



universidad
de león



Facultad de Ciencias Biológicas y Ambientales

Disfunción mitocondrial en la insuficiencia cardiaca

Mitochondrial dysfunction in heart failure

Giulia Dessì

Grado en Biotecnología

Tutora: Dra. Beatriz Martín Fernández

Área de Biología celular

Junio 2020

AUTOR/ES: Giulia Dessi

Giulia Dessi

TUTOR: Beatriz Martín Fernández

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN.....	1
2	OBJETIVOS.....	3
3	MITOCONDRIA Y ESTRÉS OXIDATIVO CARDIACO.....	3
	3.1 Biogénesis mitocondrial.....	4
	3.2 Fusión/ Fisión mitocondrial.....	5
	3.3 Las especies reactiva de oxígeno.....	6
4	DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL EN LA IC.....	7
	4.1 Alteraciones de la fusión/fisión mitocondrial en la IC.....	7
	4.2 Alteraciones del manejo iónico citosólico y mitocondrial en la IC.....	8
	4.3 Inestabilidad genómica mitocondrial en la IC.....	9
5	DEFENSA ANTIOXIDANTE.....	9
6	LA MITOCONDRIA COMO DIANA TERAPÉUTICA EN LA IC.....	10
	6.1 Tratamientos frente a las alteraciones de la biogénesis mitocondrial.....	11
	6.2 Tratamientos frente al estrés oxidativo mitocondrial.....	11
7	CONCLUSIONES.....	12
8	BIBLIOGRAFÍA.....	13

RESUMEN

La insuficiencia cardiaca (IC) se caracteriza por la incapacidad de corazón para satisfacer las demandas circulatorias del resto de tejidos. Es una alteración cardiaca multifactorial causada por la presencia y el agravamiento de factores de riesgo como la hipertensión, la hipertrofia cardiaca, la aterosclerosis y la obesidad, entre otras. Entre los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de IC juegan un papel muy importante el estrés oxidativo y la inflamación crónica acompañada de infiltración de macrófagos. En los últimos años ha cobrado gran importancia el papel de la disfunción mitocondrial en el desarrollo de la IC. Las mitocondrias desempeñan un papel determinante en la función y supervivencia de los cardiomiocitos y son fundamentales para cubrir la alta demanda energética del miocardio. Procesos clave como la biogénesis y la fusión/fisión mitocondrial se ven afectados durante la IC. Además, existe un aumento importante de ERO mitocondriales relacionadas con la sintomatología de la IC. Como consecuencia, se activan numerosos sistemas de defensa antioxidante con el objetivo de conservar una función cardiaca correcta. La relevancia de la disfunción mitocondrial en la IC está dando lugar al desarrollo de nuevos tratamientos dirigidos a los procesos mitocondriales alterados en el desarrollo de esta patología cardiovascular.

Palabras llave: disfunción mitocondrial; insuficiencia cardiaca; oxidación; inflamación

ABSTRACT

Heart failure (HF) is characterized by the inability of the heart to satisfy the other tissues circulatory demand. It is a multifactorial cardiac disorder caused by the presence and aggravation of risk factors such as hypertension, cardiac hypertrophy, atherosclerosis, and obesity, among others. Among the pathophysiological mechanisms involved in the development of HF, oxidative stress and chronic inflammation accompanied by macrophage infiltration play a very important role. In recent. In the last few years, the role of mitochondrial dysfunction in the development of HF has become very important. Mitochondria play a determining role in cardiomyocyte function and survival and are essential to meet the high energy

demand of the myocardium. Key processes such as biogenesis and mitochondrial fusion/ fission are affected during IC. Furthermore, there is a significant increase in mitochondrial ROS associated with the symptoms of HF. As a consequence, numerous antioxidant defense systems are activated in order to preserve the correct cardiac function. The relevance of mitochondrial dysfunction in HF is leading to the development of new treatments aimed at altered mitochondrial processes in the development of this cardiovascular pathology.

Key words: mitochondrial dysfunction; heart failure; oxidation; inflammation

1. INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) es la principal causa de morbilidad y mortalidad en los países industrializados (Munzel *et al.*, 2015) y se caracteriza por la incapacidad del corazón para satisfacer las demandas circulatorias del resto de tejidos. Puede afectar al ventrículo izquierdo, al ventrículo derecho o ambos lados del corazón, aunque, generalmente, la IC comienza en el ventrículo izquierdo.

La IC puede ser de dos tipos atendiendo al valor de fracción de eyección (FE). La FE de un corazón en condiciones fisiológicas es del 50% o mayor, lo que significa que más de la mitad de la sangre que llena el ventrículo se bombea hacia afuera con cada latido. Podemos distinguir entre IC con FE reducida (ICFEr) e IC con FE conservada (ICFEp). Esta última es la que causa el mayor número de hospitalizaciones y más del 50% de los nuevos casos de IC, aunque el pronóstico de ICFEp es aparentemente menos severo que ICFEr (Carson *et al.*, 2015).

La IC es una alteración cardiaca multifactorial causada por la presencia y el agravamiento de factores de riesgo como la hipertensión, la hipertrofia cardiaca, la aterosclerosis y la obesidad, entre otras (Siasos *et al.*, 2018).

La hipertensión crónica es uno de los factores de riesgo más importantes en el desarrollo de la IC debido a la sobrecarga de presión que se produce en el corazón y a la retención de líquidos que puede dar lugar a congestión pulmonar, aparición de edema periférico y la disminución del gasto cardiaco (Münzel *et al.*, 2015). Además, mecánicamente, el corazón con IC presenta una reducción de la velocidad de relajación así como una disminución de la distensibilidad (Ren *et al.*, 2010). Todos estos procesos desembocan en el aumento de la presión intracardiaca que se traduce en el desarrollo de hipertrofia cardiaca. La hipertrofia produce remodelado cardíaco y una contracción inadecuada del corazón por la pérdida de cardiomiocitos. En respuesta a esta situación se sintetizan nuevas fibras de colágeno para suplir la pérdida de cardiomiocitos dando lugar a un engrosamiento de la pared del corazón que no es capaz de recuperar la capacidad contráctil original (Pangonytè *et al.*, 2008, Tham *et al.*, 2015). La hipertrofia cardiaca en sus primeras fases constituye la respuesta adaptativa del corazón al estrés producido por el aumento de la presión intraventricular y las modificaciones

estructurales, pero su persistencia y prolongación en el tiempo contribuyen así a la aparición de IC.

Por otra parte, la aterosclerosis contribuye al desarrollo de IC ya que es un proceso crónico inflamatorio que con una frecuencia muy alta produce arteriopatía coronaria (Boudoulas *et al.*, 2016). La arteriopatía coronaria se caracteriza por una isquemia aguda o crónica debido a una llegada insuficiente de oxígeno al miocardio (Kalamogias *et al.*, 2016). Así mismo, la diabetes mellitus (DM), caracterizada por la hiperglucemia y el metabolismo alterado de lípidos, proteínas y carbohidratos, afecta al sistema vascular, al corazón y a varios mecanismos implicados en la fisiopatología de IC (Tousoulis *et al.*, 2013).

