



AUTOFAGIA: UN RETO PARA LA MEDICINA ACTUAL

Autores: Dra. Elizabeth María Horta Rivero¹, Dra. Suleika Caridad Salas Sánchez², Dra. Luisa María Serrano González³

¹ Doctora en Medicina. Residente de segundo año de Histología. Profesor Instructor. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey. Cuba.

² Doctora en Medicina. Especialista de primer grado en Anatomía Humana. Profesora instructor. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey. Cuba.

³ Doctor en Medicina. Especialista de segundo grado en Anatomía Humana. Profesor Auxiliar. Facultad de Ciencias Médicas. Máster en MNT. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey. Cuba.

RESUMEN

Introducción: Desde hace muchos años se ha considerado la apoptosis y la necrosis como las dos formas fundamentales de muerte celular. Sin embargo, en estudios recientes se plantea que la muerte celular programada no está limitada sólo a la apoptosis, sino que las células utilizan otros mecanismos como la muerte celular programada tipo II o autofagia. **Objetivo:** Mostar consideraciones importantes sobre la autofagia en diferentes enfermedades. **Métodos:** se realizó una búsqueda de información, en el período comprendido entre febrero y abril de 2023, en diferentes bases de datos como Hinary, SciELO, Ebsco, ClinicalKey y PubMed, además de consultar libros de Histología que se encuentran disponibles en la biblioteca del centro. **Resultados:** El proceso de autofagia se ha dividido en una serie de pasos denominados iniciación, nucleación, expansión, fusión y degradación; regulados por proteínas denominadas ATG. La misma puede influir en el curso de diferentes enfermedades como el cáncer, la Diabetes Mellitus y las enfermedades neurodegenerativas; incidiendo por tanto en su evolución. **Conclusiones:** se determinó que la conceptualización y aplicación de la autofagia como proceso ha



sido el resultado de un largo período de investigaciones que continúa en perfeccionamiento. La autofagia posee mecanismos estructurales, bioquímicos y funcionales que funcionan en conjunto, es una valiosa herramienta para la aplicación de programas de intervención terapéutica en diferentes enfermedades.

DeCS: Muerte celular, autofagia, cáncer, diabetes mellitus, enfermedades neurodegenerativas

Summary

Background: For many years, apoptosis and necrosis have been considered the two fundamental forms of cell death. However, recent studies suggest that programmed cell death is not limited only to apoptosis, but that cells use other mechanisms such as type II programmed cell death or autophagy. **Objective:** Show important considerations about autophagy in different diseases. **Methods:** an information search was carried out, in the period between February and April 2023, in different databases such as Hinary, SciELO, Ebsco, ClinicalKey and PubMed, in addition to consulting Histology books that are available in the library of the center. **Results:** The autophagy process has been divided into a series of steps called initiation, nucleation, expansion, fusion and degradation; regulated by proteins called ATG. It can influence the course of different diseases such as cancer, Diabetes Mellitus and neurodegenerative diseases; thus influencing its evolution. **Conclusions:** it was determined that the conceptualization and application of autophagy as a process has been the result of a long period of research that continues to be perfected. Autophagy has structural, biochemical and functional mechanisms that work together, it is a valuable tool for the application of therapeutic intervention programs in different diseases.

DeCS: Cell death, autophagy, cancer, diabetes mellitus, neurodegenerative diseases



INTRODUCCIÓN

Desde hace muchos años se ha considerado la apoptosis y la necrosis como las dos formas fundamentales de muerte celular. Haciéndose referencia a la necrosis cuando se habla de los drásticos cambios en tejidos, visibles a simple vista, siendo este un proceso de muerte no controlado genéticamente, caracterizado por depleción de los niveles intracelulares de ATP (adenosín trifosfato), aumento del volumen celular y pérdida de la integridad de la membrana plasmática, produciendo la liberación de los componentes celulares y desarrollo de inflamación.¹

