

Del romance al desgaste: cómo mitocondrias y lisosomas envejecen juntos

Daniela T. Curiel
Sandra A. Niño

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el envejecimiento es resultado de la acumulación gradual de daños celulares a lo largo de la vida. Este proceso natural implica una disminución progresiva de nuestras capacidades físicas y mentales (OMS, 2024). Estudios longitudinales como el de Lehallier y colaboradores (2019) han identificado puntos de inflexión en el proteoma sanguíneo alrededor de los 30, 60 y 75 años, lo que sugiere que el envejecimiento no es un proceso lineal, sino que ocurre en etapas definidas. Estos cambios reflejan alteraciones profundas en la comunicación metabólica entre orgánulos.

México se encuentra en camino a convertirse en una población envejecida, lo cual significa que una de cada cinco personas tendrá 60 años o más, es decir, cerca del 20 % de la población del país. En 2015, la población mexicana aún era considerada una nación joven, pero el Consejo Nacional de la Población (CONAPO) proyecta que para el año 2030 iniciará oficialmente esta transición. Cada estado sigue su propio ritmo en este proceso; sin embargo, la CDMX ya encabeza esta transformación, siendo la entidad federativa con la mayor proporción de personas con 60 años o más, una tendencia que se espera continúe en los próximos años (González, 2016).

EL ORIGEN DEL ENVEJECIMIENTO: LA MITOCONDRIA

Aunque los signos externos del envejecimiento son evidentes, el verdadero desgaste comienza mucho antes en el nivel celular. Existen diferentes tipos de envejecimiento: el cronológico (desde el nacimiento), el psicológico (cambios mentales), el funcional (habilidad para realizar las tareas) y el biológico (decline celular). El envejecimiento biológico es uno de los cambios más significativos que ocurre cuando los sistemas internos de mantenimiento y reciclaje empiezan a perder eficiencia. En un organismo joven, la producción de energía y la eliminación de componentes dañados funcionan de manera coordinada. Sin embargo, con el paso del tiempo, estos procesos se desacoplan. Entre los actores más importantes de este equilibrio se encuentran las mitocondrias, encargadas de generar ATP, y los lisosomas, responsables de degradar y reciclar los componentes celulares dañados. Cuando la capacidad de uno de estos orgánulos disminuye, el otro debe compensar, y este esfuerzo adicional puede desencadenar un ciclo de deterioro. En este artículo se evidencia cómo el envejecimiento altera la cooperación entre mitocondrias y lisosomas, y cómo esta ruptura contribuye al deterioro funcional celular.

Esta se manifiesta por una producción desmedida de especies reactivas del oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés), mutaciones en el ADN mitocondrial, oxidación de proteínas, reducción en procesos de biogénesis mitocondrial y una alteración en el metabolismo energético (Ying *et al.*, 2023).

ESTRÉS OXIDATIVO Y FUNCIÓN MITOCONDRIAL

Las mitocondrias son los centros energéticos de la célula, pero también su principal fuente de especies reactivas de oxígeno (ROS). Durante la fosforilación oxidativa, una pequeña fracción de electrones se escapa de la cadena respiratoria y reacciona con el oxígeno para formar superóxidos. En condiciones normales, las células mantienen un equilibrio dinámico entre la generación de ROS y su neutralización

por sistemas antioxidantes como el superóxido dismutasa, la catalasa y el glutatión peroxidasa (Picard & Shrihail, 2022).

Las enzimas antioxidantes neutralizan las ROS mediante la transferencia controlada de electrones, funcionando como amortiguadores redox, que impiden que el daño se propague a proteínas, lípidos o ADN, además de tomar un rol en la señalización, proliferación y diferenciación celular (Venza *et al.*, 2021). Sin embargo, con la edad o ante estrés metabólico crónico, este equilibrio se rompe. El exceso de ROS oxida lípidos de membrana, daña el ADN mitocondrial (ADNmt) y reduce la eficiencia de los complejos respiratorios. Este fenómeno genera un círculo vicioso: la mitocondria dañada produce más ROS, y estas, a su vez, lesionan aún más las mitocondrias.

