

Rol de la función mitocondrial en el corazón y sus implicaciones en disfunciones cardíacas

Mariana Cañas Arboleda¹ y Nicolás D. Franco-Sierra²

Recepción: 19-02-2017 | Aceptación: 12-05-2017 | En línea: 14-11-2017

MSC: 92C50

doi:10.17230/ingciencia.13.26.9

Resumen

En este artículo de revisión, examinamos el papel de la mitocondria en el buen funcionamiento del corazón, y en la generación de diversas afecciones cardíacas, las cuales están caracterizadas por una baja producción de energía por parte de las mitocondrias y, por ende, hay un aumento en la pérdida de cardiomiocitos que conlleva al mal funcionamiento del corazón. Se ha determinado, que ciertas disfunciones mitocondriales asociadas a trastornos cardíacos se relacionan con alteraciones del sistema de fosforilación oxidativa, así como, con la disminución de ciertos componentes estructurales como la cardiolipina y la formación de supercomplejos. Se estima que cerca del 2.3% de la población colombiana puede presentar una prevalencia a la falla cardíaca. La presente revisión tiene como objetivo dar a conocer los avances investigativos relacionados con enfermedades cardíacas ocasionadas por disfunción mitocondrial, así como, la identificación de diferentes investigaciones dirigidas en la creación de alternativas de tratamiento para dichas patologías, todo esto con el fin de contribuir

¹ Universidad EAFIT, mcanasal@eafit.edu.co, <http://orcid.org/0000-0002-8441-3149>, Medellín, Colombia.

² Universidad EAFIT, nfranco@eafit.edu.co, <http://orcid.org/0000-0001-9144-3779>, Medellín, Colombia.

a la construcción de líneas de trabajo que tomen a la mitocondria como blanco terapéutico.

Palabras clave: Mitocondria; función cardíaca; falla cardíaca; disfunciones mitocondriales.

Role of Mitochondrial Function in the Heart and its Implications in Cardiac Dysfunctions

Abstract

In this review article, we examined the role of mitochondria in the good functioning of the heart, and in the generation of various cardiac conditions, which are characterized by low energy production by the mitochondria and therefore, there is an increase in the loss of cardiomyocytes that leads to malfunction of the heart. It has been determined that certain mitochondrial dysfunctions associated with cardiac disorders are related to alterations of the oxidative phosphorylation system, as well as to the reduction of certain structural components such as cardiolipin and the formation of supercomplexes. It is estimated that about 2.3% of the Colombian population may present prevalence to heart failure. The objective of the present review is to present the investigative advances related to cardiac diseases caused by mitochondrial dysfunction, as well the identification of different investigations directed at the creation of treatment alternatives for these pathologies, all in order to contribute to the construction of lines of work that take the mitochondria as a therapeutic target.

Key words: Mitochondria; heart function; heart failure; mitochondrial dysfunctions.

1 Introducción

Se ha reconocido a lo largo de los años, que diferentes afecciones cardíacas están caracterizadas por la presencia de células incapaces de producir la energía necesaria para la contracción y relajación del miocardio, dicha deficiencia, ha sido vinculada con un mal funcionamiento mitocondrial. Las cardiopatías son enfermedades que representan un problema de salud pública en Colombia, y en el mundo, debido al alto costo que representa su atención y tratamiento. En Colombia, se estima que el número de casos para dichas enfermedades van en aumento, a causa del ascenso en el envejecimiento de la población, y debido a diversos factores de riesgo cardiovascular, como es la predisposición genética y el estilo de vida [1].

