

Cardiología Molecular

MÓDULO 1

MAS ALLÁ DEL
FUNCIONAMIENTO Y
LA ESTRUCTURA
DEL MIOCARDIO

JONATAN
NAVARRO
SOLANO



WG100.4

N322m

Navarro Solano, Jonatan

Cardiología molecular. Módulo 1: Más allá del funcionamiento y la estructura del miocardio / Jonatan Navarro Solano. 1. ed. -- San José, C. R.: EDNASSS-CCSS, 2020.

39 páginas; ilustraciones; 14 x 21 centímetros.

ISBN: 978-9968-916-84-4

1. CARDIOLOGIA. 2. MODELOS MOLECULARES.
3. ESTRUCTURA MOLECULAR. 4. COSTA RICA. I. Título.

La publicación de esta obra fue aprobada por el Consejo Editorial de EDNASSS, en la sesión N° 161, del 15 de octubre de 2020.

Levantado de texto: el autor.

Diseño de portada: Orlando Aguirre Quirós, Stephanie Abarca Navarro.

Edición y corrección de estilo: Editorial Nacional de Salud y Seguridad Social.

© Editorial Nacional de Salud y Seguridad Social (EDNASSS) 2020.
Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social.
Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS).
Teléfono: 2221-6193. Fax: 2233-8359
Correo electrónico: ednasss@binasss.sa.cr

EDNASSS: una editorial al servicio de la salud y la seguridad social

TABLA DE CONTENIDO

SOBRE EL AUTOR.....	4
INTRODUCCIÓN.....	5
CAPÍTULO 1. FUNCIONAMIENTO DE LAS VÍAS MOLECULARES EN EL MIOCARDIO.....	6
Vía metabólica.....	6
Vía estructural.....	11
Vía funcional.....	12
Vía mitocondrial.....	13
CAPÍTULO 2. MECANISMOS DE LAS DISTINTAS MOLÉCULAS EN EL CARDIOMIOCITO.....	17
cBIN1.....	17
CILP1.....	20
YAP.....	21
Sestrina.....	23
Mst1.....	25
mTOR.....	27
JNK.....	30
FOXO3a.....	31
BNIP3.....	33
NLRP3.....	34
CONCLUSIONES.....	38

SOBRE EL AUTOR

Jonatan Navarro Solano, costarricense, nacido en San José, es médico general y actualmente labora en el sector privado. Posee el título de investigador principal para estudios observacionales avalado por el Ministerio de Salud de Costa Rica y ha realizado varias publicaciones científicas en el campo de la Cardiología.

Desde el año 2019 se ha dedicado a la investigación y al estudio del funcionamiento molecular cardíaco, ya que considera de suma importancia develar cada vez más y de forma comprensible y útil este tema a nivel clínico, para el desarrollo de futuras moléculas que tengan una función terapéutica en la patología cardiovascular.

INTRODUCCIÓN

El funcionamiento miocárdico está regulado por una gran variedad de moléculas, que por sí mismas o en conjunto con otras desempeñan diversas labores a partir de su estimulación o inhibición. Por consiguiente, están involucradas en procesos patológicos de lesión o de protección del miocardio.

En los últimos años el conocimiento de las funciones realizadas por cada una de estas moléculas permite comprender mejor el accionar del miocardio a nivel bioquímico y fisiopatológico.

A pesar de lo complejo que puede resultar su estudio, este es importante para el desarrollo de futuras terapias dirigidas a las distintas patologías cardiovasculares, tales como arritmias, insuficiencia cardíaca, isquemia coronaria, cardiomiopatía diabética, entre otras.

Considerando lo anterior, se pretende con este libro inculcar en el lector una comprensión más dirigida de las acciones efectuadas por estas sustancias en la célula cardíaca. Para ello, el tema se desarrolla tomando en cuenta las principales vías moleculares, que incluyen: la vía metabólica, cuya acción principal consiste en generar la energía necesaria en condiciones fisiológicas y patológicas; la vía estructural, que comprende la arquitectura miocárdica; la vía funcional, que involucra principalmente la acción del calcio en el cardiomiocito para su función principal, que es la contractilidad; y la vía mitocondrial, que comprende múltiples acciones, las cuales van desde la reducción del estrés oxidativo hasta la muerte celular programada. Todas esas vías trabajan en conjunto, para una adecuada funcionalidad del corazón.

Cabe mencionar que toda la información contenida en este documento se fundamenta en una revisión bibliográfica de prestigiosas publicaciones científicas, que cuentan con investigaciones de gran relevancia sobre el tema.

CAPÍTULO 1. FUNCIONAMIENTO DE LAS VÍAS MOLECULARES EN EL MIOCARDIO

INTRODUCCIÓN

Las principales vías en las que actúan las distintas moléculas a nivel cardíaco son:

- La vía metabólica.
- La vía estructural.
- La vía funcional.
- La vía mitocondrial.

En los siguientes apartados se describen cada una de ellas, así como su relación con algunas patologías miocárdicas.

VÍA METABÓLICA

La vía metabólica tiene como función principal producir energía para el cardiomiocito. En el contexto fisiopatológico, esta vía conlleva a alteraciones tanto en la producción como en la utilización de sustratos, como la glucosa y los ácidos grasos libres, lo que genera un remodelado metabólico, que impacta el funcionamiento miocárdico.

Remodelado metabólico

En los procesos de patología cardíaca los niveles de energía se encuentran disminuidos, lo que genera una alteración en los sustratos metabólicos, que activa la AMPK (proteína quinasa activada por monofosfato de adenosina -AMP-) y, a su vez, produce el remodelado metabólico, que surge principalmente del aumento de la glicólisis y de la reducción en la oxidación de los ácidos grasos, conllevando a la producción de lactato y de pH intracelular.

La AMPK es considerada como un detector de energía celular y como un regulador de las adaptaciones intracelulares durante las condiciones de baja energía. Esta molécula es activada en el corazón por parte de la sestrina 2, con el fin de mantener un balance energético celular.

La activación de dicha molécula conlleva a la producción de ATP, por medio de la oxidación de glucosa y de ácidos grasos, así como de la glicólisis y la biogénesis mitocondrial; además, promueve la autofagia y la mitofagia (1).

La afectación en la señalización de la vía sestrina 2/AMPK altera la fosforilación de los factores de transcripción y de los coactivadores como el PGC-1 alfa, así como la sirtuina 1, impidiendo su activación (1).

Entidades patológicas que afectan el metabolismo del cardiomiocito

A continuación, se detallan dos entidades patológicas que afectan la vía metabólica del cardiomiocito: la cardiomiopatía diabética, donde sus efectos nocivos se deben principalmente a la acción de la hiperglicemia crónica en el corazón; y la insuficiencia cardíaca, donde su efecto de lesión en el miocardio se debe a la alteración en la vía metabólica.

Cardiomiopatía diabética

La cardiomiopatía diabética es una entidad que se desarrolla por la acción de la hiperglicemia crónica. Por medio de diferentes vías genera una disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo. Esto se debe a la glucotoxicidad que se produce por la disminución tanto del uso de la glucosa como de su oxidación, junto a una reducción en la expresión de receptores transportadores de glucosa tipo 1 y 4 (GLUT1 y GLUT4), encargados de captar la glucosa en el miocardio, llevando a la generación de energía a partir de la β -oxidación de los ácidos grasos libres.

La baja en el consumo de glucosa en el miocito trae consigo una serie de consecuencias, tales como la reducción de la síntesis de piruvato, atenuando su oxidación por la inhibición de las enzimas piruvato deshidrogenasa, la glucoquinasa y la fosfofructosaquinasa-1, generando una disminución de la glicólisis (2).

Cabe destacar que en el corazón diabético la actividad glucolítica se encuentra reducida, provocando la acumulación de intermediarios tóxicos, a partir del catabolismo de la glucosa en distintas vías alternativas que no producen ATP, como son:

- La vía del poliol (surge de la oxidación de la glucosa-6-fosfato), que produce las especies reactivas de oxígeno.
- La vía de la hexosamina (oxidación de la fructosa-6-fosfato), que se relaciona con la formación de O-GlcNAc, el cual genera afectación miocárdica, con alteraciones en el metabolismo del calcio, produciendo deficiencia en la contractilidad del ventrículo izquierdo.
- La vía del gliceraldehído-3-fosfato, que genera un aumento en la proteína C quinasa (PKC), sube los niveles de la molécula metilgloxal e incrementa los productos finales de la glicosilación avanzada (3).

Es importante mencionar que la PKC que surge a partir del diacilglicerol y de las especies reactivas de oxígeno produce alteraciones celulares, como aumento en la permeabilidad, inflamación, angiogénesis, crecimiento celular y expansión de la matriz extracelular. También genera un incremento de la producción de endotelina 1, lo que favorece la vasoconstricción y la agregación plaquetaria. Asimismo, estimula a la VCAM-1 y a la ICAM-1, aumentando la secreción de IL-14 y TNF-alfa, los cuales activan a los macrófagos (4).

