



*MÁSTER UNIVERSITARIO: INNOVACIÓN E INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA ACTIVIDAD  
FÍSICA Y EL DEPORTE*

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Título: Biogénesis mitocondrial en diferentes  
tipos de ejercicio

---

*Title: Mitochondrial biogenesis in different  
types of exercise*

*Curso académico 2017/18*

Convocatoria de julio

**Autor:** D. Ramón Moré García

**Tutora:** Dra. Mar Almar Galiana

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

### ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

### ÍNDICE DE ABREVIATURAS

### GLOSARIO DE TÉRMINOS

<b>RESUMEN</b>	<b>1</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>2</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>3</b>
1.1. Mitocondria en músculo esquelético	3
1.1.1. Diversidad mitocondrial en músculo esquelético	3
1.1.2. Movimientos mitocondriales en el músculo	5
1.1.3. Dinamismo biológico y variaciones morfológicas	5
1.1.3.1. Variaciones genómicas	5
1.1.3.2. Variaciones morfológicas	6
1.2. Biogénesis mitocondrial y ejercicio	7
1.2.1. Antecedentes	7
1.2.2. Biogénesis mitocondrial	12
1.2.3. Papel del ejercicio en la biogénesis mitocondrial	12
1.3. Señales de biogénesis mitocondrial posejercicio	15
1.3.1. Señalizadores primarios y ejercicio	15
1.3.2. Segundos mediadores	16
1.3.3. Papel de enzimas mitocondriales	17
1.3.4. Reguladores transcripcionales y co-reguladores	18
1.3.5. Otros cuantificadores	20
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>21</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>22</b>
3.1. Descripción de la búsqueda bibliografía	22
3.1.1. Diagrama de flujo PRISMA	22
3.2. Evaluación de calidad de los estudios	24
3.2.1. Factor de impacto	24

<b>4. RESULTADOS</b>	<b>27</b>
4.1. Análisis por calidad metodológica, año de publicación, país de origen de y participantes de los estudios	27
4.2. Análisis de los resultados de los estudios	28
4.2.1. Efectos por edades	28
4.2.2. Efectos por niveles de condición física	30
4.2.3. Efectos por tipos de ejercicio	32
4.3. Descripción de los estudios	38
4.3.1. Descripción de estudios en ejercicios a intensidad inferior al 50% VO <sub>2</sub> máx	38
4.3.2. Descripción de estudios en ejercicios a intensidad i al 50%-75% VO <sub>2</sub> máx	39
4.3.3. Descripción de estudios en ejercicios a intensidad inferior al 75-100% VO <sub>2</sub> máx.	39
4.3.4. Descripción de estudios en ejercicios supramáximos aeróbicos en régimen <i>all out</i>	46
4.3.5. Descripción de estudios en ejercicios carácter gravitacional o tradicional	51
4.3.6. Descripción de estudios en ejercicios de fuerza de fuerza de carácter inercial	54
4.3.7. Descripción de estudios en ejercicios de carácter concurrente	55
4.3.8. Otros estudios	58
<b>5. DISCUSIÓN</b>	<b>63</b>
<b>6. CONCLUSIONES</b>	<b>67</b>
<b>7. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>68</b>
<b>8. ANEXOS</b>	<b>75</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

<b>Figura 1.</b> Fotografía electrónica de distintas subpoblaciones mitocondriales.....	pag.4
<b>Figura 2.</b> Ciclo mitocondrial en función de la adaptación bioenergética.....	pag. 7
<b>Figura 3.</b> Primeras fotografías electrónicas de mitocondrias y esquema explicativo.....	pag. 7
<b>Figura 4.</b> Cinética del citrato sintasa durante 4 sesiones de ejercicio.....	pag. 17
<b>Figura 5.</b> Importación de proteínas al Complejo IV durante 4 sesiones de ejercicio.....	pag. 18
<b>Figura 6.</b> Pérdida de actividad enzimática con el desentrenamiento.....	pag. 18
<b>Figura 7.</b> Cinética del ARNm Pgc-1 $\alpha$ , Pgc-1 $\alpha$ , y CS durante 4 sesiones de entrenamiento.....	pag. 19
<b>Figura 8.</b> Complejos de la cadena respiratoria, tomado de Larsen et al., 2012 <sup>44</sup> .....	pag. 20
<b>Figura 9.</b> Posicionamiento de las revistas utilizadas y factor de impacto. ....	pag. 26
<b>Figura 10.</b> Distribución geográfica y temporal de los estudios utilizados.....	pag. 27
<b>Figura 11.</b> Distribución porcentual de estudios por edad y nivel de condición física.....	pag. 28
<b>Figura 12.</b> Representación gráfica de efectos por edades en la expresión del ARNm Pgc-1 $\alpha$ .....	pag. 29
<b>Figura 13.</b> Representación gráfica de cambios en ARNm de Pgc-1 $\alpha$ por edades.....	pag. 32
<b>Figura 14.</b> Resultados comparativos en los distintos protocolos.....	pag. 35
<b>Figura 15.</b> Representación gráfica comparativa en cada uno de los tipos de ejercicio.....	pag. 37
<b>Figura 16.</b> Cambios en contenido de PGC-1 $\alpha$ y p-53 en Granata et al. 2015 <sup>26</sup> .....	pag. 40
<b>Figura 17.</b> Cambios en de PGC-1 $\alpha$ y p-53 en Medham et al. 2016 <sup>49</sup> .....	pag. 41
<b>Figura 18.</b> Cambios en ARNm de PGC-1 $\alpha$ y p-53 en Medham et al. 2016 <sup>49</sup> .....	pag 41
<b>Figura 19.</b> PGC-1 $\alpha$ y factor neurotrófico cerebral a distintas intensidades Walsh et al. 2014 <sup>78</sup> .	pag. 42
<b>Figura 20.</b> Resultados sobre PGC-1 $\alpha$ , AMPK y SIRT1 en Boyd et al. 2013 <sup>6</sup> .....	pag. 43
<b>Figura 21.</b> Resultados sobre ARNm PGC-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ y p53 en Barlett et al. 2012 <sup>3</sup> .....	pag. 44
<b>Figura 22.</b> Resultados sobre ARNm PGC-1 $\alpha$ , SIRT 1 y p53 en Edgett et al. 2013 <sup>17</sup> .....	pag. 45
<b>Figura 23.</b> Resultados sobre sobre PGC-1 $\alpha$ y p53 en Granata et al. 2016 <sup>25</sup> .....	pag. 46
<b>Figura 24.</b> Resultados en fracciones nucleares y citosólicas de p53 en Granata et al. 2016 <sup>27</sup> .....	pag 48
<b>Figura 25.</b> ARNm y fracciones nucleares y citosólicas de PGC-1 $\alpha$ en Granata et al. 2016 <sup>27</sup> .....	pag 48
<b>Figura 26.</b> Resultados sobre el ARNm PGC-1 $\alpha$ en Bonafiglia et al. 2016 <sup>5</sup> .....	pag 49
<b>Figura 27.</b> Resultados sobre PGC-1 $\alpha$ en Vincent et al. 2015 <sup>77</sup> .....	pag 52
<b>Figura 28.</b> Resultados por sexos sobre PGC-1 $\alpha$ en Scalzo et al. 2014 <sup>68</sup> .....	pag 51
<b>Figura 29.</b> Resultados sobre ARNm PGC-1 $\alpha$ en los protocolos en Silvennoinen et al. 2015 <sup>70</sup> .....	pag 52
<b>Figura 30.</b> Resultados ARNm PGC-1 $\alpha$ y exones 1 <sup>a</sup> y 1b en los protocolos en Pugh et al. 2015 <sup>66</sup> ...	pag 57

**Figura 31.** Resultados ARNm PGC-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$  citosol y PGC-1 $\alpha$  núcleo Paulsen *et al.* 2014<sup>58</sup>....pag. 59

**Figura 32.** Resultados ARNm PGC-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$  citosol y PGC-1 $\alpha$  núcleo Heesch *et al.* 2016<sup>28</sup>.....pag. 60

**Figura 33.** Resultados distintos marcadores en ambiente hipóxico y neutro Slivka *et al.* 2014<sup>74</sup>.pag. 61

**Tabla 1.** Modelos explicativos y esquemas gráficos del mecanismo de biogénesis mitocondrial...pag 9

**Tabla 2.** Señales representativas de los distintos procesos mitocondriales .....pag 13

**Tabla 3.** Palabras claves utilizadas en la búsqueda bibliográfica.....pag 22

**Tabla 4.** Filtros usados en la búsqueda y primera selección de documentos.....pag 23

**Tabla 5.** Criterios de inclusión de los documentos en la revisión bibliográfica.....pag 23

**Tabla 6.** Factor de impacto de las diferentes revistas utilizadas en la revisión sistemática.....pag 25

**Tabla 7.** Distribución de los valores obtenidos en los estudios por niveles de condición física.....pag 30

**Tabla 8.** Distribución de los valores obtenidos en los estudios por tipo de ejercicio.....pag 33

**Tabla 9.** Protocolo de entrenamiento en resistencia en Silvennoinen *et al.* 2015<sup>70</sup> .....pag 52

**Tabla 10.** Protocolos de entrenamiento de fuerza en Gonzalez *et al.* 2016<sup>23</sup> .....pag 53

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

**ADP:** adenosín difosfato

**ADNmt:** ácido desoxirribonucleico mitocondrial

**AMPc:** adenosín monofosfato cíclico

**AMPK:** proteína quinasa dependiente del adenosín monofosfato

**ARNm:** ácido ribonucleico mensajero

**ATP:** adenosín trifosfato

**CaMK:** proteína quinasa dependiente del calcio

**COX:** enzima citocromo oxidasa

**CS:** enzima citrato sintasa

**HIT:** entrenamiento interválico a velocidades aeróbicas altas

**LT:** entrenamiento a baja intensidad

**NuGEMPs:** genes mitocondriales procedentes del núcleo

**N.D:** diferencias no significativas

**PGC-1 $\alpha$ :** proteína 1 $\alpha$  coactivador del receptor activado por el proliferador de peroxisomas

**p-38 MAPK:** proteína quinasa activada por mitógeno p-38

**p-53:** proteína p-53, factor de transcripción del gen supresor tumoral p-53

**Quinasas:** tipo de enzima que modifica otras moléculas (sustratos), mediante fosforilación

**r:** tiempo de recuperación tras ejercicio

**RM:** repeticiones máximas en un entrenamiento de fuerza

**SHD:** enzima succinato deshidrogenasa

**SIRT-1:** enzima sirtuína-1 deacetilasa dependiente de NAD

**SIT:** Entrenamiento interválico a velocidad sprint

**ROS:** especies reactivas de oxígeno

**TFAM:** Factor A de transcripción mitocondrial.

**Vmt:** volumen mitocondrial

**VO<sub>2</sub>máx:** consumo máximo de oxígeno (expresado en ml/kg/min)

**W:** vatios

## GLOSARIO DE TÉRMINOS

**Biogénesis mitocondrial:** adaptaciones morfológicas, funcionales y proliferativas que tienen lugar en la mitocondria por interacción de genotipo y fenotipo.

**Ciclo mitocondrial:** eventos que tienen lugar en la mitocondria desde su síntesis, hasta su autofagia.

**Mitofagia:** forma especializada de autofagia por la cual se degradan y reciclan selectivamente las mitocondrias, transportándolas al compartimento hidrolítico de la célula.

**Diferenciación mitocondrial:** proceso puntual en el que se promueven cambios estructurales, moleculares y funcionales en las mitocondrias, de tal manera que las mitocondrias ineficientes en la conversión de la energía se convierten en orgánulos plenamente funcionales

**Entrenamiento concurrente:** tipo de entrenamiento donde se combinan ejercicios de fuerza con ejercicios de resistencia.

**Fisión:** evento, dentro del ciclo mitocondrial, en el que una mitocondria se divide, bien para formar una nueva mitocondria que se incorpora al ciclo, o para su degradación o mitofagia.

**Fusión:** evento, dentro del ciclo mitocondrial, en el que dos mitocondrias se unen, acoplando sus membranas y formando una nueva unidad.

**Intensidad relativa de entrenamiento:** porcentaje de carga, generalmente aplicado sobre el  $VO_{2m\acute{a}x.}$ , al que se realiza un determinado ejercicio.

**Miofibrilla:** estructura contráctil que atraviesa las células del tejido muscular y les da la propiedad de contracción y de elasticidad, la cual, permite realizar los movimientos característicos del músculo.

**Proliferación mitocondrial:** aumento relativo del número de mitocondrias por célula

**Sarcómera:** región de una miofibrilla situada entre dos discos Z consecutivos, y que constituye las estructuras proteicas mínima que permite la actividad muscular.

**Sarcoplasma:** citoplasma propio de la célula muscular

**Volumen de entrenamiento:** parámetro de carga de entrenamiento referido a términos cuantitativos, y generalmente expresado en tiempo o duración de este.

## RESUMEN

**Introducción:** Estimular la biogénesis mitocondrial ha sido uno de los principales objetivos a medio y largo plazo en el campo del entrenamiento deportivo, puesto que la superficie, el volumen y la función mitocondrial inciden, proporcionalmente, en las prestaciones aeróbicas de los sujetos. En el ámbito de la salud, este concepto comienza a ser muy valorado como Objetivo. Por ello, en términos de eficacia/eficiencia deportiva, resulta imprescindible conocer que tipos o formas de ejercicio, son capaces de estimular, en mayor medida, este proceso.

**Objetivos:** Conocer los efectos de distintos protocolos de ejercicios sobre distintos activadores de la biogénesis mitocondrial, en particular sobre la proteína PGC-1 $\alpha$  y la p-53.

**Métodos:** se ha realizado una revisión bibliográfica consultando diferentes fuentes información. Para la selección de los documentos se establecieron *criterios de exclusión e inclusión* y se evaluó la calidad metodológica de los estudios seleccionados mediante la escala *Jadad* y el factor de impacto de las revistas.

**Resultados:** El ejercicio, en cualquiera de sus modalidades, aumenta la cantidad de ARNm de PGC-1 $\alpha$ , mostrando un pico entre las 2 y 4 horas. El aumento de PGC-1  $\alpha$  y p-53 son menos evidentes. A pesar de la dificultad y la escasez de los estudios, parece que los ejercicios interválicos supramáximos y los ejercicios concurrentes podrían ser los métodos más eficaces para el aumento en músculo de los marcadores de biogénesis mitocondrial.

**Discusión:** Los resultados obtenidos en la revisión bibliográfica coinciden al afirmar que el aumento de factores activadores y coactivadores de la biogénesis mitocondrial dependen del tipo de ejercicio, las características de los sujetos y el momento (tiempo transcurrido tras la finalización del ejercicio) en el que han sido obtenidas las biopsias. Igualmente, las cuantificaciones de ARNm PGC-1 $\alpha$  posejercicio parecen un buen indicador de la biogénesis, más aún si tenemos en cuentas sus distintas isoformas.

**Conclusiones:** El ejercicio físico es una herramienta fundamental para inducir biogénesis mitocondrial en el músculo esquelético. Los entrenamientos a intensidades próximas al VO<sub>2</sub>máx., los interválicos supramáximos, y las formas de entrenamiento concurrente, podrían ser las formas más eficaces de entrenamiento, aunque podría haber diferencias dependientes de factores como la edad y nivel de condición física. Se hace imprescindible desarrollar nuevos estudios en este campo, ya que implicarían enormes beneficios sobre la salud y la calidad de vida.

**Palabras clave:** *biogénesis mitocondrial, intensidad, volumen entrenamiento, entrenamiento interválico, entrenamiento concurrente.*



## ABSTRACT

**Introduction:** Stimulating mitochondrial biogenesis has been one of the main medium and long-term objectives in the field of sports training, since surface, volume and mitochondrial function have a proportional impact on the aerobic performance of the subjects. In the field of health, this concept begins to be highly valued as an objective.

In terms of effectiveness/efficiency, it is essential to know what types or forms of exercise can stimulate this process.

**Objectives:** To know the effects of different exercise protocols on different activators of mitochondrial biogenesis, particularly on the protein PGC-1 $\alpha$  and p-53.

**Method:** A bibliographic review has been made consulting different information sources. For the selection of documents, exclusion and inclusion criteria were established and the methodological quality of the selected studies was assessed using the *Jadad* scale and the impact factor of the journals.

**Results:** The exercise, in any of its modalities, increases the amount of mRNA PGC-1 $\alpha$ , showing a peak between 2 and 4 hours. The increase in the simple forms PGC-1 $\alpha$  and p-53 are less evident. Despite the difficulty and scarcity of studies, it seems that supramaximal interval exercises and concurrent exercises could be the most effective methods for muscle enhancement of mitochondrial biogenesis markers

**Discussion:** The results obtained in the review coincide with previous ones when affirming that the increase of activating and coactivating factors of mitochondrial biogenesis depends on the type of exercise, characteristics of the subject and moment in which the biopsies are obtained. Likewise, post-exercise PGC-1 $\alpha$  mRNA quantifications seem a good indicator of biogenesis, even more so if we consider their different isoforms

**Conclusions:** Physical exercise is a fundamental tool for inducing mitochondrial biogenesis in skeletal muscle. Training at intensities close to VO<sub>2</sub>máx. , supra-maximal intervallic, and forms of concurrent training, could be the most effective forms of training, although there could be differences depending on factors such as age and fitness level. It is essential to develop new studies in this field, since they would imply enormous benefits on health and quality of life.

**Keywords:** *mitochondrial biogenesis, intensity, training volume, interval training, concurrent training.*

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Mitocondria en músculo esquelético

#### 1.1.1. Diversidad mitocondrial en músculo esquelético

La mitocondria está considerada como un orgánulo celular, de estructura y función complejas, crítica para el suministro de energía y la supervivencia celular<sup>34</sup>. Poseen una doble membrana con morfología y funciones específicas que contienen en su interior su propio genoma y su sistema de transcripción y traducción<sup>17,29,40,43,44</sup>. El contenido mitocondrial de cualquier tejido es uno de los rasgos fenotípicos más variables de cualquier tipo celular<sup>29</sup>.

La mitocondria juega un papel fundamental en la homeostasis de la célula eucariota ya que alberga la maquinaria molecular requerida para la provisión de energía<sup>29,34,39</sup>. El intercambio de energía se lleva a cabo mediante la oxidación de sustratos en un proceso acoplado a la fosforilación oxidativa en el que el ADP celular se fosforila dando lugar a ATP, por el que se obtiene aproximadamente el 90% de la energía necesaria para la misma<sup>30,56</sup>.

La fosforilación oxidativa mitocondrial engloba los complejos respiratorios de la cadena de transporte de electrones (I-IV) más el complejo V, la H<sup>+</sup>-ATP-sintasa. Los complejos de la cadena respiratoria están localizados en la membrana interna de la mitocondria y transportan los equivalentes reducidos que provienen de la oxidación de sustratos metabólicos, hasta la molécula de oxígeno (O<sub>2</sub>), el aceptor último de los electrones. De esta forma, los electrones provenientes de la oxidación de los carbohidratos y las grasas son transferidos al complejo I (NADH deshidrogenasa), vía la coenzima NADH (forma reducida), o al complejo II (succinato deshidrogenasa) desde el succinato vía FADH<sub>2</sub> (forma reducida), y son finalmente aceptados por el O<sub>2</sub> generándose una molécula de H<sub>2</sub>O.

La mitocondria está también involucrada en la regeneración de NAD<sup>+</sup> y en la homeostasis intracelular de iones como el calcio y el fosfato. Así como, en otros procesos adicionales, tales como la síntesis de esteroides y lípidos, la descarboxilación oxidativa del piruvato, el ciclo de los ácidos tricarbóxicos y la oxidación de los ácidos grasos<sup>17</sup>.

Además, en los últimos años, la mitocondria ha sido el objeto central de numerosos estudios, debido, fundamentalmente, a su papel como sensor y ejecutor de procesos no relacionados con la provisión de energía a la célula. Por ejemplo, los factores mitocondriales que inducen a la proteostasis y la autofagia, podrían mantener el equilibrio entre los factores estresantes y la regeneración celular, aumentando, en cierta medida, la vida de ésta<sup>17,30,67,74</sup>. Este tipo de factores podrían expresarse con más facilidad, y estudiarse, a través del ejercicio<sup>79</sup>.

El músculo es un tejido que, en "situaciones basales", es decir, cuando hablamos de sujetos no entrenados o de un nivel bajo de entrenamiento, no presenta un volumen mitocondrial (VMt) alto, en comparación con los de otros tejidos<sup>55</sup>. Algunos estudios<sup>14</sup>, han estimado dichos volúmenes entre el 4-7%. Así, por ejemplo, si lo comparamos con el músculo cardíaco, que posee un 30-35% de VMt<sup>2</sup>, las diferencias son evidentes y notorias.

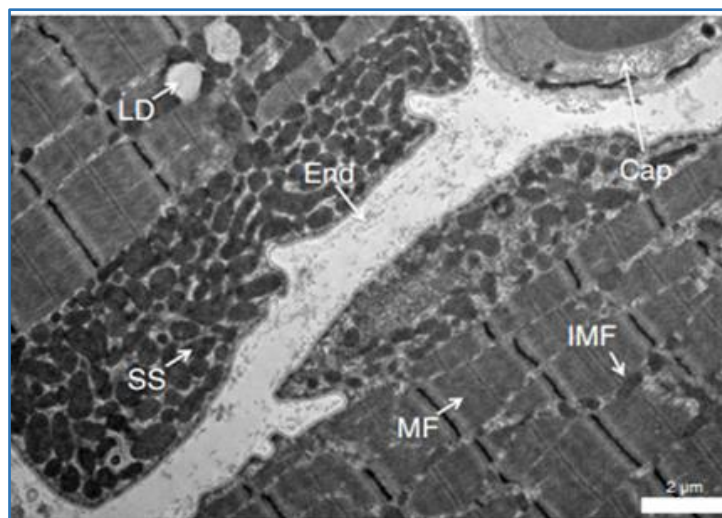
No obstante, existen evidencias que este contenido depende, fundamentalmente, del tipo de fibra muscular de la que estemos hablando. En las fibras tipo IIX (fibras rápidas), el VMt no llega a representar un 3% del volumen total del sarcoplasma<sup>2</sup>. Asimismo, otros procesos, como la pérdida del número y tamaño de fibras musculares asociado al proceso de envejecimiento *per se*, el desuso, la pérdida funcional, etc., puede provocar también la pérdida de VMt<sup>31</sup>.

Otros factores que pueden causar descensos en el VMt son las situaciones patológicas. La diabetes tipo 2, la obesidad y los trastornos neurodegenerativos<sup>29</sup>, o la enfermedad pulmonar

obstruktiva crónica pueden, además de las características que conocemos de la enfermedad, cambiar diversas características mitocondriales en los pacientes<sup>67</sup>.

Dentro del músculo estriado esquelético, existen dos subpoblaciones mitocondriales bien diferenciadas, con características bioquímicas, morfológicas, y una posible evolución durante los procesos de envejecimiento y también durante el ejercicio y/o el entrenamiento, distintas<sup>14,29,31,67</sup>.

Por un lado, y las más abundantes, tenemos las *mitocondrias intermiofibrilares*. Están presentes en la sarcómera, cercanas a los puentes cruzados de actina/miosina, dependientes del ATP, y constituyen aproximadamente el 80% del contenido mitocondrial total<sup>5</sup>. Su función principal es aportar el ATP necesario para la contracción muscular. En segundo lugar, nos encontramos con las *mitocondrias subsarcolémicas* (alojadas en el espacio justo debajo del sarcolema) (ver *Figura 1*), que tienen la misión de cubrir las demandas energéticas de ATP necesarias para mantener el transporte activo de los iones, y de otros sustratos, lo que facilita el correcto potencial de membrana y la homeostasis del citoplasma<sup>14</sup>.



**Figura 1.** Muestra de población mitocondrial subsarcolémica (SS) e intermiofibrilar (IMF). (Tomado de Lundby y Jacobs, 2016<sup>47</sup>)

Al ser menos numerosas, las poblaciones subsarcolémicas son más sensibles para aumentar su porcentaje frente a estímulos como el ejercicio, pero en términos absolutos no contribuyen demasiado al aumento del VMt. De esta manera, son las mitocondrias intermiofibrilares las que, más aportan al VMt, lo que en términos de cuantificar la biogénesis mitocondrial es un hecho relevante<sup>14</sup>.

Desde un enfoque experimental (y dentro del entrenamiento deportivo), la determinación del contenido mitocondrial en un tejido es un punto clave. El contenido o el VMt es un importante indicador cuantitativo de la capacidad oxidativa muscular, y es a menudo utilizado para normalizar las medidas globales de la capacidad bioenergética del músculo (o de un determinado tejido o tipo de célula)<sup>35,47,52</sup>.

Aunque está bien establecido que la población mitocondrial existe en un contexto tridimensional, las imágenes bidimensionales, usando microscopía electrónica de transmisión (TEM) todavía se consideran la metodología más adecuada para evaluar el área fraccional mitocondrial (o el contenido mitocondrial)<sup>4,29,47</sup>. Dado que la técnica TEM consume mucho tiempo, y puede no estar disponible para muchos laboratorios, se utilizan otras medidas bioquímicas como: la determinación de proteínas mitocondriales, o la cuantificación de los contenidos de lípidos, y/o las actividades enzimáticas, así como la concentración de ADNmt<sup>4,18,27,44</sup>.

Otras técnicas de evaluación directa de las mitocondrias pueden ser: la utilización de imágenes fluorescentes mediante el microscopio electrónico. En células *in vitro*, las sondas *MitoTracker*<sup>29</sup>, resulta de mucha utilidad, ya que utilizan marcadores moleculares fluorescentes y señalizados, sobre ciertos genes modificados y transferidos a la célula, como el Mito-DsRed2, que puede ser muy útil para comprobar el contenido, la morfología y los movimientos mitocondriales<sup>29</sup>. Sin embargo en células *in vivo*, la técnica más útil sigue siendo la biopsia<sup>34</sup>.

### 1.1.2. Movimientos mitocondriales en el músculo

Las mitocondrias, como hemos visto, además de ser orgánulos muy sensibles para replicarse y aumentar su volumen, también son capaces de realizar movimientos dentro del citoplasma, en función de estímulos variados<sup>3</sup>.

En este sentido, las mitocondrias pueden compensar los cambios en las demandas energéticas ajustando su tamaño y su distribución dentro de la musculatura<sup>29</sup>. Es decir, interaccionan con el citoesqueleto para controlar su posición, su movimiento y el anclaje (o posición) dentro de las células<sup>34</sup>.

La distribución de las mitocondrias a sitios específicos de la célula se ha relacionado constantemente con los microtúbulos y la actina. En las neuronas y en los miocitos cardíacos, los microtúbulos son los lugares principales por donde discurren los movimientos mitocondriales. No obstante, en otros estudios se ha constatado que el posicionamiento de las mitocondrias parece depender también de otros factores, favoreciendo su cercanía a los puentes cruzados, y otras zonas eficaces, en el transporte de ATP<sup>34</sup>.

Las proteínas "motoras", las *kinesinas*, son las encargadas de facilitar el movimiento de las mitocondrias a través del músculo. Para ello, emplean los microtúbulos para transportarse a lo largo de la fibra muscular. El crecimiento de los microtúbulos permite la continua expansión del citoesqueleto, utilizando las proteínas transportadoras como vehículo. En el músculo, el calcio es, además, un regulador clave de la actividad contráctil, siendo también un importante ion de señalización<sup>34</sup>.

En la actualidad se sabe con certeza, que las mitocondrias son orgánulos muy dinámicos dentro de ciertos tipos de células, aunque aún quedan ámbitos por aclarar. Del trabajo de Iqbal y Hood (2016), realizado utilizando imágenes de mioblastos *in vitro*, se puede desprender que las mitocondrias son altamente dinámicas en el músculo. Asimismo, se puede comprobar como la mitocondria puede detenerse, cambiar de dirección y acelerar su velocidad. Y aunque no se menciona, como tal, en el artículo, se desprende de su lectura, que la población mitocondrial intemiofibrilar ha de ser más sensible a estos eventos que la población subsarcolémica<sup>67</sup>.

### 1.1.3. Dinamismo biológico y variaciones morfológicas

La mitocondria posee dos membranas que la dividen en cuatro compartimentos: *membrana externa*, *espacio intermembrana*, *membrana interna* y *matriz mitocondrial*.

La membrana interna se encuentra plegada formando crestas, las cuales albergan los macrocomplejos de la cadena de transporte de electrones. La mitocondria se encuentra formando redes tubulares, que de manera continua cambian su forma, tamaño, distribución y número dentro de la célula durante el desarrollo, el ciclo celular o en respuesta a diferentes estímulos<sup>34</sup>.

#### 1.1.3.1. Variaciones genómicas

Existen ciertas evidencias para afirmar que las mitocondrias han evolucionado a partir de una proteobacteria que fue asimilada por una célula eucariota hace más de mil millones de años<sup>14</sup>. Con el

tiempo, casi todo el genoma bacteriano original se ha translocado, de modo que la mayoría de las proteínas mitocondriales se transcriben en el núcleo celular<sup>29,34,41</sup>, se traducen a través de los ribosomas en el citoplasma y se combinan activamente a través de múltiples compartimentos, para llegar a su destino mitocondrial. De esta manera, la evolución ha conllevado la pérdida gradual de la autonomía del genoma mitocondrial (de las 1500 proteínas que conforman la mitocondria, sólo se transcriben 13 subunidades localizadas en la cadena transportadora de electrones y convierte la importación de proteínas estructurales y la duplicación mitocondrial, a través de la fisión, en hechos extremadamente delicados y a la vez complejos<sup>67,74</sup>.

La capacidad del genoma mitocondrial para comunicarse y funcionar de forma sinérgica con la expresión nuclear, también parece estar determinada por alteraciones de secuencia específicas que categorizan ADNmt en haplogrupos. Ampliamente utilizado para rastrear linajes filogenéticos maternos, los haplotipos de ADNmt también parecen tener un impacto considerable sobre la función mitocondrial. Cada vez parecen más las evidencias, de que parte de la interacción entre los genomas nuclear y mitocondrial, se produce a un nivel difícilmente observable, a través de nuestra comprensión actual de la biología. Esta interacción entre ambos genomas podría jugar un papel clave en la salud y la enfermedad, y probablemente en el rendimiento deportivo<sup>41</sup>.

Relacionado con el ejercicio, sabemos que el ADNmt es muchos más sensible al daño que el ADN nuclear. De hecho, se estima que esa "sensibilidad" podría multiplicarse por un factor de diez<sup>4</sup>. También se sabe que el halogrupo del ADNmt varía entre diferentes linajes de población<sup>14</sup>. De todo ello, se podría concluir que la variabilidad individual al entrenamiento aeróbico, en base a la diferenciación mitocondrial, o bien en base a la transcripción genética entre mitocondria y núcleo, podría ser, al menos en parte, el responsable de la variedad de la respuesta individual a idénticas dosis de entrenamiento entre diferentes sujetos<sup>4</sup> (que podríamos denominar: "respondedores" y "no respondedores"), lo que haría muy relevante el conocimiento de las características mitocondriales de una forma individualizada, a fin de intentar buscar estímulos de entrenamiento adecuados para los distintos individuos.

### 1.1.3.2. Variaciones morfológicas

En el músculo esquelético<sup>29,35,49</sup>, la morfología mitocondrial es compleja y distinta, a nivel regional, en varios compartimentos de la fibra muscular. Todo esto ha sido verificado y amplificado más recientemente, por Glancy *et al.*, 2015, con implicaciones para la efectiva distribución subcelular del ATP en el interior del músculo esquelético<sup>29</sup>.

Es decir, después de un período de actividad contráctil crónica (caso del entrenamiento), la relación de fisión a proteína de fusión disminuye, lo que conduce a un retículo mitocondrial más intacto, una conformación que favorece la menor producción de radicales libres de oxígeno (ROS) y un metabolismo lipídico más eficiente. En contraste, en el músculo envejecido, o en músculos sujetos a desuso crónico, la relación de estas proteínas se invierte, lo que lleva a más organelas fragmentadas, producción elevada de ROS y aumentos de la tasa de mitofagia<sup>40</sup>.

Una observación muy relevante es el hallazgo de que las mitocondrias de una misma célula pueden ser heterogéneas (*Figura 2*). Esta afirmación viene reflejada por la diferencia en el potencial de membrana mitocondrial entre las diferentes unidades. Además, en este mismo estudio del año 2014, donde el grupo de Kotiadis correlaciona la nutrición y las mitocondrias, esta heterogeneidad aparece modulada por el exceso de nutrientes, a partir, sobre todo, de algunas sustancias metabólicas<sup>41</sup>.

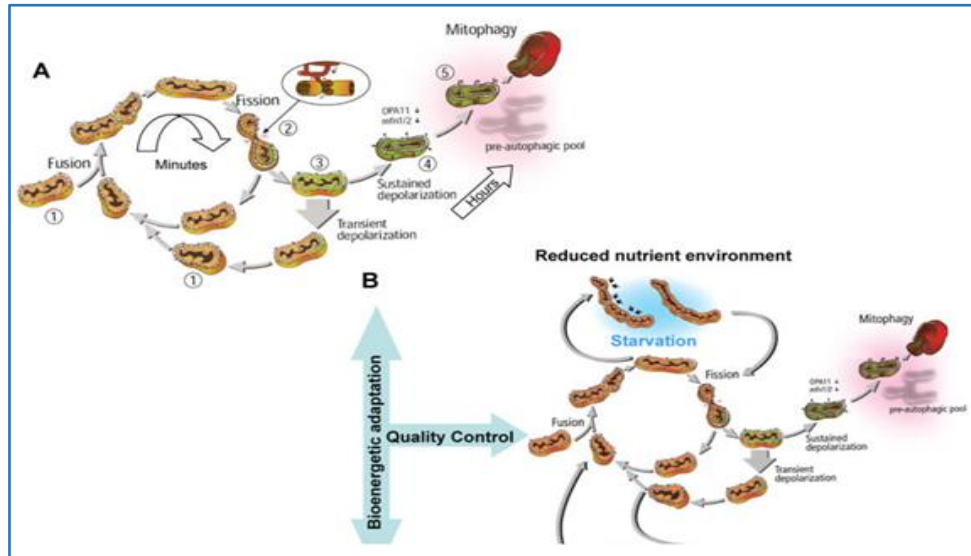


Figura 2. Ciclo mitocondrial en función de adaptación bioenergética (Fuente: Liesa y Shirihai, 2013<sup>45</sup>)

## 1.2. Biogénesis mitocondrial y ejercicio

### 1.2.1. Antecedentes

No fue hasta 1967, cuando Holloszy<sup>30</sup> fue el pionero, en iniciar el estudio de determinados aspectos bioquímicos asociados con las adaptaciones mitocondriales al entrenamiento aeróbico en las ratas.

Una década más tarde, Stand trabajando junto a Holloszy ampliaron esta línea de investigación, estudiando con detalle la adaptación bioquímica a la bioenergética asociada al ejercicio<sup>24</sup>.

Los estudios que en 1974 le valieron el premio Nobel de Fisiología y Medicina al grupo de investigación del *Rockefeller Institute de Nueva York* (los doctores A. Claude, C. De Duve y G. Palade) ampliando el conocimiento científico de las estructuras celulares (orgánulos citoplasmáticos) a través del microscopio electrónico, habían supuesto, además, un importante avance en la comprensión de la morfología y la función mitocondrial<sup>18,24</sup> (Figura 3).

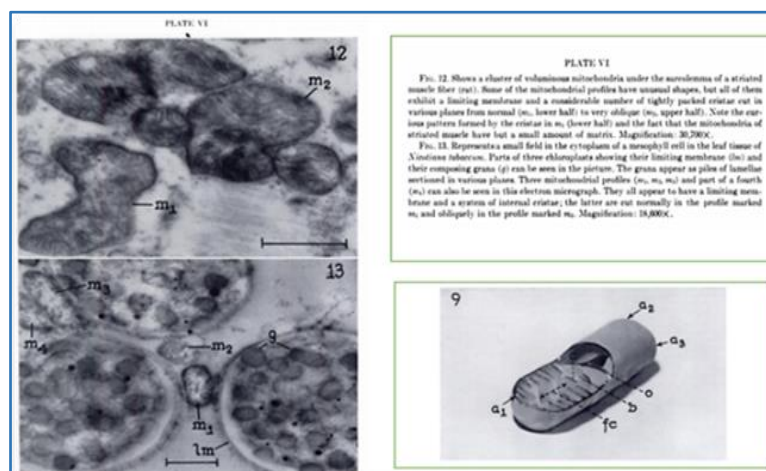


Figura 3. Fotografías de diversas poblaciones mitocondriales (Tomado de Palade, 1953<sup>57</sup>)



Referido a la biogénesis mitocondrial y ejercicio, los trabajos de Hoppeler 1985 son utilizados como clara referencia. Demostró como el ejercicio de intensidad cercana al umbral anaeróbico era capaz de aumentar el contenido mitocondrial del músculo esquelético, concretamente, un 43% en las mujeres y un 37% en los hombres (con entrenamientos de 6 semanas de duración, 5 sesiones semanales, de 30 minutos). Distinguió que existía un VMt en la zona subsarcolémica (un 20% del total) y que el número de las mitocondrias aumentaba hasta en un 86%. Por su parte, el VMt intermiofibrilar, (que como hemos indicado se corresponde con el 80% del total), aumentaba hasta un 33%<sup>57</sup>.

Otro trabajo de referencia es el de Puntchar *et al.* (1995) citado por Lundby<sup>47</sup> y Jacobs<sup>35</sup>, estudio donde se comparaban individuos entrenados con personas sedentarias. En el mismo se encontraron diferencias en el VO<sub>2</sub>máx. del 100% (70,9±1,6 vs 35,5±2,4 ml/Kg/min) que implicaban casi el doble del VMt (8,04 vs 4,45±0,2). Este hecho, confirmaba y profundizaba el hecho de que la masa mitocondrial subsarcolémica, era capaz de multiplicar cuatro veces su volumen, en contraste con las mitocondrias intermiofibrilares, que tan sólo se duplicaban. En este mismo trabajo, y respecto a las cuantificaciones nucleares de ADN mitocondrial (NuGEMPs), este parecía no diferenciarse entre sujetos entrenados y no entrenados; datos que podrían guardar cierta relación con el estudio de Lundby<sup>47</sup>, al respecto de la baja correlación entre cantidades de ADN mitocondrial y Vmt.

Posteriormente el equipo de Spiegelman, identificó el coactivador transcripcional PGC-1 $\alpha$  como el primer regulador importante de la biogénesis mitocondrial del músculo esquelético. Los siguientes años, demostraron su relación con la ratio de AMPK. Además, postularon que la PGC-1 $\alpha$  es un regulador co-transcripcional que activa un amplio grupo de factores de transcripción, incluido el factor nuclear respiratorio 1 (NRF1) y el factor nuclear respiratorio 2 (NRF2), que activan, a su vez, el factor de transcripción mitocondrial A (TFAm) que conduce a inicio de la replicación y transcripción del ADNmt, y finalmente la biogénesis de éstas<sup>75</sup>.

Sobre la inducción de este mecanismo transcripcional a través del ejercicio, el estudio presentado por Pilegard *et al.*, 2003<sup>62</sup> es, sin duda, la primera referencia, experimentando con un entrenamiento de fuerza sobre pierna entrenada y control, y cuantificando aumentos entre 7-10 veces su valor basal. Adaptaciones moleculares profundizadas por Koves *et al.* en 2005<sup>4</sup>, quienes observaron, en este mecanismo, no sólo un regulador transcripcional, sino también un mediador hacia la eficiencia metabólica y el ahorro energético. Estudios más actuales, confirman la importancia de la publicación de Pilegard *et al.*<sup>62</sup>, ya que los estímulos de fuerza pueden aumentar las respuestas a los entrenamientos de resistencia aeróbica mediante este mecanismo<sup>79</sup>.

En la actualidad, parecen evidentes los hallazgos que sitúan a esta molécula como un marcador genérico, mediadora de la plasticidad muscular y de los efectos positivos de la nutrición y el ejercicio<sup>9,47</sup>.