Entre los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de IC juegan un papel muy importante el estrés oxidativo y la inflamación crónica acompañada de infiltración de macrófagos (Ayoub *et al.*, 2017). Se ha observado que el aumento de la activación del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células β activadas (NF-kB) estimula la expresión de citoquinas proinflamatorias, como la interleuquina-1- α (IL-1 α); la interleuquina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) o la proteína C-reactiva (CRP) (Remels *et al.*, 2018). Estas moléculas proinflamatorias inducen hipertrofia cardíaca, fibrosis y apoptosis, procesos directamente relacionados con el desarrollo de IC (Shirazi *et al.*, 2017). La fibrosis cardíaca se caracteriza por la alteración de las proteínas de la matriz extracelular (Bacmeister *et al.*, 2019). El remodelado fibrótico del miocardio altera el acoplamiento excitación-contracción y puede promover arritmia (Xia *et al.*, 2009). Se ha observado que la fibrosis cardíaca causa un aumento de la rigidez y está relacionada con la disfunción sistólica y diastólica que son la antesala de la IC (Piek *et al.*, 2016).

Además, en los últimos años ha cobrado gran importancia el papel de la disfunción mitocondrial en el desarrollo de la IC (Zhou y Tian, 2018). Por ejemplo, se ha observado que la muerte celular causada por una disfunción de las mitocondrias es un mecanismo importante en la IC (Goldenthal, 2016). Nakayama *et al.*, en el 2007, observaron en ratones transgénicos caracterizados por una actividad mejorada de los canales sarcolemales de Ca^{2+} tipo L (LTCC) necrosis progresiva de los miocitos y muerte prematura llegando a la conclusión de que la disfunción en el manejo del Ca^{2+} y la necrosis de cardiomiocitos dependiente de mitocondrias es uno de los mediadores principales de la IC.

En modelos animales y en pacientes con IC se ha observado un incremento de la acetilación de un gran número de proteínas mitocondriales (Zhang *et al.*, 2018). La hiperacetilación de proteínas disminuye las actividades de la succinato deshidrogenasa, de la piruvato deshidrogenasa y de la ATP sintasa. Además, la hiperacetilación de la proteína que confiere sensibilidad a la oligomicina aumenta la sensibilidad a la apertura de mPTP (Horton *et al.*, 2016). Por tanto, a la vista de los datos recogidos en la literatura el estudio de la participación de las mitocondrias y sus alteraciones funcionales puede ser clave para profundizar en el estudio de los mecanismos a través de los cuales se origina la IC.

2. OBJETIVOS

La IC es una patología multifactorial caracterizada por diversas alteraciones fisiopatológicas y celulares. En el presente trabajo se realizará una revisión bibliográfica de los mecanismos implicados en el desarrollo de la IC, relacionados con la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo asociado.

3. MITOCONDRIA Y ESTRÉS OXIDATIVO CARDIACO

El corazón es un tejido mayoritariamente postmitótico que posee un metabolismo altamente aeróbico. Estas características conllevan una alta dependencia de la función mitocondrial para el correcto funcionamiento de las células cardíacas. Las mitocondrias desempeñan un papel determinante en la función y supervivencia de los cardiomiocitos y son fundamentales para cubrir la alta demanda energética del miocardio (Martín-Fernández y Gredilla, 2018).

Las mitocondrias son orgánulos dinámicos en constante renovación que se adaptan a los cambios de su entorno celular. Las mitocondrias tienen su propio ADN y un código genético único que difiere del ADN nuclear. El ADN mitocondrial (mtADN) es de origen materno y es circular de doble cadena que codifica 13 componentes proteicos de la cadena de transporte de electrones y necesita ser replicado antes de la división (Tsutsui *et al.*, 2011). Además, para sintetizar un orgánulo completamente funcional, se deben importar hasta 1000 proteínas de codificación nuclear en las nuevas mitocondrias formadas (Siasos *et al.*, 2018).

Las mitocondrias son esenciales para la transducción de energía, la producción de ATP y los eventos de señalización celular. En los cardiomiocitos, las mitocondrias ocupan el 20-30% del volumen celular, tasa que puede aumentar con el incremento de los requerimientos energéticos. El corazón consume 6 kg de ATP al día a partir del catabolismo de lípidos e hidratos de carbono que se logran a través de la fosforilación oxidativa. El reservorio energético del corazón incluye ATP ($\approx 5 \mu\text{mol/g}$ de peso húmedo) y fosfocreatina (PCr; $\approx 8 \mu\text{mol/g}$ de peso húmedo), actuando esta última como sistema de transporte y tampón del ATP (Lopaschuk *et al.*, 2010). En la IC se observa una reducción del 30-70% en los niveles de fosfocreatina, con la consecuente deficiencia en la transferencia y utilización de energía (Beer *et al.*, 2002).

3.1 Biogénesis mitocondrial

La biogénesis mitocondrial consiste en sintetizar nuevas mitocondrias de manera que se pueda aumentar la producción de energía. La generación de nuevas mitocondrias requiere de la transcripción coordinada de los genomas mitocondriales y nucleares regulados por el coactivador-1 α (PGC-1 α) del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR γ) (Figura 1) (Dorn *et al.*, 2015). El PGC-1 α activa al factor respiratorio nuclear 1 y 2 (NRF1 y NRF2) (Bayeva *et al.*, 2013). NRF1 regula algunos genes mitocondriales como la subunidad 5B del citocromo c oxidasa (COX5B), el complejo hierro-azufre de la subunidad B de la succinato deshidrogenasa (SDHB) y el factor de transcripción mitocondrial A (TFAM). Las sirtuínas juegan un papel importante en la regulación tanto de la biogénesis como de la degradación de las mitocondrias. Por ejemplo, se ha demostrado que SIRT1 regula algunos procesos en circunstancias de estrés que llevan a una disminución de la expresión de PGC-1 α en ratones (Olivares-Álvarez *et al.*, 2018). Se ha observado que PGC-1 α y numerosos genes regulados por PGC-1 α son reprimidos en modelos de estrés cardíaco (Facundo *et al.*, 2017). Este hecho ha sugerido que la represión de PGC-1 α puede contribuir a la respuesta desadaptativa del corazón. Por ejemplo, en un estudio conducido en ratones knockout para PGC-1 α se ha observado una aceleración en la disfunción cardíaca (Arany *et al.*, 2006). Además, se ha observado que la eliminación de la línea germinal de PGC-1 α en la fase perinatal, provoca la IC letal perinatal causada por la falta completa de biogénesis mitocondrial cardíaca (Lai *et al.*, 2008). Por tanto la alteración de la biogénesis mitocondrial representa un evento precoz en la fisiopatología de la IC.

