial. Estas especies reactivas de oxígeno intracelular pueden tener tanto

efectos positivos como tóxicos para la célula.(Zhao, Jiang, Zhang, & Yu, 2019). La deformación oxidativa y las biomoléculas oxidadas se contemplan en la actualidad como contribuyentes incipientes, o factores asociados, a determinadas enfermedades como patologías neurodegenerativas, diabetes o incluso a la aparición de cánceres.(Idelchik, Begley, Begley, & Melendez, 2017). La acumulación de daño relacionado con los ROS a lo largo del curso de las células también se considera a menudo como una de las principales causas del envejecimiento celular.

Controles de calidad en mitocondrias

Las mitocondrias tienen un papel importante en la homeostasis celular; el control de calidad y la regulación de la renovación de estos orgánulos son particularmente importantes. El control de calidad de las mitocondrias se realiza de diferentes maneras. En primer lugar, la mitocondria tiene un conjunto de proteasas y chaperonas situadas en múltiples compartimentos mitocondriales que intervienen en el correcto funcionamiento del sistema mitocondrial (Kiriya & Nochi, 2017). Entre estos, algunos controlan el transporte de proteínas hacia la mitocondria, otros juegan un papel en su maduración o en su ensamblaje en los diversos complejos de la membrana interna, o incluso en la degradación de péptidos o proteínas mal plegadas. El segundo proceso involucrado en el control de calidad mitocondrial es el sistema de ubiquitina-proteasoma o UPS. Este sistema es responsable de la degradación de proteínas de vida corta, mal plegadas o dañadas que deben ser ubiquitinadas (Yonashiro et al., 2006). La unión de ubiquitina a estas proteínas está orquestada por ubiquitinas ligasas (E1, E2 y E3). Tanto E1 y E2 activan a la ubiquitina a través de un proceso que depende del ATP producido por la célula. La ubiquitina ligasa E3 realiza el último paso uniendo el grupo carboxílico en la parte C-terminal de la ubiquitina a la amina en la cadena lateral de una lisina de la proteína diana. Ciertas ubiquitinas ligasas, incluidas MULAN 1, MARCHV / MITOL y

Mdm30, se ubican al nivel de la membrana externa de las mitocondrias (Yonashiro et al., 2006). Estas ligasas afectan la dinámica mitocondrial por proteínas ubiquitinadas involucradas en los procesos de fusión y fisión mitocondrial.(Pickles, Vigié, & Youle, 2018). El plegamiento correcto de la mitocondria así como su correcta fisión y fusión aseguran el control de calidad de las proteínas de la membrana externa mitocondrial. También se ha sugerido que el sistema ubiquitina-proteasoma regula otras proteínas que forman parte de las mitocondrias presentes en otros compartimentos; como la proteína que confiere sensibilidad a la oligomicina, una proteína de la matriz (OSCP), endonucleasa G que es una proteína intermembrana espacial , las proteínas Ucp2 y Ucp3 ubicadas en la membrana interna (Ghosh, Vinod, Symons, & Boudina, 2020). Pero el mecanismo aún no se ha dilucidado. Recientemente, un estudio mostró en la levadura *Saccharomyces cerevisiae* la existencia de proteínas ubiquitiniladas en la matriz mitocondrial e identificó la ubiquitina ligasa Dma1p (Lehmann et al., 2016).

La mitofagia como mecanismo para controlar la calidad de la mitocondria

Las proteasas, las chaperonas y el sistema ubiquitina-proteasoma funcionan a nivel molecular mediante el seguimiento de las proteínas. Pero a nivel de orgánulos en la célula, cuando el daño mitocondrial es demasiado grande y a menudo irreparable, es necesario que la célula establezca otro proceso para eliminar estas mitocondrias fallidas. La mitofagia es uno de los procesos de degradación celular que se ha conservado en todos los organismos eucariotas (Yoo & Jung, 2018). Implica maquinaria molecular y compartimentos de degradación específicos, que en el caso de levaduras y plantas involucra a la vacuola mientras que en mamíferos involucra lisosomas. Los primeros eventos de mitofagia se observaron en el siglo XX, sin embargo, solo desde principios de la década de 2000, se ha estudiado ampliamente el proceso. La mitofagia se considera la forma principal de autofagia por lo que implica la

formación de membranas, llamadas fagoforos, que se unen para secuestrar el contenido citoplasmático y forman vesículas, llamadas autofagosomas. Estos autofagosomas se fusionarán con el lisosoma o vacuola y su contenido se degradará gracias a las diversas enzimas presentes en la mitocondria. Muchas enfermedades como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer o cánceres se han relacionado con defectos de autofagia (Shi, Guberman, & Kirshenbaum, 2018).