Cuando esto ocurre, la célula activa mecanismos compensatorios como la biogénesis mitocondrial y la mitofagia, regulados por PGC-1 α , NRF1 y TFAM, o por vías energéticas dependientes de AMPK y SIRT1. Estas rutas detectan la caída de energía (reflejada en niveles bajos de ATP y altos de AMP) y promueven la reparación o eliminación de mitocondrias defectuosas. En resumen, son cinco controles principales que activan la mitocondria (Ying *et al.*, 2023):

- Las proteasas, que se encargan de degradar proteínas dañadas
- Una respuesta a proteínas mal formadas, como si fueran piezas defectuosas, que activan el sistema inmune
- Los procesos de fisión (división) y fusión (unión), llamado dinámica
- La mitofagia, que se encarga de eliminar partes defectuosas de la mitocondria
- Un sistema de liberación de vesículas, las cuales transportan desechos hacia los lisosomas, encargados de degradar y reciclar dentro de la célula.

No obstante, en el envejecimiento patológico estos mecanismos se vuelven ineficientes. La acumulación de mutaciones en el ADNmt y la disfunción del sistema de control de calidad reducen la capacidad de regeneración energética. El resultado es una célula menos flexible, más propensa al daño y con menor capacidad de respuesta ante estrés.

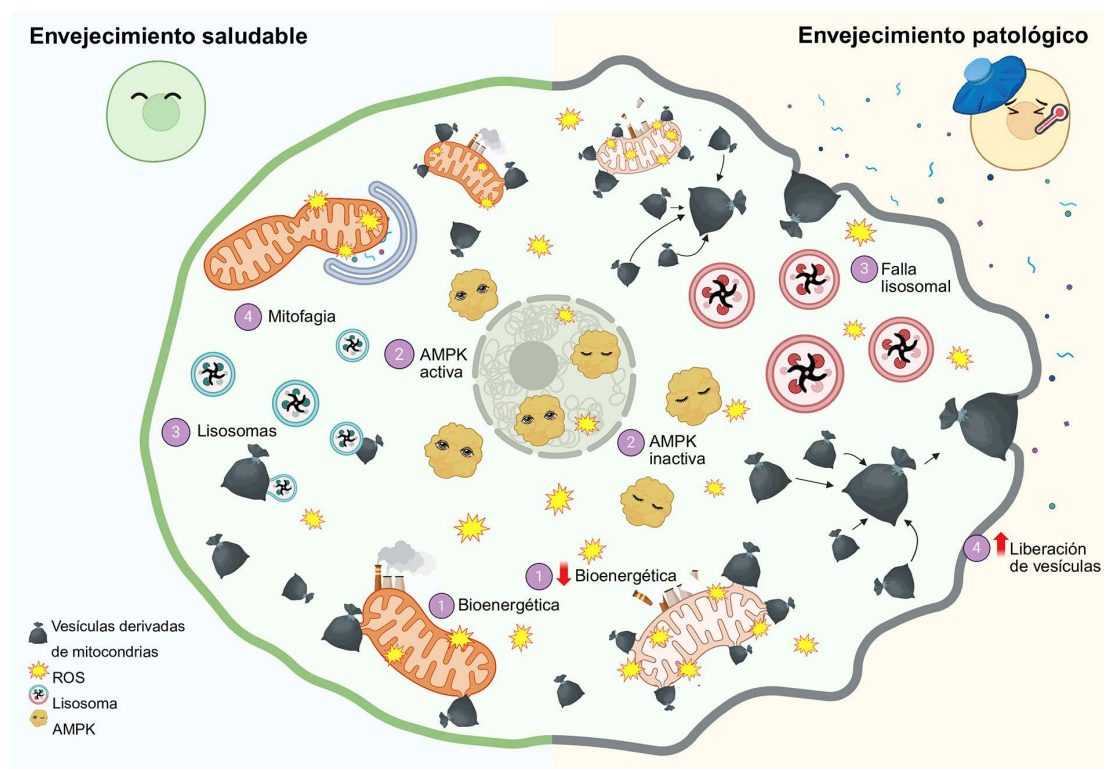


Figura 1. Sello biológico del envejecimiento saludable y patológico. El envejecimiento saludable (ES) se representa a la izquierda y el envejecimiento patológico (EP) a la derecha; (1) Bioenergética: producción de energía en mitocondria se mantiene estable en ES, a diferencia del EP; (2) enzima AMPK: capaz de reconocer cambios en los niveles de energía celular; en condiciones de estrés metabólico, como el envejecimiento, puede inactivarse; (3) Lisosomas: organelos degradadores funcionales en el ES. En el EP, pierden función degradativa; (4) Mitofagia: eficiente en el ES, disminuida en EP, fomentando la generación de vesículas.

LISOSOMAS Y CONTROL DE CALIDAD CELULAR

Los lisosomas actúan como el sistema digestivo de la célula, responsables de degradar macromoléculas, organelos dañados y restos intracelulares. En su interior, un ambiente ácido ($\text{pH} \sim 4.5$) y un conjunto diverso de hidrolasas permiten la descomposición controlada de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. Este proceso garantiza que los productos resultantes, aminoácidos, ácidos grasos y azúcares, sean reutilizados en nuevas rutas metabólicas. Desde una perspectiva funcional, los lisosomas representan nodos de reciclaje y control de calidad esenciales para la homeostasis celular.

Con el envejecimiento, la eficiencia lisosomal disminuye. Las enzimas se vuelven menos activas, las membranas pierden permeabilidad selectiva y se acumulan pigmentos no degradables, como la lipofusina. Este residuo, de color marrón, se asocia con la edad y con una menor capacidad de respuesta ante el estrés oxidativo. La alteración de la función