3.2 Fusión/ fisión mitocondrial

Las mitocondrias no son orgánulos aislados, forman redes de trabajo complejas que son controladas por dos procesos distintos. El primero es la fusión, en el que se sintetizan mitocondrias filamentosas largas y el segundo es la fisión, en el que se sintetizan pequeñas mitocondrias esféricas (Siasos *et al.*, 2018). Ambos procesos dependen de las necesidades metabólicas de la célula y normalmente hay un equilibrio entre los dos procesos. Fusión y fisión median la eliminación selectiva de las mitocondrias dañadas, proceso definido mitofagia. La mitofagia es un mecanismo de defensa contra, por ejemplo, la producción excesiva de ERO (especies reactivas de oxígeno) ya que consiste en la degradación de las mitocondrias disfuncionales (Ikeda *et al.*, 2014). Ese orden de organización ha sido estudiado extensamente en el musculo cardiaco y su falta de funcionalidad está asociada con una amplia gama de enfermedades cardiovasculares (Marín-García y Akhmedov, 2016). Un desequilibrio entre fusión y fisión causa la acumulación de orgánulos no funcionales que producen cantidades excesivas de ERO (Vásquez-Trincado *et al.*, 2016).

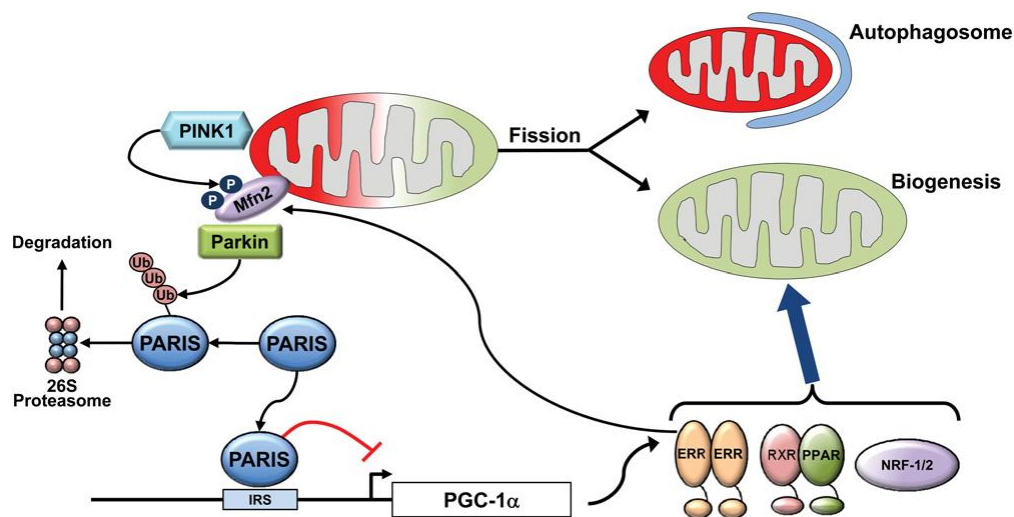


Figura 1. (Dorn *et al.*, 2015) Control coordinado de mitofagia y biogénesis. La mitofagia y la biogénesis son reguladas coordinadamente para reemplazar las mitocondrias dañadas durante períodos de alto recambio mitocondrial como en el corazón en desarrollo. Parkin es una E3 ubiquitina ligasa reclutada en las mitocondrias a través de la interacción con la mitofusina fosforilada 2 (Mfn2). La ubiquitinación de las proteínas de la membrana mitocondrial externa por parte de Parkin desencadena una envoltura parcial o total por el autofagosoma. PARIS (sustrato que interactúa con Parkin), un sustrato de Parkin,

es una molécula que también sirve como represor transcriptional de PGC-1 α y puede servir para coordinar la mitofagia con la biogénesis.

La ubiquitinación de PARIS y la posterior degradación sirven para activar la expresión de PGC-1 α y la respuesta biogénica. (IRS) secuencia de respuesta a la insulina.

3.3 Las especies reactivas de oxígeno

Las mitocondrias son los principales orgánulos donde se generan la mayoría de los radicales libres durante la actividad enzimática de la cadena de transporte de electrones, localizada en la membrana mitocondrial interna (Tsutsui *et al.*, 2011). Las ERO son compuestos químicos con base de oxígeno capaces de reaccionar rápidamente con moléculas como lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, oxidándolos.

En la IC existe un aumento importante de ERO mitocondriales (Dey *et al.*, nel 2019, D'Oria *et al.*, 2020). En 2007 se observó que ratas a las que se inyectaba monocrotalina desarrollaban hipertensión arterial pulmonar y finalmente insuficiencia ventricular derecha. En el corazón de estos animales se observó un aumento de NADPH oxidasa, una fuente importante de EROS mitocondriales (Redout *et al.*, 2007). Así mismo, en un modelo de IC canino se observó un aumento en la producción de aniones hidroxilo ($OH\cdot$) que contribuye al desarrollo de IC (Tsutsui *et al.*, 2011).

En la IC y en la hipertensión se ha observado una regulación negativa de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) y consecuentemente una disminución en la producción de óxido nítrico ($\cdot NO$) (Ren *et al.*, 2010). En el miocardio el $\cdot NO$ estimula la biogénesis mitocondrial, por tanto una disminución en la producción de $\cdot NO$ afecta negativamente la biogénesis (Nisoli *et al.*, 2004). Silberman *et al.*, en el 2010, estudiando un modelo de ratón hipertenso demostraron que la disminución de los niveles de $\cdot NO$ en el miocardio conducen a un aumento de calcio citosólico y disfunción diastólica. Además, se ha demostrado que la eNOS juega un papel clave en la biogénesis y función mitocondrial (Davidson y Duchon, 2007). Por ejemplo, en ratones con deficiencia de eNOS ha observado la reducción del contenido de mitocodrias y defectos en el metabolismo de ácidos grasos. Estos ratones presentaban resistencia a la insulina e hipertensión (Ren *et al.*, 2010). Por tanto, los datos parecen indicar que la reducción en el número de mitocondrias tiene una relación directa con el desarrollo de hipertensión, uno de los principales factores de riesgo de la IC.

Las ERO se generan de forma continua durante la fosforilación oxidativa y en bajas concentraciones modulan funciones fisiológicas importantes como la señalización celular (es el caso de H₂O₂) y la expresión génica. En cambio, la sobreproducción puede alterar negativamente la función cardíaca (Wang y Zou, 2018). El peroxinitrito (ONOO⁻) es un intermediario altamente reactivo que tiene consecuencias importantes para el tono vascular y, por tanto, para la poscarga ventricular. Por ejemplo, el ONOO⁻ produce nitración de la tirosina de la prostaciclina sintasa que conduce a una inhibición del vasodilatador PGI₂ contribuyendo al desarrollo de hipertensión arterial (Münzel *et al.*, 2015).. Finalmente el ONOO⁻ oxida la tetrahydrobiopterina, un cofactor importante para la eNOS, lo que perjudica la producción endotelial de ·NO y facilita la producción de ERO a partir de eNOS.

4. DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL EN LA IC

Como se ha planteado anteriormente, la disfunción mitocondrial da lugar a la producción exacerbada de ERO quienes a su vez pueden contribuir significativamente al desarrollo y agravamiento de la IC. Pero la fisiología de la mitocondria puede verse alterada de varias maneras por lo que puede contribuir al desarrollo de IC a través de diferentes mecanismos de acción.

