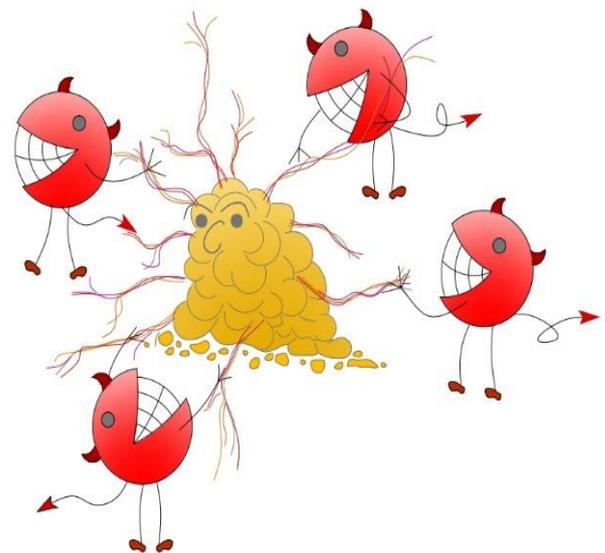
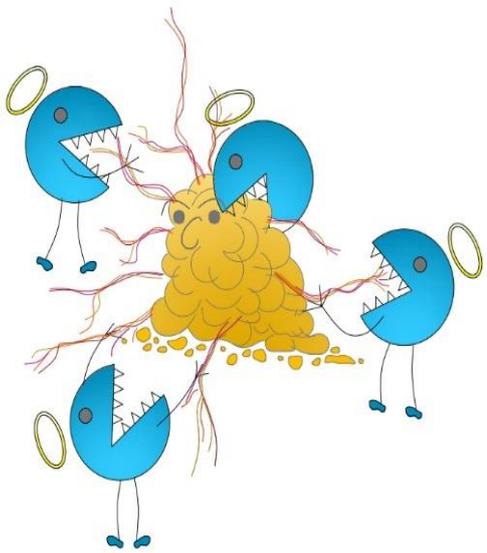


# PAPEL DE LA AUTOFAGIA EN EL CÁNCER. ¿ÁNGEL O DEMONIO?



JULIO DOMÍNGUEZ FLUJA

FACULTAD DE FARMACIA. UNIVERSIDAD DE SEVILLA.



**FACULTAD DE FARMACIA. UNIVERSIDAD DE SEVILLA**  
DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

**TITULACIÓN: GRADO EN FARMACIA**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO BIBLIOGRÁFICO**

**TÍTULO:**

PAPEL DE LA AUTOFAGIA EN EL CÁNCER ¿ÁNGEL O DEMONIO?

**ALUMNO:**

JULIO DOMÍNGUEZ FLUJA

**TUTOR:**

DIEGO RUANO CABALLERO

**Sevilla 17-06-2022**

**Resumen:** La autofagia es un proceso celular catabólico en el que los lisosomas, en ciertas condiciones desfavorables como pueden ser la escasez de energía, nutrientes o situaciones de estrés, empiezan a degradar proteínas y orgánulos viejos para reciclarlos y obtener así la energía necesaria para mantener las funciones celulares. Múltiples investigaciones han demostrado que fallos en la regulación de la autofagia están presentes en numerosas enfermedades como puede ser el cáncer. En esta revisión evaluaremos cuál es el papel de la autofagia en el cáncer y veremos que tiene un doble rol. En las etapas iniciales de esta enfermedad se ha demostrado que la autofagia tiene un papel protector evitando la acumulación de especies reactivas de oxígeno y demás componentes tóxicos. Sin embargo, también se ha observado que en ciertos tipos de cánceres la autofagia tiene un papel promotor de tumores. Este efecto ocurre una vez que la enfermedad ya está instaurada. En estas condiciones las células neoplásicas utilizan la autofagia para satisfacer sus necesidades energéticas. La autofagia también está presente en la aparición de resistencia a los tratamientos y en la metástasis del cáncer, pero su efecto dañino o beneficioso dependerá principalmente del tipo de cáncer y de la etapa en la que se encuentre.

**PALABRAS CLAVE:** Autofagia, cáncer, lisosomas, ayuno, mTORC1, tumor

## ÍNDICE.

1. INTRODUCCIÓN: .....	4
1.1 DEFINICIÓN DE AUTOFAGIA.	
1.2 TIPOS DE AUTOFAGIA.	
1.3 ETAPAS DE ACTIVACIÓN DE LA AUTOFAGIA	
1.4 PAPEL DE LA AUTOFAGIA EN LA APARICIÓN DE ENFERMEDADES.	
2. OBJETIVOS .....	14
3. METODOLOGÍA .....	15
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	20
5. CONCLUSIONES .....	34
6. BIBLIOGRAFÍA .....	36

## 1. INTRODUCCIÓN

### ¿Qué es la autofagia?

La autofagia es un proceso homeostático que consiste en la degradación de proteínas mal plegadas, agregadas o mutadas, así como de orgánulos disfuncionales por parte de los lisosomas. Los productos resultantes de la degradación son reciclados para ser utilizados por las células en situaciones de estrés y de ayuno.

La autofagia ha tenido gran trascendencia a lo largo de los años. A mediados de los años 50 el científico belga Christian de Duve acuñó el término autofagia para denominar a los procesos que realizan los lisosomas. Postuló que los lisosomas se dedican a reciclar los desechos de las células y convertirlos en materia útil, esto le hizo ganar el premio Nobel de Medicina del año 1974 ([The Nobel Prize. https://www.nobelprize.org/](https://www.nobelprize.org/)). Pero durante varios años no se supo más sobre este proceso.

Ya en los años 90 el biólogo japonés Yoshinori Ohsumi empezó a usar células de levadura de pan para estudiar y entender mejor la autofagia. Ohsumi logró identificar los genes y mecanismos que regulan el proceso de la autofagia en los hongos y comprobó que eran similares en los humanos. Gracias al trabajo de Ohsumi se sabe que la degradación y el reciclaje de componentes celulares es esencial para que se cumplan ciertas funciones fisiológicas. También postuló que los lisosomas degradan componentes dañados o tóxicos como proteínas y orgánulos viejos evitando así la aparición de múltiples enfermedades. Gracias a este descubrimiento Yoshinori Ohsumi fue galardonado con el premio Nobel de Medicina del año 2016 ([The Nobel Prize. https://www.nobelprize.org/](https://www.nobelprize.org/)).

### 1.1. DEFINICIÓN DE AUTOFAGIA

La autofagia consiste en un proceso celular catabólico, en el que se degrada el material de la propia célula. Este consta de varios pasos en el que las proteínas mal plegadas, agregadas o mutadas, así como orgánulos dañados (como las mitocondrias), se secuestran en vesículas de doble membrana que se fusionan con los lisosomas para proceder a su degradación.

Es un proceso muy importante para mantener la homeostasis de nutrientes y energía y eliminar los patógenos intracelulares. La maquinaria de la autofagia participa en: la comunicación intracelular, procesos de secreción de proteínas, la regulación de células madre de distintos tejidos, la modulación de las funciones de las células inmunitarias o el mantenimiento de la integridad de la barrera tisular, entre otras funciones (Yun y Lee, 2018).

Podríamos decir que la autofagia tiene función de limpieza, es un mecanismo de supervivencia que se encuentra altamente regulado y su desregulación está implicada en múltiples enfermedades como el cáncer, trastornos neurodegenerativos, enfermedades cardiovasculares, trastornos pulmonares y hepáticos, enfermedades renales, disfunciones reproductivas, trastornos oculares, enfermedades musculoesqueléticas y afectaciones del sistema inmune (disminución de la inmunidad a patógenos o trastornos autoinmunes) (Klionsky,2021).

## **1.2 TIPOS DE AUTOFAGIA**

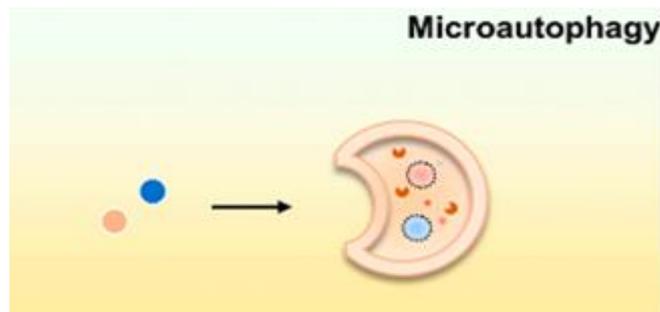
En las células eucariotas podemos distinguir tres tipos de autofagia:

- A. Microautofagia.
- B. Autofagia mediada por chaperonas (CMA).
- C. Macroautofagia.

De ahora en adelante el término autofagia hará referencia a la macroautofagia a menos que se especifique lo contrario. Los tres procesos son morfológicamente distintos, pero todos tienen en común que terminan en el transporte de sustancias al lisosoma para su degradación y posterior reciclaje.

## A) Microautofagia

Consiste en la captación de componentes celulares directamente por el lisosoma, mediante invaginaciones de su membrana. El material captado será degradado en el lumen del lisosoma por la acción de las hidrolasas presentes en su interior. Se trata por tanto de un proceso no selectivo (Pérez-Montoyo,2020).



**Figura 1.** Representación esquemática de la microautofagia. La microautofagia absorbe directamente la carga citoplasmática mediante la invaginación de su membrana. (Nam, H.J. Autophagy Modulators in Cancer: Focus on Cancer Treatment. Life 2021, 11, 839.)

