

Cardiología Molecular

MÓDULO 2

UNIFICACIÓN DE
VÍAS MOLECULARES
HACIA FUTUROS
ABORDAJES
TERAPÉUTICOS

JONATAN
NAVARRO
SOLANO



WG100.4

N322c Navarro Solano, Jonatan
Cardiología molecular. Módulo 2: Unificación de
vías moleculares hacia futuros abordajes terapéuticos
/ Jonatan Navarro Solano. 1. ed. -- San José, C. R.:
EDNASSS-CCSS, 2022.

58 páginas; ilustraciones; 14 x 21 centímetros.

ISBN: 978-9968-916-95-0

1. CARDIOLOGÍA. 2. MODELOS MOLECULARES.
3. TERAPÉUTICA. 4. ESTRUCTURA MOLECULAR. 5. 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) 2022.
Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social.
Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS).
Teléfono: 2221-6193.
Correo electrónico: ednasss@binasss.sa.cr

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

TABLA DE CONTENIDO

SOBRE EL AUTOR.....	5
PRÓLOGO.....	6
INTRODUCCIÓN.....	7
CAPÍTULO 1. PROCESOS MOLECULARES EN EL CARDIOMIOCITO.....	9
Modificación postraduccional.....	9
Dinámica mitocondrial.....	10
CAPÍTULO 2. MOLÉCULAS ASOCIADAS AL METABOLISMO CARDÍACO.....	14
SIRT 3.....	14
AMPK.....	15
SGLT1.....	18
SGLT2.....	20
PGC-1 alfa.....	22
CAPÍTULO 3. MOLÉCULAS EN EL ESTADO FUNCIONAL DEL CARDIOMIOCITO.....	27
SOD2.....	27
Nrf2/ARE.....	29
RACK 1.....	31
CAMKII.....	33

CAPÍTULO 4. MOLÉCULAS EN LA ESTRUCTURA MIOCÁRDICA..... 38

RhoA/ROCK..... 38

ERK..... 40

Tfam..... 41

CAPÍTULO 5. MOLÉCULAS MITOCONDRIALES CARDÍACAS..... 45

SAMβA..... 45

DRP-1..... 47

Mfn2/OPA-1..... 49

CAPÍTULO 6. ABORDAJES TERAPÉUTICOS BASADOS EN LAS FUNCIONES DE LAS MOLÉCULAS CARDÍACAS..... 54

ANEXO 1. EFECTO DE LOS INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2 EN LAS MOLÉCULAS CARDÍACAS..... 57

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, por cuanto considera de suma importancia develar cada vez más y de manera comprensible y útil este tema a nivel clínico, para el desarrollo de futuras moléculas que tengan una función terapéutica en la patología cardiovascular.

PRÓLOGO

El doctor Jonatan Navarro Solano es un joven colega que presta especial atención durante el manejo clínico de sus pacientes, para efectos del adecuado diagnóstico y las intervenciones terapéuticas.

Desde que inició sus labores en el campo de la Medicina, ha demostrado un interés especial por incluir técnicas innovadoras de diagnóstico y utilizar su conocimiento sobre los mecanismos moleculares y fisiopatológicos de reciente publicación, para así optimizar e individualizar el tratamiento del paciente.

Este módulo que hoy el doctor Navarro nos presenta, titulado *Cardiología molecular: unificación de vías moleculares hacia futuros abordajes terapéuticos*, ilustra de manera entretenida y simple los mecanismos más recientemente descritos, involucrados en la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares y en los que, sin duda alguna, se basará la farmacología en los próximos años para mejorar el pronóstico de nuestros pacientes.

De tal forma, el lector no solo va a encontrar en estas páginas otro texto de medicina traslacional de laboratorio a la cama del paciente con conceptos netamente teóricos, sino más bien toda una descripción del abanico de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas que se visualizan a corto plazo en nuestro campo y que hoy en día son una realidad en el manejo de la patología cardiovascular, tan predominante en nuestro medio.

Dr. Jonathan Poveda Fernández.
Cardiólogo Intervencionista
Hospital San Juan de Dios
Hospital Clínica Bíblica
San José, Costa Rica

INTRODUCCIÓN

Las acciones que realizan las moléculas en cualquier tejido del cuerpo humano constituyen un tema complejo, debido a la especificidad de los procesos que estas conllevan sobre los distintos niveles celulares y que incluyen desde su activación y bloqueo, hasta su estimulación e inhibición hacia otras moléculas.

Particularmente, en lo que respecta al tejido cardíaco múltiples de estas sustancias actúan tanto en los procesos patológicos de lesión (desde enfermedades muy conocidas y detalladas en los libros de texto médicos hasta nuevas enfermedades) como en los de protección.

Partiendo de lo anterior, resulta relevante conocer con mayor profundidad el funcionamiento de las distintas moléculas que ejercen una o varias funciones en el cardiomiocito, en específico en las diferentes vías de acción, como son la metabólica, la funcional, la estructural y la mitocondrial.

De tal forma, el objetivo de este libro es dar a conocer algunos procesos moleculares que se llevan a cabo en el cardiomiocito, así como el accionar de ciertas moléculas, como Sirt 3, AMPK, SOD2, RACK 1, Tfam, RhoA/ROCK, SAM β A, Mfn2/OPA-1, entre otras. Esto con el fin último de que la información pueda servir de base para futuros abordajes terapéuticos.

Al respecto, cabe mencionar que la evidencia científica ya ha demostrado que algunos medicamentos, como los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), ejercen un efecto positivo sobre determinadas moléculas en el miocardio, generando un beneficio cardiovascular.

Es importante aclarar que el autor no posee ningún conflicto de interés en el desarrollo de este tema. Además, se hace constar

que la información incluida en el documento, al igual que en el módulo anterior, se fundamenta en una revisión bibliográfica de prestigiosas publicaciones científicas internacionales, que tienen investigaciones en este campo.

CAPÍTULO 1. PROCESOS MOLECULARES EN EL CARDIOMIOCITO

INTRODUCCIÓN

En los procesos fisiológicos del corazón participan diversas moléculas, que actúan específicamente a nivel celular en los distintos estados del cardiomiocito, a saber:

- Metabólico.
- Estructural.
- Funcional.
- Mitocondrial.

El análisis o evaluación de la actividad molecular en cada uno de estos estados permite conocer el efecto que esta tiene sobre las enfermedades cardíacas, lo cual resulta de gran relevancia, entre otras cosas, porque la información generada podría servir de base para el desarrollo de futuras terapias.

Dentro de este contexto, se describe en los siguientes apartados la función que desempeñan algunas moléculas tanto en la modificación postraduccional como en la dinámica mitocondrial; dos procesos fundamentales en la acción molecular y que se llevan a cabo en el estado mitocondrial.

MODIFICACIÓN POSTRADUCCIONAL

La modificación postraduccional regula las proteínas en la mitocondria, por medio de vías específicas, como la sumoilación, la ubiquitinación, la fosforilación y la acetilación (1):

- **La sumoilación:** incluye a la molécula DRP1 para producir la fisión mitocondrial.

- **La ubiquitinación:** degrada las proteínas mitocondriales a través del sistema de ubiquitinación de proteasomas, para mantener la homeostasis celular. Este proceso se lleva a cabo por medio de las moléculas DRP1 y MFN 2, para regular la función mitocondrial.
- **La fosforilación:** produce la fragmentación de mitocondrias por medio de la DRP1, ocasionando el estrés oxidativo y la muerte celular.
- **La acetilación:** regula la homeostasis mitocondrial y la mitofagia, por medio de proteínas de histonas y no histonas en el cardiomiocito. El proceso contrario a este se denomina deacetilación y es producido principalmente por las sirtrinas.

DINÁMICA MITOCONDRIAL

La dinámica mitocondrial incluye la biogénesis, la fusión, la fisión y la mitofagia, las cuales permiten mantener una adecuada respuesta metabólica mitocondrial en condiciones de patología cardíaca (1):

- **La biogénesis mitocondrial:** consiste en sintetizar nuevas mitocondrias, de manera tal que se pueda incrementar la producción de energía (2). La molécula más importante en este proceso es el coactivador PGC-1 alfa, que es activado por la PPAR y regulado por AMPc, AMPK y SIRT1.

Cuando los niveles del PGC-1 alfa se incrementan en el cardiomiocito, se produce una pérdida de la estructura del sarcómero y se favorece la cardiomiopatía dilatada.

Investigaciones recientes han demostrado que la biogénesis mitocondrial se encuentra aumentada durante la hipertrofia cardíaca (3).

- **La fusión mitocondrial:** las moléculas Mfn2 y OPA-1 permiten la fusión mitocondrial, que regula de forma directa el metabolismo mitocondrial (4).

Adicionalmente, la unificación de ambas moléculas estabiliza la vía AMPK-DRP1, permitiendo la atenuación de la fisión mitocondrial.

Además, se tiene conocimiento de que las moléculas de fusión reducen la fibrosis cardíaca e inhiben la respuesta inflamatoria.

La deficiencia de Mfn2 genera hipertrofia miocárdica y está relacionada con un incremento de la muerte celular.

Por su parte, la reducción de los niveles de OPA-1, como ocurre en la insuficiencia cardíaca, produce un aumento de la fragmentación y de la apoptosis mitocondrial.

Por otro lado, la OPA-1 incrementa la tubularidad de la mitocondria y, por ende, eleva la función respiratoria.

- **La fisión mitocondrial:** la DRP1 genera la contracción de la mitocondria y la fragmenta en varios componentes asimétricos que contienen compuestos dañinos para la célula. De tal forma, se ha demostrado que la inhibición de esta molécula genera una mejoría en la función cardíaca.
- **Mitofagia:** es un mecanismo de degradación, que permite eliminar las mitocondrias dañadas. Esta función es promovida y regulada principalmente por las moléculas PINK1 y Parkin.

En un estudio realizado en ratones con delección en el gen PINK1, se demostró un aumento del estrés oxidativo y del daño mitocondrial, que generó el desarrollo de disfunción del ventrículo izquierdo e hipertrofia cardíaca (5).

En ese mismo estudio, los autores reconocieron que los niveles de PINK1 son cada vez menores en mitocondrias de corazón humano con falla cardíaca (6).

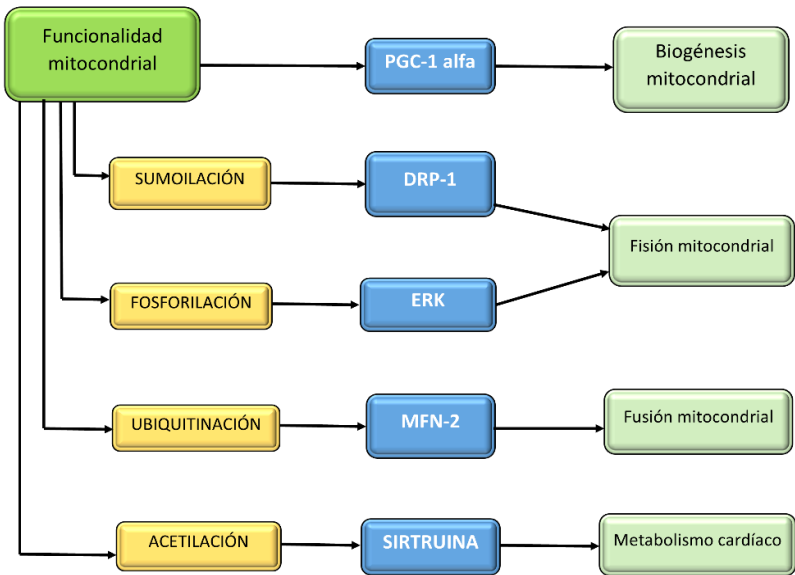


Figura N° 1. Dinámica mitocondrial. La molécula PGC-1 alfa participa en la biogénesis mitocondrial. La sumoilación activa la DRP-1 y la fosforilación con la ERK; ambos procesos participan en la fisión mitocondrial. La ubiquitinación estimula a la MFN-2 que actúa en la fusión mitocondrial, mientras que la acetilación estimula a la sirtruina que actúa en el metabolismo cardíaco.

En general, la modificación postraduccional y la dinámica mitocondrial, en conjunto, permiten reparar o eliminar las mitocondrias disfuncionales y dañadas, para así mantener la morfología y la función mitocondrial, así como para promover la supervivencia celular (7).