La apoptosis o muerte celular programada tipo I, en cambio, es un proceso dependiente de energía y por el cual las células mueren a través de un proceso secuencial, ordenado y finamente regulado que se caracteriza morfológicamente por compactación de la cromatina, condensación del citoplasma y disminución del volumen celular, seguido de una fragmentación del núcleo y la célula, junto a una rápida fagocitosis de los cuerpos apoptóticos por células del sistema inmune o vecinas, en ausencia de inflamación.¹

Sin embargo, en estudios recientes se plantea que la muerte celular programada no está limitada sólo a la apoptosis, sino que las células utilizan diferentes mecanismos para activar su autodestrucción. Un nuevo ejemplo de ello es la muerte celular programada tipo II o autofagia.¹

Este proceso se conoce como autofagia y fue descubierto por el científico japonés Yoshinori Ohsumi, galardonado con el Premio Nobel de Medicina 2016 por estos hallazgos. La importancia de su descubrimiento ha adquirido en los últimos años la misma relevancia que los procesos de apoptosis y senescencia, dada la participación de la autofagia en los complejos procesos que controlan la vida celular y en el desarrollo de numerosas patologías.²

La autofagia se conoce como un proceso homeostático y de degradación celular en el que una fracción del citosol y organelos son secuestrados en una vesícula



y liberados en el interior de un lisosoma, para la ruptura y ocasional reutilización de las macromoléculas resultantes.

Etimológicamente la palabra autofagia deriva del griego "auto" "phagein" y significa "comerse a sí mismo", lo cual refleja lo observado a través de microscopía electrónica, donde se visualizan vesículas de doble membrana que albergan organelos y componentes citoplasmáticos en diferentes estados de degradación.³

Inicialmente, la autofagia se describió como la activación de un proceso de degradación en respuesta al estrés nutricional. Así, de Duve y colaboradores descubrieron la presencia de autofagosomas en el hígado que se generan en respuesta al ayuno y glucagón y de esta forma proporcionar aminoácidos para la generación de energía o la formación de nuevas proteínas.⁴

En las células eucariotas, se conocen tres tipos no selectivos de rutas de liberación de contenido citoplasmático en el lumen del lisosoma: autofagia mediada por chaperonas (CMA de sus siglas en inglés: Chaperone-Mediated Autophagy), microautofagia y macroautofagia; aunque no todos han sido descritos en los mamíferos.³

Además de los mecanismos no selectivos de autofagia ya mencionados, se han descrito rutas de autofagia altamente selectivas, y aun cuando el mecanismo molecular es poco comprendido, se reporta la presencia de posibles receptores de reconocimientos de organelos citoplasmáticos que faciliten la incorporación de la macromolécula al interior del lisosoma, y donde los diferentes nombres asignados para autofagia selectiva dependen del organelo a degradar: para retículo endoplásmico (RE) (reticulofagia o refagia), peroxisoma (peroxifagia), mitocondria (mitofagia), gotas de lípidos (lipidofagia), gránulos secretorios (zimofagia), incorporación progresiva del núcleo (nucleofagia), patógenos (xenofagia) y ribosomas (ribofagia).⁴

La importancia de la existencia de un mecanismo de degradación organelo-específico radica en que la autofagia selectiva garantiza la degradación de



moléculas (proteínas desdobladas, mitocondrias disfuncionales o microorganismos) que pudieran escapar a la macroautofagia, fungiendo como un mecanismo de control de calidad.

De modo que la autofagia es esencial para mantener la homeostasis celular y está presente como mecanismo catabólico desde la etapa neonatal en mamíferos. El principal resultado de la activación de autofagia es la captura y degradación de porciones de citoplasma; los productos generados contribuyen así a la provisión de sustratos para procesos de biosíntesis y al restablecimiento de los niveles energéticos intracelulares, así como también contribuyen a la liberación de energía que sirva como sustrato en la eliminación de organelos defectuosos. Sin embargo, una activación de autofagia excesiva y descontrolada conlleva a la depleción de moléculas y organelos esenciales provocando una muerte celular autofágica.

La autofagia incide en una gran variedad de enfermedades, incluyendo cáncer, desordenes cardiovasculares y neurodegenerativos por lo que es objetivo de esta investigación mostrar consideraciones importantes sobre la autofagia en diferentes enfermedades.