4.1 Alteraciones de la fusión/ fisión mitocondrial en la IC

Las ERO producen la despolarización de la membrana a través de la apertura de los canales aniónicos estimulando la fisión mitocondrial; además la fragmentación mitocondrial causa la liberación de citocromo C en el citoplasma que conduce a la apoptosis cardíaca (Wu *et al.*, 2011). Las mitofusinas son un grupo de proteínas que coordinan la fusión mitocondrial (Thai *et al.*, 2019). Aunque el mecanismo exacto de acción es todavía desconocido, la ablación de mitofusinas causa la fragmentación mitocondrial y puede ser la consecuencia de muchas enfermedades cardiovasculares como la IC (Givvimani *et al.*, 2014). Se ha observado que las mitofusinas 1 y 2 aumentan la permeabilidad de la membrana, incrementando la susceptibilidad mitocondrial a la lesión de EROS (Papanicolaou *et al.*, 2012). Es importante subrayar la dependencia de calcio de estas proteínas. En concreto, son activadas por la entrada de calcio en la célula a través de receptores de rianodina y IP₃(Eisner *et al.*, 2017). Esto

es muy importante en el musculo cardiaco ya que esto es fundamental para la correcta contracción cardiaca.

4.2 Alteraciones del manejo iónico citosólico y mitocondrial en la IC

La acumulación de Ca^{2+} en el interior de las mitocondrias y la producción excesiva de EROS causan la apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial (mPTP). Este proceso, entre otros, causa la rotura de la membrana mitocondrial externa y la liberación de citocromo c. Si el poro se queda abierto, la producción de ATP se detiene y las células mueren por necrosis y apoptosis (Halestrap A., 2005).

La producción exagerada de ERO puede resultar de la remodelación patológica del manejo iónico citosólico y mitocondrial que son señas de identidad de IC (Davlouros *et al.*, 2016). Durante un potencial de acción cardíaco, el Ca^{2+} entra en los miocitos desencadenando una mayor liberación de Ca^{2+} desde el retículo sarcoplásmico (SR) y permitiendo la contracción de los miofilamentos. En la IC la disfunción de la SR Ca^{2+} ATPase (SERCA2a) y el aumento de la liberación de Ca^{2+} desde el SR a través de los receptores de ryanodina conducen a una cinética más lenta de la descomposición de Ca^{2+} en el citoplasma de los miocitos y, por lo tanto, a una relajación deteriorada del músculo cardíaco durante la diástole (Santulli *et al.*, 2015). Estos cambios en la homeostasis iónica afectan el acoplamiento de contracción-excitación. Además afectan la energía mitocondrial y la producción de ROS a través de una absorción reducida de Ca^{2+} y una extrusión acelerada de Ca^{2+} a través del intercambiador mitocondrial Na^+/Ca^{2+} (Kohlhaas y Maack, 2013). La disminución de la concentración de Ca^{2+} obstacula la activación del ciclo de Krebs, hecho que puede contribuir tanto a un déficit energético como al estrés oxidativo. Además, la afluencia de Ca^{2+} citosólico activa a su vez vías mitocondriales de apoptosis como, por ejemplo aquella mediada por la calcio calmodulina quinasa II (CaMKII) que no solo es un mediador de procesos inflamatorios en el corazón, (Beckendorf *et al.*, 2018), sino juega un papel importante en la apoptosis de los cardiomiocitos (Feng y Anderson, 2017).

4.3 Inestabilidad genómica mitocondrial en la IC

Las ERO producen daños importantes sobre el ADN tanto nuclear como mitocondrial, como por ejemplo bases oxidadas, roturas simples o dobles de cadena. Estas lesiones del ADN presentan efectos citotóxicos y mutagénicos debidos al emparejamiento erróneo de las bases, generando inestabilidad genómica. La mayor inestabilidad del ADNmt se debe a la ausencia de histonas, lo que implica una disminución en el número de sistemas de reparación en comparación al ADN nuclear (Marín-García, 2016). Un buen ejemplo de las consecuencias de las mutaciones a nivel del ADNmt son los ratones polG, que presentan una alta tasa de mutaciones puntuales y deleciones en el ADNmt de todos los tejidos (Ma *et al.*, 2018). Se ha observado que estos animales presentan envejecimiento prematuro, actividad reducida de la cadena de transporte electrónico y un ensamblaje incorrecto de los supercomplejos mitocondriales cuyo resultado es la reducción de la producción de ATP (Singh *et al.*, 2018). Además estos ratones muestran un incremento de los procesos apoptóticos del tejido cardíaco y desarrollan hipertrofia cardíaca junto con la alteración de las funciones sistólica y diastólica (Dai y Rabinovitch, 2009).

La alteración del proceso de autofagia, común in IC e hipertrofia cardíaca (Nakai *et al.*, 2007), tiene implicaciones también sobre el mtADN. Takafumi *et al.*, en el 2012, demostraron que el mtADN que no entra en el proceso de autofagia estimula una respuesta inflamatoria mediada da receptores tipo toll (TLR) en los cardiomiocitos y es capaz de inducir miocarditis y miocardiopatía dilatada.

5. DEFENSA ANTIOXIDANTE

Existen múltiples sistemas de defensa antioxidante para limitar el daño de la producción inapropiada de ERO (Pisoschi y Pop, 2015). Estos incluyen sistemas no enzimáticos y enzimáticos. Los primeros consisten principalmente en antioxidantes como glutatión, vitaminas C y E, bilirrubina, ácido úrico y betacaroteno. Los sistemas enzimáticos incluyen superóxido dismutasa (SOD), catalasa, peroxiredoxina (Prx), glutatión peroxidasa (GPx) y tiorredoxina (Trx). Estos sistemas de defensa antioxidante pueden verse abrumados bajo ciertas circunstancias y estados de enfermedad

caracterizados por niveles persistentemente altos de ROS. De hecho, la formación excesiva de ROS puede agotar los antioxidantes de bajo peso molecular. El peroxinitrito, in particular, inactiva importantes enzimas antioxidantes, como la MnSOD mitocondriale (por nitración y formación de ditirosina) y enzimas antioxidantes a base de tiol (por sulfoxidación) (Demicheli *et al.*, 2018). De hecho, se ha observado un aumento en la formación de nitrotirosina, un marcador de generación excesiva de peroxinitrito in vivo, en enfermedades cardiovasculares (Münzel *et al.*, 2015). Además, estudios en ratones deficientes en apo-E que carecían de la enzima antioxidante SOD-2 han demostrado que la producción excesiva de ROS dañó el mtDNA y aceleró la progresión de la aterosclerosis y la proliferación de las células del músculo liso vascular (Fukai y Ushio-Fukai, 2011).