Según el reporte generado por el Ministerio de salud y de protección social, para el año 2012, se registraron aproximadamente 1.1 millones de colombianos con falla cardíaca, con una prevalencia mayor en hombres (59.7 %) que en mujeres (40.3 %) [1]. Las mitocondrias son organelas que participan en diversas vías biosintéticas y catabólicas, como: la oxidación de ácidos grasos, carbohidratos y proteínas, y los procesos de transporte de electrones y fosforilación oxidativa. Mediante dichos procesos, se genera la energía necesaria para suplir las demandas energéticas de los diferentes tejidos aerobios [2]. Las células del músculo cardíaco participan en los procesos de contracción y relajación; proceso requerido para el bombeo de sangre oxigenada a los diferentes tejidos del cuerpo, es por tal razón, que dichas células presentan un gran número de mitocondrias, con el fin de suplir la gran demanda energética requerida para el buen funcionamiento del corazón [3]. La actividad del miocardio se ve afectada, cuando diversas condiciones extracelulares e intracelulares como mutaciones, daño oxidativo, condiciones ambientales adversas y el envejecimiento, generan mitocondrias con grandes alteraciones estructurales y funcionales, lo que conlleva, a la activación de los procesos de control de calidad mitocondrial y de muerte celular (autofagia). Sin embargo, cuando dichos procesos no son efectuados de forma apropiada, ya sea, por condiciones de estrés crónico o deterioro por el envejecimiento, se genera la proliferación de mitocondrias disfuncionales en las células del corazón [4]. Se ha identificado en pacientes con insuficiencia cardíaca, la presencia de mitocondrias cardíacas con disfunciones en la cadena transportadora de electrones, así como, en el proceso de síntesis de ATP (adenosín trifosfato; molécula energética) [5],[6],[7]. Dicha disfunción mitocondrial, se ha relacionado con mutaciones en los genes codificantes de los complejos mitocondriales [8] o en genes que codifican para enzimas que participan en el proceso de β -oxidación de ácidos grasos; ruta catabólica que proporciona el 90 % de la energía requerida por el funcionamiento del corazón [9]. Investigaciones realizadas en animales y humanos, han determinado que la acumulación de ciertos daños o mutaciones en el ADN mitocondrial a lo largo de la vida, llevan a un mal funcionamiento del sistema de fosforilación oxidativa, al aumento de especies reactivas de oxígeno (denomina ROS por su siglas en ingles) y a la aparición de cardiomiopatías [3]. Debido a lo expuesto anteriormente, es de vital importancia conocer el papel de las mitocondrias en la disfunción cardíaca, con el fin de en-

tender los mecanismos que participan en el correcto funcionamiento del corazón y cómo anomalías en estos procesos pueden llegar a relacionarse con cardiomiopatías.

Lo que se pretende con esta revisión, es recopilar el estado del arte actual encontrado mediante la búsqueda en base de datos virtuales como PUBMED, así como en libros de medicina y bioquímica, que permitan dar a entender el impacto de la función mitocondrial en las patologías cardíacas, debido a que estas van en aumento en la población Colombiana, y por ende, es trascendental aumentar el conocimiento en el tema, para establecer nuevos enfoques de estudio que se dirijan a la mitocondria como punto central para la creación de estrategias que regulen las alteraciones mitocondriales presentes en una determinada cardiomiopatía, de este modo, se generaran herramientas de prevención y tratamiento de las enfermedades cardíacas, contribuyendo a mejorar día a día la calidad de vida de los pacientes que padezcan una afección cardíaca determinada.

2 Función mitocondrial y su rol en el corazón

Las mitocondrias, son organelas intra-celulares que se localizan en el citosol de la mayoría de células eucariotas, y su cantidad en cada célula dependerá de la función y demanda energética de cada órgano al que pertenecen dichas células; un ejemplo de ello, son los cardiomicitos; los cuales presentan alrededor del 38% de su volumen en mitocondrias, debido a la alta demanda energética que requiere el corazón para su buen funcionamiento [2]. Estas organelas, además de ser el punto central donde se produce la mayor cantidad de energía, por medio de la fosforilación oxidativa, también participan en diversos procesos biosintéticos (síntesis de proteínas, lípidos, síntesis de compuestos hemo, entre otros) y catabólicos (oxidación de ácidos grasos, cuerpos cetónicos y aminoácidos, ciclo de la urea, entre otros) [2]. Las mitocondrias están compuestas por dos membranas; una membrana externa, que permite la importación y exportación de diversas moléculas desde el citosol a la mitocondria y viceversa, y una membrana interna, que se pliega en la matriz formando crestas que incrementan el área superficial. Entre las dos membranas mitocondriales, se encuentra el espacio intermembranal (IMM), el cual alberga al transportador móvil de electrones, citocromo C [10]. Sobre la membrana interna, se encuentran proteínas in-