OBJETIVO

Mostrar consideraciones importantes sobre la autofagia en diferentes enfermedades.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica entre febrero y abril de 2023, en diferentes bases de datos como Hinary, SciELO, Ebsco, ClinicalKey, PubMed y textos de Histología que se encuentran disponibles en la biblioteca de la universidad, en idioma español e inglés, se utilizaron las palabras claves: Muerte celular, autofagia, cáncer, diabetes mellitus, enfermedades neurodegenerativas. Se revisaron un total de 23 artículos. Se usaron métodos teóricos de investigación,



el lógico histórico para el cuerpo del trabajo y el de análisis y síntesis para las conclusiones.

DESARROLLO

Mecanismo celular de la autofagia

El proceso de autofagia se ha dividido en una serie de pasos denominados iniciación, nucleación, expansión, fusión y degradación; regulados por proteínas denominadas ATG (proteína relacionada a autofagia). La etapa de iniciación está regulada por el complejo de la cinasa ULK1/2 formado por ULK1/2, ATG13, FIP200 y ATG101.^{5, 6}

Este complejo puede ser activado por una fosforilación mediada por la actividad de AMPK (proteína cinasa activada por AMP), que a su vez puede ser activada por AMP (adenosina monofosfato), lo que permite una activación de la autofagia durante niveles bajos de energía (relación de AMP/ATP) e inhibida por fosforilación inactivante por el complejo mTOR, sensor intracelular de aminoácidos que a su vez puede ser inhibido por rapamicina, un inductor de la autofagia. Una vez que se ha activado el complejo ULK1/2, el cual se localiza cerca del retículo endoplásmico, comienza la etapa de nucleación, en ésta, ULK1/2 fosforila a las proteínas del complejo de nucleación PI3K clase III (fosfatidilinositol 3-cinasa) activándolas y produciendo PI3P (fosfatidilinositol 3-fosfato) en el sitio de la formación del autofagosoma.⁷

La producción de PI3P sirve para la unión de otras proteínas ATG importantes para la formación del autofagosoma durante la etapa de elongación. Al respecto, se han caracterizado dos principales sistemas de conjugación indispensables para la expansión del autofagosoma: ATG5-ATG12 y LC3-PE, los cuales involucran sistemas proteicos similares a los sistemas de ubiquitinación siendo ATG12 y LC3 (proteína asociada a microtúbulos de cadena ligera 3) proteínas similares a la ubiquitina. De esta manera, el corte proteolítico de LC3 por ATG4, su activación por ATG7 y su posterior conjugación a PE (fosfatidiletanolamina) por ATG3, da lugar a la proteína LC3II, la cual es importante para la unión de



proteínas adaptadoras como p62/SQSTM1, NBR1, NDP52, OPTN, TAX1BP1 o NIX que llevan moléculas cargo al autofagosoma para su degradación mediante sus dominios de interacción a LC3.^{6,8}

Cabe mencionar que LC3II se encuentra tanto en la membrana interna como externa del autofagosoma y su localización en estructuras punteadas o su cuantificación mediante Western Blot pueden utilizarse para evaluar la formación de los autofagosomas. La ausencia de alguna de las proteínas ATG compromete la formación del autofagosoma y el silenciamiento genético de las mismas puede ser utilizado para inhibir este proceso. Una vez que se ha formado el autofagosoma, este se puede unir al lisosoma dando lugar a una estructura denominada autolisosoma para la degradación de su contenido.^{9, 10}

En este punto, se pueden utilizar inhibidores farmacológicos que impiden la fusión y degradación de los autofagosomas como la CQ (cloroquina). Este es un fármaco lisosomotrófico que evita la acidificación del lisosoma bloqueando la última etapa de la autofagia, evitando la degradación de los autofagosomas e induciendo su acumulación. Aunque el mecanismo por el que los autofagosomas se fusionan con diferentes membranas no se conoce completamente, se propone la participación de proteínas adaptadoras específicas presentes en la membrana externa del autofagosoma para unirse a su sitio blanco.⁹