La disminución de la actividad de las enzimas antioxidantes (por ejemplo SIRT3) y la modificación oxidativa de los compartimentos celulares se asocia con daños en el corazón (Sosnowska *et al.*, 2017). Un estudio en humanos indicó que la expresión de SIRT3 se reduce en un 40% a la edad de 65 años, especialmente en adultos sedentarios. Los niveles aumentados de angiotensina-II producidos por el sistema RAS también están asociados con la regulación negativa de la expresión del gen SIRT3. Los sistemas antioxidantes mitocondriales que funcionan bien como el SOD-2 previenen el daño inducido por la formación excesiva de ERO en la hipertensión debido al envejecimiento o una dieta alta en sal. En modelos animales de IC, antioxidantes dirigidos a las mitocondrias han demostrado prevenir la IC y la disfunción de cardiomiocitos (Chen *et al.*, 2012).

6. LA MITOCONDRIA COMO DIANA TERAPÉUTICA EN LA IC

En la actualidad existen numerosos tratamientos (combinaciones de antihipertensivos, β -bloqueantes, estatinas, antitrombóticos, etc) para la IC que intentan conservar la función cardíaca todo lo posible y retrasar el empeoramiento de los síntomas.

Teniendo en cuenta la implicación de la disfunción mitocondrial en el desarrollo de esta patología se han propuesto algunos compuestos que podrían tener su diana de actuación en la mitocondria.

6.1 Tratamientos frente a las alteraciones de la biogénesis mitocondrial

La metformina, un antidiabético de uso común, activa la señalización de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), un modulador importante de la biogénesis mitocondrial que estimula a PGC-1 α y NRF1 (Bayeva *et al.*, 2013). Se ha observado que actúa aumentando la biodisponibilidad de NO, limitando la fibrosis intersticial, inhibiendo la apoptosis de las células del miocardio. La metformina, además, reduce el remodelado cardiaco y la hipertrofia, y así preserva las funciones diastólica y sistólica del ventrículo izquierdo (Dziubak *et al.*, 2018).

La vía eNOS/NO/cGMP también es un importante activador de la biogénesis mitocondrial. Puede ser modulada farmacológicamente a través de la inhibición de la fosfodiesterasa (PDE), que cataliza la degradación de Cgmp (Brown, 2007). Los inhibidores PDE tipo 5 (PDE5Is) son usados en los tratamientos de la hipertensión pulmonar (Kramer *et al.*, 2019). PDE5Is estimulan la biogénesis mitocondrial a través de la regulación de PGC1 α y aumentan el contenido de mtADN (De Toni *et al.*, 2011). Finalmente, en modelos animales y humanos con IC, se ha observado que PDE5Is retrasa la progresión de IC y la remodelación cardiaca, además reduce la apoptosis de las células del miocardio, la fibrosis y la hipertrofia (Schwartz., 2012).

El resveratrol, un compuesto polifenólico derivado de la uva, es un potente estimulador de la biogénesis mitocondrial (Zhang *et al.*, 2018), ya que activa, entre otros, la eNOS (Takahashi *et al.*, 2012) Además, regula positivamente PGC1 α y NRFs (Biala *et al.*, 2010). Dick *et al.*, en el 2019, han observado que el resveratrol disminuye la inflamación, aumenta la función endotelial y disminuye el estrés oxidativo. Además, en ratones con IC, el resveratrol mejora la función diastólica, previene el remodelado cardiaco y mejora la función vascular (Sung *et al.*, 2015).

6.2 Tratamientos frente al estrés oxidativo mitocondrial

La inhibición de las ERO en el interior de la mitocondria posee acciones protectoras más allá del efecto antioxidante global (Bayeva *et al.*, 2013) Por ejemplo, la sobreexpresión de la catalasa dirigida a mitocondrias (mCAT) atenúa la hipertrofia

cardiaca en un modelo de ratón con IC (Dai *et al.*, 2012) y en modelos de ratones hipertensos (Dai *et al.*, 2011).

La mitoquinona (MitoQ) es otro antioxidante dirigido a mitocondrias. Goh *et al.*, en el 2019) han observado que el tratamiento con MitoQ en un modelo de ratón con disfunción ventricular izquierda y hipertrofia, no solo mejora la función contráctil cardíaca, sino que disminuye la apoptosis, el remodelado cardíaco, la fibrosis y la disfunción ventricular izquierda.

Las SOD son enzimas antioxidantes que contienen metales que catalizan la conversión del radical superóxido en peróxido de hidrógeno y O_2 . La SOD manganeso específica de mitocondrias (MnSOD o SOD2) se encuentra en la matrix y su sobreexpresión protege contra la disfunción endotelial en la IC (Miller *et al.*, 2019). Se han sintetizado varios miméticos inorgánicos de MnSOD, como EUK-8, EUK-134 y MitoSOD, muchos de los cuales ejercen protección en condiciones de estrés oxidativo (Ajith y Jayakumar, 2014).

7. CONCLUSIONES

La IC es un síndrome clínico complejo y multifactorial que obliga a la búsqueda de nuevos tratamientos que puedan bloquear o prevenir el agravamiento de síntomas a través de su acción en diferentes mecanismos de actuación. En los últimos años las alteraciones de la biogénesis mitocondrial, la acumulación de mutaciones en el mtDNA y la acción de las EROS mitocondriales han cobrado gran importancia en la patogénesis de la IC. Por tanto, es de gran importancia continuar profundizando en el estudio de la disfunción mitocondrial, a diferentes niveles, para conseguir desarrollar tratamientos eficaces que contribuyan a la prevención y mejora de la sintomatología de la IC. La Figura 2 recoge un resumen gráfico de las implicaciones de la disfunción mitocondrial en la IC.

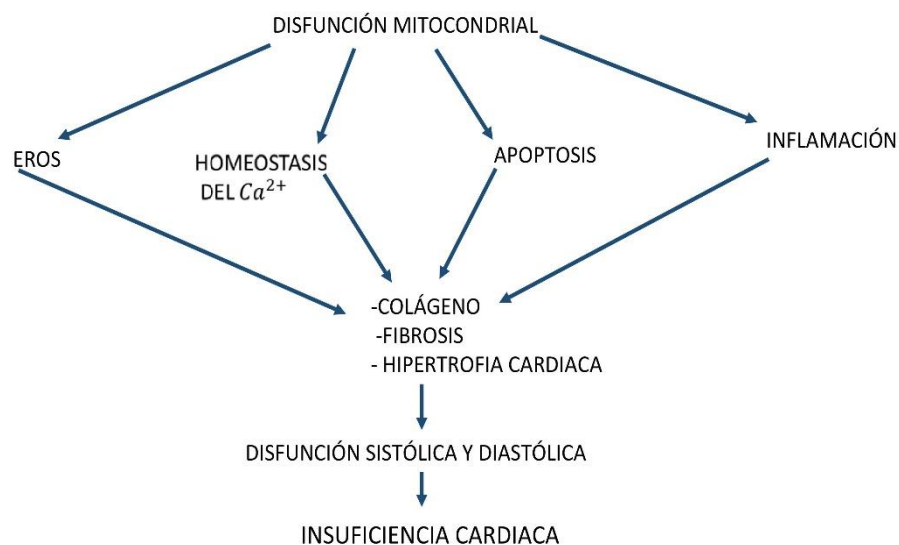
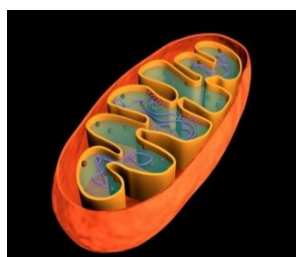


Figura 2. Resumen de las principales implicaciones a nivel cardiaco de la disfunción mitocondrial. El estrés oxidativo mitocondrial, las mutaciones del mtDNA y las alteraciones de la biogénesis mitocondrial, entre otras, son las disfunciones mitocondriales más recurrentes que conducen a una producción excesiva de EROS, disfunción en el manejo de Ca^{2+} , apoptosis y inflamación cardiaca. Estas estimulan la síntesis de nuevas fibras de colágeno, fibrosis e hipertrofia cardiaca que pueden resultar en la disfunción sistólica y diastólica, antesala de la IC.

