

Revisión

Morfología y funciones del lisosoma: implicaciones celulares y patologías asociadas a la disfunción

Ana Karen Morales Silva¹, Aquetzalli Ochoa Millán¹, Emilia Morales Nuñez¹, Brenda Romero Flores¹ y Roberto Lazzarini²

1. Posgrado en Biología Experimental, Universidad Autónoma Metropolitana unidad Iztapalapa, C.P.09310, Ciudad de México, México.
2. Departamento de Biología de la Reproducción, Universidad Autónoma Metropolitana unidad Iztapalapa, C.P.09310, Ciudad de México, México.

***Autor para correspondencia:**

Roberto Lazzarini

✉ lazzarini@xanum.uam.mx

RESUMEN

Los lisosomas son organelos membranosos esenciales para el catabolismo y el reciclaje celular, actúan como punto de convergencia terminal de vías como la autofagia, la endocitosis y la fagocitosis. Además, su función en la degradación de macromoléculas convierte a los lisosomas en un regulador crítico de la homeostasis y la muerte celular (apoptosis y muerte autofágica). La membrana lisosomal, caracterizada por su riqueza en esfingolípidos y colesterol, mantiene la integridad del organelo frente al ambiente ácido del lumen generado por la bomba de protones V-ATPasa, condición indispensable para la actividad hidrolítica. Un componente distintivo de la membrana son las proteínas integrales altamente glucosiladas conocidas como proteínas de membrana asociadas a lisosomas (LAMPs), las cuales forman una barrera protectora contra la autodigestión de la membrana lisosomal y orquestan la fusión con endosomas y autofagosomas. La disfunción lisosomal genera alteraciones celulares graves, se consideran como enfermedades poco frecuentes de origen genético se conocen como: “enfermedades lisosomales de almacenamiento”. Esta revisión examina la biología lisosomal, incluyendo la morfología, las funciones celulares y la disfunción representada en patologías genéticas poco frecuentes.

Palabras clave: Apoptosis, Autophagy, Lysosomal diseases, Lysosomes

ABSTRACT

Lysosomes are membrane-bound organelles essential for catabolism and cellular recycling, acting as the terminal convergence point for pathways such as autophagy, endocytosis, and phagocytosis. Furthermore, their role in the degradation of macromolecules makes lysosomes critical regulators of homeostasis and cell death (apoptosis and autophagic cell death). The lysosomal membrane, characterized by its richness in sphingolipids and cholesterol, maintains the organelle's integrity against the acidic environment of the lumen generated by the V-ATPase proton pump, a condition indispensable for hydrolytic activity. A distinctive component of the membrane is the highly glycosylated integral proteins known as lysosome-associated membrane proteins (LAMPs), which form a protective barrier against lysosomal membrane autodigestion and orchestrate fusion with endosomes and autophagosomes. Lysosomal dysfunction leads to serious cellular alterations and is considered a rare genetic disorder known as lysosomal storage diseases. This review examines lysosomal biology, including morphology, cellular functions, and dysfunction as represented in rare genetic pathologies.

Keywords: Lysosomes, Autophagy, Apoptosis, Sandhoff Disease, Lysosomal Biogenesis

INTRODUCCIÓN

Los lisosomas son organelos membranosos dinámicos cuya morfología y distribución subcelular refleja el estado fisiológico de la célula. Estos organelos se forman mediante la maduración de endosomas, proceso que culmina con la fusión de vesículas de transporte provenientes de la red trans-Golgi (Zhang *et al.*, 2021). La función principal de los lisosomas es la degradación y el reciclaje de macromoléculas, lo que consiguen por la presencia de hidrolasas ácidas (proteasas, lipasas, glicosilasas y fosfatasas) que trabajan óptimamente en un pH bajo ($\approx 4.5-5.5$), que se mantiene por una bomba de protones, la ATPasa vacuolar (V-ATPasa) (Mahapatra *et al.*, 2021; Chavan & Bhattacharjee, 2025).

Debido al papel fundamental de los lisosomas en la homeostasis de las células, la actividad lisosómica anormal sea un diferenciador en varias enfermedades humanas. Las mutaciones en genes que codifican enzimas lisosómicas, componentes estructurales o factores de biogénesis lisosómica son causantes de un conjunto de trastornos metabólicos hereditarios conocidos como enfermedades de almacenamiento lisosómico (LSD, por sus siglas en inglés), que se caracterizan por un deterioro de los programas catabólicos celulares y la alteración de las funciones orgánicas. Además, la disminución de la actividad lisosómica es un sello distintivo de enfermedades relacionadas con envejecimiento y la neurodegeneración, mientras que la hiperactivación es característica de ciertos tipos de cánceres (Settembre & Perera, 2023). Esta revisión tuvo como objetivo explorar la biología del lisosoma, abarcando su morfología, funciones y patologías asociadas a su disfunción.