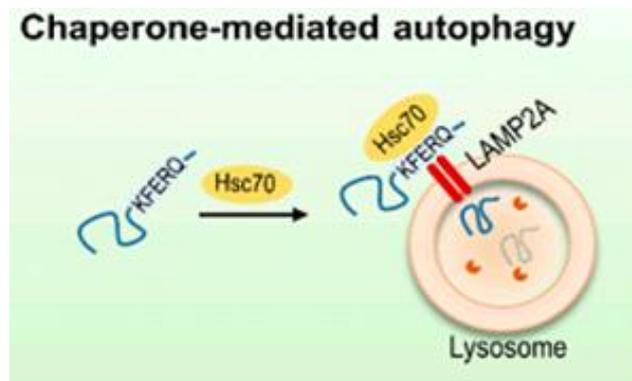
## B) Autofagia mediada por chaperonas (CMA)

Este tipo de autofagia solo ha sido observada en células de mamíferos. A diferencia de la microautofagia y de la macroautofagia, donde se fagocitan inespecíficamente algunas porciones citosólicas, la autofagia mediada por chaperonas es bastante específica, pues depende de la presencia de una secuencia de cinco aminoácidos en los sustratos que serán degradados (Parada Puig, 2019).

Únicamente son reconocidas proteínas que incluyen la secuencia KFERQ. Estos sustratos se reconocen primero por las proteínas citosólicas HSPA8/Hsc70 y posteriormente el complejo chaperona-sustrato se une a LAMP2A (proteína de membrana asociada a superficie de los lisosomas) la cual internaliza el sustrato en el lisosoma para proceder a su degradación (Nam, 2021).

Se denomina mediada por chaperonas debido a que las chaperonas son las proteínas encargadas de mantener expuesta la secuencia KFERQ para facilitar su reconocimiento y evitar el plegamiento de la proteína sobre el mismo.

Las proteínas que presentan la secuencia KFERQ son trasladadas al lumen lisosomal y allí son degradadas. Muchos de los sustratos de este tipo de autofagia pueden ser enzimas glucolíticas, factores de transcripción y sus inhibidores, proteínas de unión al calcio o a lípidos, subunidades de proteosomas y algunas proteínas implicadas en el tráfico vesicular (Parada Puig, 2019).



**Figura 2.** Representación esquemática la autofagia mediada por chaperonas. En la CMA interviene la secuencia KFERQ que es reconocido por Hsc70 y se introduce en el lisosoma gracias a LAMP2A. (Nam, H.J. Autophagy Modulators in Cancer: Focus on Cancer Treatment. Life 2021, 11, 839.)

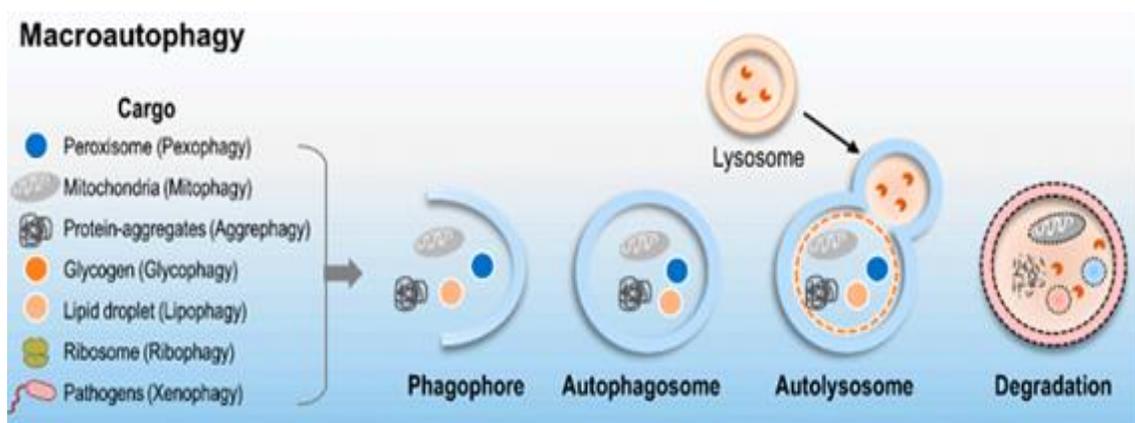
### C) Macroautofagia

Como se mencionó anteriormente, la macroautofagia es conocida comúnmente con el nombre genérico de autofagia. Es una forma de autofagia en la que la carga celular queda secuestrada en una vesícula de doble membrana denominada autofagosoma. La elección del contenido que se introduce en el autofagosoma puede ser de manera selectiva (**autofagia selectiva**) o de manera no selectiva (**autofagia no selectiva**) (Yun y Lee, 2018).

La autofagia se inicia con la formación del fagóforo, generalmente a partir de la membrana del retículo endoplásmico (Nam, 2021). Una vez formado, el fagóforo crece, engulle componentes citosólicos y se cierra para convertirse en un autofagosoma. Posteriormente el autofagosoma se fusionará con un lisosoma formando un orgánulo denominado autolisosoma donde se degradarán los contenidos secuestrados.

La macroautofagia es inducida principalmente por la inanición de nutrientes en particular cuando el aporte de glucosa o aminoácidos es insuficiente. Las células lidian con el hambre reciclando orgánulos celulares y proteínas que usan para generar energía. La respuesta celular a la privación de nutrientes es una autofagia no selectiva ya que implica la captación aleatoria del contenido citoplasmático.

Por el contrario, la autofagia selectiva elimina componentes celulares específicos como orgánulos dañados o agregados de proteínas. En este sentido, se distinguen distintos tipos de autofagia selectiva; **Lipofagia** (degradación de gotitas de lípidos); **Pexofagia** (degradación de peroxisomas); **Mitofagia** (degradación de mitocondrias); **Xenofagia** (degradación de microbios); **Nucleofagia** (degradación de núcleos); otros tipos... (Pérez-Montoyo,2020).



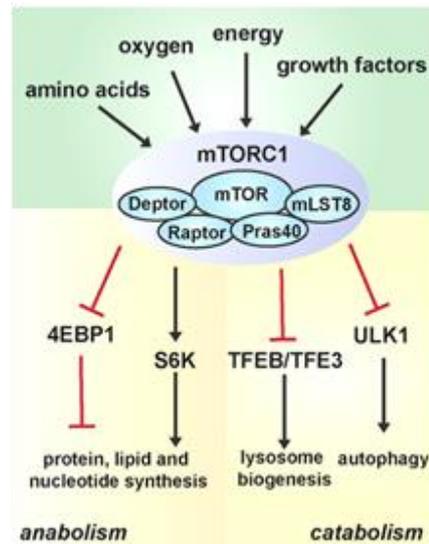
**Figura 3.** Representación esquemática de la macroautofagia. En la macroautofagia los contenidos citoplasmáticos son engullidos por el fagóforo que posteriormente se fusiona con el lisosoma para su degradación. (Nam, H.J. Autophagy Modulators in Cancer: Focus on Cancer Treatment. Life 2021, 11, 839.)

### 1.3 ETAPAS DE ACTIVACIÓN DE LA AUTOFAGIA

Entre los principales factores que hacen que la célula active los mecanismos autofágicos se encuentran el mal plegamiento de proteínas, orgánulos dañados, orgánulos que aumentan su número de forma inadecuada, orgánulos que funcionan de forma anómala y una carencia de nutrientes o hipoxia (Costas y Rubio, 2017).

Una de las vías con más relevancia en la regulación de la autofagia es la vía mTOR (mammalian target of rapamycin). La vía de señalización mTOR consta de dos ramas

principales: **mTORC1**, sensible a la rapamicina y **mTORC2**, insensible a dosis bajas de rapamicina. Cada vía controla diferentes procesos celulares, y la vía mTORC1 es una de las más importantes en el control de la autofagia, jugando un papel fundamental en situaciones de hipoxia o carencia de nutrientes. Además, esta vía es capaz de integrar procesos anabólicos y catabólicos, como la autofagia, en función de la situación energética y nutricional en la que se encuentre la célula. (figura 4)



**Figura 4.** Representación de la vía mTORC1 y los procesos en los que está implicada.

El proceso autofágico se divide en 5 fases: **i)** Inducción, **ii)** formación del autofagosoma (nucleación y maduración), **iii)** fusión, **iv)** degradación y **v)** el posterior reciclaje del contenido secuestrado. Posteriormente, se procede a la utilización de los componentes de las biomoléculas degradadas (Parada Puig,2019).

El complejo mTORC1 está formado por 5 proteínas: **mTOR**, **Raptor** (*regulatory-associated protein of m-TOR*), **mLST8** (proteína letal 8 de mamíferos con SEC13), **PRAS 40** (sustrato de 40 kDa de Akt, un grupo de enzimas que participan en el crecimiento celular, rico en prolina) y **Deptor**, cuya regulación depende de la relación AMP/ATP la cual a su vez está relacionada con el estado energético y nutricional. Este complejo y otras proteínas que intervienen en la autofagia se regulan por fosforilación/desfosforilación y activan a las proteínas encargadas de la iniciación del proceso (Costas y Rubio, 2017).