tegrales que representan los cuatro complejos (complejo I-IV) de la cadena respiratoria (cadena transportadora de electrones), el complejo ATP sintasa (F_1F_0 -ATP_{asa}) y el transportador de nucleótidos de adenina (ANT), así como, diversos transportadores de sustratos como el piruvato. El transporte de electrones, a través de cada uno de los cuatro complejos, genera el gradiente eléctrico necesario para la síntesis de ATP. Este gradiente, se define como $\Delta\mu H^+$, el cual, incluye al potencial de membrana ($\Delta\Psi$) y al gradiente protónico (ΔpH) [10]. En la matriz mitocondrial, está localizada la maquinaria necesaria para la producción de 13 proteínas de la cadena respiratoria (Tabla 1). Estas proteínas están codificadas en el material genético propio de la mitocondria; el cual es una molécula de ADN circular de poco tamaño al compararlo con el ADN nuclear de las células. Por ejemplo, una célula humana diploide ($2n$) tiene en su núcleo, aproximadamente, seis mil millones ($\sim 6000,000,000$) de pares de bases nitrogenadas, organizadas en 46 cromosomas (paquetes lineales independientes), mientras que su mitocondria tiene moléculas de $\sim 16,550$ pares de bases, en múltiples copias. La integridad del material genético mitocondrial determinará la apropiada formación de los complejos necesarios para el transporte de electrones y por lo tanto, el rendimiento energético de las células [11].

Tabla 1: Genes humanos codificados por el ADN mitocondrial organizado de acuerdo a su participación en los complejos mitocondriales. Tomada de Stewart y Chinnery [12]

Proteína	Gen
Complejo I	
NADH deshidrogenasa subunidad 1 a la 6	MTND 1 - 6
Complejo III	
Citocromo b	MTCYB
Complejo IV	
Citocromo C oxidasa subunidad 1 a la 3	MTCOI - III
Complejo V (ATP sintasa)	
ATP sintasa subunidad 6 y 8	MTATP6 y MTATP8
RNAs	
Subunidad pequeña y grande ribosomal	srRNA y lrRNA
22 RNA de transferencia	tRNA

En la mayoría de las membranas biológicas, la relación entre proteínas y lípidos es alrededor del 50:50, respectivamente, sin embargo; la membrana interna mitocondrial se caracteriza por presentar una proporción de aproximadamente, 75:25 de proteína y lípidos, respectivamente; siendo el fosfolípido cardiolipina, el lípido característico de la membrana interna mitocondrial y el cual contribuye, con el buen funcionamiento de las proteínas mitocondriales [2]. El corazón principalmente bombea sangre oxigenada y nutriente a todos los tejidos del cuerpo, para este propósito, se generan continuamente contracciones musculares, las cuales son inducidas por la liberación de Ca^{2+} desde el retículo sarcoplásmico de los cardiomiocitos, al citoplasma de las mismas [12]. Los iones Ca^{2+} , ingresan a las mitocondrias y regulan las enzimas del ciclo del ácido tricarbóxico (isocitrato deshidrogenasa, α -cetoglutarato deshidrogenasa y la malato deshidrogenasa), lo que permite la descarboxilación del acetil-CoA y el catabolismo de carbohidratos, aminoácidos, y principalmente, la β -oxidación de ácidos grasos, para generar equivalentes reductores, como el NADH y el FADH₂, los cuales, son oxidados por la cadena transportadora de electrones (Figura 1). En dicho proceso, se genera una acumulación de protones en el espacio intermembranal (IMM), activando de forma indirecta la ATP sintasa, la cual bombea nuevamente los protones hacia la matriz mitocondrial, para estabilizar el gradiente electroquímico y producir ATP [12]. Diversas alteraciones intracelulares, como mutaciones genéticas, o alteraciones extracelulares, como factores ambientales, generan un aumento en la producción de radicales libres, así como daños mitocondriales. Para la restauración de las condiciones normales, las mitocondrias poseen diferentes mecanismos que permiten el control de su calidad; entre estos se encuentran la fisión y la fusión mitocondrial. La fisión, permite generar a partir de una mitocondria, dos mitocondrias pequeñas; este proceso es promovido por las proteínas relacionadas con la dinámica (DRP1), proteína 1 de la fisión mitocondrial (FIS1) y factor de fisión mitocondrial (MFF). Por medio de la fisión, se aumenta la resistencia al estrés oxidativo y se disminuye la segregación de mitocondrias disfuncionales con daños irreversibles mediante su eliminación por mitofagia (autofagia) [13]. La mitofagia, es el mecanismo mediante el cual las mitocondrias dañadas son incorporadas en un autofagosoma para ser posteriormente degradadas por los lisosomas [13]. El proceso de mitofagia en los mamíferos es promovido y regulado por: la quinasa 1 (PINK1); lo-