La sobreexpresión de PGC-1 $\alpha$  aumenta la transcripción de un amplio número de genes de fosforilación oxidativa, e intensifica sustancialmente el contenido mitocondrial muscular (Calvo *et al.*, 2008<sup>29</sup>). Por el contrario, la depleción o el silenciamiento, *in vitro*, de PGC-1 $\alpha$  o PGC-1 $\beta$  reduce el contenido y la función mitocondrial del músculo esquelético, así como la expresión de los genes mitocondriales codificadores de proteína, NuGEMP<sup>29</sup>.

Investigaciones usando los modelos de *knock-out* musculares específicos (KO) también han revelado que la ablación de PGC-1 $\alpha$  conduce a reducciones en el contenido mitocondrial y una transformación del tipo miofibrilar de isoformas lentas, de miosina de tipo I, hacia las de tipo IIa; o de las fibras rápidas IIx hacia las IIb<sup>29</sup>.

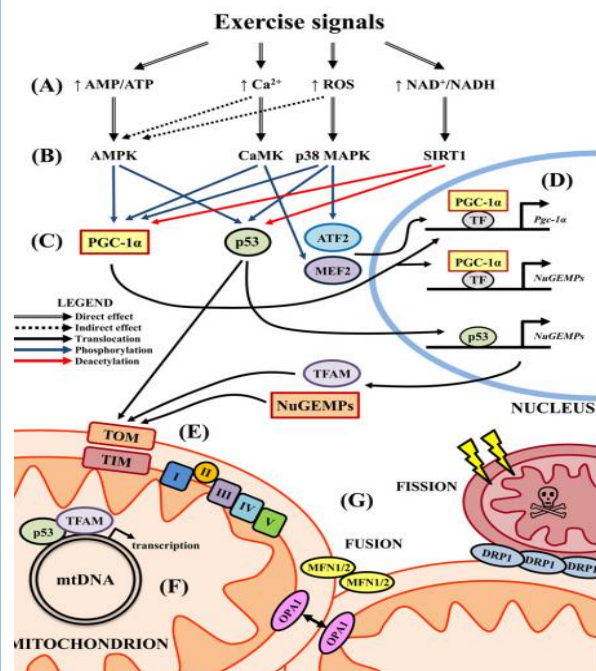
Múltiples modelos posteriores<sup>8,18,29,44,46,47,71</sup>, y hasta la actualidad, remarcan el papel central de PGC-1 $\alpha$  como un coactivador transcripcional de la biogénesis mitocondrial asociada a la práctica de

ejercicio (ver la “tabla resumen” de algunos de los mecanismos transcripcionales que se han postulado por diferentes grupos de investigación).

**Tabla 1.** Esquemas gráficos del proceso de biogénesis mitocondrial por autores (*elaboración propia*)

**Hood et al., 2016 (29)**

La actividad contráctil muscular provoca el siguiente orden de eventos:  
 1º Metabolitos y moléculas: Ca<sup>+</sup>, AMP, NAD<sup>+</sup>, ROS.  
 2º Aumento quinasas: AMPK, CaMK, p-38MAPK, SIRT-1.  
 3º Activación de factores transcripción por fosforilación/deacetilización: PGC-1α, p-53 y ATF2, MEF2 (estos dos inducen la transcripción de PGC-1α).  
 4º PGC-1α y p-53 entran en el núcleo e inducen la expresión de factores de transcripción mitocondriales del núcleo (NuGEMPs) y TFAM.  
 5º Acción acoplada de TFAM y p-53 interactúa con el ADNmt para provocar su transcripción.  
 6º Aumento de expresión de NuGEMPs y ADNmt permite la expansión del retículo y el aumento del Vmt.  
 7º Formación de un nuevo ADNmt, y los eventos de fusión/fisión finalizan el proceso.

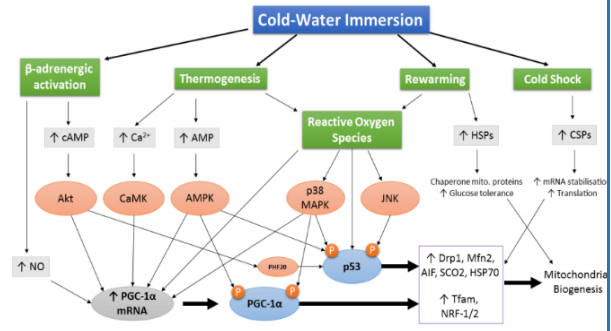




**Broatch et al., 2018 (8)**

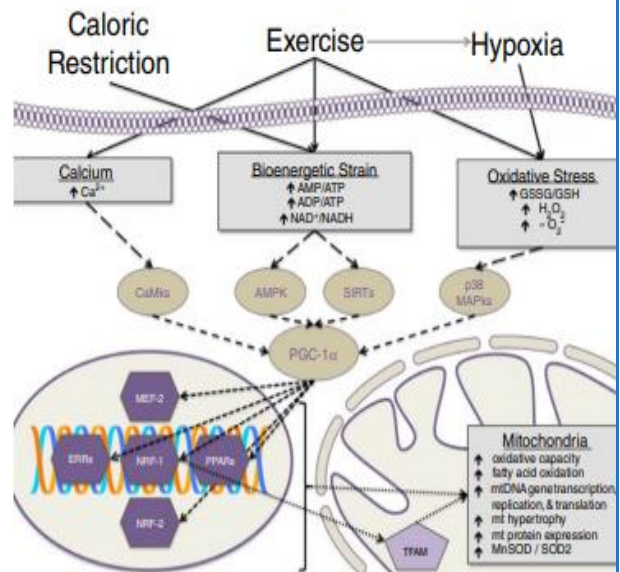
El súbito enfriamiento que provoca la inserción en agua fría post-ejercicio estimula aún más la biogénesis mitocondrial a través de varios procesos que provocan la expresión de PGC-1 $\alpha$  y p-53:

- Estimulación  $\beta$ -adrenérgica que aumenta la producción de AMPc
- Termogénesis: que aumenta el Ca<sup>++</sup> y el AMP
- Producción de ROS: Incremento de la quinasa c-Jun N-terminal (JNKs) y p-38MAPK.
- El *shock térmico* activa las llamadas proteínas de shock térmico (CSPs) que mejora la estabilización y traslación del ARNm
- Un nuevo recalentamiento, que estimula otras proteínas (HSPs) que estimulan directamente la biogénesis por importación de proteínas mitocondriales.



**Lundby y Jacobs, 2016 (47)**

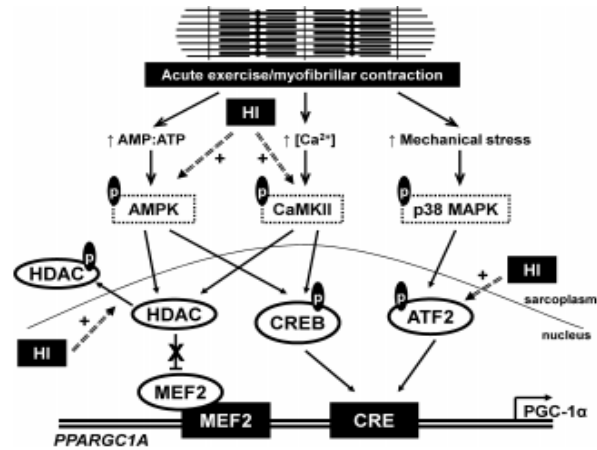
- 1- Estímulos extracelulares: a) restricción calórica b) ejercicio c) hipoxia
- 2-Cambios citosólicos: a) Ca<sup>++</sup>, b) cocientes: AMP/ATP, ADP/ATP, NAD<sup>+</sup>/NADH C) Estrés oxidativo: GSSG/GSH, H2O2, -O2
- 3- Regulación quinasas: CamKs, AMPK, SIRT6, p-38 MAPK
- 4) Estimulación PGC-1 $\alpha$
- 5) Incremento de la actividad transcripcional en el núcleo: EERs, MEF-2, NFRs 1-2, PPARs
- 6) Translocación en la mitocondria: balance de manganeso superóxido dismutasa, expresión de proteínas mitocondriales y ADNmt.



**Edgan et al., 2010 (18)**

Explica la modulación de un ejercicio agudo de alta intensidad, que provoca una mayor elevación de la PGC-1 $\alpha$ , "un regulador crítico de la biogénesis mitocondrial".

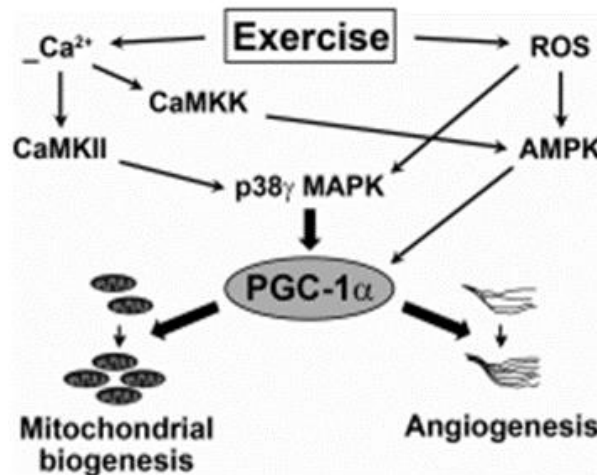
- 1) Factores directos del ejercicio: AMP, Ca<sup>++</sup>, estrés mecánico.
- 2) Activación de las quinasas por fosforilación: AMPK, CaMKII, p-38MAPK
- 3) Activación de factores regulatorios PGC-1 $\alpha$ : HDAC-MEF2, CREB, ATF2
- 4) Regulación de estos factores sobre las regiones promotoras de la PGC-1 $\alpha$ : MEF2 Y CRE y transcripción del gen
- 5) El ejercicio de alta intensidad, modula positivamente, en relación con el de baja intensidad, los reguladores HDACs y ATF2.



**Lira et al.2010 (46)**

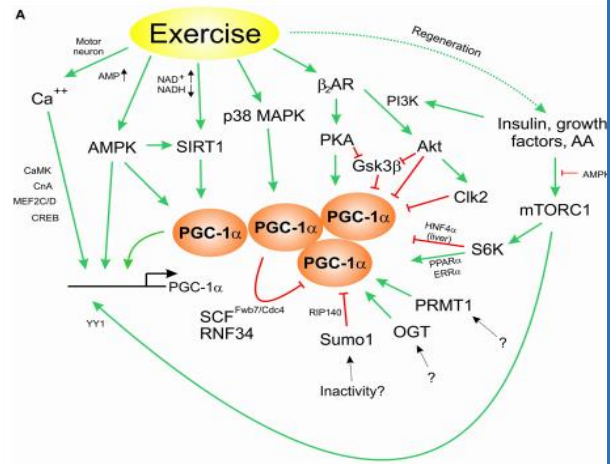
El autor refleja evidencias recientes en modelos animales, e indica que esperaba resultados de nuevas investigaciones. Indica dos quinasas reguladoras directas de la PGC-1 $\alpha$ : p-38 MAPK y AMPK. Hay que destacar, respecto a estudios posteriores, las dos líneas diferentes que siguen las quinasas del calcio/calcineurina.

- 1) CaMKK interactúa aumentando la AMPK,
- 2) CamKII regulando la p-38 MAPK



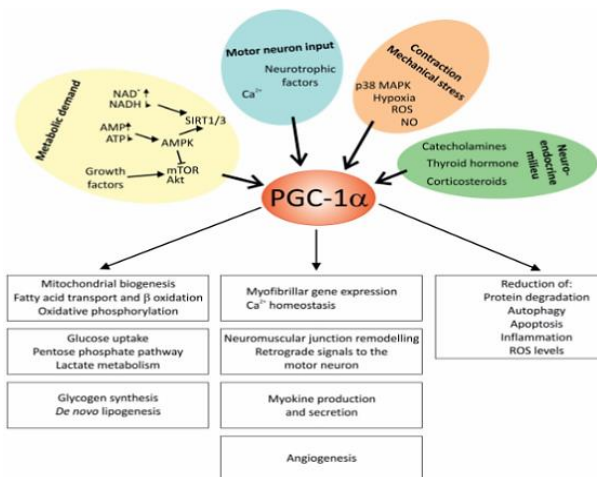
**Kurp y Handchin, 2015 (43)**

- Inducción transcripcional: Quinasas y otros factores provenientes del calcio
- Inducción transcripcional + post-transcripcional: fosforilización AMPK
- Modificaciones post-transcripcionales: SIRT-1, p-38 MAPK, receptor adrenérgico  $B_2$ .
- Otras vías: Recuperación tras ejercicio:
  - A) Insulina, factores de crecimiento y ciertos aminoácidos: bloquean las modificaciones post transcripcionales sobre la PGC-1 $\alpha$ :
  - B) La posterior expresión del mTORC1:
    - b1) Inducción transcripcional sobre el gen PGC-1 $\alpha$ :
    - b2) fosforiliza la quinasa S6 que actúa selectivamente: a) El factor 4 $\alpha$  nuclear hepático impide la interacción con la PGC-1 $\alpha$  b) la coactivación de ERR $\alpha$ / PPAR $\alpha$  la favorece.



**Schnyder y Handschin, 2015 (71)**

- Identifica 4 tipos de señales activadoras de la PGC-1 $\alpha$ :
- 1) 2 tipos de señales antagónicas dependientes de la demanda metabólica: a) ergogénicas: AMPK y SIRT1-3 b) factores recuperación: mTOR
  - 2) Señales provenientes de la activación nerviosa y dependientes del calcio
  - 3) Señales dependientes del estrés mecánico: p-38MAPK, hipoxia, ROS y NO.
  - 4) Señales neuro-endocrinas: catecolaminas, hormona tiroidea y corticoesteroides



**1.2.2. Biogénesis mitocondrial**

El *steady state* hace referencia al estado estable o basal de una molécula en un determinado tejido o medio. Según Hood<sup>29</sup>, este “estado estable” podemos utilizarlo como forma de interpretar los cambios sufridos en la población mitocondrial. Así, podríamos definir el *steady state* mitocondrial como el resultado neto de la síntesis (biogénesis mitocondrial) menos la depleción mitocondrial (mitofagia)<sup>39</sup>.

Las mitocondrias son orgánulos dinámicos que responden al entorno y a las señales de desarrollo, de acuerdo con las demandas de energía celular, tal y como hemos señalado anteriormente. Debido a que las necesidades energéticas de la célula varían, el contenido de

mitocondrias es también variable, y puede ser ajustado de acuerdo con las situaciones "cambiantes"<sup>17</sup>.

La biogénesis mitocondrial tiene lugar como resultado de dos esquemas con regulación muy diferente: la *proliferación* y la *diferenciación mitocondrial*<sup>17</sup>. La *proliferación mitocondrial*, implica un aumento relativo del número de mitocondrias por célula<sup>66</sup>; mientras que la *diferenciación mitocondrial*, es un proceso puntual en el que se promueven cambios estructurales, moleculares y funcionales en las mismas, de tal manera que las mitocondrias ineficientes en los procesos de conversión de la energía, se convierten en orgánulos plenamente funcionales<sup>45</sup>. En conjunto, ambos procesos dan cuenta del incremento del número de mitocondrias por célula, y del acoplamiento bioenergético de las mismas<sup>66</sup>.

Para que se produzca este proceso, es necesario la coordinación adecuada de los genomas nuclear y mitocondrial para que se induzca a la expansión del retículo mitocondrial. Aunque la información genética procedente del ADNmt es relativamente pequeña, contiene solo 37 genes, codifica 13 polipéptidos implicados en la cadena de transporte de electrones responsables del proceso de fosforilación oxidativa, 2 ARN ribosómicos y 22 ARN de transferencia esenciales para la biogénesis mitocondrial<sup>4,18,28,29</sup>

**Tabla 2.** Señales representativas de los distintos procesos mitocondriales

Mejora en la función mitocondrial	Cuantificación de la biogénesis mitocondrial	Evidencias de la biogénesis mitocondrial
<p>OXPPOS<sup>54</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Técnica MAPR: Ratios de ATP en mitocondria aislada</li> <li>- Respiración mitocondrial: O<sub>2</sub> en fibra muscular o mitocondria aislada</li> </ul>	<p>Síntesis de proteínas mitocondriales<sup>38</sup>:</p> <p>DRP-1</p> <p>SCO2</p> <p>AIF</p> <p>Enzimas: CS, COX, SHD</p>	<p>Contenido mitocondrial (VMt):</p> <p>Imágenes TEM<sup>75</sup> = análisis y tratamiento de 260 imágenes tras biopsia</p> <p><i>Mito tracker</i><sup>41</sup>: <i>in vitro</i></p>

Podemos considerar pues, que la biogénesis mitocondrial es el resultado de la señalización, transcripción, traslación e importación de proteínas precursoras dentro de la mitocondria que implican la expansión del retículo mitocondrial.

### 1.2.3. Papel del ejercicio en la biogénesis mitocondrial

El ejercicio físico, está claramente asociado a la biogénesis mitocondrial<sup>15,19,29,35,39,40</sup>, estimula un gran incremento en todas las proteínas mitocondriales<sup>29,30,68</sup>, incluidas las enzimas responsables de la beta-oxidación, del ciclo del ácido tricarbóxico y de la cadena de transporte de electrones<sup>30,35,68</sup>. De igual manera, los incrementos en la capacidad oxidativa del músculo también se producen en respuesta al ejercicio<sup>35,61</sup>. Aunque no tratado en esta revisión, el papel del ejercicio en el ciclo, dinámica y regulación de la mitofagia cuenta con claras evidencias<sup>38,53</sup>.

Junto con estas mejoras, el volumen mitocondrial (VMt) puede aumentar, como ya hemos comentado, alrededor de un 40% en respuesta al ejercicio<sup>29,31,40,42</sup>. Además, los cambios estructurales y en el ciclo mitocondrial, parecen evidentes en respuesta al entrenamiento o una única sesión de ejercicio<sup>47</sup>. Sería interesante el estudio de como los distintos tipos de ejercicio podrían afectar a las distintas subpoblaciones mitocondriales.

Así, parece haber evidencias de que en la población mitocondrial subsarcolémica, estos incrementos son mayores en porcentaje que en la población intermiofibrilar<sup>29,52</sup>, aunque en términos absolutos no, puesto que estas últimas tienen un volumen absoluto mucho mayor. A pesar de que,

en lo que respecta a Vmt, este cambio no es muy relevante, faltan estudios que correlacionen este hecho a la capacidad de rendimiento aeróbico.

Por otro lado, el aumento en el área de sección vertical de la mitocondria podría ser previo a la expansión del retículo. Es decir, el área de sección transversal podría aumentar hasta un punto crítico, a partir del cual el incremento de su volumen es longitudinal<sup>47</sup>.

A pesar de que las fibras tipo I contienen un mayor número de mitocondrias, hay claras evidencias de que son las fibras tipo IIa, las que son más sensibles al aumento de Vmt<sup>47</sup>. El estudio<sup>47</sup> de Ortenblad *et al.*, 2013, muestra como esquiadores de fondo de alto nivel tienen mayor Vmt en el músculo deltoides (con predominancia de fibras rápidas) que en el músculo vasto lateral de sujetos sedentarios.

Paralelamente a este hecho, aunque no de manera similar<sup>26,47,67,80</sup>, el entrenamiento mejora la capacidad oxidativa del músculo por miligramo. Tanto en el estudio de Montero *et al.*, 2015<sup>52</sup>, como en el estudio de Granata *et al.*, 2016<sup>26</sup>, se corrobora este hecho. En el primero, tras una programación de entrenamiento de resistencia de 6 semanas, se observan aumentos significativos del VMt que no llevan asociados mejoras en la capacidad respiratoria mitocondrial. En el segundo, se indica lo contrario. Tras distintos protocolos de ejercicio implementados en 4 semanas, se produce un aumento significativo de la respiración mitocondrial cuantificada en O<sub>2</sub>/sg/mg de tejido, no asociado a un incremento de gran número de proteínas mitocondriales (incluidas proteínas estructurales de los cinco complejos respiratorios de la cadena de electrones). En este sentido, el estudio de Jacobs y Ludby, 2013<sup>35</sup> nos aporta el dato de que, deportistas con el mismo contenido mitocondrial, tienen distintas capacidades funcionales y rendimientos, con lo que indican que es la capacidad de fosforilación oxidativa el valor mejor correlacionado con el rendimiento en deportes de resistencia.

Sin embargo, hay que destacar que sí se producen cambios significativos en las dos proteínas más estudiadas en este TFM, PGC-1 $\alpha$  y p-53, (*Anexo 4*). Este hecho, si bien podría ser excluyente para asociar a éstas dos proteínas como exclusivas de biogénesis mitocondrial. Sin embargo, estos autores, en estudios paralelos o posteriores<sup>8,25</sup> indican el efecto directo de ambas sobre la biogénesis mitocondrial. Esto significa que, o bien las mejoras en función o respiración mitocondrial deben ser cuantificadas como biogénesis mitocondrial, aún sin evidencias de biosíntesis de nuevas proteínas mitocondriales o incremento de la propia masa mitocondrial (VMt); o bien las mejoras en la función preceden a la propia biogénesis mitocondrial. En este sentido, algunos estudios realizados con ratones<sup>67</sup>, encuentran grandes incrementos de PGC-1 $\alpha$  asociados a capacidad respiratoria mitocondrial, y no a contenido. De esta forma, el papel de la PGC-1 $\alpha$  y p-53 parece, de esta forma, aún más evidente, teniendo en cuenta el estudio

Ambos estudios difieren a la hora de cuantificar el contenido mitocondrial (uno mediante localización de proteínas mitocondriales<sup>26</sup> y otro cuantificando directamente Vmt en biopsias<sup>52</sup>. (*Tabla 2*)

De igual forma, conviene resaltar el hecho de que, debido al rápido e intenso dinamismo mitocondrial, se hace necesario cuantificar el proceso tras un número bajo de sesiones de ejercicio, e incluso única, y siempre en el mismo momento para todos los sujetos. Por ejemplo, la realización de un completo programa de entrenamiento de varias semanas podría inducir a la pérdida de esos cambios por el propio estrés metabólico del programa<sup>47</sup>.

La capacidad oxidativa mitocondrial viene determinada por la abundancia de proteínas mitocondriales junto a su capacidad funcional de producir ATP<sup>25</sup>. Esta capacidad está regulada por su actividad transcripcional: señalización, transcripción, y traslación de los genomas nuclear y mitocondrial<sup>21,29,43</sup>, seguido de la incorporación y ensamblaje de nuevas proteínas en el retículo mitocondrial<sup>29,40,43</sup>. Observar estos procesos no sólo se hace imprescindible para cuantificar la biogénesis mitocondrial, sino que puede ayudar a comprender los procesos que subyacen para encontrar formas de ejercicio adecuadas.



La PGC-1 $\alpha$  es el regulador transcripcional postulado como clave para regular la capacidad oxidativa mitocondrial, es decir, ambos procesos de función y contenido mitocondrial. Diversos estudios<sup>38</sup> han mostrado como el ejercicio promueve incrementos de esta proteína, y su ARNm a su vez es sensible a diferentes intensidades de entrenamiento<sup>18</sup>.

Igualmente, la proteína p-53 tiene un rol crítico en la biogénesis mitocondrial<sup>8,18,25,26,27,29,47</sup>. Estudios realizados en ratones, indican que la ablación inducida de p-53 produce reducción tanto en función como en contenido mitocondrial, y, por tanto, en el rendimiento físico. Esta, también parece sensible a un solo ejercicio o entrenamiento<sup>18</sup>, y, como la PGC-1 $\alpha$ , ha sido mostrada como una proteína capaz de regular la transcripción genética mitocondrial incidiendo en la modulación del Factor-A de transcripción<sup>29</sup> (TFAM) Más aún, la regulación posterior de otros factores podría ser dependientes en cierta medida de la p-53, ya que estarían implicadas en la modulación del balance entre actividad glucolítica y oxidativa dirigiendo el ciclo mitocondrial y su morfología<sup>45</sup>.

De lo anteriormente expuesto, podemos intuir que la mitocondria es capaz de amoldarse a los cambios de manera muy específica, tanto en número, como en tamaño, como en estructura y como en función<sup>35</sup>.

A pesar de que existe un importante número de estudios comparativos utilizando ambas proteínas en un tipo de ejercicio respecto a un grupo control, cuando se realiza una búsqueda de estudios comparativos a intensidades variadas, el número decrece. Aun así, destacamos el estudio de Wang *et al.*, 2011<sup>79</sup>. Por un lado, mantiene la hipótesis de que las señales del ejercicio son muy específicas del tipo de ejercicio. Por otro, anticipan que el ejercicio de fuerza favorece las señales moleculares de biogénesis, que induce el ejercicio de resistencia aeróbica. E igualmente, a pesar de que encontramos una revisión narrativa sobre los efectos de diferentes intensidades de ejercicio sobre la cantidad de estas proteínas, no encontramos ninguna revisión sistemática que consiga trasladar un efecto estadístico a este propósito.

### 1.3. Señales de biogénesis mitocondrial posejercicio

#### 1.3.1. Señalizadores primarios a través del ejercicio

El ejercicio físico, a través de varias moléculas y metabolitos que se producen como consecuencia de la actividad contráctil, tiene la capacidad de inducir el proceso de inicio de la biogénesis mitocondrial<sup>29,46</sup>.

-  $Ca^{++}$ : Aunque se conocía la importancia del calcio como iniciador del proceso de biogénesis mitocondrial, recientes estudios<sup>29</sup> en animales han confirmado esta hipótesis. En ellos, se han utilizado ratones modificados genéticamente, tanto en el silenciamiento como sobreexpresión del gen de la parvalbúmina, proteína captadora del calcio. En ellos, se ha comprobado como la relación de la cantidad de calcio en el citosol se correlaciona con el Vmt. Sin embargo, en cultivos celulares se ha visto como la ausencia de calcio, en relación con la actividad transcripcional positiva del citocromo *c*, hace que no sea el único factor responsable<sup>29</sup>.

- AMP: La actividad contráctil se produce como resultado de la hidrólisis de ATP a ADP a través de la miosina ATPasa. Dependiendo de varios factores, cierta cantidad de ADP es de nuevo desfosforilizada a AMP. El AMP resultante, se une a la subunidad Y de la AMPK, que es considerada como la quinasa más importante en la regulación del metabolismo celular<sup>29</sup>.

- ROS: Existe una amplia evidencia del incremento de especies reactivas de oxígeno durante la contracción muscular y el ejercicio. Las formas más habituales son el anión superóxido (OH<sup>-</sup>), el peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), el radical hidroxilo (OH<sup>·</sup>) y el peroxinitrito (ONOO<sup>-</sup>). Estas formas, por un lado, se han mostrado como ampliamente inductoras de la p-38 MAPK y posterior regulación de

la PGC-1 $\alpha$ <sup>29,46</sup>. Altas dosis de suplementación con antioxidantes parecen tener un efecto negativo sobre los reguladores transcripcionales del ejercicio de resistencia, incluida la inhibición de la PGC-1 $\alpha$  y otros genes involucrados en la biogénesis mitocondrial<sup>29,46</sup>.

Resulta interesante resaltar como, algunos de ellos, como el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, se han postulado como reguladores de la PGC-1 $\alpha$ , no sólo a través de la p-38 MAPK. Paralelamente, algunos de estos ROS, en concreto el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, parece reducir el ATP celular, lo que podría aumentar el AMP e iniciar la vía del AMPK en la biogénesis mitocondrial. Incluso, posteriormente, se ha postulado como un mecanismo indirecto a través del cual, el lactato, induce la expresión de la PGC-1 $\alpha$ <sup>46</sup>.

-RNS: Las especies reactivas de nitrógeno se ven aumentadas también como consecuencia de la actividad contráctil. La forma más habitual es el óxido nítrico (NO). Diversos estudios<sup>46</sup> lo han señalado como inductor indirecto no sólo del AMPK, sino también de la CaMKII, iniciando la regulación de la PGC-1 $\alpha$  por vías diferentes.

-NAD<sup>+</sup>: Una última vía de inducción de la biogénesis mitocondrial aparece por deacetilasa SIRT-1 a través de los balances energéticos celulares NAD<sup>+</sup>/NADH<sup>62,80</sup>. Cuando este cociente aumenta, a consecuencia de la actividad contráctil, se provoca un aumento en la producción de SIRT-1. Este hecho, provoca la inducción del factor de transcripción p53 y del coactivador transcripcional PGC-1 $\alpha$ <sup>29,62</sup>. Diversos estudios<sup>39</sup> han constatado algunos factores reductores de NAD<sup>+</sup>, como el envejecimiento.

### 1.3.2. Segundos mediadores. Quinasas y SIRT-1

- AMPK: Los incrementos de AMPK juegan un importante papel en la regulación del Vmt. Este hecho se agudiza cuando se produce una pérdida en la funcionalidad del AMPK, en la que se manifiestan grandes pérdidas en Vmt. Varios estudios recientes sugieren como el AMPK tiene la capacidad de fosforilizar ciertas proteínas mediadoras de la PGC-1 $\alpha$ , así como de su fosforilización directa<sup>29</sup>.

- *Protein quinasas dependientes del balance Ca/calmodulina (CaMKs)*. El cambio en la concentración de calcio iónico se ha postulado como uno de los mecanismos clave en la expresión genética de numerosas proteínas musculares claves para el ejercicio, al igual que para la biogénesis mitocondrial<sup>29,46</sup>. Los aumentos constantes y moderados de Ca<sup>++</sup> activan la fosfata calcineurina y su proteína quinasa dependiente (CaMKs)<sup>46</sup>. Esta, a su vez, activa el factor de transcripción y activación de neutrófilos y de la PGC-1 $\alpha$ , que iniciaría la biogénesis mitocondrial<sup>29,46</sup>. Sin embargo, grandes aumentos de concentración durante cortos periodos de tiempo podrían no ser suficientes para activar esta quinasa<sup>24</sup>. Este hecho podría indicar que se hace necesaria la diferenciación de ejercicios y protocolos de entrenamiento, ya que la relación del aumento de calcio citosólico y las activaciones de las quinasas dependientes del calcio podría no ser la misma.

- *P-38 MAPK. Las proteínas quinasas activadas por mitógenos p-38*: Esta proteína tiene un papel esencial en la regulación de la PGC-1 $\alpha$ <sup>4,25,29,49</sup> mediante la fosforilación de diversos factores de transcripción, y de la p53<sup>27,29</sup>. La mayoría de los estudios, entienden que este hecho se produce en respuesta al aumento de ROS<sup>27,29</sup>.

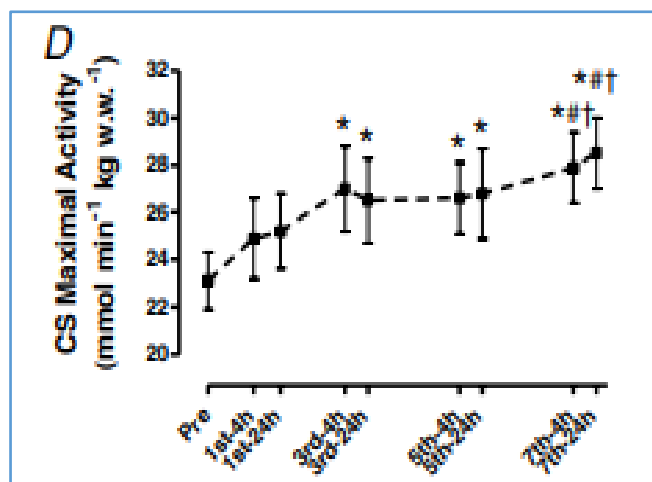
- *SIRT-1*. Proteína deacetilasa dependiente de NAD<sup>+</sup> que une la regulación transcripcional directamente a la energética intracelular y participa en la coordinación de varias funciones celulares independientes, tales como el ciclo celular, la respuesta al daño del ADN, el metabolismo, la apoptosis y la autofagia. Mediante deacetilización, podría aumentar la producción tanto de PGC-1 $\alpha$  como de p-53<sup>29</sup>.

### 1.3.3. Papel de las enzimas mitocondriales

Durante mucho tiempo, y hasta el avance de la proteómica, el balance en el contenido mitocondrial (resultante de la biogénesis menos la tasa de eliminación o mitofagia), era valorado por la actividad de las enzimas responsables del metabolismo oxidativo, y la relación de estas con otras enzimas del metabolismo glucolítico y anaeróbico<sup>55</sup>. En la actualidad, aunque menos utilizadas, la actividad enzimática parece ser un buen cuantificador del Vmt<sup>4,35,44</sup>.

- *Citrato Sintasa (CS)*. Es una enzima que existe en casi todas las células y cataliza la primera reacción del ciclo de Krebs. En las células eucariotas el citrato sintasa se localiza en la matriz mitocondrial, pero es codificada por ADN nuclear en vez de por ADN mitocondrial. Es sintetizada por ribosomas citoplasmáticos y entonces transportada a la matriz mitocondrial<sup>4</sup>.

Como tal, es una enzima localizada exclusivamente en la mitocondria, cuya actividad se encuentra muy ligada al contenido mitocondrial<sup>4</sup>. Su actividad se encuentra fuertemente regulada por el volumen de entrenamiento realizado a intensidades medias o bajas<sup>4</sup>. Lógicamente, altas dosis o ciclos de volumen de entrenamiento de resistencia van ligados a intensidades submáximas, con lo cual es un dato que habría que interpretar con precaución. Esta hipótesis podría ser confirmada por la sensibilidad al incremento en la actividad de la CS en las fibras rojas/oxidativas tipo I, en las que no aparece un límite en la actividad de esta enzima<sup>4</sup> (este tipo de fibra es, sin duda, la que puede albergar mayor contenido mitocondrial). Su incremento es semejante al de PGC-1 $\alpha$ , tanto en ejercicios aislados como en programas de varias semanas de entrenamiento<sup>60</sup>, y parece que puede ser un cuantificador relevante del Vmt<sup>35,44,47</sup>.



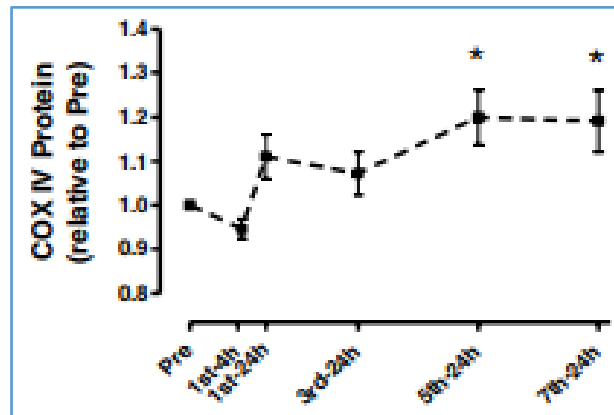
**Figura 4.** Cinética de la enzima citrato sintasa en un individuo sometido a 4 sesiones de entrenamiento semanales (Tomado de Perry et al., 2010<sup>60</sup>)

- *Succinato deshidrogenasa (SDH)*. Se trata de un complejo formado en mamíferos por cuatro subunidades proteicas. Cataliza la reacción de oxidación del succinato a fumarato acoplándola con la reducción de la ubiquinona a ubiquinol. El acoplamiento se realiza gracias a una cadena de oxidaciones en varias coenzimas redox incluidos en este complejo. Algunos estudios sugieren la importancia de su papel como enzima predictiva de la actividad de la PGC-1 $\alpha$ <sup>5</sup>.

- *Citocromo C oxidasa (COX)*. Se trata de la última enzima de la cadena de transporte de electrones, recibiendo un electrón de cada una de las cuatro moléculas de citocromo C; después, los transfiere a una molécula de O<sub>2</sub>, reduciéndola a dos moléculas de agua. Acoplada a este proceso, se produce una translocación de protones a través de la membrana, lo cual genera un gradiente

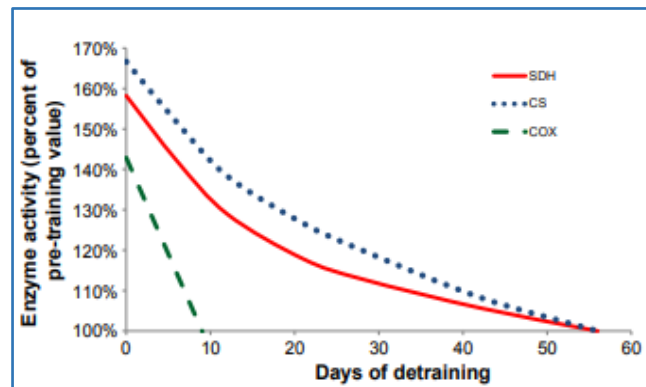


electroquímico que la enzima ATP sintasa emplea para sintetizar adenosín trifosfato (ATP). Varios autores destacan su papel como cuantificador importante del Vmt<sup>35,44</sup>.



**Figura 5.** Importación de proteínas al complejo IV de la cadena respiratoria mitocondrial en un individuo sometido a cuatro sesiones de entrenamiento semanales (Tomado de Perry et al., 2010<sup>60</sup>)

Es interesante que, contrario a lo que se pensaba, la actividad de las enzimas estudiadas no es sincrónica, como podemos ver en la Figura 8, sobre la pérdida de actividad de estas en periodos de desentrenamiento<sup>30</sup>. Esto podría indicar igualmente, la posible existencia de diferencias individuales y la respuesta individualizada al entrenamiento a nivel enzimático. No parece que este hecho afecte a los coactivadores y reguladores transcripcionales con el desentrenamiento, puesto que estos parecen descender en poco tiempo.



**Figura 6.** Pérdida de actividad enzimática con el desentrenamiento (Tomado de Bishop et al., 2013<sup>4</sup>)

### 1.3.4. Reguladores y co-reguladores transcripcionales

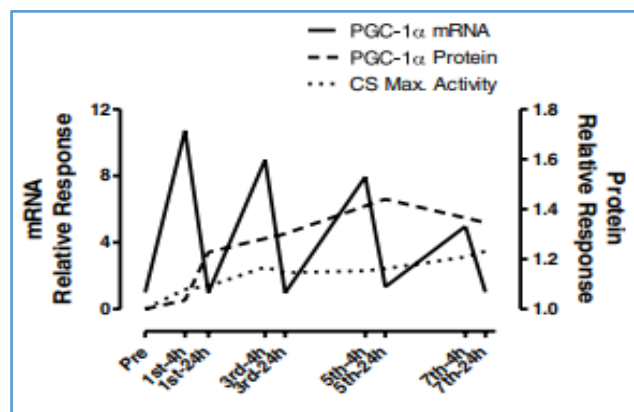
- *PGC-1alfa*: Esta proteína, es sin duda, imprescindible en el proceso de biogénesis mitocondrial<sup>4,11,17,18,29,34,38,39,42,46,52,60,62,63,67,79,71,79</sup>. También, su papel parece evidente en otros procesos, como la síntesis de glucógeno, la producción y secreción de mioquinas y la angiogénesis<sup>71</sup>.

La PGC-1 $\alpha$  actúa como un coactivador transcripcional que responde a las señales celulares del ejercicio y se ha establecido, con absoluto consenso, como el *regulador maestro* de la biogénesis mitocondrial<sup>4</sup>. Es uno de los miembros de la familia PGC-1, formada también por el PGC-b y PRC<sup>33,55,67</sup>. Aunque carece de la capacidad de interactuar con el ADN directamente<sup>29,40</sup>, si lo hace a través de otros factores, como los factores respiratorios 1 y 2 (NFR-1 Y NFR-2)<sup>29,40</sup>, permitiendo su actividad para transcribir los genes nucleares envueltos en la biogénesis mitocondrial. Esto incluye

las subunidades de los complejos proteicos que forman la cadena transportadora de electrones y su ensamblaje, la transcripción y replicación del ADN mitocondrial, y los complejos de importación de proteínas mitocondriales. También activa, a través de la transcripción de NRF-1, el factor A de transcripción mitocondrial (Tfam), que es esencial para aumentar la síntesis de ADN mitocondrial<sup>65</sup>.

Está implicada también en la expresión de numerosos antioxidantes, como el superóxido dismutasa 1 y 2 y la catalasa<sup>65</sup> y aumenta la expresión del perfil oxidativo y las fibras tipo I y/o la isoforma tipo I MHC<sup>74</sup>. Por el contrario, diversos estudios<sup>42,43,50</sup>, el silenciamiento del gen de la PGC-1 $\alpha$  podría impedir, el rendimiento aeróbico, emparejado a la pérdida de masa mitocondrial<sup>29</sup>.