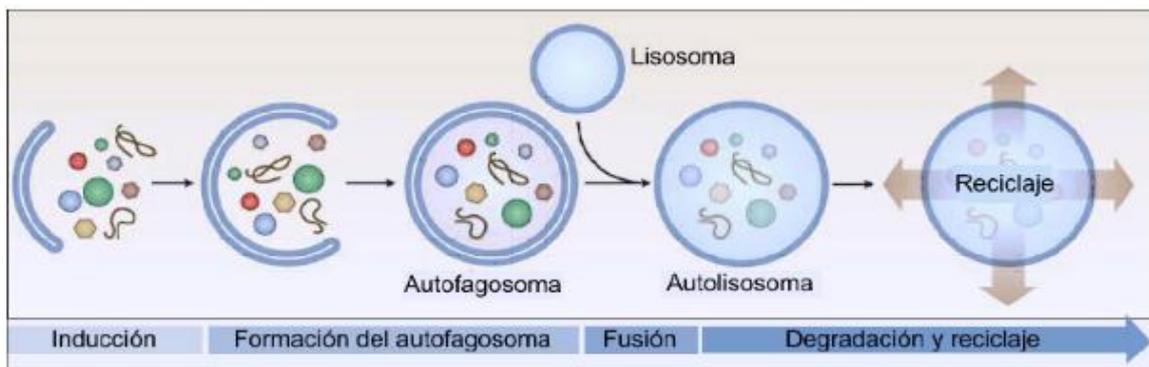
El proceso comienza con la activación de ULK1 y ULK2 (*proteínas quinasa tipo uridina 1 y 2*). Para que se active la autofagia la quinasa mTOR, del complejo mTORC1, debe estar inhibida. En estas condiciones, no se fosforila a las proteínas ULK1 y ULK2, activándolas e iniciando la autofagia. Gran parte del proceso autofágico está regulado por proteínas de la familia ATG (*proteínas relacionadas con la autofagia*), las cuales se unen a las proteínas u orgánulos dañados, marcándolas para la formación de los fagóforos (vesículas de doble membrana que contienen el material a reciclar) (Junkins, 2014). Algunos miembros de la familia ATG se unen a fagóforos promoviendo su maduración y fusión con el lisosoma para formar el autofagosoma. Esta fusión permite que las enzimas lisosomales se encarguen de la degradación enzimática de los sustratos, cuyos productos (aminoácidos, lípidos, azúcares o nucleótidos) son luego exportados al citoplasma para su reutilización.

Bajo las señales de estrés anteriormente mencionadas se activan una serie de proteínas reguladoras de la autofagia. Además de mTORC1, también se activan otras quinasas como AMPK (*proteína quinasa dependiente de adenosina monofosfato*) y PKA (*proteína quinasa dependiente de AMPc*) que a su vez regulan la actividad del complejo quinasa-quinasa ULK, compuesto por ULK 1, FIP200 y otras ATGs. En la iniciación del proceso la quinasa ULK 1 activa por fosforilación a la proteína Beclin 1 (también conocida como ATG-6) que forma parte de complejo iniciador de la nucleación del fagóforo (Costas y Rubio, 2017).

Posteriormente se genera PIP-3 (*fosfatidilinositol 3-fosfato*), esencial para el reclutamiento de otras proteínas ATGs sobre la estructura de doble membrana llamada fagóforo u omegasoma, que puede provenir del retículo endoplasmático, del aparato de Golgi o las mitocondrias (Nam, 2021, Klionsky, 2021). La expansión de la doble membrana lipídica para la posterior formación del autofagosoma se produce por la interacción del fagóforo con el complejo proteico ATG5/ATG12. La conjugación de este dímero requiere la acción enzimática de ATG7 y ATG10. Finalmente, la unión de ATG16-L1 al complejo ATG5/ATG12 produce su polimerización y la formación de un complejo que permite la inserción de la forma II de LC3 (*microtubule-associated protein light chain 3*), también conocida como ATG8 en la membrana de fagóforo (Kaizuka et al, 2016).

La proteína LC3 se sintetiza como pro-LC3, la cual es procesada por proteólisis por ATG4, generando la forma activa LC3-I en el citosol. Posteriormente, a LC3-I se incorporan lípidos por la acción de ATG7 y ATG3 que catalizan su unión a los residuos de fosfatidiletanolamina presentes en la membrana del fagóforo, formando la forma LC3-II. La unión de LC3-II al fagóforo se requiere para el cierre de la vesícula tras finalizar la captación de sustratos a degradar y así dar origen al autofagosoma (Choi et al, 2013). Además, LC3-II solamente se localiza en la membrana del autofagosoma, siendo considerada por ello el único marcador bioquímico de autofagosomas.

Cuando el autofagosoma se fusiona con los lisosomas por acción de Rab7, LAMP1 y LAMP2 se forma el autofagolisosoma (Kaizuka et al, 2016). Finalmente, los sustratos se degradan por la acción de las enzimas hidrolíticas lisosomales y los productos de la reacción se liberan al citoplasma para su posterior reutilización.



**Figura 5.** El proceso autofágico consta de 5 fases : (1) **inducción**, debido a los factores de estrés como hipoxia, escasez de nutrientes, proteínas mal plegadas u orgánulos defectuosos provocan la activación de los procesos autofágicos al activar la AMPK (2) **formación del autofagosoma** que consiste en la **nucleación** que es la formación de una membrana ( o membrana de aislamiento) denominada fagóforo y la posterior expansión de la membrana del fagóforo por la incorporación de la proteína LC3-II, la **maduración** de esta estructura en el autofagosoma y el secuestro de material citoplasmático a degradar, (3) la **fusión** del autofagosoma con el lisosoma, lo que produce la formación de autofagolisosomas o autolisosomas y por último (4) la **degradación** de los materiales biológicos secuestrados por las enzimas hidrolíticas del lisosoma y el posterior (5) **reciclamiento** de estas moléculas (aminoácidos, lípidos, azúcares y nucleótidos).(Imagen adaptada de <http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv ANC.2017.01.2.>)

#### **1.4 PAPEL DE LA AUTOFAGIA EN LA APARICIÓN DE ENFERMEDADES**

La autofagia es una herramienta esencial en la regulación del organismo, por lo que defectos en su mecanismo pueden dar lugar a la aparición de distintas patologías. Como se muestra en la figura 6.

En enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson se produce una acumulación de agregados de proteínas que son marcadores histopatológicos de la enfermedad. Diversos estudios en modelos animales han demostrado que la delección de genes relacionados con la activación de la autofagia conduce a la acumulación de proteínas relacionadas con la patología, alteraciones cognitivas y otros aspectos relacionados con la neurodegeneración. Estos defectos en la autofagia impiden la eliminación de proteínas mal plegadas dando lugar a los agregados de proteínas característicos de estas patologías neurodegenerativas (Klionsky et al, 2021).

En algunas neuropatías como la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) se han observado mutaciones en TBK1 (*TANK binding kinase*), una quinasa que promueve la mitofagia, estas mutaciones dan lugar a la acumulación de mitocondrias dañadas, empeorando la sintomatología de la enfermedad (Moore and Holzbaur, 2016). La relación entre ELA y autofagia se refuerza aún más con estudios que utilizaron modelos murinos en los que se eliminaban los genes relacionados con la autofagia, en estos modelos se demostró que la eliminación de estos genes precipitaba en la sintomatología de la ELA (Chang et al, 2017).

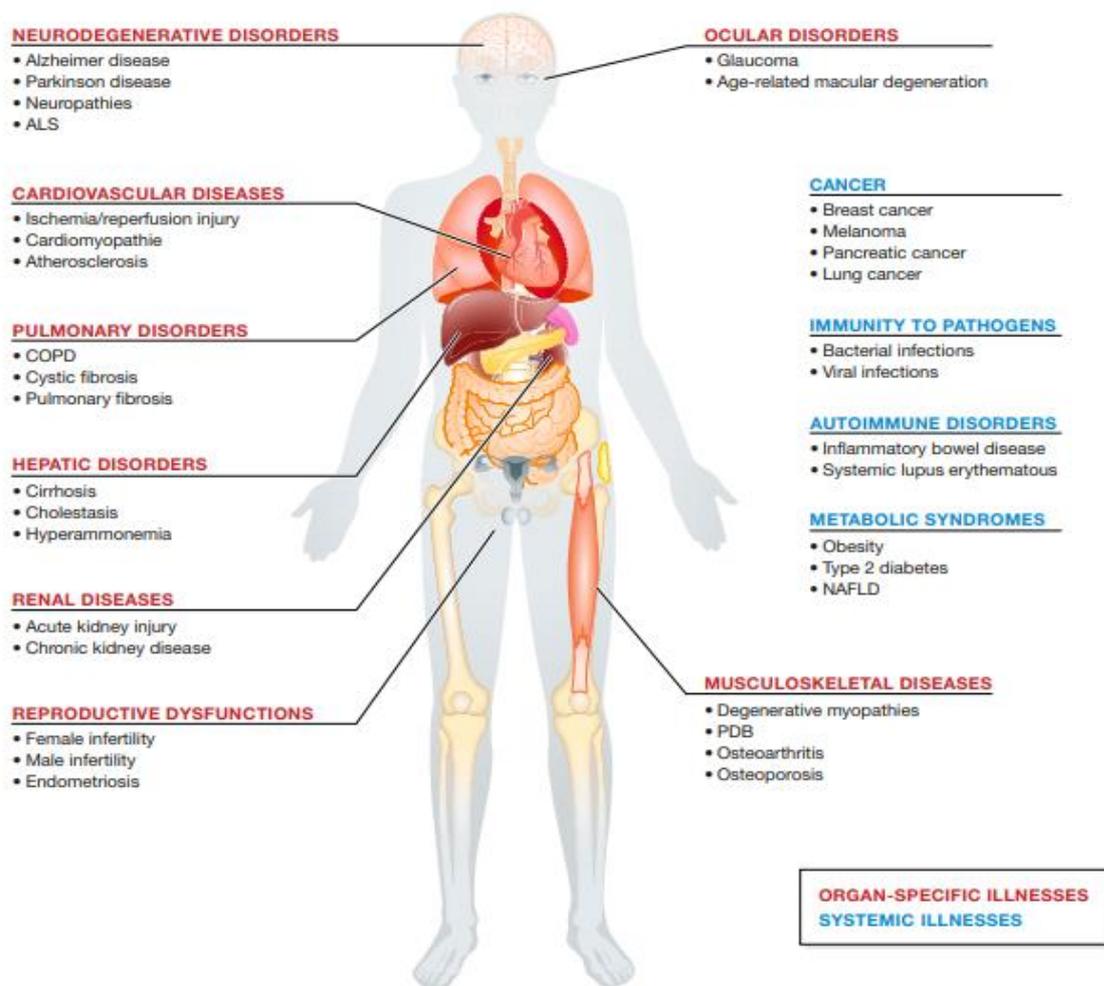
Estudios diferentes mostraron que la delección de genes implicados en la autofagia provoca la aparición temprana de miocardiopatías en condiciones basales o de estrés (Bravo San Pedro y col 2017). También es importante destacar que la ingesta excesiva de calorías afecta a la autofagia cardiovascular lo que aumenta el riesgo de padecer miocardiopatía diabética y aterosclerosis. Se obtuvieron datos en distintos modelos preclínicos que apoyan la afirmación de que la autofagia es un importante proceso modificador de la enfermedad en distintas fases de la aterogénesis (Martinet y De Meyer, 2009).