Al respecto, se debe tener presente que la dinámica mitocondrial se altera en diversas enfermedades cardíacas, especialmente en la insuficiencia cardíaca (8), situación que podría ser tratada oportuna y adecuadamente si se logra conocer con mayor profundidad el accionar de las moléculas en estos procesos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fan H, He Z, Huang H, Zhuang H, Liu H, Liu X, Yang S, He P, Yang H, Feng D. Mitochondrial quality control in cardiomyocytes: a critical role in the progression of cardiovascular diseases. *Front Physiol.* 2020; 11: 252.
2. Dessì G. Disfunción mitocondrial en la insuficiencia cardíaca. España: Universidad de León; 2020.
3. Marín-García J, Goldenthal M. La mitocondria y el corazón. *Rev Esp Cardiol.* 2002; 55(12): 1293-1310.
4. Chen H, Chomyn A, Chan DC. Disruption of fusion results in mitochondrial heterogeneity and dysfunction. *J Biol Chem.* 2005; 280(28): 26185-26192.
5. Billia F, Haucka L, Konecny F, Road V, Shene J, Maka TW. PTEN-inducible kinase 1 (PINK1)/Park6 is indispensable for normal heart function. *PNAS.* 2011; 108(23): 9572–9577.
6. Cañas M, Franco-Sierra N. Rol de la función mitocondrial en el corazón y sus implicaciones en disfunciones cardíacas. *Ing Cienc.* 2017; 13(26): 233-268.
7. Suliman HB, Piantadosi CA. Mitochondrial quality control as a therapeutic target. *Pharmacol Rev.* 2016; 68(1): 20-48.
8. Kuzmicic J, Del Campo A, López-Crisosto C, Morales P, Pennanen C, Bravo-Sagua R, Hechenleitner J, Zepeda R, Castro P, Verdejo H, Parra V, Chiong M, Lavadero S. Dinámica mitocondrial: un potencial nuevo blanco terapéutico para la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2011; 64(10): 916-923.
9. Sánchez L, Ramón J. Profundizando en la biogénesis mitocondrial: ¿Qué hay de nuevo?. [Internet]. *G-SE*; 2018. Recuperado de: <https://g-se.com/profundizando-en-la-biogenesis-mitocondrial-que-hay-de-nuevo-bp-z5bf51803eb240>

CAPÍTULO 2. MOLÉCULAS ASOCIADAS AL METABOLISMO CARDÍACO

INTRODUCCIÓN

En este capítulo se describen las funciones que realizan a nivel metabólico las moléculas SIRT3, AMPK, SGLT1, SGLT2 y PGC-1 alfa; principalmente en lo que respecta a su efecto en el manejo y producción de energía celular en el corazón.

SIRT 3 (Sirtruin 3)

Fisiología

Las proteínas sirtruininas son deacetilasas dependientes de NAD (nicotinamida adenina dinucleótido) e incluyen siete isoformas (SIRT1 a SIRT7). Estas moléculas detectan el estado metabólico y median las respuestas de adaptación a nivel celular.

Específicamente, la isoforma 3 (SIRT3), que se localiza en las mitocondrias, promueve la función del ciclo del ácido tricarbóxico (para generar adenosín trifosfato) y reduce el estrés oxidativo, produciendo un beneficio en la homeostasis celular.

Además de lo anterior, estudios recientes sugieren que la SIRT3 tiene propiedades antiinflamatorias (1).

La función y el metabolismo mitocondrial realizado por esta sirtruína es regulado por la relación acetilación/deacetilación (2).

Fisiopatología

La acción principal de la molécula SIRT3 es el mantenimiento del metabolismo cardíaco, por medio de la oxidación de la glucosa y de ácidos grasos, en condiciones fisiológicas y patológicas.

A la vez, esta molécula reduce la acción de las vías MAPK/ERK y PI3K/Akt, las cuales producen las especies reactivas de oxígeno, hipertrofia y fibrosis miocárdica (3).

Al respecto, es importante mencionar que la acetilación en las proteínas mitocondriales se asocia con patologías cardíacas, como el infarto al miocardio y la insuficiencia cardíaca.

Efecto terapéutico

Un estudio demostró que la sobreexpresión de SIRT3 reduce la producción de especies reactivas de oxígeno y, por ende, el estrés oxidativo; también evidenció que disminuye la hipertrofia del cardiomiocito. Asimismo, reveló que los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, como la empagliflozina, elevaron los niveles de SIRT3 en los corazones diabéticos, generando un beneficio en la función mitocondrial (4).

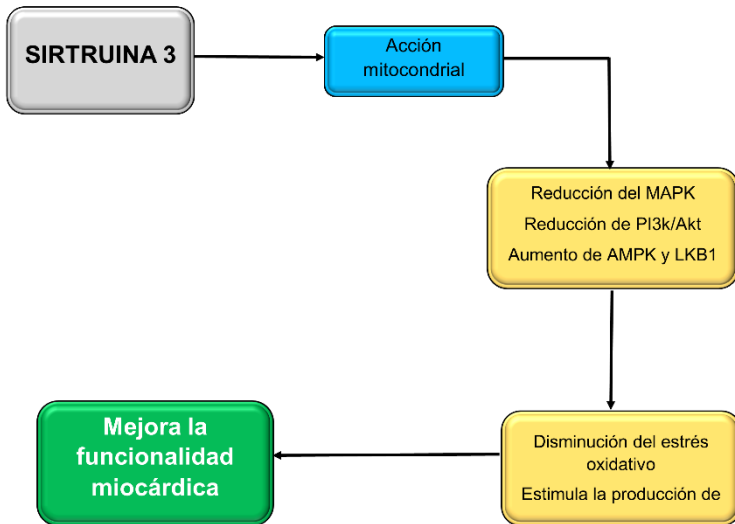


Figura N° 1. Efecto molecular de SIRT3. La SIRT3 ejerce una acción mitocondrial, que lleva a la reducción de las moléculas MAPK y PI3k/Akt, y a un aumento de las moléculas AMPK y LKB1. Estas acciones ayudan a disminuir el estrés oxidativo y estimulan la producción de ATP, con lo cual se mejora la función del miocardio.

AMPK (Protein kinase activated by adenosine monophosphate)

Fisiología

La AMPK es una quinasa de serina y treonina. Cuenta con una estructura de tres subunidades (α , β , γ) y desempeña funciones significativas en el metabolismo celular.

Esta molécula se activa con el incremento en la relación AMP (monofosfato de adenosina) y ATP (trifosfato de adenosina), que se da en ciertas circunstancias, como el ejercicio, la hipoxia celular o la deficiencia nutricional, contribuyendo así a regular el balance energético y la ingesta calórica (5, 6).

Por otra parte, la AMPK podría ser también activada por la quinasa hepática B1 (LKB1), la quinasa AMPK (AMPKK) y la proteína quinasa dependiente de calmodulina β (CaMKK β), para bloquear las vías de consumo de ATP y activar las vías catabólicas de su producción.

Aunado a lo anterior, la AMPK regula el metabolismo de lípidos y proteínas, y estimula la oxidación de ácidos grasos y la absorción de glucosa (5).

Fisiopatología

El corazón isquémico disminuye el metabolismo oxidativo, ante lo cual la AMPK activa el proceso de absorción de glucosa, desencadenando el transporte de vesículas de la membrana que contienen GLUT4 intracelular hacia la membrana de sarcolema, para mejorar la producción de energía del cardiomiocito.

Por otro lado, ante la disminución de la contractilidad miocárdica, que produce una reducción de los requerimientos de ATP, la AMPK permite la generación y conservación de la ATP celular durante la etapa de isquemia-reperfusión coronaria. A lo largo de este proceso, la AMPK también inhibe la apertura del poro

de transición de permeabilidad mitocondrial, que desencadena la muerte celular durante el período de reperfusión temprana.

Adicionalmente, se ha demostrado que la activación de la AMPK disminuye la apoptosis mediada por el estrés en el retículo sarcoplásmico posterior a la isquemia-reperfusión (7).

Por el contrario, la inactivación de la AMPK lleva a un aumento de los marcadores de estrés oxidativo después del proceso isquemia-reperfusión.

Por otra parte, cabe destacar que en la isquemia coronaria esta molécula induce la autofagia en los cardiomiocitos, lo cual promueve la supervivencia celular.

Efecto terapéutico

Determinados antihiperlipemiantes han demostrado los efectos beneficiosos de la AMPK a nivel cardiovascular. La metformina, por ejemplo, produce un aumento de esta molécula por medio de diferentes vías moleculares, generando una reducción del estrés oxidativo, de la apoptosis, de la inflamación y de la aterosclerosis coronaria.

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, por otro lado, reducen las lesiones ateroscleróticas por medio de la activación de la AMPK, atenuando la fosforilación de la p38 y la ERK, e inhiben la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), para así disminuir la inflamación.

Por su parte, los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) han demostrado producir un incremento en los niveles de AMPK (4), con los beneficios que ello conlleva.

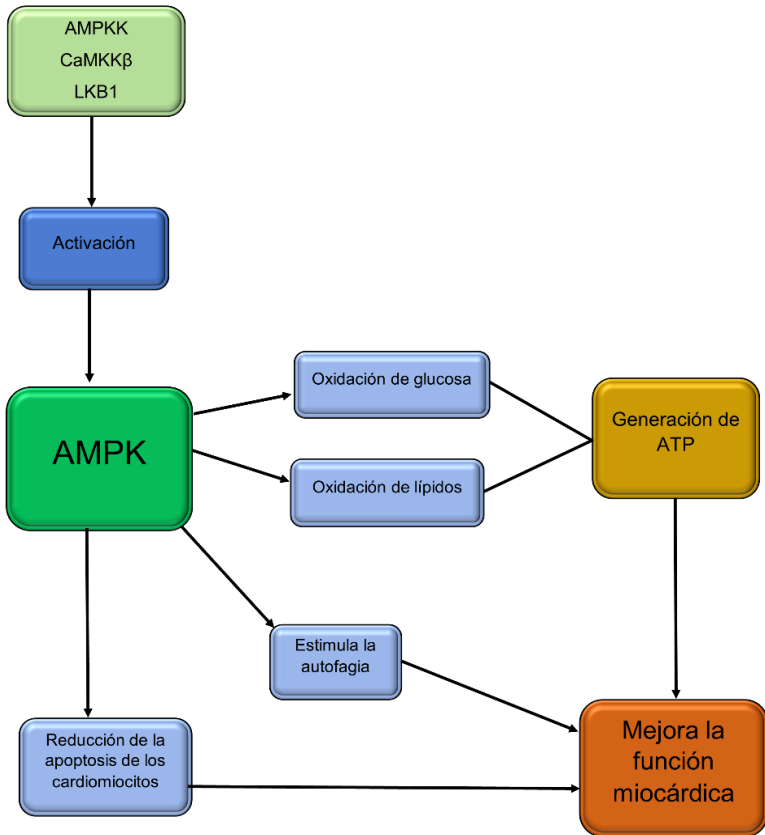


Figura N° 2. Efecto molecular de la AMPK. Las moléculas AMPKK, CaMKKβ y LKB1 activan la AMPK. Esta molécula ejecuta varias acciones para mejorar la función miocárdica, entre ellas producir energía ATP a partir de la oxidación de glucosa y lípidos, estimular la autofagia y reducir la apoptosis de los cardiomiocitos.

SGLT1 (Sodium-glucose cotransporter receptor type 1)

Fisiología

Los receptores del cotransportador sodio-glucosa tipo 1 (SGLT1) tienen alta afinidad y baja capacidad, y transportan dos moléculas de sodio y una molécula de glucosa.

Estos receptores median la captación de glucosa a nivel del intestino delgado y del túbulo proximal en el riñón (segmento S3) (8).

Fisiopatología

Los receptores SGLT1 normalmente se localizan en el miocardio sano, aunque en niveles bajos; sin embargo, en condiciones patológicas, como la isquemia arterial coronaria, la insuficiencia cardíaca y la hipertrofia de los cardiomiocitos, su expresión aumenta (9, 10).

De acuerdo con estudios realizados, en dichas condiciones, las moléculas AMPK y ERK son las encargadas de activar y regular, respectivamente, a los SGLT1 (9, 10).

En el caso de la isquemia cardíaca, se tiene conocimiento de que los SGLT1 interactúan con el factor de crecimiento epidérmico, lo cual incrementa la actividad de la PKC (proteína C quinasa) y la NoX2 (NADPH oxidasa 2), ocasionando estrés oxidativo y mayor disfunción mitocondrial del cardiomiocito (9).

También se sabe que el SGLT1 produce hipertrofia miocárdica y afecta la función ventricular. Esto podría deberse a que el receptor aumenta el transporte de sodio y, por ende, eleva los niveles de calcio a nivel intracelular, afectando la contractilidad miocárdica.

Por otro lado, esta molécula se ha asociado con la producción de colágeno tipo 1, produciendo fibrosis intersticial, y podría estar involucrada en la génesis de arritmias, en particular de la fibrilación auricular (11).

Efecto terapéutico

Considerando lo expuesto anteriormente, la inhibición de este receptor en condiciones patológicas podría reducir la hipertrofia miocárdica y disminuir todos los cambios perjudiciales que esto puede producir.

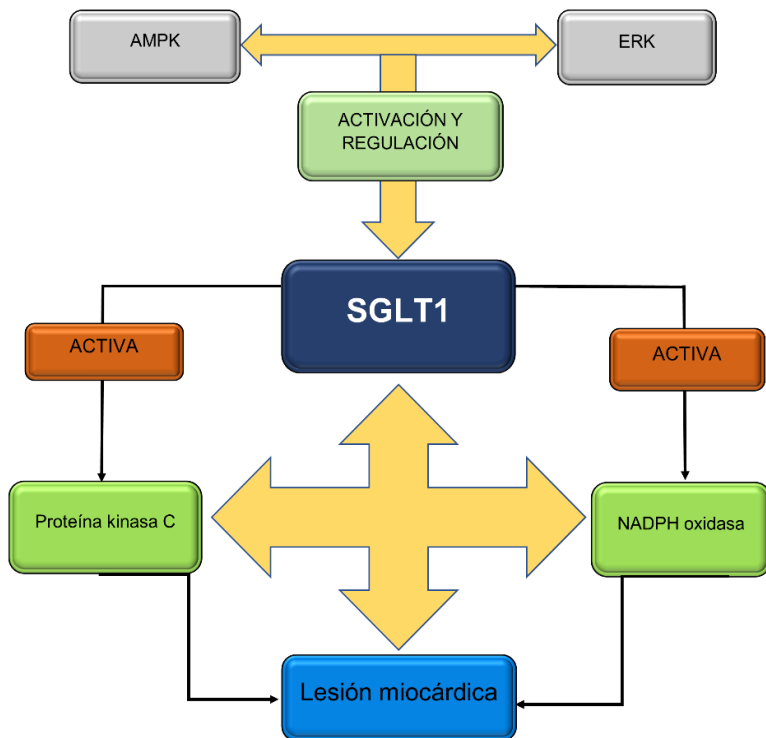


Figura N° 3. Efecto molecular del receptor SGLT1. La AMPK y la ERK activan y regulan al receptor SGLT1; este, a su vez, activa a la PKC y a la NADPH oxidasa, y en conjunto producen una lesión miocárdica.