lisosomal afecta directamente a la autofagia, el proceso mediante el cual la célula elimina organelos y proteínas disfuncionales. Si los lisosomas no logran fusionarse correctamente con los autofagosomas, el material dañado permanece en el citoplasma, interrumpiendo la renovación celular.

Además, los lisosomas participan en la señalización metabólica a través de vías como mTORC1. Este complejo se activa en la superficie lisosomal en respuesta a nutrientes y regula el crecimiento y la síntesis proteica. Cuando la comunicación entre los lisosomas y sensores energéticos como AMPK se altera, se pierde la capacidad de equilibrar entre anabolismo y catabolismo. En conjunto, la disfunción lisosomal no solo provoca acumulación de desechos, sino también un fallo en la percepción del estado energético celular. Esta doble afectación convierte a los lisosomas en un punto crítico en la transición del envejecimiento saludable al patológico.

COMUNICACIÓN MITOCONDRIA-LISOSOMA Y ENVEJECIMIENTO CELULAR

Las mitocondrias y los lisosomas no funcionan como entidades aisladas; se comunican física y bioquímicamente para coordinar la calidad y disponibilidad de los recursos celulares. En condiciones fisiológicas, esta comunicación permite que las mitocondrias dañadas sean reconocidas y degradadas eficientemente a través de la mitofagia.

Uno de los mecanismos clave en esta comunicación son los puntos de contacto mitocondria-lisosoma (MLC, por sus siglas en inglés). Estos sitios de interacción directa facilitan el intercambio de iones, metabolitos y señales de calcio. Estudios recientes han demostrado que el calcio liberado desde los lisosomas puede modular la dinámica mitocondrial, afectando la fusión y fisión de estos orgánulos.

En el envejecimiento, la frecuencia y funcionalidad de los MLC disminuyen. Esto limita la capacidad de la célula para detectar y eliminar mitocondrias dañadas, promoviendo su acumulación. Cuando los MLC fallan, también se altera la homeostasis del calcio y la respuesta al estrés energético, generando una cascada de desajustes metabólicos (Deus *et al.*, 2020). Esta pérdida de sincronía entre los sistemas degradativos y energéticos representa un sello distintivo del envejecimiento patológico. Diversos mediadores moleculares participan en esta comunicación. Entre ellos, las proteínas RAB7, TBC1D15, LAMP1/2 y componentes del sistema PINK1-Parkin, que regulan la fusión lisosomal y el reconocimiento de mitocondrias alteradas. Cuando estas proteínas se desregulan, como se ha observado en modelos de envejecimiento y neurodegeneración, se compromete tanto la degradación como la biogénesis mitocondrial (Cisneros *et al.*, 2022).