Por ejemplo, se sabe que la proteína SNARE, STX17 (syntaxina 17), es importante para que el autofagosoma se pueda unir con el lisosoma y se efectúe la degradación de su contenido para su posterior reciclaje.¹⁰

Autofagia y cáncer

Varios autores en sus estudios plantean que la autofagia tiene efectos que dependen de la etapa del proceso tumoral y del paciente en cuestión; por lo que al ser un mecanismo que puede eliminar proteínas protumorigénicas como p62/SQSTM1 o mitocondrias dañadas, manteniendo niveles bajos de especies reactivas de oxígeno (ERO) en las células normales, se propone que la autofagia tiene un papel antitumorigénico. Así mismo, la autofagia puede promover un



estado de senescencia en las células que presentan inestabilidad genómica, impidiendo su proliferación. Sin embargo, existen otros estudios donde se ha demostrado el papel antitumoral de la autofagia y que involucran alteraciones de genes Atg.¹¹⁻¹³

Pero en investigación de silenciamiento de genes Atg en organismo completo como la eliminación sistémica en mosaico de Atg5 en ratones provocó el desarrollo de tumores benignos en hígado debido a la acumulación de mitocondrias dañadas y daño genómico.¹⁴

Otros autores en un análisis de tejidos tumorales de pacientes con cáncer de mama detectaron una pérdida de heterocigocidad en el cromosoma 17q21 en el 41.1% de los cánceres de mama, que es donde se encuentra el gen beclin 1 relacionado a tumores espontáneos.¹²

En los ratones heterocigotos de este mismo gen se observó una mayor incidencia de tumores espontáneos en el pulmón, hígado y en el sistema linfático. En un modelo tumoral por el virus de hepatitis B en los ratones sin expresión de beclin 1 se observó un mayor desarrollo de lesiones pre-malignas en el hígado, caracterizado por displasias.¹²

Por tanto, se puede señalar que la presencia de autofagia inhibe la aparición de células tumorales, mientras que el daño en el ADN, la inestabilidad genómica y la acumulación de proteínas oncogénicas que en situaciones normales deberían ser degradadas en el autolisosoma; constituyen los promotores de la tumorigénesis.

Sin embargo, estudios realizados en modelos de ratones donde existen mutaciones oncogénicas preestablecidas, como en un modelo de adenocarcinoma ductal pancreático con expresión de la proteína oncogénica KRAS, la inhibición de la autofagia produce lesiones intraepiteliales pancreáticas pre-malignas las cuales no avanzan hacia neoplasias intraepiteliales pancreáticas. También, el silenciamiento de genes Atg en tejidos específicos, como la inactivación de Atg5 en un modelo de cáncer de pulmón o la eliminación



condicional de Atg7 en un modelo de adenocarcinoma ductal pancreático evitó la progresión tumoral, dependiente de la proteína p53, ya que la supresión de p53 reinicia la progresión tumoral.^{15,16}

De modo que las células con una transformación oncogénica, la autofagia tiene una función protumoral, pues las mismas necesitan a la autofagia para poder sobrevivir en diversas condiciones adversas, como el estrés oxidativo, la hipoxia, la privación de nutrientes, la anoikis, el estrés al que se enfrentan durante la migración y la metástasis y para sobrevivir a la terapia.¹⁷

Es por ello que en la actualidad se realizan múltiples estudios clínicos con el objetivo de explorar la inhibición de la autofagia como blanco en el tratamiento de algunos tipos de cáncer, considerándose esta una alternativa terapéutica prometedora. Un ejemplo lo constituye el cáncer de mama, entidad con alta incidencia, donde se ha demostrado que el subtipo triple negativo es el más sensible a la inhibición de la autofagia, sugiriendo que, en este subtipo de cáncer de mama, la inhibición de la autofagia podría ser un potencial blanco terapéutico.

17

Los autores consideramos que la autofagia como proceso en el caso del cáncer tiene un papel dual en dependencia del estadio en que se encuentre, así como de los modelos tumorales en estudio; ya que en una célula sin alteraciones cuando disminuye o es nulo este proceso es muy probable que se desencadene un evento de tipo oncogénico; en tanto en las células tumorales, la autofagia es necesaria para la regresión tumoral.