SGLT2 (Sodium-glucose cotransporter receptor type 2)

Fisiología

El receptor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) se encuentra principalmente en el riñón. Este se caracteriza por tener una gran capacidad y una baja afinidad.

Su función principal consiste en reabsorber la glucosa filtrada por el riñón, específicamente en el túbulo contorneado proximal (segmentos S1 y S2) (12).

Fisiopatología

La expresión y la actividad del SGLT2 se incrementa en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, lo cual conlleva a “una mayor reabsorción renal de glucosa, con efectos adversos, dado que contribuye a mantener la hiperglucemia” (13).

Efecto terapéutico

La inhibición del SGLT2 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 reduce la hiperglucemia, al disminuir la reabsorción renal de glucosa y aumentar la excreción de glucosa (glucosuria) y de sodio urinario (natriuresis osmótica).

Asimismo, la inhibición de este receptor ha demostrado tener beneficios cardiovasculares, principalmente en la insuficiencia cardíaca y en la diabetes mellitus tipo 2, generando una reducción en la mortalidad por causas cardiovasculares y en las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca; esto a pesar de su ausencia en el miocardio.

Aunque el efecto antihiperlicemiante en el corazón está fundamentado en dos vías principales (la hemodinámica -con aumento de la natriuresis- y la metabólica -glucosuria-), se han encontrado efectos moleculares más específicos sobre la función y la estructura del tejido cardíaco, producidos por los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (iSGLT2). Por ejemplo, en el caso de la canagliflozina, se ha determinado que esta estimula la vía Bax/Bcl2, disminuyendo la apoptosis; también, inhibe la vía TFG-Beta/Smad y estimula determinadas moléculas como el p47 fosforilado, la SOD2 (dismutasa) y la catalasa, que reducen el estrés oxidativo (14). La empagliflozina, por otro lado, disminuye la NOX4, que reduce el estrés oxidativo; además, eleva los niveles de la vía Nrf2/ARE y de la sirtrina 3 (14).

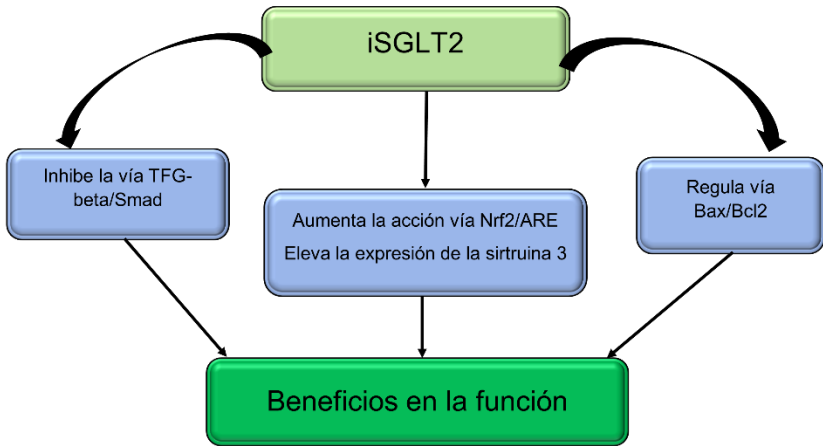


Figura N° 4. Efecto de la inhibición del cotransportador sodio-glucosa tipo 2. El bloqueo de este receptor produce un beneficio en la función miocárdica a partir de la inhibición de la vía TFG-beta/Smad, el aumento de la acción de la vía Nrf2/ARE, la elevación de la expresión de la sirtruína 3 y la regulación de la vía Bax/Bcl2.

PGC-1 alfa (Peroxisome proliferator activated receptor c coactivator 1 alfa)

Fisiología

El PGC-1 alfa es un coactivador transcripcional, que se expresa en diversos tejidos que cuentan con un metabolismo oxidativo elevado, como el cerebro, los músculos y el corazón.

Ante situaciones en las que se presenta una disminución en la energía metabólica, la molécula NADPH produce la deacetilación y estimula a la sirtruína tipo 1 y al PGC-1 alfa, para aumentar los requerimientos metabólicos.

En el tejido cardíaco la actividad de PGC-1 alfa es regulada por la acetilación, mediante un mecanismo para mejorar la actividad metabólica. También es regulada por la AMPK, por medio de la fosforilación.

A nivel mitocondrial, el PGC-1 alfa destaca por ser el principal regulador de la biogénesis y por tener un efecto antioxidante, que permite la regulación positiva de la peroxiredoxina, la SOD2 (superóxido dismutasa), la catalasa y la tioredoxina reductasa, las cuales generan una protección celular ante la presencia de estrés oxidativo.

En relación con lo anterior, cabe señalar que la PGC-1 alfa tiene la capacidad para lograr un adecuado equilibrio entre los requerimientos de energía y la protección de los efectos de las especies reactivas de oxígeno; esto gracias a que activa al factor de transcripción Nrf2, mediante la inhibición de la GSK3-beta (15).

Fisiopatología

Las distintas patologías cardiovasculares producen alteraciones metabólicas que incluyen disminución de la oxidación de ácidos grasos, reducción de la producción de ATP y mayor dependencia de la glucosa. Esto genera una deficiencia de PGC-1 alfa, lo que conlleva a la reducción de su respuesta ante la estimulación química o eléctrica cardíaca y a la disminución de su función en respuesta a mayores demandas de energía.

Específicamente, cuando se reduce la acción del PGC-1 alfa en el corazón y hay falta de energía en el miocardio lesionado, se disminuye la función contráctil y se aumenta la producción de las especies reactivas de oxígeno (16).

Efecto terapéutico

En un estudio experimental realizado en ratones con diabetes mellitus, se determinó que estos tenían los niveles de PGC-1 alfa disminuidos (17). A la vez, se demostró que con el uso de la empagliflozina (durante un periodo de ocho semanas), los niveles de la molécula se elevaron, generando un incremento en la función mitocondrial y miocárdica.

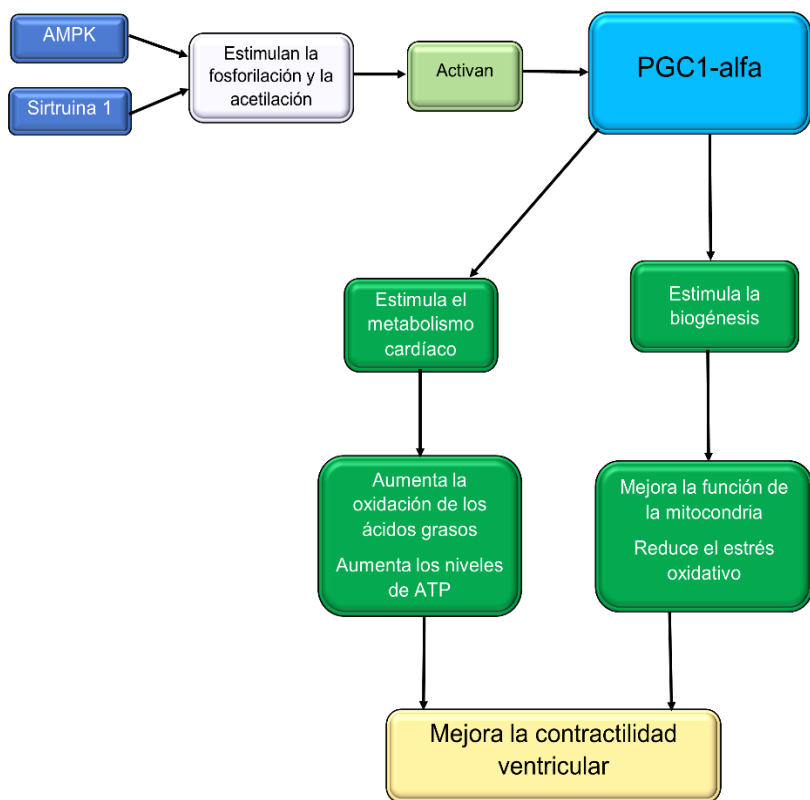


Figura N° 5. Efecto de PGC1-alfa. Las moléculas AMPK y Sirtruina 1 estimulan la fosforilación y la acetilación y activan a la PGC-1 alfa; esta, a su vez, estimula el metabolismo cardíaco y la biogénesis mitocondrial, aumentando los niveles de energía celular y mejorando la función de la mitocondria, lo cual conlleva a una mejora de la contractilidad ventricular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Liu P, Huang G, Wei T, Gao J, Huang C, Sun M, Zhu L, Shen W. Sirtuin 3-induced macrophage autophagy in regulating NLRP3 inflammasome activation. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018; 1864(3): 764-777.
2. Parodi-Rullán RM, Chapa-Dubocq XR, Javadov S. Acetylation of mitochondrial proteins in the heart: the role of SIRT3. *Front Physiol.* 2018; 9: 1094.
3. Bugger H, Witt CN, Bode C. Mitochondrial sirtuins in the heart. *Heart Fail Rev.* 21(5): 519-528.

4. Oshima H, Miki T, Kuno A, Mizuno M, Sato T, Tanno M, Yano T, Nakata K, Kimura Y, Abe K, Ohwada W, Miura T. Empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, reduced the mortality rate after acute myocardial infarction with modification of cardiac metabolomes and antioxidants in diabetic rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2019; 368(3): 524-534.
5. Lu Q, Li X, Liu J, Sun X, Rousselle T, Ren D, Tong N, Li J. AMPK is associated with the beneficial effects of antidiabetic agents on cardiovascular diseases. *Biosci Rep.* 2019; 39(2): BSR20181995.
6. Miranda N, Tovar A, Palacios B, Torres N. La AMPK como un sensor de energía celular y su función en el organismo. *Rev Invest Clin.* 2007; 59(6): 458-469
7. Qi D, Young LH. AMPK: energy sensor and survival mechanism in the ischemic heart. *Trends Endocrinol Metab.* 2015; 26(8): 422-429.
8. Garcia-Ropero A, Santos-Gallego CG, Badimon JJ. SGLT receptors and myocardial ischaemia-reperfusion injury: inhibition of SGLT-1, SGLT-2, or both?. *Cardiovasc Res.* 2019; 115(11): 1572-1573.
9. Li Z, Agrawal V, Ramratnam M, Sharma RK, D'Auria S, Sincoular A, Jakubiak M, Music ML, Kutschke WJ, Huang XN, Gifford L, Ahmad F. Cardiac sodium-dependent glucose cotransporter 1 is a novel mediator of ischaemia/reperfusion injury. *Cardiovasc Res.* 2019; 115(11): 1646-1658.
10. Solano J, Villegas D. Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2: Efecto de los mecanismos moleculares en el miocardio. *Rev Costarric Cardiol.* 2021; 23(1): 28-35.
11. Matsushita N, Ishida N, Ibi M, Saito M, Sanbe A, Shimojo H, Suzuki S, Koepsell H, Takeishi Y, Morino Y, Taira E, Sawa Y, Hirose M. Chronic pressure overload induces cardiac hypertrophy and fibrosis via increases in SGLT1 and IL-18 gene expression in mice. *Int Heart J.* 2018; 59(5): 1123-1133.
12. García-Arias M, Gonzaga-López T, González-Fernández N, Guzmán-Ramírez P, Ángeles-Acuña A, Enríquez-Peregrino K, Hintze-de León JC, Marín-Reyes A, Cedillo-Rivera E. Efecto cardiometabólico de los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (SGLT2). *Med Int Méx.* 2018; 34(6): 924-932.
13. San Martín E, Rodríguez S. Inhibidores de la reabsorción renal de glucosa: una nueva opción terapéutica para el tratamiento de la diabetes mellitus. *Av en Diabetol.* 2010 ;26(5): 370-372.
14. Li C, Zhang J, Xue M, Li X, Han F, Liu X, Xu L, Lu Y, Cheng Y, Li T, Yu X, Sun B, Chen L. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart. *Cardiovasc Diabetol.* 2019; 18(1): 15.
15. Rius S, Torres I, Millán I, Ortega A, Pérez S. PGC-1 α , inflammation, and oxidative stress: an integrative view in metabolism. *Oxid Med Cell Longev.* 2020; 2020: 1452696.
16. Oka S, Sabry A, Cawley K, Warren J. Multiple levels of PGC-1 α dysregulation in heart failure. *Front Cardiovasc Med.* 2020; 7: 2

17. Shao Q, Meng L, Lee S, Tse G, Gong M, Zhang Z, Zhao J, Zhao Y, Li G, Liu T. Empagliflozin, a sodium glucose co-transporter-2 inhibitor, alleviates atrial remodeling and improves mitochondrial function in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiovasc Diabetol.* 2019; 18: 165.
18. Pérez G, González O, Cano M. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2): de la glucosuria renal familiar al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Nefrología (Madr.).* 2010; 30(6): 618-625.