Recientes estudios<sup>13,15,22,66</sup> han identificado y tratado hasta cuatro isoformas de esta proteína (PGC-1 $\alpha$  1-4). No todas estas variantes podrían estar relacionadas con cambios moleculares hacia el perfil oxidativo. Concretamente, la variante PGC-1 $\alpha$ 4, podría estar relacionada con factores hipertróficos musculares<sup>22</sup>, lo cual parece no descartable a la luz de otros estudios<sup>17</sup>, aunque podría ser debido a otras vías moleculares.



**Figura 7.** Cinética del ARNm PGC-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ , y CS en un individuo sometido a cuatro sesiones de entrenamiento semanales a una intensidad intermitente al 90% VO<sub>2</sub>máx (Tomado de Perry *et al.*, 2010<sup>60</sup>)

Su distinta expresión en relación con el tipo/intensidad del ejercicio ha sido demostrada por a través de diversos estudios, destacando el realizado por Egan *et al.* en el año 2010<sup>19</sup>, considerando que se en jóvenes sedentarios. En su trabajo, el ejercicio realizado a una intensidad relativa del 80% VO<sub>2</sub>máx., implicaba unos aumentos medios de la concentración del ARNm del PGC-1 $\alpha$  de hasta diez veces, frente a sólo tres veces a una intensidad relativamente baja del 40% del VO<sub>2</sub>máx.

- p-53. Esta proteína está considerada como un factor de supresión tumoral<sup>19</sup>. Regula la transcripción de algunos genes implicados en la reparación del ADN, la autofagia, la apoptosis y la célula ciclo<sup>44-46</sup>. Sin embargo, en los últimos años, se ha establecido a p53 como un regulador esencial de la expresión genética mitocondrial, y, por lo tanto, de su contenido y función mitocondrial<sup>47,48</sup>. Por lo tanto, p53 parece ser especialmente crítico en la biogénesis mitocondrial, ya que tiene la capacidad única para modular la expresión génica a través de interacciones tanto con el genoma nuclear como con el mitocondriales<sup>13,54</sup>. De hecho, diferentes trabajos publicados, en varios tipos de celulares, han mostrado que p53 es capaz de transcribir genes reguladores implicados en el metabolismo aeróbico, incluyendo los factores de transcripción codificados en el núcleo TFAM<sup>19</sup>.

Curiosamente, p53 también parece desempeñar un papel en la regulación de la expresión de PGC-1. Aunque el promotor humano PGC-1 contiene un sitio de unión putativo para p-53<sup>19</sup> aunque el mecanismo exacto para este hallazgo aún no se ha determinado. La importancia de p-53 en la modulación del contenido mitocondrial y la función se ha destacado aún más en el esqueleto

muscular, ya que los ratones *knock-out* exhiben déficits en el Vmt. Sin embargo, estos mismos ratones, son capaces de recuperar Vmt a través del ejercicio, lo que podría indicar que la biogénesis mitocondrial no se produce, exclusivamente, a través de la expresión de esta proteína.

### 1.3.5. Otros cuantificadores

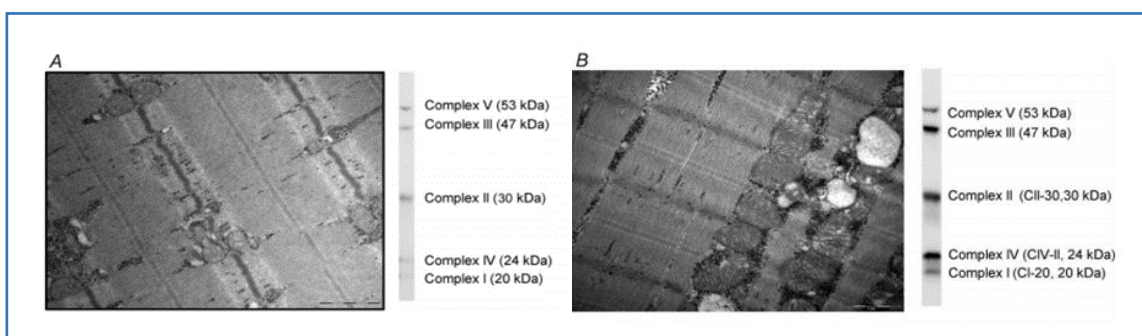
A partir de lo visto hasta ahora, se observa la necesidad de buscar relaciones entre los distintos marcadores proteicos, tanto en músculo como en suero sanguíneo, y el Vmt.

De esta manera, el trabajo de Larsen *et al.*, 2012<sup>44</sup> se realiza un estudio comparativo (utilizando el coeficiente de correlación de Pearson) entre el contenido mitocondrial expresado en porcentaje de superficie celular de 16 sujetos, a los que previamente se había hecho un test incremental progresivo para hallar su VO<sub>2</sub>máx., comparados con ciertos marcadores. También se comparó la superficie total ocupada por las crestas mitocondriales y la capacidad respiratoria.

Respecto al material y métodos de este estudio, resulta interesante destacar que, en las biopsias, fueron incluidas todas las fibras orientadas longitudinalmente obteniendo una media de siete fibras por biopsia (rango:5-9). Tanto el área mitocondrial intermofibrilar (IMF) como el área mitocondrial subsarcolemal (SS) por área de superficie de la fibra fueron estimados por conteo de puntos y longitud de fibra directa medición (usando 24 imágenes obtenidas a  $\times 20,000$  de aumento en un sistema aleatorio sistemático orden que incluye 12 de la región SS y 6 de la región superficial y central del espacio miofibrilar. Se determinaron las mitocondrias totales (IMF + SS) recalculando las mitocondrias SS a una densidad volumétrica por la fórmula: volumen debajo del área de superficie de una fibra cilíndrica ( $V_b = R \times 0.5 \times A$ , donde R es radio de fibra y A es el área de la superficie de la fibra. Para el radio de la fibra, se emplea la constante 40 nm

En lo que atañe al contenido mitocondrial, las dos moléculas más relacionadas son, por orden, la cardiolipina (0,85) y que lo autores definen como una correlación casi perfecta. Una buena correlación es mostrada por el citrato sintasa (única molécula identificada en el apartado de enzimas en este TFM). Paradójicamente, la cantidad de ADNmt no guarda relación con el Vmt, tal como hemos señalado anteriormente (r: 0,35).

Es interesante mencionar que el área de superficie mitocondrial y el volumen total ocupado por las crestas mitocondriales guarda una relación muy alta (r:0,95).



**Figura 8.** Fotografía y western blots de los complejos I-V de la cadena respiratoria mitocondrial en dos sujetos. a) el más bajo contenido mitocondrial b) el más alto contenido dentro del estudio (Tomado de Larsen *et al.*, 2012<sup>44</sup>)

Por otro lado, volviendo al estudio de Perry *et al.*, 2010<sup>60</sup> y analizando la secuencia temporal de ARNm y cantidad total de proteínas implicadas en la biogénesis mitocondrial, encontramos la mejor relación cantidad total de expresión genética asociada a prontitud en su respuesta a una sola sesión de entrenamiento en el ARNm PGC-1 $\alpha$ , aunque otros marcadores, como el ARNm de PGC-1 $\beta$ , PPAR  $\beta/\delta$  y ARNm de Tfam podrían tener una respuesta para tener en cuenta.

## 2. OBJETIVOS

Son Objetivos de este *Trabajo Fin Máster*, en la medida que se pudiera alcanzar, a través de una revisión bibliográfica:

### *Objetivo general:*

- Conocer las distintas señales de biogénesis mitocondrial a través de distintos tipos de ejercicios.

### *Objetivos específicos:*

- Determinar qué tipos de ejercicios inducen mayores señales de biogénesis mitocondrial.
- Determinar si esas señales son homogéneas en distintos subtipos de población.
- Determinar, en la medida de lo posible, una correlación entre diversos tipos de ejercicios y su capacidad de inducir biogénesis mitocondrial.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

#### 3.1. Descripción de la búsqueda bibliográfica

##### 3.1.1. Diagrama de flujo PRISMA

PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) se ha creado como una herramienta que permite mejorar la objetividad y la claridad en la publicación de revisiones sistemáticas

PRISMA reconoce cada fase que se ha llevado en la búsqueda bibliográfica y la selección de los documentos.

1º) separa los estudios encontrados en dos grupos: bases datos y otras fuentes, los cuales se unen finalmente para obtener el número total de estudios que han sido eliminados tras aplicar los filtros y criterios de inclusión explicados anteriormente.

2º) identificar el número total de estudios seleccionados y eliminados durante el primer proceso de selección (lectura de título y resumen)

3º) (lectura completa) y

4º) determinar el número total de estudios seleccionados y eliminados para obtener el número total de estudios incluidos en la revisión sistemática.

Con el diagrama se quiere mostrar de una forma más esquemática las diferentes fases de la búsqueda de estudios llevada a cabo en esta revisión (identificación, cribado, elegibilidad e inclusión), además de indicar el número final de estudios que han sido incluidos (*ANEXO 1*).

**Tabla 3.** Palabras claves utilizadas en la búsqueda bibliográfica

PALABRAS CLAVES
<i>Mitochondrial biogenesis</i>
<i>Exercise</i>
<i>PGC-1<math>\alpha</math></i>
<i>p-53</i>
<i>SIRT-1</i>

Para la selección de los artículos se establecieron dos procesos:

- **Primer proceso de selección:** se fijaban los filtros que permitía cada base de datos, y se procedía a la lectura de los títulos de los documentos. Si éstos trataban de los temas buscados, se continuaba con una lectura del resumen del artículo y si ésta cumplía con los criterios anteriormente mencionados, se guardaba para su posterior análisis detallado

- **Segundo proceso de selección:** tras la lectura completa de los documentos seleccionados en el primer proceso, se comprobaba que los documentos ya escogidos no repitiesen en exceso la misma información y se verificaba que cumplieran los criterios de inclusión establecidos durante la búsqueda

**Tabla 4.** Filtros usados en la búsqueda y primera selección de documentos

BASES DE DATOS	FILTROS
PUBMED	Free full text
	Last 5 years
	Humans
	Clinical trial
SCOPUS	Open access
	Búsqueda principal: <i>mitochondrial biogenesis and exercise</i>
	Limit to: biochemistry, genetics and molecular biology.
	Year: 2014-2018

**Tabla 5.** Criterios de inclusión de los documentos en la revisión bibliográfica

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	
Tipos de estudios	Ensayos clínicos
Años	enero de 2013 - febrero de 2018 (últimos 5 años)
Participantes	Humanos
Objeto del estudio y/o revisión	Efectos del ejercicio sobre la biogénesis mitocondrial
	Intensidades de ejercicio y efecto sobre PGC-1 $\alpha$
	Intensidades de ejercicio y efecto sobre p-53
	Intensidades de ejercicio y efecto sobre SIRT-1
Idioma	Inglés
<i>Excepciones</i>	Documentos fuera del rango temporal de años por tratar sobre conceptos básicos para el trabajo

La base de datos principal, y a la que tiene el mayor peso de los estudios y artículos recuperados, ha sido *Pubmed* (aunque se ha consultado también otras bases de datos, como *Scopus* y *Google Scholar*). Los resultados obtenidos en esta búsqueda aparecen reflejados específicamente en el *Anexo 1*.

Mediante la utilización de las palabras claves, el aplicador booleano "AND" y el manejo de los "filtros" y los criterios de inclusión descritos anteriormente, se recuperaron los siguientes documentos:

**PUBMED:**

- "MITOCHONDRIAL BIOGENESIS" AND "EXERCISE". Se generaron 775 documentos, tras la aplicación de los filtros quedaron 24 artículos disponibles, seleccionándose finalmente 17 e incorporando dos abstract.

- "PGC-1 ALPHA" AND "EXERCISE". Se generaron 353 documentos, tras la aplicación de los filtros quedaron 24 artículos disponibles, extrayéndose 12.

- "P-53" AND "EXERCISE". Se generaron 27 documentos, tras la aplicación de los filtros quedaron 6 artículos disponibles, de los cuales ya contábamos con dos, con lo que incorporamos 1 documento.

- "SIRT-1" AND "EXERCISE". Se generaron 11 documentos, y tras la aplicación de los filtros no quedó ningún artículo.

**SCOPUS:**

- "MITOCHONDRIAL BIOGENESIS" AND "EXERCISE". Se generaron 945 documentos, tras la aplicación de los filtros quedaron 59 disponibles, quedando al final del proceso 6

- "PGC-1 ALPHA" AND "EXERCISE". Se generaron 41 documentos, tras la aplicación de los filtros se quedaron 3 artículos, incorporando 2 de ellos.

**PETICIÓN DIRECTA AL AUTOR**

De los dos abstract seleccionados, se realizó una petición directamente al autor de los resultados, mediante correo electrónico: Fernández Gonzalo *et al.*, 2014 (30), que envió el artículo completo.

### **3.2. Evaluación de la calidad de los estudios**

Para conocer tanto la calidad de los estudios incluidos en la presente revisión sistemática y el "nivel científico" de las revistas en las que los mismos han sido publicados, se ha revisado tanto el "factor de impacto" de las revistas (FI), como la escala *Jadad* de cada uno de los ensayos clínicos seleccionados (*Tabla 4*).

#### **3.2.1. Factor de impacto**

El *factor de impacto* es una herramienta utilizada para la comparación de las revistas, que publican resultados dentro del mismo ámbito de estudio, entre sí; sirviendo, por ello, para establecer la valoración de la importancia relativa de esa revista dentro del campo científico. Para calcularlo, es necesario conocer el número de veces que se cita, por término medio, un artículo determinado, publicado en dicha revista, en los dos años anteriores al año del FI.

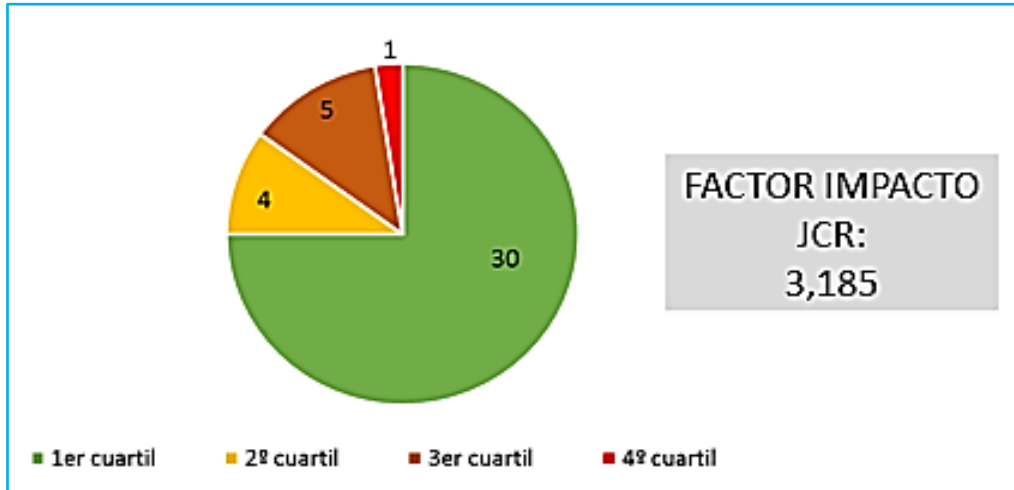
En esta revisión sistemática se ha consultado el factor de impacto actual, el factor de impacto en el cite score de Scopus, el número total de citas (veces que han referenciado a la revista en el último año) y por último la influencia científica que tiene a través del *Journal Citation Reports* (JCR; año 2015) *online*. (*Tabla 6*).

**Tabla 6.** Factor de impacto de las diferentes revistas utilizadas en la revisión sistemática

<b>NOMBRE COMPLETO REVISTA</b>	<b>PERCENTIL</b>	<b>FACTOR DE IMPACTO JCR</b>	<b>FACTOR DE IMPACTO SCOPUS</b>	<b>NUMERO CITAS SCOPUS (2017)</b>	<b>INFLUENCIA RESEARCH GATE</b>
<i>The FASEB Journal (n=4)</i>	90% 24/246	4,06	3,86	4.106	1,34
<i>European Journal of Applied Physiology (n=3)</i>	85% 36/237	2,36	2,45	1.833	1,15
<i>Physiological Reports (n=5)</i>	45% 53/97	1,61	1,99	1.833	1,86
<i>Medicine &amp; Science in Sports &amp; Exercise (n=3)</i>	97% 5/163	3,54	4,09	3.893	1,61
<i>Wilderness &amp; Environmental Medicine (n=1)</i>	57% 33/77	0,39	0,89	313	0,24
<i>Journal of Applied Physiology (n=8)</i>	71% 28/97	2,36	2,83	3.465	1,15
<i>Plos One (n=6)</i>	91% 16/177	3,54	3,01	255.196	1,21
<i>Nature (n=1)</i>	98% 2/87	11,57	14,59	114.639	21,95
<i>Journal of Physiology (n=1)</i>	80% 34/169	5,037	3,44	1.132	3,44
<i>Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism (n=2)</i>	63% 36/97	1,90	2,46	1.493	0,82
<i>Journal of the American College of Nutrition (n=1)</i>	62% 71/189	1,64	2,12	467	0,82
<i>Aviation, Space, and Environmental Medicine (n=1)</i>		0,64	----		0,27
<i>The Journal of Strength and Conditioning Research (n=1)</i>	88% 20/163	2,49	2,44	3.265	0,46
<i>Human Physiology (n=1)</i>	8% 89/97	0,41	0,28	99	
<i>Frontiers in Physiology (n=1)</i>	84% 16/97	3,92	3,66	5.775	1,04



Para tratar de reflejar la calidad de las publicaciones recogidas en esta revisión, hemos realizado (Figura 9) una representación gráfica utilizando el factor medio de impacto JCR de las revistas, así como el posicionamiento en los cuartiles JCR.



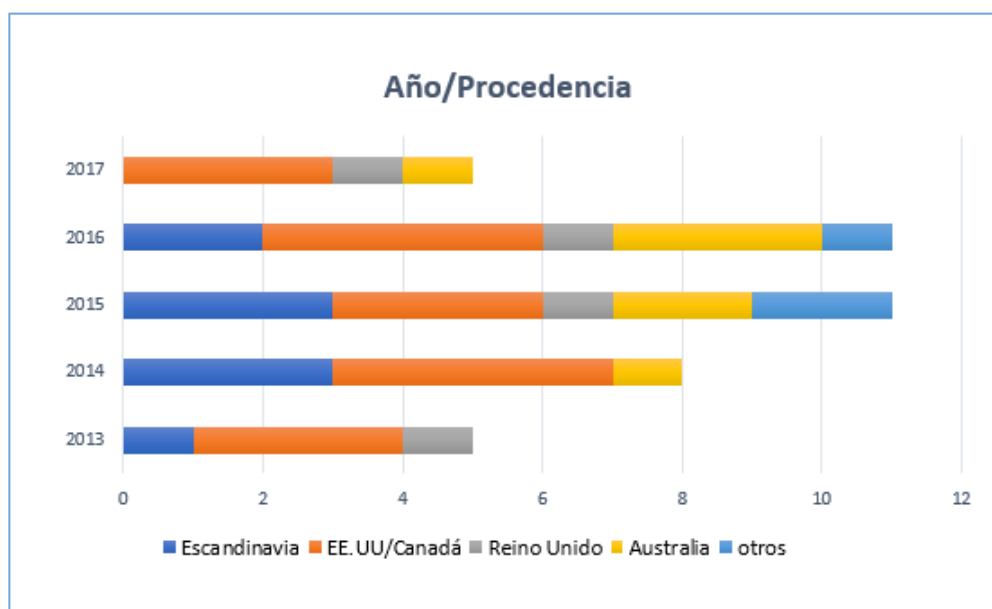
**Figura 9.** Representación gráfica del posicionamiento de las revistas utilizadas y factor de impacto

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Análisis por calidad metodológica, año de publicación, país de origen y participantes de los ensayos clínicos

En esta revisión sistemática se ha tomado como *criterio de inclusión* que los estudios fueran de los últimos 5 años, es decir, desde la actualidad hasta el año 2013 (adicionalmente, se ha añadido un estudio <sup>3</sup> que, a pesar de ser del año 2012, hemos encontrado de gran interés, puesto que analiza todos los marcadores de biogénesis mitocondrial que hemos abordado en esta revisión).

Los estudios presentados muestran una gran polarización. Por un lado, se encuentran los nueve estudios provenientes de los países escandinavos (Suecia, Noruega, Finlandia y Dinamarca). En segundo lugar, los realizados en el Reino Unido (U.K), 4 en total. En tercer lugar, los diecisiete provenientes de Estados Unidos y Canadá y por último los siete trabajos de Australia. Tan sólo dos estudios (*Figura 10*) pertenecen a otros países (Rusia y Taiwán), a lo que hay que añadir una tercera publicación, en donde los autores tienen filiaciones de varios países.



**Figura 10.** Representación gráfica de la distribución de los ensayos clínicos seleccionados en esta revisión sistemática, atendiendo al año de publicación y localización geográfica de la realización del estudio (*Fuente: elaboración propia*)

Como puede observarse en la *Figura 11*, el mayor número de estudios son de los años 2015 (n=11) y 2016 (n=11). También cabe destacar, que, en los países escandinavos, el cenit de este tipo de investigaciones se produjo entre los años 2014 y 2015, mostrando un claro descenso en los años posteriores. Sin embargo, en U.S.A., el número de estudios se ha mantenido más o menos constante hasta el fin de 2017.

En relación al número de participantes en los trabajos que han dado lugar a esta revisión, podemos hablar de un total de 509 personas (*Figura 11*). Todos los estudios referenciados, salvo el trabajo de Morales *et al.*, 2017<sup>51</sup>, incluyen el número de participantes.

Respecto a división por sexos, la mayoría están llevados a cabo en hombres. Sólo un estudio (13), está hecho exclusivamente con mujeres.

Referido a la variable edad, vemos como la gran mayoría de estudios pertenecen al rango de edad 20-30 años. Esto puede ser debido a varias causas: facilidad en la experimentación con este segmento de población, menor riesgo asociado a la intensidad del ejercicio, menor disponibilidad a realizar a realizar biopsias, etc.



**Figura 11.** Distribución estudios por edad y nivel de condición física (Fuente: elaboración propia)

Respecto al nivel de condición física de los participantes en los estudios; analizando los datos de VO<sub>2</sub>máx. medios de los participantes en cada estudio, la muestra resulta más homogénea, resultando mayor el número de estudios, cuánto mayor es el nivel de condición física (es decir, en la inmensa parte de las investigaciones se “emplean” sujetos con una alta condición física, si bien no pueden ser considerados deportistas de élite). Sin embargo, y con el fin de tener una visión más fiable de los procesos fisiológicos que se describen, nos planteamos descartar los estudios cuya dispersión en el VO<sub>2</sub>máx. fuera superior a 5 ml/O<sub>2</sub>/Kg/min (aunque finalmente, hemos descartado este “cribado”, puesto que su aplicación nos supondría quedarnos con un número de estudios muy bajo, del que no se podrían extraer conclusiones fiables). De esta manera, hemos agrupado los estudios en:

- inferiores a 40 ml/O<sub>2</sub>/Kg/min,
- entre 40-50,
- superiores a 50 ml/O<sub>2</sub>/kg/min (n=25)

## 4.2. Análisis de los resultados de los estudios

Para la mejor comprensión de los ensayos clínicos seleccionados y su posterior análisis, se han clasificado en las siguientes categorías:

- efectos por edades
- efectos por niveles de condición física
- efectos por tipo de ejercicio

### 4.2.1. Efectos por edades

En este apartado, analizaremos los estudios por franjas de edades. Para ello, hemos dividido las distintas poblaciones en 4 franjas de edad (Figura 12 y Tabla 7).

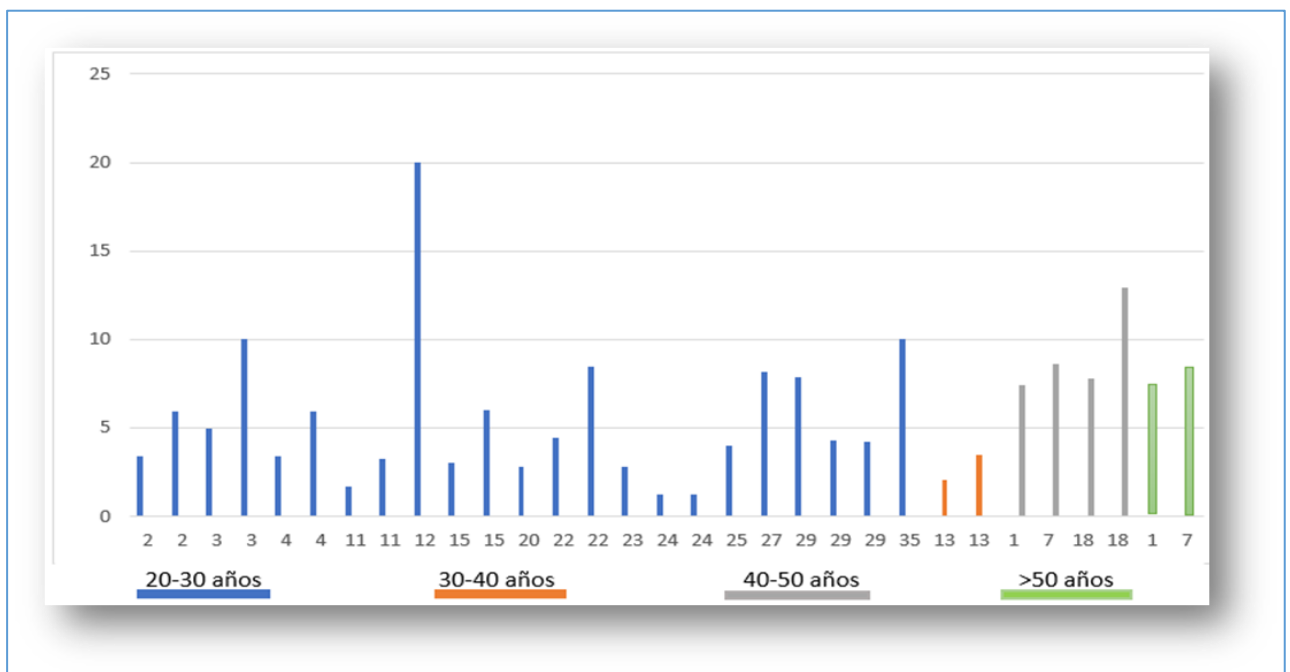
La mayoría de los estudios<sup>3,5-7,15-17,23,25-27,32,37,48,54,58,59,65,66,68-70,72,73,77,78</sup> se ha realizado con población en una franja de edad 20-30 años (Figura 12).

No se observan diferencias significativas en ninguno de valores estudiados entre los distintos grupos de población. En este sentido, destacamos el estudio de Norheim *et al.*, 2013<sup>55</sup>. Se trata de uno de los estudios con mayor número de sujetos (n=26) con edades comprendidas entre 45 y 60 años, divididos en un grupo experimental (prediabéticos) y uno control. El estudio consistió en una

programación de 12 semanas de entrenamiento concurrente. Los resultados muestran una mejoría en la expresión del ARNm PGC-1 $\alpha$  hasta 7,4 veces, siendo el grupo experimental el que, de manera interesante, muestra mejores resultados. Estos resultados son muy coincidentes con el estudio de Medham *et al.*, 2016<sup>49</sup>, que también estudia una población "mayor" con algún tipo de desorden, incluidos los metabólicos, aunque en este caso, se trabaja con un tipo de ejercicio en cicloergómetro al 70% de VO<sub>2</sub>máx.

Respecto a estudios mediante entrenamientos de fuerza en personas con más edad, Fernández Gonzalo *et al.*, 2014<sup>20</sup> encuentran como, un ejercicio muy simple del tipo inercial, realizado dos veces por semana, mantiene los niveles de ARNm PGC-1 $\alpha$  en sujetos sometidos a reposo, mientras que los que no lo realizan manifiestan descensos significativos.

Sin embargo, el estudio de Diel-Conwright *et al.*, 2016<sup>13</sup>, realizado con mujeres sedentarias y post-menopáusicas, refleja cómo, tras un entrenamiento de fuerza tradicional, los valores de ARNm PGC-1 $\alpha$  no presentan cambios significativos, lo que el autor refiere a diversos aspectos hormonales relacionados con la producción de estrógenos.



**Figura 12.** Representación gráfica de los efectos por edades en la expresión del ARNm PGC-1 $\alpha$  (Fuente: elaboración propia).

Analizando los resultados en su conjunto, la edad no parece ser una dificultad a la hora de estimular la biogénesis mitocondrial a través del ejercicio. Esto se comprueba analizando los valores de ARNm PGC-1 $\alpha$ .

Los estudios relativos a PGC-1 $\alpha$  y p-53, aunque reflejan incrementos, no son tan significativos como los de ARNm PGC-1 $\alpha$ . Los relativos a (Anexo 3) son escasos y no reflejan cambios significativos. De cualquier forma, entendemos que se necesitan muchos más estudios para tener conclusiones más claras.

#### 4.2.2. Efectos por nivel de condición física

Como hemos visto en la *Figura 11*, el número de estudios analizados va aumentando en relación con el nivel de condición física de los sujetos.

Acerca de los *sujetos sedentarios*, o con unos niveles de condición física que podemos definir como "baja", e incluso con riesgo o indicios de patología en algún caso<sup>6,36,49,55</sup>; los resultados de los estudios muestran, no sólo, que sus niveles en las proteínas analizadas experimentan incrementos significativos, sino que incluso podrían ser sensiblemente mejores a sujetos de mejores niveles de condición física o salud. Sin embargo, la escasez de estudios (n=6) resulta una dificultad para extraer conclusiones claras.

Además, en dos de los estudios<sup>32,59</sup>, el objetivo real del estudio llevado a cabo es analizar los posibles efectos fisiológicos de la administración de un suplemento nutricional.

**Tabla 7.** Distribución de los valores obtenidos en los estudios por niveles de condición física

Estudios	VO <sub>2</sub> máx (ml/kg/min)	ARNm PGC-1	PGC-1α	p-53
48,6,49,36,32,55 n=6	GRUPO 1 <40	7,4 (55) Hasta 20 veces (32)7,8-12,9 (49), 10 veces (48)	2,23(6) 1,7-2,23(49)	ND (49)
22,27,16,69,5,66,77,25,68 n=9	GRUPO 2 40-50	8,6(22)284%(16)442%-845%(69)284%(69)8,2(66)	1,7-3,22(27) ND (16) ND (77) +70% incremento significativo (68)	ND (27)16%(25)
37,72,33,22,76,56,7,3,17,64,1 n=11	GRUPO 3 50-60	3,4-5,9(37)5-10 veces (72)3,4-5,9(33)8,6(22)5,5-7(76)2,1-3,5(56)3-6(7)4(3)4,24-7,90(17)3,1-3,6(64)5 de media.9-12 tras CWI (1)	ND (37) ND (3)	2,1-2,7(6) ND(17)

El estudio más significativo, en cuanto a valor más extremo, es el presentado por Hou *et al.*, 2015<sup>32</sup>, en el que encuentra incrementos de ARNm PGC-1α de hasta veinte veces en sujetos sedentarios jóvenes. Johansen *et al.*, 2013<sup>36</sup> también encuentra incrementos significativos (p=0,008) en la concentración de la proteína PGC-1α total, tras 9 meses de intervención.

Boyd *et al.*,<sup>6</sup> si bien no ofrecen en su estudio valores absolutos, indican que, los efectos en sedentarios de dos programas distintos de ejercicios (al 70-100% de intensidad relativa) provocan efectos a tener en cuenta en la concentración de la proteína total PGC-1α, y además, ponen de manifiesto efectos significativos en las concentraciones de Sirt-1.

Por último, Mac Neil *et al.*,<sup>48</sup> encuentran, también en jóvenes sedentarios, incrementos en el ARNm de PGC-1α de hasta diez veces, con respecto a los valores basales, tras una programación de seis semanas de entrenamiento concurrente.

Respecto a la *población intermedia*, generalmente definida por los autores como "deportistas recreacionales", es decir con  $VO_2\text{máx.}$  comprendidos entre 40-50 ml/ $O_2$ /kg, y a pesar de contar con el mayor número de estudios, las referencias en valores absolutos nos aportan pocos datos.

Pugh *et al.*, 2015<sup>66</sup> muestran incrementos entre 4,5-8,2 veces la expresión de ARNm de PGC-1 $\alpha$  en sujetos jóvenes; haciendo posteriormente una diferenciación entre los exones 1a y 1b.

Edgett *et al.*, 2016<sup>16</sup> exhiben cambios de 3,9 veces los valores basales de ARNm de PGC-1 $\alpha$ , sin cambios significativos en la concentración de la proteína PGC-1 $\alpha$ .

Scribans *et al.*, 2017<sup>69</sup> presentan cambios, expresados esta vez en porcentaje, entre el 442% y el 845% (dependiendo del protocolo de ejercicio empleado), un poco superiores a las encontradas por Bonafiglia *et al.*, 2017<sup>5</sup> (que eran del 284%).

Granata *et al.* 2016<sup>25</sup> encuentran incrementos del 70% en la concentración de la proteína PGC-1 $\alpha$  y del 16% en la proteína p-53, mientras que en el estudio de Porter *et al.*, 2015<sup>65</sup> no se refieren cambios significativos en ARNm de PGC-1 $\alpha$  sobre deportistas recreacionales tras un entrenamiento de fuerza.

El grupo más estudiado es, sin duda, el de *deportistas semi-profesionales*, pero que no pueden considerarse de alto rendimiento. Esta población, mantiene un  $VO_2\text{máx.}$  entre los 50 y 60 ml/ $O_2$ /kg/min.

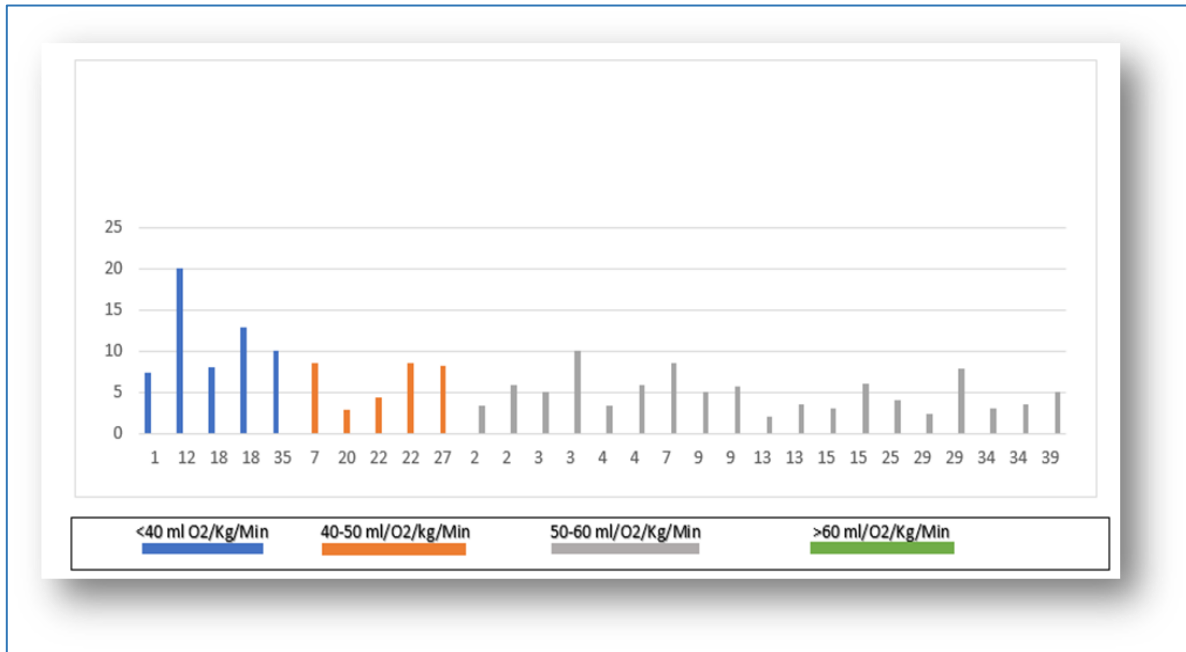
Como se puede observar en la *tabla 7* se puede intuir que los efectos del ejercicio son parecidos o ligeramente peores sobre las distintas proteínas activadoras y co-activadoras de la biogénesis mitocondrial. Podría ser interesante, en futuros estudios, investigar sobre las causas de este hecho. Entre las hipótesis que se podrían manejar, cabría indicar si la población mitocondrial pudiera estar llegando a cierto límite, o bien si las metodologías de ejercicio empleadas pudieran haber supuesto cierta adaptación en este tipo de población, con lo que puede ser interesante analizar, programar e implementar nuevas metodologías de entrenamiento para este grupo de población.

Guidlum *et al.* <sup>22</sup> en un estudio llevado a cabo en población masculina, encontró aumentos de hasta ocho veces el valor basal de ARNm de PGC-1 $\alpha$ .

Taylor *et al.*, 2016<sup>76</sup> ponen de manifiesto también este aumento, en su caso entre 5,5-7 veces, mientras que Sloovard *et al.*, 2016<sup>72</sup> lo sitúan entre 5 y 10 veces por encima del basal. Brandt *et al.*, 2016<sup>7</sup> encuentran incrementos de ARNm de PGC-1 $\alpha$  de hasta 6 veces el valor basal. Joo *et al.*, 2016<sup>37</sup> sitúa este valor entre 3,4 y 5,9 veces. Silvennuien *et al.*, 2015<sup>70</sup> evidencian incrementos de hasta 4 veces, valores muy similares a los encontrados por Barlett *et al.*, 2012<sup>3</sup>. Nygaard *et al.*, 2015<sup>56</sup> ofrecen incrementos entre 3,5 y 2,8 veces, similares a los de Popov *et al.*, 2015<sup>59</sup> (valores entre 3,1-3,5 en la concentración de ARNm de PGC-1 $\alpha$ ). Sin embargo, Paulsen *et al.*, 2014<sup>58</sup> no advierten cambios significativos en estos valores.

Acerca de los resultados sobre la concentración de proteína total PGC-1 $\alpha$ , los resultados, si bien muy escasos, nos hemos encontrado en la bibliografía consultada con tan solo dos: (6,17), ambos coinciden en señalar que no se producen cambios significativos para esta población.

No se han encontrado estudios sobre *deportistas de alto rendimiento* o *élite* sobre estos factores (superiores a 60 ml/ $O_2$ /kg/min), lo que podría ser interesante para clarificar las diferentes hipótesis.



**Figura 13.** Cambios obtenidos en cada uno de los grupos determinados por niveles de condición física respecto a ARNm de PGC-1 $\alpha$ . Los cambios se expresan en Unidades Arbitrarias excepto un estudio<sup>69</sup>, que lo expresa en porcentaje.

#### 4.2.3. Efectos por tipo de ejercicio

En primer lugar, destacaremos que el número de estudios analizados en esta revisión bajo cada metodología o tipo de ejercicio es muy variable.

Para realizar la parte de estudio comparativo a nivel cuantitativo, algunos de ellos (5,12,51,26,36,78,6,68), no permiten cuantificaciones, puesto que simplemente aluden al valor de  $p$ ,  $r^2$  o simplemente, hablan de que existen *diferencias significativas*, pero sin poner de manifiesto los valores obtenidos. Este hecho nos permite dar una visión más amplia y a nivel cualitativo, pero no permite extrapolar sus datos.

Otro estudio, compara las proteínas objeto de nuestro estudio entre las fracciones nucleares y citosólicas (27), para diversos grupos de ejercicio.

Por último, otra serie de estudios comparan distintas isoformas de las proteínas analizadas, (12,70) con lo que tampoco permite, a no ser que también no informe del valor genérico de esta En el (Anexo 3) se pueden consultar los gráficos de los estudios (27,78) que son significativos en este último aspecto.