MORFOLOGÍA

Los lisosomas morfológicamente son vesiculares, delimitados por una membrana con una composición lipídica y proteica especializada (Chavan & Bhattacharjee, 2025; Settembre & Perera, 2023). Tradicionalmente se representaron como vesículas esféricas homogéneas, sin embargo, estudios recientes de microscopía avanzada han demostrado que los lisosomas exhiben una notable heterogeneidad estructural, que varía según el tipo celular, el estado metabólico y las demandas fisiológicas (Figura 1) (Ballabio & Bonifacino, 2020). Los lisosomas generalmente miden entre 0.1 y 1.0 μm de diámetro, aunque pueden alcanzar dimensiones mayores cuando se encuentran fusionados con endosomas tardíos o autofagosomas (Saftig & Klumperman, 2009; Appelqvist *et al.*, 2013). Su forma predominante es esférica, pero pueden observarse variantes morfológicas ovaladas e irregulares, especialmente durante procesos de fusión con endosomas o en situaciones de estrés celular (Ballabio & Bonifacino, 2020).

La membrana lisosomal posee una composición lipídica rica en esfingolípidos y colesterol, que le confiere estabilidad, y contiene proteínas integrales de membrana conocidas como proteínas de membrana asociadas a lisosomas (LAMPs, por sus siglas en inglés), como LAMP1 y LAMP2, cuya abundancia y distribución, no solo protege la membrana interna del ambiente ácido del lumen, sino que también facilita el transporte vesicular y la interacción del lisosoma con otros organelos (Saftig & Klumperman, 2009).

La membrana lisosomal puede verse discretamente más electrodensa en técnicas de microscopía electrónica debido a la presencia de glicoproteínas fuertemente glicosiladas (Saftig & Klumperman, 2009).

De manera similar, el lumen lisosomal suele presentar una apariencia electrodensa, debido a la presencia de hidrolasas activas, que tienen como sustratos macromoléculas y trabajan óptimamente a pH ácido. Sin embargo, cambios en la electrodensidad se relacionan con lisosomas inmaduros (endolisosomas o lisosomas tempranos) que muestran contenidos luminares más heterogéneos, mientras que los lisosomas plenamente maduros presentan un lumen uniformemente electrodenso (Appelqvist *et al.*, 2013). En el lumen lisosomal, también se han reportado la presencia de material granular, restos membranosos, o inclusiones derivadas de autofagia y fagocitosis (Appelqvist *et al.*, 2013).

Se considera que la localización subcelular de los lisosomas es a todo lo largo del citoplasma o concentrados en regiones perinucleares, dependiendo del estado fisiológico y del tráfico vesicular. Los lisosomas maduros se acumulan cerca del centro organizador de microtúbulos (antes nombrado “centrosoma”) y también de la red del retículo endoplásmico, mientras que los lisosomas asociados a la exocitosis son más activos y se pueden localizar en las zonas corticales de las células (Pu *et al.*, 2016).

La evidencia reciente muestra que existen subpoblaciones de lisosomas morfológicamente distintas, que difieren en tamaño, densidad luminal y composición de membrana, es probable que ejerzan funciones especializadas como degradación, señalización, reparación de membrana y control metabólico (Yu *et al.*, 2023; Ballabio & Bonifacino, 2020).

PROTEÍNAS LISOSOMALES

Los lisosomas contienen más de 60 hidrolasas y alrededor de 200 proteínas estructurales, reguladoras y transportadoras. La comprensión tridimensional de estas proteínas ha avanzado considerablemente gracias a técnicas como criomicroscopía electrónica (cryo-EM), cristalografía de rayos X y espectrometría de masas estructural, permitiendo conocer su arquitectura tridimensional y su función (Wang *et al.*, 2023).

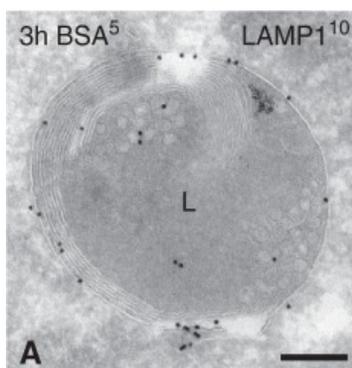


Figura 1. Las imágenes ultraestructurales demuestran que los lisosomas son orgánulos esféricos de 200 nm a >1 μ m con un lumen electrodenso, membrana continua y presencia de estructuras internas heterogéneas, observadas mediante inmuno-gold por microscopía electrónica con marcadores para LAMP1. Modificada de The complex ultrastructure of the endolysosomal system (Klumperman & Raposo, 2014).

Las glicoproteínas LAMP1 y LAMP2 constituyen cerca del 50% de las proteínas de la membrana lisosomal. Sus estructuras tridimensionales, resueltas mediante cryo-EM, muestran dominios N-terminales que se proyectan hacia el lumen lisosomal. Estos dominios N-terminales están recubiertos por un denso escudo de glucanos que impiden la autodegradación de la membrana lisosomal por las hidrolasas ácidas.

Estructuralmente, presentan pliegues distintivos (descritos como formas de “hojas alargadas”) que permiten el reclutamiento de sustratos específicos y proteínas chaperonas. Más allá de su función de barrera, las LAMPs son reguladores maestros del tráfico lisosomal y la autofagia, siendo LAMP2A el receptor limitante en la vía de autofagia mediada por chaperonas (CMA, por sus siglas en inglés) **(Figura 2) (Bandyopadhyay et al., 2023)**.