Referencias

1. Ajith TA y Jayakumar TG. (2014) "Mitochondria-targeted agents: Future perspectives of mitochondrial pharmaceuticals in cardiovascular diseases" World J Cardiol. (6):1091-1099
2. Arany Z, Novikov M, Chin S, Ma Y, Rosenzweig A. y Spiegelman BM (2006) "Transverse aortic constriction leads to accelerated heart failure in mice lacking PPAR- γ coactivator 1 α " PNAS (103) 10086-10091

3. Ayoub KF, Pothineni NVK, Rutland J, Ding Z, Mehta JL.(2017) “Immunity, Inflammation, and Oxidative Stress in Heart Failure: Emerging Molecular Targets”. *Cardiovasc Drugs Ther.*(31):593-608
4. Bacmeister L, Schwarzl M, Warnke S, Stoffers B, Blankenberg S, Westermann D y Linder D. (2019)“Inflammation and fibrosis in murine models of heart failure”. *Basic Res Cardiol.* (114):19
5. Bayeva M, Gheorghiade M, Ardehali H.(2013) “Mitochondria as a therapeutic target in heart failure”. *J Am Coll Cardiol.*;(61):599-610
6. Beckendorf J, Hoogenhof MMG y Backs J (2018) “Physiological and unappreciated roles of CaMKII in the heart” *Basic Research in Cardiology* (113):29
7. Beer M, Seyfarth T, Sandstede J, Landschutz W, Lipke C, Köstler H, von Kienlin M, Harre K, Hahn D y Neubauer S. (2002) “Absolute concentrations of high-energy phosphatemetabolites in normal, hypertrophied, and failing human myo-cardium measured noninvasively with (31)P-SLOOP magneticresonance spectroscopy” *J Am Coll Cardiol.* (40):1267-1274
8. Biala A, Tauriainen E, Siltanen A, Shi A, Merasto S, Louhelainen M, Martonen E, Fickenberg P, Muller DN y Mervaala E. (2010) “Resveratrol induces mitochondrial biogenesis and ameliorates Ang II-induced cardiac remodeling in transgenic rats harboring human renin and angiotensinogen genes”. *Blood Press.* (19):196-205
9. Boudoulas KD, Triposciadis F, Geleris P, Boudoulas H. (2016)“Coronary Atherosclerosis: Pathophysiologic Basis for Diagnosis and Management”. *Prog Cardiovasc Dis.*;(58):676-692
10. Brown GC (2007) “Nitric oxide and mitochondria”. *Front Biosci.* (12):1024-1033
11. Carson PE, Anand IS, Win S, Rector T, Haass M, Lopez-Sendon J, Miller A, Teerlink JR, White M, McKelvie RS, Komajda M, Zile MR, McMurray JJ y Massie B (2015). The Hospitalization Burden and Post-Hospitalization Mortality Risk in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Results From the I-PRESERVE Trial (Irbesartan in Heart Failure and Preserved Ejection Fraction). *JACC Heart Fail.* (3):429-441.
12. Dai DF, Hsieh EJ, Liu Y, Chen T, Beyer RP, Chin MT, MacCoss MJ y Rabinovitch PS (2012) “Mitochondrial proteome remodelling in pressure overload-induced heart failure: the role of mitochondrial oxidative stress” *Cardiovasc Res* (93): 79-88
13. Dai DF, Johnson SC, Villarin JJ, Chin MT, Nieves-Cintrón M, Chen T, Marcinek DJ, Dorn 2nd GW, Kang Y, Prolla TA, Santana LF y Rabinovitch PS (2011) “Mitochondrial Oxidative Stress Mediates AngiotensinII-induced Cardiac Hypertrophy and Galphaq Overexpression-Induced Heart Failur” *Circ Res.* (108):837-846
14. Davidson SM, Duchon MR (2007) “Endothelial mitochondria: contributing to vascular function and disease”. *Circ Res* 100:1128–1141
15. Davlouros PA, Gkizas V, Vogiatzi C, Giannopoulos G, Alexopoulos D y Devereux S. (2016) “Calcium homeostasis and Kinetics in Heart Failure” *Med Chem* (12):151-161
16. DeLeon-Pennell KY, Cesar A, Meschiari, Mira Jung, and Merry L. Lindsey (2017) “Matrix Metalloproteinases in Myocardial Infarction and Heart Failure” *Progress in Molecular and Translational Science* (147): 75-100
17. Demicheli V, Moreno DM y Radi R (2018) “Human Mn-superoxide Dismutase Inactivation by Peroxynitrite: a Paradigm of Metal-Catalyzed Tyrosine Nitration in Vitro and in Vivo” *Metallomics* (23): 679-695
18. De Toni L, Strapazzon G, Giancesello L, Caretta N, Pilon C, Bruttocao A. y Foresta MD C (2011) “Effects of type 5-phosphodiesterase inhibition on energy metabolism and mitochondrial biogenesis in human adipose tissue ex vivo” *Journal of Endocrinological Investigation* (34): 738-741