**Tabla 8.** Distribución de los valores obtenidos en los estudios por tipo de ejercicio

TIPO DE EJERCICIO/PROGRAMA	ARN m PGC-1 $\alpha$	PGC-1 $\alpha$	p-53	OTROS
Continuos a intensidad entre 50%-75% VO <sub>2</sub> max (3,73,22,32,7,69,17,64,27)	N.D (73)8,6 (22) 20(32) 3-6(7)4,42(69)4(3) 4,32(17)3,1-3,6(64)	1,7(27)	1,4(27) 2,1(3) N.D (17)	
Continuos o intermitentes entre 75%-100% VO <sub>2</sub> max (37,76,56,7,69,3,17,25)	3,4-5,9 (37) 5,5-7(76) 2,1(56) 3-6(7) 8,45(69) 4(3) 7,9(17)	N.D(37) 2,3(49) 4(70)1,70(25)	2,7(3) N.D(17)1,16(25)	
Interválicos supra-aeróbicos o en régimen <i>all-out</i> (72,76,7,16,5,17,27,77)	5-10 (72)5,5(76) 3-6(7)3,9(16) 2,84(5) 4,24(17)	3,22 (11) N.D (20) N.D(16)	1,5(27) N.D(17) N.D(77)	SIRT-1 N.D (16)
Fuerza de carácter gravitacional o tradicional (56,70,65)	3,5(56) 1,8(70) ND (65)			
Fuerza de carácter inercial independientes de gravedad (20)	Permanece estable frente a la inmovilización (20)			
Ejercicios de tipo concurrente (55,7,48,49,66,48)	7.4(55) 3-6(7),7,8(49) JUEGOS REDUCIOS),8,2(66) 10(48)	1,7(49) JUEGOS REDUCIOS),		

Un claro ejemplo es el estudio de Conceiao *et al.*,<sup>12</sup> en el que estudia la pertinencia del entrenamiento oclusivo (restricción sanguínea local) como método para aumentar la biogénesis mitocondrial y angiogénesis en personas sedentarias y saludables. Ninguna de las isoformas del ARNm de PGC-1 $\alpha$  parece aumentar con esta metodología. Sin embargo, no analiza el valor absoluto de ARNm de PGC-1 $\alpha$ , además de utilizar un método experimental independiente del tipo de ejercicio, por lo que no podemos incluir datos de este en el estudio comparativo, a pesar de ser el único que nos informa de un ejercicio continuo a una intensidad relativa de entrenamiento inferior al 50%.

Un amplio grupo de estudios (3,7,17,22,27,64,69,63) emplea la metodología continua a intensidades comprendidas entre el 50 y el 75% del VO<sub>2</sub>máx., pudiéndose extraer datos cuantitativos.

Guilund *et al.*,<sup>22</sup> emplean una intensidad del 70%, y, a pesar de utilizar mediciones en las diversas isoformas, nos informa de incrementos totales de ARNm de PGC-1 $\alpha$  de 8,6 veces en deportistas recreacionales. Estos incrementos son superiores a las vistas por Popov *et al.*, 2015<sup>64</sup> (de un 3,1 a un 3,6), si bien la intensidad es un 10% menor y está realizada sobre población de mayor nivel de condición física.

En el estudio de Edget *et al.*, 2013<sup>17</sup> se expresan los cambios en porcentajes (incremento de 432%) en población similar. Un estudio muy interesante es el de Brandt<sup>7</sup>, en los que se indica que un ejercicio concurrente, realizando frente a resistencias aeróbicas del 60% VO<sub>2</sub>máx. junto a un trabajo



supramáximo *all out*, produce los mayores incrementos de ARNm de PGC-1 $\alpha$  a las 3 horas de finalizar el ejercicio.

Granata *et al.*, 2016<sup>27</sup> encuentra estas intensidades (50-75% VO<sub>2</sub>máx.) menos útiles para estimular la biogénesis mitocondrial con respecto al entrenamiento *all out* observando los valores de PGC-1 $\alpha$  total y p-53.

Un estudio que se separa mucho de los valores encontrados es el de Hou *et al.*,<sup>32</sup> en el que encuentran valores hasta 20 veces superiores a los previos, en un ejercicio de una hora de duración, al 60% del VO<sub>2</sub>máx. realizado en sujetos sedentarios. Si excluimos este último valor, la media de los valores de ARNm de PGC-1 $\alpha$  sería de 4,22, con lo que el valor medio es poco fiable para confirmarla esta metodología como más apropiada.

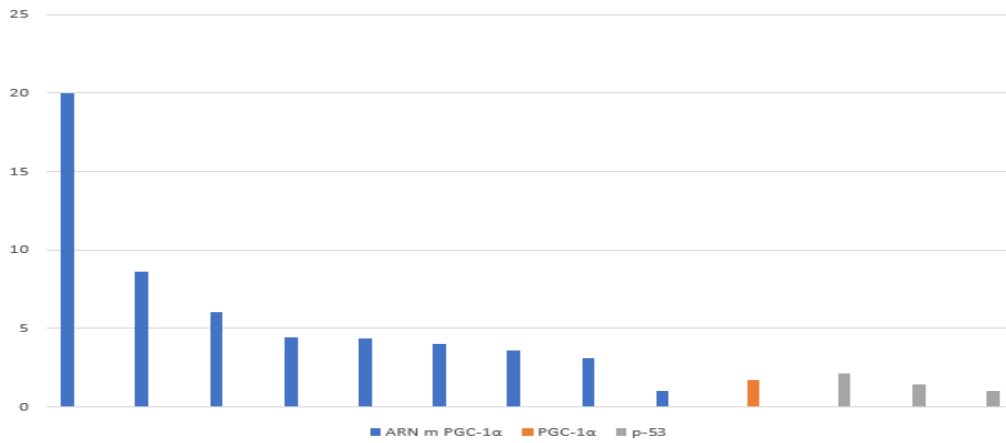
Otro importante grupo de estudios es el que emplea ejercicios entre 75-100% VO<sub>2</sub>máx. (3,7,17,25,37,49,56,69). Respecto a los valores de ARNm de PGC-1 $\alpha$ , un amplio número de casos (7,17,37,69,76) se encuentran en valores homogéneos por encima de la media, con valores de incremento entre 5 y 10 veces, lo que puede ser significativo en el análisis. Respecto a proteína total PGC-1 $\alpha$  y p-53 los valores son mucho más discretos, con ligeros incrementos (3,49,70) o sin cambios significativos (17,25,37).

El tipo de ejercicio más analizado es el régimen supraaeróbico *all out*. Sobre ARNm de PGC-1 $\alpha$ , es interesante destacar como el 87,5% de los casos muestra coincidencias en reflejar aumentos entre 2,84 y 6 veces. Sólo el estudio de Slovgardt *et al.*, 2016<sup>72</sup>, realizado en una muestra de hombres entrenados, dónde se realiza un intervalo *all out* de 30 s, muestra incrementos de hasta 10 veces. Respecto a proteína total PGC-1 $\alpha$  y p-53, el 66,6% de los estudios (16,17,20,77) no refleja cambios significativos.

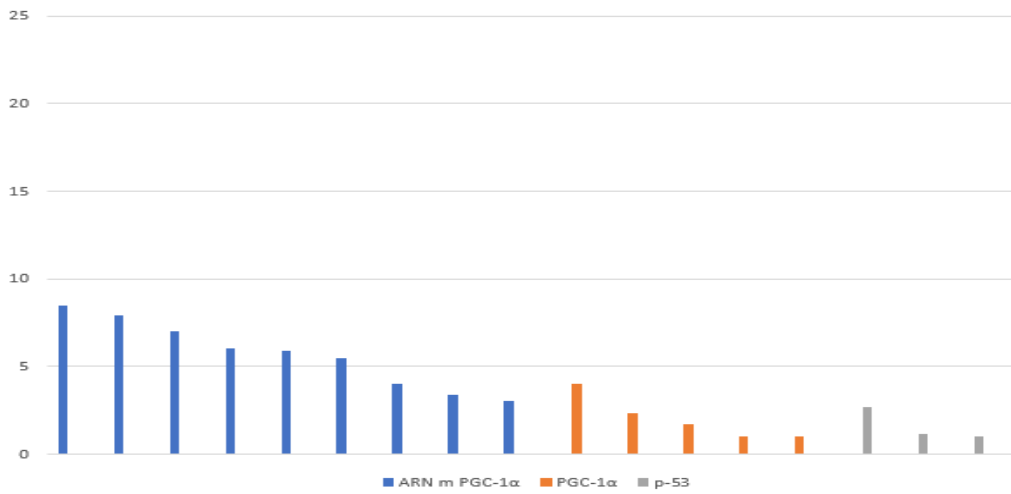
Sólo contamos con 6 estudios dónde se hayan analizado directamente los efectos de la fuerza tradicional de manera no concurrente (13,23,54,56,65,70). De todos ellos, el realizado por Diel-Conwright *et al.*, 2016<sup>13</sup> y Nader *et al.*, 2014<sup>54</sup> analizan las diferentes isoformas, sin valores de las variaciones de ARNm de PGC-1 $\alpha$  totales. El trabajo de González *et al.*, 2016<sup>23</sup>, realizado sobre p-53, es comparativo entre dos grupos de fuerza con parámetros de carga distintos, donde tampoco obtenemos las variaciones pre- y post-ejercicio. Por tanto, sólo contamos con tres estudios (56,65,70) que nos permitan incorporar sus datos y sólo sobre ARNm de PGC-1 $\alpha$ , con resultados que indican ligeros incrementos (56,70) o diferencias no significativas (65).

A pesar de ser una metodología novedosa y cada vez más utilizada, sólo existe un estudio, el realizado por Fernández Gonzalo *et al.*, 2014<sup>20</sup> en el que se cuantifiquen los valores de las proteínas estudiadas, en este caso en concreto, para ejercicios inerciales, independientes de la gravedad mediante dispositivos *flywheel*. En este estudio, se encuentran evidencias de que, frente a la inmovilización, dos sesiones semanales, de 4 x 7 repeticiones a máxima intensidad de este ejercicio, mantiene los valores previos de ARNm de PGC-1 $\alpha$ .

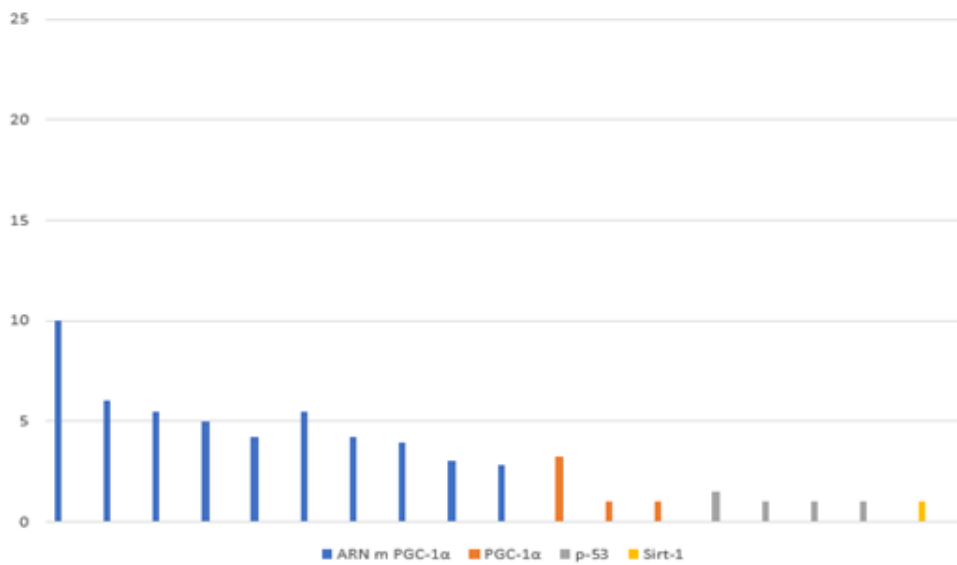
**1) Tipo de ejercicio: Continuo, intensidad 50-75% VO2 máx. (3,73,22,32,7,69,3,17,64,27)**

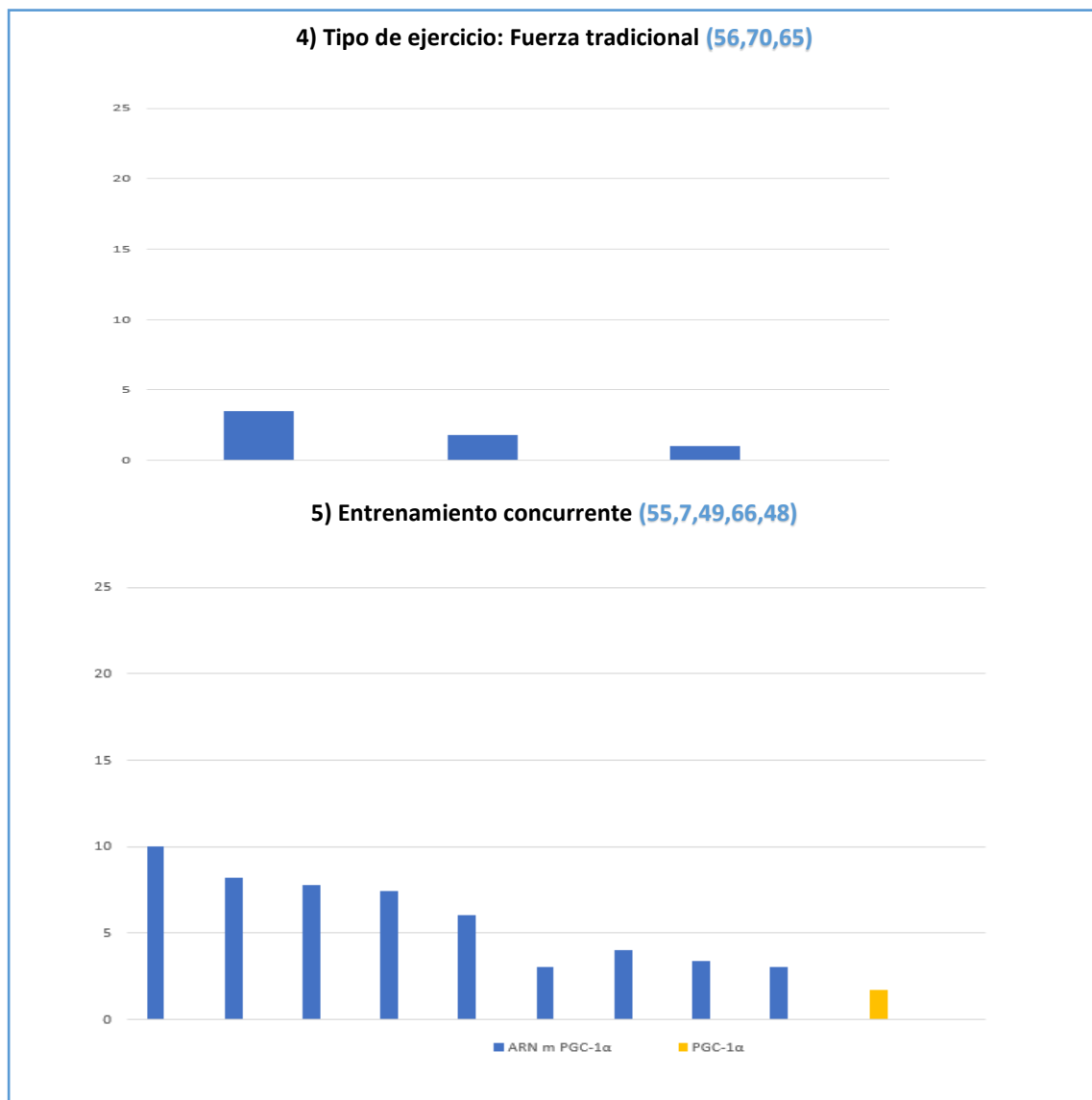


**2) Tipo de ejercicio: Continuo, intensidad 75-100% VO2 máx. (37,76,56,7,69,3,17,25)**



**3) Tipo de ejercicio: Interválico. Régimen all out (72,76,7,16,5,17,27,77)**



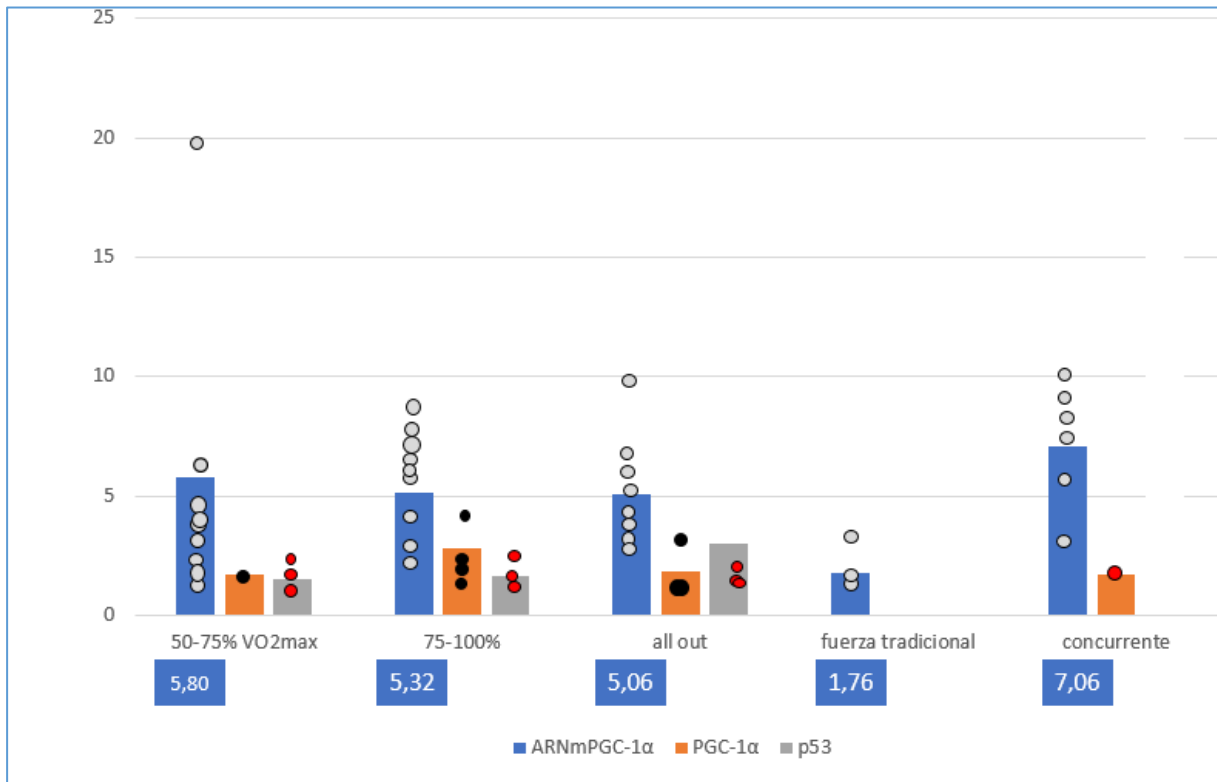


**Figura 14.** Cambios obtenidos en las proteínas estudiadas en cada uno de los tipos de ejercicio. Los cambios se expresan en Unidades Arbitrarias.

En total, cinco estudios: (7,48,49,55,66) nos muestran los efectos del entrenamiento concurrente sobre las proteínas estudiadas, en valores previos y posteriores a la realización de ejercicio, donde, en una misma sesión, o bien en un mismo programa de entrenamiento, se combinan métodos de fuerza y resistencia.

Los efectos de los programas de ejercicio respecto a la concentración media de ARNm de PGC-1α, indican que son un 17,84% más elevados que en los ejercicios de intensidad entre 50-75% VO<sub>2</sub>máx.; un 24,5% respecto a los 75-100% VO<sub>2</sub>máx., y un 28,3% "mejores" que los supraeróbicos a régimen *all out*; o un 75,1% superiores que aquellos en los que se emplea únicamente la fuerza.

De los estudiados, especialmente interesantes parecen los estudios de Norheim *et al.*, 2013<sup>55</sup> y el de MacNeil *et al.*, 2015<sup>48</sup>, en el que concluyen que, con los grandes incrementos producidos en ARNm de PGC-1 $\alpha$ , el entrenamiento concurrente es una medida eficaz para la rehabilitación<sup>48</sup> y para la posible intervención en inicio de patología diabética<sup>55</sup>. Estos resultados van en línea de los publicados por Johansen *et al.*, 2013<sup>36</sup> respecto a la intervención en el proyecto HART-D Study<sup>36</sup>, en el que se planteaba que este tipo de entrenamiento era muy positivo para estos sujetos respecto al control glicémico, el descenso de triglicéridos en sangre y el aumento de la propia PGC-1 $\alpha$ .



**Figura 15.** Comparativa de los cambios en las proteínas estudiadas sobre el conjunto de los diferentes tipos de ejercicios. Los cambios se expresan en Unidades Arbitrarias.

### 4.3. Descripción de los estudios

A continuación, se realiza una breve descripción de cada uno de los ensayos clínicos utilizados anteriormente para el análisis de los resultados. Asimismo, en el *Anexo 3*, se puede visualizar unas tablas-resumen de los principales aspectos contemplados en los mismos.

#### 4.3.1. Descripción de estudios en ejercicios continuos a intensidad <50%VO<sub>2</sub>máx

##### Conceicao *et al.*, 2016<sup>12</sup>

**OBJETIVOS:** Analizar la validez del método oclusivo (restricción sanguínea local) frente a otros métodos para producir biogénesis mitocondrial y angiogénesis.

**Marcador analizado:** ARNm de PGC-1 $\alpha$  (isoformas 1 a 4)

**Biopsias:** Previa y 3 horas después de cada entrenamiento

**POBLACIÓN:** 9 sedentarios saludables

**MÉTODOS:** Cicloergómetro. Compara tres protocolos: Aeróbico extenso, 40% VO<sub>2</sub>máx.: 30 min (entrenamiento oclusivo); Aeróbico intenso, (70% VO<sub>2</sub>máx.: 30 min) y Fuerza, 4 x 10 al 70% 1RM

**RESULTADOS:** El grupo oclusivo tiene menores cantidades en las 4 isoformas

**CONCLUSIÓN:** El entrenamiento oclusivo no es un método válido para la mejora de la biogénesis mitocondrial.

#### 4.3.2. Descripción de estudios en ejercicios continuos a intensidad entre 50%-75% VO<sub>2</sub>máx.

##### Gidlund *et al.*, 2015<sup>22</sup>

**OBJETIVOS:** Analizar en profundidad las respuestas de varios ARN mensajeros y proteínas tras un simple ejercicio aeróbico.

**Marcador analizado:** ARNm de PGC-1 $\alpha$  y PGC-1 $\alpha$  en sus diversas isoformas.

**Biopsias:** Previa y 30 min, 2, 6 y 24 horas después del ejercicio.

**POBLACIÓN:** 20 deportistas recreacionales: VO<sub>2</sub>máx. 50.2  $\pm$ 4.6 en hombres y 41.5  $\pm$ 3.6 para mujeres.

**MÉTODOS:** a) experimental: cicloergómetro. 60 min al 70% VO<sub>2</sub>máx. b) control: sin ejercicio.

**RESULTADOS:** El grupo experimental expresa el ARN mensajero de la PGC-1 $\alpha$  a niveles totales mucho mayores que el grupo control. El momento de mayor expresión de esta se produce a las 2 horas de finalizar el ejercicio: 8,6 veces. Hay diferencias muy notables en las distintas expresiones de isoformas.

**CONCLUSIÓN:** La expresión de la isoforma PGC-1 $\alpha$  ex1b es la más predominante isoforma expresada tras este tipo de ejercicio.

### **Morales et al., 2017<sup>51</sup>**

**OBJETIVOS:** Analizar el efecto potencial del ejercicio aeróbico agudo en el BAIBA (ácido beta aminoisobutírico) sérico y el músculo esquelético UCP-3 y evaluar la posible participación de los factores de transcripción activadores del proliferador gamma coactivador 1-alfa (PGC-1 $\alpha$ ) y receptor alfa activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR $\alpha$ ), así como ácidos grasos libres (AGL) en UCP-3 expresión.

*Marcador analizado:* PGC-1 $\alpha$

*Biopsias:* Previa, al finalizar, tras 1 hora y tras 4 horas.

*POBLACIÓN:* Sujetos desentrenados (los autores no especifican cuantos).

*MÉTODOS:* trabajo en cicloergómetro al 70% VO<sub>2</sub>máx. hasta las 350 Kcal. En dos situaciones diferentes: a) consumiendo previamente un batido de múltiples macronutrientes. b) Un período de ayuno de 8 horas.

*RESULTADOS y CONCLUSIÓN:* El ejercicio aeróbico no indujo un efecto significativo en el suero BAIBA, PGC-1 $\alpha$  y PPAR $\alpha$ , independientemente de las condiciones de alimentación.

### **Popov et al., 2014<sup>64</sup>**

**OBJETIVOS:** Focalizar en los efectos de la duración de una sesión de ejercicio aeróbico de intensidad moderada (60% del VO<sub>2</sub>máx.) sobre la activación de las quinasas de señalización reguladora de la expresión del gen PGC1 $\alpha$  y la expresión de los genes que regulan la biogénesis mitocondrial y desempeñan un papel en la regulación del catabolismo.

*Marcador analizado:* PGC-1 $\alpha$

*Biopsias:* Antes del ejercicio y 10 minutos, 3 horas y 5 horas después del ejercicio.

*POBLACIÓN:* 9 atletas de resistencia amateur VO<sub>2</sub>máx.:59 (51-62). Sin datos de edad.

*MÉTODOS:* cicloergómetro: 60% VO<sub>2</sub>máx.: 1) 30 min 2) 60 min 3) 90 min.

*RESULTADOS:* ARNm de PGC1 $\alpha$ : 5 horas después de las pruebas de 60 y 90 minutos, el contenido de aumentó 3,1 y 3,6 veces, respectivamente.

*CONCLUSIÓN:* El ejercicio aeróbico no indujo un efecto significativo en el suero BAIBA, PGC-1 $\alpha$  y PPAR $\alpha$ , independientemente de las condiciones de alimentación.

### **4.3.3. Descripción de estudios en ejercicios continuos o intermitentes entre 75%-100% VO<sub>2</sub>máx.**

#### **Granata et al., 2015<sup>26</sup>**

**OBJETIVOS:** Comparar tres regímenes de entrenamiento con distintas intensidades de ejercicio en marcadores de a) biogénesis mitocondrial. b) función mitocondrial c) respiración x complejo (I-V) respiratorio OXPHOS.

*Marcador analizado:* PGC-1 $\alpha$  y p-53

*Biopsias:* Previa, tras finalizar las 12 semanas

*POBLACIÓN:* 29 sujetos saludables, pero no entrenados: 21 $\pm$ 3 años; VO<sub>2</sub>máx. para cada grupo: A) 46.7  $\pm$ 3.8 B) 45.1  $\pm$ 7.2 C) 47.1  $\pm$ 7.8

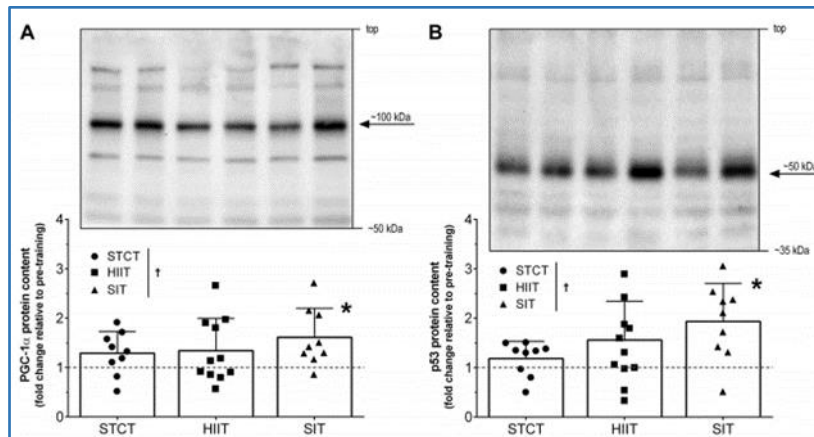
*MÉTODOS:* 4 semanas x 3 entrenamientos semanales en cicloergómetro

A) Entrenamiento continuo: Volumen creciente al 65% VO<sub>2</sub>máx. Semana 1: 65 min-semana 2: 85 min-semana 3: 102 min-semana 4: 81 min

B) HIIT (Entrenamiento interválico a alta intensidad): Series intensidad~90% de la potencia a VO<sub>2</sub>máx. Semana 1: 13 min-semana 2: 17 min-semana 3: 20 min-semana 4: 16 min

C) SIT (entrenamiento a intervalos sprint): Series de 30" al 200% de la potencia a VO<sub>2</sub>máx. Semana 1: 14 series- semana 2: 19 series- semana 3: 26 series-semana 4: 22 series

**RESULTADOS:** Se producen cambios significativos, tanto en contenido absoluto de PGC-1 $\alpha$  y p-53 sólo en el grupo C) SIT



**Figura 16.** Cambios en contenido de PGC-1 $\alpha$  y p-53

**CONCLUSIÓN:** Se produce un gran incremento de la respiración en los 5 complejos respiratorios de la cadena transportadora que no está ligado a la importación de proteínas de esos complejos. Los cambios en el contenido de proteína de PGC-1 $\alpha$  y p-53 pueden estar más fuertemente asociados con cambios inducidos por el entrenamiento en la respiración mitocondrial en lugar de contenido mitocondrial, y sugieren que estos los cambios pueden estar mediados por diferentes vías moleculares.

### Medham et al., 2016<sup>49</sup>

**OBJETIVOS:** Analizar las diferencias bioquímicas y moleculares entre un entrenamiento continuo frente a otro consistente en unos juegos simplificados basados en el rugby y sin contacto.

**Marcador analizado:** 1) PGC-1 $\alpha$ , 2) p-53, 3) ARNm de PGC-1 $\alpha$  y 4) ARNm p-53

**Biopsias:** Previa, 30 min de finalizar el entrenamiento y 4 horas después.

**POBLACIÓN:** 9 sujetos sedentarios edad: 48 $\pm$ 1,7 VO<sub>2</sub>máx.: 30,8  $\pm$ 1,8 con irregularidades inmunológicas, o desorden metabólico o cardiovascular.

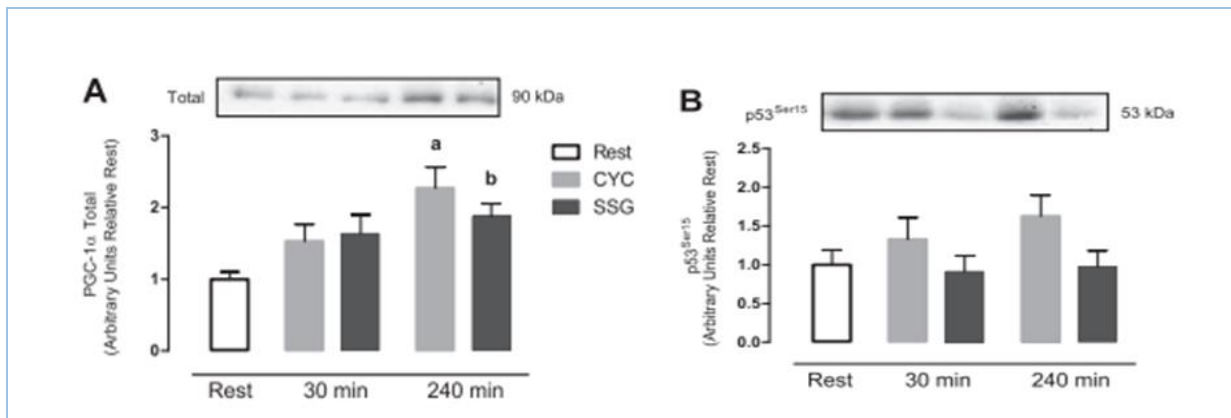
### MÉTODOS:

A. juegos en espacios reducidos de rugby (rsgg): 4X 10 MIN de juegos, monitorizados con GPS, cuantificando distancias, metros x minutos (intensidades relativas) y empleando, igualmente, una Escala de Borg.

B. cicloergómetro. 4 x 10 min de trabajo estable y continuo con 2 min de recuperación total. Intensidad similar a la obtenida en los juegos reducidos, es decir, 80-85% de la frecuencia cardiaca máxima.

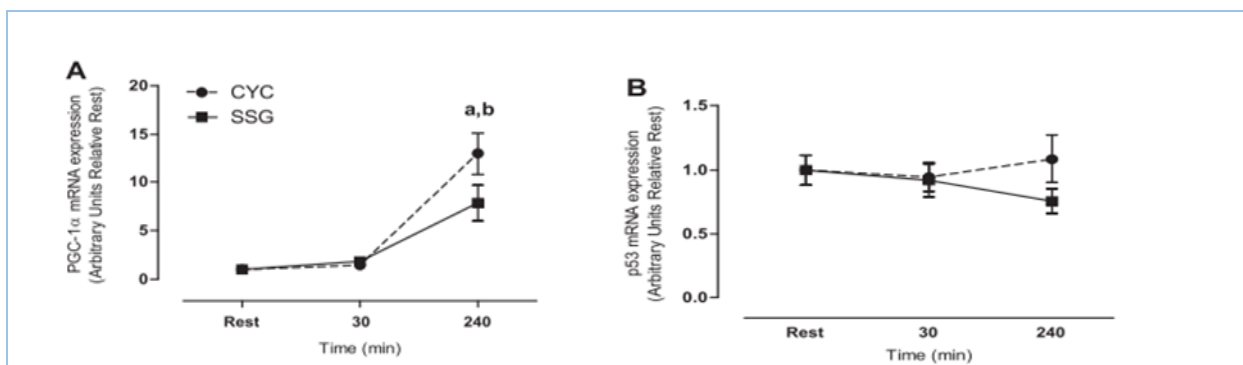


**RESULTADOS:** a) *Proteínas totales:* PGC-1 $\alpha$ : Diferencias no significativas en los incrementos temporales. Diferencias apreciables a los 30 min y a las 4 horas, siendo superior el grupo de CICLO: 2,3 veces y 1,7 veces. p-53: Diferencias no significativas.



**Figura 17.** Cambios en contenido de PGC-1  $\alpha$  y p-53

**B) EXPRESIÓN GENÉTICA: (ARNm):** PGC-1 $\alpha$  = Aumentó 12,9- veces en CICLO (P= 0,001) frente a 7,8- veces en juegos reducidos. p-53: No hay diferencias significativas.



**Figura 18.** Cambios en ARNm de PGC-1 $\alpha$  y p-53

**CONCLUSIÓN:** Ambos métodos son interesantes para para la mejora de la biogénesis mitocondrial

### Walsh et al., 2014<sup>78</sup>

**OBJETIVOS:** Analizar las diferencias en la cinética del (BDNF: factor neurotrófico cerebral) en tres protocolos de ejercicio y su regulación positiva con la PGC-1  $\alpha$ .

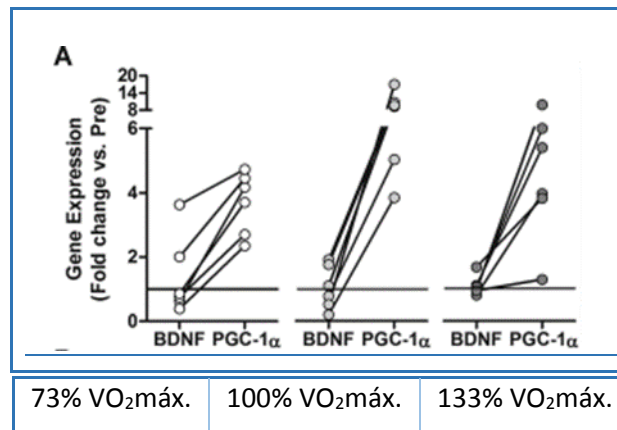
**Marcador analizado:** BDNF y ARNm PGC-1 $\alpha$

**Biopsias:** Previa, y a las 3 horas de finalizar el ejercicio.

**POBLACIÓN:** 6 hombres deportistas recreacionales: Edad: 21.2  $\pm$  0.8 años. VO<sub>2</sub>máx.: 54.0  $\pm$  6.5

**MÉTODOS:** 5 min calentamiento + n (1 min AL 73-100-133% VO<sub>2</sub>máx.+1min rec). Sin referencias de volumen.

**RESULTADOS:** Sin referencias numéricas



**Figura 19.** Relación PGC-1α con el factor neurotrófico cerebral a las 3 intensidades de estudio

**CONCLUSIÓN:** Aunque no se descarta el control de la expresión BDNF en el músculo a través de PGC-1α, los resultados de este estudio sugieren que la expresión de BDNF y PGC-1α se controlan de manera diferente siguiendo ejercicio y ayuno.

### Scribbans et al., 2017<sup>69</sup>

**OBJETIVOS:** Determinar si una regulación al alza mediada por el ejercicio de los genes nucleares y mitocondriales codificados por el coactivador transcripcional (PGC-1α) se produce de manera sistemática después de diferentes intensidades de ejercicio en humanos.

**Marcador analizado:** ARNm PGC-1α

**Biopsias:** Previa, al finalizar, y a las 3 horas

**POBLACIÓN:** 10 hombres recreacionalmente activos (edad: 23 ± 3 años, consumo máximo de oxígeno: 41.8 ± 6.6)

**MÉTODOS:** Trabajo en cicloergómetro. a) LO: al 73% VO<sub>2</sub>máx. B) HI: al 100% VO<sub>2</sub>máx.

**RESULTADOS:** El ARN mensajero de PGC-1α aumentó después de ambas condiciones y fue significativamente ( $p < 0,05$ ) mayor después de HI en comparación con LO (PGC-1α, LO: +442% vs HI: +845%).

**CONCLUSIÓN:** La relación entre ARNm de PGC-1α y ND4, así como el ARNm de PGC-1α y el cambio en el glucógeno muscular, se correlacionaron positivamente en respuesta a la LO. Los beneficios de la expresión de PGC-1α está regulada diferencialmente durante las horas iniciales posteriores al ejercicio agudo en humanos.

### Boyd et al., 2013<sup>6</sup>

**OBJETIVOS:** Determinar si las adaptaciones al entrenamiento de intervalos de alta intensidad (HIT) se mitigan cuando se reducen tanto la intensidad como el volumen de entrenamiento (es decir, el gasto de energía en el ejercicio).

**Marcador analizado:** PGC-1α - SIRT1

**Biopsias:** Previa, y tras 72 horas del último entrenamiento.

**POBLACIÓN:** 19 hombres sedentarios con sobrepeso u obesidad diagnosticada.: Edad= 22. ±3.9 años

A) LO 22.7 ±4.3 años. VO<sub>2</sub>máx.=35.8±8.2

B) HI – 22.7 ±3.8 años. VO<sub>2</sub>máx.=35.4 ±5,7

**MÉTODOS:** Trabajo en cicloergómetro= 3 sesiones semanales x 3 semanas. Rutina: cinco minutos de calentamiento sin carga + 8, 9 y 10 aumentos de intensidad de un minuto de duración de aumento cada semana+ 1 min de recuperación sin carga: Cadencia, siempre 80 ciclos por minuto

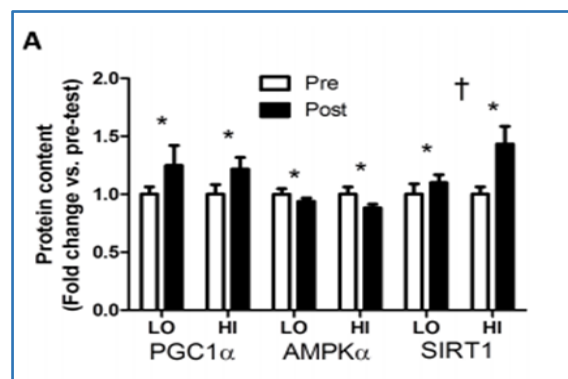
Protocolo A: LO: Intervalos al 70% VO<sub>2</sub>máx.

Protocolo B: HI: Intervalos al 100% VO<sub>2</sub>máx.

**RESULTADOS:**

Contenido total de proteína PGC-1 $\alpha$  =p, 0,05. efectos considerables.

*SIRT1* : Efectos significativos.



**Figura 20.** Efectos del programa de ejercicio sobre PGC-1 $\alpha$ , AMPK y SIRT1

**CONCLUSIÓN:** Las mejoras en la capacidad aeróbica y el rendimiento del ejercicio dependen de la intensidad/volumen, pero los cambios en los marcadores de la capacidad oxidativa del músculo esquelético no lo son.

### Barlett et al., 2012<sup>3</sup>

**OBJETIVOS:** Comprobar la hipótesis de que, corriendo en tapiz, el entrenamiento en intervalos de alta intensidad (HIT) induce una mayor activación de vías de señalización asociadas con la biogénesis mitocondrial en comparación con un entrenamiento continuo de intensidad moderada (CONT).