Por otro lado, otras investigaciones han demostrado que alteraciones en la actividad del factor de transcripción ATF-4, que se encuentra mutado en enfermedades del

sistema esquelético, como el Síndrome de Coffin-Lowry y la neurofibromatosis tipo I, reducen la expresión de genes implicados en la autofagia (ATG4) y alteran la mineralización ósea (Onorati et al, 2018).

Otras mutaciones y defectos en el proceso autofágico también estarían implicados en diversas patologías que vienen representadas en la figura 4 (Klionsky et al, 2021).

En conjunto todas estas revisiones apuntan a que la desregulación de la autofagia provoca la acumulación de proteínas mal plegadas, ROS y demás sustancias que favorecen la aparición de múltiples enfermedades. (figura 6)



**Figura 6.** Representación de las distintas patologías en las que está implicada la desregulación de la autofagia. En rojo aparecen las enfermedades específicas de órganos, y en azul las enfermedades sistémicas. Imagen adaptada de Klionsky et al. (2021).

## 2. OBJETIVOS

En este artículo de revisión bibliográfica, los objetivos generales han sido los siguientes:

- Aumentar los conocimientos sobre la autofagia, un proceso celular que ha cobrado gran importancia en las últimas décadas.
- Dar a conocer la implicación de la autofagia en la aparición de distintas enfermedades, centrándonos en el cáncer y mostrando así el papel dicotómico que tiene la autofagia en el proceso oncogénico.
- Recapitular evidencias científicas que muestren cómo la autofagia influye de distinta manera según el tipo de cáncer y el estado en el que se encuentre.

Como objetivos más específicos se pretenden alcanzar:

- Mostrar que la autofagia es un proceso homeostático, pero que puede influir negativamente en nuestra salud.
- Ampliar los conocimientos sobre el ayuno intermitente, un proceso que en los últimos años ha ganado mucha fama y cómo repercute en nuestra salud (cáncer).

### 3. METODOLOGÍA

#### 3.1. MÉTODO Y ETAPAS DE BÚSQUEDA

Se realizó un estudio de revisión bibliográfica en el que llevamos a cabo búsquedas en distintos tipos de bases de datos electrónicas. Esta búsqueda se hizo en bases de datos de lengua hispana como: REDALYC, lifeder.com y SCIELO.

La mayoría de información fue recopilada de bases de datos de lengua inglesa como: PubMed, DOAJ y ScienceDirect.

En una primera etapa, se realizó una búsqueda y selección de bibliografía mediante la lectura de títulos, resúmenes y conclusiones obtenidas. También se buscaron diferentes noticias que estuvieran relacionados con la autofagia y el cáncer. Se procedió a la descarga de dichos artículos para su posterior revisión.

En una segunda etapa, se realizó una lectura completa del material almacenado. Se rechazaron aquellos artículos cuyo contenido no era de interés para alcanzar los objetivos propuestos y se almacenaron aquellos considerados más relevantes sobre el tema a desarrollar.

Las búsquedas bibliográficas agrupando las encontradas y las que fueron de interés para esta revisión se agrupan en la siguiente tabla

<b>BASE DE DATOS</b>	<b>ARCHIVOS ENCONTRADOS</b>	<b>ARCHIVOS RELEVANTES</b>
<b>LIFEDER.COM</b>	406	6
<b>REDALYC</b>	915	12
<b>SCIELO</b>	5	2
<b>SCIENCEDIRECT</b>	3.092	22
<b>PUBMED</b>	1.371	19
<b>DOAJ</b>	229	5
<b>TOTAL</b>	6.018	55

## 3.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

### LIFEDER.COM

Es una web fundada y gestionada por amantes de la lectura, entre ellos psicólogos, filósofos y licenciados en literatura. Actualmente es una de las webs de ciencia y cultura general con más visitas en Latinoamérica y España.

Las estrategias de búsqueda realizadas en esta web fueron:

1. -Autofagia: Se encontraron 8 resultados de los cuales tan solo uno fue relevante. [Filtros: sin filtros]
2. -Cáncer: Se encontraron 605 resultados de los que solo fueron relevantes 5. [Filtros: sin filtros].

### REDALYC

La Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal es un proyecto académico para la difusión en acceso abierto de la actividad científica editorial de todo el mundo. Es una base de datos bibliográfica con sede en México.

La estrategia de búsqueda en esta base de datos fue:

1. -Autofagia y cáncer: 915 resultados encontrados de los que 12 fueron relevantes y fueron almacenados para su posterior revisión. [Filtros: 2020 hasta el presente, solo artículos en español].

Esta búsqueda fue bastante satisfactoria y las siguientes que se realizaron no concordaban con los objetivos establecidos o no mostraron información completa sobre el tema, por lo que se pasó a la siguiente base de datos.

## **SCIELO**

SciELO es un proyecto de biblioteca electrónica iniciativa de la Fundación para el Apoyo a la Investigación del Estado de Sao Paulo y del Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud, que permite la publicación electrónica de ediciones completas de las revistas científicas mediante una plataforma de software.

La estrategia de búsqueda en esta base de datos fue:

1. -Autofagia y cáncer: Se mostraron 5 resultados de los cuales tan solo 2 fueron relevantes. [Filtros: sin filtros]

## **SCIENCE DIRECT**

ScienceDirect es un sitio web que proporciona acceso a una gran base de datos de búsqueda científica y médica. Alberga más de 12 millones de piezas de contenido de 3.500 revistas y 34.000 libros electrónicos.

Las estrategias de búsqueda en esta web fueron:

1. -Autophagy and cancer: 2578 resultados obtenidos de los que solo almacenamos 20. [ Filtros: 2020 to present, review articles, Biochemistry, genetics and Molecular Biology.]
2. -Autophagy and resistances: 514 resultados obtenidos de los cuales solo descargamos dos. [ Filtros: 2022 to present, review articles, Biochemistry, genetics and Molecular Biology.]

Seguidamente se realizaron más búsquedas, pero no mostraron datos de interés por lo que se pasó a la siguiente base de datos.

## **PUBMED**

PubMed es un motor de búsqueda de libre acceso que permite consultar principal y mayoritariamente los contenidos de la base de datos MEDLINE, en él se pueden consultar citas y resúmenes de artículos de investigación biomédica.

Las estrategias de búsqueda en esta base de datos fueron:

1. -Autophagy and drug resistance: 399 resultados obtenidos de los cuales 5 artículos fueron descargados y revisados. [Filtros: 2020-2022, review articles]
2. -Autophagy and metastasis: 404 resultados obtenidos de los cuales 4 fueron descargados y revisados. [Filtros: 2019-2022, review articles]
3. -Autophagy and cancer: 1830 resultados obtenidos de los cuales 10 fueron descargados para su posterior revisión. [Filtros: 2020-2022, review articles]

Esta búsqueda fue bastante satisfactoria obteniendo gran cantidad de artículos relevantes, se prosiguió con la búsqueda, pero no se encontraron más artículos relevantes.

## **DOAJ (Directory of Open Access Journal)**

Directory of Open Access Journal es una lista de revistas de acceso libre, científicas y académicas, que cumplen los estándares de alta calidad como la revisión por pares y el control de calidad editorial.

Las estrategias de búsqueda en esta base de datos fueron\_

1. -Autophagy: 1 resultado obtenidos que solo fue revisado. [Filtros: sin filtros]
2. -Cancer: 228 resultados obtenidos de los cuales 6 fueron revisados y descargados.

### **3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN**

En el proceso de selección de los artículos encontrados, se establecieron los siguientes criterios de inclusión:

- Que los artículos encontrados estuvieran disponibles a texto completo
- Solo se buscaron artículos cuyo idioma fuera el español o el inglés.
- La relevancia de los artículos con el tema de estudio

Como criterios de exclusión se consideraron:

- No poder acceder al texto completo

### **3.4 SELECCIÓN DE ESTUDIOS**

Tras la estrategia de búsqueda establecida se encontraron un total de 6.018 artículos a los cuales se hizo una criba según su relevancia con el tema de estudio. De todos estos artículos encontrados se seleccionaron 55 por ser los más relevantes y con información más completa sobre el tema.

En una segunda etapa se procedió a la lectura completa de estos artículos, de los 55 artículos más relevantes se seleccionaron 38 para el desarrollo de este proyecto de revisión bibliográfica por su gran concordancia y relevancia con el tema de este proyecto.

#### **4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.**

Desde que se describió por primera vez el proceso autofágico por Christian de Duve, este ha adquirido a lo largo de los años una gran relevancia en el ámbito científico, debido a que se ha demostrado que está presente en numerosos procesos fisiológicos.

La autofagia consiste en un proceso catabólico de autodegradación de proteínas u orgánulos defectuosos o viejos, y gracias a esta degradación las células son capaces de adquirir nutrientes y energía en condiciones de estrés o escasez de nutrientes. Es por ello un proceso crucial para mantener la homeostasis de nutrientes y energía y eliminar los patógenos intracelulares. La autofagia está presente en múltiples procesos celulares y fallos en su regulación son los responsables de la aparición de enfermedades, como se ha puesto de manifiesto anteriormente, entre las que se encuentra el cáncer.

El cáncer es una de las principales patologías que afectan a la población a nivel mundial. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el 2020 se diagnosticaron 12,7 millones de nuevos casos y alrededor de diez millones de personas murieron de cáncer lo que representa un 13% de todas las defunciones a nivel mundial (Datos de la página de la OMS, 2020). En nuestro país el cáncer representa la segunda causa de muerte tras las enfermedades cardiovasculares. Según datos del ministerio de salud el 23.6% de las muertes totales de 2019 se debieron a causa de un cáncer.

