

Mitocondrias en crisis y defensas activadas: un círculo vicioso en la enfermedad de Parkinson

Wendy Azeneth Solís Hernández¹ y Sandra Cotino-Nájera^{2*}

¹ Laboratorio de Enfoques Sinérgicos para la Neurodegeneración, Centro de Investigación y Estudios Avanzados, Instituto Politécnico Nacional (Cinvestav), Zacatenco

² Departamento de Genética y Biología Molecular, Centro de Investigación y Estudios Avanzados, Instituto Politécnico Nacional (Cinvestav), Zacatenco

* Dirección para correspondencia: sandra.cotino@cinvestav.mx

Cuando se habla de la enfermedad de Parkinson (EP), la imagen más común es la de los temblores y la dificultad para moverse. Durante décadas se pensó que esta enfermedad se explicaba por la muerte de neuronas en una región del cerebro llamada sustancia negra. Durante muchos años, esta fue la visión más influyente. Sin embargo, hoy se sabe que el Parkinson es una enfermedad mucho más compleja de lo que se creía: además de las alteraciones motoras, puede afectar otros sistemas del organismo y provocar síntomas como la pérdida del olfato, trastornos del sueño y estreñimiento. También pueden surgir problemas como pérdida de memoria y depresión (Pajares *et al.*, 2020).

La diversidad y complejidad de los síntomas de la EP sugieren que múltiples factores participan en su aparición. Aunque entre el 5 y el 10 % de los casos pueden explicarse por la genética, el origen de la mayoría de los casos sigue siendo un dilema científico. En este contexto, la inflamación ha cobrado especial relevancia, ya que muchos de los factores de riesgo asociados a su desarrollo convergen en

este proceso. Entre ellos se encuentran la exposición a toxinas ambientales, como pesticidas y metales pesados, la edad avanzada (≥ 60 años), así como lesiones traumáticas e infecciones bacterianas o virales (Figura 1) (Pajares *et al.*, 2020).