**Marcador analizado:** ARNm PGC-1  $\alpha$ , proteína PGC-1 $\alpha$ , AMPK, p-38, y fosforilación de p-53

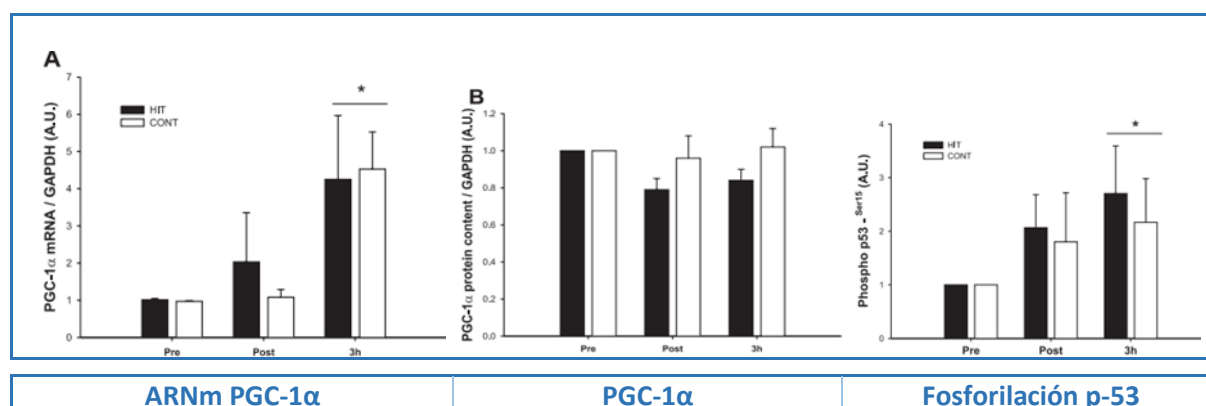
**Biopsias:** Previa, al finalizar, y a las 3 horas de fin del ejercicio.

**POBLACIÓN:** 10 hombres recreacionalmente activos (edad: 20  $\pm$  1 años, consumo máximo de oxígeno: 52 $\pm$  7.0)

**MÉTODOS:** Ejercicio en tapiz rodante. Protocolo A) HIT (6x3 min a 90% VO<sub>2</sub>máx., intercalado con períodos de recuperación de 3 minutos al 50% VO<sub>2</sub>máx., con un período de calentamiento y enfriamiento de 7 minutos al 70% VO<sub>2</sub>máx.) Volumen total: 36 minutos. Protocolo B) CONT (rodaje continuo de 50 minutos al 70% VO<sub>2</sub>máx.) Volumen total: 50 minutos.

**RESULTADOS:** ARNm PGC-1 $\alpha$  aumentó cuatro veces a las 3 horas después del ejercicio (p=0,01) sin diferencias entre las condiciones (P=0,80). Proteína PGC-1 $\alpha$ : No hubo cambios en el total de en cualquier momento durante las pruebas HIT o CONT (p=0,20). La fosforilación de p-53 mostró una tendencia a aumentar inmediatamente después del ejercicio (p=0,07) pero no alcanzó significación estadística hasta 3 horas después del ejercicio. En este momento, se aumentó la fosforilación de p-53

2,7 veces y 2,1 veces en las pruebas HIT y CONT, respectivamente ( $p=0,01$ ). No hubo diferencia en la fosforilación de p-53 Ser15 entre los protocolos de ejercicio ( $p=0,91$ ).



**Figura 21.** Efectos de los protocolos de ejercicio sobre ARNm PGC-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$  y p-53.

**CONCLUSIÓN:** Los efectos de ambos ejercicios pueden ser considerados como parecidos.

### Edgett et al., 2013<sup>17</sup>

**OBJETIVOS:** Examinar los cambios en la activación muscular y en la expresión de la proteína PGC-1 $\alpha$  tras un HIIT (entrenamiento interválico a alta intensidad).

**Marcador analizado:** ARNm PGC-1 $\alpha$ , SIRT-1, p-53

**Biopsias:** Previa, después de 3 horas de finalizar entrenamiento.

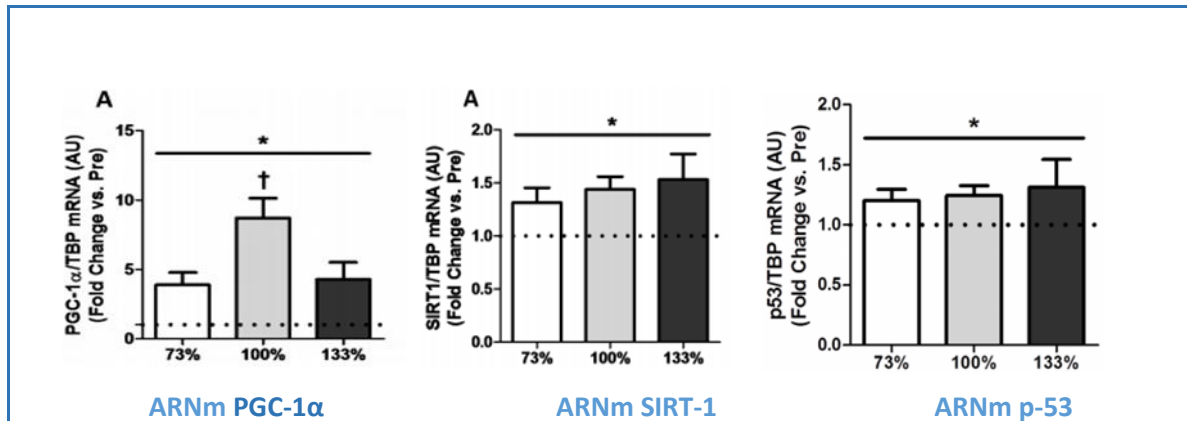
**POBLACIÓN:** 8 hombres deportistas recreacionales no envueltos en rutinas deportivas. Edad= 21,9  $\pm$  2,2. VO<sub>2</sub>Máx.=53,1 $\pm$ 6,6

**MÉTODOS:** cicloergómetro: randomizado, entre 1 y 2 semanas de separación. El protocolo comienza con 5 min de calentamiento

- A) 11x 1 min AL 73% VO<sub>2</sub>máx. (80 ciclos x min) 1 min recuperación (cadencia libre sin carga)
- B) 8 x 1 min AL 100% VO<sub>2</sub>máx. (80 ciclos x min) 1 min recuperación (cadencia libre sin carga)
- C) 6 x 1 min AL 133% VO<sub>2</sub>máx. (80 ciclos x min) 1 min recuperación (cadencia libre sin carga)

**RESULTADOS:** La expresión del ARNm de PGC-1 $\alpha$  aumentó después de todo HIIE condiciones ( $p$ , 0.05, Figura 2). Curiosamente, la condición del 100% (+790%) aumentó significativamente más que los 73 (+432%) y 133% (+424%) condiciones ( $p$ , 0.05).

El ARNm de SIRT1 también aumentó después de las tres intensidades de HIIE ( $p$ , 0,05), sin observar ningún efecto de intensidad. p-53: sin cambios significativos.



**Figura 22.** Efectos de los protocolos de ejercicio sobre ARNm PGC-1 $\alpha$ , SIRT 1 y p-53.

**CONCLUSIÓN:** La expresión del ARNm de PGC-1 $\alpha$  aumentó en mayor medida después de ejercicio de intervalo al 100% en comparación con el 73%, este aparente el efecto de intensidad no se extendió a intervalos supramáximos realizado al 133% de la potencia aeróbica máxima.

### Granata et al., 2016<sup>25</sup>

**OBJETIVOS:** Investigar los efectos de 4 semanas de entrenamiento de volumen normal (NVT), seguidas de 3 semanas de HVT (Volumen alto) y luego 2 semanas de RVT (reducido volumen), en adaptaciones mitocondriales de músculo esquelético en participantes jóvenes, sanos y moderadamente entrenados

**Marcador analizado:** ARNm PGC-1 $\alpha$  y p-53

**Biopsias:** Previa, tras finalizar entrenamiento y 3-6 horas después de cada entrenamiento

**POBLACIÓN:** 11 sujetos moderadamente entrenados. Edad: 20 $\pm$  2 años. VO<sub>2</sub>máx.= 45.1 $\pm$  7.6

**MÉTODOS:** Cicloergómetro. 14 semanas. Con tres fases de entrenamiento consecutivas: las fases NVT, HVT y RVT, con una duración de 4, 3 y 2 semanas, respectivamente. Cada fase de entrenamiento fue precedida y seguida por un período de prueba en el cual los participantes realizaron una prueba de ciclismo de 20 km (20k-TT), una prueba de ejercicio gradual (GXT) (los participantes se familiarizaron previamente con ambas pruebas) y una biopsia muscular en reposo.

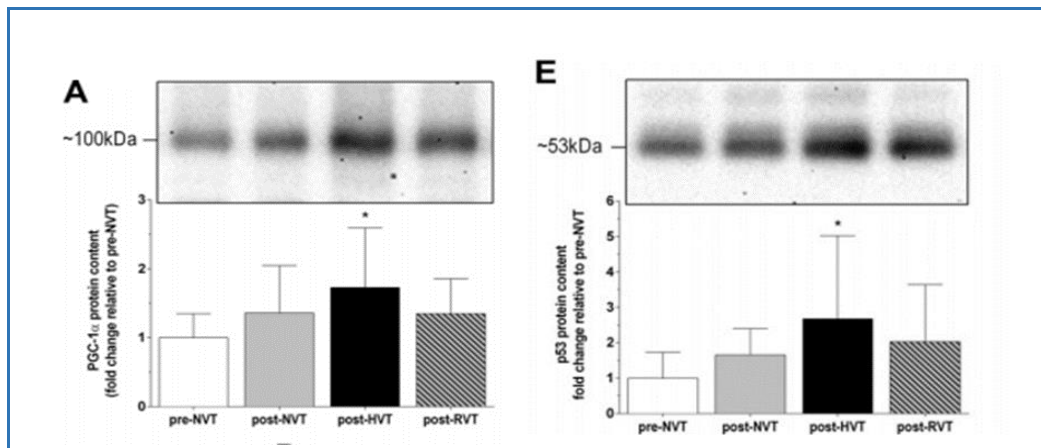
**Fase NVT=** Los participantes realizaron HIIT 3 veces a la semana durante 4 semanas. (4-7) x 4 min a r= 2 min a 60 W a intensidades incrementales por encima de la potencia en umbral anaeróbico

**Fase HVT=** Los participantes realizaron HIIT dos veces al día x 20 días consecutivos. (5-12) x 4 minutos o (8-22) x 2 min r= 1min 60 W a intensidades incrementales por encima de la potencia en umbral anaeróbico

La duración de la sesión única aumentó de 30-35 minutos a 70-80 minutos (**entrenan doble**)

**Fase RVT=** La fase RVT consistió en 5 sesiones repartidas en 14 d. 4x 4 minutos a una intensidad por encima del umbral láctico, + de 4 sesiones (1-5) x 2 minutos a distintas intensidades por encima del umbral anaeróbico.

**RESULTADOS:** Después de HVT, hubo un: 70% de aumento en el contenido de proteína de PGC-1 $\alpha$  y un aumento del 16% en el contenido de proteína p-53y un aumento del 16% en el contenido de proteína p-53.



**Figura 23.** Efectos de los protocolos de ejercicio sobre PGC-1 $\alpha$  y p-53.

**CONCLUSIÓN:** El volumen de entrenamiento es un determinante importante de las adaptaciones mitocondriales inducidas por el entrenamiento y resalta la rápida reversibilidad del músculo esquelético humano a una reducción en el volumen de entrenamiento

#### 4.3.4. Descripción de estudios en ejercicios interválicos supra-aeróbicos o en régimen *all-out*

##### Slovgaard *et al.*, 2016<sup>72</sup>

**OBJETIVOS:** Comprobar los efectos de protocolos continuos frente a los *all-out* y a ambos combinados (al *-out*+continuo)

**Marcador analizado:** ARNm PGC-1 $\alpha$

**Biopsias:** Previa, tras finalizar entrenamiento y 1,2 y 3 horas después de cada entrenamiento

**POBLACIÓN:** 17 hombre entrenados. 23.  $\pm$  4.2 años, 183.4  $\pm$  5.9 cm, 75.5  $\pm$  6.4 kg, y VO<sub>2</sub>máx.=57.2  $\pm$  3.7

**MÉTODOS:** cicloergómetro.

A-Protocolo experimental 1: 6 -9- 30-sec *all-out* con una resistencia constante de 0.75 de la masa corporal en kilogramos separado por 3 min de recuperación activa.

B-consistió en 60 min al 60% de VO<sub>2</sub>máx.

C- A+B con 3min de pausa entre ambos.

**RESULTADOS:** En el protocolo combinado C, se obtuvo una mayor expresión de la ARNm PGC-1 $\alpha$ , entre 5 y 10 veces superiores. El método A obtuvo, en segundo lugar, mejores resultados.

**CONCLUSIÓN:** En sujetos entrenados, los protocolos intermitentes provocan mejores estímulos que favorecen la biogénesis mitocondrial.

##### Taylor *et al.*, 2016<sup>76</sup>

**OBJETIVOS:** Comparar dos formas de trabajo *all out* para analizar marcadores de biogénesis mitocondrial y angiogénesis.

**Marcador analizado:** ARNm PGC-1 $\alpha$

**Biopsias:** Previa, tras finalizar entrenamiento y 3-6 horas después de cada entrenamiento

**POBLACIÓN:** 8 sujetos entrenados:  $VO_2\text{máx.}$ :  $57\pm 7$  Potencia pico:  $347\pm 27$ W en ciclo y con experiencia en fuerza en tren inferior, aunque no acostumbrados a formas de trabajo *all out*

**MÉTODOS:** cicloergómetro. Compara dos protocolos:  $4\times 30''$  R:4min frente a  $2\times 2$  min. Volumen total en ambos protocolos idéntico.

**RESULTADOS:** Grandes incrementos (5.5- vs. 7.0-fold,  $P < 0.01$ ), sin diferencias significativas entre protocolos

**CONCLUSIÓN:** Ambos métodos son interesantes para para la mejora de la biogénesis mitocondrial.

### Brandt et al., 2016<sup>7</sup>

**OBJETIVOS:** Comprobar si la hormona adrenalina y el estrés metabólico inducen la expresión de la ARNm PGC-1 $\alpha$ .

**Marcador analizado:** ARNm PGC-1 $\alpha$

**Biopsias:** Previa, tras finalizar entrenamiento y 3 y 5 horas después de cada entrenamiento

**POBLACIÓN:** 10 sujetos moderadamente entrenados:  $VO_2\text{máx.}$ = $53.8 \pm 1.8$  edad  $25.8 \pm 5.9$  años

**MÉTODOS:** cicloergómetro.

A) 60 min al 60%  $VO_2\text{máx.}$  ( $171 \pm 6$  W)

B) 60 min al 60%  $VO_2\text{máx.}$  + 12 series X 1 min de ciclo de brazos ( $98 \pm 4$  W)

C) 60 min al 60%  $VO_2\text{máx.}$  + 6X  $30''$  *all out* ( $513\pm 19$  W) + 3,24" descenso intensidad a 111 W  $\pm 4$ W

D) 40 min al 60% + 20 min: 6X  $30''$  *all out* ( $513 \pm 19$  W) + 3,24" descenso intensidad a 111 W  $\pm 4$ W

**RESULTADOS:** Grandes incrementos (3 y. 6 veces,  $P < 0.01$  en ARNm PGC-1 $\alpha$ ), sin diferencias significativas entre protocolos, aunque siendo el protocolo (C) el que más aumentos produce a las 2 horas de finalizar.

**CONCLUSIÓN:** Este estudio sugiere que las diferencias en la adrenalina plasmática y el estrés metabólico muscular durante el ejercicio no refuerza el ARNm de PGC-1 $\alpha$  inducido por el ejercicio

### Granata et al., 2016<sup>27</sup>

**OBJETIVOS:** Comparar un trabajo de (SIT- Sprint Interval Training) frente a un protocolo continuo en marcadores de biogénesis mitocondrial

**Marcador analizado:** PGC-1 $\alpha$  (ARNm, nuclear y citosólico), p-53 fosforilizada nuclear.

**Biopsias:** Previa, tras finalizar entrenamiento y 3horas horas después de cada entrenamiento

**POBLACIÓN:** 19 sujetos entrenados:

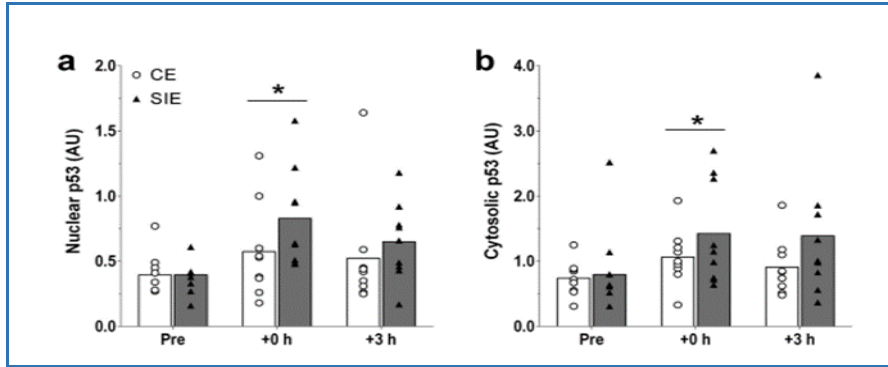
A) Edad:  $21,2 \pm 2$  años  $VO_2\text{máx.}$ :  $47\pm 3,7$  Potencia pico:  $276,5 \pm 51$  W

B) Edad:  $21,2 \pm 3$  años  $VO_2\text{máx.}$ :  $47,1\pm 7,8$  Potencia pico:  $280,8\pm 48,2$ ,

**MÉTODOS:** cicloergómetro A): 24 min AL 63% de la potencia pico= 90% Wlat B):  $4\times 30''$  *all out* A 0,075 kgxkg-1 peso corporal con 4 min recuperación entre bloques

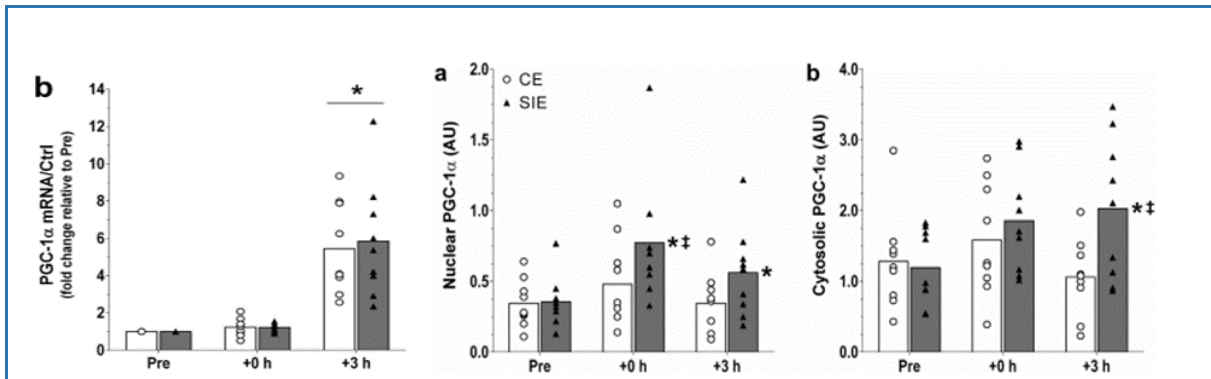
**RESULTADOS:** Cantidad de proteína p-53: No hubo diferencia significativa en el contenido de proteína p-53 entre los dos tipos de ejercicio ya sea en el nuclear (1,5 veces; ES:1,61; -0,76, 3,97) o fracción citosólica (1,4 veces; ES: 0,57; -0,35, 1,48) a + 0 h. No hubo diferencias significativas a la medición previa o entre los dos tipos de ejercicio a + 3 h en cualquier fracción





**Figura 24.** Efectos de los protocolos de ejercicio sobre las fracciones nucleares y citosólicas de p-53

PGC-1 $\alpha$  (ARNm, nuclear y citosólico): 1) ARNm: Incrementos sin diferencias significativas entre grupos; 2) PGC-1 $\alpha$  nuclear: Diferencias significativas en la muestra tras finalizar el entrenamiento, siendo mayor en el grupo SIT (1,7 veces frente a 3,22 veces). 3) PGC-1 $\alpha$  citosólico: Diferencias significativas a las 3 horas favorables al SIT (1.9 frente a 1.1 de incremento)



**Figura 25.** Efectos de los protocolos de ejercicio sobre el ARNm y las fracciones nucleares y citosólicas de PGC-1 $\alpha$

**CONCLUSIÓN:** Una sola sesión de ejercicio induce la acumulación nuclear de proteína p-53, un aumento que puede estar relacionado con una mayor estabilidad de p-53, como lo sugiere el aumento concomitante en el contenido de proteína PHF20. Además, p-p53Ser15 nuclear, un evento post-traslacional también se asoció con una mayor estabilidad de p-53 y el contenido de proteína nuclear de PGC-1 $\alpha$ , aumentó solo después de SIT, sugiriendo que la intensidad del ejercicio puede jugar un papel importante en las adaptaciones inducidas por el ejercicio mediadas por ambos p53 y PGC-1 $\alpha$ .

**Edget et al., 2016<sup>16</sup>**

**OBJETIVOS:** Examinar los cambios en el gen LRP130 y la expresión de proteínas en respuesta a: 1) una serie aguda de entrenamiento de intervalo de velocidad (SIT) y 2) 6 semanas de SIT en el músculo esquelético humano. Por otro lado, investigar las relaciones entre los cambios en la expresión del gen o proteína LRP130, SIRT3 y PGC-1 $\alpha$ .

**Marcador analizado:** ARNm PGC-1 $\alpha$  y proteína PGC-1 $\alpha$ .

**Biopsias:** 1) Previa y 3 horas después de cada entrenamiento. 2) Previa, a las 72 horas y a las 96 horas

**POBLACIÓN:** 14 hombres activos, deportistas recreacionales. Edad:  $22.0 \pm 2.4$  años.  $VO_2$ máx.:  $41.6 \pm 7.3$

**MÉTODOS:** cicloergómetro.

1) 8 intervalos de 20 segundos a  $\sim 170\%$  de  $VO_2$ máx. separada por 10 segundos de descanso total, sin pedaleo alguno, para un total de 4 min, como se describió anteriormente. 2) 4 días a la semana para 6 semanas (la semana 3 solo tuvo dos sesiones de entrenamiento debido a prueba de  $VO_2$  pico de entrenamiento medio para un total de 22 sesiones).

**RESULTADOS:** 1) La expresión de ARNm PGC-1 $\alpha$  aumentó 284% ( $P < 0.001$ ) 3 h después del ejercicio; sin embargo, Irfp130 y sirt3 no se modificaron en este punto del tiempo. 2) No se observaron cambios significativos en las cantidades totales de proteína PGC-1 $\alpha$  con respecto a las basales

**CONCLUSIÓN:** Los cambios en LRP130, PGC-1 $\alpha$ , y la expresión de SIRT3 no es necesaria para el aumento en las proteínas mitocondriales y  $VO_2$ máx. inducido por el entrenamiento. Por otro lado, la regulación de estas proteínas podría estar coordinadas en el músculo humano.

### Bonafiglia et al., 2016<sup>5</sup>

**OBJETIVOS:** Determinar si las respuestas agudas en la expresión del ARNm de PGC-1 $\alpha$  (entre otras), van ligadas a la actividad enzimática SDH/GPD y morfológico (composición del tipo de fibra y adaptaciones de la densidad capilar) después del entrenamiento.

**Marcador analizado:** ARNm de PGC-1 $\alpha$

**Biopsias:** A) Previa, y a las 3 horas) después de 2 (MID) y 6 (POST) semanas de entrenamiento.

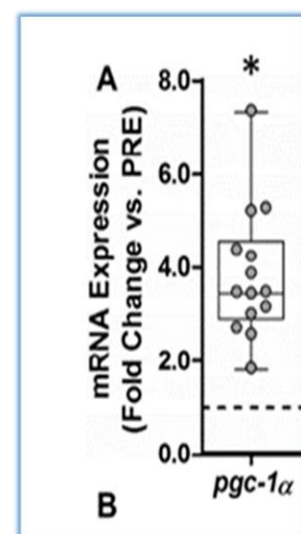
**POBLACIÓN:** 14 hombres recreacionalmente activos (edad:  $22.0 \pm 2.4$  años)  $VO_2$ máx.:  $42.4 \pm 7.7$

**MÉTODOS:** cicloergómetro: A) Una sesión de SIT (ocho, intervalos de 20 segundos a  $\sim 170\%$   $VO_2$ máx. separados por 10 segundos de recuperación). B) 6 semanas de SIT 4 veces por semana.

**RESULTADOS:** A) En respuesta a un solo entrenamiento de SIT, la expresión del ARNm de PGC-1 $\alpha$  aumentó significativamente 3 horas después del ejercicio (PGC-1 $\alpha$ : + 284%,  $p < 0,001$ ); B) No se muestran resultados referentes a PGC-1 $\alpha$  durante las biopsias obtenidas a las 2 semanas y a las 6 semanas del programa de entrenamiento.

**CONCLUSIÓN:** Los aumentos agudos en ARNm de PGC-1 $\alpha$  predijeron fuertemente aumentos en la actividad SDH (un marcador de capacidad oxidativa) desde PRE y MID hasta POST (PRE-POST:  $r = 0,81$ ,  $r^2 = 0,65$ ,  $p < 0,01$ ; MID-POST:  $r = 0,79$ ,  $r^2 = 0,62$ ,  $p < 0,01$ ) y contenido de glucógeno de MID a POST ( $r = 0,60$ ,  $r^2 = 0,36$ ,  $p < 0,05$ ). No se encontraron otras relaciones significativas entre las respuestas agudas en expresión de mRNA de PGC-1 $\alpha$ , VEGFA, sdha y gpd1/2 y las adaptaciones crónicas al entrenamiento.

Estos resultados sugieren que la regulación al alza del ARNm de PGC-1 $\alpha$  se relaciona con la magnitud de los aumentos posteriores inducidos por el entrenamiento en la capacidad oxidativa, pero no con otras adaptaciones del músculo esquelético crónicas moleculares y morfológicas.



**Figura 26.** Efectos de los protocolos de ejercicio sobre el ARNm PGC-1 $\alpha$ .

### Vincent *et al.*, 2015<sup>77</sup>

**OBJETIVOS:** El entrenamiento de intervalos de corta duración (HIIT) de alta intensidad estimula la adaptación funcional y metabólica en el músculo esquelético, pero la influencia de HIIT en la función mitocondrial sigue siendo poco estudiada en humanos. Se analizaron tanto el metabolismo mitocondrial como la expresión de proteínas asociadas a mitocondrias en participantes no entrenados que realizaban HIT durante un período de 2 semanas.

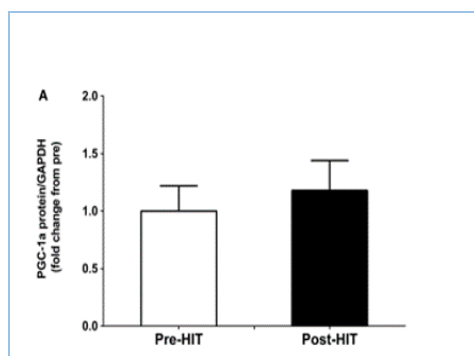
**Marcador analizado:** PGC-1 $\alpha$

**Biopsias:** Previa, y a las 48 horas de finalización del programa.

**POBLACIÓN:** 8 participantes masculinos, moderadamente activos Edad  $22 \pm 2$  años  $VO_{2m\acute{a}x.}=45.7 \pm 2.1$  y POST  $50.8 \pm 1.0$

**MÉTODOS:** cicloergómetro. A cada participante se le asignó una etapa para HIT que se aleatorizó por el dominio de las extremidades de una manera unilateral. La pierna entrenada realizó intervalos de  $12 \times 60$  s al 120% de la potencia máxima aeróbica (como se determinó por la prueba preliminar de  $VO_2$ ) con un descanso de 90 s entre intervalos en el cicloergómetro. Las sesiones se realizaron 4 días por semana durante 2 semanas (8 sesiones en total).

**RESULTADOS:** No se producen cambios significativos en la expresión PGC-1 $\alpha$



**CONCLUSIÓN:** La función mitocondrial del músculo esquelético no asociada a la expresión proteica, se altera modestamente después de solo 2 semanas de HIIT en hombres jóvenes no entrenados. Indica que HIIT proporciona una estrategia de entrenamiento eficiente en el tiempo para mejorar la función mitocondrial del músculo esquelético.

**Figura 26.** Resultados sobre PGC-1 $\alpha$  tras 8 sesiones de HIT

### Scalzo *et al.*, 2014<sup>68</sup>

**OBJETIVOS:** Para evaluar el cambio en el rendimiento del ejercicio de resistencia después de SIT y para medir la respuesta síntesis de proteína muscular, la biogénesis mitocondrial y la cinética del proteoma en hombres y mujeres en el transcurso de 3 semanas de SIT.

**Marcador analizado:** PGC-1 $\alpha$  (total proteína).

**Biopsias:** Previa, y 48 horas después del último entrenamiento del programa.

**POBLACIÓN:** 21 adultos [11 hombres, 10 mujeres; edad media  $22 \pm 1$   $23 \pm 1$  años.  $VO_{2m\acute{a}x.} = 43.4 \pm 2.1$   $39.5 \pm 0.9$ .

**MÉTODOS:** Cicloergómetro. 9 sesiones de SIT durante 3 semanas. 4 -8 series de 30 s a máxima intensidad con una resistencia igual al 7,5% de la masa corporal  $r= 4$  min de recuperación activa. Las sesiones 1 y 9 consistieron  $4 \times 30$  s, para permitir las comparaciones entre las sesiones.

**RESULTADOS:** El volumen de PGC-1 $\alpha$  total aumentó significativamente ( $p=0,005$ )

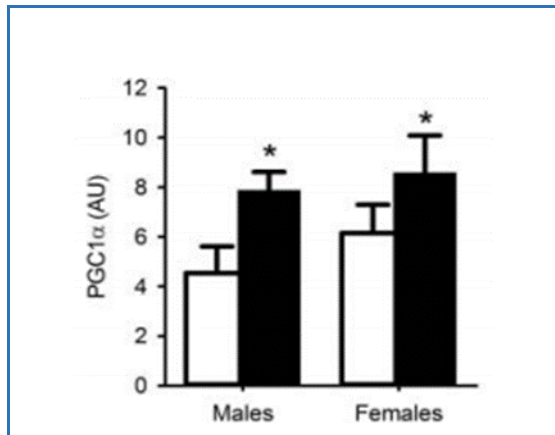


Figura 28. Resultados por sexos sobre PGC-1 $\alpha$

**CONCLUSIÓN:** Las tasas de importación proteica y biogénesis mitocondrial fueron mayores en los hombres que en las mujeres.

#### 4.3.5. Descripción de estudios en ejercicios de fuerza de carácter gravitacional o tradicional

##### Nygaard *et al.*, 2015<sup>56</sup>

**OBJETIVOS:** Comparar los beneficios de un trabajo de resistencia aeróbica con fuerza entre grupos de personas entrenadas, y la correlación de varios factores con la mioquina *Irisina*

**Marcador analizado:** ARNm PGC-1 $\alpha$

**Biopsias:** Previa y a las 6 horas de finalizar el ejercicio

**POBLACIÓN:** 9 sujetos con experiencia tanto en entrenamientos de fuerza como de resistencia: 32 $\pm$ 9 años; VO<sub>2</sub>máx.: 50 $\pm$ 7

**MÉTODOS:** Cada sujeto experimenta los tres protocolos, con un espacio temporal entre 7 y 21 días.

A) Resistencia en tapiz rodante: 20 min de calentamiento + 6 x 5 min a la máxima velocidad posible siempre por encima de 18 en la Escala de Borg. Las medias de lactato del último bloque han sido 10.1 $\pm$ 2.8; R:2min

B) Fuerza: 5 min de calentamiento general. 1 serie de calentamiento específico en cada máquina/ejercicio. 3 series de 10-12 Repeticiones máximas de: Semi-squat en barra guiada (Smith)- Extensión pierna- Press de Isquiotibiales- Press pecho en posición sentado- Remo sentado- Press hombro- Jalón tras nuca- Curl de bíceps.

C) Control: Ninguna actividad

**RESULTADOS:** La ARNm PGC-1 $\alpha$  aumentó 2.1  $\pm$  0.8 veces (p = 0.05) después del entrenamiento de resistencia (A). Después del entrenamiento de fuerza aumentó 3.5  $\pm$  0.9—veces (p = 0.01) El ejercicio no tiene efectos sobre la variante 4 de la PGC-1alfa.

**CONCLUSIÓN:** Los individuos con menos masa magra tienen mayores incrementos de *Irisina* tras entrenamientos de fuerza. Eso podría indicar la validez de los entrenamientos de fuerza para prevenir la obesidad y las enfermedades metabólicas.

**Nota:** pocos sujetos. Poco control de la carga.

**Silvennoinen et al., 2015<sup>70</sup>**

**OBJETIVOS:** Investigar la expresión genética aguda de las respuestas de las isoformas PGC-1 y los genes diana PGC-1 $\alpha$  relacionados con la biogénesis mitocondrial (citocromo C), angiogénesis (VEGF-A) y la hipertrofia muscular (miostatina), después de una sesión de fuerza o un ejercicio de resistencia.

**Marcador analizado:** ARNm PGC-1 $\alpha$  y sus distintos exones y variantes.

**Biopsias:** Previa, a los 30 min de finalizar el ejercicio y a las 3 horas.

**POBLACIÓN:** 22 hombres reservistas militares, físicamente activos, pero no atletas de resistencia o fuerza. Edad: 26.0  $\pm$  4.6 años. VO<sub>2</sub>máx. 59.9  $\pm$  5.3

**MÉTODOS:**

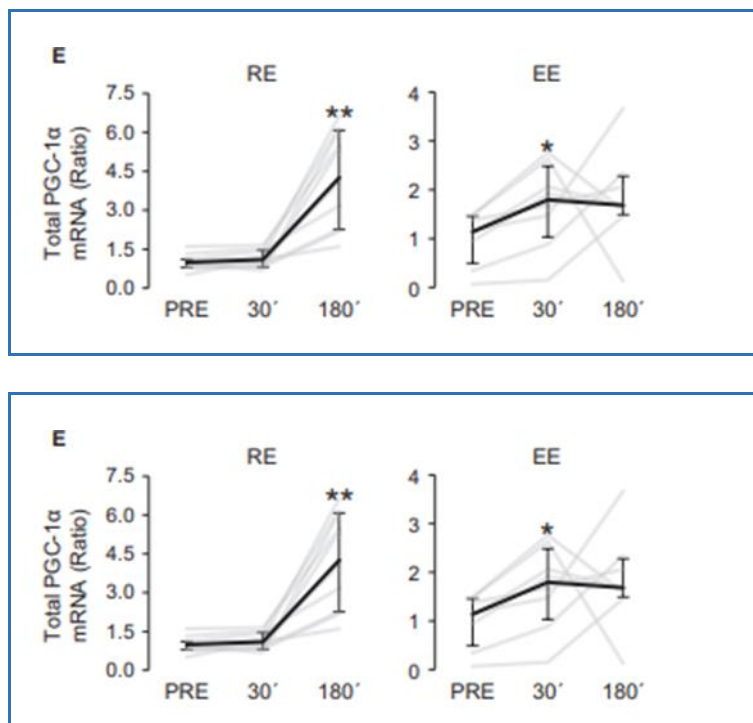
Protocolo fuerza (RE)= 10 X10(10) X 70%1RM Press pierna bilateral r= 2 min

Protocolo resistencia (RE)= 50 min de marcha militar en el tapiz con 16,5 kilos de peso en la mochila

**Tabla 9.** Protocolo de entrenamiento en resistencia

0-5 min	5-10 min	10-40 min	40-45 min	45-50 min
4,5 km/h. I: 4%	7 km/h. I: 4%	75-85% f.c 4mmol/L lactato	4,5 km/h. I: 4%	7 km/h. I: 4%

**RESULTADOS:** La expresión de ARNm PGC-1 $\alpha$  total se incrementó en 180 min después de RE (cuádruple, P <0.01) y 30 min después de EE (1.8 veces, P <0.05).



**Figura 29.** Resultados por sexos sobre ARNm PGC-1 $\alpha$  en los dos protocolos

**CONCLUSIÓN:** El perfil en la expresión de la PGC-1 $\alpha$  exón 1b y 1b' derivadas se activan profundamente después de EE y RE, mientras que el promotor proximal originado PGC-1 $\alpha$  exón 1a son menos inducibles y se activan solo después de EE. Los entrenamientos de resistencia y fuerza estimulan distintos perfiles en la expresión del ARNm PGC-1 $\alpha$ .

### González et al., 2016<sup>23</sup>

**OBJETIVOS:** Examinar la señalización de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) después de entrenamientos de alto volumen (HV) o alta intensidad (HI) en tren inferior de hombres con experiencia en entrenamientos de fuerza.

**Marcador analizado:** p-53

**Biopsias:** Previa y 1 hora después de finalizar

**POBLACIÓN:** 10 hombres entrenados en fuerza ( $24.7 \pm 3.4$  años; los participantes tenían  $6.7 \pm 4.6$  años de experiencia en entrenamiento de fuerza con una media en sentadilla con barra atrás de  $172.7 \pm 25.2$  k 1RM)

**MÉTODOS:**

**Tabla 10.** Protocolos de entrenamiento de fuerza en González et al., 2016<sup>23</sup>

PROTOCOLO A: ALTO VOLUMEN:	PROTOCOLO B: ALTA INTENSIDAD:
70%1RM 10-12 reps r= 1min	90%1RM 3-5 reps r= 3min
Sentadilla completa: 6 series Prensa pierna bilateral: 4 series Curl isquiotibial: 4 series Extensión pierna bilateral: 4 series Gemelo sentado: 4 series	Sentadilla completa: 6 series Prensa pierna bilateral: 4 series Curl isquiotibial: 4 series Extensión pierna bilateral: 4 series Gemelo sentado: 4 series

**RESULTADOS:** no hubo diferencias significativas entre protocolos respecto a p-53 ( $F = 0.02$ ;  $p = 0.89$ ;  $\eta^2 = 0.001$ ),

**CONCLUSIÓN:** Ambos protocolos provocan una alta activación de la señal MAPK, sin diferencias significativas entre los mismos.

### Nader et al., 2014<sup>54</sup>

**OBJETIVOS:** Determinar si la expresión génica inducida por una sesión de entrenamiento de fuerza (RE) es modificada por entrenamiento RE, estudiando la expresión de un grupo selecto de genes después de un solo entrenamiento de fuerza en personas que no han sido sometidas a entrenamientos previos de hipertrofia.

**Marcador analizado:** ARNm PGC-1 $\alpha$  y las 4 isoformas.

**Biopsias:** Previa y en las 4 horas posteriores en brazos entrenados y no entrenados (Bíceps braquial)

**POBLACIÓN:** 13 sujetos desentrenados (7 hombres, 6 mujeres): Edad:  $24 \pm 1,4$  años

**MÉTODOS:** 12 semanas x 2 días semanales x entrenamiento tren superior brazo no dominante

**RESULTADOS:** ARNm PGC-1 $\alpha$  = El grupo 1 aumentó los valores 1.9 veces ( $P = 0.05$ ) respecto a los otros dos grupos. Isoformas PGC-1 $\alpha$  = Existen diferencias significativas.