Por otro lado, la activación de las especies reactivas de oxígeno produce un daño en el ADN mitocondrial y estimula la polipolimerasa 1 (PARP-1), enzima que inhibe al gliceraldehído

fosfato deshidrogenasa (GADPH), desviando a la glucosa del catabolismo e induciéndola a tomar otras vías bioquímicas (3).

Aunado a lo anterior, los efectos perjudiciales de la hiperglicemia causan estrés oxidativo en la mitocondria, lo cual genera afectación en la función celular y endotelial y produce daños en el ADN celular, contribuyendo a la apoptosis.

Adicionalmente, la acumulación de las especies reactivas de oxígeno incrementa la oxidación de lípidos y de proteínas, la producción de colágeno y fibronectina del miocardio, así como el tejido conectivo y la rigidez cardíaca, causando alteraciones estructurales del miocardio y en la función diastólica.

Otro proceso importante a considerar en la cardiomiopatía diabética, además de la glucotoxicidad, es la lipotoxicidad. Esta aumenta la producción y la disponibilidad de los ácidos grasos libres por medio de su oxidación; sin embargo, debido a que la producción supera a la oxidación, genera intermediarios lipotóxicos en el miocardio, como son las ceramidas y el diacilglicerol, que en conjunto forman especies reactivas de oxígeno y apoptosis celular.

El diacilglicerol interfiere en el metabolismo de la glucosa, disminuyendo la señalización de la insulina, mientras que las ceramidas activan a la PKC e inhiben la señalización de la Akt metabólica de la insulina, lo que atenúa la translocación del receptor GLUT4 y el consumo de glucosa (4).

Insuficiencia cardíaca

En la insuficiencia cardíaca los sustratos de energía son importantes para el funcionamiento miocárdico; por ejemplo, la oxidación de ácidos grasos provee alrededor de un 50-70 % de energía en la producción de ATP, por lo cual el déficit de esta oxidación precipita la disfunción contráctil, a través de los intermediarios lipotóxicos, entre los que se encuentran las ceramidas.

Manejo de la glucosa en la insuficiencia cardíaca

La glicólisis está aumentada en la insuficiencia cardíaca, debido a que existe una mayor expresión de receptores de glucosa, principalmente de tipo 1 y 4.

La absorción aumentada de glucosa y el flujo glucolítico, en particular cuando hay exceso de oxidación de glucosa, mejoran el desvío de los restos de glucosa hacia las vías de señalización, incluyendo a la vía del poliol. La sobreexpresión de la aldosa reductasa, el primer paso en esta vía, produce una disminución de la función cardíaca relacionada con la edad y una lesión isquémica exacerbada (5, 6).

La vía de la fosfato pentosa

La vía de la fosfato pentosa, conocida a la vez como vía del fosfogluconato, tiene como función generar ribosa-5-fosfato y NADPH, la cual afecta el equilibrio de las especies reactivas de oxígeno.

Además de lo anterior, la vía de la fosfato pentosa regula los nucleótidos de piridina, que también están involucrados en el equilibrio de dichas especies.

La vía de la biosíntesis de la hexosamina

En esta vía se genera uridina difosfato N-acetilglucosamina (UDP-GlcNAc), una molécula que se utiliza para regular casi todos los aspectos de la fisiología celular a través de la PTM (modificación translocaciones) de los residuos de serina y treonina, mediante la adición de una N-acetilglucosamina unida a O (O-GlcNAc).

La elevación de esta molécula genera disfunción mitocondrial y disfunción en la contractilidad miocárdica (5).

VÍA ESTRUCTURAL

Esta vía, cuya función principal consiste en darle soporte al cardiomiocito, se encuentra relacionada con el recambio de la matriz extracelular en las células cardíacas, el cual se genera por condiciones de patología cardiovascular, como sobrecarga de presión a nivel ventricular, alteraciones metabólicas o afectación isquémica, en donde los fibroblastos cardíacos proliferan y evolucionan a células profibróticas, contribuyendo al depósito constante de la matriz extracelular y promoviendo la rigidez del miocardio, secundaria a la fibrosis miocárdica.

Además de lo anterior, se presentan en la vía estructural otras modificaciones, tales como el desequilibrio en la reticulación del colágeno, cambios en la proporción de tipos de colágeno y en las cantidades anormales de MMP/TIMP y la acumulación de los productos finales de la glicosilación avanzada (1).

Fibrosis miocárdica

En condiciones de lesión miocárdica se produce una respuesta fibrótica que es originada por los miofibroblastos, los linfocitos, los macrófagos, los cardiomiocitos y las células vasculares; esta se conoce como fibrosis miocárdica y puede clasificarse en dos tipos (7):

1. Fibrosis reparadora o de reemplazo: esta se desarrolla en procesos patológicos cardíacos, como el infarto al miocardio generado por la insuficiencia del riego sanguíneo coronario, ocasionando la activación de células productoras de colágeno intersticial y reemplazando pequeños focos de cardiomiocitos muertos.
2. Fibrosis reactiva: se desarrolla en patologías crónicas, como hipertensión arterial y diabetes mellitus 2, que producen acumulación de tejido fibroso en el espacio perivascular, cambiando en vainas más gruesas los haces del músculo cardíaco y los cardiomiocitos individuales, que normalmente son delgados.

Se debe tener presente que las citocinas inflamatorias, las quimiocinas y las especies reactivas de oxígeno actúan principalmente en la fibrosis reparadora; mientras que el estrés mecánico, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y los factores de crecimiento fibrogénicos, tales como el factor de crecimiento transformante-beta y el factor de crecimiento del tejido conectivo, actúan tanto en la fibrosis reparadora como en la reactiva (7).

VÍA FUNCIONAL

La vía funcional es la responsable del manejo del calcio en el cardiomiocito, para que este pueda llevar a cabo su función principal, que es la contractilidad.

Cuando se producen alteraciones en el calcio, se genera una reducción en la fuerza contráctil, ocasionando una disfunción miocárdica.

En los últimos años se ha demostrado que la insuficiencia cardíaca induce a un aumento en la sensibilidad del calcio en la contracción miocárdica, desarrollando así alteraciones específicas en la función del ventrículo.

Fibrilación auricular a partir de las alteraciones en el manejo de calcio

La disfunción de los canales del receptor de rianodina tipo 2 (RyR2) producen un aumento en la salida del calcio en el retículo sarcoplásmico, estimulando la actividad de la CAMKII.

El incremento en la expresión y la hiperfosforilación de RyR2 junto con la CAMKII, generan un aumento en los niveles de las especies reactivas de oxígeno y, por ende, un incremento del estrés oxidativo, que lleva a la activación de la JNK. Esta molécula fosforila a CAMKII, produciendo un incremento en su actividad y provocando un estado arrítmico, que conlleva al desarrollo de la fibrilación auricular (8).

Tanto en la fibrilación auricular como en la diabetes mellitus tipo 2 se incrementan los niveles de NLRP3 en las aurículas. La activación de esta molécula se asocia a anomalías en el consumo de calcio, que alteran la conductibilidad auricular, debido al incremento de los receptores de rianodina y el remodelado estructural (hipertrofia y fibrosis miocárdica) (8).

VÍA MITOCONDRIAL

La mitocondria es de suma importancia para el funcionamiento del cardiomiocito, debido a la variedad de procesos que originan, siendo el principal la formación de ATP, seguido del acoplamiento entre el sustrato oxidativo y el ATP, por medio del proceso de fosforilación oxidativa.

La función mitocondrial se altera en las patologías cardíacas por la fragmentación de la organela y cambios estructurales específicos, como pérdida de la matriz densa de electrones y disrupción de las membranas internas y externas.

En presencia de patologías cardíacas también se produce un empeoramiento en la respiración celular, lo que ocasiona una baja en la producción de energía en la mitocondria.

Proceso de fusión en la mitocondria

Las mitocondrias se fusionan para formar redes mitocondriales interconectadas alargadas. Esta fusión mantiene la integridad estructural de la membrana interna y la matriz mitocondrial, preservando la fosforilación oxidativa y evitando la formación de moléculas oxidantes citotóxicas.

Proceso de fisión (división) en la mitocondria

Mediante el proceso de fisión, las mitocondrias se dividen para producir mitocondrias fragmentadas discretas, facilitando la segregación equitativa del número de mitocondrias durante la división celular. Este proceso permite la mitofagia, es decir, la eliminación de las mitocondrias dañadas.

Estrés oxidativo mitocondrial

Las alteraciones funcionales en la mitocondria se deben a un exceso de especies reactivas de oxígeno, que generan estrés oxidativo, al superar su producción la capacidad antioxidante de la célula.

Estas especies, que en cantidades bajas desempeñan un papel muy importante en la señalización y en la funcionalidad celular y mitocondrial, surgen debido a que la transferencia de electrones por el espacio extracelular no está completamente acoplada entre el consumo de oxígeno y la producción de ATP, lo que hace que algunos electrones reduzcan parcialmente el oxígeno en superóxido y especies reactivas de oxígeno, como los radicales hidroxilos y el peróxido de hidrógeno (9). Este último produce monoaminoxidasa, la cual se correlaciona con una producción más alta de radicales libres.