Autofagia y Diabetes Mellitus

La OMS (Organización Mundial de la Salud) plantea que hoy día hay 422 millones de personas con diabetes y más del 80% de las muertes ocasionadas por esta enfermedad se registran en países de ingresos bajos a medios. La DMT2 (Diabetes Mellitus Tipo 2) constituye alrededor del 95% de todos los casos de diabetes mellitus y su patogénesis es un proceso complejo que depende



completamente del estado funcional de las células beta pancreáticas secretoras de insulina, siendo considerada como un conjunto de alteraciones metabólicas.¹⁸

Cabe destacar que su inicio es generalmente en edades adultas caracterizándose fundamentalmente por hiperglucemias en ayunas asociada a resistencia a la insulina, la cual es compensada en cierta medida por hiperplasia de las células beta. Una vez que progresa la enfermedad la hiperglucemia se hace crónica debido a la pérdida de la secreción de insulina, asociada a resistencia a la insulina, además de que los pacientes presentan también niveles elevados de ácidos grasos. En una estadía más avanzada se produce la pérdida de la masa de las células beta en los islotes pancreáticos relacionada con la muerte de las células beta pancreáticas.¹⁹

En pacientes con DMT2, la hiperglucemia potencia la generación excesiva de ROS (especies reactivas de oxígeno) derivando a un estrés oxidativo. El islote pancreático es especialmente vulnerable a las ROS debido a su bajo nivel intrínseco de enzimas antioxidantes, las mitocondrias y el RE (Retículo endoplasmático) son susceptibles al daño por ROS y son organelos clave para la homeostasis de las células beta. El estrés oxidativo está estrechamente asociado con la inflamación crónica que se presenta en la DMT2.^{18,20}

El inflamosoma es un complejo de proteínas que actúan como sensores para patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs, por sus siglas en inglés). Las concentraciones elevadas de ROS son detectadas por el inflamosoma como un PAMP, desencadenando la piroptosis, un tipo de muerte celular que se caracteriza por ser proinflamatoria. El mecanismo de ejecución es a través de la activación de la caspasa 1, la cual a su vez activa a la IL-1 β (interleuquina 1 beta), generando edema, la formación de un poro en la membrana y finalmente la lisis celular. La autofagia parece proteger a las células de la piroptosis, degradando a las mitocondrias dañadas y componentes del inflamosoma, limitando así la producción de ROS.²⁰



También se ha descrito que la muerte de las células beta pancreáticas se debe en parte a los niveles elevados de amilina, también denominada polipéptido amiloide (IAPP, por sus siglas en inglés). El IAPP es una hormona formada por 37 aminoácidos, en los humanos es sintetizada, almacenada y cosecretada con la insulina, por lo que en la DMT2 la secreción excesiva de insulina causada por la resistencia a la insulina en tejidos periféricos hace que el IAPP también se encuentre en altas concentraciones locales, provocando la formación de depósitos amiloides. Dichos depósitos forman oligómeros de amilina tóxicos, que junto con el heparán sulfato y los glucosaminoglicanos forman una malla. Al proceso donde se depositan precipitados insolubles de amilina (fibrillas), se conoce como amiloidogénesis⁴⁰. Lo anterior es consistente con lo reportado en autopsias de pacientes con DMT2, donde han observado una acumulación de fibras amiloides en los islotes pancreáticos.²¹

Los mecanismos por los cuales el IAPP puede llevar a la muerte a las células beta son varios. Por un lado, los agregados de IAPP generan estrés, activación del inflamósoma y piroptosis. Por otra parte, el IAPP deteriora la autofagia como lo demuestra la acumulación de P62 y la disminución de la autofagia conduce a una mayor acumulación del IAPP y muerte celular de los islotes pancreático.¹⁹⁻²¹

La apoptosis ha sido considerada como el principal mecanismo de muerte de las células beta pancreáticas cuando la autofagia se encuentra inhibida, como ha evidenciado el modelo de ratón deficiente para el gen ATG7, el cual mostró disminución en la masa de las células beta y un aumento significativo de apoptosis.²⁰ Aspectos estos con los que los autores de la presente investigación coincidimos al considerar que la disminución en la autofagia en las células beta pancreáticas contribuye al desarrollo de la DMT2.