**CONCLUSIÓN:** La atenuación de las respuestas agudas a la expresión genética es selectiva, lo que hace necesaria más investigación sobre cómo el ejercicio induce la expresión génica en los diversos estados de entrenamiento y es altamente sensible al estado de entrenamiento, y no necesariamente refleja la respuesta adaptativa real que tiene lugar durante el proceso de entrenamiento

### **Dieli-Conwright et al., 2016<sup>13</sup>**

**OBJETIVOS:** Investigar la expresión de ARNm de dos coactivadores transcripcionales - PGC-1 $\alpha$ 4, un regulador de la hipertrofia, y PGC-1 $\alpha$ 1, un regulador de los cambios oxidativos, en el músculo esquelético de las mujeres posmenopáusicas después de un episodio agudo de ejercicio excéntrico máximo

**Marcador analizado:** ARNm de PGC-1 $\alpha$ 4 y PGC-1 $\alpha$ 1,

**Biopsias:** Previa, y 4 horas después del entrenamiento.

**POBLACIÓN:** 9 mujeres sedentarias y posmenopáusicas sanas, de 55 a 65 años (57.9  $\pm$  3.2 años)

**MÉTODOS:** Dinamómetro Cybex NormTM

10 x 10 leg curl excéntrico, con el concéntrico facilitado por el investigador. 20'' recuperación entre series.

**RESULTADOS:** En comparación con los niveles previos al ejercicio, las expresiones de mRNA de PGC-1 $\alpha$ 1 y PGC-1 $\alpha$ 4 no fueron significativamente diferentes después de la serie de ejercicio agudo (P > 0.05);

**CONCLUSIÓN:** En mujeres posmenopáusicas, el ejercicio excéntrico agudo no provoca ningún cambio en un coactivador transcripcional responsable de la oxidación en el músculo (PGC-1 $\alpha$ 1) o en una variante de empalme implicada en la regulación de la hipertrofia muscular (PGC-1 $\alpha$ 4).

### **Porter et al., 2015<sup>65</sup>**

**OBJETIVOS:** Determinar el impacto del entrenamiento crónico de fuerza en la capacidad y función respiratoria mitocondrial del músculo esquelético

**Marcador analizado:** ARNm de PGC-1 $\alpha$

**Biopsias:** Previa y 4 horas después del entrenamiento.

**POBLACIÓN:** 11 hombres deportistas recreacionales no participantes de programas de fuerza o resistencia. Edad: 22+-5 años

**MÉTODOS:** Programa de entrenamiento de ejercicio de fuerza progresiva 3x 10 RM (RET)= 3 días x 12 semanas. (3 últimas semanas 2 días; 4x10 al 80%1RM)

**Ejercicios:** Prensa pierna- Curl Isquios-Extensión pierna- Jalón anterior-Jalón posterior-abdominales

**RESULTADOS:** No hay cambios significativos.

**CONCLUSIÓN:** un programa RET de 12 semanas produce adaptaciones cuantitativas y cualitativas en las mitocondrias del músculo esquelético de adultos jóvenes sanos. Estos cambios parecen ocurrir con cambios modestos en las proteínas mitocondriales y ARNm. El aumento de la capacidad de respiración acoplada, particularmente soportado por la actividad del complejo I, fue acompañado por una mayor capacidad respiratoria mitocondrial. Colectivamente, estos hallazgos demuestran que el RET crónico mejora la función respiratoria mitocondrial dentro del músculo esquelético.

#### **4.3.6. Descripción de estudios en ejercicios de fuerza de carácter inercial**

### **Fernández-Gonzalo et al., 2014<sup>20</sup>**

**OBJETIVOS:** Evaluar la eficacia del ejercicio de fuerza con tecnología flywheel (independiente de gravedad) RE) para contrarrestar las perturbaciones metabólicas musculares inducidas por 5 semanas de desuso unilateral en la extremidad inferior, buscando posibles metodologías para temporadas en el espacio.



*Marcador analizado:* ARNm PGC-1 $\alpha$

*Biopsias:* Previa, y 48 horas después de finalizar el último entrenamiento de cada grupo.

*POBLACIÓN:* 21 hombres y mujeres (40 $\pm$ 9 años y 42 $\pm$ 8 años) que fueron asignados aleatoriamente

*MÉTODOS:*

Entrenamiento de fuerza:

*Grupo UL:* 5 semanas de desuso unilateral (pierna izquierda)

*Grupo UL + RE* realizó unas 12 sesiones de entrenamiento de fuerza utilizando la pierna izquierda (en desuso)

12 sesiones= 4 x 7 reps: Ángulo de la rodilla 90 ° a casi extensión completa (180 °) máxima intensidad, con dos previas de adaptación a la serie. r= 2min

*RESULTADOS:*

*Grupo UL:* ARNm PGC-1 $\alpha$  fue menor (37%; P 5 0,009) respecto a valores basales

*Grupo UL + RE:* No hubo cambios significativos, siendo la expresión de ARNm PGC-1 $\alpha$  un 40% superior al grupo UL

*CONCLUSIÓN:* Solo 12 sesiones de entrenamiento de bajo volumen en dispositivo isoinercial atenuó las respuestas de la desadaptación y el desuso. El paradigma de ejercicio que enfatiza sobrecarga excéntrica efectivamente contrarresta las modificaciones metabólicas injustificadas inducidas por 5 semanas de desuso y puede, por lo tanto, ayudar a mantener la integridad y la resistencia del músculo esquelético, y, por lo tanto, la salud y el estado físico de los astronautas durante el vuelo espacial.

#### 4.3.7. Descripción de estudios en ejercicios de carácter concurrente

##### Norheim *et al.*, 2013<sup>55</sup>

*OBJETIVOS:* Comparar los beneficios de un trabajo continuo combinado con fuerza entre grupos prediabéticos y control, y la correlación de varios factores con la mioquina *Irisina*

*Marcador analizado:* ARNm PGC-1 $\alpha$

*Biopsias:* Previa, al finalizar y 2 horas después de cada entrenamiento

*POBLACIÓN:* 26 Sedentarios mayores: 40-65 años. Grupo de prediabéticos

*MÉTODOS:* Cicloergómetro y fuerza. 12 semanas x (2+2 días: 45 min al 70% VO<sub>2</sub>máx. / Trabajos de fuerza multilateral (60 min). No hace más referencia a otros parámetros de carga. Compara dos grupos. Control y prediabéticos.

*RESULTADOS:* Tras finalizar el estudio previo, la expresión de ARNm PGC-1 $\alpha$  se multiplicaba en ambos grupos alrededor de 7.4 veces. Al finalizar el periodo, el grupo experimental (prediabéticos) tenía una expresión superior de la ARNm PGC-1 $\alpha$  (1.6 veces frente a 1.2)

*CONCLUSIÓN:* Aunque no se encuentra relación con los niveles de *Irisina* plasmática y expresión de ciertos genes, los valores de ARNm PGC-1 $\alpha$  experimentan cambios significativos.

### Johansen *et al.*, 2013<sup>66</sup>

**OBJETIVOS:** Comparar los beneficios de un trabajo de resistencia aeróbica continuo, de fuerza o combinado en un grupo diabéticos tipo 2 de un estudio previo "HART-D Study" durante un periodo de 9 meses.

**Marcador analizado:** ARNm PGC-1 $\alpha$

**Biopsias:** Previa, al finalizar el programa de 9 meses de entrenamiento.

**POBLACIÓN:** 35 participantes (17 hombres y 18 mujeres) edad 57 años  $\pm$ 7.7 VO<sub>2</sub>máx.:31.3  $\pm$ 4.6)

**MÉTODOS:** 9 meses de intervención

A) Entrenamiento aeróbico: tapiz rodante. 3–4 Entrenamientos semanales al 50–80% of VO<sub>2</sub>peak con un gasto calórico total de 12 kcal/kg

B) Entrenamiento fuerza: 3 entrenamientos semanales de 2 series de 4 ejercicios de brazos, 3 series de 3 ejercicios de pierna, 2 series de extensión de espalda y 2 series de *crunch* abdominal.

C) Entrenamiento concurrente: 3 sesiones de resistencia a 10 kcal/kg en TAPIZ RODANTE + 2 sesiones entrenamiento de fuerza igual que en B), pero sólo una serie.

**RESULTADOS:** La respuesta de PGC-1 $\alpha$  tendió a diferir según el grupo de intervención (P = 0.08; los participantes con mayor duración de diabetes tipo 2 tuvieron el mayor aumento en PGC-1 $\alpha$  (r = 0.44; P = 0.008)

**CONCLUSIÓN:** Solo entrenamiento de FUERZA (B) tenía una tendencia a aumentar el contenido de PGC-1 $\alpha$ . Además, el cambio en PGC-1 $\alpha$  fue mayor en aquellos con mayor duración de diabetes tipo 2. La mejora en los valores de PGC-1 $\alpha$  es independiente de las mejoras en el control glicémico. Los principales resultados de la prueba HART-D junto con este estudio auxiliar sugieren que: 1) un programa de entrenamiento aeróbico y de resistencia combinado tiene mayor efecto sobre HbA1C; 2) el entrenamiento de resistencia puede potenciar un mayor cambio en PGC-1 $\alpha$ , y, por lo tanto, HbA1C; y 3) personas que comienzan un programa de ejercicios poco después del diagnóstico puede ver un efecto mayor en los niveles de HbA1C.

**Nota:** no se expresan resultados de PGC-1 $\alpha$  en valores absolutos ni por protocolos.

### Pugh *et al.*, 2015<sup>66</sup>

**OBJETIVOS:** Examinar a influencia de una sesión aguda de HIIT (Entrenamiento interválico a alta intensidad) en las respuestas moleculares después de un ejercicio de resistencia

**Marcador analizado:** ARNm PGC-1 $\alpha$ , ARNm PGC-1 $\alpha$  ex1a y ARNm PGC-1 $\alpha$  -ex1b

**Biopsias:** Previa, a las 2 horas y a las 6 horas.

**POBLACIÓN:** 10 hombre deportistas recreacionales. Edad= 21.3  $\pm$ 1.0 años, VO<sub>2</sub>máx. = 44.9 $\pm$ 1,8 (rango: 37.5–58.0)

**MÉTODOS:** Cada participante realiza los dos protocolos con un intervalo de 7-25 días.

A) **Protocolo de fuerza: (RE)**= Calentamiento estandarizado (2X 8 extensiones de pierna unilaterales al 30% 1RM) + 4 X 8X 70% 1 RM r= 1 min

B) **Protocolo concurrente (re+ hiit)** =\_Mismo protocolo RE + 2 MIN+ 3 min calentamiento 50 W + 10 X 1 mina 90% de FC máx. + 1 min recuperación a 50 vatios (80-100 ciclos x min)

**RESULTADOS:** ARNm PGC-1 $\alpha$ :\_Niveles de expresión más altos de ARNm de PGC-1 $\alpha$  total a los 2 y 6 h en RE + HIIT en comparación con RE (P <0.05). En RE +HIIT, el ARNm total de PGC-1 $\alpha$  fue 8,2 veces superior al valor basal a las 2 h (P <0.05) y permaneció 4.5 por encima del basal a las 6 h. ARNmPGC-

1 $\alpha$  ex1a: Expresión del ARNm de PGC-1 $\alpha$ -ex1a fue 2,1 veces mayor a las 2 h comparado con el valor basal en RE + HIIT (P <0.05) pero tuvo regresión al valor basal a las 6 h. ARNmPGC-1 $\alpha$  -ex1b; Aumentó (P <0.05) a las 2 y 6 h en comparación valores basales para ambas pruebas de ejercicio fue mayor en RE + HIIT a las 2 h y 6 h.

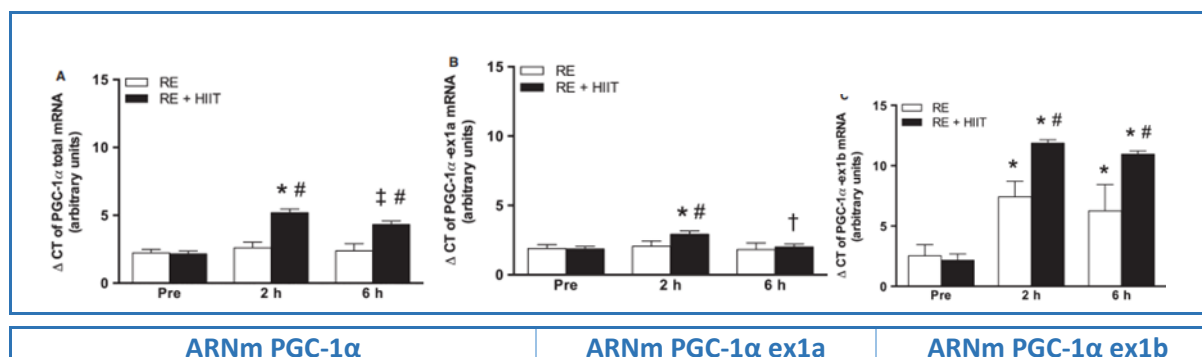


Figura 30. Resultados sobre ARNm PGC-1 $\alpha$ , exón 1<sup>a</sup> y exón 1b en los dos protocolos

**CONCLUSIÓN:** El entrenamiento concurrente de fuerza y alta intensidad interválica realizado con una ingesta calórica adecuada no interrumpe las señales biológicas provocadas por una sesión de fuerza.

### MacNeil et al., 2015<sup>48</sup>

**OBJETIVOS:** El desuso se asocia tanto a decrementos en la fuerza como a la capacidad aeróbica, y el entrenamiento concurrente es una modalidad atractiva para la rehabilitación. Sin embargo, la interferencia entre las vías de señalización puede resultar en mejoras preferenciales para uno de los modos de ejercicio). Por tanto, es clave determinar si el orden del modo de ejercicio durante el entrenamiento concurrente afectaría diferencialmente la expresión génica, el contenido de proteína y las medidas de fuerza y capacidad aeróbica

**Marcador analizado:** ARNm PGC-1 $\alpha$  y PGC-1 $\alpha$ 4

**Biopsias:** Previa, al finalizar, a las 2 horas (del primer entrenamiento) y a las 24 horas.

**POBLACIÓN:** 18 adultos jóvenes sanos (10 hombres y 8 mujeres) habían participado regularmente en ejercicios de resistencia o fuerza en los 6 meses anteriores. Edad: 22 $\pm$ 2 años. VO<sub>2</sub>máx. = 39.  $\pm$ 7.4 y 38.7 $\pm$ 6.1 (RES+END-END+RES)

**MÉTODOS:** Cicloergómetro y ejercicios musculación= 2 semanas de desuso + 6 semanas de entrenamiento concurrente en uno de los dos protocolos, tres veces por semana. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a uno de dos grupos de ejercicios concurrentes: A) ejercicio de fuerza seguido inmediatamente por ejercicio de resistencia aeróbica (RES+END, N = 9) o resistencia aeróbica seguida de fuerza (END+RES)

END: 2 semanas= 25 min al 65% VO<sub>2</sub>máx. 2 semanas 25 min al 70%VO<sub>2</sub>máx.+ 2semanas al 75%VO<sub>2</sub>máx. RES: 3 X 10 SERIES Prensa pierna bilateral, curl isquiotibial y extensión rodilla. r=1min

Semana 1 y 2=70% 1RM; Semana 3 Y 4=70-75% 1RM; Semana 5 Y 6=75-80% 1RM

**RESULTADOS:** El ARNm PGC-1 $\alpha$  tuvo la mayor respuesta aguda al ejercicio, aumentando su nivel de expresión más de 10 veces a las 3H, sin diferencias significativas entre grupos\*. No hay valores de PGC-1 $\alpha$ 4 para el final del programa.

**CONCLUSIÓN:** El entrenamiento concurrente es un protocolo de rehabilitación eficaz y eficiente para recuperar la fuerza perdida y la masa muscular asociada al desuso prolongado.

#### 4.3.8. Otros estudios:

##### 4.3.8.1. Suplementos

###### Edge *et al.*, 2015<sup>15</sup>

**OBJETIVOS:** Comparar los efectos cruzados del suministro de cloruro amónico (NH<sub>4</sub>Cl) sobre distintos marcadores.

**Marcador analizado:** ARNm PGC-1 $\alpha$

**Biopsias:** Previa, al finalizar el ejercicio y a las 2 horas de finalizar el ejercicio.

**POBLACIÓN:** 8 sujetos activos; 25 $\pm$ 6 años. VO<sub>2</sub>Máx.: 47,6 $\pm$ 7.6

**MÉTODOS:** cicloergómetro: 10 series x 2 min al 80% VO<sub>2</sub>máx.

A) Ingestión día previo (NH<sub>4</sub>CL): 0.3 gr/Kg-1+ 0.05 antes de ejercicio

B) Ingestión día previo placebo (NaHCO<sub>3</sub>): 0.3 gr/Kg-1 + 0.05 antes de ejercicio

**RESULTADOS:** El incremento a las 2 horas de la expresión del ARN mensajero de la PGC-1alfa es significativamente inferior tras la ingestión de ácido. Sin embargo, la expresión de PGC-1beta es superior.

**CONCLUSIÓN:** La acidosis metabólica puede afectar a la biogénesis mitocondrial de diversas formas.

###### Perceival *et al.*, 2015<sup>59</sup>

**OBJETIVOS:** Comparar si la ingesta de bicarbonato sódico puede mejorar la expresión del ARNm PGC-1alfa asociado a la biogénesis mitocondrial.

**Marcador analizado:** ARNm PGC-1 $\alpha$

**Biopsias:** Previa, al finalizar y 2 horas y 3 horas posteriores

**POBLACIÓN:** 9 hombres activos 22 $\pm$ 2 años. VO<sub>2</sub>máx.41,8  $\pm$ 8

**MÉTODOS:** Cicloergómetro:

A) *Bicarbonato sódico:* NaHCO<sub>3</sub> 0,2 gr x Kg 90 y 60 min antes de ejercicio

B) *Placebo:* NaCl 0,2 gr x Kg 90 y 60 min antes de ejercicio

**RESULTADOS:** 28% más de expresión de la ARNm PGC-1 $\alpha$  en el grupo de ingesta de bicarbonato

**CONCLUSIÓN:** La mayor expresión de la ARNm PGC-1 $\alpha$  la ingesta de bicarbonato no está asociada a al incremento de la AMPk ni P-38 MAPK

###### Hou *et al.*, 2015<sup>32</sup>

**OBJETIVOS:** Analizar los efectos del ginseng basado en el esteroide Rg1

**Marcador analizado:** ARNm PGC-1 $\alpha$

**Biopsias:** Previa, al finalizar y 3 horas posteriores

**POBLACIÓN:** 12 Sedentarios: 22,2 $\pm$ 0,6 años. VO<sub>2</sub>máx.3,6 L/Min  $\pm$ 0,3

**MÉTODOS:** cicloergómetro: 60 min al 70% VO<sub>2</sub>máx. Se administra Ginseng 12h pre y 1 h pre o placebo.

**RESULTADOS:** No existen diferencias significativas, con aumentos de 20 veces la expresión de ARNm PGC-1alfa en ambos grupos.

**CONCLUSIÓN:** Este tipo de Ginseng puede ser una ayuda ergogénica, que evita la excesiva oxidación de lípidos y desciende marcadores proinflamatorios durante el mismo.

### Paulsen et al., 2014<sup>58</sup>

**OBJETIVOS:** Analizar los efectos del suplemento vitamínico C y E en dos regímenes de entrenamiento

**Marcador analizado:** ARNm PGC-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$  en citosol y PGC-1 $\alpha$  en núcleo.

**Biopsias:** Previas y 3 días después de la última sesión de entrenamiento del programa.

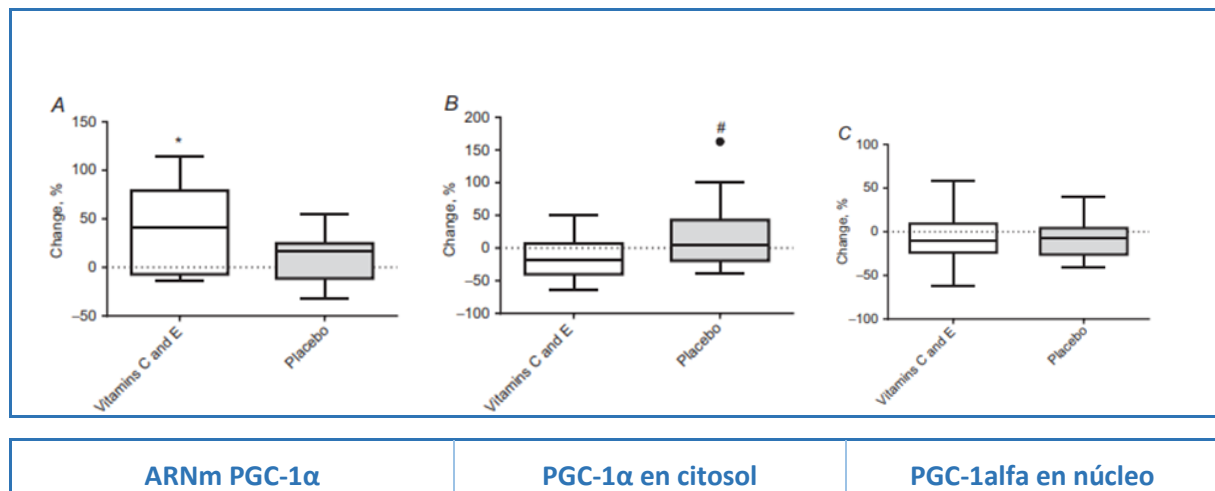
**POBLACIÓN:** 15 sujetos deportistas recreacionales; edad= A) 25  $\pm$  5 años y B) 24  $\pm$  6; VO<sub>2</sub>máx. = A) 53  $\pm$  9 B) 53  $\pm$  8

**MÉTODOS:** 11 semanas de entrenamiento. doble ciego (vitamina c-d /placebo- protocolo a/b). tapiz rodante, pudiendo ser sustituida una sesión por ciclo u otra actividad aeróbica donde este implicada la mayor parte de la masa corporal.

**Protocolo A):** 4–6  $\times$  4–6 min; >90% de la frecuencia cardíaca máxima

**Protocolo B):** 30–60 min; 70–90% frecuencia cardíaca máxima

**RESULTADOS:** Los niveles de ARNm de PGC-1 $\alpha$  aumentaron durante el entrenamiento solo en el grupo de suplementación con vitamina C y E, pero no se encontraron cambios significativos para el contenido de proteína PGC-1 $\alpha$  en el citosol o fracciones nucleares en cualquier grupo. Sin embargo, un grupo pequeño pero significativo se encontró diferencia para el cambio en la proteína PGC-1 $\alpha$  niveles en la fracción citosólica (P = 0,03).



**Figura 31.** Resultados sobre ARNm PGC-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$  en citosol y PGC-1 $\alpha$  en núcleo

**CONCLUSIÓN:** A nivel celular muscular, la suplementación impidió el aumento inducido por el entrenamiento en la proteína mitocondrial COX4. Las diferencias de grupo en PGC-1 $\alpha$  (proteína citosólica nivel), y los niveles de ARNm de CDC42 y MAPK1 proporcionan más evidencia de que la suplementación con antioxidantes puede interferir con la señalización celular inducida por el ejercicio en el músculo, aunque los resultados son contradictorios.

#### 4.3.8.2. Temperatura ambiente durante ejercicio

Heesch *et al.*, 2016<sup>28</sup>

**OBJETIVOS:** Determinar la biogénesis mitocondrial y la expresión de ARNm PGC-1alfa en músculo esquelético humano después del ejercicio en un ambiente caluroso comparado con un ambiente de temperatura normal.

**Marcador analizado:** ARNm PGC-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$  nuclear y citosólica y SIRT1

**Biopsias:** Previa, al finalizar la recuperación (3 horas)

**POBLACIÓN:** 11 hombres deportistas recreacionales. Edad: 19-45 años. VO<sub>2</sub>máx. media: 54,04 (es aleatorizado, no es muy válido)

**MÉTODOS:** Cicloergómetro: 60 min al 60% VO<sub>2</sub>máx. y tres horas de recuperación a la temperatura en que habían realizado el ejercicio

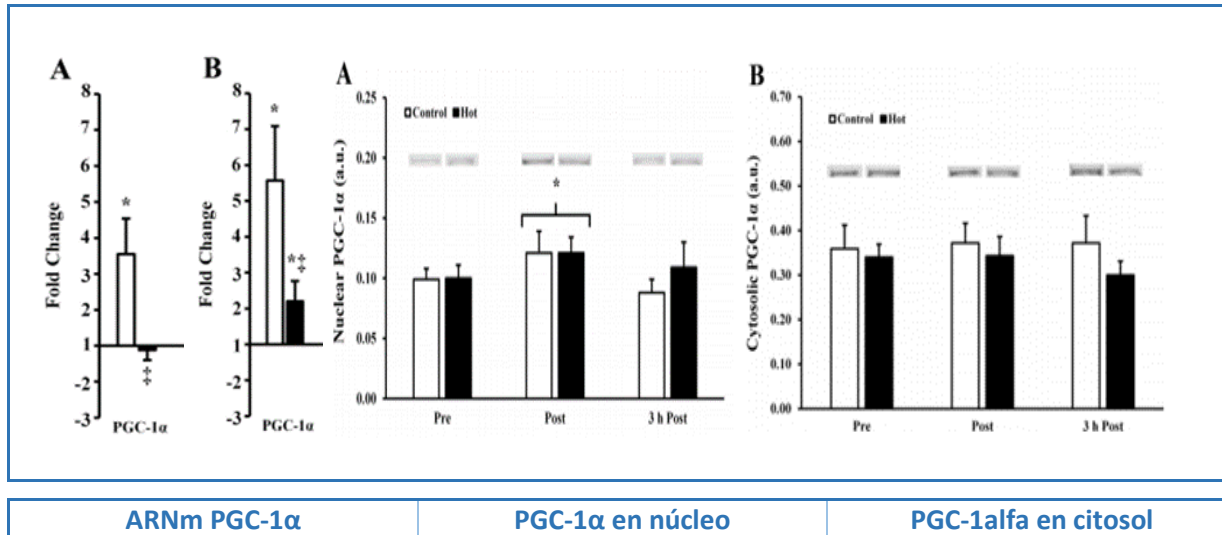
A) H: 33<sup>o</sup>, 60% Humedad + rec 3 horas a 33<sup>o</sup>

B) C: 20<sup>o</sup>, 60% Humedad+ rec 3 horas a 20<sup>o</sup>

**RESULTADOS:** El ARNm de PGC-1 $\alpha$  aumentó postejercicio (P= 0.039 y 3 h postejercicio (P= 0.002) en C. También aumentó 3 h después del ejercicio en H (P 0.037) pero a un menor grado que en C (P 0.035).

El total de proteína PGC-1 $\alpha$  fue menor inmediatamente después del ejercicio en H que C (P= 0.038).

El ARNm de SIRT-1 no fue diferente de pre, post (P=0.064) -, o 3 h después del ejercicio (P= 0.092) en C, pero fue menor en H que C 3 h postejercicio (P= 0.021).



ARNm PGC-1 $\alpha$

PGC-1 $\alpha$  en núcleo

PGC-1 $\alpha$  en citosol

**Figura 32.** Resultados sobre ARNm PGC-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$  en citosol y PGC-1 $\alpha$  en núcleo

**SIRT1:** Fue más bajo en H que C 3 h después del ejercicio (P 0.021)

**CONCLUSIÓN:** Estos datos sugieren que el ejercicio agudo en ambiente excesivamente cálido interrumpe o retrasa el proceso de biogénesis mitocondrial, particularmente individuos no aclimatados.

#### 4.3.8.3. Hipoxia en recuperación

Slivka *et al.*, 2014<sup>74</sup>

**OBJETIVOS:** Comparar los efectos sobre ciertos ARN mensajeros de 4 horas de recuperación en 2 ambientes distintos

**Marcador analizado:** ARNm PGC-1 $\alpha$

**Biopsias:** Previa, y al finalizar la recuperación encada ambiente (+4 horas)

**POBLACIÓN:** 11 hombre físicamente activos, deportistas recreacionales: 24.4 años, 0.6 L/Min a 3.000 mts

**MÉTODOS:** Cicloergómetro. 60 min x 60% del pico hipóxico.

Recuperación: A) Condiciones basales: 975 mts B) 3.000 Mts

**RESULTADOS:** No hay diferencias significativas (Incluso ligero empeoramiento)

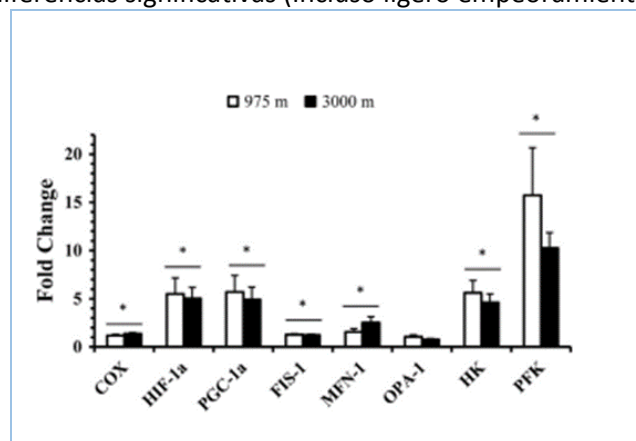


Figura 33: Resultados sobre distintos marcadores en ambas condiciones

**CONCLUSIÓN:** La hipoxia en deportistas recreacionales sin experiencia previa no parece una estrategia adecuada.

#### 4.3.8.4. Inmersiones en agua fría post ejercicio

Isham *et al.*, 2014<sup>33</sup>

**OBJETIVOS:** Comparar los efectos sobre ciertos marcadores de las Inmersión en agua fría: 8° durante 10 min post ejercicio

**Marcador analizado:** ARNm PGC-1 $\alpha$

**Biopsias:** Previa, al finalizar la recuperación (pasiva o con inmersión en agua fría: 3 horas y 6 horas después de cada entrenamiento)

**POBLACIÓN:** 9 hombre entrenados: 25  $\pm$  4 años' VO<sub>2</sub>máx.: 58.1  $\pm$  7.2

**MÉTODOS:** TAPIZ RODANTE. 10-min calentamiento a velocidad correspondiente a 70 % de VO<sub>2</sub>máx. +8x 3- min a 90 % VO<sub>2</sub>máx intercalado con 3-min recuperación activa (1.5-min a velocidad correspondiente a 25 % VO<sub>2</sub>máx seguido por 1,5-min velocidad al 50 % VO<sub>2</sub>máx.).



**RESULTADOS:** En ambos casos, aumentó la síntesis de ARNm de PGC-1alpha (control frente a inmersión: 3.4 veces frente a 5.9 post ejercicio. A las tres horas, el grupo de inmersión mejoró la síntesis de ARNm de PGC-1alpha: 1,3 veces y a las 6 horas 1.4 veces

**CONCLUSIÓN:** La inmersión en agua fría post ejercicio aeróbico podría incrementar la biogénesis mitocondrial.

### **Allan et al., 2017<sup>1</sup>**

**OBJETIVOS:** Comparar los efectos sobre ciertos marcadores tras inmersión en agua fría: 10º durante 15 min post ejercicio comparando unilateralmente cada pierna frente a la no inmersión, y a la vez analizar que ocurre en la pierna no sumergida

**Marcador analizado:** ARNm PGC-1α

**Biopsias:** Previa, al finalizar y tras 3 horas, de ambas piernas

**POBLACIÓN:** 9 hombres físicamente activos.

**MÉTODOS:** Cicloergómetro. 8 × 5 min al 80% de la potencia máxima

**RESULTADOS:** El ejercicio incrementa la expresión de PGC-1alfa (5veces, P < 0.001). El protocolo en inmersión aumenta la expresión de ARNm PGC-1α en la pierna sumergida (CWI; ~9-fold, P = 0.003) Y en la no sumergida (~12-veces P = 0.001)

**CONCLUSIÓN:** La inmersión en agua fría post ejercicio aeróbico podría incrementar la biogénesis mitocondrial, pero los protocolos en los que valoran segmentos emergidos deberían ser revisados.

## 5. DISCUSIÓN

El objetivo general de este *Trabajo Fin de Máster* fue conocer los posibles efectos de distintos protocolos de ejercicio sobre la biogénesis mitocondrial. De esta manera, identificar que ejercicios son capaces de inducir más biogénesis en busca de un entrenamiento saludable y a la vez, eficiente en el tiempo.

Secundariamente, nos planteamos como objetivos específicos, clasificar estos ejercicios en función de los sujetos participantes, edad y nivel de condición física, con el propósito de agrupar más estos resultados, para conseguir de una manera más sistemática analizar los resultados obtenidos.

Comenzando por los estudios realizados a muy baja intensidad, inferior al 40%  $VO_2$ máx., en la revisión sólo hemos localizado un estudio, Conceiao *et al.*, 2016<sup>12</sup> y éste se realiza de manera oclusiva y en población sedentaria, con lo que los datos que nos aportan son escasos y poco fiables. Además, es un estudio comparativo, confirmando la menor capacidad de este tipo de entrenamiento para estimular el ARNm PGC-1 $\alpha$ , lo que viene a confirmar los datos obtenidos por Egan *et al.*, 2010<sup>18</sup>, que encontraba incrementos mucho menores de ARNm PGC-1 $\alpha$  en ejercicios al 40%  $VO_2$ máx. frente a los realizados al 80%.

En ejercicios a intensidad entre el 50% y el 75% del  $VO_2$ máx., los estudios evidencian un incremento mayor del ARNm PGC-1 $\alpha$ . Gidlund *et al.*, 2015<sup>22</sup> encuentran incremento medio de 8,6 veces respecto al valor previo, siendo la biopsia realizada a las 2 horas de finalizar el ejercicio la que muestra estos valores. Popov *et al.*, 2014<sup>64</sup> hallan valores menores (3,1-3,6, dependiendo del volumen), si bien este hecho no tendría que ser del todo contradictorio, puesto que el ejercicio se realizaba a un 10% menos de intensidad (60% frente a 70%), y con individuos claramente más entrenados (50 frente a 59 ml/kg/min  $VO_2$ máx.). Sólo Morales *et al.*, 2017<sup>51</sup> informa de que no se producen incrementos del ARNm PGC-1 $\alpha$ , si bien no informa de realmente de valores cuantitativos, y realiza las biopsias tras 1 hora y tras 4 horas.

El trabajo presentado por Granata *et al.*, 2015<sup>26</sup>, analiza programas de entrenamiento y no ejercicios. Comparando tres intensidades distintas (65%-90%-200% $VO_2$ máx.), y encuentra que sólo el trabajo *all out* al 200%  $VO_2$ máx. produce incrementos en el contenido total de proteína PGC-1 $\alpha$  y p-53. Estos datos no se pueden comparar con los anteriores, puesto que no se analizan los ARNm y sólo se indica que se realiza una biopsia al finalizar el programa de 4 semanas.

En un estudio posterior, Granata *et al.*, 2016<sup>25</sup> encuentra que los cambios en proteína total PGC-1 $\alpha$  y p-53 se encuentran asociados al volumen de entrenamiento, encontrando grandes incrementos en fases de muy alto volumen en deportistas recreacionales. A ello, hay que añadir que son sujetos no entrenados. Este trabajo podría estar de acuerdo con el presentado por Medham *et al.*, 2016<sup>49</sup>, que si bien encuentra cambios poco significativos en el contenido total de proteína PGC-1 $\alpha$  (2,3-1,7) a la finalización dos entrenamientos de distinta naturaleza a idéntica intensidad (juegos reducidos de rugby frente al ciclo, realizados al 80%), la expresión del ARNm PGC-1 $\alpha$  muestra grandes incrementos (7,8 en juegos y 12,9 en ciclo). Hay que indicar, además, que para la proteína p-53 no encontró cambios significativos, ni en su contenido total ni en su expresión genética. Similar respuesta encontramos tanto en los estudios de Walsh *et al.*, 2014<sup>78</sup>, indicando que aumentos de intensidad se asocian a mayores incrementos del ARNm PGC-1 $\alpha$ , como en el estudio de Scribbans *et al.*, 2017<sup>69</sup>

Resulta interesante compararlo con los resultados del estudio de Boyd *et al.*, 2013<sup>6</sup>, que demuestran que esta respuesta no se produce en personas con sobrepeso u obesidad diagnosticada, y por tanto, de niveles muy bajos de condición física, resultando valores ligeramente inferiores para ejercicios al 100% del  $VO_2$ máx. frente a trabajos al 70% del  $VO_2$ máx., lo que podría indicar que en sujetos poco entrenados o con inicios de patología metabólica, las intensidades sobre el 70%

VO<sub>2</sub>máx. podrían ser las más efectivas. Sin embargo, hay que reflejar que los valores de SIRT-1 son mejores al 100% VO<sub>2</sub>máx.

Hemos incorporado a esta revisión el estudio realizado por Barlett *et al.*, 2012<sup>3</sup>, a pesar de que no entra en criterios temporales de últimos cinco años por unos meses, puesto que lo consideramos muy completo al analizar la práctica totalidad de los marcadores biológicos implicados en la biogénesis mitocondrial. Este estudio compara dos protocolos de intensidad variable entre el 75 y el 100% del VO<sub>2</sub>máx. llevado a cabo en tapiz rodante. Los resultados siguen la línea de lo visto hasta ahora. Grandes incrementos del ARNm PGC-1 $\alpha$ , hasta 4 veces, con un pico a las 3 horas. No obstante, no encuentra cambios en el contenido total de la proteína PGC-1 $\alpha$ , y ligeros incrementos en la fosforilación del p-53 a las 3 horas (2,7-2,1 veces).

Algo similar encuentra Edgett *et al.*, 2013<sup>16</sup>, comparando ejercicios en cicloergómetro a tres intensidades con deportistas recreacionales: 73%-100-133% del VO<sub>2</sub>máx. Resulta interesante observar como los mayores incrementos de ARNm PGC-1 $\alpha$ , a las 3 horas, se producen en el ejercicio al 100% del VO<sub>2</sub>máx.

El régimen de ejercicio supramáximo aeróbico *all out*, es sin duda el tipo de ejercicio más estudiado. Presenta las dificultades de que no se puede correlacionar con la frecuencia cardiaca, y para la cuantificación y el control de la carga ha de hacerse obligatoriamente sobre cicloergómetro o tapiz, identificando potencia o velocidad a VO<sub>2</sub>máx. (100%) para poder identificar cargas superiores realizadas en fracciones de tiempo generalmente inferiores al minuto. Sloovard *et al.*, 2016<sup>72</sup> encuentran que un protocolo combinado de entrenamiento a intensidad baja (60%) junto a series *all out* de 30 segundos inducían grandes incrementos de ARNm PGC-1 $\alpha$  (de 5 a 10 veces superiores al valor basal).

En segundo lugar, el protocolo *all out* ejercitado en solitario conseguía más aumentos que el trabajo a baja intensidad. Muy similar a los resultados de Brandt *et al.*, 2016<sup>7</sup>, que encontró un protocolo similar: 60 min al 60% VO<sub>2</sub>máx. + 6X 30" *all out* como mejor inductor del ARNm PGC-1 $\alpha$  y en línea con los obtenidos por Taylor *et al.*, 2016<sup>76</sup>, comprando dos protocolos de igual volumen (4 x 30" - 2x2 min), encontrando incrementos parecidos (5,5-7,0).

Sin embargo, en el trabajo de Granata *et al.*, 2017<sup>27</sup> no ocurre lo mismo. Comparando un trabajo a menor intensidad, de 24 minutos al 90% frente a un trabajo *all out* 4 x 30", los valores para el ARNm PGC-1 $\alpha$  son parecidos, y es el contenido total de la proteína PGC-1 $\alpha$ , tanto en fracción nuclear como citosólica, lo que es significativamente mejor en el ejercicio *all out*. Este hecho no es contradictorio con los resultados de esta revisión, puesto que, como hemos mencionado, los trabajos cercanos al 100% del VO<sub>2</sub>máx. parecen ser altamente inductores de la expresión del ARNm PGC-1 $\alpha$ .

Ligeros incrementos en el contenido total de PGC-1 $\alpha$  son encontrados también por Vincent *et al.*, 2015<sup>77</sup> y por Scalzo *et al.*, 2014<sup>68</sup>, ambos analizando programas de entrenamiento en este régimen y realizando las biopsias a 48 horas del último entrenamiento. Estos estudios muestran resultados semejantes a otros anteriores al periodo de esta revisión, como el de Perry *et al.*, 2010<sup>60</sup>.

También en línea con estos resultados se muestran Edget *et al.*, 2016<sup>17</sup>, observando cambios en ARNm PGC-1 $\alpha$  cercanos a cuatro veces superiores el valor basal para un régimen 8 x 20", sin cambios significativos en los valores de proteína total PGC-1 $\alpha$ , prácticamente idéntico a los resultados obtenidos por Bonafiglia *et al.*, 2016<sup>5</sup>, sugiriendo que la regulación del ARNm PGC-1 $\alpha$  va paralelo a cambios regulados por la mejora en la capacidad oxidativa, y no con otras regulaciones moleculares o morfológicas.