La mayoría de los estudios experimentales relacionados con la formación excesiva de radicales libres mitocondriales respaldan su papel en la exacerbación de la isquemia o lesión por reperfusión coronaria, así como en la insuficiencia cardíaca y la miocardiopatía diabética (9). Este exceso puede provocar un daño irreversible a las mitocondrias y contribuir al desarrollo de las enfermedades cardiovasculares.

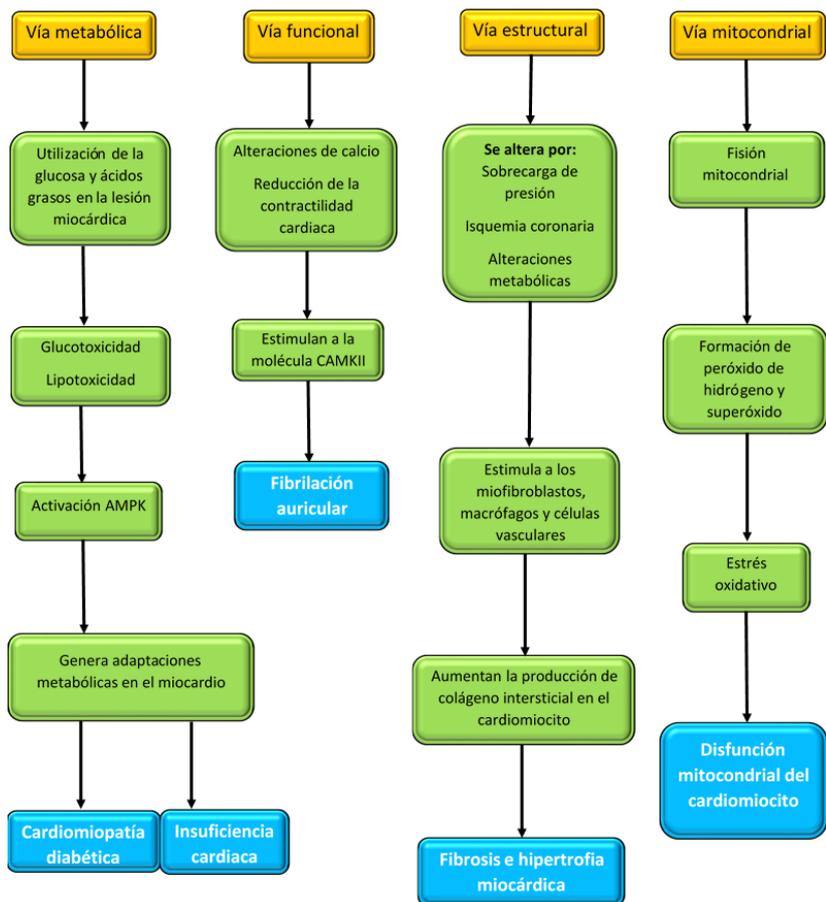


Figura N° 1. Efectos de las distintas vías moleculares en el cardiomiocito.

Vía metabólica: la glucosa y los ácidos grasos en la lesión miocárdica generan glucotoxicidad y lipotoxicidad; a su vez, activan a la molécula AMPK para iniciar las adaptaciones metabólicas en el corazón; esto es producido por la cardiomiopatía diabética y la insuficiencia cardíaca. Vía funcional: las alteraciones en el manejo del calcio reducen la contractilidad miocárdica, lo cual estimula a la molécula CAMKII, asociada con la fibrilación auricular. Vía estructural: la sobrecarga de presión, las alteraciones metabólicas o la afectación isquémica estimulan a los miofibroblastos y a los macrófagos, que aumentan la producción de colágeno intersticial en el cardiomiocito, produciendo fibrosis miocárdica. Vía mitocondrial: la fisión mitocondrial genera especies reactivas de oxígeno, como peróxido de hidrógeno y superóxido, que producen el estrés oxidativo; este proceso conlleva a una disfunción mitocondrial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ruiz-Meana M, Bou-Teen D, Ferdinandy P, Gyongyosi M, Pesce M, Perrino C, Schulz R, Sluijter JPG, Tocchetti CG, Thum T, Madonna R. Cardiomyocyte ageing and cardioprotection: consensus document from the ESC working groups cell biology of the heart and myocardial function. *Cardiovasc Res.* 2020; 116(11): 1835-1849.
2. Brahma M, Pepin M, Wende A. My sweetheart is broken: role of glucose in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Metab J.* 2017; 41(1): 1-9.
3. Jia G, Hill M A, Sowers A. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanics contributing to this clinical entity. *Circ Res.* 2018; 122(4): 624-638.
4. Shah M, Brownlee M. Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes. *Circ Res.* 2016; 118(11): 1808-1829.
5. Wende A, Brahma M, McGinnis G, Young M. Metabolic origins of heart failure. *JACC Basic Transl Sci.* 2017; 2(3): 297-310.
6. Son NH, Ananthakrishnan R, Yu S, Khan RS, Jiang H, Ji R, Akashi H, Li Q, O'Shea K, Homma S, Goldberg IJ, Ramasamy R. Cardiomyocyte aldose reductase causes heart failure and impairs recovery from ischemia. *PLoS One.* 2012; 7(9): e46549.
7. González A, Schelbert E, Díez J, Butler J. Myocardial interstitial fibrosis in heart failure: biological and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(15): 1696-1706.
8. Nattel S, Heijman J, Zhou L, Dobrev D. Molecular basis of atrial fibrillation pathophysiology and therapy: a translational perspective. *Circ Res.* 2020; 127(1): 51-72.
9. Sack M, Fyhrquist F, Saijonmaa O, Fuster V, Kovacic J. Basic biology of oxidative stress and the cardiovascular system: part 1 of a 3-part series. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70(2): 196-211.

CAPÍTULO 2. MECANISMOS DE LAS DISTINTAS MOLÉCULAS EN EL CARDIOMIOCITO

INTRODUCCIÓN

En el cardiomiocito existen diversas moléculas, con funciones específicas, que se activan o inhiben según la fisiología o la fisiopatología cardíaca. En el presente capítulo se describen 10 de estas moléculas, seleccionadas por su actual evidencia, principalmente en estudios experimentales, que han permitido conocer con mayor profundidad su mecanismo en las diferentes vías moleculares.

cBIN1 (*Cardiac Bridging Integrator 1*)

Mecanismo molecular

La molécula cBIN1 participa en la formación de microfibras en la membrana del túbulo t en el cardiomiocito, para agrupar los canales de calcio tipo L (CCTL). También recluta los receptores de rianodina tipo 2 (RyR2) fosforilados para el acoplamiento de estos canales, con el fin de permitir la liberación del calcio, que conlleva al proceso de excitación-contracción del miocito (1).

Dentro de ese contexto, se debe tener presente que el sistema de los túbulos en los cardiomiocitos permite la activación sincrónica de casi todos los RyR2 en los canales de calcio, para la contracción miocárdica (1).

Relación entre el cBIN1 y el consumo del calcio

Posterior a la despolarización de la membrana en el sarcolema, una cantidad de calcio ingresa a los cardiomiocitos a través de los CCTL; esto provoca una liberación masiva de calcio en el retículo sarcoplásmico, a través de los RyR2, que activa la contractilidad del miocardio.

La eficacia de la liberación de calcio depende principalmente de la proximidad de los conductos en las membranas plasmáticas y de los RyR2 en las células cardíacas; razón por la cual la membrana plasmática se encuentra organizada en túbulos, que aseguran una cercanía precisa entre los CCTL y los RyR2 (2). De tal forma, esa eficacia está supeditada a la molécula cBIN1, que contribuye con la estructura, la función y el acoplamiento de los canales de calcio, al producir una invaginación de la membrana en el túbulo T, actuar como una proteína de anclaje para los canales de calcio tipo L, regular la entrada y salida del calcio y reclutar a los RyR2, permitiendo que haya mayor disponibilidad de calcio en la célula cardíaca (2).

La deficiencia de cBIN1 en el cardiomiocito produce una inadecuada localización de los canales de calcio dependientes de voltaje y el desarrollo de la fibrosis intersticial. A la vez, afecta el correcto acoplamiento eléctrico de la aurícula en los cardiomiocitos, incrementando el riesgo de la arritmogénesis.

En general, las cardiomiopatías reducen la acción de la molécula cBIN1, lo cual conduce a la difusión libre de calcio y potasio, prolongando la duración del potencial de acción y aumentando la susceptibilidad a las arritmias cardíacas (2).

Específicamente, en la insuficiencia cardíaca se ha identificado que la expresión de cBIN1 se disminuye de forma significativa en los cardiomiocitos humanos defectuosos, dando como resultado la remodelación del túbulo T y el desacoplamiento de CCTL-RyR2; esto genera un retraso en la liberación de calcio, que altera la contracción cardíaca. Además, debido a que la cBIN1 sirve como una proteína de anclaje de membrana para los microtúbulos, su disminución altera la localización de los CCTL (3).