Durante mucho tiempo se consideró que la autofagia se utilizaba para degradar aleatoriamente componentes citosólicos como proteínas, orgánulos y ribosomas. Estudios han revelado eventos de degradación que se dirigen específicamente a constituyentes y orgánulos citoplasmáticos como ribosomas, peroxisoma, núcleo, retículo endoplásmico y mitocondrias. Por lo tanto, las especies eucariotas han desarrollado un proceso de degradación específico que les permite dirigirse a las mitocondrias, llamado mitofagia. (Shi et al., 2018).

Las primeras observaciones de mitocondrias degradadas selectivamente por autofagia se realizaron en *Saccharomyces cerevisiae*, en 2004, cuando esta levadura fue cultivada en presencia de una fuente de carbono estrictamente respiratoria y sometida a deficiencia de nutrientes (Lemasters, 2005). El término mitofagia, que significa degradación selectiva de las mitocondrias por autofagia, fue introducido más tarde en 2005 por John Lemasters. Por medio de la levadura, se ha podido destacar un gran número de proteínas claves directamente implicadas en la maquinaria de degradación o en la regulación de los procesos autofágicos. En 2007 Lemasters observó, en hepatocitos de rata sometidos a una condición deficiente o después de un daño directo causado por un láser, que ciertas mitocondrias estaban secuestradas en autofagosomas. Desde entonces, la cantidad de datos relacionados con este proceso no ha dejado de crecer, especialmente en lo que respecta a la comprensión de su

papel principal en el control de calidad de las mitocondrias y su conexión con varias patologías.(Kim, Rodriguez-Enriquez, & Lemasters, 2007).

Para que una mitocondria pueda ser degradada por mitofagia, esta debe estar etiquetada. Eso significa que el metabolismo de la mitocondria va a conducir a la creación de subproductos que provocan daño y mutaciones en el ADN mitocondrial y es ahí cuando la mitofagia entra en proceso y degrada a la mitocondria que no se encuentra en estado óptimo. En los mamíferos, algunas proteínas de la membrana externa mitocondrial están ubiquitinadas. Luego son percibidos por proteínas que se unen exclusivamente a la ubiquitina o receptores de mitofagia específicos presentes en la membrana externa de las mitocondrias. La interacción de estos efectores con la LC3, una proteína asociada a los microtúbulos 1A / 1B-cadena ligera 3 ubicada en las membranas de los autofagosomas y que es característica de ellos, permite el enrollamiento de las mitocondrias. En las células de mamíferos, la mitofagia puede ocurrir de dos maneras: mitofagia dependiente del par de proteínas PINK1 (quinasa 1 inducida por PTEN putativa) / Parkin, y mitofagia independiente de este par.(Rüb, Wilkening, & Voos, 2017).

Dinámica mitocondrial fusión y fisión

Las mitocondrias son orgánulos muy dinámicos, cuyo número y morfología dependen principalmente de mecanismos de fusión y fisión. Las principales proteínas que median en este mecanismo son Dnm1, Fis1 Fzo1 y otras para el enlace de levadura; mientras que Drp1, Fis1, Opa1 y mitofusinas para mamíferos (Fannjiang et al., 2004). El principal equilibrio entre fusión y fisión depende de las condiciones fisiológicas o del entorno celular; lo cual a su vez puede proporcionar información sobre el estado de estrés en la célula. La fusión permite que las mitocondrias dañadas mezclen su material con el de las mitocondrias sanas, asegurando así la homogeneidad de la población mitocondrial (Elgass, Pakay, Ryan, &