La V-ATPasa es un complejo multisubunitario de gran tamaño (≈ 1 MDa) que funciona como una nanomáquina rotatoria. Estructuralmente, se compone de subunidades funcionalmente acopladas: la subunidad V1 (citoplasmática), encargada de la hidrólisis de ATP, y la subunidad V0 (transmembranal), que utiliza la energía liberada para bombear protones hacia el lumen lisosomal contra el gradiente. Ambas subunidades están conectadas mecánicamente por un tallo central y un estator periférico. Se han revelado conformaciones alternantes que permiten el movimiento rotatorio, canales internos que conducen protones con alta selectividad, ensamblaje dinámico regulado por disponibilidad energética y señalización mTOR. Esta acidificación es indispensable para la activación de hidrolasas, fusión autofagosoma-lisosoma, tráfico endosomal **(Wang et al., 2023)**.

Las hidrolasas (catepsinas, glicosidasas, lipasas) comparten patrones estructurales comunes como plegamientos compactos resistentes al pH ácido, estabilizados por puentes disulfuro, sitios activos hundidos para protegerse de la autodesnaturalización, modificación manosa-6-fosfato (M6P) expuesta en la conformación previa a su llegada al lisosoma **(Zhao et al., 2024)**.

Los lisosomas dependen de canales iónicos para regular Ca^{2+} , Na^+ , Cl^- y pH. Por ejemplo, MCOLN1/TRPML1 que es un canal catiónico crucial para liberación de Ca^{2+} , la estructura tridimensional obtenida por cryo-EM muestra un poro central regulado por lípidos PIP_2 . Mutaciones pueden provocar la enfermedad de mucopolidosis tipo IV. **(Zhang et al., 2021)**.

El canal SLC38A9 es un transportador de aminoácidos que comunica el contenido lisosomal hacia la vía mTORC1 e interactúa físicamente con “Ragulator” y Rag GTPasas **(Zhou et al., 2022)**. Los lisosomas funcionan como plataformas de señalización metabólica. La estructura del complejo Ragulator–Rag (RagA/B y RagC/D) muestra interacción directa con la superficie lisosomal, conformaciones activas/inactivas según niveles de leucina y arginina unión a mTORC1 en su estado activo, permiten el crecimiento celular. Este mecanismo explica por qué las alteraciones lisosomales impactan en el cáncer, senescencia y neurodegeneración **(Shen et al., 2022)**.

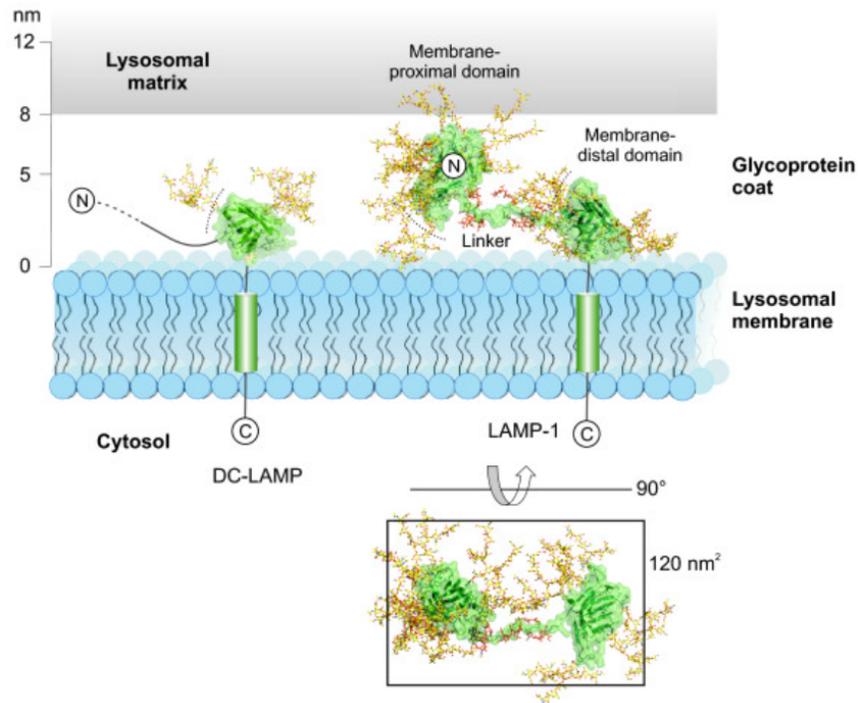


Figura 2. Modelos estructurales que ilustran la organización molecular de proteínas esenciales para la estabilidad de la membrana lisosomal, la acidificación del lumen y la señalización dependiente de Ca^{2+} . Muestran su organización estructural de las proteínas de membrana lisosomal LAMP-1 y DC-LAMP. El dominio luminal altamente glicosilado forma una cubierta protectora sobre la membrana lisosomal, separando el lumen ácido del lípido de la bicapa y contribuyendo a la estabilidad estructural del orgánulo. Tomada de Lysosome biogenesis and lysosomal membrane proteins: Trafficking meets function. (Saftig y Klumperman, J. 2009).