Un estudio experimental realizado en ratones con insuficiencia cardíaca, con el fin de administrar la molécula cBIN1 y analizar su efecto a nivel cardíaco, demostró una reducción en la hipertrofia miocárdica, que mejoró la expresión de CaV1.2 en los cardiomiocitos, aumentando su localización en los túbulos,

e incrementó la amplitud máxima del calcio transitorio. Además, mejoró la distribución intracelular de SERCA2a, elevando la contractilidad y el estado lusotrópico ventricular. Los resultados demostraron también que el uso de cBIN1 redujo la masa ventricular, aumentó la fracción de eyección y el volumen sistólico y disminuyó el parámetro diastólico E/e'. Al final, el estudio concluyó que el mecanismo molecular cBIN1 está basado en el mejoramiento de la función inotrópica cardíaca, generando una reorganización de los microdominios de los túbulos t en condiciones de insuficiencia cardíaca (4).

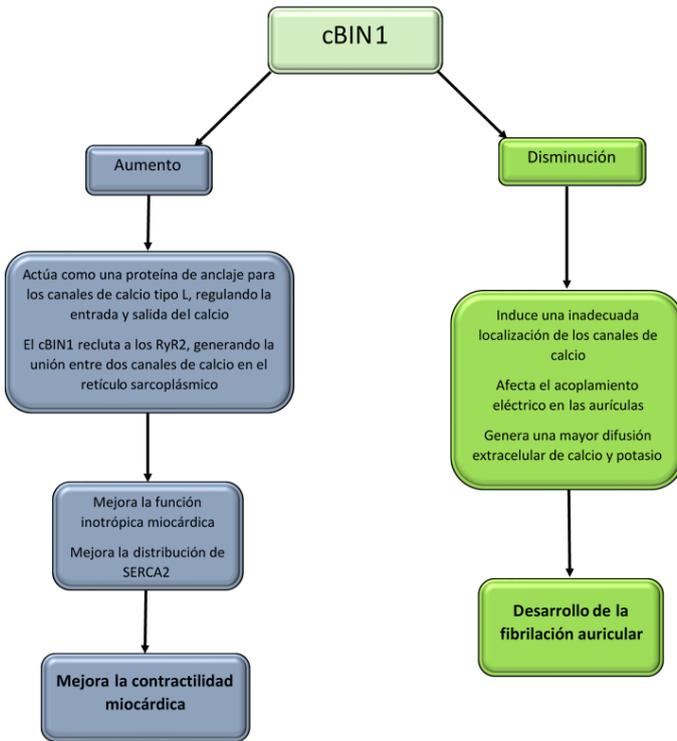


Figura N° 1. Mecanismo molecular de cBIN1. El aumento de cBIN1 regula la entrada y la salida de calcio; también recluta a los RyR2, uniendo dos canales de calcio en el retículo sarcoplásmico; estas acciones mejoran la función inotrópica del miocárdico y la distribución del SERCA2, incrementando la contractilidad miocárdica. La disminución de cBIN1, por otro lado, induce una inadecuada localización de los canales de calcio, afecta el acoplamiento eléctrico de las aurículas y produce una mayor distribución extracelular de calcio y potasio, lo que conlleva al desarrollo de fibrilación auricular.

CILP1 (*Cartilage intermediate layer protein 1*)

Mecanismo molecular

La molécula CILP1 está involucrada en el cambio estructural miocárdico asociado a la patología cardiovascular, que produce un remodelado a partir del desarrollo de la fibrosis miocárdica. También funciona como un marcador en el proceso fibrótico, debido a que sus niveles se elevan posterior a un infarto al miocardio.

La expresión de la molécula inhibe la actividad de TGF-beta 1 y la expresión de ACTA2 (alfa SMA) y de CTGF. A su vez, la molécula TGF-beta 1 participa en la disminución de la expresión de CILP1. Esto podría detener la acumulación en la matriz extracelular y prevenir el exceso de fibrosis cardíaca (5).

En un estudio experimental efectuado para analizar la acción de CILP1 en la fibrosis miocárdica, se demostró que los fibroblastos activados en las regiones fibróticas secundarias a la lesión isquémica expresan niveles elevados de CILP1; sin embargo, los valores a nivel de circulación sanguínea en personas con insuficiencia cardíaca mostraron una reducción en comparación con voluntarios sanos (6).

En otro estudio experimental realizado en ratones, con el objetivo de analizar el efecto de CILP1 sobre el remodelado del ventrículo izquierdo, se observó que la molécula bloqueó el efecto fibrótico miocárdico inducido por TGF-beta 1; también disminuyó la expresión del colágeno tipo 1 y tipo 3, al igual que las moléculas de alfa SMA y SM22 alfa. Asimismo, mejoró la relación en la vía Akt/Smad3 y disminuyó la fosforilación de la Smad3, tras inhibir la acción de la molécula TGF-beta 1, por medio de la fosforilación de la Akt (7).

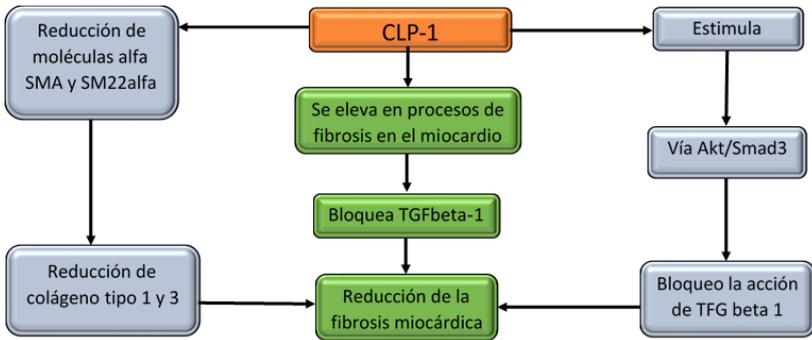


Figura N° 2. Mecanismo molecular de CLP-1. Los niveles de la molécula se elevan en fibrosis miocárdica, para bloquear la acción directa de TGF-beta 1. Por otro lado, la CLP-1 reduce el efecto de las moléculas alfa SMA y SM22 alfa, así como del colágeno tipo 1 y 3; además, estimula la vía Akt/Smad2, para inhibir a TGF-beta 1; estas acciones disminuyen la fibrosis miocárdica.

YAP (Yes-Associated Protein)

Mecanismo molecular

La molécula YAP actúa como un activador transcripcional. Esta es fosforilada y retirada del núcleo celular a través de la vía de señalización hippo (8), que participa en la regeneración tisular, mediante la regulación de la apoptosis y la proliferación celular. Entre los componentes de esta vía se encuentran las moléculas Mst1/2 y Last 1. La Mst1, activada en las mitocondrias, fosforila al Bcl-x y produce la apoptosis en procesos isquémicos coronarios. En conjunto, Mst1/2 y Last 1 regulan negativamente los niveles nucleares de la vía YAP/TAZ, al realizar la fosforilación y la inhibición de la supervivencia y la proliferación celular (9).

En general, la vía YAP/TAZ ejerce una función transcripcional, al unirse con otros coactivadores, como el TEAD (factor potenciador transcripcional) y el FoxO1, para regular diversas acciones celulares.

En la actividad mitocondrial, la vía YAP/TAZ produce un remodelado en la biogénesis celular (9).

En un estudio experimental realizado en ratones con obesidad y diabetes mellitus, con el objetivo de analizar el efecto de la molécula YAP en el corazón diabético con sobrecarga de presión, se demostró que la molécula se eleva en estas condiciones patológicas. Además, se observó que la molécula exacerba la disfunción cardíaca ocasionada por la sobrecarga de presión, a través de la vía YAP-TEAD1-OSM en los cardiomiocitos. También se observó que la expresión de YAP se incrementa en presencia de insuficiencia cardíaca con cardiomiopatía diabética (10).

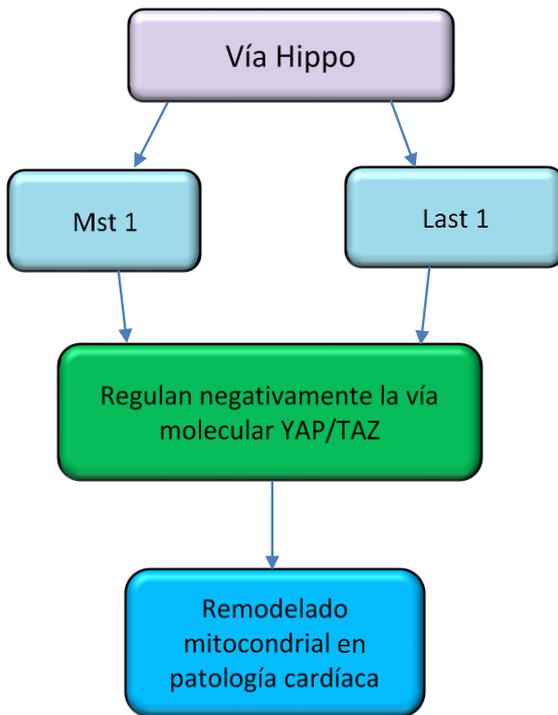


Figura N° 3. Mecanismo molecular de YAP. La vía Hippo activa a las moléculas Mst1 y Last1, las cuales regulan negativamente a la vía molecular YAP/TAZ, que produce un remodelado mitocondrial en patologías cardíacas.