Autofagia y neurodegeneración

Las células neuronales dependen de las vías de degradación, como la autofagia, para mantener su homeostasis y viabilidad. La importancia de la autofagia en el



mantenimiento de la homeostasis neuronal ha sido estudiada en diversos modelos animales.

Estudios realizados con la finalidad de determinar la importancia de la autofagia en el sistema nervioso central al generar ratones knockout para ATG5 y ATG7, dos proteínas primordiales que participan en el mecanismo de autofagia en la formación de los autofagosomas revelan entre sus hallazgos que al encontrarse inhibida la autofagia, los ratones desarrollaban anomalías motoras y cognitivas progresivas. Así mismo al realizarse el estudio histológico se encontraron cambios degenerativos en las neuronas del cerebelo y de la corteza cerebral, así como muerte celular y agregados de proteínas en diferentes zonas del cerebro incluyendo el tálamo, hipotálamo, hipocampo, corteza cerebral, cerebelo, la protuberancia y médula. Estos estudios concluyeron que la alteración del mecanismo de la autofagia está relacionada con el proceso de neurodegeneración.²²

En tanto otros autores, han reportado resultados contradictorios sobre el papel de la autofagia inducida por MPP+ (1-metil-4-fenilpiridinio), por un lado, como mecanismo de muerte celular y por otro como mecanismo de protección.²²

Se puede entonces pensar que la estimulación de la autofagia pueda ejercer un efecto de protección, lo cual ha sido analizado en algunos modelos celulares y animales. Sin embargo, la inducción de autofagia también puede inducir muerte celular. Por lo que es importante caracterizar su efecto bajo condiciones específicas

Durante el desarrollo de la EP (Enfermedad de Parkinson) se ha observado acumulación de autofagosomas y deficiencia de lisosomas en cerebros de pacientes de Parkinson postmortem. Además, la evidencia más clara de la relación que existe entre la autofagia defectuosa y la EP, la proporciona la genética. Se plantea según lo expuesto por varios autores que existe aproximadamente un 10% de casos con un origen genético claro y son debidos



a mutaciones en una serie de genes (LRRK2, alfa-sinucleína, VPs35, PINK1, parkina), donde esta se asocia con la ruta autofágica-lisosomal.²³

Se puede comprender entonces que un mal funcionamiento de la autofagia produciría un acumulo de agregados que interferirían en el funcionamiento de la célula causando su muerte.

Los autores de esta investigación coincidimos en que, si un fármaco llegase a aumentar la autofagia en esas neuronas afectadas por la EP sin afectar a otros tejidos, además de no llegar a producir una degradación excesiva de componentes celular ni afectar otros procesos biológicos, se estaría en presencia de un tratamiento alternativo con mucho potencial para la EP.

Así mismo el tratamiento ideal para los estadios iniciales debería ser un tratamiento neuroprotector capaz de proteger a las neuronas de la muerte y que por tanto frenase o revirtiese el curso de la enfermedad, lo cual concuerda con los estudios que se realizan hoy día en los que se investigan fármacos para conseguir una mejora en los pacientes, siendo la autofagia, la neuroprotección, la terapia génica, la inmunoterapia, la medicina regenerativa y la terapia celular los pilares en los que se basa el futuro tratamiento de la enfermedad.