LISOSOMAS Y TRANSPORTE VESICULAR

El transporte de proteínas destinadas a los lisosomas comienza en el complejo de Golgi, donde las hidrolasas lisosomales reciben una modificación esencial: la fosforilación de residuos de manosa, generando la señal M6P. Esta marca molecular se añade en las cisternas cis-Golgi mediante la acción secuencial de la *N-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa* y una fosfoglicosidasa, y actúa como una etiqueta que dirige específicamente a estas proteínas hacia la vía lisosomal (**Kornfeld & Mellman, 1989; Saftig & Klumperman, 2009**). En las cisternas trans-Golgi (TGN), las hidrolasas fosforiladas son reconocidas por los receptores de M6P, tanto dependientes como independientes de cationes. Estos receptores concentran las hidrolasas en dominios específicos del TGN donde se formarán las vesículas de transporte. La gemación de estas vesículas requiere el ensamblaje de clatrina y del complejo adaptador AP-1, que selecciona la carga y curva la membrana para generar una vesícula recubierta (**Bonifacino & Rojas, 2006**). Una vez liberadas las vesículas recubiertas se dirigen hacia los endosomas tempranos, compartimentos que posteriormente maduran a endosomas tardíos. En este ambiente, la progresiva acidificación del lumen endosomal disminuye la afinidad entre las hidrolasas y los receptores M6P, permitiendo la liberación de las enzimas (**Saftig & Klumperman, 2009**). Posteriormente, los receptores M6P son reciclados de vuelta al TGN mediante vesículas generadas por el complejo “retromer”, que reconoce y devuelve selectivamente estos receptores para permitir nuevos ciclos de transporte (**Seaman, 2012**).

Las hidrolasas liberadas continúan su tránsito hacia los lisosomas maduros, donde adquieren su conformación y actividad final gracias al ambiente ácido y al procesamiento proteolítico adicional. Este sistema altamente especializado asegura que el lisosoma reciba los componentes necesarios para mantener su capacidad degradativa y su papel central en el recambio celular (Saftig & Klumperman, 2009; Appelqvist *et al.*, 2013).

FUNCIONES LISOSOMALES ESPECIALIZADAS

Además de su papel central en la degradación y el reciclaje intracelular, los lisosomas participan activamente en procesos celulares especializados que van mucho más allá del catabolismo. En los últimos años, se ha establecido que los lisosomas funcionan como centros de señalización, moduladores del metabolismo, reguladores de la autofagia, coordinadores de la reparación de membranas, mediadores de la muerte celular y participantes clave en la inmunidad innata. Esta multifuncionalidad depende de la interacción entre proteínas de membrana, canales iónicos, complejos reguladores y su dinámica ubicación subcelular.

a) Los lisosomas actúan como nodos fundamentales en la integración de señales de nutrientes, energía y estrés celular. El complejo mTORC1 se activa cuando se recluta a la superficie lisosomal mediante el complejo “Ragulator”–Rag GTPasas, que funciona como sensor de aminoácidos (González *et al.*, 2023). Una vez en la membrana lisosomal, mTORC1 regula crecimiento celular, biosíntesis de lípidos, inhibición de la autofagia, metabolismo energético. La activación o inactivación de mTORC1 depende directamente del contenido lisosomal, incluyendo arginina, leucina y esteroides. Estudios recientes muestran que alteraciones en la composición lipídica de la membrana lisosomal modulan la actividad de mTORC1 (Ebner *et al.*, 2025). Bajo condiciones de estrés energético (bajo ATP), AMPK también se recluta a los lisosomas mediante el complejo AXIN–LKB1, apagando mTORC1 y promoviendo autofagia. Esta dualidad convierte al lisosoma en un interruptor metabólico maestro que decide entre anabolismo y catabolismo según el estado celular (Settembre & Perera, 2023).

b) Los lisosomas representan el punto final de la autofagia, un proceso esencial para la degradación de proteínas, organelos dañados, agregados tóxicos y patógenos intracelulares. La eficiencia de este sistema depende de una serie de pasos altamente regulados que incluyen la biogénesis del autofagosoma, su maduración, su transporte sobre microtúbulos para la fusión con los lisosomas para formar el autolisosoma funcional (Yim & Mizushima, 2023). La fusión entre el autofagosoma y el lisosoma es un proceso estrictamente coordinado por Rab7, que recluta complejos de anclaje al autofagosoma, HOPS (Homotypic Fusion and Vacuole Protein Sorting complex), que sirve como plataforma de acercamiento entre ambas membranas, proteínas SNARE, principalmente STX17 (en el autofagosoma), SNAP29 y VAMP8 (en el lisosoma), que ejecutan el evento final de fusión. Este mecanismo permite la formación del autolisosoma, un compartimento degradativo cuya actividad depende de la acidificación mediada por la V-ATPasa y de la disponibilidad de hidrolasas activas (Xie *et al.*, 2023).