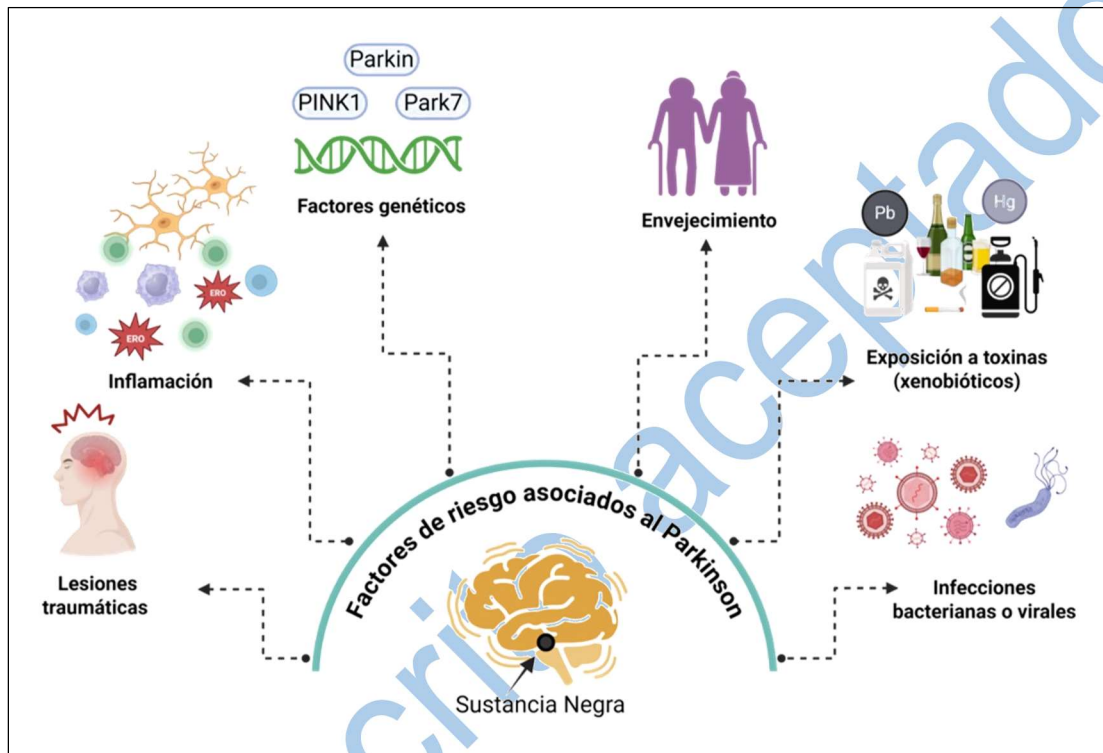


Figura 1. Factores de riesgo asociados al desarrollo de la EP. La figura ilustra distintos factores que contribuyen al desarrollo de la enfermedad. En el caso de los factores genéticos se incluyen mutaciones en genes como PINK1, Parkin y Park7. En los factores ambientales se indica la exposición a xenobióticos como el plomo (PB) y mercurio (Hg).

El sistema inmunitario innato también desempeña un papel en la progresión de la enfermedad. En el cerebro, la inflamación es un proceso normal que ayuda a mantener el equilibrio celular. Sin embargo, cuando esta respuesta se activa de forma excesiva frente a infecciones, patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y señales de daño celular (DAMPs), puede resultar perjudicial (Figura 2).

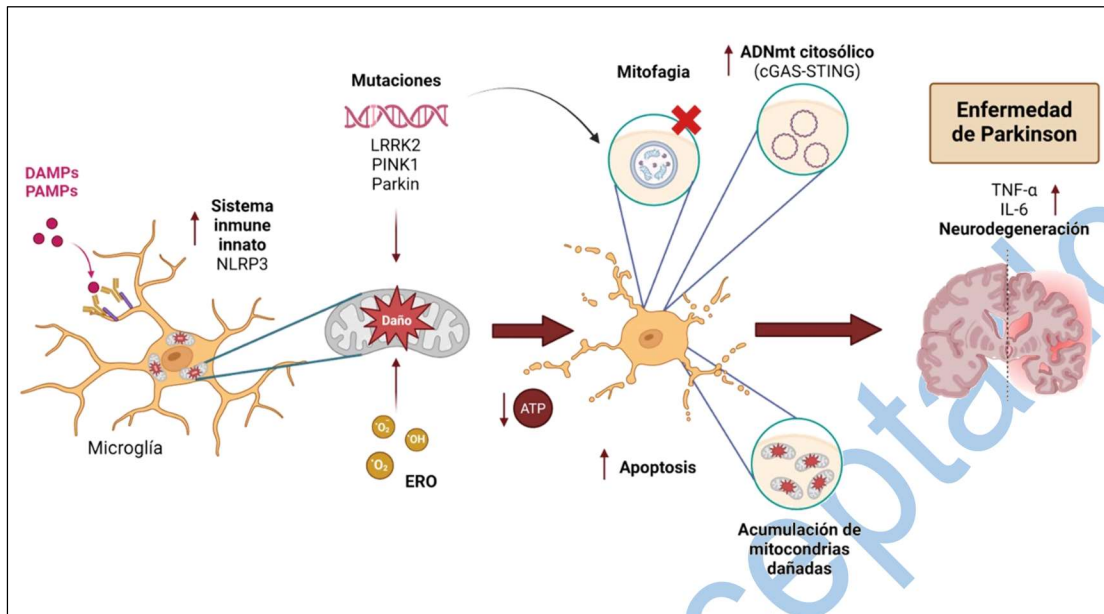


Figura 2. La disfunción mitocondrial y la inflamación promueven el desarrollo de Parkinson. La figura ilustra cómo el daño mitocondrial causado por factores como mutaciones y ERO, puede activar el sistema inmune innato y, a su vez, provocar la inhibición de la mitofagia. Esto conduce a un aumento del ADNmt en el citosol y a la acumulación de mitocondrias dañadas, desencadenando un proceso de apoptosis que culmina en neurodegeneración.

Esta respuesta inflamatoria exagerada puede contribuir a la muerte neuronal de varias maneras, como la liberación de sustancias que promueven la inflamación, favoreciendo la propagación y agregación de la α -sinucleína o, en ciertas condiciones, afectando respuestas protectoras del cerebro (Tansey *et al.*, 2022).