El término cáncer agrupa entidades clínicas de diverso origen, como el cáncer de mama, neuroblastomas, osteosarcomas o leucemias entre muchas otras. A pesar de las distintas manifestaciones clínicas de esta enfermedad ha sido posible conocer ciertos rasgos comunes que se manifiestan en todas las neoplasias (Hanahan et al, 2000).

En el comienzo del estudio de esta enfermedad se describió que el tejido canceroso estaba conformado por células cancerosas con morfología alterada y se postuló que la causa de esta enfermedad yacía en lesiones celulares. Actualmente el cáncer es considerado como un desorden de células que se dividen anormalmente, lo que conduce a la formación de agregados que crecen dañando tejidos vecinos, se nutren del organismo y alteran su fisiología. Además, estas células pueden migrar e invadir

otros tejidos lejanos, donde encuentran un nicho apropiado para continuar su crecimiento originado una metástasis (Mitrus, 2012).

En los últimos años el estudio de la fisiopatología del cáncer ha permitido mejorar de manera significativa el conocimiento de esta enfermedad y entender el crecimiento tumoral, la capacidad de invasión y la metástasis, obteniendo así antecedentes que permitan predecir la sensibilidad a los distintos tipos de terapias. En el ámbito clínico esto se traduce como la introducción de los biomarcadores tumorales: moléculas que se expresan en niveles anormales en ciertos tipos de cánceres y pueden ser detectadas para diagnosticar o analizar la evolución de los mismos, así como el conocimiento de las dianas terapéuticas. Por lo tanto, la aplicación de conocimientos básicos de fisiopatología celular se ha traducido en mejoras en las estrategias preventivas, diagnósticas, terapéuticas y pronósticas para los pacientes afectados o en riesgo de cáncer (Sánchez, 2013).

#### **4.1 PROCESO DE FORMACIÓN DE CÉLULAS TUMORALES**

El proceso de formación de células cancerosas se denomina carcinogénesis. Con el desarrollo de técnicas de estudio genético se estableció que la transformación de células normales en derivados malignos se originaba debido a alteraciones en el material genético, es decir mutaciones (Sánchez, 2013). Cuando estas células se dividen y dan lugar a otras células, las nuevas células originadas conservan la mutación. Las células mutadas tienen mayor capacidad de supervivencia y crecimiento. Normalmente las células del sistema inmune son capaces de eliminar las células tumorales en un proceso que se denomina inmunovigilancia tumoral. Sin embargo, muchas de estas nuevas células originadas con la mutación pueden adquirir la capacidad de evadir estos mecanismos de control y desarrollar una neoplasia (Vesely et al, 2011).

En estudios genéticos se descubrió que en el genoma humano había genes retrovirales relacionados previamente con el desarrollo de tumores. Estos genes se denominan **protooncogenes** y se relacionan con el crecimiento y proliferación de células normales. Cuando se encuentran mutados se denominan **oncogenes** y su mutación es de tipo

dominante, es decir, sólo es necesario que uno de los alelos sufra la mutación para que se manifieste la enfermedad (Sánchez, 2013).

Hay otro tipo de genes que explican el desarrollo tumoral, estos son los **genes supresores de tumores** que controlan la proliferación, reparación celular y apoptosis (muerte celular). Las mutaciones en estos genes son de tipo recesivas, es decir, que ambos alelos deben estar mutados para que se manifieste la enfermedad. Las mutaciones en los genes supresores de tumores se traducen en una pérdida de función de las proteínas que codifican, por lo tanto, se producen fallos en los mecanismos de control y reparación internos de la célula, permitiendo así la proliferación y crecimiento descontrolado, además de la acumulación de nuevas mutaciones (Vesely et al, 2011).

Para que estas mutaciones iniciadoras o promotoras de tumores logren persistir en la célula y dar origen a un clon tumoral, deben darse dos eventos fundamentales a nivel celular, que son comunes en todos los tipos de tumores: la inestabilidad genómica que favorece la adquisición de mutaciones y la inflamación tumoral (Hanahan y Weinberg, 2000)

La autofagia resulta clave en el control del crecimiento tumoral y puede desempeñar un doble rol favoreciendo tanto el crecimiento como la eliminación de las células cancerígenas. El rol **pro-tumoral** se observa cuando los tumores en crecimiento adquieren un tamaño considerable. Como consecuencia de este aumento de tamaño se dificulta la llegada de nutrientes y oxígeno al interior de la masa tumoral mientras no se desarrolle el proceso angiogénico (Costas y Rubio, 2017), que permita una buena irrigación sanguínea y la consiguiente provisión de nutrientes y oxígeno (Niklaus et al, 2021). Es por ello que en esta etapa la autofagia constituye una estrategia de supervivencia. Por el contrario, también se ha observado que la inducción de la autofagia por ciertos quimioterápicos puede llevar a la muerte celular, mostrando así un rol **antitumoral** (Liu et al, 2011).

Sin embargo, existen evidencias de que las células tumorales tienen, en condiciones basales, mayores niveles de autofagia que las células sanas normales y esto podría contribuir a la aparición de resistencias frente a los tratamientos. También se ha

observado que las células madre tumorales son las que poseen mayores niveles de autofagia la cual es imprescindible para su preservación ya que se desarrollan en ambientes de hipoxia (Costas y Rubio, 2017).

El efecto inductor o supresor de tumores depende por tanto, de la etapa del cáncer y el tipo de tumor. Para saber el efecto que tendrá la autofagia en el cáncer es necesario saber cómo se desregula la autofagia en los distintos tipos de cánceres.

## **4.2 AUTOFAGIA Y CÁNCER**

La autofagia es una herramienta esencial en la regulación del organismo, pero se ha demostrado que también está implicada en procesos que ayudan a la progresión del cáncer y a la aparición de resistencias a los tratamientos entre otros.

A continuación vamos a describir los diferentes roles de la autofagia en el cáncer y su implicación en la supresión o progresión de la enfermedad.

Los diferentes procesos en los que está implicada la autofagia son:

- 1) Autofagia como supresora de tumores.
- 2) Autofagia como promotora de tumores.
- 3) Autofagia como responsable de la aparición de resistencias.
- 4) Papel de la autofagia en la metástasis del cáncer.
- 5) Ayuno intermitente y sus beneficios en el cáncer.

### **4.2.1 Autofagia como supresora de tumores**

Durante las primeras etapas del desarrollo del cáncer la autofagia puede ejercer un papel protector (Nam, 2021). La inhibición de la autofagia o defectos en ella pueden provocar la acumulación de ROS, proteínas parcialmente plegadas, mal plegadas o desplegadas, materiales tóxicos u orgánulos envejecidos. Esta acumulación de proteínas, orgánulos y productos tóxicos, conduce a alteraciones de la homeostasis

celular y causan daño en el ADN e inestabilidad de la cromatina, los cuales son factores clave en la producción de mutaciones oncogénicas (Pérez-Montoyo, 2020)

Por otro lado, experimentos con ratones en los que se suprimió el gen *beclin-1* (proteína que participa en la iniciación del fagóforo), pusieron de manifiesto una mayor incidencia de linfoma, cáncer de pulmón e hígado (Niklaus et al, 2021). Además, se han descrito deleciones monoalélicas del gen *beclin-1* en el 40-75% de los cánceres humanos de mama, ovario y próstata (Choi et al, 2013).

Otros estudios demostraron que el silenciamiento de ATG-5 provoca la acumulación de proteína p62; proteína implicada en la carga del material en el autofagosoma, mitocondrias defectuosas y proteínas mal plegadas, hechos que inducen la formación de ROS (Yun y Lee, 2018). El daño en las mitocondrias induce una producción excesiva de ROS, lo que favorece la tumorigénesis. Un aumento de ROS favorece la aparición de mutaciones potencialmente oncogénicas y la autofagia previene la transformación en células malignas al eliminar la proteína p62 acumulada y limitar la inestabilidad cromosómica (Choi et al, 2013).

La aparición de lesiones tumorales (la mayoría benignas) también se acelera con la deleción de genes que participan en la autofagia. De la misma forma, la eliminación de orgánulos selectivos dependiente de la autofagia también se ha relacionado con funciones preventivas de tumores (Yun y Lee, 2018)

El papel oncosupresor de la autofagia se refuerza con la evidencia de que la autofagia mediada por chaperonas contribuye a la prevención de la transformación celular maligna en condiciones fisiológicas. Diversos estudios con ratones en los que se bloqueó selectivamente la autofagia mediada por chaperonas en el hígado, mostraron una mayor formación de células neoplásicas en ese órgano (Gomes et al, 2017; Schneider et al, 2015). La autofagia mediada por chaperonas tiene función oncosupresora debido a que promueve activamente la degradación de oncoproteínas y porque contribuye en la respuesta inmunooncogénica.

