

SEBBM DIVULGACIÓN

LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO

Autosis: una muerte celular peculiar

DOI: https://doi.org/10.18567/sebbmdiv_R.202407

Álvaro Fernández Fernández

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Oviedo



Biografía

Álvaro Fernández Fernández [Investigador y docente](#) de la Universidad de Oviedo (Asturias), lidera el grupo de investigación [AU.SIS \(«Autofagia y autosis»\)](#). Toda su trayectoria investigadora se ha centrado en el estudio de la autofagia y su papel tanto en la homeostasis celular como en el desarrollo de diferentes patologías, como el cáncer, síndromes metabólicos o alteraciones asociadas al envejecimiento. Primero, en la propia Universidad de Oviedo durante su tesis doctoral, analizando las proteasas autofágicas ATG4. Después, en su etapa postdoctoral en Estados Unidos, desentrañando la relevancia de la autofagia en la longevidad y las particularidades moleculares de la muerte celular autóptica. Actualmente, compagina su labor investigadora y docente en la universidad con su actividad divulgadora, a través de redes sociales y artículos, así como talleres y conferencias para el público general (incluyendo centros educativos y sociales).

Resumen

Si bien la autofagia es un mecanismo protector de reciclaje celular, su activación desmesurada puede provocar la muerte de la célula. Éste es el caso de la autosis, un extraño tipo de muerte celular por autofagia descrito en contextos patológicos y que muestra sorprendentes peculiaridades ultraestructurales y bioquímicas.

Summary

While autophagy is a protective mechanism of cellular recycling, its excessive activation can lead to cell demise. This is the case of autosis, a rare type of autophagy-dependent cell death described in pathological contexts that shows surprising ultrastructural and biochemical features.

En la naturaleza, todo se encuentra en un delicado equilibrio. Y lo que en pequeñas cantidades resulta beneficioso, en exceso puede convertirse en algo perjudicial. Pensemos en las precipitaciones, tan necesarias pero tan perjudiciales cuando caen en abundancia en un corto periodo de tiempo. O en el sistema inmune de nuestro propio cuerpo, tan esencial para mantener nuestra salud, pero capaz de ponernos en grave peligro si es activado en exceso, desencadenando respuestas inflamatorias dañinas. Pues bien, lo mismo ocurre dentro de nuestras células, donde numerosos procesos celulares se coordinan para mantener lo que conocemos como «homeostasis celular». Este equilibrio celular también puede verse en peligro si ciertos mecanismos *a priori* protectores se accionan sin control, desembocando finalmente en la muerte celular. Éste es el caso de la «autofagia».

La autofagia es, fundamentalmente, un mecanismo de reciclaje que permite a la célula eliminar componentes de su interior, ya sea porque su presencia es dañina (patógenos, orgánulos dañados) o por escasez de biomoléculas y/o energía (García-Macia, 2023). Por todo ello, la autofagia es considerada un escudo defensivo que protege a la célula, y en consonancia su declive o malfuncionamiento han sido relacionados con una gran variedad de enfermedades, como alteraciones cardiovasculares, síndromes neurodegenerativos y metabólicos o el cáncer. Sin embargo, cuando esa autodegradación se mantiene demasiado tiempo activada y no es reprimida, acaba comprometiendo la viabilidad de la célula. De hecho, la autofagia está catalogada como uno de los tipos de muerte celular programada, junto a la apoptosis (Galluzzi et al., 2018). Es importante indicar aquí que éste no es siempre un efecto indeseado, ya que en algunos casos (como ocurre, por ejemplo, en el desarrollo embrionario) es necesario que ciertas poblaciones celulares desaparezcan de la manera más inocua posible, sin desencadenar una respuesta inflamatoria (como pasa, por ejemplo, con la necrosis). También hay que señalar que, si bien la autofagia se ve activada en ciertos contextos de muerte celular, no siempre es la responsable directa (Bialik et al., 2018). Es decir, la respuesta autofágica puede haberse activado como un intento desesperado de la célula por rescatar su homeostasis, pero éste no resulta suficiente y la célula muere (por otras vías).

Estudiar la relación existente entre autofagia y la muerte celular (ya sea como responsable directa, como agente adyuvante o como mecanismo supresor) es de gran importancia en investigación biomédica, dado el papel que juega la desregulación de la autofagia en patología. Y es que entender su contribución a la enfermedad nos permitiría saber cuándo es conveniente potenciar o reprimir la ruta farmacológicamente. En cáncer, por ejemplo, la autofagia tiene un papel dual, dependiente del contexto (Galluzzi et al., 2015). De mano, la estrategia inicial sería la estimulación de la ruta, ya que es capaz de bloquear la transformación tumoral de las células. Por el contrario, cuando el tumor ya está formado, la autofagia ayuda a las células malignas a sobrevivir (por ejemplo, a la falta de nutrientes o haciéndolas resistentes a la quimioterapia), por lo que en este caso la estrategia terapéutica estaría centrada en la inhibición de esta vía celular. Es así como nuestro conocimiento sobre la muerte celular por autofagia se ha ido expandiendo en las últimas décadas, descubriendo nuevos mecanismos de regulación o incluso formas totalmente novedosas de muerte celular. De entre todas ellas, la «autosis» es una de las más peculiares y distintivas.

Descrita por primera vez en 2013, la autosis es una variante de muerte celular por autofagia con características únicas (Liu et al., 2013). Descriptivamente, se distinguen tres etapas:

- **Fase 1a:** con una gran acumulación de vesículas autofágicas, así como expansión y fragmentación del retículo endoplasmático.
- **Fase 1b:** caracterizada por la separación de las membranas nucleares interna y externa, formándose espacios perinucleares con presencia de inclusiones citoplasmáticas.
- **Fase 2:** en la que se observa un gran «globo» en el espacio perinuclear con una separación máxima entre las membranas nucleares, así como mayor sujeción de la célula al sustrato y, por último, ruptura focal de la membrana plasmática.