c) Cuando la membrana lisosomal sufre estrés mecánico, oxidativo o por acumulación de productos tóxicos, se producen microlesiones que permiten la fuga de protones y la exposición de glicanos

normalmente confinados al lumen este evento es reconocido por galectinas (Gal3, Gal8), sensores de Ca^{2+} en la superficie lisosomal, cambios en el potencial luminal y pH. La unión de galectinas a glicanos expuestos constituye el primer paso en la señalización de daño lisosomal (Jia *et al.*, 2022). El complejo ESCRT (Endosomal Sorting Complex Required for Transport), originalmente conocido por su papel en la abscisión de membranas, desempeña un rol central en la reparación lisosomal. El proceso ocurre en tres pasos: 1. Reclutamiento rápido de ESCRT-III, mediado por proteínas adaptadoras como ALIX y TSG101, 2. Polimerización en hélice, generando fuerzas mecánicas que cierran microlesiones, 3. Desensamblaje dependiente de VPS4, permitiendo recuperar la función lisosomal. La reparación por ESCRT puede evitar la muerte celular incluso ante lesiones sustanciales, especialmente en neuronas y células musculares (Skowrya *et al.*, 2023).

d) Cuando la membrana plasmática se encuentra dañada, los lisosomas se movilizan hacia la periferia celular y se fusionan con la membrana para sellar la lesión. Este mecanismo también contribuye indirectamente a reparar lisosomas dañados, ya que permite redistribuir membranas y aliviar presión interna. El mediador principal de esta respuesta es TRPML1, un canal lisosomal que libera Ca^{2+} hacia el citosol en respuesta a estrés. La activación de TRPML1 recluta proteínas SNARE y sinaptotagminas, promueve la fusión lisosomal con la membrana plasmática y contribuye a la homeostasis de membranas en células sometidas a daño repetitivo. Mutaciones en TRPML1 dan lugar a *mucolipidosis tipo IV*, una enfermedad caracterizada por fallas en reparación y neurodegeneración progresiva (Ferguson, 2022).

e) Durante la fagocitosis, los patógenos internalizados en fagosomas se fusionan con los lisosomas para formar fagolisosomas, compartimentos altamente degradativos capaces de destruir bacterias, hongos y virus mediante proteasas lisosomales, lipasas, defensinas, especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ROS/RNS), acidificación intensa mediada por V-ATPasa. Los lisosomas son esenciales en la respuesta adaptativa, especialmente en células presentadoras de antígeno (APCs). En estas células, los lisosomas especializados llamados compartimentos MIIC (MHC class II compartments) quienes degradan proteínas endocitadas, generan péptidos inmunogénicos, cargan dichos péptidos en moléculas MHC-II, permiten su presentación en la superficie celular a linfocitos T CD4^+ . Las proteasas lisosomales, como la catepsina S, desempeñan un papel clave al procesar la cadena invariante para permitir la carga del péptido (Banchereau & Steinman, 2023). Este proceso es crucial en macrófagos, neutrófilos y células dendríticas, y constituye la primera línea de defensa contra microbios invasores (González-Prieto *et al.*, 2023).

f) Los lisosomas funcionan como sensores intracelulares de peligro. El daño lisosomal, ya sea por cristales (urato, colesterol), patógenos invasores o toxinas, conduce a la liberación citosólica de catepsina B, un evento clave para la activación del inflammasoma NLRP3. Una vez activado, NLRP3 induce la activación de caspasa-1, procesamiento de IL- 1β e IL-18, secreción de citocinas proinflamatorias, en algunos casos, piroptosis. Este mecanismo vincula directamente la salud lisosomal con inflamación y enfermedades como gota, aterosclerosis, Alzheimer y patologías autoinflamatorias (Mehto *et al.*, 2023). Algunos microorganismos como *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella enterica* y ciertos virus intentan evadir la fusión fagolisosomal. Para contrarrestarlo, la célula activa: xenofagia (autofagia selectiva de patógenos), secuestro del patógeno en autofagosomas, transporte hacia lisosomas para degradación, mecanismos

dependientes de galectinas para reconocer vacuolas dañadas. La interacción entre lisosomas y vías de autofagia constituye un eje esencial de defensa contra infecciones persistentes (Deretic, 2022).

LISOSOMAS Y APOPTOSIS

Los lisosomas son importantes para varios tipos de muerte celular tales como la muerte celular lisosómica, la muerte celular autofágica y la muerte celular apoptótica. La apoptosis es un proceso de muerte celular programada, regulado genéticamente, mediante el cual las células activan una serie de mecanismos bioquímicos y morfológicos para autodestruirse de forma ordenada, sin provocar inflamación ni dañar el tejido circundante. Este mecanismo permite eliminar células innecesarias, dañadas o con daño irreparable en su ADN, contribuyendo así al desarrollo, mantenimiento del tejido y homeostasis en los organismos multicelulares (Elmore, 2007). Además, realiza funciones fundamentales en procesos fisiológicos esenciales, como la embriogénesis y el mantenimiento de la homeostasis en los tejidos adultos (Morana *et al.*, 2022).

Las vías de apoptosis se pueden dividir en dos vías de señalización principales: extrínseca e intrínseca. Ambas vías necesitan de la activación de caspasas para poder activar la muerte celular, sin embargo, ambas tienen señalizaciones distintas. La vía extrínseca es activada por la unión de ligandos a los receptores de muerte en la membrana celular, que activa caspasas ejecutoras. En contraste, la vía intrínseca se inicia por estrés celular (daño en el ADN, estrés oxidativo, entre otros), lo que lleva a la liberación de citocromo C de las mitocondrias, activando el apoptosoma que a su vez activa las caspasas (Mahapatra *et al.*, 2021b).