CAPÍTULO 3. MOLÉCULAS FUNCIONALES EN EL CARDIOMIOCITO

INTRODUCCIÓN

En este capítulo se describen las moléculas SOD2, Nrf2, RACK 1 y CAMK II, las cuales realizan diferentes acciones para el adecuado funcionamiento del cardiomiocito.

SOD2 (Superoxide dismutase 2)

Fisiología

El SOD2 se encuentra dentro de la matriz mitocondrial, donde se lleva a cabo la producción de radicales libres de la cadena de transporte de electrones.

Esta molécula constituye uno de los principales antioxidantes mitocondriales, que neutraliza el radical libre altamente reactivo, como es el superóxido de hidrógeno (HO_2), a uno menos reactivo, el peróxido de hidrógeno (H_2O_2).

Según investigaciones realizadas, el H_2O_2 mitocondrial tiene propiedades vasoactivas, ya que funciona como un dilatador coronario, acoplado al consumo de oxígeno en el miocardio al flujo sanguíneo coronario de manera dependiente del proceso reducción-oxidación (1).

Fisiopatología

De acuerdo con la literatura, “existen numerosos polimorfismos identificados como factores de riesgo de miocardiopatía, que están asociados a reducciones de la actividad de la SOD2” (2).

Por otro lado, se ha determinado que la deficiencia de SOD2 en el cardiomiocito provoca una miocardiopatía dilatada y la muerte posterior por insuficiencia cardíaca. Además, se ha demostrado que dicha deficiencia altera la arquitectura mitocondrial en el corazón (3).

Aunado a lo anterior, la inhibición en el transporte y la reducción en la salida de electrones conllevan a un incremento de los radicales HO_2 y H_2O_2 , lo cual afecta la funcionalidad mitocondrial, al producirse un estrés oxidativo mitocondrial. Esto, a su vez, conlleva a una disfunción del miocardio.

Efecto terapéutico

En un estudio efectuado en ratones diabéticos tipo 2 y con antecedente de infarto al miocardio, a los que se les administró empagliflozina (un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa 2), se observó un incremento en los niveles de SOD2 (4).

Dicho aumento representa un beneficio, ya que está demostrado que la sobreexpresión de la molécula SOD2 en el cardiomiocito previene el estrés oxidativo mitocondrial e incrementa la función cardíaca. Además, mejora la función mitocondrial, debido al incremento en el consumo de oxígeno y a la mayor producción de ATP (5).

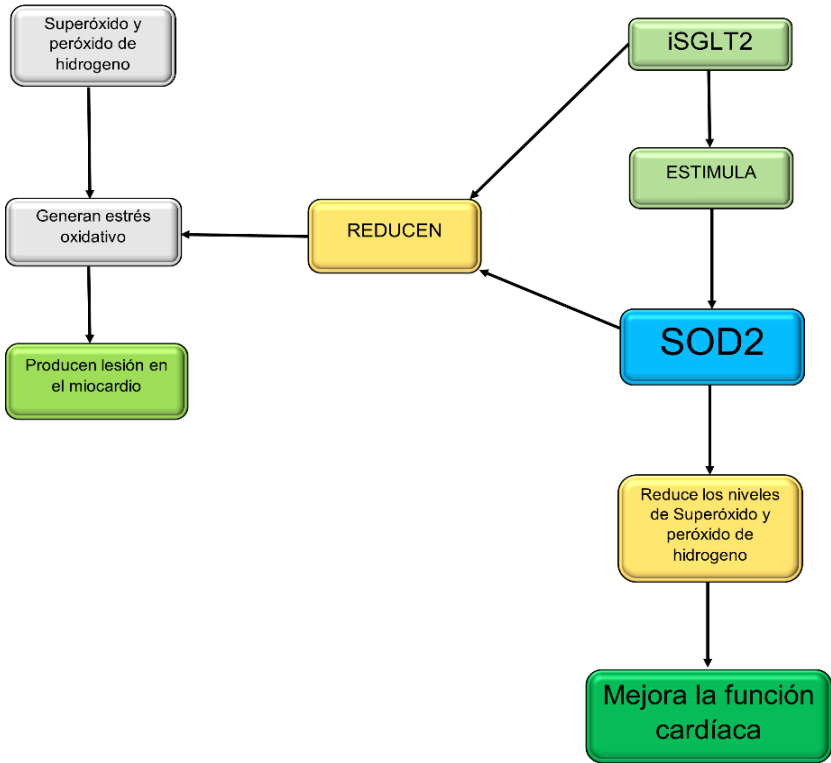


Figura N° 1. Efecto molecular del SOD2. El superóxido y el peróxido de hidrógeno producen estrés oxidativo, que genera una lesión en el miocardio. Ante esto, los iSGLT2 estimulan el SOD2, que reduce la acción de dichos radicales libres, mejorando la función cardíaca.

Nrf2 (erythroid-related nuclear factor 2) /ARE (antioxidant response element)

Fisiología

La Nrf2, mediante su unión a una secuencia del ADN conocida como ARE (*antioxidant response element*), regula la expresión de enzimas y agentes antioxidantes, para proteger a las células cardíacas de lesiones directas.

La regulación de esta molécula se da por distintos mecanismos; uno de ellos es por medio de la Keap1 (un adaptador de sustrato para la ubiquitina ligasa E3 basada en cullina), que se une a la Nrf2 para inhibir su actividad transcripcional, a través de la ubiquitinación en condiciones normales. Sin embargo, el Nrf2 se disocia de Keap1, debido a la modificación tiol de los residuos de cisteína, evitando la ubiquitinación y la degradación proteasómica (6).

El otro mecanismo de regulación es por medio del dominio Neh6, compuesto por serina, que se une a la β -transducina (β -TrCP), un receptor de sustrato para el complejo de ubiquitina ligasa Skp1-Cul1-Rbx1/Roc1, que se dirige a Nrf2 para su posterior ubiquitinación y degradación proteasómica.

Un tercer mecanismo de regulación es mediante la glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3), una proteína que está implicada en la estabilización de Nrf2; esto se logra por medio de la fosforilación de Nrf2 en el dominio Neh6, para facilitar el reconocimiento de Nrf2 por β -TrCP y la posterior degradación de proteínas (6).

Fisiopatología

La hipertrofia del cardiomiocito, el aumento en el consumo de calcio intracelular y el estrés oxidativo producen necrosis y muerte celular por apoptosis; lo cual conlleva a un remodelado miocárdico. Ante estas situaciones, se activa a nivel mitocondrial la vía Nrf2/ARE (7), para ayudar a bajar el estrés oxidativo y activar a ciertos antioxidantes, como el glutatión, la tioredoxina y el NADPH.

Efecto terapéutico

Un estudio experimental realizado en ratones con diabetes mellitus tipo 2, demostró que el uso durante ocho semanas de la empagliflozina (un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2), aumentó el efecto de la vía Nrf2/ARE, lo cual redujo el estrés oxidativo en los corazones diabéticos (7).

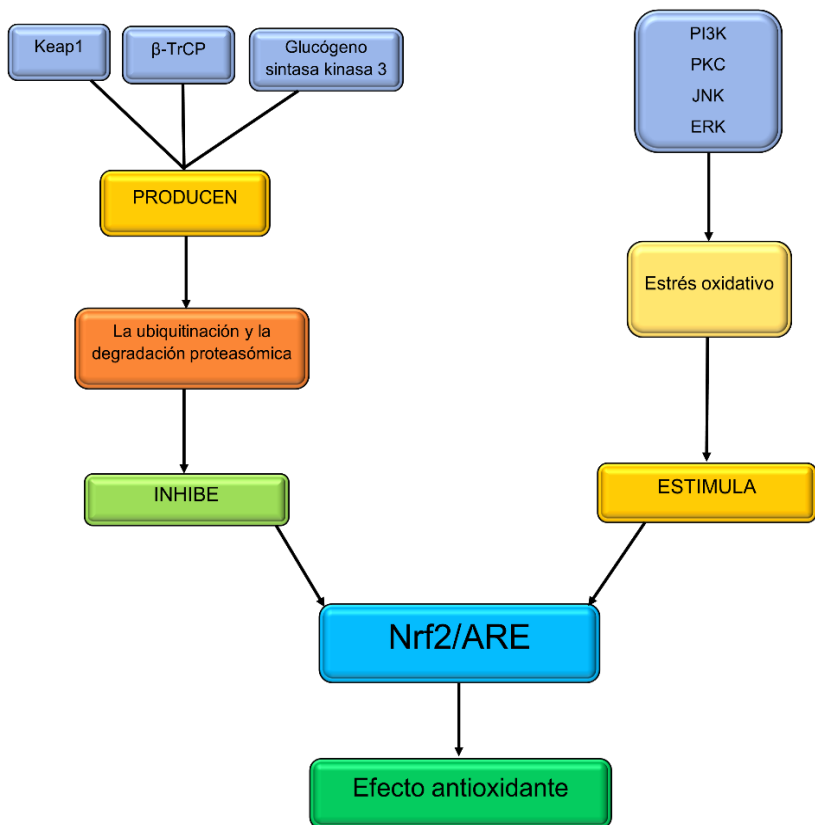


Figura N° 2. Efecto molecular de la vía Nrf2/ARE. La vía Nrf2/ARE tiene un efecto antioxidante. Esta es inhibida por la ubiquitinación y la degradación proteasómica; y es estimulada en procesos de estrés oxidativo.

RACK1 (Receptor for activated C kinase 1)

Fisiología

El RACK1 es un receptor intracelular que activa a la proteína quinasa C (PKC), la cual realiza diferentes funciones celulares, tales como división celular, transcripción génica, señalización transmembrana y ARN mensajero (ARNm).

Además de la interacción con la PKC, esta molécula interactúa con otras proteínas en diferentes compartimentos celulares y participa en varios procesos fisiológicos importantes.

Entre sus funciones se encuentra el transportar proteínas a sus sitios de acción (PKC), facilitar la comunicación cruzada entre distintas vías de señalización (PKC-MAPK) o reclutar otras proteínas de señalización en los complejos celulares (8).

Por otra parte, el receptor RACK1 se relaciona con el proceso de apoptosis celular, debido a su asociación con las moléculas proapoptóticas JNK y Scr/Akt. Sin embargo, también puede generar un efecto de antiapoptosis (9).

Fisiopatología

En el infarto al miocardio los niveles de RACK1 se encuentran disminuidos; esta situación se asocia con la apoptosis de los cardiomiocitos.

Efecto terapéutico

El uso de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) ayuda a incrementar la expresión del RACK1, logrando así disminuir la apoptosis en los cardiomiocitos, en conjunto con la molécula Bcl-2.

Adicionalmente, la sobreexpresión del RACK1 ayuda a mejorar la función de la mitocondria, con lo cual se produce una mayor supervivencia celular.

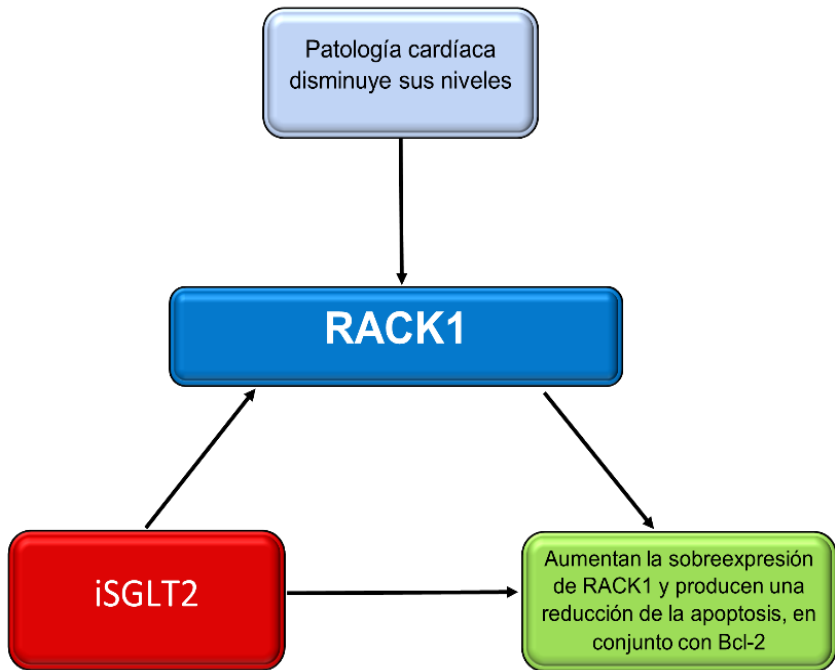


Figura N° 3. Efecto molecular del RACK1. La enfermedad cardíaca genera una disminución en la acción del RACK1. Sin embargo, los iSGLT2 logran una sobreexpresión de esta molécula y en conjunto con Bcl-2 producen una reducción de la apoptosis.

CaMKII (Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II)

Fisiología

La CaMKII regula las proteínas responsables del manejo del calcio en el cardiomiocito auricular.

A la vez, la señalización de CaMKII en el corazón regula diversos procesos celulares, incluido el acoplamiento de excitación-contracción, el acoplamiento de excitación-transcripción, así como la mecánica y la energía (10).

En general, la acción de la CaMKII es regulada por el complejo calcio-calmodulina.

Fisiopatología

Durante la activación crónica patológica de la CaMKII en un estado de enfermedad (como diabetes, hipertrofia e insuficiencia cardíaca), se produce una utilización de sustrato ineficiente, disfunción mitocondrial, inflamación, fibrosis, remodelación de los canales iónicos, alteración del manejo del Ca²⁺ intracelular y disfunción contráctil, lo que conduce a un mayor riesgo de arritmias (10).