Existe una línea muy delgada entre una respuesta inflamatoria breve y una inflamación persistente que puede resultar dañina para el cerebro. En este delicado equilibrio, las mitocondrias parecen desempeñar un papel central como moduladoras de la inmunidad innata. Cuando las mitocondrias se dañan y no se eliminan de manera adecuada, pueden liberar señales de peligro que activan vías

inflamatorias, desencadenando un círculo vicioso de daño neuronal e inflamación crónica.

La disfunción mitocondrial y sus consecuencias celulares

Gran parte de lo que sabemos sobre los mecanismos celulares implicados en la EP proviene de estudios en modelos animales y celulares. No obstante, es importante considerar que gran parte de esta evidencia proviene de modelos experimentales, lo que limita su extrapolación directa a la enfermedad humana.

Históricamente, las mitocondrias se han reconocido principalmente por su papel en la producción de trifosfato de adenosina (ATP), que es la fuente de energía de las células. Sin embargo, reducir la importancia de la mitocondria únicamente a esta función sería un error. Hoy sabemos que las mitocondrias participan activamente en numerosos procesos celulares, como el mantenimiento del equilibrio de calcio, la regulación de la muerte celular (apoptosis) y la producción de metabolitos.

Desde un punto de vista evolutivo, las mitocondrias viven en estrecha relación con las células eucariotas y poseen su propio genoma, que tiene la forma de una molécula circular. Debido a su ubicación cercana a un sistema que genera energía, el ADN mitocondrial (ADNmt) está constantemente expuesto a moléculas llamadas especies reactivas de oxígeno (ERO), moléculas altamente reactivas que pueden dañar proteínas, lípidos y ADN (Riley y Tait, 2020).

Con el paso del tiempo, la acumulación de mutaciones en el ADNmt, el debilitamiento de las defensas antioxidantes (moléculas capaces de eliminar a las ERO) y la exposición a factores de estrés ambiental contribuyen al deterioro progresivo de la función mitocondrial (Figura 2). Una mitocondria dañada o disfuncional no solo reduce la producción de ATP, lo que afecta la capacidad de las neuronas para mantener el equilibrio de iones y puede provocar daños celulares, sino que también incrementa el estrés oxidativo, activa vías apoptóticas y genera subproductos perjudiciales para la supervivencia celular (Yang, 2025).

Un proceso especialmente crítico para la célula es la mitofagia, un tipo de autofagia especializada mediante la cual las mitocondrias dañadas son degradadas o recicladas. Este mecanismo es fundamental para preservar la salud celular, ya que previene la acumulación de mitocondrias dañadas, contribuye al mantenimiento de las demandas energéticas y metabólicas, y cumple una función protectora particularmente relevante en órganos con alta demanda energética, como el cerebro (Zhou *et al.*, 2024).

Cuando falla la mitofagia en la enfermedad de Parkinson

La mitofagia es un proceso mediante el cual las células identifican y eliminan mitocondrias dañadas, evitando que se acumulen y comprometan la vida de la célula. Este mecanismo depende de la acción coordinada de diversas proteínas y vías moleculares, entre las que destacan PINK1 y Parkin. Cuando una mitocondria

funciona correctamente, estas proteínas permanecen inactivas. Sin embargo, si la mitocondria se daña, PINK1 se acumula en su superficie y actúa como una señal de alerta. Esto recluta a Parkin, que marca a la mitocondria defectuosa para que sea eliminada mediante autofagia. En respuesta, PINK1 recluta a Parkin desde el citosol hacia la superficie de estas mitocondrias dañadas. Allí, Parkin modifica diversas proteínas de la membrana mitocondrial mediante un proceso llamado ubiquitinación, generando señales que permiten el reclutamiento de la autofagia e iniciando así la eliminación de la mitocondria (Zhou *et al.*, 2024).