Los lisosomas juegan un papel clave en la apoptosis, mediando la liberación de proteasas lisosómicas, como las catepsinas, al citosol. Este proceso se llama permeabilización de la membrana lisosomal (LMP) y es crucial para la activación de la apoptosis. La pérdida de integridad de la membrana lisosomal permite la fuga de estas enzimas proteolíticas que pueden activar vías de muerte celular dependientes de caspasas o incluso de forma independiente. La LMP puede ser regulada por diversos factores, como las proteínas chaperonas HSP70, y puede ser inducida por diversos estímulos, incluyendo especies reactivas de oxígeno (ROS) y daños mitocondriales (Mahapatra *et al.*, 2021b).

ENFERMEDADES ASOCIADAS A LA DISFUNCIÓN LISOSOMAL

Las LSD son patologías que pueden originarse por mutaciones genéticas en enzimas lisosomales, proteínas de transporte, receptores, bombas de protones o LAMPs. Cuando el lisosoma falla, el material que debería degradarse se acumula progresivamente en el interior del organelo, lo que causa disfunción celular, inflamación y daño tisular. Entre las patologías más estudiadas se encuentra la enfermedad de Tay–Sachs, causada por mutaciones en el gen HEXA, que impiden la degradación del gangliósido GM2. Esta deficiencia produce acumulación lipídica dentro de los lisosomas neuronales, generando inflamación, pérdida sináptica y muerte celular (Bley *et al.*, 2021). La forma infantil, representa la variante más frecuente y grave, se manifiesta generalmente entre los 3 y 6 meses de edad. Los primeros signos clínicos incluyen retraso en el desarrollo psicomotor, hipotonía muscular, y una respuesta exagerada a estímulos sonoros. Conforme la enfermedad progresa, se observa una pérdida progresiva de habilidades motoras previamente adquiridas, seguida de espasticidad, convulsiones recurrentes, ceguera progresiva y sordera (Bley *et al.*, 2021). Un signo oftalmológico característico es una mancha rojo cereza en la mácula, producto

de la acumulación de gangliósidos en las células ganglionares de la retina, que deja visible la coroides subyacente (**Maegawa et al., 2017**). La evolución clínica es rápida y suele conducir a la muerte durante la infancia temprana, generalmente antes de los cinco años. También se pueden presentar formas juvenil y adulta; menos frecuentes y de progresión más lenta, que presentan una sintomatología más variable. Estas incluyen ataxia, debilidad muscular, disartria, deterioro cognitivo progresivo y, en algunos casos, manifestaciones psiquiátricas como depresión o psicosis. A pesar de su curso más prolongado, estas variantes también reflejan una disfunción lisosomal significativa y progresiva (**Platt et al., 2018**).

La enfermedad de Sandhoff, es causada por almacenamiento de glicoesfingolípidos, el gen afectado es HEXB y se relaciona con una deficiencia asociada en la actividad β -hexosaminidasa. Este defecto provoca una acumulación anormal de gangliósido GM2 y glicolípidos relacionados en los lisosomas, lo que resulta en un deterioro progresivo del sistema nervioso central (**Oishi, 2022**). De manera similar, la enfermedad de Gaucher, provocada por fallas en la enzima β -glucocerebrosidasa (GBA), ocasiona acumulación de glucocerebrósidos en macrófagos, que adquieren la clásica morfología de “papel arrugado” y alteran la función de médula ósea, hígado y bazo (**Mistry et al., 2017**). La forma infantil, se considera la más frecuente y severa, se manifiesta típicamente entre los 3 y 6 meses de edad, con un cuadro clínico similar al de Tay-Sachs pero generalmente de progresión más rápida (**Bley et al., 2021**). Al igual que en Tay-Sachs, puede observarse la mancha rojo cereza en la mácula, resultado de la acumulación lisosomal de gangliósidos en las células ganglionares de la retina. Sin embargo, en la enfermedad de Sandhoff es frecuente la presencia adicional de hepatoesplenomegalia, lo que refleja una afectación más amplia de tejidos periféricos debido a la deficiencia completa de hexosaminidasas (**Maegawa et al., 2017**). También se pueden presentar las formas juvenil y adulta, menos comunes, caracterizadas por una progresión más lenta y síntomas neurológicos variables, como ataxia, debilidad muscular, disartria, alteraciones psiquiátricas y deterioro cognitivo progresivo. Estas variantes reflejan una actividad residual parcial de las enzimas afectadas, pero mantienen como rasgo central la disfunción lisosomal crónica (**Platt et al., 2018**).

La enfermedad de Pompe, es un trastorno de almacenamiento lisosomal autosómico recesivo poco frecuente, causado por la deficiencia de la enzima α -glucosidasa ácida (GAA), que se encuentra codificada por el gen GAA. Esta deficiencia provoca la acumulación progresiva de glucógeno dentro de los lisosomas, lo que conduce a disfunción celular y daño tisular, principalmente en el músculo esquelético y cardíaco (**Castellar-Leones et al., 2024**). La enfermedad se manifiesta como un trastorno multisistémico que puede presentarse a cualquier edad, con signos y síntomas que incluyen debilidad muscular progresiva, hipotonía, retraso en el desarrollo motor, alteraciones de la marcha, dificultad respiratoria, miocardiopatía, cardiomegalia y macroglosia. En las formas infantiles, la afectación cardíaca suele ser grave y puede evolucionar hacia insuficiencia cardíaca (**Castellar-Leones et al., 2024**).