De hecho, Onnis y colaboradores (2022) han señalado que la pérdida de conectividad mitocondria-lisosoma no solo limita la eliminación de desechos, sino que altera la percepción global del estado energético y redox celular, afectando rutas como mTORC1 y AMPK. Este tipo de desconexión, más que un evento

aislado, parece formar parte de una firma molecular del envejecimiento celular.

MITOCONDRIA-LISOSOMA

EN ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Las alteraciones en la comunicación entre mitocondrias y lisosomas se han asociado con múltiples enfermedades neurodegenerativas, donde el envejecimiento celular actúa como factor de riesgo principal. En el cerebro, las neuronas son particularmente vulnerables a este tipo de fallos, ya que dependen de un metabolismo energético estable y de un sistema de reciclaje eficiente.

En la enfermedad de Alzheimer, la acumulación de mitocondrias fragmentadas y la disfunción lisosomal son hallazgos constantes. Los niveles elevados de ROS dañan proteínas y lípidos de membrana, y la reducción en la actividad de enzimas lisosomales, como la cathepsina D, agrava la acumulación de material no degradado. Además, el acoplamiento deficiente entre PINK1 y Parkin reduce la eliminación de mitocondrias disfuncionales, favoreciendo la neuroinflamación.

En la enfermedad de Parkinson, la pérdida de función en genes como PARK2, PINK1 o LRRK2 afecta directamente la comunicación entre ambos orgánulos. Estos genes participan en la detección de mitocondrias dañadas y en la regulación de su transporte hacia los lisosomas para su degradación. Cuando esta vía se interrumpe, las mitocondrias defectuosas permanecen activas, liberando ROS y contribuyendo a la muerte neuronal.

De manera similar, en la enfermedad de Huntington y en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) se ha descrito una disfunción lisosomal progresiva, acompañada de fallos en la dinámica mitocondrial. Estos procesos convergen en un mismo resultado: la pérdida de homeostasis celular y la activación de respuestas inflamatorias crónicas. En conjunto, estos hallazgos apoyan la idea de que la interrupción del eje mitocondria-lisosoma constituye un punto de convergencia en la fisiopatología del envejecimiento y la neurodegeneración. Comprender este eje puede abrir nuevas oportunidades terapéuticas.

Fármacos capaces de restaurar la mitofagia, modular mTOR o mejorar la biogénesis mitocondrial se perfilan como estrategias prometedoras para ralentizar la progresión del daño neuronal.