Estudios en ratones demuestran que la eliminación de las proteínas ATG5 y ATG7 genera cáncer de hígado debido a hepatocitos con autofagia deficiente, esto se debe a un aumento de mitocondrias dañadas, y en consecuencia un mayor estrés oxidativo

(Onorati et al, 2018). Otros estudios han demostrado que la deficiencia de reguladores autofágicos como ATG3, ATG5 y ATG9 está asociada con la oncogénesis (Yun y Lee, 2018). Se ha observado que los ratones deficientes en ATG4 tienen una mayor susceptibilidad a la generación de fibrosarcomas cuando se exponen a carcinógenos químicos (Nam, 2021). En general, el daño en las mitocondrias induce una producción excesiva de ROS, lo que resulta en la promoción de la carcinogénesis (Niklaus et al, 2021). Por lo tanto, un posible mecanismo que explique el efecto preventivo de la autofagia en la aparición de tumores podría ser la regulación de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS)

Otros estudios han demostrado cómo la autofagia es la desencadenante de la muerte tumoral. En este sentido, se ha observado que la combinación de antidepresivos y anticoagulantes previene la progresión del glioma debido a un aumento de la muerte celular como consecuencia de una gran estimulación de la actividad autofágica. En concreto se observó que la administración de Imipramina (un antidepresivo tricíclico), provocó un notable aumento de la autofagia, lo que se tradujo en un beneficio terapéutico en animales con tumores. Después se buscaron agentes clínicamente aprobados que estimularan la autofagia inducida por Imipramina para mejorar así la muerte celular. Así se descubrió que el anticoagulante Ticlopidina que inhibe al receptor plaquetario P2Y12 (receptor implicado en el proceso de agregación plaquetaria), potenciaba el efecto de la Imipramina debido a que provocaba un aumento del AMPc, redujo la viabilidad de las células tumorales en cultivo y aumentó la supervivencia en ratones con glioma (Shchors et al, 2015).

En los últimos años también se ha puesto de manifiesto que las catepsinas lisosomales juegan un papel importante en la muerte celular por autofagia lo que facilita la eliminación de un mayor número de células cancerosas, evitando así la progresión del cáncer (Uchiyama, 2001).

Uno de los hechos más importantes que se han observado en la supresión de los tumores, es la sinergia entre potenciadores e inhibidores de diferentes fases de la autofagia, siendo más eficaces aquellos inhibidores que actúan sobre los lisosomas, bloqueando la resolución de la autofagia (Onorati et al, 2018).

Estos datos sugieren que la autofagia desempeña un papel fundamental en la inhibición de la generación de tumores, por tanto, defectos en ella podrían dar lugar a oncogénesis.

#### **4.2.2 Autofagia como promotora de tumores**

Por un lado, la autofagia es un proceso totalmente beneficioso para nuestra salud como protectora frente a diferentes enfermedades. Para ello actúa como un servicio de limpieza, contrarresta la inestabilidad del genoma y el exceso de factores de crecimiento, así como, captura orgánulos dañados e induce la iniciación de la muerte celular. Sin embargo, existe la otra cara de la autofagia y es que también puede contribuir a la supervivencia del tumor, protegiendo a las células tumorales ante condiciones adversas.

Las células cancerígenas tienen una serie de necesidades que son deficientes en el microambiente tumoral en el que se reproducen, en estas situaciones la autofagia es fundamental para aportar nutrientes a las células cancerígenas y regular el proceso inflamatorio inducido por necrosis (Sánchez, 2013).

Se ha observado que la autofagia tiene un efecto promotor de tumores en varios tipos de cánceres. Una vez se ha establecido la enfermedad, las células neoplásicas utilizan los mecanismos de autofagia para satisfacer sus necesidades energéticas. Varios estudios indican que la autofagia actúa para promover la supervivencia y el crecimiento del tumor en cánceres en estado avanzado. (Onorati et al, 2018)

En el entorno tumoral las condiciones son extremas (nutrientes limitados, falta de oxígeno, alta demanda energética, etc.) y dificultan el crecimiento celular, por ello las células neoplásicas utilizan la autofagia como una respuesta celular adaptativa que permite que estas células sobrevivan en condiciones severas. Por lo que podemos decir que la autofagia contribuye a la adaptación y supervivencia de las células cancerosas en condiciones desfavorables (Sánchez, 2013)

La autofagia satisface las altas demandas metabólicas y energéticas de los tumores proliferantes mediante el reciclaje de componentes intracelulares para suministrar

sustratos metabólicos. Estudios en animales mostraron la presencia de estrés metabólico en células deficientes en autofagia, lo que condujo a una disminución de la supervivencia celular (Onorati et al, 2018).

La autofagia también se ve aumentada en células cancerosas con mutación en RAS. Las células con esta mutación presentan un nivel basal de autofagia alto. Las RAS son GTPasas involucradas en importantes vías de señalización para la proliferación, la supervivencia y el metabolismo celular. La mutación activadora de RAS aumenta la autofagia lo que mejora el crecimiento tumoral, la supervivencia y la oncogénesis y está asociada con el desarrollo de distintos tipos de cánceres como los de pulmón, colon y páncreas (Mowers et al, 2018). Estos estudios han observado un alto nivel de autofagia en células mutadas con activación de RAS y han demostrado que la supervivencia celular, en condiciones de falta de nutrientes depende de la autofagia.

Todos estos datos sugieren que la autofagia juega un papel importante en la supervivencia celular de los tumores que dependen de la activación de RAS.

#### **4.2.3 Autofagia como responsable de la aparición de resistencias a los tratamientos**

Varios estudios han demostrado que la aparición de resistencias en las células cancerosas aumenta con la regulación positiva de la autofagia, es decir, que la autofagia es uno de los mecanismos celulares que favorecen la aparición de resistencia a los tratamientos (Smith y Macleod, 2019). La quimioterapia contra el cáncer daña a las células en división e interrumpe la división de las células cancerosas. Los agentes quimioterápicos que destruyen las células cancerosas actúan induciendo la apoptosis; por lo tanto, una apoptosis deficiente contribuye al desarrollo de resistencias a múltiples fármacos. Es importante destacar que la aparición de resistencias a múltiples fármacos es inevitable después de una exposición prolongada a dichos tratamientos (Ying-Jie et al, 2017). En los últimos años ha surgido la evidencia de que la autofagia desempeña funciones duales en la tumorigénesis, la progresión tumoral y la resistencia de las células cancerosas a la quimioterapia. Por lo tanto, otro aspecto de la autofagia recae en el hecho de que puede actuar como un mecanismo protector en la aparición de resistencia a múltiples fármacos durante el tratamiento. En consecuencia, la

inhibición de la autofagia puede volver a sensibilizar a las células cancerosas resistentes y mejorar el efecto de los agentes quimioterápicos (Ying-Jie et al, 2017).

Un ejemplo de la aparición de resistencia al tratamiento quimioterápico sería lo observado con 5-fluorouracilo (5-FU). El 5-FU es un fármaco usado en el tratamiento del cáncer que se usa en cánceres sólidos como el de mama, páncreas y colorrectal. El 5-FU inhibe a la enzima timidilato sintetasa, enzima implicada en la síntesis de ácido tetrahidrofólico. La inhibición de esta enzima, afecta a la síntesis de bases púricas y pirimidínicas, inhibiendo por tanto la síntesis de ADN. La administración repetida de 5-FU provoca la pérdida de sensibilidad debido entre otros factores a la estimulación de la autofagia, por lo que se pierde la efectividad de este tratamiento (Malet-Martino et al, 2002).

Una situación similar ocurre con el cisplatino, que es un fármaco usado en el tratamiento de cánceres sólidos. Sin embargo, la eficacia a este tratamiento está restringida por la aparición de resistencias. Diversas investigaciones demostraron que el uso de cisplatino combinado con inhibidores de la autofagia aumentó significativamente la citotoxicidad en el cáncer de esófago (Ying-Jie et al, 2017), lo que sugiere que la actividad autofágica es uno de los mecanismos implicados en la aparición de resistencia al cisplatino. Esta idea se ve apoyada por otros resultados que demostraron por primera vez en un modelo murino de linfoma que la inhibición de la autofagia aumentaba la eficacia de la quimioterapia (Smith y Macleod, 2019).

Por otro lado, un estudio demostró que la autofagia facilitaba la aparición de resistencias frente al Sorafenib (agente terapéutico usado en el carcinoma hepatocelular) (Liu et al, 2013).

El Paclitaxel es un inhibidor mitótico eficaz y un inductor de la apoptosis lo que le convierte en una de las mejores alternativas para el tratamiento de tumores agresivos. En estudios donde se monitorizaban los efectos del Paclitaxel se observó que el tratamiento con Paclitaxel conducía a la formación de orgánulos vesiculares ácidos, la inducción de ATG-5, Beclin-1 Y LC3; esto provocaba la inducción de la autofagia provocando así la aparición de resistencias al tratamiento con Paclitaxel. Posteriormente se observó que la muerte celular apoptótica mediada por Paclitaxel se

potenció debido al pretratamiento con un inhibidor de la autofagia; la 3-metiladenina (3-MA). Estos resultados sugieren que la respuesta autofágica provocada por el Paclitaxel juega un papel protector impidiendo la muerte tumoral, por lo que la inhibición de la autofagia podría ser una estrategia complementaria para mejorar el efecto quimioterápico del Paclitaxel como agente antitumoral (Guangmin et al, 2011).

Sin embargo, otros estudios demostraron que la combinación de fármacos citotóxicos con inductores o inhibidores de la autofagia aumentaba la sensibilidad al tratamiento de las células madre cancerosas. Por ejemplo, la inducción de la autofagia por rapamicina promovió la diferenciación celular e hizo que las células madre cancerosas fueran sensibles a la radioterapia. Otro inductor de la autofagia es la azatioprina (inmunosupresor usado para la artritis reumatoide o la enfermedad de Crohn), induce la autofagia a través de la inhibición de mTOR y también provoca sensibilización de las células madre a la radioterapia o a la quimioterapia. En contraposición los inhibidores de la autofagia como la cloroquina aumentaron la sensibilidad a la temozolomida de las células de glioma (Niklaus et al,2021).

Estos datos sugieren que los moduladores de la autofagia se pueden usar en el tratamiento del cáncer, ya que conducen a la muerte de las células cancerosas debido a que aumentan la sensibilidad de las mismas al tratamiento. El uso de inhibidores o inductores de la autofagia dependerá del tipo de cáncer y de la etapa en la que se encuentre.