Sin embargo, la autosis también es única desde un punto de vista molecular, ya que se ha demostrado ser dependiente de la bomba Na^+, K^+ -ATPasa. De hecho, el bloqueo genético o farmacológico (mediante glucósidos cardiacos, inhibidores naturales de la bomba) de la Na^+, K^+ -ATPasa impide la muerte autótica. Desafortunadamente, aún no se ha podido elucidar por completo la ruta molecular que promueve y ejecuta la autosis, aunque sí se

sabe que la maquinaria molecular autofágica (en concreto, la proteína Beclin-1) interacciona directamente con la bomba (Fernández et al., 2020). Además, la autosis no sólo ocurre en cultivos celulares *in vitro*, sino que se ha podido describir en distintos tejidos de modelos animales de lesión isquémica (incluyendo el cerebro, el riñón y el corazón) (Fernández et al., 2020; Liu et al., 2013; Nah et al., 2020) y, en humanos, en los hígados de pacientes de anorexia nervosa (Kheloufi et al., 2015).

Con todo, aún quedan muchas preguntas por contestar. ¿Por qué la autosis tiene esa apariencia? ¿Qué otras moléculas están involucradas? ¿Por qué se desencadena en isquemia o anorexia? Y, más importante aún: ¿podemos aprovechar este conocimiento y trasladarlo a la clínica? Se necesita seguir profundizando en el estudio de la autosis, y de la muerte celular por autofagia en general, siempre con el objetivo de abrir nuevas posibilidades a la hora de desarrollar novedosas estrategias terapéuticas.

Referencias

- Bialik, S. et al. (2018). Autophagy-dependent cell death -where, how and why a cell eats itself to death. *Journal of Cell Science*, 131(18). <https://doi.org/10.1242/jcs.215152>
- Fernández, Á. et al. (2020). Interaction between the autophagy protein Beclin 1 and $\text{Na}^+ \text{K}^+$ -ATPase during starvation, exercise, and ischemia. *JCI Insight*, 5(1). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.133282>
- Galluzzi, L. et al. (2015). Autophagy in malignant transformation and cancer progression. *The EMBO Journal*, 34(7), 856–880. <https://doi.org/10.15252/embo.201490784>
- Galluzzi, L. et al. (2018). Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death & Differentiation* 25:3, 25(3), 486–541. <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4>
- Garcia-Macia, M. (2023). Autofagia, el reciclaje celular que nos mantiene sanos. https://doi.org/10.18567/sebbmdiv_R.202310
- Kheloufi, M. et al. (2015). Autosis occurs in the liver of patients with severe anorexia nervosa. *Hepatology*, 62(2), 657–658. <https://doi.org/10.1002/HEP.27597>
- Liu, Y. et al. (2013). Autosis is a Na^+, K^+ -ATPase-regulated form of cell death triggered by autophagy-inducing peptides, starvation, and hypoxia-ischemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(51), 20364–20371. <https://doi.org/10.1073/pnas.1319661110>
- Nah, J. et al. (2020). Upregulation of Rubicon promotes autosis during myocardial ischemia/reperfusion injury. *Journal of Clinical Investigation*, 130(6), 2978–2991. <https://doi.org/10.1172/JCI132366>

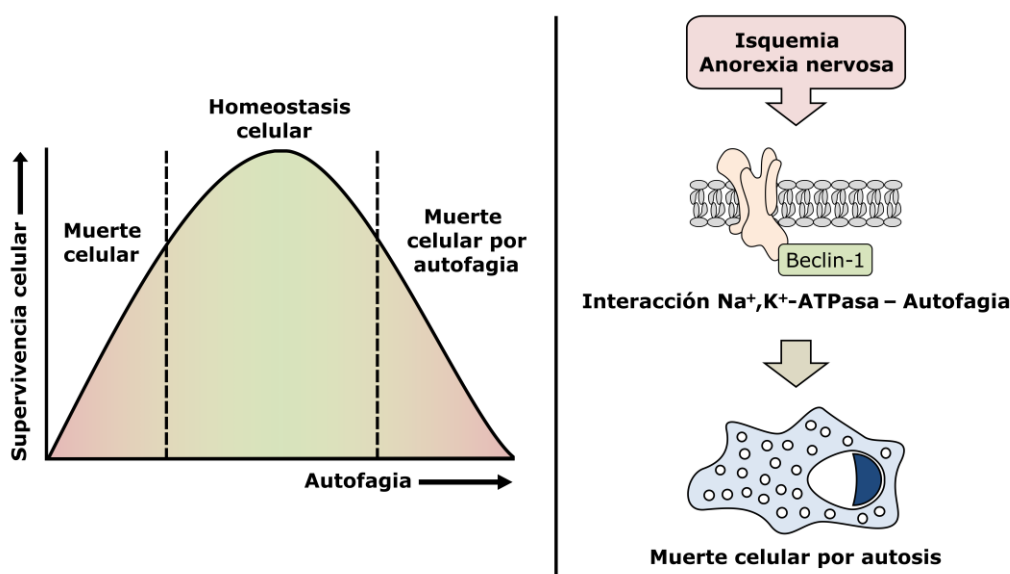


Figura: La autofagia excesiva reduce la viabilidad (izquierda), provocando muerte celular (p. ej., por autosis) (derecha).