CONCLUSIONES

La conceptualización y aplicación de la autofagia como proceso es el resultado de un largo período de investigaciones que continúa en perfeccionamiento. La autofagia es un proceso considerado por muchos como un tipo de muerte celular programada que requiere ser estudiado por todas las Ciencias biomédicas y constituye una herramienta que fundamenta la aplicación de programas de intervención terapéutica en diferentes enfermedades.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BUCHHOLZ BRUNO. Nuevos avances en el conocimiento de la autofagia en la patología cardíaca. Rev. argent. cardiol. [Internet]. 2021 Abr [citado 2023 Abr 15] ; 89(2): 176-176. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1850-37482021000200176&lng=es. Epub01-Abr-2021. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v89.i2.20181>.
2. Costas Mónica A, Rubio María F.. Autofagia, una estrategia de supervivencia celular. Medicina (B. Aires) [Internet]. 2017 Ago [citado 2023 Abr 17] ; 77(4): 314-320. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802017000400011&lng=es
3. Ramírez-Sagredo Andrea, Aleman Larissa, Villa Mónica, Chávez Myra N, García Lorena, Lavandero Sergio. Autofagia en el sistema cardiovascular: pasado, presente y futuro. Rev Chil Cardiol [Internet]. 2016 [citado 2023 Abr 17] ; 35(3): 228-241. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-85602016000300004&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-85602016000300004>.
4. Peña-Sanoja María Johanna, De Sanctis Juan Bautista. Autofagia y respuesta inmunitaria. Invest. clín [Internet]. 2013 Sep [citado 2023 Abr 17] ; 54(3): 325-337. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332013000300009&lng=es.
5. Klionsky, D. J.; y colaboradores. Guidelines for the Use and Interpretation of Assays for Monitoring Autophagy (4th Edition) - Table, Glossary and References. Autophagy 2020. <https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1797280>.
6. Towers, C. G.; Fitzwalter, B. E.; Regan, D.; Goodspeed, A.; Morgan, M. J.; Liu, C. W.; Gustafson, D. L.; Thorburn, A. Cancer Cells Upregulate NRF2 Signaling to Adapt to Autophagy Inhibition. Developmental Cell 2019, 50 (6), 690-703.e6. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2019.07.010>
7. Mauthe, M.; Orhon, I.; Rocchi, C.; Zhou, X.; Luhr, M.; Hijlkema, K. J.; Coppes, R. P.; Engedal, N.; Mari, M.; Reggiori, F. Chloroquine Inhibits Autophagic Flux



- by Decreasing Autophagosome-Lysosome Fusion. *Autophagy* 2018, 14 (8), 1435–1455. <https://doi.org/10.1080/15548627.2018.1474314>.
8. Cotzomi-Ortega, I.; Aguilar-Alonso, P.; Reyes-Leyva, J.; Maycotte, P. Autophagy and Its Role in Protein Secretion: Implications for Cancer Therapy. *Mediators of Inflammation* 2018, 2018, V. <https://doi.org/10.1155/2018/4231591>.
 9. Kimura, T.; Jia, J.; Claude-Taupin, A.; Kumar, S.; Choi, S. W.; Gu, Y.; Mudd, M.; Dupont, N.; Jiang, S.; Peters, R.; Farzam, F.; Jain, A.; Lidke, K. A.; Adams, C. M.; Johansen, T.; Deretic, V. Cellular and Molecular Mechanism for Secretory Autophagy. *Autophagy* 2017, 13 (6), 1084–1085. <https://doi.org/10.1080/15548627.2017.1307486>.
 10. Kimura, T.; Jia, J.; Kumar, S.; Choi, S. W.; Gu, Y.; Mudd, M.; Dupont, N.; Jiang, S.; Peters, R.; Farzam, F.; Jain, A.; Lidke, K. A.; Adams, C. M.; Johansen, T.; Deretic, V. Dedicated SNARE s and Specialized TRIM Cargo Receptors Mediate Secretory Autophagy . *The EMBO Journal* 2017, 36 (1), 42–60. <https://doi.org/10.15252/emj.201695081>.
 11. Rojas-Sanchez, G.; Cotzomi-Ortega, I.; Pazos-Salazar, N. G.; Reyes-Leyva, J.; Maycotte, P. Autophagy and Its Relationship to Epithelial to Mesenchymal Transition: When Autophagy Inhibition for Cancer Therapy Turns Counterproductive. *Biology* 2019, 8 (4), 71. <https://doi.org/10.3390/biology8040071>.
 12. Yun, H. R.; Jo, Y. H.; Kim, J.; Shin, Y.; Kim, S. S.; Choi, T. G. Roles of Autophagy in Oxidative Stress. *International Journal of Molecular Sciences* 2020, 21 (9), 1–27. <https://doi.org/10.3390/ijms21093289>.
 13. Abe, Y., Mukudai, Y., Kurihara, M., Hourii, A., Chikuda, J., Yaso, A., Kato, K., Shimane, T. & Shirota, T. (2021, 3 julio). Tumor protein D52 is upregulated in oral squamous carcinoma cells under hypoxia in a hypoxia-inducible-factor-independent manner and is involved in cell death resistance. *Cell & Bioscience*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/s13578-021-00634-0>
 14. Chen, J., Chen, X., Fu, L., Chen, J., Chen, Y. & Liu, F. (2021, 30 agosto). LncRNA GACAT1 targeting miRNA-149 regulates the molecular mechanism of proliferation, apoptosis and autophagy of oral squamous cell carcinoma cells. *Aging*, 13(16), 20359-20371. <https://doi.org/10.18632/aging.203416>
 15. Zhou, L., Guo, J. & Jia, R. (2019, febrero). Oncogene SRSF3 suppresses autophagy via inhibiting BECN1 expression. *Biochemical and Biophysical*