En la EP, la pérdida o alteración de la función de PINK1 y Parkin compromete de manera significativa los mecanismos de control de calidad mitocondrial, lo que dificulta la eliminación eficiente de mitocondrias defectuosas. A esto se suman alteraciones en otros genes asociados a la enfermedad que, de forma directa o indirecta, influyen tanto en los procesos autofágicos como en la función mitocondrial. Asimismo, las mutaciones en la proteína DJ-1 (también conocida como Park7) contribuyen a la disfunción mitocondrial y al aumento del estrés oxidativo, reforzando el papel central de la mitocondria en la fisiopatología del Parkinson (Lizama y Chu, 2021).

La neuroinflamación: un papel clave en la enfermedad de Parkinson

La neuroinflamación constituye un componente central en la progresión de la EP y se caracteriza por la activación sostenida de la microglía, las células inmunitarias

residentes del cerebro. Estas células forman parte del sistema inmunitario innato y se encargan de vigilar el entorno cerebral y de responder frente a infecciones o daño celular. Dependiendo de las condiciones y de la intensidad de su activación, la microglía puede ejercer efectos protectores o, por el contrario, contribuir al daño cerebral.

En la EP, estudios experimentales en modelos animales y celulares han mostrado que estímulos como la acumulación de α -sinucleína y otros componentes celulares alterados pueden favorecer la activación microglial (Marogianni *et al.*, 2020). Cabe señalar que la enfermedad de Parkinson presenta una marcada heterogeneidad clínica y molecular, por lo que los mecanismos inflamatorios descritos pueden no manifestarse de la misma manera en todos los pacientes. Una vez activada, la microglía libera moléculas inflamatorias conocidas como citocinas, entre ellas TNF- α e IL-6, así como ERO, lo que favorece a un estado inflamatorio continuo (Figura 2). Esta respuesta inflamatoria sostenida se ha asociado, tanto en laboratorio como en estudios con pacientes, con la degeneración progresiva de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra, contribuyendo de manera directa al avance de la enfermedad (Marogianni *et al.*, 2020).

La alteración en la mitofagia puede intensificar este proceso. Cuando las mitocondrias dañadas no son eliminadas de forma adecuada, se acumulan y pueden liberar moléculas que actúan como señales de daño. Esto favorece la producción de ERO y amplifica la respuesta inflamatoria. Como resultado, se establece una relación bidireccional entre el deterioro de la actividad mitocondrial y

la neuroinflamación, en la que ambos procesos se potencian y contribuyen al avance de la enfermedad.

El ADN fuera de lugar: una señal de alarma para la célula

La vía cGAS-STING funciona como un sistema de alarma celular. Su tarea es detectar ADN en lugares donde normalmente no debería estar, como el citosol de la célula. Cuando esto ocurre, la célula interpreta que existe una señal de peligro y activa una respuesta inflamatoria. En condiciones fisiológicas, el ADN se localiza dentro del núcleo; sin embargo, cuando aparece en el citosol puede ser interpretado por la célula como una señal de peligro (Zhou *et al.*, 2024). Debido a su origen, el ADNmt comparte ciertas características estructurales con el ADN de microorganismos, como su forma circular y la presencia de secuencias CpG poco metiladas. Por ello, cuando este ADN se libera al citosol en condiciones de estrés, puede ser detectado por sensores como la proteína cGAS, lo que activa una cascada de señalización que culmina con la producción de moléculas inflamatorias. En la EP, como se mencionó previamente, las mutaciones en los genes PINK1 y Parkin provocan un deterioro de la mitofagia. Esto favorece la acumulación de ADNmt en el citosol y agrava la respuesta inflamatoria. Esta inflamación sostenida puede inducir estrés mitocondrial adicional, generando un proceso progresivo que acelera la pérdida neuronal.

El inflamasoma y su relación con la disfunción mitocondrial

El inflamasoma NLRP3 es un componente importante del sistema inmunitario innato que se activa cuando la célula detecta señales de peligro. Cuando este sistema se activa, se forma un complejo multiproteico que conduce a la activación de la enzima caspasa-1, responsable del procesamiento y liberación de citocinas inflamatorias como IL-1B e IL-18. Estas moléculas desempeñan un papel central en la amplificación de la respuesta inflamatoria frente a infecciones y situaciones de estrés celular (Riley y Tait, 2020; Kelley *et al.*, 2019). Diversos estímulos pueden activar el inflamasoma NLRP3, entre ellos las ERO y las alteraciones en la función mitocondrial (Figura 2).