Sestrina

Mecanismo molecular

Las sestrinas son proteínas que están involucradas en la protección de las enfermedades cardiovasculares y se expresan en condiciones de estrés a nivel celular. Entre sus funciones se encuentran el regular la molécula mTOR; reducir la producción de especies reactivas de oxígeno; promover la fosforilación de la treonina, generando la activación de la molécula AMPK en estados de isquemia coronaria; estimular los factores antiinflamatorios; bloquear la activación de la molécula NLRP3 y de la señalización del factor nuclear (NF-κB); y estimular la vía LKB1-AMPK, realizando la acción metabólica en eventos isquémicos (11).

La sestrina tipo 1 regula la vía AMPK/mTORC1, interactúa con AMPK, promoviendo la autofagia por inhibición de la actividad de mTOR, y modula el efecto en la protección de la hipertrofia. Además, actúa como un regulador positivo en la hipertrofia de los cardiomiocitos, al activar la autofagia y generar un aumento de LC3BII y una disminución de los niveles de p62 (12).

En la hipertrofia y en la fibrosis cardíaca, los niveles de la sestrina tipo 1 se encuentran disminuidos, lo cual aumenta la proliferación de los fibroblastos en el miocardio; esto es secundario a la activación de las moléculas ERK y mTORC (11).

En una investigación efectuada, la reducción en la actividad de la sestrina tipo 1 atenuó de manera significativa la actividad de la AMPK, produciendo un incremento en la fosforilación de mTOR. En contraste, la sobreexpresión de la sestrina aumentó la actividad de AMPK (12).

Por otro lado, en un estudio experimental realizado en pacientes con enfermedad arterial coronaria, se encontraron niveles elevados de sestrina tipo 2. Además, se halló una relación con

la severidad en la obstrucción arterial, por la cual se elevan los niveles de la molécula, con el fin de crear un efecto protector para suprimir la evolución patológica (13).

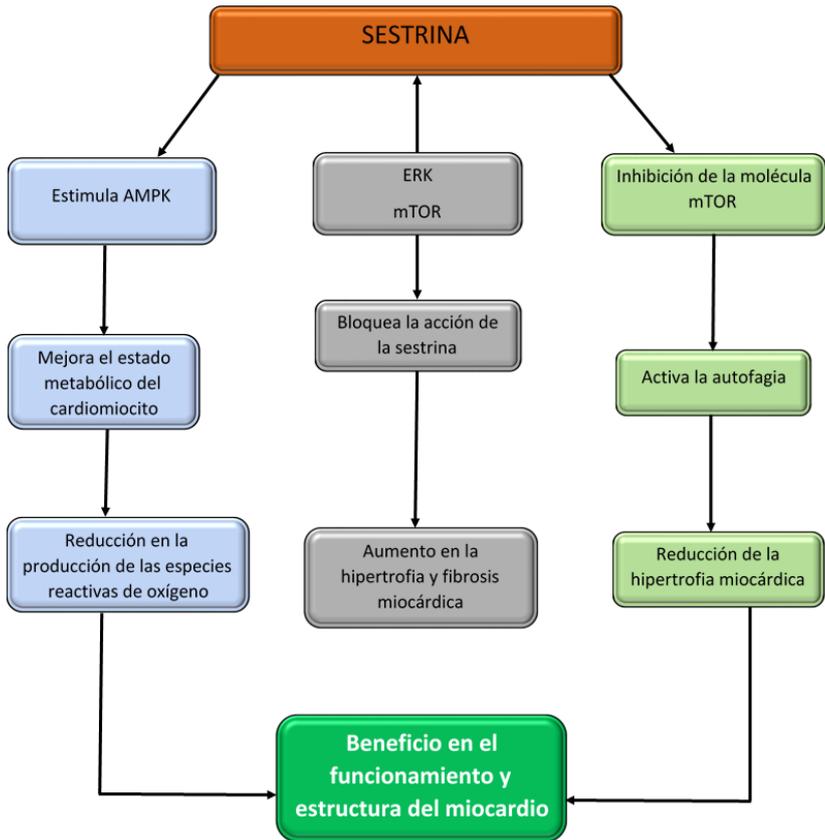


Figura N° 4. Mecanismo molecular de sestrina. La ERK y el mTOR bloquean la acción de la sestrina, aumentando la hipertrofia y la fibrosis cardíaca. Por otro lado, la sestrina activa a la AMPK, mejorando la acción metabólica y reduciendo la producción de especies reactivas de oxígeno. Adicionalmente, la sestrina inhibe al mTOR, activando la autofagia y reduciendo la hipertrofia miocárdica. Todos estos efectos producen un beneficio en la función y estructura del miocardio.

Mst1 (Mammalian sterile 20-like kinase 1)

Mecanismo molecular

La Mst1 es una kinasa serina-treonina, regulada por la vía hippo. Participa tanto en el crecimiento como en la muerte de las células miocárdicas, por lo que se encuentra relacionada con las enfermedades cardiovasculares. En general, la MST1 promueve la apoptosis de los cardiomiocitos, fosforila e inactiva a la molécula YAP e inhibe la autofagia.

En la aterosclerosis, los efectos de esta molécula se reducen, generando una disminución de las áreas ateroscleróticas y las zonas de lípidos y una supresión de la acumulación de los macrófagos.

En la lesión miocárdica por isquemia, por el contrario, se incrementa la fosforilación y la activación de la Mst1, lo que estimula la liberación de citocinas proinflamatorias y la fibrosis miocárdica (14).

La activación de la vía PI3K/Akt y la inactivación de FOXO3 disminuyen los niveles de expresión de la MST1 en la cardiomiopatía hipertrófica (15); mientras que la activación de la molécula Bcl-xl inhibe la acción de la MST1, como un mecanismo de protección cardíaca de los efectos perjudiciales de esta molécula (14).

En un estudio experimental efectuado en ratones con cardiomiopatía diabética, con el fin de analizar la inhibición de la molécula Mst1, se determinó que su inhibición aumentó la mitofagia en el cardiomiocito, tras incrementarse la expresión de la molécula Parkin (que estimula la mitofagia). Esto demostró que la deficiencia de Mst1 mejora el funcionamiento miocárdico, por medio de la elevación de la función sistólica del ventrículo izquierdo y de la fracción de eyección. Además, la señalización de la vía Mst1/SIRT3/Parkin demostró que el

aumento de Mst1 reduce la función de SIRT3 y del Parkin, ocasionando una disfunción miocárdica (15).

Otro estudio experimental realizado en ratones con isquemia cardíaca, con el objetivo de analizar la relación entre Mst1 y la molécula FUNDC1 posterior al proceso de reperfusión coronaria, determinó que la presencia de isquemia coronaria incrementa la expresión de Mst1, generando una disfunción miocárdica; y que la disminución de esta molécula mejora la función miocárdica y reduce la sobrecarga de calcio intracelular, optimizando la contractilidad cardíaca (16).

En ese mismo estudio se observó que posterior al tratamiento de reperfusión se disminuyó la acción de la molécula FUNDC1 (de mantener la función mitocondrial activando la mitofagia y reducir la muerte de los cardiomiocitos, al bloquear el efecto de Mst1, que inhibe las proteínas relacionadas con la apoptosis); sin embargo, la delección de Mst1 pudo revertir el efecto de FUNDC1 y reactivar la mitofagia protectora. Por último, se demostró en el estudio que Mst1 regula la expresión de FUNDC1 por medio de la vía MAPK/ERK-CREB, la cual al bloquearse inactiva la expresión de esta molécula (16).