Palmer, 2013). En caso de existir algún daño, la fisión permitiría que las mitocondrias se dividan asimétricamente para formar una mitocondria sana, presentando un alto potencial transmembranal. Una mitocondria dañada, por otro lado tendrá un bajo potencial y será incapaz de cumplir función. La fisión mitocondrial sería, en células de mamíferos, un requisito previo para la mitofagia. Las mitocondrias que muestran disfunciones son degradadas por la mitofagia, esta degradación depende de la maquinaria de fisión (Twig et al., 2008). Además, la fusión, que permite la formación y aparición de mitocondrias tubulares, las protege de la degradación por autofagia durante la deficiencia de nutrientes. Los receptores involucrados en la mitofagia también pueden interactuar con actores en la dinámica mitocondrial, como Drp1 u Opa1; en *Saccharomyces cerevisiae*, la ausencia de la proteína de fisión Dnm1 no previno la inducción de mitofagia en la fase estacionaria del crecimiento y la retrasó en una condición de deficiencia. (Rambold, Kostecky, Elia, & Lippincott-Schwartz, 2011). Por otro lado, en diferentes tipos de células de mamíferos que carecen de la proteína de fisión Drp1, la mitofagia es inducida por hipoxia o quelación del hierro. (Yamashita et al., 2016). Las relaciones entre la dinámica mitocondrial y la mitofagia parecen, por tanto, más complejas que la información proporcionada.

Mitofagia y envejecimiento

El envejecimiento tiene como una de las características la pérdida progresiva de la integridad fisiológica lo cual conlleva a una función deteriorada del cuerpo y por ende una mayor vulnerabilidad a la muerte. Este deterioro es uno de los principales factores que desencadenan en patologías humanas como enfermedades neurodegenerativas, cánceres, enfermedades cardiovasculares, diabetes, entre otras. La disfunción de las mitocondrias se ha identificado anteriormente como uno de los factores que conllevan al envejecimiento. Esto se debe al hecho que las mitocondrias son el mayor suministro de Especies reactivas de oxígeno (ROS),

que entre estos los principales representantes son los nitróxidos, aniones óxido y superóxido, un aumento en el calcio citoplasmático, una liberación pronunciada de factores proapoptóticos y el genoma mitocondrial (mtDNA) son estimuladores clave de las vías de respuesta inflamatoria que acompañan al envejecimiento en los mamíferos (Carrière et al., 2006). El envejecimiento afecta significativamente la homeostasis mitocondrial, debido a la cantidad de ROS generados dentro de las mitocondrias que terminan en la macromolécula mitocondrial y la lesión del ADNmt (Diot, Morten, & Poulton, 2016). Las mutaciones y deleciones en el ADNmt pueden contribuir de manera importante al envejecimiento.

El ADNmt es más sensible a daños así como cambios y tiene riesgo de daño aerofílico debido a la escasez de histonas, lo que hace que las mutaciones somáticas sean mayores. Los mecanismos de reparación del ADNmt también son más costosos en cuanto a energía necesaria, en comparación con el ADN nuclear. En consecuencia, la inhibición o síntesis anormal de proteínas mitocondriales exagera la disfunción mitocondrial. Las mutaciones del ADNmt se acumulan a lo largo del envejecimiento, un escenario que se ha correlacionado con la disminución de la actividad autofágica relacionada con la edad (López-Otín, Blasco, Partridge, Serrano, & Kroemer, 2013). En los mamíferos, los defectos morfológicos y catalíticos mitocondriales ocurren durante el envejecimiento; por lo tanto, la acumulación de mitocondrias rotas puede inducir mitofagia para preservar la homeostasis celular.

Los estudios en levaduras han demostrado que la eliminación de la proteína de la membrana mitocondrial Uth1 conduce a un defecto selectivo en la mitofagia y a un período de tiempo más corto una vez que se produce la privación de nutrientes. Se entiende que la restricción calórica impulsa la longevidad de la levadura en los mamíferos (Diot et al., 2016). Dado que la restricción calórica induce la autofagia, el aumento de la longevidad también se debe en parte a una mejor eliminación de las mitocondrias disfuncionales. Estudios adicionales

deberían aclarar si la mitofagia está realmente interesada en mediar una parte de las consecuencias de la restricción calórica en la esperanza de vida.