En el caso específico de la diabetes mellitus, la CaMKII se encuentra sobrerregulada, lo cual contribuye significativamente a la remodelación cardíaca, con un mayor riesgo de arritmias cardíacas (10, 11).

En la insuficiencia cardíaca, por su parte, la CaMKII se encuentra sobreexpresada y más activa.

Por otro lado, es importante mencionar que cuando los niveles de calcio intracelular están elevados, la calmodulina se une a la quinasa II e interrumpe la asociación entre el dominio regulatorio y el catalítico. Al respecto, se debe tener presente que una característica distintiva del estrés cardíaco es la elevación prolongada del complejo calcio/calmodulina (12).

Adicionalmente, se debe considerar que la alteración de las proteínas que manejan el calcio durante la regulación positiva de la actividad de CaMKII conduce a la remodelación eléctrica proarrítmica (12).

Por otra parte, cabe destacar que la calmodulina se asocia a despolarizaciones tempranas y tardías en la aurícula, y se relaciona con la ausencia de calcio en el retículo sarcoplásmico dependiente de CaMKII, generando una disfunción diastólica y sistólica (10).

Además de lo anterior, la fosforilación en los receptores de rianodina tipo 2 (RyR2) dependiente de CaMKII aumenta la apertura de los canales de calcio y permite la liberación de este durante la fase diastólica; esto activa al intercambiador sodio-calcio (NCX), desencadenando despolarizaciones tardías en el miocardio. A su vez, esto produce una disminución en la disponibilidad de los niveles de calcio durante la sístole, lo que resulta en una disfunción contráctil. Tanto el aumento de sodio como la disminución de potasio prolongan la duración del potencial de acción, dando lugar a despolarizaciones tempranas (13).

Por último, se debe mencionar que el estrés oxidativo y la producción del óxido nítrico también activan a esta molécula, generando un remodelado patológico, así como la producción de arritmias.

Efecto terapéutico

La inhibición de CaMKII pareciera ser una estrategia terapéutica efectiva para tratar la remodelación cardíaca y las arritmias relacionadas. Esto podría lograrse con el uso de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 -iSGLT2-, como es la empagliflozina, que ha demostrado reducir la actividad de la CaMKII, tras disminuir el sodio celular y el calcio citosólico (13, 14).

Además, los iSGLT2, en general, reducen el estrés oxidativo por medio de la vía Nrf2/ARE y la desregulación de la NADPH oxidasa, lo que disminuye la acción de la calmodulina (13).

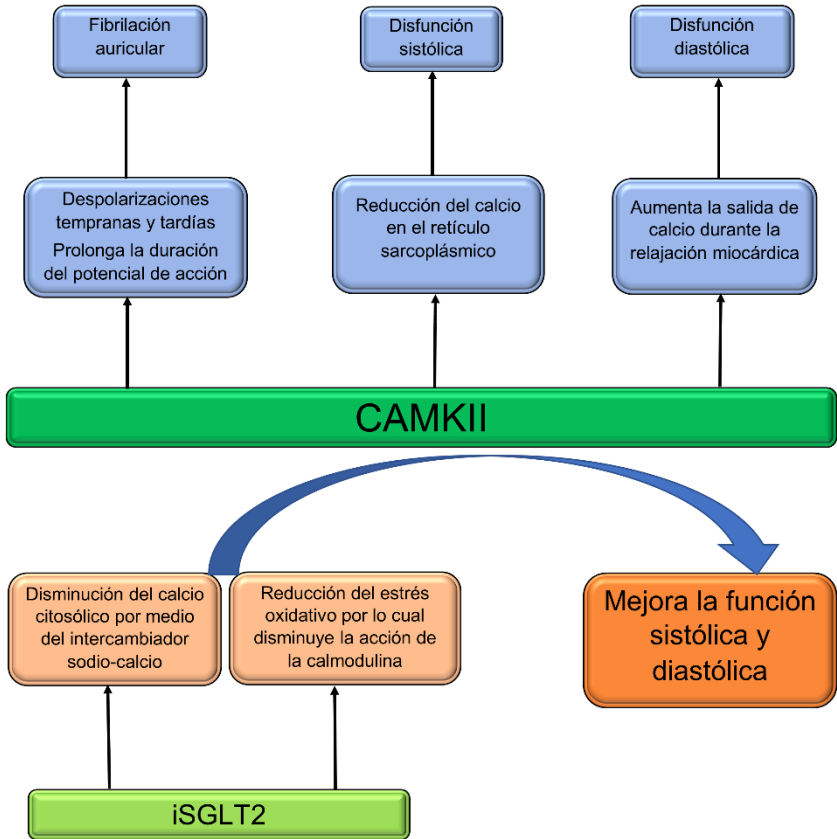


Figura N° 4. Efecto de la calmodulina. La CAMKII genera despolarizaciones tempranas y tardías relacionadas con la fibrilación auricular; también reduce el calcio del retículo sarcoplásmico, ocasionando una disfunción sistólica, y aumenta la salida del calcio durante la relajación miocárdica, alterando la función diastólica. La acción de los iSGLT2 disminuye la calmodulina, generando una disminución del calcio, y reduce el estrés oxidativo, lo cual mejora la función cardíaca.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhang L, Chen CL, Kang P, Jin Z, Chen Y. Differential protein acetylation assists import of excess SOD2 into mitochondria and mediates SOD2 aggregation associated with cardiac hypertrophy in the murine SOD2-tg heart. *Free Radic Biol Med.* 2017; 108: 595–609.

2. Quintero M, Monfort J, Mitrovic D. *Osteoartritis: biología, fisiopatología clínica y tratamiento*. Madrid. Editorial Médica Panamericana; 2010.
3. Oshima H, Miki T, Kuno A, Mizuno M, Sato T, Tanno M, Yano T, Nakata K, Kimura Y, Abe K, Ohwada W, Miura T. Empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, reduced the mortality rate after acute myocardial infarction with modification of cardiac metabolomes and antioxidants in diabetic rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2019; 368(3): 524-534.
4. Kang PT, Chen CL, Ohanyan V, Luther DJ, Meszaros JG, Chilian WM, Chen YR. Overexpressing superoxide dismutase 2 induces a supernormal cardiac function by enhancing redox-dependent mitochondrial function and metabolic dilation. *J Moll Cell Cardiol*. 2015; 88:14-28.
5. Smith RE, Tran K, Smith CC, McDonald M, Shejwalkar P, Hara K. The role of the Nrf2/ARE antioxidant system in preventing cardiovascular diseases. *Diseases*. 2016; 4(4): 34.
6. Ahmed SM, Luo L, Namani A, Wang XJ, Tang X. Nrf2 signaling pathway: pivotal roles in inflammation. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017; 1863(2): 585-597.
7. Li C, Zhang J, Xue M, Li X, Han F, Liu X, Xu L, Lu Y, Cheng Y, Li T, Yu X, Sun B, Chen L. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart. *Cardiovasc Diabetol*. 2019; 18(1): 15.
8. Gandin V, Senft D, Topisirovic I, Ronai Z. RACK1 function in cell motility and protein synthesis. *Genes Cancer*. 2013; 4(9-10): 369-377.
9. Qian L, Shi J, Zhang C, Lu J, Lu X, Wu K, Yang C, Yan D, Zhang C, You Q, Liu X. Downregulation of RACK1 is associated with cardiomyocyte apoptosis after myocardial ischemia/reperfusion injury in adult rats. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2016; 52(3): 305-313.
10. Hegyi B, Bers D, Bossuyt J. CaMKII signaling in heart diseases: emerging role in diabetic cardiomyopathy. *J Moll Cell Cardiol*. 2019; 127: 246-259.
11. Erickson JR, Pereira L, Wang L, Han G, Ferguson A, Dao K, Copeland RJ, Despa F, Hart GW, Ripplinger CM, Bers DM. Diabetic hyperglycaemia activates CaMKII and arrhythmias by O-linked glycosylation. *Nature*. 2013; 502(7471): 372-376.
12. Daniels L, Bell J, Delbridge L, McDonald F, Lamberts R, Erickson J. The role of CaMKII in diabetic heart dysfunction. *Heart Fail Rev*. 2015; 20(5): 589-600.
13. Trum M, Wagner S, Maier L, Mustroph J. CaMKII and GLUT1 in heart failure and the role of gliflozins. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020; 1866(6): 165729.
14. Mustroph J, Wagemann O, Lucht Ch, Trum M, Hammer K, Sag CM, Lebek S, Tarnowski D, Reinders J, Perbellini F, Terracciano C, Schmid C, Schopka S, Hilker M, Zausig Y, Pabel S, Sossalla S, Schweda F, Maier L, Wagner S. Empagliflozin reduces Ca/calmodulin-dependent kinase II activity in isolated ventricular cardiomyocytes. *ESC Heart Fail*. 2018; 5(4): 642-648.

CAPÍTULO 4. MOLÉCULAS EN LA ESTRUCTURA MIOCÁRDICA

INTRODUCCIÓN

En este capítulo se describe el efecto que tienen las moléculas RhoA/ROCK, ERK y Tfam en la estructura miocárdica.

RhoA (member A of the Ras homologous gene family)/ ROCK (Rho-associated Protein Kinase)

Fisiología

Las moléculas Rho, ROCK1 y ROCK2 son serina/treonina quinazas, y están asociadas a las GTPasas RhoA, RhoB y RhoC, para desarrollar uniones o vías que permiten sus acciones.

Las moléculas ROCK, específicamente, participan en diversas actividades celulares, como la organización del citoesqueleto de actina, la adhesión y la motilidad celular, la apoptosis, la remodelación de la matriz extracelular y la contracción de las células del músculo liso (1).

Fisiopatología

A nivel cardíaco, la unión de RhoA/ROCK genera hipertrofia miocárdica y apoptosis del cardiomiocito, así como un aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno y fibrosis por la activación de la TGF-beta 1.

Por otro lado, un estudio experimental que incluía modelos de roedores con diabetes mellitus tipo 2, con el objetivo de analizar el efecto de la vía RhoA/ROCK en las aurículas, demostró una elevación de los niveles de ambas moléculas y mayores depósitos de colágeno en las aurículas, aumentando la fibrosis intersticial del miocardio e incrementando, a la vez, el riesgo de

arritmogénesis (2). Por lo que se considera que esta vía puede estar relacionada con el desarrollo de fibrilación auricular, debido a la alteración estructural.

Efecto terapéutico

Los iSGLT2 reducen la producción de colágeno y la fibrosis en el miocardio, debido a la disminución en la molécula TGF beta 1. Además, este grupo farmacológico reduce las acciones de las vías ROCK/RHOA y TGF- β 1/Smad2/3, para así mejorar el remodelado estructural ocasionado por la fibrilación auricular (3).

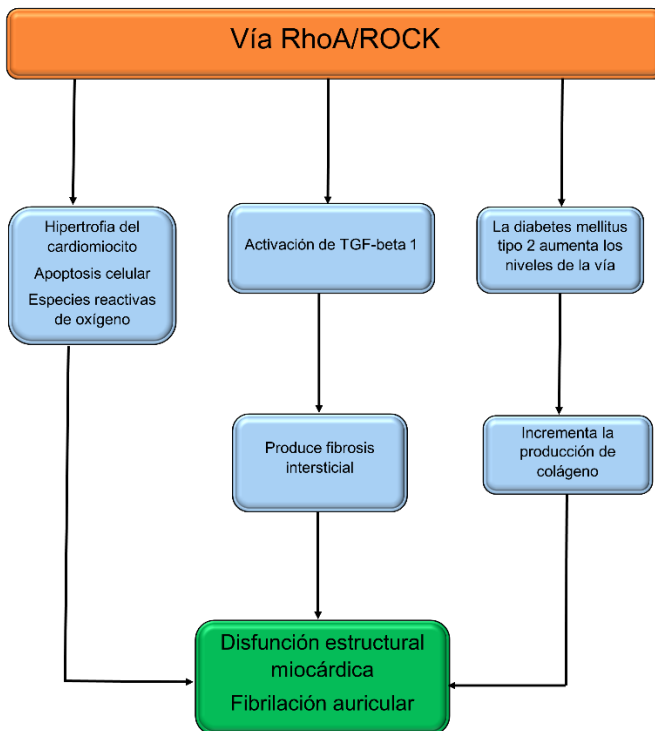


Figura N° 1. Efecto de la vía RhoA/ROCK. La acción de la vía RhoA/ROCK en el corazón produce efectos negativos, como el desarrollo de hipertrofia y apoptosis del cardiomiocito y producción de especies reactivas de oxígeno. Además, activa la molécula TGF-beta 1, que produce fibrosis intersticial. Por otra parte, en la hiperglicemia se incrementan los niveles de esta vía y la producción del colágeno, conllevando a disfunción miocárdica y fibrilación auricular.

ERK (Extracellular signal-regulated kinase)

Fisiología

La ERK (quinasa regulada por señal extracelular) es activada por la MAPK (proteína quinasa activada por mitógeno) y la quinasa MEK (MAPKK), a través de la fosforilación. Las isoformas de la molécula ERK tipo 1 y 2, por su parte, responden al estímulo de los factores de crecimiento (4).