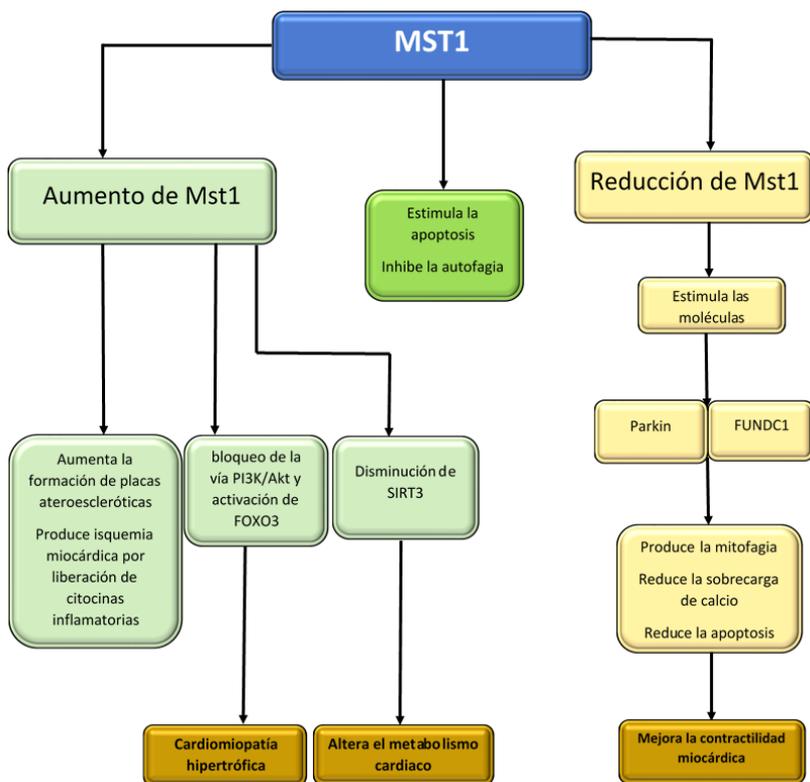


Figura N° 5. Mecanismo molecular de Mst1. La molécula Mst1 estimula la apoptosis e inhibe la autofagia. Su aumento incrementa la formación de placas ateroscleróticas que activan los mediadores inflamatorios que bloquean la vía PI3K/Akt y activan al FOXO3, conllevando al desarrollo de cardiomiopatía hipertrófica. A la vez, su elevación reduce al SIRT3, que altera el metabolismo cardíaco. Por otro lado, su disminución estimula las moléculas Parkin y FUNDC1, que reducen la mitofagia y la sobrecarga de calcio, mejorando la contractilidad del cardiomiocito.

mTOR (*Mechanistic target of rapamycin*)

Mecanismo molecular

El mTOR es una quinasa serina/treonina, que pertenece a la familia de proteínas fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K). Esta molécula participa en distintos procesos celulares, como la síntesis de las proteínas y la regulación metabólica.

A nivel cardíaco existen dos tipos de mTOR (17):

- **El mTOR tipo 1**, que tiene entre sus funciones activar a la molécula S6K1, la cual interviene en la síntesis de proteínas y en el estado energético celular, que es detectado a través de la AMPK, enzima que bloquea la acción de mTOR y la fosforilación de S6K1 y estimula la apoptosis y la autofagia.
- **El mTOR tipo 2**, que activa a la molécula Akt, la cual estimula a SGK1, con el fin de permitir la proliferación y el metabolismo celular. A la vez, el mTOR tipo 2 inhibe moléculas, como Mst1 y FOXO, generando una mejoría en la supervivencia celular.

De tal forma, el tipo 1 disminuye la autofagia y la angiogénesis y aumenta la proliferación celular y la hipertrofia; mientras que el tipo 2 disminuye la apoptosis, la muerte celular y el daño del ADN.

En general, el efecto de mTOR es fundamental para el mantenimiento de la estructura cardíaca. También es importante en la adaptación cardíaca debida al estrés mecánico, donde contribuye al desarrollo de la hipertrofia del cardiomiocito (17).

En la cardiomiopatía metabólica, la activación de la molécula mTOR está relacionada con la disminución del proceso de autofagia y con el incremento de la apoptosis y de la disfunción miocárdica. En el caso de la diabetes mellitus, se relaciona con un aumento del estrés oxidativo y de los niveles de glucosa y triglicéridos (18).

En la patología cardíaca, el mTOR es activado por la reducción de sestrina 1 en los fibroblastos cardíacos (18). Esta activación estimula a dichas células, produciendo un incremento de la síntesis de colágeno intersticial, que conlleva a la fibrosis.

Por otra parte, la hiperactivación de la vía de mTOR/S6K1 exacerba la resistencia a la insulina, generando diabetes mellitus tipo 2. Adicionalmente, la activación prolongada de mTOR promueve la lipogénesis, reduciendo el consumo de glucosa por parte del músculo y del hígado. Aunado a esto, la activación sostenida de S6K1, a través de la actividad de mTORC1, conduce a la fosforilación y a la amortiguación de la función de la molécula IRS-1; este proceso de fosforilación inicia la degradación de IRS-1 y suprime y bloquea la vía de PI3K/Akt, lo que provoca la desensibilización de la insulina, a través del circuito de retroalimentación negativa mediado por mTORC1/S6K1 (18).

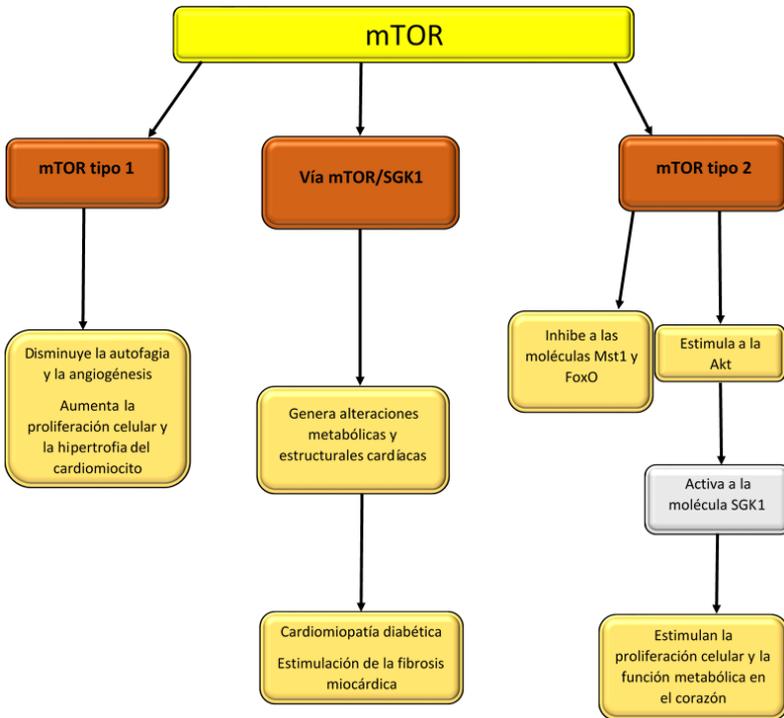


Figura N° 6. Mecanismo molecular de mTOR. La molécula mTOR activa a la vía mTOR/SGK1, que genera alteraciones metabólicas y estructurales en el miocardio, relacionadas con cardiomiopatía diabética y fibrosis miocárdica. El subtipo 1 disminuye la autofagia y la angiogénesis y aumenta la proliferación e hipertrofia del cardiomiocito; mientras que el subtipo 2 inhibe las moléculas Mst1 y FOXO, y activa a la Akt y a la SGK1, que estimulan la proliferación celular y metabólica.

JNK (*Kinasa c-Jun N-terminal*)

Mecanismo molecular

La JNK está involucrada en la afectación cardiovascular, mediante la apoptosis celular, la alteración metabólica, los procesos inflamatorios y los cambios estructurales del cardiomiocito.

La señalización de esta molécula genera una mayor respuesta del estrés celular y se relaciona con el desarrollo de hipertrofia miocárdica e insuficiencia cardíaca (19).

En un estudio experimental efectuado en modelos de ratones con antecedente de infarto al miocardio, con el objetivo de analizar el efecto de la JNK sobre la lesión del retículo endoplásmico en el cardiomiocito, se concluyó que el estrés celular ocasionado en el retículo se encuentra asociado con la activación de JNK. El estudio determinó que esta activación afecta la contractilidad miocárdica, mediante la regulación positiva de BNIP3, que a su vez es estimulada por FOXO3a; y ambas, en conjunto, alteran el consumo de calcio y reducen el contenido de calcio en el retículo sarcoplásmico (20).

Otras investigaciones han demostrado que la relación entre la JNK y la conexina CX43 produce fibrilación auricular. Esto se debe a que el aumento de la actividad de la molécula JNK disminuye los efectos de la CX43, cuya función consiste en formar estructuras de canales en la membrana celular, que influyen en las señales eléctricas y químicas en los miocitos de las aurículas (21).

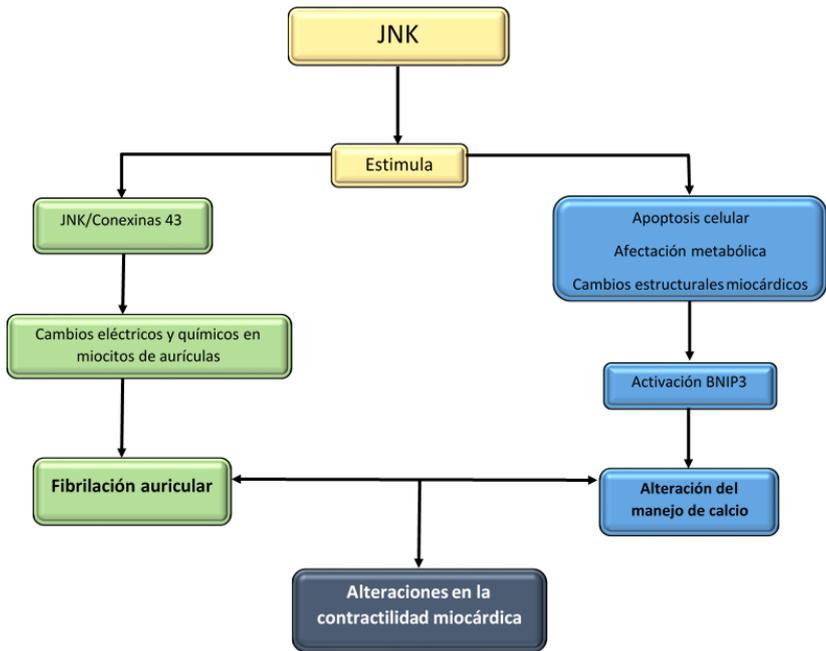


Figura N° 7. Mecanismo molecular de JNK. Esta molécula estimula a las conexinas 43, que producen cambios eléctricos y químicos en los miocitos auriculares, que conllevan a la fibrilación auricular. Además, la JNK estimula la apoptosis, altera el metabolismo cardíaco y produce cambios estructurales en el miocardio; estos procesos activan a la BNIP3, que produce una alteración en el manejo de calcio.