19. Dey S, DeMazumder D, Sidor A, Foster BD, and O'Rourke B (2018) "Mitochondrial ROS Drive Sudden Cardiac Death and Chronic Proteome Remodeling in Heart Failure" *Circulation Research* (123): 356-371
20. D'Oria R, Schipani R, Leonardini A, Natalicchio A, Perrini S, Cignarelli A, Laviola L y Giorgino F. (2020) "The Role of Oxidative Stress in Cardiac Disease: From Physiological Response to Injury Factor". *Oxid Med Cell Longev.* (2020):5732956
21. Dorn GW 2nd, Vega RB, Kelly DP. (2015) Mitochondrial biogenesis and dynamics in the developing and diseased heart. *Genes Dev.* (29):1981-1991
22. Dziubak A, Wójcicka G, Wojtak A y Beltowski J (2018) "Metabolic Effects of Metformin in the Failing Heart". *Int J Mol Sci.* (19):2869
23. Eisner V, Cupo RR, Gao E, Csordás G, Slovinsky WS, Paillard M, Cheng L, Ibetti J, Wayne Chen SR, Chuprun JK, Hoek JB, Koch WJ y Hajnóczky G (2017) "Mitochondrial Fusion Dynamics Is Robust in the Heart and Depends on Calcium Oscillations and Contractile Activity" *Proc Natl Acad Sci U S A.* (114):E859-E868
24. Facundo HDTF, Brainard RE, Caldas FRL, Lucas AMB (2017) "Mitochondria and Cardiac Hypertrophy" *Adv Exp Med Biol* (982): 203-226
25. Feng N y Anderson ME (2017) "CaMKII Is a Nodal Signal for Multiple Programmed Cell Death Pathways in Heart" *J Mol Cell Cardiol* (103): 102-109
26. Fukai T y Ushio-Fukai M (2011) "Superoxide Dismutases: Role in Redox Signaling, Vascular Function, and Diseases" *Antioxid Redox Signal* (15): 1583-1606
27. Givvimani S, Pushpakumar S, Veeranki S y Tyagi SC (2014) "Dysregulation of Mfn2 and DRp-1 proteins in heart failure" *Can J Physiol Pharmacol* (92):583-591
28. Goh KJ, He L, Song J, Jinno M, Rogers AJ, Sethu P, Halade GV, Rajasekaran NS, Liu X, Prabhu SD, Darley-Usmar V, Wende AR y Zhou L. (2019) "Mitoquinone ameliorates pressure overload-induced cardiac fibrosis and left ventricular dysfunction in mice" *Redox Biol.* (21): 101100
29. Goldenthal MJ.(2016) "Mitochondrial involvement in myocyte death and heart failure". *Heart Fail Rev.* (21):137-155
30. Halestrap, A.(2005) "A pore way to die". *Nature* (434) 578–579
31. Horton J. L, Martin O. J, Lai L, Riley N. M, Richards A. L, Vega R. B, Leone T. C, Pagliarini D. J, Muoio D. M, Bedi Jr K. C, Margulies K. B, Coon J. J y Kelly D.P (2016) " Mitochondrial hyperacetylation in the failing heart" *JCI Insight* 1(2):e84897
32. Ikeda Y, Sciarretta S, Nagarajan N, Rubattu S, Volpe M, Frati G y Sadoshima J (2014) "New Insights Into the Role of Mitochondrial Dynamics and Autophagy During oxidative Stress and Aging in the Heart". *Oxid Med Cell Longev.* (2014):210934
33. Kalampogias A, Siasos G, Oikonomou E, Tsalamandris S, Mourouzis K, Tsigkou V, Vavuranakis M, Zografos T, Deftereos S, Stefanadis C y Tousoulis D. (2016) "Basic Mechanisms in Atherosclerosis: The Role of Calcium". *Med Chem* (12):103-13.
34. Kramer T, Dumitrescu D, Gerhardt F, Orlova K, Ten Freyhaus H, Hellmich M, Baldus S y Rosenkranz S (2019) "Therapeutic Potencial of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors in Heart Failur With Preserved Ejection Fraction and Combined Post – And Pre- Capillary Pulmonary Hypertension" *Int J Cardiol.* (283):152-158
35. Kohlhaas M y Maack C (2013) "Calcium Release Microdomains and Mitochondria" *Cardiovasc Res* (98):259-268

36. Lai L, Leone TC, Zechner C, et al. (2008) "Transcriptional coactivators PGC-1alpha and PGC-1beta control overlapping programs required for perinatal maturation of the heart". *Genes Dev.* (22):1948-1961.
37. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CDL, Jaswal JS y Stanley WC (2010) "Myocardial Fatty Acid Metabolism in Health and Disease" *Physiol Rev* (90): 207-258
38. Ma H, Lee Y, Hayama T, Van Dyken C, Marti-Gutierrez N, Li Y, Ahmed R, Koski A, Kang E, Darby H, Gonmanee T, Park Y, Wolf DP, Kim CJ y Mitalipov S. (2018). "Germline and somatic mtDNA mutations in mouse aging". *PLoS One.* (13):e0201304.
39. Marín-García J (2016) "Mitochondrial DNA repair: a novel therapeutic target for heart failure" *Heart Fail Rev* (21): 475-487
40. Marín-García J y Akhmedov AT (2016) "Mitochondrial Dynamics and Cell Death in Heart Failure" *Heart Fail Rev.* (21):123-136
41. Martín-Fernández B y Gredilla R (2018) "Estrés oxidativo mitocondrial y envejecimiento cardíaco" *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis* (30):74-83
42. Miller JD, Peotta VA, Chu Y, Weiss RM, Zimmerman K, Brooks RM y Heistad DD. (2019) "MnSOD Protects Against COX1-mediated Endothelial Dysfunction in Chronic Heart Failure" *Am J Physiol Heart Circ Physiol* (298):1600-1607
43. Münzel T, Tommaso Gori, John F. Keaney Jr, Christoph Maack y Andreas Daiber (2015) "Pathophysiological role of oxidative stress in systolic and diastolic heart failure and its therapeutic implications", *European Heart Journal* 36, 2555-2564
44. Nakai A, Yamaguchi O, Takeda T, Higuchi Y, Hikoso S, Taniike M, Omiya S, Mizote I, Matsumura Y, Asahi M, Nishida K, Hori M, Mizushima N y Orsu K. (2007). "The role of autophagy in cardiomyocytes in the basal state and in response to hemodynamic stress". *Nat Med.*;(13):619-624.
45. Nakayama H. (2007) "Ca²⁺- and mitochondrial dependent cardiomyocyte necrosis as a primary mediator of heart failure". *J Clin Invest.*;(117):2431-2444
46. Nisoli E, Falcone S, Tonello C, Cozzi V, Palomba L et al (2004) "Mitochondrial biogenesis by NO yields functionally active mitochondria in mammals". *Proc Natl Acad Sci USA* 101:16507-16512
47. Olivares-Álvaro E, Ruiz-Roso MB, Klett-Mingo M, Ballesteros S, Gredilla R, Galiana-Simal A, de las Heras N, Lahera V y Martín-Fernández B (2018) "Regulation of Biogenesis and Fusion/Fission Processes of Vascular Mitochondria in Aldosterone-Induced Hypertension" *The Open Hypertension Journal* (10): 76-85
48. Oka T, Hikoso S, Yamaguchi O, Taniike M, Takeda T, Tamai T, Oyabu J, Murakawa T, Nakayama H, Nishida K, Akira S, Yamamoto A, Komuro I, Otsu K. (2012) "Mitochondrial DNA That Escapes from Autophagy Causes Inflammation and Heart Failure" *Nature* (485): 251-255
49. Pangonytė D, Stalioraitytė E, Žiuraitienė R, Kazlauskaitė D, Palubinskienė J, Balnytė I (2008) "Cardiomyocyte remodeling in ischemic heart disease" 44
50. Papanicolaou KN, Ngoh GA, Dabkowski ER, O'Connell KA, Riberio RF, Stanley WC y Walsh K (2012) "Cardiomyocyte deletion of mitofusin-1 leads to mitochondrial fragmentation and improves tolerance to ROS-induced mitochondrial dysfunction and cell death" *Am J Physiol Heart Circ Physiol* (302):H167-H179
51. Piek A, de Boer RA, Silljé HH. (2016) "The fibrosis-cell death axis in heart failure" *Heart Fail Rev.* (21): 199-211
52. Pisoschi AM y Pop A (2015) "The Role of Antioxidants in the Chemistry of Oxidative Stress: A Review" *Eur J Med Chem* (97): 55-74