Según investigaciones realizadas, esta es la molécula clave que regula las respuestas celulares mediadas a través de receptores de tirosina quinasas (5)

Fisiopatología

La molécula ERK está implicada en la hipertrofia cardíaca y en la progresión a la insuficiencia cardíaca. También se encuentra involucrada en la inducción de la hipertrofia adaptativa, debido a la acción de la molécula MEK1 (6).

Por otro lado, en ciertas condiciones patológicas, como en la isquemia cardíaca, la ERK junto con el AMPK eleva los niveles del receptor cotransportador sodio-glucosa tipo 1 (SGLT1), estimulando, de esta forma, la actividad de diversas moléculas que afectan la funcionalidad del miocardio (7).

Efecto terapéutico

La meta terapéutica a futuro es la inhibición de ERK, para así reducir la hipertrofia miocárdica.

Adicionalmente, el bloqueo del SGLT1 podría reducir la lesión miocárdica ocasionada por enfermedades como la diabetes mellitus tipo 2, con un efecto directo en la acción de la ERK a nivel metabólico.

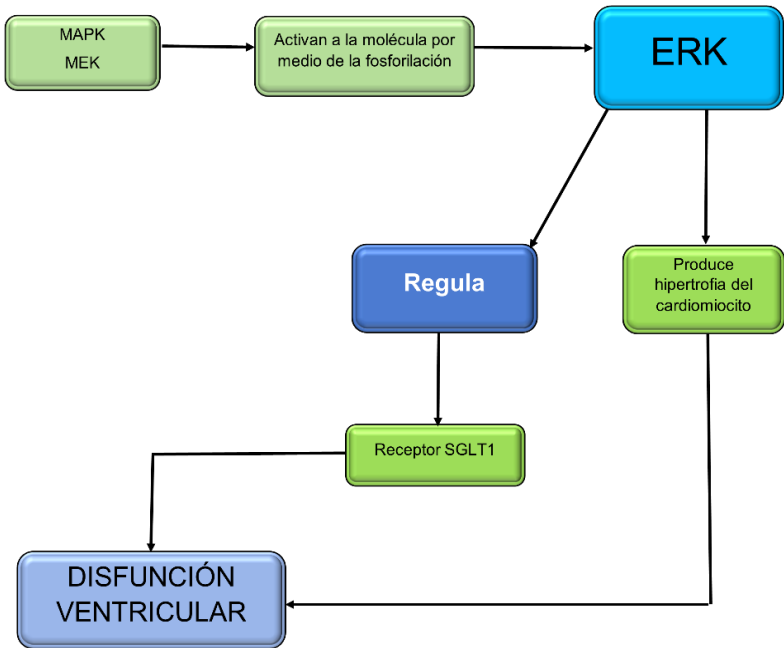


Figura N° 2. Efecto molecular de la ERK. Las moléculas MAPK y MEK, por medio de la fosforilación, activan a la ERK, la cual produce hipertrofia en el cardiomiocito; además, regula al receptor SGLT1 en la alteración metabólica cardíaca. Ambas acciones conllevan a una disfunción ventricular.

Tfam (Mitochondrial transcription factor A)

Fisiología

El transcriptor Tfam reduce el manejo inadecuado del calcio y la producción de especies reactivas de oxígeno en el cardiomiocito. Además, regula las funciones de SERCA2A, NFAT y las proteasas (calpaínas y metaloproteinasas) que son dependientes de calcio.

Asimismo, esta molécula permite el mantenimiento del ADN mitocondrial y estimula otras vías moleculares como la Nrf2, la SOD2 y la GPx1 (glutatión peroxidasa).

Por otra parte, el Tfam activa a la vía PGC-1 alfa/EER alfa, para estimular a la MFN2 y a la sirtruina 3.

Adicionalmente, el Tfam inhibe los efectos de la NAFT y reduce estrés oxidativo por medio de las NADPH oxidasas 4 y 5 (8).

Fisiopatología

La insuficiencia cardíaca disminuye progresivamente los niveles de Tfam a medida que aumenta el mal manejo del calcio y la producción de especies reactivas de oxígeno. En este caso, así como en otras patologías cardiovasculares, las moléculas Nrf y PGC-1 alfa controlan indirectamente la acción del Tfam, para contribuir en la biogénesis mitocondrial y los mecanismos de reparación.

Efecto terapéutico

Un estudio experimental realizado en ratones con insuficiencia cardíaca e hipertensión arterial, con el objetivo de analizar el efecto de Tfam a nivel cardíaco, demostró que la sobreexpresión de esta molécula se asocia a una reducción de la hipertrofia miocárdica, a una disminución de los niveles de las moléculas NFAT4 y MMP9 y una posible inhibición de la serca2a (8); lo cual genera un beneficio en la funcionalidad del cardiomiocito.

Otros estudios efectuados *in vivo* también demostraron que la sobreexpresión de Tfam reduce la hipertrofia de los miocitos, así como el estrés oxidativo, la expresión de proteasa, la apoptosis y la fibrosis intersticial (9-13), favoreciendo la estabilidad cardíaca.

Aunado a lo anterior, en un estudio realizado en ratones con cardiomiopatía diabética, se demostró que con el uso del resveratrol se obtuvo una mayor expresión de la sirtruina 3, la cual reduce la acetilación de Tfam, permitiendo así aumentar su función a nivel mitocondrial (14).

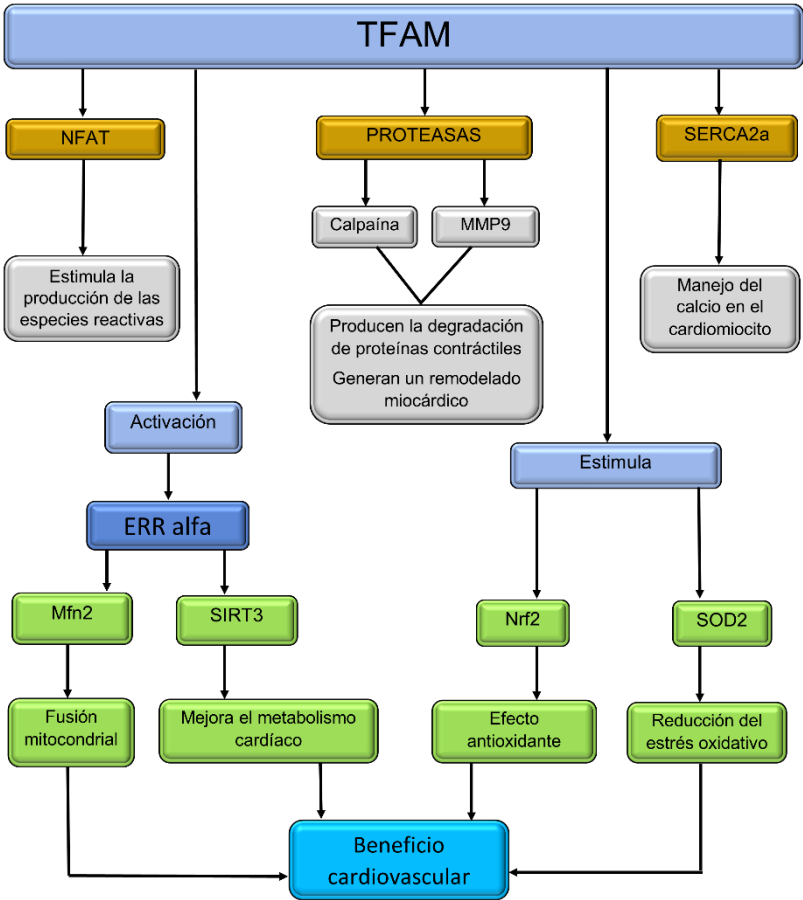


Figura N° 3. Efecto molecular de Tfam. Tfam estimula a la NFAT, las proteasas y la SERCA2a, que producen especies reactivas de oxígeno, degradan las proteínas y regulan el manejo del calcio, respectivamente. También activa la ERR alfa, que estimula a Mfn2 y a SIRT3, generando la fusión mitocondrial y mejorando el metabolismo cardíaco. Por otro lado, el Tfam activa a Nrf2, que ejerce una función antioxidante, y a la SOD2, que contribuye a reducir el estrés oxidativo. Todas estas acciones traen consigo un beneficio cardiovascular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shimokawa H, Sunamura S, Satoh K. RhoA/Rho-Kinase in the cardiovascular system. *Circ Res.* 2016; 118(2): 352-366.

2. Hartmann S, Ridley A, Lutz S. The function of Rho-Associated Kinases ROCK1 and ROCK2 in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Front Pharmacol.* 2015; 6: 276.
3. Liu LJ, Yao FJ, Lu GH, Xu CG, Xu Z, Tang K, Cheng YJ, Gao XR, Wu SH. The role of the Rho/ROCK Pathway in Ang II and TGF- β 1-Induced Atrial Remodeling. *PLoS One.* 2016; 11(9): e0161625.
4. Mutlak M, Schlesinger-Laufer M, Haas T, Shofti R, Ballan N, Lewis YE, Zuler M, Zohar Y, Caspi LH, Kehat I. Extracellular signal-regulated kinase (ERK) activation preserves cardiac function in pressure overload induced hypertrophy. *Int J Cardiol.* 2018; 270: 204-213.
5. Watson U, Jain R, Asthana S, Saini D. Spatiotemporal modulation of ERK activation by GPCRs. En: Shukla A. *International review of Cell and Molecular Biology.* Cambridge. Elsevier; 2018.
6. Gallo S, Vitacolonna A, Bonzano A, Comoglio P, Crepaldi T. ERK: a key player in the pathophysiology of cardiac hypertrophy. *Int J Moll Sci.* 2019; 20(9): 2164.
7. Solano J, Villegas D. Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2: Efecto de los mecanismos moleculares en el miocardio. *Rev Costarric Cardiol.* 2021; 23(1): 28-35.
8. Kunkel G, Kunkel C, Ozuna H, Miralda I, Tyagi S. TFAM Overexpression reduces pathological cardiac remodeling. *Mol Cell Biochem.* 2019; 454(1-2): 139-152.
9. Hayashi Y, Yoshida M, Yamato M, Ide T, Wu Z, Ochi-Shindou M, Kanki T, Kang D, Sunagawa K, Tsutsui H, Nakanishi H. Reverse of age-dependent memory impairment and mitochondrial DNA damage in microglia by an overexpression of human mitochondrial transcription factor a in mice. *J Neurosci.* 2008; 28(34): 8624-8634.
10. Ikeda M, Ide T, Fujino T, Arai S, Saku K, Kakino T, Tyynismaa H, Yamasaki T, Yamada K, Kang D, Soumalainen A, Sunagawa K. Overexpression of TFAM or twinkle increases mtDNA copy number and facilitates cardioprotection associated with limited mitochondrial oxidative stress. *PLoS One.* 2015; 10(3): e0119687.
11. Ikeuchi M, Matsusaka H, Kang D, Matsushima S, Ide T, Kubota T, Fujiwara T, Hamasaki N, Takeshita A, Sunagawa K, Tsutsui H. Overexpression of mitochondrial transcription factor a ameliorates mitochondrial deficiencies and cardiac failure after myocardial infarction. *Circulation.* 2005;112(5): 683-690.
12. Kang D, Kim SH, Hamasaki N. Mitochondrial transcription factor A (TFAM): roles in maintenance of mtDNA and cellular functions. *Mitochondrion.* 2007; 7(1-2): 39-44.
13. Kunkel G, Chaturvedi P, Thelian N, Nair R, Tyagi SC. Mechanisms of TFAM mediated cardiomyocyte protection. *Can J Physiol Pharmacol.* 2018; 96(2): 173-181.
14. Bagul P, Katare P, Bugga P, Dinda A, Banerjee S. SIRT-3 modulation by resveratrol improves mitochondrial oxidative phosphorylation in diabetic heart through deacetylation of TFAM. *Cells.* 2018; 7(12): 235.

CAPÍTULO 5. MOLÉCULAS MITOCONDRIALES DEL CARDIOMIOCITO

INTRODUCCIÓN

En este capítulo se describen las moléculas SAM β A, DRP-1, Mfn2 y OPA1, las cuales ejercen un efecto sobre la mitocondria, ya sea por un aumento o una disminución de sus funciones, ante determinadas circunstancias.

SAM β A (Selectively antagonizes Mfn1- β IIPKC association)

Fisiología

La mitofusina tipo 1 (Mfn1) es una GTPasa, responsable de regular la dinámica y la bioenergética mitocondrial. La β IIPKC, por su parte, es una serina-treonina proteína quinasa C, que depende de la acción del calcio y se activa por medio de la unión del diacilglicerol con la fosfatidilserina, las cuales se encuentran abundantemente en el tejido miocárdico (1).

Fisiopatología

Cuando estas dos moléculas interactúan, la β 2PKC desconecta a la Mfn1, impidiendo que las mitocondrias produzcan energía; esta situación reduce la capacidad de las células del músculo cardíaco de bombear sangre (2).

Lo mencionado anteriormente cobra relevancia si se considera que en la insuficiencia cardíaca se presenta una sobreexpresión de la β 2PKC, la cual es activada por medio del mTOR, el SGK1 y el MAPK, alterando el consumo de calcio y llevando a una disfunción contráctil y al desarrollo de hipertrofia miocárdica (1).

Efecto terapéutico

La molécula SAM β A efectúa una inhibición de manera selectiva en la interacción de la β 2PKC con la Mfn1 presente en las mitocondrias (2). Eso quedó demostrado en un estudio realizado en modelos animales con insuficiencia cardíaca, donde se determinó que el uso de esta molécula trajo consigo grandes beneficios en la funcionalidad miocárdica, tras reducir el estrés oxidativo y la apoptosis celular, así como mejorar la fragmentación mitocondrial y la estimulación de la fusión mitocondrial (3), además de detener el avance de la enfermedad (2).