Pasando al análisis de los efectos del entrenamiento de fuerza tradicional, los resultados son mucho más contradictorios.

En un estudio con personal militar, Silvennoinen *et al.*, 2015<sup>70</sup> identificaron un incremento mayor de la expresión de ARNm PGC-1 $\alpha$  a las 3 horas tras un entrenamiento de fuerza en régimen de

hipertrofia (10 series sobre 10 repeticiones posibles) al 70% 1RM que en un ejercicio de resistencia con mochila en tapiz a intensidades inferiores o iguales a las del umbral anaeróbico individual. Esta diferencia, según informa, es debida a los diferentes exones activados por la naturaleza de ambos entrenamientos, estimulando distintos perfiles del ARNm PGC-1 $\alpha$ .

Igualmente, Nader *et al.*, 2014<sup>54</sup>, analizando distintas respuestas al entrenamiento de fuerza, encontró respuestas heterogéneas entre las distintas isoformas.

Porter *et al.*, 2015<sup>65</sup>, no encuentra cambios en los valores de ARNm PGC-1 $\alpha$ , cuestión que no contradice los resultados anteriores, puesto que analiza el valor tras 12 semanas de programa y 72 horas de recuperación. También Nygaard *et al.*, 2015<sup>56</sup> encuentra mejores resultados en el entrenamiento de fuerza frente al de resistencia (3,5 frente a 2,1).

Sin embargo, Dieli-Conwright *et al.*, 2016<sup>13</sup>, no encuentra incrementos de ARNm PGC-1 $\alpha$  en las isoformas  $\alpha$ 1 y  $\alpha$ 4 a las 4 horas de un entrenamiento agudo y excéntrico en mujeres postmenopáusicas, pudiendo esto ser atribuido a pérdidas de estrógenos o a desequilibrios hormonales.

Finalmente, González *et al.*, 2016<sup>23</sup> concluyen, analizando la proteína p-53 en dos protocolos de fuerza (10/12 y 3/5 RM) que ambos protocolos provocan una alta activación de la señal MAPK.

Respecto a la utilización de metodología *inercial* o *flywheel*, independiente de la gravedad, sólo encontramos el estudio realizado por Fernández Gonzalo *et al.*, 2014<sup>20</sup>. En él, se analizan metodologías capaces de combatir la atrofia y el desuso que provoca la ausencia de gravedad en el espacio. Así, un simple ejercicio de 4 x 7 repeticiones a máxima intensidad, realizado tan sólo 3 veces por semana, consigue mantener los valores basales de ARNm PGC-1 $\alpha$ , mientras que el desuso completo supone la pérdida del 40% de la expresión de dicho ARNm.

Al igual que ocurre con los regímenes supramáximos *all out*, la metodología en entrenamiento concurrente de fuerza y resistencia ha sido muy estudiada en los últimos 5 años.

Así, esta forma de entrenamiento parece muy inductora de la biogénesis mitocondrial, incluso entre poblaciones heterogéneas. Un ejemplo significativo lo muestra Norheim *et al.*, 2013<sup>55</sup>. En este estudio realizado con sujetos prediabéticos o en riesgo metabólico, se demuestra que el ejercicio físico, en general, aumenta la expresión del ARNm PGC-1 $\alpha$  alrededor de 7,4 veces; pero es el grupo experimental: (prediabéticos en entrenamiento concurrente) el que más aumenta la expresión del ARNm PGC-1 $\alpha$  (1,6 veces frente a 1,2).

Similares resultados encontramos en el estudio, muy ambicioso, de Johansen *et al.*, 2013<sup>36</sup>. De manera interesante, y a pesar de no contar con valores absolutos, concluyen que los pacientes con menor control glicémico y más tiempo de duración de la diabetes, tienen una mejor respuesta del ARNm PGC-1 $\alpha$  tras un programa de entrenamiento concurrente.

En sujetos deportistas recreacionales, Pugh *et al.*, 2015<sup>66</sup> encuentran respuestas similares. Un protocolo concurrente de fuerza en tren inferior junto con bloques de 1 min al 90% de la frecuencia cardiaca máxima, tenía mejores efectos sobre el ARNm PGC-1 $\alpha$  que en el protocolo único de fuerza. Los valores en el protocolo concurrente fueron 8,2 veces superiores a los valores basales a las 2 horas, y 4,5 veces superior a las 6 horas, con valores diferentes para el exón 1a y 1b. Otro ejemplo es el estudio de MacNeil *et al.*, 2015<sup>48</sup>, analizando las posibilidades del entrenamiento concurrente como medio de rehabilitación tras la inmovilización. Se encuentran incrementos en la expresión de ARNm PGC-1 $\alpha$  superiores a diez veces los valores basales.

Los resultados obtenidos en esta revisión, relativos a los protocolos de entrenamiento concurrente, son acordes a trabajos anteriores, como el realizado por Wang *et al.*, 2011<sup>79</sup>.

Respecto a "otras estrategias", pre-, durante o post- ejercicio para provocar un aumento de los diversos factores relacionados con la biogénesis mitocondrial, los estudios son más dispersos y contradictorios.

En lo referente a las ayudas ergogénicas, Edge *et al.*, 2015<sup>15</sup> concluyen que la ingestión de cloruro amónico (NH<sub>4</sub>Cl), previa al ejercicio, tiene un efecto negativo sobre la expresión de ARNm PGC-1 $\alpha$ . En otro estudio realizado por Perceival *et al.*, 2015<sup>59</sup>, se muestran resultados positivos acerca de la ingestión de bicarbonato sódico previa al ejercicio (28% más que el grupo control). Hou *et al.*, 2015<sup>32</sup> no encuentra relación entre el consumo de *ginseng Rg1* y la expresión de ARNm PGC-1 $\alpha$ , aunque sí parece que descienden los valores proinflamatorios.

Acerca de la ingesta de suplementos vitamínicos, Paulsen *et al.*, 2014<sup>58</sup> encuentra cierta correlación positiva en ARNm PGC-1 $\alpha$  en grupos suplementados con vitamina C y D, aunque esta no deriva en mayor expresión de proteína total intergrupos. Resultados que están acordes con la mayor dificultad en encontrar variaciones de proteína total, tanto PGC-1 $\alpha$  como p-53 en los distintos protocolos de ejercicio utilizados.

En relación al efecto de las condiciones ambientales, Heesch *et al.*, 2016<sup>28</sup> concluye que el ejercicio realizado en condiciones de estrés térmico (33<sup>º</sup> frente a 20<sup>º</sup>), podría reducir la expresión de ARNm PGC-1 $\alpha$ . Estos resultados podrían indicar que el ejercicio en ambientes neutros, o ligeramente fríos, podrían ser inductores de la biogénesis mitocondrial. Asimismo, Slivka *et al.*, 2015<sup>73</sup> señalan como el entrenamiento en condiciones hipóxicas, en deportistas recreacionales, no parece una estrategia adecuada para el incremento de ARNm PGC-1 $\alpha$  respecto a las condiciones neutras, si bien, las diferencias no parecen excesivamente significativas, y las condiciones de la hipoxia si parecen muy acentuadas (3.000 mts).

Respecto a estrategias de recuperación, con inmersión en agua fría, los resultados parecen favorables. Isham *et al.*, 2014<sup>33</sup> indican que la inmersión en agua fría a 8<sup>º</sup> resulta favorable en la expresión de ARNm PGC-1 $\alpha$ , coincidente con el estudio presentado por Allan *et al.*, 2017<sup>4</sup>, con incrementos entre 9 veces y 12 veces.

## 6. CONCLUSIONES

1<sup>a</sup>.- Por el gran interés y beneficios que podría reportar, se hace necesario aumentar el campo de estudios en biología molecular sobre el ejercicio.

2<sup>a</sup>.- Se necesita delimitar bien los campos de actuación y la homogenización de estudios: duración de las sesiones y los programas.

3<sup>a</sup>.- Se necesitan protocolos claros respecto a los momentos de la obtención de las biopsias posteriores a la realización del ejercicio.

4<sup>a</sup>.- Podría ser de gran interés encontrar un marcador en sangre de biogénesis mitocondrial, con una buena correlación con otros marcadores en músculo.

5<sup>a</sup>.- Existen evidencias de que el ejercicio, en cualquiera de sus modalidades, es inductor de la biogénesis mitocondrial.

6<sup>a</sup>.- Tomados con absoluta cautela, puesto que el número de estudios y naturaleza aún no es muy amplio:

- Las personas sedentarias o de bajo nivel de condición física parecen ser más sensibles a incrementos en el ARNm y proteínas inductoras y coactivadores de la biogénesis mitocondrial.

- Las personas de mayor nivel de condición física podrían ser más sensibles a los protocolos máximos aeróbicos y supramáximos.

- El entrenamiento concurrente parece una metodología muy adecuada para inducir la biogénesis mitocondrial.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Allan R, Sharples AP, Close GL, Drust B, Shepherd SO, Dutton J, *et al.* Postexercise cold water immersion modulates skeletal muscle PGC-1 $\alpha$  mRNA expression in immersed and nonimmersed limbs: evidence of systemic regulation. *Journal of Applied Physiology*. 2017; 123(2):451-9.
2. Barbieri E, Agostini D, Polidori E, Potenza L, Guescini M, Lucertini F *et al.* The pleiotropic effect of physical exercise on mitochondrial dynamics in aging skeletal muscle. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2015; ID 917085.
3. Barlett JD, Hwa Joo C, Jeong TS, Louhelainen J, Cochran AJ, Gibala MJ *et al.* Matched work high-intensity interval and continuous running induce similar increases in PGC-1 mRNA, AMPK, p-38, and p53 phosphorylation in human skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*. 2012; 112: 1135-43.
4. Bishop DJ, Granata C, Eynon N. Can we optimise the exercise training prescription to maximise improvements in mitochondria function and content? *Biochimica et Biophysica Acta*. 2013; 1840(4): 1266-75.
5. Bonafiglia JT, Edgett BA, Baechler BL, Nelms MW, Simpson CA, Quadrilatero J, *et al.* Acute upregulation of PGC-1 $\alpha$  mRNA correlates with training-induced increases in SDH activity in human skeletal muscle. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2017 Jun;42(6): 656-666.
6. Boyd JC, Simpson CA, Jung ME, Gurd BJ. Reducing the intensity and volume of interval training diminishes cardiovascular adaptation but not mitochondrial biogenesis in overweight/obese men. *PLoS ONE*. 2013; 8(7): e68091. doi:10.1371/journal.pone.0068091
7. Brandt N, Gunnarsson TP, Hostrup M, Tybirk J, Nybo L, Pilegaard H, *et al.* Impact of adrenaline and metabolic stress on exercise-induced intracellular signaling and PGC-1 $\alpha$  mRNA response in human skeletal muscle. *Physiological Reports*. 2016; 4 (14): e12844. doi:10.14814/phy2.12844
8. Broatch JR, Petersen A, Bishop DJ. The influence of post-exercise cold-water immersion on adaptive responses to exercise: a review of the literature. *Sports Medicine*. 2018; 48(6): 1369-87.
9. Brook MS, Wilkinson DJ, Phillips BE, Perez-Schindler J, Philp A, Smith K, *et al.* Skeletal muscle homeostasis and plasticity in youth and ageing: impact of nutrition and exercise. *Acta Physiologica*. 2016; 216(1): 15-41.
10. Bruton JD, Aydin J, Yamada T, Shabalina IG, Ivarsson N, Zhang SJ, *et al.* Increased fatigue resistance linked to Ca<sup>2+</sup>-stimulated mitochondrial biogenesis in muscle fibres of cold-acclimated mice. *The Journal of Physiology*. 2010; 588( 21): 4275-88.
11. Carter HN, Chen CC, Hood DA. Mitochondria, muscle health, and exercise with advancing age. *Physiology (Bethesda)*. 2015;30(3): 208-23.
12. Conceição MS, Chacon-Mikahil MP, Telles GD, Libardi CA, Júnior EM, Vechin FC, *et al.* attenuated pgc-1 $\alpha$  isoforms following endurance exercise with blood flow restriction. *Medicine and Science in Sports Medicine*. 2016; 48(9): 1699-707.



13. Dieli-Conwright CM, Kiwata JL, Tuzon CT, Spektor TM, Sattler FR, Rice JC, *et al.* Acute response of pgc-1 $\alpha$  and igf-1 isoforms to maximal eccentric exercise in skeletal muscle of postmenopausal women. *Journal of Strength and Condition Research*. 2016; 30(4): 1161-70.
14. Doyle SR, Kasinadhuni NRP, Chan CK, Grant WN. evidence of evolutionary constraints that influences the sequence composition and diversity of mitochondrial matrix targeting signals. *The PLoS ONE*. 2013; 8(6): e67938. doi:10.1371/journal.pone.0067938
15. Edge J, Mündel T, Pilegaard H, Hawke E, Leikis M, Lopez-Villalobos N, *et al.* ammonium chloride ingestion attenuates exercise-induced. *PLoS ONE*. 2015; 10(12). doi:10.1371/journal.pone.0141317
16. Edgett, B A, J. Bonafiglia, JT ,. Baechler, BL, Quadrilatero, J Gurd, BJ. The effect of acute and chronic sprint-interval training on LRP130, SIRT3, and PGC-1a expression in human skeletal muscle. *Physiological Reports*. 2016; e12879. doi: 10.14814/phy2.12879
17. Edgett BA, Foster WS, Hankinson PB, Simpson CA, Little JP, Graham R, Gurd B. Dissociation of Increases in PGC-1a and Its Regulators from Exercise Intensity and Muscle Activation Following Acute Exercise. *PLoS ONE*.2013; 8(8): e71623. doi:10.1371/journal.pone.0071623
18. Egan B, Carson BP, Garcia-Roves PM, Chibalin AV, Sarsfield FM, Barron N, *et al.* Exercise intensity-dependent regulation of peroxisome proliferator-activated receptor coactivator-1 mRNA abundance is associated with differential activation of upstream signalling kinases in human skeletal muscle. *The Journal of Physiology*. 2010; 15; 1779-90.
19. Erlich AT, Tryon LD, Crilly MJ, Memme JM, Moosavi ZSM, Oliveira AN. Function of specialized regulatory proteins and signaling pathways in exercise-induced muscle mitochondrial biogenesis. *Integrative Medicine Research*. 2016; 5(3): 187-97.
20. Fernandez-Gonzalo R, Irimia JM, Cusso R, Gustafsson T, Linné A, Tesch PA. Flywheel resistance exercise to maintain muscle oxidative potential during unloading. *Aviat Space Environmental Medicine*. 2014 ; Jul;85(7):694-9.
21. Gan Z1, Rumsey J, Hazen BC, Lai L, Leone TC, Vega RB, *et al.* Nuclear receptor/microRNA circuitry links muscle fiber type to energy metabolism. *The Journal of Clinical Investigation*. 2013; 123(6): 2564-75.
22. Gidlund EK, Ydfors M, Appel S, Rundqvist H, Sundberg CJ, Norrbom J. Rapidly elevated levels of PGC-1-b protein in human skeletal muscle after exercise: exploring regulatory factors in a randomized controlled trial. *Journal of Applied Physiology*. 2015; 119: 374-84.
23. Gonzalez AM, Hoffman JR, Townsend JR, Jajtner AR, Boone CH, Beyer KS, *et al.* Intramuscular MAPK signaling following high volume and high intensity resistance exercise protocols in trained men. *European Journal Applied Physiology*. 2016; 116(9): 1663-70.
24. Gonzalez Badillo JJ Ribas Serna J. Bases de la programación del entrenamiento de la Fuerza. Barcelona.INDE.2002.

25. Granata C, Oliveira RS, Little JP, Renner K, Bishop DJ. Mitochondrial adaptations to high-volume exercise training are rapidly reversed after a reduction in training volume in human skeletal muscle. *The FASEB Journal*. 2016; 30(10): 3413-23.
26. Granata C, Oliveira RSF, Little JP, Renner K, Bishop DJ. Training intensity modulates changes in PGC-1 $\alpha$  and p53 protein content and mitochondrial respiration, but not markers of mitochondrial content in human skeletal muscle. *The FASEB Journal*. 2016; 30: 959-70.
27. Granata C, Oliveira RS, Little JP, Renner K, Bishop DJ. Sprint-interval but not continuous exercise increases PGC-1 $\alpha$  protein content and p53 phosphorylation in nuclear fractions of human skeletal muscle. *Nature*. 2017; Scientific Reports volume 7, 44227. doi:10.1038/srep44227
28. Heesch MW, Shute RJ, Kreiling JL, Slivka DR. Transcriptional control, but not subcellular location, of PGC-1 is altered following exercise in a hot environment. *Journal of Applied Physiology*. 2016; 121: 741-49.
29. Hood DA, Tryon LD, Carter HN, Kim Y, Chen CC. Unravelling the mechanisms regulating muscle mitochondrial biogenesis. *Biochemical Journey*. 2016; 473(15): 2295-314.
30. Holloszy, JO. Biochemical adaptations in muscle. Effects of exercise on mitochondrial oxygen uptake and respiratory enzyme activity in skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*. 1960. 90: 1137-57
31. Hoppeler H. Molecular networks in skeletal muscle plasticity. *Journal of Experimental Biology* 2016; 219: 205-13.
32. Hou CW, Lee SD, Kao CL, Cheng IS, Lin YN, Chuang SJ, et al. improved inflammatory balance of human skeletal muscle during exercise after supplementations of the ginseng-based steroid. *PLoS ONE*. 2015; 10(1): e0116387. doi:10.1371/journal.pone.0116387
33. Ihsan M, Watson G, Choo HC, Lewandowski P, Papazzo A, Cameron-Smith D, et al. Postexercise muscle cooling enhances gene expression of PGC-1 $\alpha$ . *Medicine and Science in Sports Medicine*. 2014;46(10): 1900-7.
34. Iqbal S, Hood DA. Cytoskeletal regulation of mitochondrial movements in myoblasts. *Cytoskeleton (Hoboken)*. 2014; 71(10): 564-72.
35. Jacobs RA, Lundby C. Mitochondria express enhanced quality as well as quantity in association with aerobic fitness across recreationally active individuals up to elite athletes. *Journal of Applied Physiology*. 2013; 14(3): 344-50.
36. Johannsen NM, Sparks LM, Zhang Z, Earnest CP, Smith SR, Church TS, et al. determinants of the changes in glycemic control with exercise training in type 2 diabetes: A randomized trial. *PLoS ONE* 8(6): e62973. doi:10.1371/journal.pone.0062973
37. Joo CH, Allan R, Drust B, Close GL, Jeong TS, Bartlett JD, et al. Passive and post-exercise cold-water immersion augments PGC-1 $\alpha$  and VEGF expression in human skeletal muscle. *European Journal Applied Physiology*. 2016; 116(11-12): 2315-26.
38. Kang CH, Ji LL. Role of PGC-1 $\alpha$  in muscle function and aging. *Journal of Sport and Health Science*. 2013; 2 81e86. doi:10.1016/j.jshs.2013.03.005

39. Kim Y, Hood DA. Regulation of the autophagy system during chronic contractile activity-induced muscle adaptations. *Physiological Reports*. 2017; 5(14). pii: e13307. doi: 10.14814/phy2.13307
40. Kim Y, Triolo M, Hood DA. Impact of aging and exercise on mitochondrial quality control in skeletal muscle. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017; ID 3165396 doi: 10.1155/2017/3165396.
41. Kotiadis VN, Duchon MR, Osellame LD. Mitochondrial quality control and communications with the nucleus are important in maintaining mitochondrial function and cell health. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2014; 1840(4): 1254-65.
42. Koves TR, Li P, An J, Akimoto T, Slentz D, Ilkayeva O. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma co-activator 1alpha-mediated metabolic remodeling of skeletal myocytes mimics exercise training and reverses lipid-induced mitochondrial inefficiency. *The Journal of Biological Chemistry*. 2005; 280(39): 33588-98.
43. Kupr B, Handschin C. Complex coordination of cell plasticity by a PGC-1 $\alpha$ -controlled Transcriptional Network in Skeletal Muscle. *Frontiers of Physiology*. 2015; 6:325. doi: 10.3389/fphys.2015.00325
44. Larsen S, Nielsen J, Hansen CN, Nielsen LB, Wibrand F, Stride N, et al. Biomarkers of mitochondrial content in skeletal muscle of healthy young human subjects. *Journal of Physiology*. 2012; 590(14): 349-60.
45. Liesa M, Shirihai OS. Mitochondrial dynamics in the regulation of nutrient utilization and energy expenditure. *Cell Metabolism*. 2013; 17(4): 491-506.
46. Lira VA, Benton CR, Yan Z, Bonen A. PGC-1alpha regulation by exercise training and its influences on muscle function and insulin sensitivity. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*. 2010; 299(2): E145-61.
47. Lundby C, Jacobs RA. Adaptations of skeletal muscle mitochondria to exercise training. *Experimental Physiology*. 2016; 101(1): 17-22.
48. MacNeil LG, Glover E, Bergstra TG, Safdar A, Tarnopolsky MA. The order of exercise during concurrent training for rehabilitation does not alter acute genetic expression, mitochondrial enzyme activity or improvements in muscle function. *PLoS ONE*. 2014; 9(10): e109189. doi:10.1371/journal.pone.0109189
49. Mendham AE, Duffield R, Coutts AJ, Marino FE, Boyko A, McAinch AJ, et al. Similar mitochondrial signaling responses to a single bout of continuous or small-sided-games-based exercise in sedentary men. *Journal of Applied Physiology*. 2016; 121: 1326-34.
50. Millay DG, Olson EN. Making muscle or mitochondria by selective splicing of PGC-1 $\alpha$ . *Cell Metab*. 2013 January 8; 17(1): 3-4.
51. Morales FE, Forsse JS, Andre TL, McKinley-Barnard SK, Hwang PS, Anthony IG, et al. BAIBA Does Not Regulate UCP-3 expression in human skeletal muscle as a response to aerobic exercise. *Journal of the American College of Nutrition*. 2017; 36(3): 200-9.

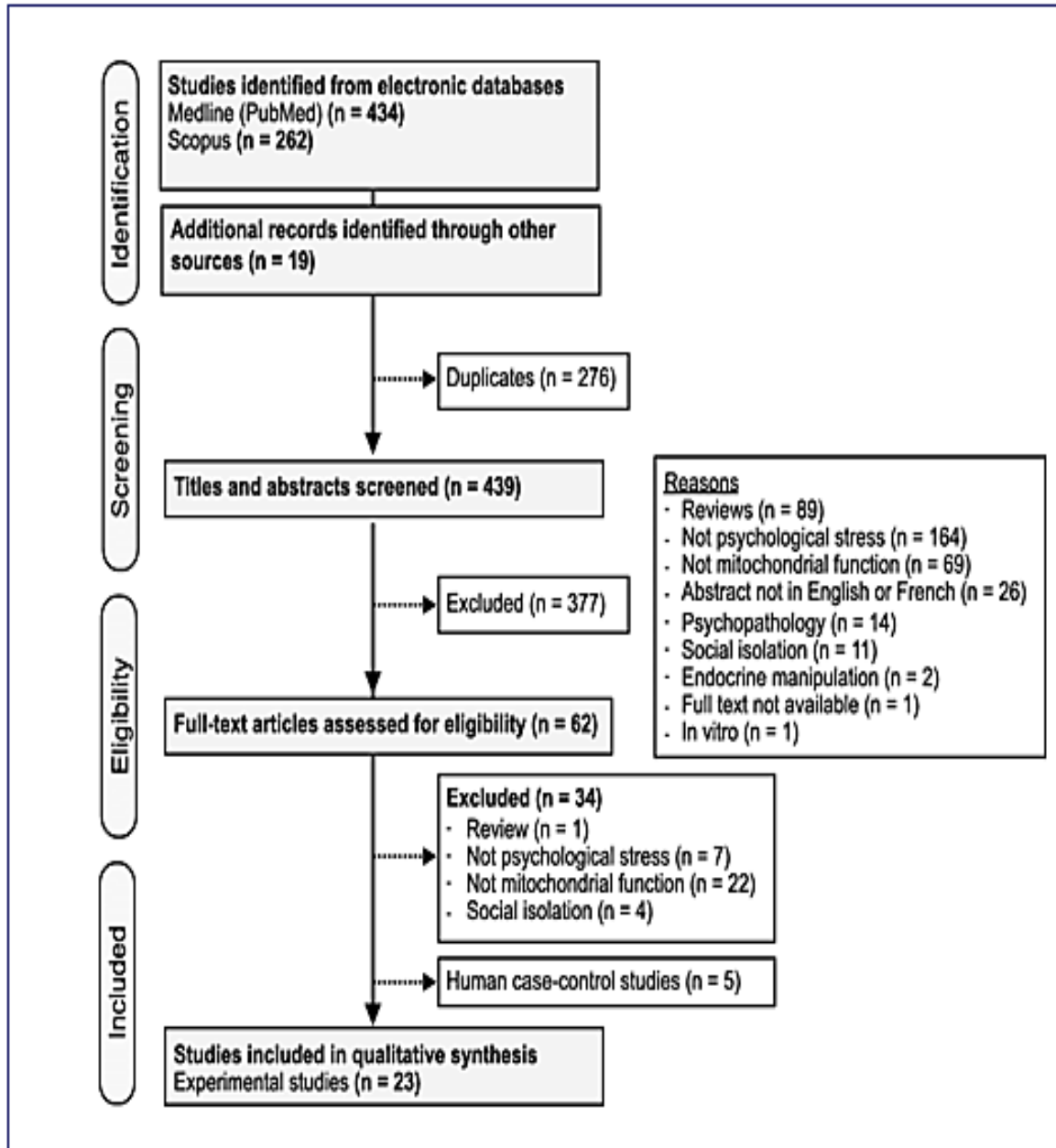
52. Montero DB, Cathomen A, Jacobs RA, Fluck D, de Leur J, Keiser S, *et al.* (2015). Haematological rather than skeletal muscle adaptations contribute to the increase in maximal oxygen consumption induced by endurance training. *The Journal of Physiology*. 593: 3759-61.
53. Moreira OC, Estébanez B, Martínez-Florez S, de Paz JA, Cuevas MJ, González-Gallego J. Mitochondrial function and mitophagy in the elderly: effects of exercise. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017;doi: 10.1155/2017/2012798
54. Nader GA, Von Walden F, Liu C, Lindvall J, Gutmann L, Pistilli EE, Gordon PM. Resistance exercise training modulates acute gene expression during human skeletal muscle hypertrophy. *Journal of Applied Physiology*. 2014; 116: 693-702.
55. Norheim F, Langleite TM, Hjorth M, Holen T, Kielland A, Stadheim HK, *et al.* The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 $\alpha$ , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *The FEBS Journal*. 2014; Feb;281(3): 739-49.
56. Nygaard H, Slettaløkken G, Vegge G, Hollan I, Whist JE, Strand T, Ronnestad BR, Ellefsen S. Irisin in blood increases transiently after single sessions of intense endurance exercise and heavy strength training. *PLoS ONE*. 2015; 10(3): e0121367. doi:10.1371/journal.pone.0121367
57. Palade, GE. An electron microscope study of the mitochondrial structure. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*. 1953;
58. Paulsen G1, Cumming KT, Holden G, Hallén J, Rønnestad BR, Sveen O, *et al.* Vitamin C and E supplementation hampers cellular adaptation to endurance training in humans: a double-blind, randomised, controlled trial. *The Journal of Physiology*. 2014; 15;592(8): 1887-901.
59. Percival ME, Martin BJ, Gillen JB, Skelly LE, MacInnis MJ, Green AE, *et al.* Sodium bicarbonate ingestion augments the increase in PGC-1 mRNA expression during recovery from intense interval exercise in human skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*. 2015; 119: 1303-12.
60. Perry CG, Lally J, Holloway GP, Heigenhauser GJ, Bonen A, Spriet LL. Repeated transient mRNA bursts precede increases in transcriptional and mitochondrial proteins during training in human skeletal muscle. *The Journal of Physiology*. 2010; 588(23) 4795-810.
61. Pesta D, Hoppel F, Macek C, Messner H, Faulhaber M, Kobel C, *et al.* Similar qualitative and quantitative changes of mitochondrial respiration following strength and endurance training in normoxia and hypoxia in sedentary humans. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2011; 301(4): R1078-87.
62. Pilegaard H, Saltin B, Neufer PD. Exercise induces transient transcriptional activation of the PGC-1 $\alpha$  gene in human skeletal muscle. *The Journal of Physiology*. 2003;46(Pt 3): 851-8.
63. Ploumi C, Daskalaki I, Tavernarakis N. Mitochondrial biogenesis and clearance: a balancing act. *The FEBS Journal*. 2017; 284(2): 183-95.
64. Popov DV, Lysenko EA, Miller TF, Bachinin AV, Perfilov DV, Vinogradova OL.. The effect of single aerobic exercise on the regulation of mitochondrial biogenesis in skeletal muscles of trained men: A timecourse study. *Human Physiology*. 2015; 41(3) pp. 296-303.

65. Porter C, Reidy PT, Bhattarai N, Sidossis LS, Rasmussen BB. resistance exercise training alters mitochondrial function in human skeletal muscle. *Medicine and Science in Sports Medicine*. 2015; 47(9): 1922-31.
66. Pugh JK, Faulkner SH, Jackson AP, King JA, Nimmo MA. Acute molecular responses to concurrent resistance and high-intensity interval exercise in untrained skeletal muscle. *Physiological Reports*. 2015; 3(4). doi: 10.14814/phy2.12364
67. Rowe GC, Patten IS, Zsengeller ZK, El-Khoury R, Okutsu M, Bampoh S, et al. Disconnecting mitochondrial content from respiratory chain capacity in PGC-1-deficient skeletal muscle. *Cell Reports*. 2013; 3( 5), p1449-56.
68. Scalzo R L, Peltonen G L, Binns SE, Shankaran M, Giordano GR, Hartley DA, et al. Greater muscle protein synthesis and mitochondrial biogenesis in males than in females during sprint interval training. *The FASEB Journal*. 2014; 28, 2705-14.
69. Scribbans TD, Edgett BA, Bonafiglia JT, Baechler BL, Quadrilatero J, Gurd BJ. A systematic upregulation of nuclear and mitochondrial genes is not present in the initial postexercise recovery period in human skeletal muscle. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*. 2017; 42(6): 571-78.
70. Silvennoinen M, Ahtiainen JP, Hulmi JJ, Pekkala S, Taipale RS, Nindl BC, et al. PGC-1 isoforms and their target genes are expressed differently in human skeletal muscle following resistance and endurance exercise. *Physiological Reports*. 2015; Oct;3(10). doi: 10.14814/phy2.12563
71. Schnyder S, Handschin C. Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1 $\alpha$ , myokines and exercise. *Bone*. 2015; 80: 115-25.
72. Skovgaard C, Brandt N, Pilegaard H, Bansbo, JC. Combined speed endurance and endurance exercise amplify the exercise-induced PGC-1 $\alpha$  and PDK4 mRNA response in trained human muscle. *Physiological Reports*. 2016; 4 (14) doi:10.14814/phy2.12864
73. Slivka DR, Heesch M, Dumke CH, Cuddy J, Hailes W, Ruby B. Human skeletal muscle mRNA response to a single hypoxic exercise bout. 2015; *Wilderness and Environmental Medicine*, 25: 462-65.
74. Stotland A, Gottlieb RA. Mitochondrial quality control: Easy come, easy go. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2015; 1853(10 Pt B)
75. Sharples A.P. Cellular and molecular exercise physiology: Historical perspective for the discovery of mechanisms contributing to skeletal muscle adaptation. *Cellular and Molecular Exercise Physiology* 5(1): e10. doi: 10.7457/cmep.v5i1.e10
76. Taylor CW, Ingham SA, Hunt JE, Martin NR, Pringle JS, Ferguson RA. Exercise duration-matched interval and continuous sprint cycling induce similar increases in AMPK phosphorylation, PGC-1 $\alpha$  and VEGF mRNA expression in trained individuals. *European Journal Applied Physiology*. 2016; 116: 1445-54.

77. Vincent G, Lamon S, Gant N, Vincent PJ, MacDonald JR, Markworth JF, Edge JA, *et al.* Changes in mitochondrial function and mitochondria associated protein expression in response to 2-weeks of high intensity interval training. *Frontiers of Physiology*. 2015;6:51. doi: 10.3389/fphys.2015.00051
78. Walsh JJ, Edgett BA, Tschakovsky ME, Gurd BJ. Fasting and exercise differentially regulate BDNF Mrna expression in human skeletal muscle. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*. 2015; 40(1): 96-98.
79. Wang L, Mascher H, Psilander N, Blomstrand E, Sahlin K. Resistance exercise enhances the molecular signaling of mitochondrial biogenesis induced by endurance exercise in human skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*. 2011;111(5): 1335-44.
80. White AT, Schenk S. NAD<sup>+</sup>/NADH and skeletal muscle mitochondrial adaptations to exercise. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*. 2011; 303(3): E308-21.

## 8. ANEXOS

**Anexo 1.** Esquema para la elaboración del diagrama de flujo PRISMA





**Anexo 2.** Guía para la evaluación de los ensayos clínicos según la escala JADAD (Fuente: *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary, 1996*).

## **Guidelines for Assessment**

### **1. Randomization**

A method to generate the sequence of randomization will be regarded as appropriate if it allowed each study participant to have the same chance of receiving each intervention and the investigators could not predict which treatment was next. Methods of allocation using date of birth, date of admission, hospital numbers, or alternation should be not regarded as appropriate.

### **2. Double blinding**

A study must be regarded as double blind if the word "double blind" is used. The method will be regarded as appropriate if it is stated that neither the person doing the assessments nor the study participant could identify the intervention being assessed, or if in the absence of such a statement the use of active placebos, identical placebos, or dummies is mentioned.

### **3. Withdrawals and dropouts**

Participants who were included in the study but did not complete the observation period or who were not included in the analysis must be described. The number and the reasons for withdrawal in each group must be stated. If there were no withdrawals, it should be stated in the article. If there is no statement on withdrawals, this item must be given no points.