53. Prado AF, Pernomianc L, Azevedod A, Costae RAP, Rizzia E, Ramosa J, Lemee AFP, Bendhackf LM, Tanus-Santosa JE, Gerlachg RF (2018) “Matrix metalloproteinase-2-induced epidermal growth factor receptor transactivation impair redox balance in vascular smooth muscle cells and facilitates vascular contraction” *Redox Biology* (18): 181-190
54. Redout EM, Wagner MJ, Zuidwijk MJ, Boer C, Musters RJP, Hardeveld C, Paulus WJ, Simonides WS (2007) “Right-ventricular failure is associated with increased mitochondrial complex II activity and production of reactive oxygen species” *Cardiovascular research* (75) 770-781
55. Remels AHV, Derks WJA, Cillero-Pastor B, Verhees KJP, Kelders MC, Heggermont W, Carai P, Summer G, Ellis SR, de Theije CC, Heeren RMA, Heymans S, Papageorgiou AP y Bilsen M (2018) “NF- κ B-mediated Metabolic Remodelling in the Inflamed Heart in Acute Viral Myocarditis” *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* (1864): 2579-2589
56. Ren J, Pulakat L, Whaley-Connell A, Sowers JR (2010) “Mitochondrial biogenesis in the metabolic syndrome and cardiovascular disease” *Journal of Molecular Medicine* (88): 993-1001
57. Santulli G, Xie W, Reiken SR y Marks AR (2015) “Mitochondrial calcium overload is a key determinant in heart failure” *Proc Natl Acad Sci U S A* (112):11389-11394
58. Schwartz B. G, Levine L. A, Comstock G, Stecher V. J y Kloner R. A. (2012) “Cardiac Uses of phosphodiesterase-5 Inhibitors” *J Am Coll Cardiol* (59):9-15
59. Shirazi LF, Joe Bissett y Francesco Romeo y Jawahar L. Mehta (2017) “Role of Inflammation in Heart Failur”, *Current atherosclerosis report* (27)
60. Siasos G, Tsigkou V, Kosmopoulos M, Theodosiadis D, Simantiris S, Tagkou NM, Tsimpiktsioglou A, Stampoulouglou PK, Oikonomou E, Mourouzis K, Philippou A, Vavuranakis M, Stefanadis C, Tousoulis D, Papavassiliou AG. (2018) “Mitochondria and cardiovascular diseases—from pathophysiology to treatment”. *Ann Transl Med* 6:256.
61. Silberman GA, Fan TH, Liu H, Jiao Z, D Xiao H, D Lovelock J, M Boulden B, Widder J, Fredd S, E Bernstein K, M Wolska B, Dikalov S, G Harrison D and C Dudley Jr S. (2010) “Uncoupled cardiac nitric oxide synthase mediates diastolic dysfunction”. *Circulation.* (121):519-528
62. Singh B, Schoeb TR, Bajpai P, Slominski A y Singh KK. (2018) “Reversing Wrinkled Skin and Hair Loss in Mice by Restoring Mitochondrial Function” *Cell Death Dis* (9):735
63. Sosnowska B, Mazidi M, Penson P, Gluba-Brzózka A, Rysz J y Banach M (2017) “The Sirtuin Family Members SIRT1, SIRT3 and SIRT6: Their Role in Vascular Biology and Atherogenesis” *Atherosclerosis* (265): 275-282
64. Sung MM, das SK, Levasseur J, Byrne NJ, Fung D, Kim TT, Masson G, Boisvenne J, Soltys CL, Oudit GY y Dick JRB (2015) “Resveratrol Treatment of mice with pressure-overload-induced heart failur improves diastolic function and cardiac energy metabolism” *Circ Heart Fail* (8):128-137
65. Takahashi S. y Nakashima Y. (2012) “Repeated and long-term treatment with physiological concentrations of resveratrol promotes NO production in vascular endothelial cells” *Br J Nutr* (107):774-780
66. Takemura G, Kanamori H, Okada H, Miyazaki N, Waranabe T, Tsujimoto A, Goto K, Marayama R, Fujiwara T y Fujiwara H (2018) “Anti-apoptosis in nonmyocytes and pro-autophagy in cardiomyocytes: two strategies against postinfarction heart failure through regulation of cell death/degeneration”. *Heart Fail Rev* (23): 759-772

67. Thai PN, Seidlmayer LK, Miller C, Ferrero M, Dorn II GW, Schaefer S, Bers DM y Dedkova EN (2019) "Mitochondrial Quality Control in Aging and Heart Failure: Influence of Ketone Bodies and Mitofusin-Stabilizing Peptides" *Front Physiol.* (10):382
68. Tham YK, Bernardo BC, Ooi JY, Weeks KL, McMullen JR. (2015) "Pathophysiology of cardiac hypertrophy and heart failure: signaling pathways and novel therapeutic targets" *Arch Toxicol.*;89(9):1401-1438.
69. Tousoulis D, Papageorgiou N, Androulakis E, Siasos G, Latsios G, Tentolouris K y Stefanadis C. (2013) "Diabetes mellitus-associated vascular impairment: novel circulating biomarkers and therapeutic approaches". *J Am Coll Cardiol.* (62):667-676.
70. Tsutsui H, Kinugawa S, and Matsushima S. (2011) "Oxidative stress and heart failure" *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* ;301(6):H2181-H2190
71. Vázquez-Trincado C, García-Carvajal I, Pennanen C, Parra V, Hill JA, Rothermel BA y Lavandero S (2016) "Mitochondrial Dynamics, Mitophagy and Cardiovascular Disease" *J Physiol* (594): 509-525
72. Wang Q y Zou MH (2018) "Measurement of Reactive Oxygen Species (ROS) and Mitochondrial ROS in AMPK Knockout Mice Blood Vessels" *Methods Mol Biol.* (1732): 507-517
73. Wu S, Zhou F, Zhang Z y Xing D (2011) "Mitochondrial oxidative stress causes mitochondrial fragmentation via differential modulation of mitochondrial fission-fusion proteins" *The FEBS journal* (278): 941-954
74. Xia Y, Lee K, Li N, Corbett D, Mendoza L, Frangogiannis NG (2009) "Characterization of the inflammatory and fibrotic response in a mouse model of cardiac pressure overload". *Histochem Cell Biol* (131):471–481.
75. Zhang X, Ji R, Liao X, Castellero E, Kennel J.P, Brunjes D.L, Franz M, Möbius-Winkler S, Drosatos K, George I, Chen E.I, Colombo P.C y Schulze P.C (2018) "MicroRNA-195 Regulates Metabolism in Failing Myocardium Via Alterations in Sirtuin 3 Expression and Mitochondrial Protein Acetylation" (137):2052-2067
76. Zhou B y Tian R (2018) "Mitochondrial dysfunction in pathophysiology of heart failure". *J Clin Invest.*(128):3716-3726.