De tal forma, el tratamiento con esta molécula, recientemente creada, ayuda a reestablecer tanto la morfología como la función mitocondrial y mejora la contractilidad miocárdica (4).

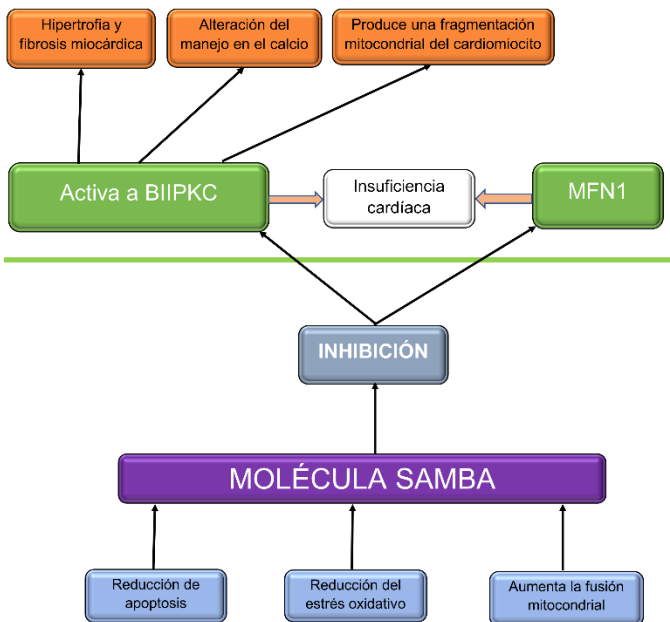


Figura N° 1. Efecto de la molécula SAM β A. La asociación de β IIPKC con MFN1 genera hipertrofia y fibrosis miocárdica; a la vez, altera el manejo del calcio y la fragmentación mitocondrial, lo cual está relacionado con la insuficiencia cardíaca. La molécula SAM β A antagoniza esta asociación, produciendo una reducción de la apoptosis y del estrés oxidativo y un aumento de la fusión mitocondrial, entre otros.

DRP-1 (Dynamin-related protein 1)

Fisiología

La proteína relacionada con la dinamina 1 (DRP-1) pertenece a la familia de las dinaminas. Esta es una proteína GTPasa, principalmente citosólica soluble, que forma dímeros y tetrámeros en el citosol y estructuras al interactuar con las membranas (5).

La fragmentación de las mitocondrias (fisión mitocondrial) se produce sobre todo por la acción de dicha proteína, que tras su activación, se transloca a la membrana mitocondrial externa, se oligomeriza y rodea la mitocondria, induciendo a la fragmentación (6).

La Drp-1 carece de una secuencia de destino mitocondrial, por lo que se recluta a la membrana a través de la proteína de fisión 1 (Fis1) (7)

Fisiopatología

A pesar de que la fisión mitocondrial ocurre de manera habitual en todas las células en condiciones normales, esta también se ha asociado a situaciones de estrés metabólico, así como a la autofagia y a la apoptosis (7).

A nivel cardíaco, las alteraciones que se presentan en el proceso de fisión mitocondrial se encuentran relacionadas con apoptosis de los cardiomiocitos y con cardiomiopatías, como la insuficiencia cardíaca.

En general, el aumento del calcio citosólico en los cardiomiocitos ventriculares promueve la fragmentación mitocondrial por medio de la DRP-1, lo cual conlleva a una mayor producción de especies reactivas de oxígeno.

Por otra parte, en un estudio experimental efectuado en ratones con obesidad y con diabetes mellitus tipo 2, se demostró que la sobrecarga de lípidos redujo la acción de NAD y aumentó el acetil CoA, estimulando la fisión mitocondrial, tras la activación de la DRP-1 (8).

De acuerdo con los investigadores, esta DRP-1 activada durante la sobrecarga de lípidos, exacerba con el tiempo la apoptosis celular y la disfunción cardíaca (8).

Otro estudio realizado en ratones con diabetes mellitus demostró, por su parte, que esta enfermedad reduce los niveles de DRP-1 (9).

Efecto terapéutico

El uso de la empagliflozina (un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2) en ratones diabéticos logró un aumento de los niveles de DRP-1, mejorando así la función mitocondrial (9); por lo podría evaluarse su uso ante esta condición.

Por otro lado, un grupo de investigadores propuso la regulación de DRP-1 por medio de la activación de RhoA, como un mecanismo para brindar protección en respuesta a la lesión aguda de los cardiomiocitos. Esto tras demostrar que en los cardiomiocitos la acción de RhoA estimula la fosforilación de DRP-1 e induce la fisión mitocondrial, permitiendo la protección celular del estrés oxidativo derivado de la isquemia cardíaca (10).

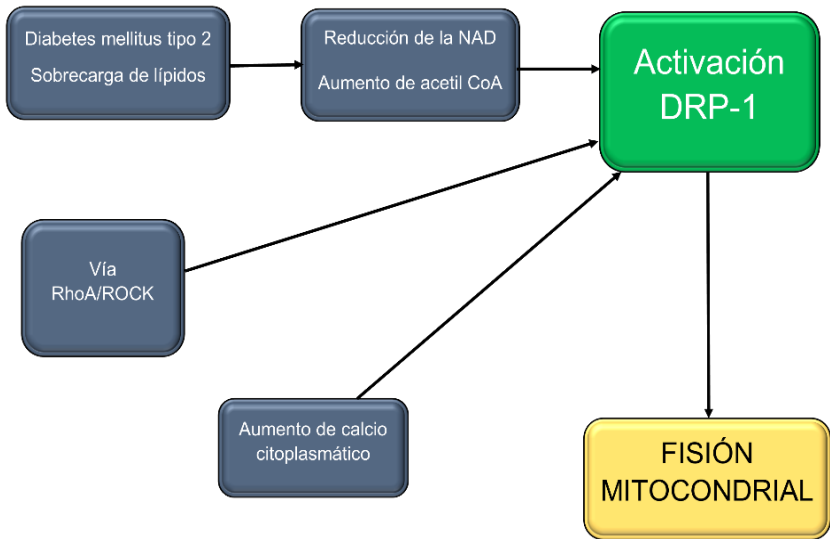


Figura N° 2. El efecto molecular de DRP-1. La fisión mitocondrial es mediada por la DRP-1; a su vez, esta es estimulada por la diabetes mellitus tipo 2, la sobrecarga de lípidos, la vía RhoA/ROCK y el aumento de calcio citoplasmático.

Mfn2 (Mitofusin 2) y OPA1 (Optic atrophy 1)

Fisiología

Las moléculas Mfn2 y OPA1 participan en el proceso de fusión mitocondrial.

La Mfn2 se localiza en el retículo endoplásmico, donde regula la estructura, la función y la absorción de calcio (9). Adicionalmente, la Mfn2 desempeña un papel importante en la respuesta celular ante el estrés (11). A la vez, se encuentra relacionada con la regulación del metabolismo y la bioenergética mitocondrial (12).

Ante una mayor demanda metabólica, la expresión de Mfn2 es regulada por el coactivador PGC-1 alfa (5).

La molécula OPA1, por su parte, se localiza en la membrana mitocondrial interna y se encuentra relacionada con la dinamina

compuesta por una secuencia de direccionamiento mitocondrial N-terminal (13). Esta molécula participa en el remodelado y mantenimiento de las crestas mitocondriales, con el fin de preservar la estructura de la membrana interna y proteger las células de la apoptosis (14, 15).

Fisiopatología

En la insuficiencia cardíaca se produce una disminución de la Mfn2, lo que sugiere un aumento de la mitofagia (9), así como la presencia de defectos bioenergéticos y alteraciones en los niveles de calcio (16).

En la miocardiopatía isquémica, por otra parte, se presenta una disminución de la OPA1, lo que podría conllevar a fragmentación de la mitocondria y aumento de la apoptosis (15).

En el caso de la diabetes, se demostró en un estudio que con el desarrollo de esta se reduce la expresión de Mfn2 a nivel cardíaco, situación que podría generar una disminución de la capacidad antioxidante y la progresión de la apoptosis (17). Adicionalmente, se reporta que en la diabetes se presentan niveles deficientes de OPA1 en el corazón, lo que conduce a una mayor fragmentación mitocondrial y a una morfología alterada de las crestas (18).

Efecto terapéutico

Diversas investigaciones han demostrado que los niveles de Mfn2 y de OPA1 se elevan con el uso de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, regulando y mejorando la función mitocondrial en la enfermedad metabólica (19, 20).

Por otro lado, en un estudio experimental realizado en ratones diabéticos, se comprobó que con la administración de un promotor de la función mitocondrial (M1) fue posible promover de manera significativa la fusión mitocondrial y atenuar la reducción de la expresión de OPA1 en el corazón (21).

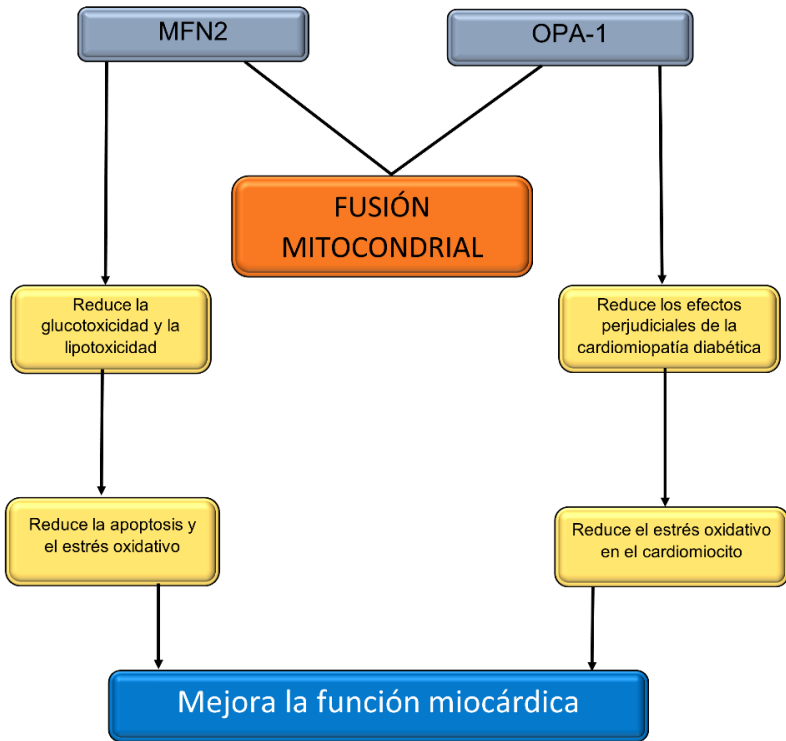


Figura N° 3. Efecto molecular de Mfn2 y OPA-1. Estas moléculas producen la fusión mitocondrial. La Mfn2 reduce la glucotoxicidad, la lipotoxicidad, la apoptosis y el estrés oxidativo. La OPA-1, por su parte, reduce los efectos perjudiciales de la cardiomiopatía diabética y del estrés oxidativo, mejorando la función miocárdica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Batista J, Chakur P, Mochly-Rosen D. β IIPKC and ϵ PKC isozymes as potential pharmacological targets in cardiac hypertrophy and heart failure. *J Mol Cell Cardiol.* 2011; 51(4): 479-484.
2. Julião A. *Científicos crean una nueva molécula para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.* (Internet). Sao Paulo: Agencia FAPESP; 2019. Consultado en: <https://agencia.fapesp.br/cientificos-crean-una-nueva-molecula-para-el-tratamiento-de-la-insuficiencia-cardiaca/29855/>
3. Ferreira JIB, Campos JC, Qvit N, Qi X, Bozi LHM, Bechara LRG, Lima VM, Queliconi BB, Disatnik MH, Dourado PMM, Kowaltowski AJ, Mochly-Rosen D. A selective inhibitor of mitofusin 1- β IIPKC association improves heart failure outcome in rats. *Nat Commun.* 2019; 10(1): 329.