**Anexo 3. Tablas resumen de los ensayos clínicos estudiados (Fuente: elaboración propia)**

<b>Biogénesis mitocondrial y ejercicio</b>							
ESTUDIO	MARCADOR	BIOPSIA	EDAD	VO <sub>2</sub> máx.	EJERCICIO/PROGRAMA	RESULTADO	CONCLUSIÓN
<b>Norheim et al. 2013</b> <sup>55</sup>	ARNm de pgc-1α	Previa Post + 2h	Sedentarios mayores: 40-65 años	-----	Cicloergómetro y fuerza 12 semanas (2+2 días: 45 min al 70% VO <sub>2</sub> máx./ Trabajos de fuerza multilateral (60 min). A) Control B) Prediabéticos	<u>ARNm de pgc-1α</u> se multiplicaba en ambos grupos alrededor de 7,4 veces. Al finalizar el programa, el grupo <b>B</b> (prediabéticos) tenía una expresión superior del ARNm de pgc-1α que el grupo control (1,6 veces frente a 1,2)	Aunque no se encuentra relación con los niveles de <i>Irisina</i> plasmática y expresión de ciertos genes, los valores de ARNm de Pgc-1α experimentan cambios significativos
<b>Joo et al. 2016</b> <sup>37</sup>	ARNm de Pgc-1α	Pre Post + 3 h	Deportistas 25 ± 4	58,1 ± 7,2 m	Tapiz rodante  10 min al 70% de VO <sub>2</sub> máx. + 8x 3 min. al 90% VO <sub>2</sub> máx. r= 3 min. (1,5 min al 25% VO <sub>2</sub> máx.+ 1,5 a 50% VO <sub>2</sub> máx.) + 5 minutos al 50% de VO <sub>2</sub> máx.  A) 2X 5 min recuperación en agua a 8°C-bilateral (CWI)  B) Control: recuperación pasiva	<u>ARN m de Pgc-1α</u> : niveles similares post ejercicio, superior en ambas condiciones (P> 0,05). Sin embargo, el ARNm de PGC-1α aumentó a las 3 horas post-ejercicio en grupo control ~ 3,4 veces, P <0.001 y en CWI ~ 5,9 veces; P <0,001. con un aumento mayor observado en todos los casos en CWI (P <0,001). No se observó ningún cambio en el contenido total de <u>proteína de Pgc-1α</u> .	La inmersión en agua fría (CWI), cuando se usa como una modalidad de recuperación posterior al ejercicio, conduce a una mayor expresión de la <i>clave</i> mitocondrial (Pgc-1α)

<p><b>Sloovard et al. 2016</b> <sup>72</sup></p>	<p>ARNm de Pgc-1<math>\alpha</math></p>	<p>Pre Post + 1h +2h +3h</p>	<p>Entrenados 23+- 4,2 años</p>	<p>57,2 +-3,7</p>	<p>A)-Protocolo experimental= 6- 9x 30 segundos all-out con una resistencia constante de 0,75 de la masa corporal en kilogramos separado por 3 min de recuperación activa.  B)- 60 min al 60% de VO<sub>2</sub> máx.  C)- A+B con 3min de pausa entre ambos</p>	<p>En el protocolo combinado C, se obtuvo una mayor expresión de <u>ARNm Pgc-1<math>\alpha</math></u>: entre 5 y 10 veces superiores al basal.  El método A obtuvo, en segundo lugar, mejores resultados que el B.</p>	<p>En sujetos entrenados, los protocolos intermitentes provocan mejores estímulos que favorecen la biogénesis mitocondrial</p>
<p><b>Ishan et al. 2014</b> <sup>33</sup></p>	<p>ARNm de Pgc-1<math>\alpha</math></p>	<p>Pre + 3 h + 6 h</p>	<p>Activos</p>	<p>-----</p>	<p>Tapiz rodante. 30 min a 70 % del VO<sub>2</sub>máx +series intermitentes a 100% hasta extenuación  A) Pierna 10 min agua 8<sup>o</sup> B) Control</p>	<p><u>ARNm de Pgc-1<math>\alpha</math></u> aumentó significativamente más en la pierna sumergida en agua fría a las 3 h</p>	<p>La inmersión en agua fría post ejercicio aeróbico podría incrementar la biogénesis mitocondrial.</p>
<p><b>Slivka et al. 2014</b> <sup>73</sup></p>	<p>ARNm de Pgc-1<math>\alpha</math></p>	<p>Pre Post + 4 h</p>	<p>Deportistas recreacionales 24+-4 años</p>	<p>0,6 L/Min a 3.000 mts</p>	<p>Cicloergómetro. 60 min x 60% del pico hipóxico. Recuperación: A) Condiciones basales: 975 mts B) 3.000 Mts</p>	<p>No hay diferencias significativas, Incluso ligero empeoramiento en B</p>	<p>La hipoxia en deportistas recreacionales sin experiencia previa no parece una estrategia adecuada.</p>

<b>Edge et al.2015</b> <sup>15</sup>	ARNm de Pgc-1 $\alpha$	Pre Post + 2 h	Deportistas recreacionales 25+-6 años	47,6 +-7,6	Cicloergómetro. 10 series x 2 min al 80% VO <sub>2</sub> máx. A) ingestión día previo (NH <sub>4</sub> Cl): 0,3 gr/Kg-1+ 0,05 antes de ejercicio B) ingestión día previo placebo (NaHCO <sub>3</sub> ): 0,3 gr/Kg-1 + 0,05 antes de ejercicio	<u>ARNm de Pgc-1<math>\alpha</math></u> incremento a las 2 horas menos tras la ingestión de ácido	La acidosis metabólica puede afectar a la biogénesis mitocondrial de diversas formas
<b>Gidlun et al. 2015</b> <sup>22</sup>	ARNm de Pgc-1 $\alpha$ (Isoformas $\alpha$ 1 a $\alpha$ 4)	Pre 30 min +2 h +6 h +24 h	Deportistas -----	Hombres 50,2 +4,6 Mujeres. 41 +3,3	A)-60 min al 70% VO <sub>2</sub> máx. B) Control: sin ejercicio	Grandes aumentos. +2h=8,6 veces	Pgc-1 $\alpha$ ex1b es la más predominante isoforma expresada tras este tipo de ejercicio.
<b>Conceicao et al. 2016</b> <sup>12</sup>	ARNm de Pgc-1 $\alpha$ (Isoformas $\alpha$ 1 a $\alpha$ 4)	Pre +3 h	Sedentarios -----	-----	A-40% VO <sub>2</sub> máx.:30 min ciclo (Entrenamiento oclusivo) B-70% VO <sub>2</sub> máx.: 30 min ciclo C--Fuerza: 4x10 al 70%1RM	Aumentó por encima del basal en B (P <0,05)	El entrenamiento oclusivo no es un método válido para la mejora de la biogénesis mitocondrial
<b>Taylor et al. 2016</b> <sup>76</sup>	ARNm de Pgc-1 $\alpha$	Pre Post +3 h + 6 h	Entrenados	57 +7	Cicloergómetro. A) 4x30" r:4min B) 2x2 min. Volumen idéntico.	Grandes incrementos (5,5- vs. 7,0 veces, P < 0,01), sin diferencias significativas entre protocolos	Ambos métodos son interesantes para para la mejora de la biogénesis mitocondrial

<p><b>Perceival et al. 2015</b><sup>59</sup></p>	<p>ARNm de Pgc-1<math>\alpha</math></p>	<p>Pre Post + 2 h + 3 h</p>	<p>No entrenados 22 <math>\pm</math> 2 años</p>	<p>41,8 +8</p>	<p>Cicloergómetro A) Bicarbonato sódico: NaHCO<sub>3</sub> 0,2 gr x Kg 90 y 60 min antes de ejercicio B) Placebo: NaCl 0,2 gr x Kg 90 y 60 min antes de ejercicio</p>	<p>28% más de expresión de la <u>ARNm de pgc-1<math>\alpha</math></u> en el grupo de ingesta de bicarbonato</p>	<p>La mayor expresión del ARNm de pgc-1<math>\alpha</math> tras la ingesta de bicarbonato no está asociada a al incremento de la AMPK ni P-38 MAPK</p>
<p><b>Granata et al. 2016</b><sup>27</sup></p>	<p>Pgc-1<math>\alpha</math> (ARNm, nuclear y citosólico) p-53 fosoforilizada nuclear</p>	<p>Pre Post + 3 h</p>	<p>Entrenados 21,2 <math>\pm</math> 3 años</p>	<p>47 +3,7</p>	<p>Cicloergómetro. A) 24 min AL 63% potencia a VO<sub>2</sub> máx. = 90% umbral anaeróbico B) 4X30" all out A 0,075 kgxkg-1 peso corporal con 4 min recuperación entre bloques</p>	<p>1) <u>ARNm Pgc-1<math>\alpha</math></u> : Incrementos sin diferencias significativas entre grupos; 2) <u>Pgc-1<math>\alpha</math> nuclear</u>: Diferencias significativas en la muestra tras finalizar el entrenamiento, siendo mayor en el grupo SIT (1,7 veces frente a 3,22 veces). 3) <u>Pgc-1<math>\alpha</math> citosólico</u>: Diferencias significativas a las 3 horas favorables al SIT (1,9 frente a 1,1 de incremento)  <u>p-53</u>: No hubo diferencia significativa en el contenido de proteína p53 entre los dos tipos de ejercicio ya sea en el nuclear 1,5 veces; o fracción citosólica 1,4 veces; No hubo diferencias significativas a la medición previa o entre los dos tipos de ejercicio a + 3 h en cualquier fracción</p>	<p>Una sola sesión de ejercicio induce la acumulación nuclear de proteína p-53, un aumento que puede estar relacionado con una mayor estabilidad de p-53, como lo sugiere el aumento concomitante en el contenido de proteína PHF20. Además, p53Ser15 nuclear, un evento post-traslacional también se asoció con una mayor estabilidad de p-53. El contenido de proteína nuclear de PGC-1<math>\alpha</math>, aumentó solo después de SIT, sugiriendo que la intensidad del ejercicio puede jugar un papel importante en las adaptaciones inducidas por el ejercicio mediadas por ambos p-53 y Pgc-1<math>\alpha</math></p>

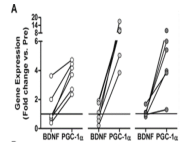
<p><b>Hou et al. 2015</b> <sup>32</sup></p>	<p>ARNm de Pgc-1<math>\alpha</math></p>	<p>Pre Post + 3 h</p>	<p>Sedentarios: 22,2 <math>\pm</math>0,6 años</p>	<p>3,6 L/min <math>\pm</math>0,3</p>	<p>Cicloergómetro.: 60 min al 70% VO<sub>2</sub> máx. Se administra Ginseng 12h pre y 1 h pre o placebo.</p>	<p>No existen diferencias significativas, con aumentos de 20 veces la expresión de ARNm de pgc-1<math>\alpha</math> en ambos grupos.</p>	<p>Este tipo de Ginseng puede ser una ayuda ergogénica, que evita la excesiva oxidación de lípidos y desciende marcadores proinflamatorios durante el mismo.</p>
<p><b>Nygaard et al. 2015</b> <sup>56</sup></p>	<p>ARNm de Pgc-1<math>\alpha</math></p>	<p>Pre + 6 h</p>	<p>Entrenados 32+9 años</p>	<p>50+7</p>	<p>A) Aeróbico tapiz rodante: 20 min de calentamiento + 6 x 5 min máxima velocidad posible &gt; 18 Escala de Borg. Lactato= 10,1+2,8 mmol/L; r:2min                  B) Fuerza 10 min cal.+ 3 x 10-12 reps máx.: 1-Semi-squat en barra guiada (Smith)- 2-Extensión pierna- 3-Press de Isquiotibiales- 4-Press pecho en posición sentado- 5-Remo sentado- 6 Press hombro-7 Jalón tras nuca- 8 Curl de bíceps.                  C) Control: Ninguna actividad</p>	<p><u>ARNm de Pgc-1<math>\alpha</math></u> aumentó 2,1 <math>\pm</math> 0,8 veces (p = 0,05) después del entrenamiento de resistencia (A). Después del entrenamiento de fuerza aumentó 3,5 <math>\pm</math> 0,9 veces (p = 0,01) El ejercicio no tiene efectos sobre la variante 4 de la Pgc-1<math>\alpha</math></p>	<p>Los individuos con menos masa magra tienen mayores incrementos de Irisina tras entrenamientos de fuerza. Eso podría indicar la validez de los entrenamientos de fuerza para prevenir la obesidad y las enfermedades metabólicas</p>

<p><b>Johansen et al. 2013</b><sup>36</sup></p>	<p>Pgc-1<math>\alpha</math></p>	<p>Pre Post (9 meses)</p>	<p>Sedentarios prediabéticos 57 años <math>\pm</math>7,7</p>	<p>31,3 <math>\pm</math>4,6 ml</p>	<p>9 meses de intervención</p> <p>A) entrenamiento aeróbico: tapiz rodante. 3–4 Entrenamientos semanales al 50–80% de VO<sub>2</sub> máx. con un gasto calórico total de 12 kcal/kg</p> <p>B) entrenamiento fuerza: 3 semanales x 2 series de 4 ejercicios de brazos, 3 series de 3 ejercicios de pierna, 2 series de extensión de espalda y 2 series de <i>crunch</i> abdominal.</p> <p>C) entrenamiento concurrente: 3 sesiones de resistencia a 10 kcal/kg en TAPIZ RODANTE + 2 sesiones entrenamiento de fuerza igual que en B), pero sólo una serie</p>	<p>La respuesta de <u>Pgc-1<math>\alpha</math></u> tendió a diferir según el grupo de intervención (P = 0,08; los participantes con mayor duración de diabetes tipo 2 tuvieron el mayor aumento en <u>Pgc-1<math>\alpha</math></u> (r = 0,44; P = 0,008)</p>	<p>Solo el entrenamiento de fuerza (B) tenía una tendencia a aumentar el contenido de Pgc-1<math>\alpha</math>. Además, el cambio en Pgc-1<math>\alpha</math> fue mayor en aquellos con mayor duración de diabetes tipo 2. La mejora en los valores de Pgc-1<math>\alpha</math> es independiente de las mejoras en el control glicémico. Se sugiere que:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) un programa de entrenamiento aeróbico y de fuerza combinado tiene mayor efecto sobre HbA1C;</li> <li>2) el entrenamiento de fuerza puede potenciar un mayor cambio en Pgc-1<math>\alpha</math>, y, por lo tanto, HbA1C;</li> <li>3) personas que comienzan un programa de ejercicios poco después del diagnóstico puede ver un efecto mayor en los niveles de HbA1C.</li> </ol>
-------------------------------------------------	---------------------------------	-------------------------------	------------------------------------------------------------------	----------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



<p><b>Brandt et al. 2016<sup>7</sup></b></p>	<p>ARNm de Pgc-1α</p>	<p>Pre Post + 3 h + 5 h</p>	<p>Moderadamente entrenados 25,8 +- 5,9 años</p>	<p>53,8 +- 1,8</p>	<p>Cicloergómetro                  A) 60 min al 60% VO<sub>2</sub> máx. (171 +- 6 W)                  B) 60 min al 60% VO<sub>2</sub> máx. + 12 series X 1 min de ciclo de brazos (98 +- 4 W)                  C) 60 min al 60% VO<sub>2</sub> máx. + 6X 30" <i>all out</i> (513 +- 19 W) + 3,24" descenso intensidad a 111 W +-4W                  D) 40 min al 60% VO<sub>2</sub> máx. + 20 min: 6X 30" <i>all out</i> (513 +- 19 W) + 3,24" descenso intensidad a 111 W +- 4W</p>	<p>Grandes incrementos (3 y. 6 veces, P &lt; 0,01 en <u>ARNm de Pgc-1α</u>, sin diferencias significativas entre protocolos, aunque siendo el protocolo (C) el que más aumentos produce a las 2 horas de finalizar</p>	<p>Las diferencias en la adrenalina plasmática y el estrés metabólico muscular durante el ejercicio no refuerza el ARNm de Pgc-1a inducido por el ejercicio</p>
<p><b>Granata et al. 2016<sup>26</sup></b></p>	<p>Pgc-1α y p-53</p>	<p>Pre Post 12 semanas</p>	<p>Deportistas recreacionales 21+-3 años</p>	<p>45,1 +- 7,2 47,1 +- 7,8</p>	<p>Cicloergómetro                  A) Entrenamiento continuo: Volumen creciente al 65% VO<sub>2</sub> máx.                  B) HIIT: Series intensidad~90% Potencia a VO<sub>2</sub> máx.                  C)SIT Series de 30" al 200% Potencia a VO<sub>2</sub> máx.</p>	<p>Se producen cambios significativos, tanto en contenido absoluto de <u>Pgc-1α y p-53</u> sólo en el grupo C) SIT</p>	<p>Se produce un gran incremento de la respiración en los 5 complejos respiratorios de la cadena transportadora no ligado a importación de proteínas de esos complejos. Los cambios en el contenido de Pgc1α y p-53 pueden estar más fuertemente asociados con cambios inducidos por el entrenamiento en la respiración mitocondrial en lugar de contenido mitocondrial</p>

<p><b>Paulsen et al. 2014</b> <sup>58</sup></p>	<p>ARNm de Pgc-1<math>\alpha</math>, Pgc-1<math>\alpha</math> nuclear y Pgc-1<math>\alpha</math> citosólico</p>	<p>Pre + 72 h</p>	<p>Deportistas recreacionales edad= A) 25 <math>\pm</math> 5 años y B) 24 <math>\pm</math> 6 años</p>	<p>A) 53 <math>\pm</math> 9 B) 53 <math>\pm</math> 8</p>	<p>11 semanas de entrenamiento. doble ciego (vitamina c-d /placebo- vitamina c y e): placebo: A): 4–6 <math>\times</math> 4–6 min; &gt;90% de la frecuencia cardíaca máxima B): 30–60 min; 70–90% frecuencia cardíaca máxima</p>	<p>ARNm de Pgc-1<math>\alpha</math> aumentó durante el entrenamiento solo en el grupo de suplementación con vitamina C y E. No se encontraron cambios significativos para el contenido de proteína Pgc-1<math>\alpha</math> en el citosol o fracciones nucleares en cualquier grupo. Sin embargo, un grupo pequeño pero significativo se encontró diferencia para el cambio en la proteína Pgc-1<math>\alpha</math> niveles en la fracción citosólica (P = 0,03)</p>	<p>Las diferencias entre grupos en PGC-1<math>\alpha</math> (proteína citosólica nivel), y los niveles de ARNm de CDC42 y MAPK1 proporcionan más evidencia de que la suplementación con antioxidantes puede interferir con la señalización celular inducida por el ejercicio en el músculo, aunque los resultados son contradictorios</p>
<p><b>Mendham et al. 2016</b> <sup>49</sup></p>	<p>Pgc-1<math>\alpha</math> p-53 ARNm de Pgc-1<math>\alpha</math> ARNm P-53</p>	<p>Pre + 30min + 4 h.</p>	<p>Sedentarios 48+-1,7 años con irregularidades inmunológicas, o desorden metabólico o cardiovascular.</p>	<p>30,8 +-1,8</p>	<p>A) Juegos reducidos rugby: 40m. B) 4x10 min ciclo 80-85% FC. Max</p>	<p><u>Proteínas totales:</u> <u>Pgc-1<math>\alpha</math></u> Diferencias no significativas en los incrementos temporales. Diferencias apreciables a los 30 min y a las 4 horas, siendo superior el grupo de CICLO: 2,3 veces y 1,7 veces. <u>P-53:</u> Diferencias no significativas. <u>ARNm Pgc-1<math>\alpha</math></u> Aumentó 12.9-veces en CICLO (P: 0,001) frente a 7,8-veces en juegos reducidos</p>	<p>Ambos métodos son interesantes para para la mejora de la biogénesis mitocondrial.</p>

<p><b>Walsh et al. 2014</b><sup>78</sup></p>	<p>ARNm de Pgc-1α</p>	<p>Pre + 3 h</p>	<p>Deportistas recreacionales 21,2 ± 0,8 años</p>	<p>54,0 ± 6,5</p>	<p>5 min calentamiento +X 1 min+1min rec = A) 73% VO<sub>2</sub> máx. B)100% VO<sub>2</sub> máx. C)133% VO<sub>2</sub> máx.</p>	<p>Solo gráfico</p> 	<p>Aunque no se descarta el control de la expresión BDNF en el músculo a través de Pgc-1α, los resultados de este estudio sugieren que la expresión de BDNF y Pgc-1α se controlan de manera diferente siguiendo ejercicio y ayuno.</p>
<p><b>Edgett et al. 2016</b><sup>16</sup></p>	<p>ARNm de Pgc-1α y proteína Pgc-1α</p>	<p>A) Pre Post B) Pre +72 h +96 h</p>	<p>Deportistas recreacionales. Edad: 22,0 +- 2,4 años</p>	<p>41,6 +-7,3</p>	<p>Cicloergómetro. <b>A)</b> 8 X 20 s. a ~ 170% de VO<sub>2</sub> máx. r= 10 s. <b>B)</b> 4 días X6 semanas total de 22 sesiones).</p>	<p>1) La expresión de <u>ARNm de Pgc-1α</u> aumentó 3,9 veces (P &lt;0.001)3 h después del ejercicio; sin embargo, Irfp130 y sirt3 no se modificaron en este punto del tiempo 2) No se observaron cambios significativos en las cantidades totales de proteína <u>Pgc-1α</u> con respecto a las basales</p>	<p>Los cambios en LRP130, PGC-1a, y la expresión de SIRT3 no es necesaria para el aumento en las proteínas mitocondriales y VO<sub>2</sub> máx. inducido por el entrenamiento</p>
<p><b>Morales et al. 2017</b><sup>51</sup></p>	<p>Pgc-1α</p>	<p>Pre +1h +4h</p>	<p>Sujetos desentrenados (no dice cuántos)</p>	<p>-----</p>	<p>Cicloergómetro. 70% VO<sub>2</sub> máx. hasta las 350 Kcal.</p>	<p>-----</p>	<p>El ejercicio aeróbico no indujo un efecto significativo en el suero BAIBA, Pgc-1α y PPARα, independientemente de las condiciones de alimentación</p>
<p><b>Scribbans et al. 2017</b><sup>69</sup></p>	<p>ARNm de Pgc-1α</p>	<p>Pre Post + 3h</p>	<p>Deportistas Recreacionales 23 ± 3 años</p>	<p>41,8 ± 6,6</p>	<p>Cicloergómetro. A) LO: al 73% VO<sub>2</sub> máx. B) HI: al 100% VO<sub>2</sub> máx.  No indica volumen</p>	<p>Aumentó después de ambas condiciones y fue significativamente (p &lt;0,05) mayor después de HI en comparación con LO (Pgc-1α, LO: + 442% vs. HI: + 845%</p>	<p>La relación entre ARNm de Pgc-1α y ND4, así como el ARNm de Pgc-1α y el cambio en el glucógeno muscular, se correlacionaron positivamente en respuesta a la LO. Los beneficios de la expresión de Pgc-1α está regulada diferencialmente durante las horas iniciales posteriores al ejercicio agudo en humanos.</p>

<p><b>Bonafiglia et al. 2017<sup>5</sup></b></p>	<p>ARNm de Pgc-1<math>\alpha</math></p>	<p>A) Pre + 3 h B) + 2 semanas C) + 6 semanas</p>	<p>Deportistas Recreacionales 22+-2,4 años</p>	<p>42,4 <math>\pm</math> 7,7</p>	<p>Cicloergómetro: A) SIT (ocho, intervalos de 20 segundos a ~ 170% VO<sub>2</sub> máx. separados por 10 segundos de recuperación) B) 6 semanas de SIT 4 veces por semana</p>	<p><b>A)</b> En respuesta a un solo entrenamiento de SIT, la expresión del <u>ARNm de Pgc-1<math>\alpha</math></u> aumentó significativamente 3 horas después del ejercicio (pgc-1<math>\alpha</math>: + 284%, p &lt;0,001;) <b>B)</b> No se muestran resultados referentes a <u>Pgc-1<math>\alpha</math></u> durante las biopsias obtenidas a las 2 semanas y a las 6 semanas del programa de entrenamiento</p>	<p>La regulación al alza del ARNm de Pgc-1<math>\alpha</math> se relaciona con la magnitud de los aumentos posteriores inducidos por el entrenamiento en la capacidad oxidativa, pero no con otras adaptaciones del músculo esquelético crónicas moleculares y morfológicas</p>
<p><b>Boyd et al. 2013<sup>6</sup></b></p>	<p>Pgc-1<math>\alpha</math> SIRT1</p>	<p>Pre + 72 h</p>	<p>Edad=22 +-3,9 años 19 hombres sedentarios con sobrepeso u obesidad diagnosticada.</p>	<p>35,8 +8,2</p>	<p>Cicloergómetro, 3 sesiones x 3 semanas A: LO: Intervalos al 70% VO<sub>2</sub> máx. B: HI: Intervalos al 100% VO<sub>2</sub> máx.</p>	<p><u>Pgc-1<math>\alpha</math></u> LO: + 1,2460.; HI, 1.2260. p, 0,05. efectos considerables <u>SIRT1</u> LO: 1,1060.; HI, 1,4360 efectos significativos</p>	<p>Las mejoras en la capacidad aeróbica y el rendimiento del ejercicio dependen de la intensidad / el volumen, pero los cambios en los marcadores de la capacidad oxidativa del músculo esquelético no</p>
<p><b>Barlett et al. 2012<sup>3</sup></b></p>	<p>ARNm de Pgc-1<math>\alpha</math> Pgc-1<math>\alpha</math> AMPK p38 Fosforilación de p-53</p>	<p>Pre Post + 3 h</p>	<p>Deportistas recreacionales 20 <math>\pm</math> 1 años</p>	<p>52 +-7</p>	<p>Tapiz rodante A) HIT [6X 3 min a 90% (VO<sub>2</sub> máx. r=3 min 50%VO2max)] VTotal:36 min B) CONT (rodaje continuo de 50 minutos al 70 VO<sub>2</sub> máx.) VTotal:50 min</p>	<p><u>ARNm Pgc-1<math>\alpha</math></u> aumentó 4 veces a las 3 (P 0,01) sin diferencias entre las condiciones (P 0,80) <u>Pgc-1<math>\alpha</math></u>: No hubo cambios en ningún momento durante las pruebas HIT o CONT (P 0,20;). <u>Fosforilación de p-53</u>. Tendencia a aumentar después del ejercicio (P 0,07) sin significación estadística hasta 3 h después del ejercicio. En este momento, se aumentó la fosforilación de p-53 2,7 veces y 2,1 veces en las pruebas HIT y CONT, (P 0,01).</p>	<p>Igualando los parámetros de carga, ambos métodos son eficaces para iniciar las señales de biogénesis mitocondrial. Los aumentos en fosforilación del p-53<sup>ser15</sup> conforman una nueva señal de inducción de esta.</p>

<p><b>Hesch et al 2016</b><sup>28</sup></p>	<p>ARNm de Pgc-1<math>\alpha</math> nuclear y citosólica SIRT-1</p>	<p>Pre + 3 horas</p>	<p>Deportistas recreacionales. Edad: 19-45 años</p>	<p>54,04</p>	<p>Cicloergómetro.: 60 min al 60% Potencia a VO<sub>2</sub> máx. y tres horas de recuperación a la temperatura en que habían realizado el ejercicio  <b>A) H:</b> 33º, 60% Humedad + rec 3 horas a 33º  <b>B) C:</b> 20º, 60% Humedad+ rec 3 horas a 20º</p>	<p><u>ARNm de Pgc-1<math>\alpha</math></u> aumentó postejercicio (P=0,039 y 3 h postejercicio (P= 0,002) en C. También aumentó 3 h después del ejercicio en H (P 0,037) pero a un menor grado que en C (P 0,035).  <u>Pgc-1<math>\alpha</math> citosólica</u> fue el 77%+ 5% del total encontrado post y + 3h  <u>SIRT-1</u> Fue muy significativamente más bajo en H que C 3 h después del ejercicio (P 0,021)</p>	<p>El ejercicio agudo en ambiente excesivamente cálido interrumpe o retrasa el proceso de biogénesis mitocondrial, particularmente individuos no aclimatados.</p>
<p><b>Pugh et al. 2015</b><sup>66</sup></p>	<p>ARNm de Pgc-1<math>\alpha</math> ex1a ARNm de Pgc-1<math>\alpha</math> ex1b</p>	<p>Pre + 2 h + 6 h</p>	<p>Deportistas recreacionales 21,3 <math>\pm</math> 1 años</p>	<p>44,9 +- 1,8</p>	<p>Cicloergómetro.  A) Protocolo de fuerza: (RE)= Calentamiento estandarizado (2X 8 extensiones de pierna unilaterales al 30% 1RM) + 4 X 8X 70% 1 RM r= 1 min  B) protocolo concurrente Mismo protocolo RE + 2 MIN+ 3 min calentamiento 50 W + 10 X 1 mina 90% de FC máx. + 1 min recuperación a 50 vatios (80-100 ciclos x min)</p>	<p><u>ARNm de Pgc-1<math>\alpha</math>:</u> Niveles de expresión total a los 2 y 6 h en RE + HIIT en comparación con RE (P &lt;0,05). En RE +HIIT, fue 8,2 veces superior al valor basal a las 2 h (P &lt;0,05) y permaneció 4,5 por encima del basal a las 6 h  <u>ARNm de Pgc-1<math>\alpha</math> ex1a:</u>2,1 veces mayor a las 2 h comparado con el valor basal en RE + HIIT (P &lt;0,05) pero tuvo regresión al valor basal a las 6h.  <u>ARNm de Pgc-1<math>\alpha</math> ex1b</u> Aumentó en ambos ejercicios. fue mayor en RE + HIIT a las 2 h (~ 8,40 veces (~ 4,50 veces vs. ~ 1,5 veces en RE)</p>	<p>El entrenamiento concurrente de fuerza y alta intensidad interválica realizado con una ingesta calórica adecuada no interrumpe las señales biológicas provocadas por una sesión de fuerza</p>

<p><b>Silvennuinen et al. 2015</b> <sup>70</sup></p>	<p>ARNm de Pgc-1α e isoformas</p>	<p>Pre + 30 Min 3 h</p>	<p>Reservistas militares 26,0 +- 4,6 años</p>	<p>59,9 +- 5,3</p>	<p>A) Protocolo fuerza (re)= 10 x10(10) x 70%1RM Press pierna bilateral r= 2 min B) Protocolo resistencia (RE)= 50 min de marcha militar en el tapiz con 16,5 kilos en la mochila</p> <table border="1" data-bbox="1075 550 1299 933"> <tbody> <tr><td>0-5 min</td></tr> <tr><td>4,5 km/h. I: 4%</td></tr> <tr><td>5-10 min</td></tr> <tr><td>7 km/h. I: 4%</td></tr> <tr><td>10-40 min</td></tr> <tr><td>75-85% f.c</td></tr> <tr><td>4mmol/L lactato</td></tr> <tr><td>40-45 min</td></tr> <tr><td>4,5 km/h. I: 4%</td></tr> <tr><td>45-50 min</td></tr> <tr><td>7 km/h. I: 4%</td></tr> </tbody> </table>	0-5 min	4,5 km/h. I: 4%	5-10 min	7 km/h. I: 4%	10-40 min	75-85% f.c	4mmol/L lactato	40-45 min	4,5 km/h. I: 4%	45-50 min	7 km/h. I: 4%	<p>La expresión <u>ARN m de Pgc-1α</u> total se incrementó en 180 min después de RE (cuádruple, P &lt;0,01) y 30 min después de EE (1,8 veces, P &lt;0,05).</p>	<p>La expresión de la Pgc-1α exón 1b y 1b' derivadas se activan después de EE y RE, mientras que el promotor proximal originado Pgc-1α exón 1a son menos inducibles y se activan solo después de EE. Los ejercicios de resistencia y fuerza estimulan distintos perfiles del ARNm Pgc-1α</p>
0-5 min																		
4,5 km/h. I: 4%																		
5-10 min																		
7 km/h. I: 4%																		
10-40 min																		
75-85% f.c																		
4mmol/L lactato																		
40-45 min																		
4,5 km/h. I: 4%																		
45-50 min																		
7 km/h. I: 4%																		
<p><b>Edgett et al. 2013</b> <sup>17</sup></p>	<p>ARNm de Pgc-1α</p>	<p>Pre Post + 3 h.</p>	<p>Deportistas recreacionales 21,9 +-2,2 años</p>	<p>53,1 +-6,6</p>	<p>A) 11x 1 min AL 73% VO<sub>2</sub> máx. (80 ciclos x min) r= 1 min (cadencia libre sin carga) B) 8 x 1 min AL 100% VO<sub>2</sub> máx. (80 ciclos x min) r= 1 min (cadencia libre sin carga) C) 6 x 1 min AL 133% VO<sub>2</sub> máx. (80 ciclos x min) r=1 min (cadencia libre sin carga)</p>	<p><u>ARNm de Pgc-1α</u> aumentó después de todos protocolos (p, 0,05). El protocolo del(B) (+ 790%) aumentó significativamente más que los 73 (+ 432%) y 133% (+ 424%) condiciones (p, 0,05) <u>El ARNm de SIRT1</u> también aumentó después de las tres intensidades de HIIE (p, 0,05), sin observar ningún efecto de intensidad. <u>p-53</u> sin cambios significativos</p>	<p>La expresión del ARNm de Pgc-1α aumentó en mayor medida después de ejercicio de intervalo al 100% en comparación con el 73%, este aparente el efecto de intensidad no se extendió a intervalos supramáximos realizado al 133% de la potencia aeróbica máxima</p>											

<p><b>Fernández-Gonzalo et al. 2014</b><sup>20</sup></p>	<p>ARNm de Pgc-1<math>\alpha</math></p>	<p>Pre + 48 h</p>	<p>No entrenados A) 40+-9 años y B) 42+-8 años</p>	<p>-----</p>	<p>Entrenamiento de fuerza: A) Grupo UL: 5 semanas de desuso unilateral (pierna izquierda) B) Grupo UL + RE realizó unas 12 sesiones de entrenamiento de fuerza utilizando la pierna izquierda (en desuso) 12 sesiones= 4 x 7 reps: Ángulo de la rodilla 90 ° a casi extensión completa (180 °) máxima intensidad, con dos previas de adaptación a la serie. r= 2min</p>	<p>Grupo UL <u>ARNm de Pgc-1<math>\alpha</math></u> fue menor (37%; P 5 0,009) respecto a valores basales GRUPO UL + RE: No hubo cambios significativos, siendo la expresión de <u>ARNm de Pgc-1<math>\alpha</math></u> un 40% superior al grupo UL</p>	<p>El paradigma de ejercicio que enfatiza sobrecarga excéntrica efectivamente contrarresta las modificaciones metabólicas injustificadas inducidas por 5 semanas de desuso y puede, por lo tanto, ayudar a mantener la integridad y la resistencia del músculo esquelético, y, por lo tanto, la salud y el estado físico de los astronautas durante el vuelo espacial.</p>
<p><b>González et al. 2016</b><sup>23</sup></p>	<p>p-53</p>	<p>Pre +1 h</p>	<p>Diez hombres entrenados en fuerza 24,7 <math>\pm</math> 3,4 años</p>	<p>-----</p>	<p>A: Alto volumen: 70%1RMx10-12 reps x5 ejercicios r= 1min B: Alta intensidad: 90%1RM 3-5 reps x 5 ejercicios r= 3min</p>	<p>No hubo diferencias significativas entre protocolos respecto a <u>p-53</u></p>	<p>Ambos protocolos provocan una alta activación de la señal MAPK, sin diferencias significativas entre los mismos</p>



<p><b>Nader et al. 2014</b> <sup>54</sup></p>	<p>ARNm de Pgc-1<math>\alpha</math> e isoformas</p>	<p>Pre + 4 h en ambos brazos</p>	<p>No entrenados 24+-1,4 años</p>	<p>-----</p>	<p>12 semanas x 2 días semanales x 3x 6(6) r= 2 min 5 ejercicios x brazo no dominante</p> <table border="1" data-bbox="1070 491 1308 1345"> <tr> <td data-bbox="1070 491 1308 560"> <p>A) Sesión entrenamiento</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1070 560 1308 692"> <p>+ Sesión entrenamiento 1 semana después brazo no dominante</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1070 692 1308 761"> <p>B) Grupo control (n=7)</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1070 761 1308 970"> <p>Entrenó al brazo no dominante (ND) y utilizó el brazo dominante (D) como control sin ejercicio.</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1070 970 1308 1070"> <p>C) Grupo Experimental (N=6)</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1070 1070 1308 1345"> <p>Entrenó al brazo no dominante (ND) y utilizó el brazo dominante (D) para someterle a sesión de entrenamiento</p> </td> </tr> </table>	<p>A) Sesión entrenamiento</p>	<p>+ Sesión entrenamiento 1 semana después brazo no dominante</p>	<p>B) Grupo control (n=7)</p>	<p>Entrenó al brazo no dominante (ND) y utilizó el brazo dominante (D) como control sin ejercicio.</p>	<p>C) Grupo Experimental (N=6)</p>	<p>Entrenó al brazo no dominante (ND) y utilizó el brazo dominante (D) para someterle a sesión de entrenamiento</p>	<p>El grupo A aumentó los valores ARNm de <u>Pgc-1<math>\alpha</math></u> 1,9 veces (P= 0,05) respecto a los otros dos grupos Existen diferencias significativas entre las distintas isoformas de <u>ARNm de Pgc-1<math>\alpha</math></u></p>	<p>La atenuación de las respuestas agudas a la expresión genética es selectiva y es altamente sensible al estado de entrenamiento, y no necesariamente refleja la respuesta adaptativa real que tiene lugar durante el proceso</p>
<p>A) Sesión entrenamiento</p>													
<p>+ Sesión entrenamiento 1 semana después brazo no dominante</p>													
<p>B) Grupo control (n=7)</p>													
<p>Entrenó al brazo no dominante (ND) y utilizó el brazo dominante (D) como control sin ejercicio.</p>													
<p>C) Grupo Experimental (N=6)</p>													
<p>Entrenó al brazo no dominante (ND) y utilizó el brazo dominante (D) para someterle a sesión de entrenamiento</p>													

<p><b>Diel-Conwright et al. 2016</b> <sup>13</sup></p>	<p>ARNm de Pgc-1α4 y Pgc-1α1</p>	<p>Pre + 4 h</p>	<p>Mujeres sedentarias y post menopáusicas</p> <p>57,9 ± 3,2 años</p>	<p>-----</p>	<p>Fuerza: 10 x 10 leg curl excéntrico, con el concéntrico facilitado por el investigador. 20''' recuperación entre series</p>	<p>Las expresiones de <u>ARNm de Pgc-1α1 y Pgc-1α4</u> no fueron significativamente diferentes después de la serie de ejercicio agudo P&gt; 0,05;</p>	<p>En mujeres posmenopáusicas, el ejercicio excéntrico agudo no provoca ningún cambio (Pgc-1α1) o en una variante de empalme implicada en la regulación de la hipertrofia muscular (Pgc-1α4)</p>
<p><b>Popov et al. 2015</b> <sup>54</sup></p>	<p>ARNm de Pgc-1α</p>	<p>Pre +10min + 3 h +5 h</p>	<p>Deportistas -----</p>	<p>59 (51-62)</p>	<p>1-30 min 60% VO<sub>2</sub> máx. 2-60min60% VO<sub>2</sub> máx. 3-90min 60% VO<sub>2</sub> máx.</p>	<p>+ 5 h pruebas de 60 y 90 min= + 3,1 y 3,6 veces</p>	<p>El ejercicio aeróbico no indujo un efecto significativo en el suero BAIBA, Pgc-1α y PPARα, independientemente de las condiciones</p>
<p><b>Mac Neil et al. 2015</b> <sup>48</sup></p>	<p>ARNm de Pgc-1α ARNm de Pgc-1α4</p>	<p>Pre Post + 2 h + 24 h</p>	<p>No deportistas 22+-2 años</p>	<p>39+-7.4 38,7+-6.1</p>	<p>Cicloergómetro + musculación= 2 semanas de desuso + 6 semanas x 3 sesiones A) Fuerza + ejercicio de resistencia aeróbica (RES+END, N = 9) B) Resistencia aeróbica + fuerza (END+RES) END: 2 semanas= 25 min al 65% VO<sub>2</sub> máx.+ 2 semanas 25 min al 70% VO<sub>2</sub> máx.+ 2semanas al 75% VO<sub>2</sub> máx. RES: 3 X 10 SERIES Prensa pierna, curl isquiotibial y extensión rodilla. r=1min Semana 1 y 2=70% 1RM; Semana 3 Y 4=70-75%1RM; Semana 5 Y 6=75-80% 1RM</p>	<p><u>ARNm de Pgc-1α</u> Aumentó más de 10 veces sin diferencias significativas entre grupos <u>ARNm de pgc-1α4</u> Aumentó más de 10 veces, siendo los valores absolutos pre mucho más altos que ARNm de pgc-1α</p>	<p>El entrenamiento concurrente es un protocolo de rehabilitación eficaz y eficiente para recuperar la fuerza perdida y la masa muscular asociada al desuso prolongado</p>

<p><b>Porter et al. 2015<sup>65</sup></b></p>	<p>ARNm de Pgc-1<math>\alpha</math></p>	<p>Pre + 48 h.</p>	<p>Deportistas recreacionales 22 <math>\pm</math> 5 años</p>	<p>-----</p>	<p>Programa de entrenamiento fuerza progresiva 3x 10 RM (RET)= 3 días x 12 semanas. (3 últimas semanas 2 días;4X10 al 80%1RM) Ejercicios: Prensa pierna- Curl Isquios- Extensión pierna- Jalón anterior-Jalón posterior-abdominales</p>	<p>No hay cambios significativos ARNm de Pgc-1<math>\alpha</math></p>	<p>El programa produce adaptaciones cuantitativas y cualitativas en las mitocondrias del músculo esquelético de adultos jóvenes sanos. Estos cambios parecen ocurrir con cambios modestos en las proteínas mitocondriales y ARNm. El aumento de la capacidad de respiración acoplada, particularmente soportado por la actividad del complejo I, fue acompañado por una mayor capacidad respiratoria mitocondrial. Colectivamente, estos hallazgos demuestran que el RET crónico mejora la función respiratoria mitocondrial dentro del músculo esquelético</p>
<p><b>Vicent et al. 2015<sup>77</sup></b></p>	<p>Pgc-1<math>\alpha</math></p>	<p>Pre +48 h</p>	<p>Activos 22 <math>\pm</math> 2 años</p>	<p>45,7 <math>\pm</math> 2,1</p>	<p>A) Pierna entrenada:12 <math>\times</math> 60 s al 120% VO<sub>2</sub> máx. r= 90 s 4 días por semana durante 2 semanas (8 sesiones en total)  B) Pierna control</p>	<p>No se producen cambios significativos en la expresión <u>Pgc 1 <math>\alpha</math></u></p>	<p>HIIT proporciona una estrategia de entrenamiento eficiente en el tiempo para mejorar la función mitocondrial</p>

<p><b>Granata et al. 2016<sup>25</sup></b></p>	<p>Pgc-1α p-53</p>	<p>Pre Post + 3 h. + 6 h.</p>	<p>Moderadamente entrenados Edad:20+-2años</p>	<p>45,1+- 7,6</p>	<p>A) Fase NVT= HIIT= 3 X semana (4 semanas). (4-7) x 4 min a r= 2 min intensidades incrementales por encima de la potencia a umbral anaeróbico B) Fase HVT= 2X día x 20 días consecutivos. (5-12) x 4 minutos o (8-22) x 2 min r= a intensidades incrementales por encima de la potencia a umbral anaeróbico VOLUMEN aumentó de 30-35 min. a 70-80 min C) Fase RVT= 5 sesiones repartidas en 14 d. 4x 4 minutos a una intensidad por encima del umbral anaeróbico, + de 4 sesiones (1-5) x 2 minutos a distintas intensidades por encima del umbral anaeróbico.</p>	<p>Después de HVT, hubo un: 70% de aumento en el contenido de proteína <u>Pgc-1α</u> y un aumento del 16% en el contenido de proteína <u>p-53</u></p>	<p>El volumen de entrenamiento es un determinante importante de las adaptaciones mitocondriales inducidas por el entrenamiento y resalta la rápida reversibilidad del músculo esquelético humano a una reducción en el volumen de entrenamiento</p>
<p><b>Allan et al. 2017</b> <sup>1</sup></p>	<p>ARNm de Pgc-1α</p>	<p>Pre Post + 3 h</p>	<p>Entrenados</p>	<p>-----</p>	<p>Cicloergómetro 8 x 5 min at 80% Potencia a VO<sub>2</sub> máx. A) Pierna experimental: 15 min post agua a 10º B) Control</p>	<p>Incrementó la expresión de pgc-1α (5veces, P &lt; 0,001). El protocolo en inmersión aumenta la expresión de <u>ARNm de Pgc-1α</u> en la pierna sumergida (cwi; ~9 veces p = 0,003) y en la no sumergida (~12-veces P = 0,001)</p>	<p>La inmersión en agua fría post ejercicio aeróbico podría incrementar la biogénesis mitocondrial, pero los protocolo en los que valoran segmentos emergidos deberían ser revisados</p>

<p><b>Scalzo et al 2014</b> <sup>68</sup></p>	<p>Pgc-1<math>\alpha</math></p>	<p>Pre + 48 h</p>	<p>Adultos sanos 22 +-2 años</p>	<p>Hombres:43,4 + - 2,1 Mujeres:39,5 + -0,9</p>	<p>Cicloergómetro. 9 sesiones de SIT durante 3 semanas. 4 -8 series de 30 s a máxima intensidad con una resistencia igual al 7,5% de la masa corporal r= 4 min de recuperación activa. Las sesiones 1 y 9 consistieron 4x 30 s, para permitir las comparaciones entre las sesiones.</p>	<p>El volumen de Pgc-1<math>\alpha</math> (total proteína) aumentó significativamente. (P=0,005)</p>	<p>Las tasas de importación proteica y biogénesis mitocondrial fueron mayores en los hombres que en las mujeres.</p>
---------------------------------------------------	---------------------------------	-----------------------	--------------------------------------	-------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------