#### **4.2.4 Papel de la autofagia en la metástasis del cáncer**

Las células cancerosas tienen la capacidad de participar en la metástasis, que es la invasión de nuevos órganos y tejidos a través del sistema vascular y linfático. Durante la metástasis las células cancerosas que se originaron en el foco cancerígeno migran a otra parte del cuerpo (Sánchez, 2013)

La autofagia ha demostrado que tiene tanto efectos prometastásicos como antimetastásicos. En la metástasis temprana la autofagia reduce la invasión y

migración de células cancerosas, debido a que disminuye la necrosis de las células tumorales y las respuestas inflamatorias en las primeras etapas de la metástasis (Mowers et al, 2018). Sin embargo, la autofagia también ha demostrado tener un papel promotor de la metástasis debido a que facilita la supervivencia y la colonización de células cancerosas en lugares a los que no han llegado estas células (Peng et al, 2013).

#### **4.2.4.1 Autofagia como inhibidora de la metástasis**

Varios estudios han mostrado el papel supresor en la metástasis de la autofagia ya que inhibe la proliferación, la migración y la invasión de las células cancerosas. Un estudio observó que la disminución de la expresión de ATG5 redujo la tasa de supervivencia en 158 pacientes con melanoma primario. Además, la disminución de la expresión de genes ATG promueve la proliferación de células cancerosas y se asocia con la progresión del cáncer en etapa temprana (Liu et al, 2013).

Otro estudio paralelo demostró que la inhibición de mTOR induce la muerte celular autofágica e inhibió la metástasis en las células de cáncer gástrico (Yun y Lee, 2018).

#### **4.2.4.2 Autofagia como activadora de la metástasis**

Otros estudios han demostrado que la inhibición de la autofagia reduce la metástasis en el carcinoma hepatocelular y también reduce la resistencia a Anoikis (muerte celular programada inducida por el desprendimiento de células dependientes del anclaje a la matriz extracelular) (Peng et al, 2013).

También se ha determinado que la autofagia promueve la invasión de células de carcinoma hepatocelular a través de la activación de la transición mesenquimatoso epitelial. En un modelo de carcinoma hepatocelular se demostró que al inhibir la autofagia se reducía la invasión y la migración de las células cancerosas (Li et al, 2013).

La autofagia también se ha asociado con la capacidad metastásica del cáncer de páncreas. Se ha demostrado que la regulación al alza de la autofagia por el factor 1 alfa inducible por hipoxia promueve la capacidad metastásica de las células madre del cáncer de páncreas durante la hipoxia intermitente (Zhu et al, 2014).

En resumen, estos datos sugieren que la autofagia juega un papel clave en la metástasis del cáncer, con un efecto dual: promoviendo o inhibiendo la metástasis.

#### **4.2.5 Ayuno intermitente y su beneficio en el cáncer**

Hipócrates tiene una famosa cita la cual dice: “que tu medicina sea tu alimento y el alimento tu medicina”. Pero la continuación de esta cita es menos conocida: “Pero comer cuando estás enfermo alimenta la enfermedad”. Con esto Hipócrates intuía que muchas veces para combatir una enfermedad el mejor alimento era no dar ninguno. Actualmente se sabe con seguridad que el exceso de peso corporal está directamente asociado con la aparición de numerosas enfermedades, entre ellas el cáncer (Bianchi et al, 2015)

El **ayuno intermitente** es una estrategia nutricional, que ha recibido mucha atención en los últimos años. Se trata de una intervención dietética similar a la restricción calórica, aunque el principal objetivo del ayuno intermitente no es restringir la ingesta de alimentos, si no realizarlo en una ventana temporal determinada. Existen muchos tipos de protocolos de ayuno de diferente duración que van desde horas a días enteros.

Sin embargo, el ayuno intermitente no solo se utiliza para perder peso, ya que se ha demostrado que es una estrategia nutricional con beneficios notables en la salud.

La modalidad más sencilla y la más fácil de integrar en la vida diaria es la que consiste en saltarse el desayuno o la cena. Con esto podríamos conseguir un ayuno de unas 16 o 18 horas y comer de forma equilibrada en un período del día que se denomina “ventana de alimentación”. Para aprovechar los efectos del ayuno debemos hacerlo durante un determinado número de horas y comer de forma equilibrada en la ventana de alimentación, sin excesos y evitando comida procesada.

El ayuno es una forma directa de afectar a la progresión y a la instauración del cáncer. En ausencia de glucosa, las células sanas empiezan a quemar grasas (o cuerpos cetónicos), las células neoplásicas se quedan sin energía aumentando así su estrés oxidativo y derivando en su muerte (Bianchi et al, 2015).

Otros estudios han demostrado que el ayuno disminuye los niveles de IGF-1, el cual es un promotor de la proliferación celular, necesario en muchos aspectos, pero peligroso cuando ya se ha desarrollado el cáncer (Clifton et al, 2021).

Diferentes estudios de principios del siglo XX mostraron que la restricción de alimentos reducía el crecimiento de tumores. Un estudio dividió a 48 ratas en dos grupos iguales. Un grupo comía libremente y el otro grupo seguía un protocolo de ayuno en días alternos (un día de alimentación libre seguido de un día de ayuno). A la semana se les inyectó células cancerígenas, continuando con el régimen de alimentación pautado (un grupo con alimentación libre y el otro con ayuno en días alternos). Posteriormente, se observó que solo el 12% de las ratas en el grupo con alimentación libre seguía con vida y en el grupo con ayuno en días alternos sobrevivieron el 50% de las ratas. Otros estudios más recientes lograron resultados similares, incluso evitando la pérdida de peso, al permitir la ingesta de cierta cantidad de calorías los días de ayuno (Antunes et al, 2018).

Ante factores de estrés del ambiente celular (como la ausencia intermitente de nutrientes) las células sanas activan los mecanismos protectores de autofagia, elevando sus defensas. Las células cancerígenas no suelen tener esta capacidad, siempre están en estado de crecimiento y al disponer de poca glucosa se debilitan (Aykin et al, 2009).

El ayuno intermitente permite atacar el cáncer desde múltiples frentes, potenciando la efectividad de tratamientos convencionales. Incluso en pacientes que no pueden (o no quieren) realizar un ayuno completo, una restricción calórica fuerte produce efectos similares, debilitando a las células cancerígenas y aumentando la eficacia de las terapias (Antunes, 2018).

A nivel preventivo, incluir el ayuno en nuestra rutina reduce el riesgo de desarrollar cáncer a lo largo de la vida. Se hizo un estudio con dos grupos de ratones, unos con una alimentación completa y los otros ratones fueron sometidos a 4 días de restricción calórica cada dos meses (el resto del tiempo la alimentación era normal). El grupo de ratones que se sometió a la restricción calórica fue más longevo, hubo menos incidencia de cáncer en ese grupo y además se comprobó que la autofagia no afectó a

la masa muscular de los ratones sometidos a restricción calórica (Brandhorst et al, 2014).

Los modelos animales y los ensayos en humanos sugieren que el ayuno intermitente puede tener efectos beneficiosos sobre el peso, la composición corporal, los biomarcadores cardiovasculares y el envejecimiento. A nivel celular el ayuno intermitente puede aumentar la resistencia al estrés oxidativo, disminuir la inflamación y promover la longevidad (Stockman et al, 2018).

Estos datos sugieren que el ayuno intermitente y la reducción del peso corporal son eficaces para la prevención y evitar la progresión del cáncer, pero la mayoría de estos datos se han obtenido en ensayos con ratones por lo que no podemos extrapolar estos resultados a humanos. Los datos en humanos son escasos y aun no se sabe con seguridad como afectaría el ayuno intermitente a distintos grupos de personas, pero los datos obtenidos muestran un futuro esperanzador de esta estrategia sobre la prevención y la progresión del cáncer en particular, y de otras muchas patologías en general.

## 5. CONCLUSIONES

La autofagia es un proceso celular muy importante para el mantenimiento de la homeostasis celular ya que degrada proteínas dañadas o mutadas, orgánulos envejecidos o patógenos intracelulares evitando así su acumulación en el interior celular.

En las células eucariotas podemos distinguir tres tipos de autofagia: microautofagia, autofagia mediada por chaperonas y macroautofagia. El término autofagia siempre hace referencia a la macroautofagia que es la que se activa en situaciones de estrés como la hipoxia o la escasez de nutrientes.

Numerosos estudios han mostrado que fallos en los mecanismos de autofagia están presentes en múltiples enfermedades, entre ellas el cáncer. Se ha demostrado que la autofagia tiene una doble función en el cáncer, esta puede tener un efecto promotor tumoral, favoreciendo así el crecimiento y multiplicación de las células cancerígenas. Pero también tiene un efecto supresor tumoral impidiendo la progresión de la enfermedad.

Se piensa que en las primeras etapas del cáncer la autofagia ejerce un papel protector ya que evita la acumulación de ROS, proteínas mal plegadas, materiales tóxicos u orgánulos envejecidos. La acumulación de estos compuestos puede dar lugar a alteraciones del ADN que conduzcan al desarrollo del cáncer. Distintos ensayos en los que se suprimieron genes relacionados con la autofagia (*beclin1* o *ATG5*) mostraron mayor incidencia de distintos tipos de cánceres. Otros estudios mostraron que la inhibición de la autofagia mediada por chaperonas contribuye al desarrollo del tumor mostrando así el papel oncosupresor de esta. A este papel como supresor tumoral se suma que en la metástasis temprana la autofagia reduce la invasión y migración de las células cancerosas.

Sin embargo, otras revisiones muestran que la autofagia tiene un papel promotor de tumores. Las células cancerígenas viven en un ambiente desfavorable para su crecimiento (hipoxia, escasez de nutrientes, etc.) y utilizan la autofagia para satisfacer así sus necesidades. Varios estudios han descrito que la autofagia actúa como promotor de la supervivencia y el crecimiento tumoral en cánceres que se encuentran

en estado avanzado. La autofagia satisface las altas demandas energéticas y metabólicas de los tumores proliferantes mediante el reciclaje de componentes intracelulares. Otros estudios mostraron como la autofagia era la responsable de la aparición de resistencias a los tratamientos ya que al inhibirla se potenció el efecto de algunos quimioterápicos. Otros estudios también han descrito que la autofagia es la responsable de la invasión de células de carcinoma hepatocelular a través de la activación de la transición mesenquimatosa epitelial.