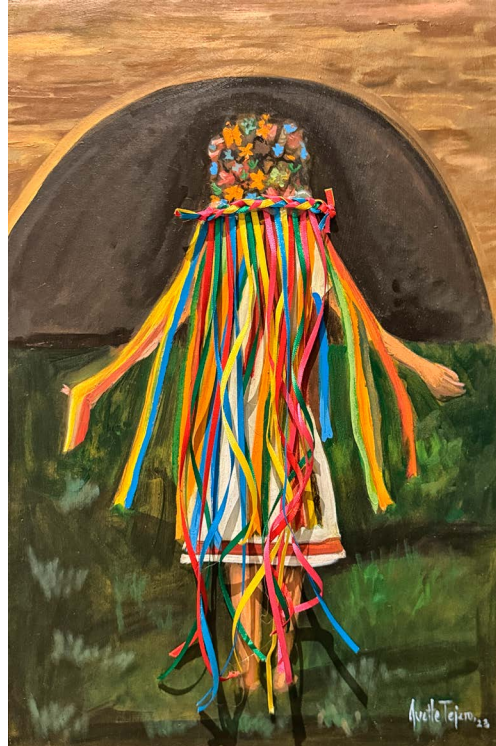
CONCLUSIÓN

El envejecimiento celular no puede entenderse únicamente como un desgaste progresivo, sino como la pérdida de coordinación entre sistemas que antes trabajaban en sincronía. La relación entre mitocondrias y lisosomas es un ejemplo claro de ello: mientras en etapas tempranas de la vida cooperan en el mantenimiento energético y la degradación de componentes dañados, en el envejecimiento patológico esta comunicación se debilita y desencadena un deterioro acumulativo. El aumento de ROS, el mal funcionamiento lisosomal, la reducción de la mitofagia y la alteración de rutas como AMPK y mTOR forman parte de un mismo eje de disrupción celular. Este proceso no solo acelera el envejecimiento, sino que favorece la aparición de enfermedades crónico-degenerativas como Alzheimer, Parkinson y otras patologías neurodegenerativas.

Más allá de la metáfora, lo que se observa es una pérdida de integración funcional que afecta la capacidad adaptativa de la célula. Comprender los mecanismos que deterioran esta comunicación ofrece una vía estratégica para el desarrollo de terapias preventivas. Intervenciones dirigidas a restaurar la función lisosomal, mejorar la biogénesis mitocondrial o reforzar los puntos de contacto entre ambos orgánulos podrían ayudar a ralentizar, o incluso revertir, aspectos clave del envejecimiento patológico. Más que un desenlace inevitable, el envejecimiento celular podría reorientarse modulando los vínculos que sostienen la homeostasis interna. La interacción entre mitocondrias y lisosomas representa uno de los nodos centrales donde ese cambio es posible.

REFERENCIAS

Cisneros J, Belton TB, Shum GC, Molakal CG y Wong YC (2022). Mitochondria-lysosome contact site dynamics and misregulation in neurodegenerative diseases. *Trends in Neuroscience* 45(4):312-322.



© Ivette Tejero. Fiesta de Takari en Zacapu Michoacán. De la Serie México Mágico. Óleo/cartón, 45 x 39 cm.

Deus CM, Yambire KF, Oliveira PJ y Raimundo N (2020). Mitochondria-lysosome crosstalk: From physiology to neurodegeneration. *Trends in Molecular Medicine* 26(1):71-88.

González KD (2016). Envejecimiento demográfico en México: análisis comparativo entre las entidades federativas. CONAPO. Recuperado de: http://www.conapo.gob.mx/work/models/CONAPO/Resource/2702/06_envejecimiento.pdf.

Lehallier B, Gate D, Schaum N, Nanasi T, Lee SE, Yousef H, Moran Losada P, Berdnik D, Keller A, Verghese J, Sathyan S, Franceschi C, Milman S, Barzilai N y Wyss-Coray T (2019). Undulating changes in human plasma proteome profiles across the lifespan. *Nature Medicine* 25(12):1843-1850.

OMS (Organización Mundial de la Salud) (2024). Envejecimiento y salud. Organización Mundial de la Salud. Recuperado de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>.

Onnis A, Cassioli C, Finetti F y Baldari CT (2020). Regulation of selective Bcell autophagy by the pro-oxidant adaptor p66SHC. *Front Cell Dev Biol* 8:193.

Picard M y Shirihai OS (2022). Mitochondrial signal transduction. *Cell Metabolism* 34(11):1620-1653.

Venza I, Venza M, Visalli M, Lentini G, Teti D y d'Alcontres FS (2021). ROS as regulators of cellular processes in melanoma. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2021:1208690.

Ying G, Teng G, Kashfia S, Qiang Y, Xin J, Donghui N, Meiyu L, Guohui Z, Jiming K (2023). Mitochondrial dysfunction in aging. *Ageing Research Reviews* 88:101955.

Daniela T. Curiel

Sandra A. Niño

**Departamento de Genética y Biología Molecular
CINVESTAV-IPN, Unidad Zacatenco**

sandra.esquivel@cinvestav.mx



© Ivette Tejero. *Chiapaneca con iguana en Mazapán, Chiapas*. De la Serie México Mágico, Óleo/cartón, 40 x 29 cm.