Durante muchos años se propuso que las ERO actuaban como señales clave para su activación; sin embargo, el mecanismo exacto mediante el cual las ERO participan en este proceso aún no se conoce completamente, y su papel continúa siendo objeto de debate (Kelley *et al.*, 2019). La alteración de la mitofagia también puede contribuir a este proceso. Cuando las mitocondrias dañadas no son eliminadas de forma eficiente, se vuelven más propensas a liberar su contenido al citosol, incluyendo ADNmt. Este ADN, especialmente cuando se encuentra oxidado, puede potenciar la activación del inflamasoma NLRP3, estableciendo un vínculo entre el estrés oxidativo mitocondrial y la amplificación de la respuesta inflamatoria (Figura 2) (Riley y Tait, 2020).

De los mecanismos celulares a posibles estrategias terapéuticas

Actualmente, las terapias disponibles para la enfermedad de Parkinson son principalmente sintomáticas y no modifican el curso de la enfermedad. En este contexto, han comenzado a explorarse estrategias experimentales dirigidas a restaurar la función mitocondrial. Entre ellas destaca el trasplante mitocondrial, un enfoque que busca transferir mitocondrias funcionales a células con daño energético para mejorar su metabolismo y modular procesos inflamatorios. Este tipo de intervención ha despertado interés de la comunidad científica porque no solo es una posible opción terapéutica, sino también representa un enfoque preventivo frente a diversas enfermedades del cerebro, incluida la EP. A continuación, se explican brevemente el potencial de esta estrategia.

El trasplante mitocondrial se basa en la capacidad de las células para incorporar mitocondrias externas localizadas en su entorno sin desencadenar una reacción inflamatoria. Una vez incorporadas, estas mitocondrias funcionales pueden contribuir a restaurar la energía de la célula. Un aspecto importante de esta estrategia es la dinámica mitocondrial, que incluye procesos de fusión (unión) y fisión (división). La fusión permite que dos mitocondrias se unan facilitando el intercambio de material genético y moléculas, lo que puede mejorar su función. Por otra parte, la fisión divide una mitocondria en dos y facilita la eliminación de mitocondrias dañadas a través de la mitofagia. Además, otros estudios sugieren que

el trasplante mitocondrial ayuda a disminuir el daño causado por ERO (Zambrano *et al.*, 2022).

Un estudio reciente elaborado por Chang y colaboradores (2021) exploró la posibilidad de tratar la EP administrando mitocondrias saludables por la nariz en modelos animales. Los resultados obtenidos fueron prometedores: los animales tratados mostraron mejoras en el movimiento, mayor velocidad y una mayor distancia recorrida. Además, se observó una reducción de la inflamación y una mayor supervivencia de las neuronas. Curiosamente, los investigadores no detectaron mitocondrias trasplantadas en la sustancia negra; aun así, se observaron efectos beneficiosos.