FOXO3a (*Forkhead box type +*)

Mecanismo molecular

La molécula FOXO3a participa en los procesos de apoptosis y de diferenciación celular. Los subtipos FoxO1 y FoxO3a son los más reconocidos en el corazón. FoxO1 participa en el proceso de diferenciación de los fibroblastos en el miocardio, junto con el TGF-beta 1; mientras que FoxO3a regula la proliferación celular y la respuesta antioxidante de los fibroblastos (22).

La acción de FoxO3a está regulada por las modificaciones postranslacionales, y su actividad se suprime por medio de la fosforilación.

Las principales moléculas que se relacionan con ese proceso de fosforilación son la ERK 1/2 y la Akt, las cuales son activadas por la molécula TGF-beta 1, que reduce la expresión de FOXO3a, mediante la degradación proteasomal. Posterior al bloqueo de FOXO3a, TGF-beta 1 estimula la proliferación de los fibroblastos. Por ende, al aumentar su actividad, FOXO3a actúa como un inhibidor de la diferenciación de los fibroblastos en condiciones patológicas y ejerce un efecto antifibrótico, mejorando la estructura miocárdica (22). Por otro lado, la activación de FoxO3a incrementa la expresión de la catalasa y de la SOD2, reduciendo los niveles elevados de las especies reactivas de oxígeno.

Otra acción efectuada por FOXO3a, es la modulación de la expresión de BNIP3 durante el estrés cardíaco, que produce sobrecarga de calcio, fragmentación de la mitocondria y apoptosis.

Además de lo anterior, la relación entre FoxO3a y BNIP3, que es regulada por el incremento del calcio intracelular, conlleva a un desplazamiento de calcio mitocondrial, que produce una disfunción diastólica y sistólica (23).

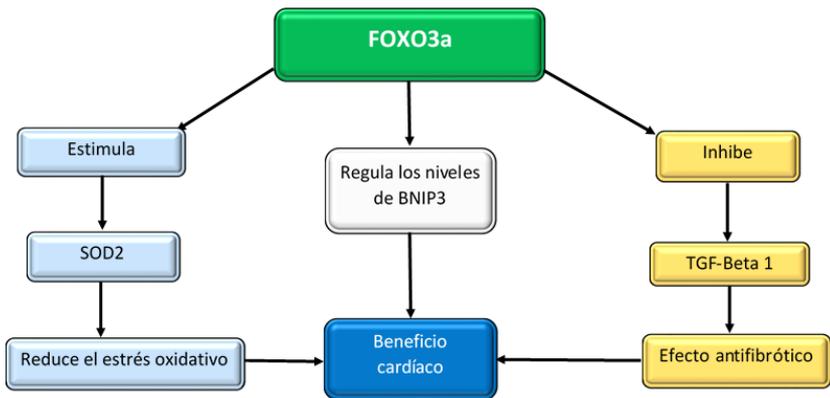


Figura N° 8. Mecanismo molecular de FOXO3a. Esta molécula estimula a la SOD2 y disminuye el estrés oxidativo. Además, regula a la BNIP3 e inhibe a la TGF-beta 1, con un efecto antifibrótico. Estas acciones producen un beneficio cardiovascular.

BNIP3 (*Bcl-2/E1B-nineteen kilodalton interacting protein*)

Mecanismo molecular

La BNIP3 es una molécula que está involucrada en procesos de apoptosis y de mitofagia en el miocito, originando un remodelado miocárdico. También ejerce una acción perjudicial en la mitocondria, por medio de la vía de la oligomerización de los canales aniónicos dependientes de voltaje, generando una sobrecarga de calcio y muerte celular en la mitocondria (24).

Asimismo, activa proteínas apoptóticas, como la BAX, para estimular la permeabilidad y la depleción del calcio, que producen disfunción mitocondrial. A la vez, eleva los niveles de algunos marcadores inflamatorios, como IL-1, IL-6 y TNF-alfa, los cuales desarrollan hipertrofia del cardiomiocito (25).

En un estudio experimental efectuado en ratones con insuficiencia cardíaca, con el fin de analizar la función de la molécula en el miocardio, se demostró que la sobreexpresión de BNIP3 ocasiona una reducción en la liberación del calcio mitocondrial, lo que produce una afectación en la relajación ventricular (26).

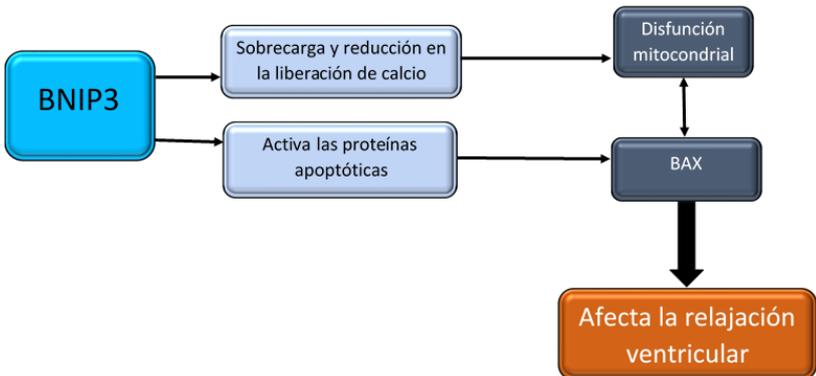


Figura N° 9. Mecanismo molecular de BNIP3. Esta molécula genera sobrecarga y reducción en la liberación de calcio, lo que se asocia a una disfunción mitocondrial. Además, activa a proteínas apoptóticas como el BAX, produciendo una afectación en la relajación ventricular.

NLRP3 (*Nod-like receptor family pyrin domain containing 3*)

Mecanismo molecular

El NLRP3 activa elementos como la caspasa-1, la IL-1 beta y la IL-18, las cuales se encuentran involucradas en la respuesta inflamatoria. También activa las especies reactivas de oxígeno, la autofagia y la mitofagia (27). A la vez, participa en la señalización de las especies reactivas de oxígeno y en la activación de la proteína quinasa C, alterando la funcionalidad de las aurículas.

La sobreactivación de NLRP3 en los cardiomiocitos está relacionada con el desarrollo de arritmias cardíacas, debido a la producción de la IL-1 beta, que altera los canales de calcio tipo L. En la fibrilación auricular esta sobreactivación aumenta la expresión del RYR2, ocasionando la liberación de calcio en el retículo sarcoplásmico; mientras que en insuficiencia cardíaca produce un aumento del depósito de colágeno y de la fibrosis miocárdica, a través de la señalización de la vía NLRP3/TGF beta 1/SMAD (28).

Adicionalmente, el NLRP3 participa en la remodelación cardíaca, por medio de la enzima fosfolipasa C-inositol fosfato 3, que forma parte de la vía CASR/nlrp3 (28).