4. Chopra HK, Nanda N, Narula J. *Advances & innovations in heart Failure (AIHF): a textbook of Cardiology*. London: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd; 2020.
5. Marín-García J, Akhmedov A. Mitochondrial dynamics and cell death in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2016; 21(2): 123-136.
6. Wolf C, López Del Amo V, Arndt S, Bueno D, Tenzer S, Hanschmann EM, Berndt C, Methner A. Redox modifications of proteins of the mitochondrial fusion and fission machinery. *Cells*. 2020; 9(4): 815.
7. Kuzmíć J, del Campo A, López-Crisosto C, Morales P, Pennanen C, Bravo-Sagua R, Hechenleitner J, Zepeda R, Castro P, Verdejo H, Parra V, Chiong M, Lavandero S. Dinámica mitocondrial. Un nuevo blanco terapéutico para la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64(10): 916-923.
8. Hu Q, Zhang H, Gutiérrez Cortés N, Wu D, Wang P, Zhang J, Mattison JA, Smith E, Bettcher LF, Wang M, Lakatta EG, Sheu SS, Wang W. Increased Drp1 acetylation by lipid overload induces cardiomyocyte death and heart dysfunction. *Circ Res*. 2020; 126(4): 456-470.
9. Givvimani S, Pushpakumar S, Veeranki S, Tyagi S. Dysregulation of Mfn2 and Drp-1 proteins in heart failure. *Can J Physiol Pharmacol*. 2014; 92(7): 583-591.
10. Brand C, Tan V, Brown JH, Miyamoto S. RhoA regulates Drp1 mediated mitochondrial fission through ROCK to protect cardiomyocytes. *Cell Signal*. 2018; 50: 48-57.
11. Muñoz JP, Ivanova S, Sánchez-Wandelmer J, Martínez-Cristóbal P, Noguera E, Sancho A, Díaz-Ramos A, Hernández-Alvarez MI, Sebastián D, Mauvezin C, Palacín M, Zorzano A. Mfn2 modulates the UPR and mitochondrial function via repression of PERK. *EMBO J*. 2013; 32(17): 2348-2361.
12. Casellas S. *Regulación de la bioenergética mitocondrial por Mfn2 mediante los contactos RE-mitocondria y su implicación en la fisiología neuronal*. Barcelona: Universitat de Barcelona; 2021.
13. Hu L, Ding M, Tang D, Gao E, Li C, Wang K, Qi B, Qiu J, Zhao H, Chang P, Fu F, Li Y. Targeting mitochondrial dynamics by regulating Mfn2 for therapeutic intervention in diabetic cardiomyopathy. *Theranostics*. 2019; 9(13): 3687-3706.
14. Kuzmíć J, Del Campo A, López-Crisosto C, Morales P, Pennanen C, Bravo-Sagua R, Hechenleitner J, Zepeda R, Castro P, Verdejo H, Parra V, Chiong M, Lavandero S. Dinámica mitocondrial: un potencial nuevo blanco terapéutico para la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64(10): 916-923.
15. Chen L, Gong Q, Stice JP, Knowlton AA. Mitochondrial OPA1, apoptosis, and heart failure. *Cardiovasc Res*. 2009; 84(1): 91-99.
16. Soriano F. Estudio y manipulación de la expresión genética de Mfn2 en la excitotoxicidad. Barcelona: Universidad de Barcelona, Facultad de Biología; 2016.

17. Qin G, Xiao-Mei W, Hong-Wei Y, Ying Y, Pin-Fang K, Hong-Ju W, Su-Dong G, Zheng-Hong L. Changes in the expression of cardiac mitofusin-2 in different stages of diabetes in rats. *Mol Med Rep.* 2012; 6(4): 811-814.
18. Patten D, Harper ME, Boardman N. Harnessing the protective role of OPA1 in diabetic cardiomyopathy. *Acta Physiol (Oxf).* 2020; 229(1): e13466.
19. Li N, Zhou H. SGLT2 inhibitors: a novel player in the treatment and prevention of diabetic cardiomyopathy. *Drug Des Devel Ther.* 2020; 14: 4775-4788.
20. Takagi S, Li J, Takagaki Y, Kitada M, Nitta K, Takasu T, Kanasaki K, Koya D. Ipragliflozin improves mitochondrial abnormalities in renal tubules induced by a high-fat diet. *J Diabetes Invest.* 2018; 9:1025–1032.
21. Ding M, Liu C, Shi R, Yu M, Zeng K, Kang J, Fu F, Mi M. Mitochondrial fusion promoter restores mitochondrial dynamics balance and ameliorates diabetic cardiomyopathy in an optic atrophy 1-dependent way. *Acta Physiol.* 2020; 229(1): e13428.
22. Shao Q, Meng L, Lee S, Tse G, Gong M, Zhang Z, Zhao J, Zhao Y, Li G, Liu T. Empagliflozin, a sodium glucose co-transporter-2 inhibitor, alleviates atrial remodeling and improves mitochondrial function in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiovasc Diabetol.* 2019; 18: 165.

CAPÍTULO 6. ABORDAJES TERAPÉUTICOS BASADOS EN LAS FUNCIONES DE LAS MOLÉCULAS CARDÍACAS

INTRODUCCIÓN

La participación e interacción de distintas moléculas permiten una adecuada funcionalidad cardíaca; de ahí la importancia de conocer la acción de estas sustancias desde el punto de vista fisiológico y fisiopatológico.

Para empezar y con el fin de tener un mejor entendimiento, se debe tener presente que las moléculas actúan a nivel celular en cuatro estados distintos, a saber: metabólico, funcional, estructural y mitocondrial.

ESTADO METABÓLICO

En el estado metabólico las moléculas involucradas estimulan el desarrollo de energía celular a partir del ATP (trifosfato de adenosina), por medio de distintos mecanismos. Sin embargo, en enfermedades metabólicas, como la diabetes mellitus tipo 2, y en enfermedades cardiovasculares, como la insuficiencia cardíaca, las moléculas producen toxicidad, por el acumulo de glucosa y lípidos en la célula cardíaca, lo que conlleva a una disfunción miocárdica.

ESTADO FUNCIONAL

El estado funcional puede verse afectado por distintos procesos nocivos, como el estrés oxidativo, la apoptosis y alteraciones en el manejo del calcio citoplasmático.

En el caso de la lesión cardíaca, se afectan los cardiomiocitos y se genera una patología cardiovascular.

ESTADO ESTRUCTURAL

El estado estructural cardíaco y su relación con la patología se refleja en el desarrollo de la hipertrofia miocárdica y la fibrosis intersticial.

ESTADO MITOCONDRIAL

En el estado mitocondrial las moléculas llevan a cabo diversas funciones, relacionadas tanto con el proceso de fisión como de fusión mitocondrial. Al verse afectadas se propicia la muerte celular.

ABORDAJES TERAPÉUTICOS CENTRADOS EN LA ACCIÓN MOLECULAR

En los últimos años se han realizado distintas investigaciones farmacológicas centradas en la acción molecular. Por ejemplo, destacan los múltiples estudios efectuados entorno a los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (1-7), que han logrado determinar que estos tienen la capacidad de actuar en los diferentes estados de la célula cardíaca, generando beneficios cardiovasculares en el paciente, los cuales, a su vez permiten una reducción de las hospitalizaciones, en particular en insuficiencia cardíaca, y una disminución de la mortalidad.

Adicionalmente, se han comenzado a efectuar otros estudios utilizando diferentes mecanismos que incrementan o disminuyen los niveles de determinadas moléculas, con el fin de lograr un mejoramiento de la función celular. Un ejemplo de ello es la investigación en la que se utilizó un promotor de la función mitocondrial (M1), para promover la fusión mitocondrial en el corazón, con lo cual se obtuvieron muy buenos resultados, tras la elevación del nivel de OPA1 en personas con cardiomiopatía diabética (8).

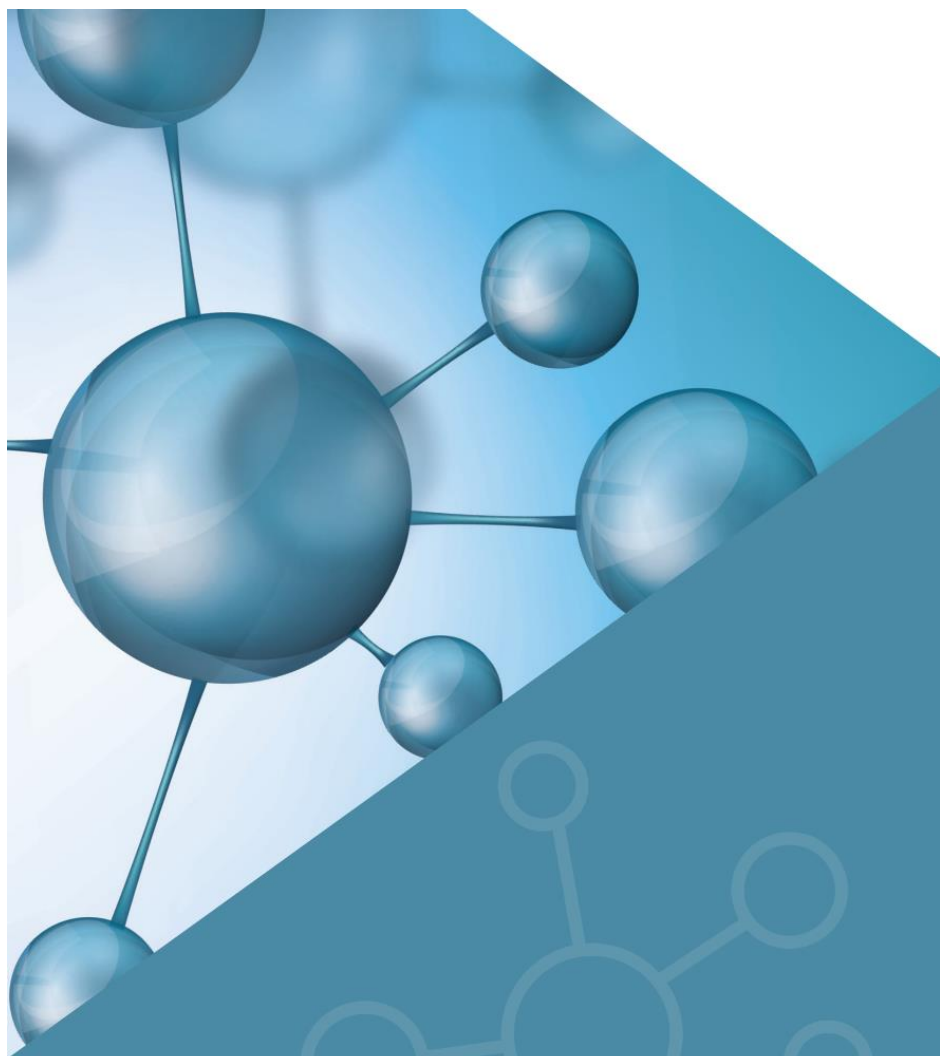
Se espera que a futuro salgan a la luz nuevos resultados de investigaciones, de distintas moléculas que se están estudiando en el presente, con el fin de determinar sus beneficios en el tejido cardíaco, para desarrollar, a partir de ahí, nuevos fármacos que actúen en las vías moleculares, a partir su estimulación o inhibición, con un alto impacto clínico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García-Arias M, Gonzaga-López T, González-Fernández N, Guzmán-Ramírez P, Ángeles-Acuña A, Enríquez-Peregrino K, Hintze-de León JC, Marín-Reyes A, Cedillo-Rivera E. Efecto cardiometabólico de los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (SGLT2). *Med Int Méx.* 2018; 34(6): 924-932.
2. Li C, Zhang J, Xue M, Li X, Han F, Liu X, Xu L, Lu Y, Cheng Y, Li T, Yu X, Sun B, Chen L. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart. *Cardiovasc Diabetol.* 2019; 18(1): 15.
3. Li N, Zhou H. SGLT2 inhibitors: a novel player in the treatment and prevention of diabetic cardiomyopathy. *Drug Des Devel Ther.* 2020; 14: 4775-4788.
4. Mustroph J, Wagemann O, Lücht Ch, Trum M, Hammer K, Sag CM, Lebek S, Tarnowski D, Reinders J, Perbellini F, Terracciano C, Schmid C, Schopka S, Hilker M, Zausig Y, Pabel S, Sossalla S, Schweda F, Maier L, Wagner S. Empagliflozin reduces Ca/calmodulin-dependent kinase II activity in isolated ventricular cardiomyocytes. *ESC Heart Fail.* 2018; 5(4): 642–648.
5. Pérez G, González O, Cano M. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2): de la glucosuria renal familiar al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Nefrología (Madr.).* 2010; 30(6): 618-625.
6. Solano J, Villegas D. Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2: Efecto de los mecanismos moleculares en el miocardio. *Rev Costarric Cardiol.* 2021; 23(1): 28-35.
7. Takagi S, Li J, Takagaki Y, Kitada M, Nitta K, Takasu T, Kanasaki K, Koya D. Ipragliflozin improves mitochondrial abnormalities in renal tubules induced by a high-fat diet. *J Diabetes Invest.* 2018; 9:1025–1032.
8. Ding M, Liu C, Shi R, Yu M, Zeng K, Kang J, Fu F, Mi M. Mitochondrial fusion promoter restores mitochondrial dynamics balance and ameliorates diabetic cardiomyopathy in an optic atrophy 1-dependent way. *Acta Physiol.* 2020; 229(1): e13428.

ANEXO 1. EFECTO DE LOS INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2 EN LAS MOLÉCULAS CARDÍACAS

Efecto de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en las moléculas cardíacas	
Molécula	Acción en el miocardio
SIRT3	Se aumenta su efecto, con lo cual se mejora la función metabólica y se reduce el estrés oxidativo.
AMPK	Se incrementa su acción MPK, generando un beneficio a nivel metabólico.
PGC-1 alfa	Se eleva su acción, favoreciendo la función mitocondrial.
SOD2	Se aumenta su efecto, lo cual conlleva a una reducción del estrés oxidativo.
Nrf2/ARE	Su acción reduce el estrés oxidativo.
RACK1	Se aumenta su acción, lo que disminuye la apoptosis en el cardiomiocito.
CAMKII	Se reduce su actividad, lo cual trae consigo una disminución del calcio citosólico y una mejora de la función sistólica.
Vía ROCK/RhoA	Se disminuye su acción, lo cual disminuye la fibrosis miocárdica.
Mfn-1, OPA-1	Se elevan sus niveles, aumentando la fusión mitocondrial.



Cardiología Molecular **MÓDULO 2**

UNIFICACIÓN DE VÍAS MOLECULARES
HACIA FUTUROS ABORDAJES TERAPÉUTICOS