CONSIDERACIONES FINALES

En conjunto, la evidencia actual propone a los lisosomas como organelos altamente dinámicos cuya morfología, composición y localización subcelular reflejan directamente su estado funcional. Los lisosomas tienen una función crítica para la homeostasis celular. La biogénesis lisosomal depende de un proceso de transporte finamente regulado desde el complejo de Golgi, donde las hidrolasas son

etiquetadas, clasificadas y enviadas hacia la vía endosomal antes de incorporarse al lisosoma maduro. Cuando alguna de estas etapas se altera, la célula pierde su capacidad de reciclar componentes esenciales, lo que puede conducir a la acumulación de sustratos y al desarrollo de patologías genéticas graves conocidas como “enfermedades lisosomales de almacenamiento” además de otras enfermedades más comunes que incluyen la neurodegeneración relacionada con el envejecimiento. Comprender la biología lisosomal podría permitir describir su rol estructural y funcional, y también proponer nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a restaurar su capacidad degradativa y reguladora.

REFERENCIAS

- Appelqvist, H., Wåster, P., Kågedal, K., & Öllinger, K. (2013). The lysosome: From waste bag to potential therapeutic target. *Journal of Molecular Cell Biology*, 5(4), 214–226. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjt022>
- Ballabio, A., & Bonifacio, J. S. (2020). Lysosomes as dynamic regulators of cell and organismal homeostasis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 21(2), 101–118. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0185-4>
- Banchereau, J., & Steinman, R. M. (2023). Antigen processing and presentation in dendritic cells: New insights into MHC compartments. *Nature Immunology*, 24(6), 845–857. <https://doi.org/10.1038/s41590-023-01582-2>
- Bley, A. E., Giannikopoulos, O. A., Hayden, D., Kubilus, K., Russo, C., & Sena-Esteves, M. (2021). Tay–Sachs disease: Mechanisms and therapeutic approaches. *Molecular Genetics and Metabolism*, 132(3), 99–113.
- Bandyopadhyay, D., Das, S., & Ghosh, S. (2023). Structural insights into lysosomal membrane glycoproteins LAMP1 and LAMP2 and their roles in cellular homeostasis. *Journal of Molecular Biology*, 435(10), 168112. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2023.168112>
- Bonifacio, J. S., & Rojas, R. (2006). Retrograde transport from endosomes to the trans-Golgi network. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 7(8), 568–579. <https://doi.org/10.1038/nrm1985>
- Castellar-Leones, S. M., Ortiz-Corredor, F., Manrique-Hernández, D., Sánchez-Peñarete, D., Ruiz-Ospina, E., Soto-Peña, D., & Correa-Arrieta, C. (2024). Enzyme replacement therapy and immunotherapy lead to significant functional improvement in two children with Pompe disease: a case report. *Journal Of Medical Case Reports*, 18(1), 328. <https://doi.org/10.1186/s13256-024-04638-5>
- Chavan, I., & Bhattacharjee, A. (2025). Lysosome heterogeneity and diversity mapped through its distinct cellular functions. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 82(1), 380. <https://doi.org/10.1007/s00018-025-05883-7>
- Deretic, V. (2022). Autophagy in infection and immunity: Crosstalk between xenophagy and lysosomal pathways. *Nature Reviews Immunology*, 22(6), 341–357. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00684-7>
- Ebner, M., Fröhlich, F., & Haucke, V. (2025). Mechanisms and functions of lysosomal lipid homeostasis. *Cell Chemical Biology*, 32(3), 392–407. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2025.02.003>
- Elmore, S. (2007). Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicologic Pathology*, 35(4), 495–516. <https://doi.org/10.1080/01926230701320337>
- Feng, Y., He, D., Yao, Z., & Klionsky, D. J. (2023). The machinery of lysophagy: Selective autophagy of damaged lysosomes. *Autophagy*, 19(4), 985–1001. <https://doi.org/10.1080/15548627.2022.2156554>
- Ferguson, S. M. (2022). Neuronal lysosomes and their role in membrane repair and neurodegeneration. *Journal of Cell Biology*, 221(2), e202111138. <https://doi.org/10.1083/jcb.202111138>
- González, A., Finley, L. W. S., & Sabatini, D. M. (2023). Nutrient sensing and lysosomal signaling control mTORC1 activity. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 24(1), 45–63. <https://doi.org/10.1038/s41580-022-00551-8>
- González-Prieto, C., Erwig, L.-P., & Amulic, B. (2023). Phagosome–lysosome interactions in innate immunity. *Trends in Immunology*, 44(2), 95–109. <https://doi.org/10.1016/j.it.2022.11.004>
- Jia, J., Claude-Taupin, A., & Deretic, V. (2022). Galectins as mediators of lysosomal damage and repair. *Current Biology*, 32(5), R215–R227. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2022.01.048>
- Klumperman, J., & Raposo, G. (2014). *The complex ultrastructure of the endolysosomal system*. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 6(10), a016857.
- Kornfeld, S., & Mellman, I. (1989). The biogenesis of lysosomes. *Annual Review of Cell Biology*, 5, 483–525. <https://doi.org/10.1146/annurev.cb.05.110189.002411>