- Research Communications, 509(4), 966-972.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.01.048>
16. López, F., Moreno, A., Reyes, S., & Sánchez, M. (2022). ROLE OF AUTOPHAGY IN THE ETIOPATHOGENESIS OF ORAL CANCER. SCOPING REVIEW. In *SciELO Preprints*. <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.5094>
17. Liu Yiming, Song Mengqiang, Yuan Hao, Xiao Xianpei, Shu Jinghao, Pan Wanlong. Mecanismo de células dendríticas derivadas de sangre periférica humana en la regulación de la autofagia en células de carcinoma. *Gac. Méd. Méx* [revista en la Internet]. 2022 Dic [citado 2023 Abr 15] ; 158(6): 372-379. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132022000600372&lng=es. Epub20-Ene-2023. <https://doi.org/10.24875/gmm.22000124>.
18. Velázquez-Paniagua Mireya, González-Sánchez Ignacio, Díaz-Tamariz Alejandra, García-Peláez María Isabel, Ángeles-Aguilar Lorelei Larissa, Ayala-Orta Sofía Ximena et al . Autofagia en las células beta pancreáticas y su papel en la diabetes mellitus tipo 2. *Rev. Fac. Med. (Méx.)* [revista en la Internet]. 2021 Dic [citado 2023 Abr 15] ; 64(6): 9-25. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422021000600009&lng=es. Epub03-Feb-2022. <https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2021.64.6.02>.
19. Soto-Estrada G, Moreno Altamirano L, Garcia-Garcia JJ, Ochoa Moreno I, Silberman M. Trends in frequency of type 2 diabetes in Mexico and its relationship to dietary patterns and contextual factors. *Gac Sanit*. 2018;32(3): 283-90.
20. Rojas J, Bermudez V, Palmar J, Martinez MS, Olivar LC, Nava M, et al. Pancreatic Beta Cell Death: Novel Potential Mechanisms in Diabetes Therapy. *J Diabetes Res*. 2018;2018:9601801
21. Lee YH, Kim J, Park K, Lee MS. beta-cell autophagy: Mechanism and role in beta-cell dysfunction. *Mol Metab*. 2019;27S:S92-S103.
22. Talebi M, Mohammadi Vadoud S A, Haratian A, Talebi M, Farkhondeh T, PourbagherShahri A. M. & Samarghandian S. (2022, 29 enero). The interplay between oxidative stress and autophagy: focus on the development of neurological diseases. *Behavioral and Brain Functions*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12993-022-00187-3>



Tercer Congreso Virtual de
Ciencias Básicas Biomédicas en Granma.
Manzanillo.



23. Gao F, Yang J, Wang D, et al. Mitophagy in Parkinson's Disease: Pathogenic and Therapeutic Implications. *Front Neurol.* 2017;8:527. Published 2017 Oct 4. doi:10.3389/fneur.2017.00527