El ayuno intermitente que es uno de los mecanismos que activan a la autofagia y una de las estrategias nutricionales más novedosa y prometedora en la prevención del cáncer ya que este puede afectar tanto a la progresión, como a la instauración del mismo.



**Figura 7.** Esquema sobre los distintos papeles que puede tener la autofagia en el cáncer. Se muestran algunos datos por los que se considera ese papel promotor o supresor tumoral.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Nam, H.J. Autophagy Modulators in Cancer: Focus on Cancer Treatment. *Life* 2021, 11, 839.
2. Mónica A. Costas, María F. Rubio. Autofagia una estrategia de supervivencia celular. *Medicina(B.Aires)* Vol 77 nº 4. 2017. 314,320.
3. Junkins RD, McCormick C, Lin TJ. The emerging potential of autophagy-based therapies in the treatment of cystic fibrosis lung infections. *Autophagy* 2014. 8,34
4. Kaizuka T, Morishita H, Hama Y, et al. An autophagic flux probe that releases an internal control. *Mol Cell* 2016. 25,46
5. Niklaus, N.J.; Tokarchuk, I.; Zbinden, M.; Schläfli, A.M.; Maycotte, P.; Tschan, M.P. The Multifaceted Functions of Autophagy in Breast Cancer Development and Treatment. *Cells* 2021, 10, 1447.
6. Parada Puig, Raquel. (7 de agosto de 2019). Autofagia: características, tipos, funciones, estudios. Lifereder. Recuperado de <https://www.lifereder.com/autofagia/>
7. Chul Won Yun y Sang Hun Lee. The Roles of Autophagy in cancer. *MDPI. Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 3466. doi:10.3390/ijms19113466
8. Pérez Montoyo Héctor. Therapeutic potential of autophagy modulators. *MDPI. Cells* 2020, 9, 614; doi:10.3390/cells9030614.
9. Chang MC, Srinivasan K, Friedman BA, Suto E, Modrusan Z, Lee WP, Kaminker JS, Hansen DV, Sheng M (2017) Progranulin deficiency causes impairment of autophagy and TDP-43 accumulation. *J Exp Med* 214: 2611 – 2628.
10. Moore AS, Holzbaur EL (2016) Dynamic recruitment and activation of ALS associated TBK1 with its target optineurin are required for efficient mitophagy. *Proc Natl Acad Sci USA* 113: E3349 – E3358
11. Bravo-San Pedro JM, Kroemer G, Galluzzi L (2017) Autophagy and mitophagy in cardiovascular disease. *Circ Res* 120: 1812 – 1824.
12. Martinet W, De Meyer GR (2009) Autophagy in atherosclerosis: a cell survival and death phenomenon with therapeutic potential. *Circ Res* 104: 304 – 317.
13. Hanahan D, Weinberg R A. The hallmarks of cancer. *Cell* (2000): 100, 57-70.
14. Mitrus I, Bryndza E, Sochanik A, Szala S. Evolving models of tumor origin and progression. *Tumour Biol* (2012): 33, 911-917.
15. Vesely M D, Kershaw M H, Schreiber R D, Smyth M J. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol* (2011): 29, 235-271.
16. Liu JJ, Lin M, Yu JY, Liu B, Bao JK. Targeting apoptotic and autophagic pathways for cancer therapeutics. *Cancer Lett* 2011; 300: 105-140.
17. Sánchez C. Knowing and understanding the cancer cell: physiopathology of cancer. *Revista Médica CONDES.* 2013. 24(4): 553-562.
18. Choi, A.M.; Ryter, S.W.; Levine, B. Autophagy in human health and disease. *N. Engl. J. Med.* 2013, 368, 651–662
19. Gomes, L.R.; Menck, C.F.M.; Cuervo, A.M. Chaperone-mediated autophagy prevents cellular transformation by regulating myc proteasomal degradation. *Autophagy* 2017, 13, 928–940.
20. Angélica V. Onorati, Matheus Dyczynski, Dra Rani Ojha, Ravi K. Aaravadi. Targeting autophagy in cancer. *ACS.* 2018; 124: 3307-18.
21. Ksenya Shchors, Aristeia Massaras, Douglas Hanahan. Dual Targeting of the autophagic regulatory circuitry in gliomas with repurposed drugs elicits cell-lethal autophagy and therapeutic benefit. 2015, *Cancer Cell* 28, 456–471.

22. Yasuo Uchiyama. Autophagic cell death and its execution by lysosomal cathepsins. *Arch. Histol. Cytol.*, Vol. 64. 3 (2001). p. 233-246.
23. Erin E. Mowers, Marina N. Sharifi, Kay F. Macleod. Functions of autophagy in the tumor microenvironment and cancer metastasis. 2018. *FEBS j.* 285(10) : 1751-1766.
24. Guangmin Xi, Xiaoyan Hu, Baolin Wu, Hanming Jiang, Charles Y.F. Young, Yingxin Pang, Huiqing Yuan. Autophagy inhibition promotes paclitaxel-induced apoptosis in cancer cells. 2011. *Cancer Letters*, Volume 307, Issue 2. (141-148).
25. Ying-Jie Li, Yu-He Lei, Nan Yao, Chen-Ran Wang, Nan Hu, Wen-Cai Ye, Dong-Mei Zhang and Zhe-Sheng Chen. Autophagy and multidrug resistance in cancer. *Chinese Journal of Cancer* (2017) (36:52). DOI 10.1186/s40880-017-0219-2.
26. Alexandra G Smith and Kay F. Macleod. Autophagy cancer stem cells and drug resistance. 2019. *HHS.* 247(5): 708–718. doi:10.1002/path.5222.
27. Malet-Martino, M.; Jolimaitre, P.; Martino, R. The prodrugs of 5-fluorouracil. *Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agents.* 2002
28. Autophagy Facilitates the Sorafenib Resistance of Hepatocellular Carcinoma Cells. B Liu, Y Cao, H Jiang, A Mao. *West Indian med.* 2013. (45-60).
29. Peng, Y.F.; Shi, Y.H.; Ding, Z.B.; Ke, A.W.; Gu, C.Y.; Hui, B.; Zhou, J.; Qiu, S.J.; Dai, Z.; Fan, J. Autophagy inhibition suppresses pulmonary metastasis of HCC in mice via impairing anoikis resistance and colonization of HCC cells. *Autophagy* 2013.
30. Bianchi G, Martella R, Ravera S, Marini C, Capitanio S, Orengo A, Emionite L, Lavarello C, Amaro A, Petretto A, Pfeffer U, Sambuceti G, Pistoia V, Raffaghello L, Longo VD. Fasting induces anti-Warburg effect that increases respiration but reduces ATP-synthesis to promote apoptosis in colon cancer models. *Oncotarget.* 2015 May 20;6(14):11806-19. doi: 10.18632/oncotarget.3688. PMID: 25909219; PMCID: PMC4494906.
31. Marta Massip Salcedo. Ayuno intermitente: beneficios para la salud, más allá de adelgazar. *The Conversation.* 2021. <https://theconversation.com/ayuno-intermitente-beneficios-para-la-salud-mas-alla-de-adelgazar-154021>.
32. Aykin-Burns N, Ahmad IM, Zhu Y, Oberley LW, Spitz DR. Increased levels of superoxide and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> mediate the differential susceptibility of cancer cells versus normal cells to glucose deprivation. *Biochem J.* 2009 Feb 15;418(1):29-37. doi: 10.1042/BJ20081258. PMID: 18937644; PMCID: PMC2678564.
33. Clifton KK, Cynthia. X, Fontana L, Peterson LL. Intermittent fasting in the prevention and treatment of cancer. *CA Cancer J Clin.* 2021 Nov;71(6):527-546. doi: 10.3322/caac.21694. Epub 2021 Aug 12. PMID: 34383300.
34. Antunes F, Erustes AG, Costa AJ, Nascimento AC, Bincoletto C, Ureshino RP, Pereira GJS, Smaili SS. Autophagy and intermittent fasting: ¿the connection for cancer therapy? *Clinics (Sao Paulo).* 2018 Dec 10;73(suppl 1): e814s. doi: 10.6061/clinics/2018/e814s. PMID: 30540126; PMCID: PMC6257056
35. Sebastian Brandhorst, Min Wei, Gerrardo Navarre, Louis Dubeau, Peter Conti, Todd Morgan, Valter D. Longo. Periodic fasting mimicking diet started late in life reduces and delays carcinogenesis. *Proceedings of the 105th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2014 Apr 5-9; San Diego, CA. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res* 2014;74(19 Suppl):Abstract nr 4120. doi:10.1158/1538-7445.AM2014-4120.

36. Stockman MC, Thomas D, Burke J, Apovian CM. Intermittent Fasting: Is the Wait Worth the Weight? *Curr Obes Rep.* 2018 Jun;7(2):172-185. doi: 10.1007/s13679-018-0308-9. PMID: 29700718; PMCID: PMC5959807.
37. Li, J.; Yang, B.; Zhou, Q.; Wu, Y.; Shang, D.; Guo, Y.; Song, Z.; Zheng, Q.; Xiong, J. Autophagy promotes hepatocellular carcinoma cell invasion through activation of epithelial-mesenchymal transition. *Carcinogenesis* 2013, 34, 1343–1351.
38. Zhu, H.; Wang, D.; Zhang, L.; Xie, X.; Wu, Y.; Liu, Y.; Shao, G.; Su, Z. Upregulation of autophagy by hypoxia-inducible factor1alpha promotes emt and metastatic ability of cd133+ pancreatic cancer stem-like cells during intermittent hypoxia. *Oncol. Rep.* 2014, 32, 935–942.