- Liso003. (s. f.). https://www.facmed.unam.mx/deptos/biocetis/atlas_histo/tomo_i/BIOLOGIA%20CELULAR-002_archivos/page0008.htm
- Maegawa, G. H. B., Stockley, T., Tropak, M., Banwell, B., Blaser, S., Kok, F., & Clarke, J. T. R. (2017). The natural history of juvenile or subacute GM2 gangliosidosis. *Pediatric Neurology*, 67, 63–70. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.10.007>
- Mahapatra, K. K., Mishra, S. R., Behera, B. P., Patil, S., Gewirtz, D. A., & Bhutia, S. K. (2021). The lysosome as an imperative regulator of autophagy and cell death. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 78(23), 7435–7449. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-03988-3>
- Mistry, P. K., Lukina, E., Ben Turkia, H., Amato, D., Baris, H., & Cox, T. (2017). Gaucher disease: Progress and ongoing challenges. *Molecular Genetics and Metabolism*, 120(1), 8–21.
- Mehto, S., et al. (2023). Lysosomal damage activates the NLRP3 inflammasome through released cathepsin B. *Nature Communications*, 14, 1155. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36822-0>
- Morana, O., Wood, W., & Gregory, C. D. (2022). The Apoptosis Paradox in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), 1328. <https://doi.org/10.3390/ijms23031328>
- Mukhopadhyay, S., Panda, P. K., Sinha, N., Das, D. N., & Bhutia, S. K. (2014). Autophagy and apoptosis: where do they meet? *Apoptosis*, 19(4), 555–566. <https://doi.org/10.1007/s10495-014-0967-2>
- Nirmala, J. G., & Lopus, M. (2019). Cell death mechanisms in eukaryotes. *Cell Biology and Toxicology*, 36(2), 145–164. <https://doi.org/10.1007/s10565-019-09496-2>
- Oishi, K. (2022). Pathophysiology of Sandhoff Disease and Novel Therapeutic Targets.
- Platt, F. M., d’Azzo, A., Davidson, B. L., Neufeld, E. F., & Tiffet, C. J. (2018). Lysosomal storage diseases. *Nature Reviews Disease Primers*, 4, 27. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0025-4>
- Yakugaku Zasshi, 143(1), 65–75. <https://doi.org/10.1248/yakushi.22-00167>
- Saftig, P., & Klumperman, J. (2009). Lysosome biogenesis and lysosomal membrane proteins: Trafficking meets function. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 10(9), 623–635. <https://doi.org/10.1038/nrm2745>
- Seaman, M. N. J. (2012). The retromer complex—Endosomal protein recycling and beyond. *Journal of Cell Science*, 125(20), 4693–4702. <https://doi.org/10.1242/jcs.103440>
- Settembre, C., & Perera, R. M. (2023). Lysosomes as coordinators of cellular catabolism, metabolic signalling and organ physiology. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 25(3), 223–245. <https://doi.org/10.1038/s41580-023-00676-x>
- Shen, K., Choe, A., Wang, J., & Sabatini, D. M. (2022). Structural insights into Rag GTPase regulation of mTORC1. *Science Advances*, 8(27), eabn3455. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abn3455>
- Skowrya, M. L., Schlesinger, P. H., & Hanson, P. I. (2023). ESCRT-mediated membrane repair protects cells from lysosomal leakage and death. *Nature Communications*, 14, 1182. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36785-0>
- Wang, R., Xu, J., Shi, Y., & Chen, X. (2023). Cryo-EM structures of the mammalian V-ATPase reveal mechanisms of proton translocation. *Nature Communications*, 14, 3752. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-39420-y>
- Xie, J., Sun, Y., & Yang, Z. (2023). Molecular regulation of autophagosome–lysosome fusion. *Cell Reports*, 42(6), 113225. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.113225>
- Yim, W. W., & Mizushima, N. (2023). Lysosome biology in autophagy. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 24(7), 512–528. <https://doi.org/10.1038/s41580-023-00688-7>
- Zhang, Z., Yue, P., Lu, T., Wang, Y., Wei, Y., & Wei, X. (2021). Role of lysosomes in physiological activities, diseases, and therapy. *Journal of Hematology & Oncology*, 14(1), 79. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01087-1>
- Zhao, Y., Feng, Y., & Klionsky, D. J. (2024). Lysosomal biogenesis and hydrolase maturation: Structural and functional updates. *Autophagy*, 20(1), 45–62. <https://doi.org/10.1080/15548627.2023.2251120>
- Zhou, X., Li, P., & Bai, X. (2022). Cryo-EM structure of the lysosomal calcium channel TRPML1 in a lipid-regulated state. *Nature Structural & Molecular Biology*, 29(7), 630–639. <https://doi.org/10.1038/s41594-022-00>