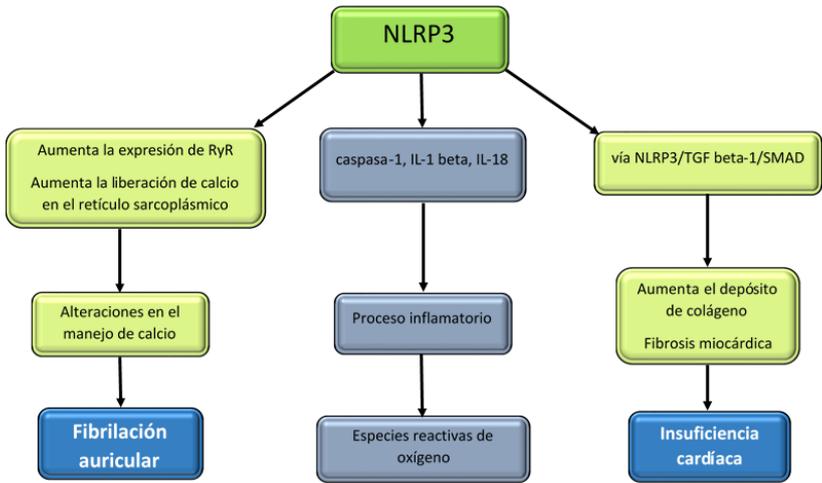


Figura N° 10. Mecanismo molecular de NLRP3. Esta molécula aumenta la expresión del receptor de rianodina y la liberación de calcio en el retículo sarcoplásmico; lo que produce alteraciones en el manejo del calcio, originando arritmias, como la fibrilación auricular. Además, la NLRP3 activa a la caspasa-1, a IL-1 beta y a IL-18, involucradas en el proceso inflamatorio y la producción de especies reactivas de oxígeno. De igual forma, activa a la vía NLRP3/TGF beta-1/SMAD; esto aumenta el depósito de colágeno y la fibrosis miocárdica relacionadas con la insuficiencia cardíaca.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhou K, Hong T. Cardiac BIN1 (cBIN1) is a regulator of cardiac contractile function and an emerging biomarker of heart muscle health. *Sci China Life Sci.* 2017; 60(3): 257-263.
2. Gambardella J, Wang X, Ferrara J, Morelli M, Santulli G. Cardiac BIN1 replacement therapy ameliorates inotropy and lusitropy in heart failure by regulating calcium handling. *JACC Basic Transl Sci.* 2020; 5(6): 579–581.
3. Jiang XX, Zhu YR, Liu HM, Chen SL, Zhang DM. Effect of BIN1 on cardiac dysfunction and malignant arrhythmias. *Acta Physiol (Oxf).* 2020; 228(3): e13429.
4. Liu Y, Zhou K, Li J, Agvanian S, Caldaruse AM, Shaw S, Hitzeman T, Shaw R, Hong T. In Mice subjected to chronic stress, exogenous cBIN1 preserves calcium-handling machinery and cardiac function. *JACC Basic Transl Sci.* 2020; 5(6): 561-578.
5. Van Nieuwenhoven F, Munts C, Op'tVeld R, González A, Díez J, Heymans S, Schroen B, Bilsen M. Cartilage intermediate layer protein 1 (CILP1): a novel mediator of cardiac extracellular matrix remodelling. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 16042.
6. Park S, Ranjbarvaziri S, Zhao P, Ardehali R. Cardiac fibrosis is associated with decreased circulating levels of full-length CILP in heart failure. *JACC Basic Transl Sci.* 2020; 5(5): 432-443.

7. Zhang C, Zhao Q, Liang H, Qiao X, Wang J, Wu D, Wu L, Li L. Cartilage intermediate layer protein-1 alleviates pressure overload-induced cardiac fibrosis via interfering TGF- β 1 signaling. *J Mol Cell Cardiol.* 2018; 116: 135-144.
8. Heinz S, Benner C, Spann N, Bertolino E, Lin YC, Laslo P, Cheng JX, Murre C, Singh H, Glass CK. Simple combinations of lineage-determining transcription factors prime cis-regulatory elements required for macrophage and B cell identities. *Mol Cell.* 2010; 38(4): 576-589.
9. Kashiwara T, Sadoshima J. Role of YAP/TAZ in energy metabolism in the heart. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2019; 74(6): 483-490.
10. Ikeda S, Mukai R, Mizushima W, Zhai P, Oka S, Nakamura M, Del Re D, Sciarretta S, Hsu C, Shimokawa H, Sadoshima J. Yes-Associated Protein (YAP) facilitates pressure overload-induced dysfunction in the diabetic heart. *JACC: Basic Transl Sci.* 2019; 4(5): 611-622.
11. Sun Y, Wu Y, Tang S, Liu H, Jiang Y. Sestrin proteins in cardiovascular disease. *Clin Chim Acta.* 2020; 508: 43-46.
12. Xue R, Zeng J, Chen Y, Chen C, Tan W, Zhao J, Dong B, Sun Y, Dong Y, Liu C. Sestrin 1 ameliorates cardiac hypertrophy via autophagy activation. *J Cell Mol Med.* 2017; 21(6): 1193-1205.
13. Kishimoto Y, Aoyama M, Saita E, Ikegami Y, Ohmori R, Kondo K, Momiyama Y. Association between plasma Sestrin2 levels and the presence and severity of coronary artery disease. *Dis Markers.* 2020; 2020: 7439574.
14. Yang Y, Wang H, Ma Z, Hu W, Sun D. Understanding the role of mammalian sterile 20-like kinase 1 (MST1) in cardiovascular disorders. *J Mol Cell Cardiol.* 2018; 114: 141-149.
15. Wang S, Zhao Z, Fan Y, Zhang M, Feng X, Lin J, Hu J, Cheng Z, Sun C, Liu T, Xiong Z, Yang Z, Wang H, Sun D. Mst1 inhibits Sirt3 expression and contributes to diabetic cardiomyopathy through inhibiting Parkin-dependent mitophagy. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019; 1865(7): 1905-1914.
16. Yu W, Xu M, Zhang T, Zhang Q, Zou C. Mst1 promotes cardiac ischemia-reperfusion injury by inhibiting the ERK-CREB pathway and repressing FUNDC1-mediated mitophagy. *J Physiol Sci.* 2019; 69(1): 113-127.
17. Sciarretta S, Forte M, Frati G, Sadoshima J. New insights into the role of mTOR signaling in the cardiovascular system. *Circ Res.* 2018; 122(3): 489-505.
18. Suhara T, Baba Y, Shimada B, Higa J, Matsui T. The mTOR signaling pathway in myocardial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep.* 2017; 17(6): 38.
19. Craige S, Chen K, Blanton R, Keaney Jr J, Kant S. JNK and cardiometabolic dysfunction. *Biosci Rep.* 2019; 39(7): BSR20190267.
20. Bozi L, Takano A, Campos J, Rolim N, Dourado P, Voltarelli V, Wisløff U, Ferreira J, Barreto-Chaves M, Brum P. Endoplasmic reticulum stress impairs cardiomyocyte contractility through JNK-dependent upregulation of BNIP3. *Int J Cardiol.* 2018; 272: 194-201.
21. Yan J, Thomson J, Zhao W, Wu X, Gao X, DeMarco D, Kong W, Tong M, Sun J, Bakhos M, Fast V, Liang Q, Prabhu S, Ai X. The stress kinase JNK regulates gap junction Cx43 gene expression and promotes atrial fibrillation in the aged heart. *J Mol Cell Cardiol.* 2018; 114: 105-115.
22. Vivar R, Humeres C, Anfossi R, Bolivar S, Catalán M, Hill J, Lavandero S, Diaz-Araya G. Role of FoxO3a as a negative regulator of the cardiac myofibroblast conversion induced by TGF- β 1. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2020; 1867(7): 118695.

23. Chaanine A, Kohlbrenner E, Gamb S, Guenzel A, Klaus K, Fayyaz A, Nair K, Hajjar R, Redfield M. FOXO3a regulates BNIP3 and modulates mitochondrial calcium, dynamics, and function in cardiac stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016; 311(6): H1540-H1559.
24. Singh A, Azad M, Shymko M, Henson E, Katyal S, Eisenstat D, Gibson S. The BH3 only Bcl-2 family member BNIP3 regulates cellular proliferation. *PLoS One.* 2018; 13(10): e0204792.
25. Asare P, Wang L, Gao H, Li L, Wang Y, Nyagblordzro M, Agyemang K, Fan G. Targeting BNIP3 in inflammation-mediated heart failure: a novel concept in heart failure therapy. *Heart Fail Rev.* 2016; 21(5): 489-497.
26. Chaanine A, Gordon R, Kohlbrenner E, Benard L, Jeong D, Hajjar R. Potential role of BNIP3 in cardiac remodeling, myocardial stiffness, and endoplasmic reticulum: mitochondrial calcium homeostasis in diastolic and systolic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2013; 6(3): 572-583.
27. Zhou W, Chen C, Chen Z, Liu L, Jiang J, Wu Z, Zhao M, Chen Y. NLRP3: a novel mediator in cardiovascular disease. *J Immunol Res.* 2018; 2018: 5702103.
28. An N, Gao Y, Si Z, Zhang H, Wang L, Tian C, Yuan M, Yang X, Li X, Shang H, Xiong X, Xing Y. Regulatory mechanisms of the NLRP3 inflammasome, a novel immune-inflammatory marker in cardiovascular diseases. *Front Immunol.* 2019; 10: 1592.

CONCLUSIONES

La acción molecular no solo sigue siendo la base para el entendimiento de la fisiología y la fisiopatología a nivel cardiovascular; también nos enseña la importancia de futuras terapias que actúen en los diferentes mecanismos de las moléculas y produzcan un beneficio en el miocardio, traducido en la mejoría de las enfermedades y en la reducción de la mortalidad por causas cardíacas. Las vías metabólica, funcional, estructural y mitocondrial engloban todo ese efecto en el cardiomiocito.

El conocer estas vías de acción molecular hace más sencilla la comprensión de las diferentes sustancias mencionadas en este manuscrito, las cuales orientan sobre la función general o específica en la célula cardíaca. A su vez, esto abre la puerta para el establecimiento de nuevos caminos relacionados con el futuro abordaje terapéutico a nivel cardiovascular.



Cardiología Molecular **MÓDULO 1**

MAS ALLÁ DEL FUNCIONAMIENTO
Y LA ESTRUCTURA DEL MIOCARDIO