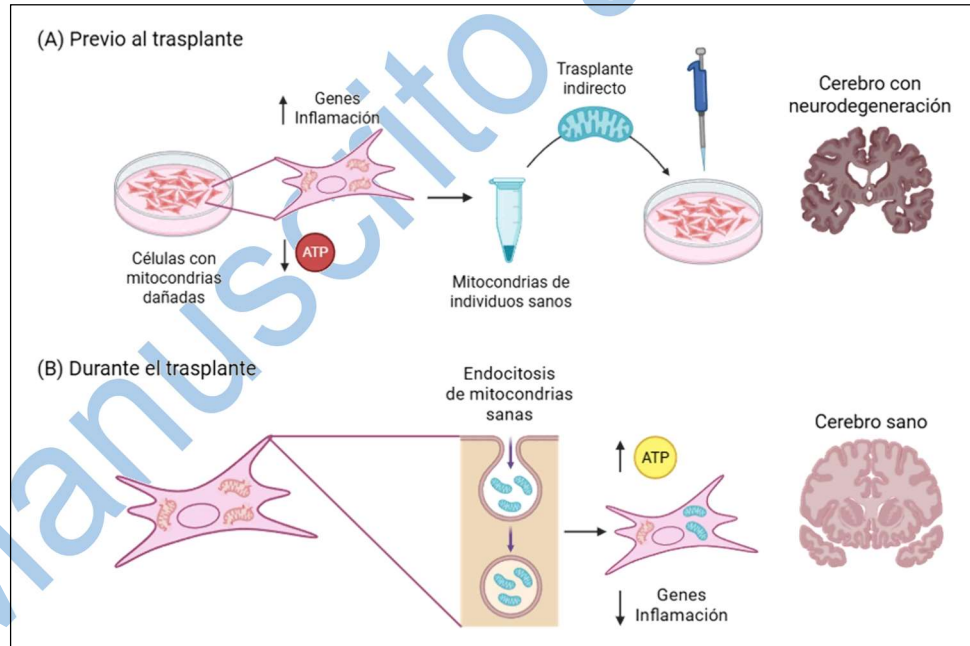


Figura 3. Procedimiento del trasplante mitocondrial en células de pacientes con EP. La figura ilustra el estado celular antes y después del trasplante mitocondrial desarrollado en nuestro laboratorio. A) Células de pacientes con EP con mitocondrias dañadas antes del trasplante. B) Células de pacientes con EP tras la internalización de mitocondrias sanas con restauración de la función celular.

A pesar de su potencial, el trasplante mitocondrial todavía enfrenta limitaciones. Las investigaciones en este campo son recientes y aún existen desafíos técnicos importantes. Uno de los principales problemas es la vía de administración, ya que se busca desarrollar métodos menos invasivos. Los científicos también lidian con la falta de estabilidad de las mitocondrias tras su aislamiento, la baja eficiencia en la entrega y la falta de especificidad celular (Figura 3; Chang *et al.*, 2021; Zambrano *et al.*, 2022). Aún así, el trasplante representa una línea de investigación prometedora y podría contribuir en el futuro al desarrollo de nuevas aproximaciones terapéuticas para enfermedades neurodegenerativas.

Conclusión

Comprender esta relación entre metabolismo mitocondrial e inflamación está cambiando la forma en que entendemos el Parkinson. Más que una enfermedad causada por un solo proceso, parece ser el resultado de múltiples fallas celulares que se refuerzan entre sí. Identificar estos puntos críticos podría abrir nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a restaurar el equilibrio celular.

Nota

Para la revisión parcial de la redacción y gramática del manuscrito se hizo uso de herramientas de inteligencia artificial. El contenido fue elaborado, en su totalidad, por las autoras.

Referencias

Chang JC, Chao YC, Chang HS *et al.* (2021). Intranasal delivery of mitochondria for treatment of Parkinson's Disease model rats lesioned with 6-hydroxydopamine. *Scientific Reports* 11(1):10597.

Kelley N, Jeltema D, Duan Y and He Y (2019). The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation. *International Journal of Molecular Sciences* 20(13):3328.

Lizama BN and Chu CT (2021). Neuronal autophagy and mitophagy in Parkinson's disease. *Molecular Aspects of Medicine* 82:100972.

Marogianni C, Sokratous M, Dardiotis E *et al.* (2020). Neurodegeneration and Inflammation-An Interesting Interplay in Parkinson's Disease. *International Journal of Molecular Sciences* 21(22):8421.

Pajares M, Rojo AI, Manda G, Boscá L and Cuadrado A (2020). Inflammation in Parkinson's Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Cells* 9(7):1687.

Riley JS and Tait SW (2020). Mitochondrial DNA in inflammation and immunity. *EMBO Reports* 21(4):e49799.

Tansey MG, Wallings RL, Houser MC *et al.* (2022). Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease. *Nature Reviews. Immunology* 22(11):657–673.

Yang HM (2025). Mitochondrial Dysfunction in Neurodegenerative Diseases. *Cells* 14(4):276.

Zambrano K, Barba D, Castillo K *et al.* (2022). Fighting Parkinson's disease: The return of the mitochondria. *Mitochondrion* 64:34–44.

Zhou X, Wang J, Yu L *et al.* (2024). Mitophagy and cGAS-STING crosstalk in neuroinflammation. *Acta Pharmaceutica Sinica. B* 14(8):3327–3361.