Mitofagia y enfermedades neurodegenerativas

Con el paso de la edad, las funciones cerebrales comienzan a degenerarse gradualmente, abriendo potencialmente el camino para la inmersión de trastornos neurodegenerativos como el Alzheimer, Huntington, la enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica (ALS); enfermedades que se han relacionado con fallas en el funcionamiento óptimo de la mitofagia. Al ser las enfermedades neurodegenerativas un grupo heterogéneo de patologías que implican la degradación de uno o varios tipos de neuronas (Fujikake, Shin, & Shimizu, 2018) ¿cuáles son los mecanismos a cargo del efecto deletéreo del envejecimiento de las células neuronales? Aunque se trata de un fenómeno normal, los fundamentos moleculares y celulares que gobiernan la degradación del sistema nervioso atribuible a la edad siguen sin estar claros. Se reconoce cada vez más que las alteraciones en la actividad de los orgánulos celulares llamados mitocondrias, a menudo descritos como las "centrales eléctricas" de las células, desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de disfunciones neuronales debidas al envejecimiento. La eliminación de las mitocondrias defectuosas es fundamental para prolongar la vida de las células y neuronas, como también para asegurar una función metabólica adecuada. Por lo tanto, los actores moleculares involucrados en el reciclaje de mitocondrias defectuosas más importantes y estudiados son PARKIN, PINK1 y Mitofusin 2 (Kesidou, Lagoudaki, Touloumi, Poulatsidou, & Simeonidou, 2013). Para mantener un suministro suficiente de mitocondrias saludables, la célula se basa en la autofagia mitocondrial (mitofagia). Según estudios recientes, las anomalías mitocondriales están implicadas en la patogenia de las enfermedades neurodegenerativas, con el factor agravante de una mitofagia inadecuada. Las funciones de la mitofagia atípicas conducen a la

acumulación de agregados de proteínas y a la neurodegeneración porque la supresión de la actividad autofágica acelera la progresión de la enfermedad (Dupuis, 2014).

Estudios realizados en ratones han demostrado que la mitofagia defectuosa induce defectos neurodegenerativos y, por tanto, está asociada con enfermedades neurodegenerativas humanas. En algunos casos, un defecto en la mitofagia se considera una patología primaria de la enfermedad subyacente (Nixon, 2013). En la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), el parkinson y las enfermedades poliQ, la acumulación de proteínas que no se pliegan correctamente es un sello patológico común. Estas proteínas mal plegadas causan daño gradual a las neuronas y eventualmente causan su muerte. Debido al hecho de que la reducción de la actividad mitofágica afecta directamente a la acumulación de proteínas mal plegadas y de mitocondrias defectuosas, es una vía clave para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas (Komatsu et al., 2006).

Las enfermedades clasificadas dentro del PolyQ como la enfermedad de Huntington se ven fuertemente afectadas por la actividad de la mitofagia. Por lo tanto, la activación de la vía de la autofagia puede prevenir potencialmente la acumulación de proteínas propensas a la degradación incorrecta, inhibiendo o ralentizando la progresión de la neurodegeneración. La autofagia ascendente con rapamicina, que es un inmunosupresor utilizado en trasplante de órganos, redujo la formación de agregados y la citotoxicidad en las células in vitro; y un modelo de mosca CCI-779, un análogo de la rapamicina, también mejoró comportamiento y rendimiento motor en modelos de ratón HD y SCA3. Otros inductores de la autofagia, como la berberina, la metformina, la rilmenidina y la trehalosa, también activan la autofagia, disminuyen la agregación de polyQ y mejoran el comportamiento conductual en modelos de ratón con enfermedad de polyQ (Wong & Cuervo, 2010). Esto se logra a través de la

inhibición de la cascada de transducción de señal mTOR, principal vía que censa el estado energético y nutricional de la célula, y que a su vez permite la síntesis de proteínas que inhiben la autofagia cuando esta se encuentra en estado activo.

Se encontró una regulación baja y defectuosa en cerebros humanos con enfermedad de Alzheimer. Morfológicamente, se han observado vacuolas autofágicas inmaduras en neuritas distróficas, lo que sugiere que una alteración en el tráfico de vacuolas autofágicas o la fusión autofagosoma-lisosoma puede contribuir al desarrollo de esta enfermedad (Kesidou et al., 2013). Genéticamente, Beclin 1, un actor importante en la autofagia y que fue identificado como una molécula causante en la patología de la EA. Se informó que los cerebros con EA tenían niveles de expresión de Beclin 1 disminuidos al principio del proceso de la enfermedad. Además, la proteína de ensamblaje de clatrina que se une a fosfatidilinositol, que desempeña un papel en la mitofagia, se ha asociado con la enfermedad de Alzheimer al interrumpir el tráfico de receptores de unión a proteínas solubles. En conjunto, estos hallazgos sugieren que, aunque no se ha dilucidado el papel patológico preciso de la autofagia en la EA, los inductores de la autofagia podrían ofrecer una nueva estrategia terapéutica eficiente al degradar los agregados en las primeras etapas de la EA. Por el contrario, la activación de la autofagia podría aumentar la gravedad de la enfermedad a lo largo de las últimas etapas de la EA mediante el rápido ensamblaje de A β .

Los tratamientos futuros para los trastornos neurodegenerativos podrían incluir medicamentos dirigidos a proteínas y enzimas relacionadas con las mitocondrias y la autofagia, comparable al antidiabético que activa la autofagia dependiente de AMPK, y la rilmenidina se emplea para enfermedades cardiovasculares y activa la autofagia independiente de mTor. Cada fármaco ya se utiliza clínicamente en humanos.(Harris & Rubinsztein, 2011).

CONCLUSIONES

En vista del papel crítico de las mitocondrias, es clave comprender cómo se lleva a cabo el control de calidad de estos orgánulos, particularmente en tejidos o células donde la demanda de energía es elevada. Cada vez hay más evidencia que demuestra que las alteraciones en la implementación de la mitofagia como control de calidad de la célula, esta relacionadas con muchas patologías como son las enfermedades degenerativas. En los últimos años, la acumulación de datos sobre mitofagia ha demostrado la complejidad de este proceso. Por tanto, es fundamental identificar y caracterizar los distintos mecanismos de la mitofagia con el fin de establecer dianas terapéuticas para el tratamiento de diversas patologías humanas originadas en el metabolismo mitocondrial. Aunque muchos estudios ya han contribuido a la comprensión de los procesos involucrados en la mitofagia, aún quedan muchos puntos por dilucidar. Algunas preguntas quedan sin respuesta, cuyas respuestas nos permitirán comprender mejor el proceso de la mitofagia: (1) ¿Cuál es el lugar de la mitofagia en el control de calidad de las mitocondrias y cuál es el papel de este proceso según la especificidad celular o tisular? (2) ¿Qué es una mitocondria dañada? (3) ¿Cómo detecta la célula el daño mitocondrial y desde qué nivel de daño se induce la mitofagia, sabiendo que los controles ascendentes, a nivel molecular, también los llevan a cabo la célula y las mitocondrias? Las respuestas a todas estas preguntas ayudarán a comprender el establecimiento de la mitofagia y su regulación. Saber que los defectos de la mitofagia se han relacionado con el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas y el envejecimiento. cuyas respuestas nos permitirán comprender mejor el proceso de la mitofagia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bock, F. J., & Tait, S. W. G. (2020). Mitochondria as multifaceted regulators of cell death. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 21(2), 85–100.
- Carrière, A., Galinier, A., Fernandez, Y., Carmona, M.-C., Pénicaud, L., & Casteilla, L. (2006). [Physiological and physiopathological consequences of mitochondrial reactive oxygen species]. *Medecine Sciences*, 22(1), 47–53.
- Diot, A., Morten, K., & Poulton, J. (2016). Mitophagy plays a central role in mitochondrial ageing. *Mammalian Genome*, 27(7–8), 381–395.
- Dupuis, L. (2014). Mitochondrial quality control in neurodegenerative diseases. *Biochimie*, 100, 177–183.
- Elgass, K., Pakay, J., Ryan, M. T., & Palmer, C. S. (2013). Recent advances into the understanding of mitochondrial fission. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1833(1), 150–161.
- Fannjiang, Y., Cheng, W.-C., Lee, S. J., Qi, B., Pevsner, J., McCaffery, J. M., Hill, R. B., et al. (2004). Mitochondrial fission proteins regulate programmed cell death in yeast. *Genes & Development*, 18(22), 2785–2797.
- Fujikake, N., Shin, M., & Shimizu, S. (2018). Association between autophagy and neurodegenerative diseases. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 255.
- Ghosh, R., Vinod, V., Symons, J. D., & Boudina, S. (2020). Protein and mitochondria quality control mechanisms and cardiac aging. *Cells*, 9(4).
- Harris, H., & Rubinsztein, D. C. (2011). Control of autophagy as a therapy for neurodegenerative disease. *Nature Reviews. Neurology*, 8(2), 108–117.
- Idelchik, M. D. P. S., Begley, U., Begley, T. J., & Melendez, J. A. (2017). Mitochondrial ROS control of cancer. *Seminars in Cancer Biology*, 47, 57–66.

- Kesidou, E., Lagoudaki, R., Touloumi, O., Poulatsidou, K.-N., & Simeonidou, C. (2013). Autophagy and neurodegenerative disorders. *Neural regeneration research*, 8(24), 2275–2283.
- Kim, I., Rodriguez-Enriquez, S., & Lemasters, J. J. (2007). Selective degradation of mitochondria by mitophagy. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 462(2), 245–253.
- Kiriyama, Y., & Nochi, H. (2017). Intra- and Intercellular Quality Control Mechanisms of Mitochondria. *Cells*, 7(1).
- Komatsu, M., Waguri, S., Chiba, T., Murata, S., Iwata, J., Tanida, I., Ueno, T., et al. (2006). Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration in mice. *Nature*, 441(7095), 880–884.
- Lackner, L. L. (2019). The expanding and unexpected functions of mitochondria contact sites. *Trends in Cell Biology*, 29(7), 580–590.
- Lehmann, G., Ziv, T., Braten, O., Admon, A., Udasin, R. G., & Ciechanover, A. (2016). Ubiquitination of specific mitochondrial matrix proteins. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 475(1), 13–18.
- Lemasters, J. J. (2005). Selective mitochondrial autophagy, or mitophagy, as a targeted defense against oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging. *Rejuvenation Research*, 8(1), 3–5.
- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194–1217.
- Nixon, R. A. (2013). The role of autophagy in neurodegenerative disease. *Nature Medicine*, 19(8), 983–997.
- Pickles, S., Vigié, P., & Youle, R. J. (2018). Mitophagy and Quality Control Mechanisms in Mitochondrial Maintenance. *Current Biology*, 28(4), R170–R185.

- Rambold, A. S., Kostecky, B., Elia, N., & Lippincott-Schwartz, J. (2011). Tubular network formation protects mitochondria from autophagosomal degradation during nutrient starvation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *108*(25), 10190–10195.
- Rüb, C., Wilkening, A., & Voos, W. (2017). Mitochondrial quality control by the Pink1/Parkin system. *Cell and Tissue Research*, *367*(1), 111–123.
- Shi, R., Guberman, M., & Kirshenbaum, L. A. (2018). Mitochondrial quality control: The role of mitophagy in aging. *Trends in cardiovascular medicine*, *28*(4), 246–260.
- Twig, G., Elorza, A., Molina, A. J. A., Mohamed, H., Wikstrom, J. D., Walzer, G., Stiles, L., et al. (2008). Fission and selective fusion govern mitochondrial segregation and elimination by autophagy. *The EMBO Journal*, *27*(2), 433–446.
- Wong, E., & Cuervo, A. M. (2010). Autophagy gone awry in neurodegenerative diseases. *Nature Neuroscience*, *13*(7), 805–811.
- Yamashita, S.-I., Jin, X., Furukawa, K., Hamasaki, M., Nezu, A., Otera, H., Saigusa, T., et al. (2016). Mitochondrial division occurs concurrently with autophagosome formation but independently of Drp1 during mitophagy. *The Journal of Cell Biology*, *215*(5), 649–665.
- Yonashiro, R., Ishido, S., Kyo, S., Fukuda, T., Goto, E., Matsuki, Y., Ohmura-Hoshino, M., et al. (2006). A novel mitochondrial ubiquitin ligase plays a critical role in mitochondrial dynamics. *The EMBO Journal*, *25*(15), 3618–3626.
- Yoo, S.-M., & Jung, Y.-K. (2018). A molecular approach to mitophagy and mitochondrial dynamics. *Molecules and Cells*, *41*(1), 18–26.
- Zachar, I., & Boza, G. (2020). Endosymbiosis before eukaryotes: mitochondrial establishment in protoeukaryotes. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *77*(18), 3503–3523.

Zhao, R.-Z., Jiang, S., Zhang, L., & Yu, Z.-B. (2019). Mitochondrial electron transport chain, ROS generation and uncoupling (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, 44(1), 3–15.

Zinovkina, L. A. (2018). Mechanisms of mitochondrial DNA repair in mammals. *Biochemistry. Biokhimiia*, 83(3), 233–249.