calizada en la membrana externa mitocondrial, y una ligasa ubiquitina E3 (Parkin); localizada en el citosol. En presencia de estrés celular, Parkin es estimulada por PINK1 para ser translocada desde el citosol hasta las mitocondrias dañadas, con el fin, de dirigir la fragmentación mitocondrial e iniciar la mitofagia [14],[15]. Las proteínas PINK1 y Parkin se han relacionado con la prevención de la muerte celular, mediante el mantenimiento de la función mitocondrial [14]. Por otro lado, la fusión mitocondrial, permite la unión entre la membrana interna y externa de dos mitocondrias para generar una sola mitocondria alargada. Mediante este proceso, se generan mitocondrias con gran capacidad oxidativa, se permite la reparación de daños reversibles y se limita la aparición de ADN mitocondrial mutado durante el envejecimiento. Este mecanismo, está controlado por las proteínas mitofusinas 1 y 2 (MFN1 y MFN2) y la atrofia óptica 1 (OPA1) [13]. Los procesos de fusión, fisión y mitofagia mitocondrial son necesarios para regular la homeostasis cardíaca y la adaptación al estrés. Investigaciones en ratones han determinado que deleciones en los genes MFN2 y OPA1 de células cardíacas, generan el desarrollo de trastornos cardíacos como la hipertrofia ventricular. Igualmente, se ha determinado que la supresión del gen DRP1 (fusión) se asoció con el desarrollo de dilatación ventricular [13].

En muestras de corazón humanos con falla cardíaca, se ha evidenciado una disminución en los niveles de OPA1, por lo que dicha proteína, se ha asociado a la preservación de la estructura de la membrana interna mitocondrial y a la protección celular frente a la apoptosis [16]. Acorde a lo anterior, en el estudio de Billia et al. [17], realizado en ratones con deleción en el gen PINK1, se demostró un aumento en el estrés oxidativo y daño mitocondrial, lo que conlleva, al desarrollo de disfunción del ventrículo izquierdo e hipertrofia cardíaca. Los autores reconocieron que los niveles de PINK1 son cada vez menores en mitocondrias de corazón humano con falla cardíaca.

Por tanto, la pérdida de los mecanismos de control mitocondrial junto con la inhibición de la mitofagia ocasionada por el envejecimiento, estrés hemodinámico o diversos inductores externos, conllevan, al aumento del estrés oxidativo y a la acumulación de mitocondrias disfuncionales, las cuales, presentan una serie de anormalidades funcionales y estructurales, que disminuyen la eficiencia del proceso de respiración celular y por ende, la síntesis de ATP, influyendo así; en la generación de diferentes afecciones

cardíacas [13].

3 Subpoblaciones mitocondriales cardíacas

Las mitocondrias presentes en los cardiomiocitos de diversos mamíferos se han estudiado por microscopía electrónica de transmisión, lo que permitió evidenciar la presencia de mitocondrias elípticas, con numerosas crestas transversales; las cuales son laminiformes o tubulares. Así mismo, por medio de dicha microscopia, lograron identificar la presencia de dos subpoblaciones mitocondriales dentro de los cardiomiocitos: las denominadas (1) *subsarcolemmal mitochondria* (SSM), que están localizadas debajo del sarcolema y presentan una forma intracelular redonda, con baja densidad electrónica en la matriz y crestas laminiformes (Figura 1), y las (2) *interfibrillar mitochondria* (IFM) que se encuentran distribuidas entre las miofibrillas de actina-miosina y presentan una forma alargada, con alta densidad electrónica y crestas tubulares [18] (Figura 1).

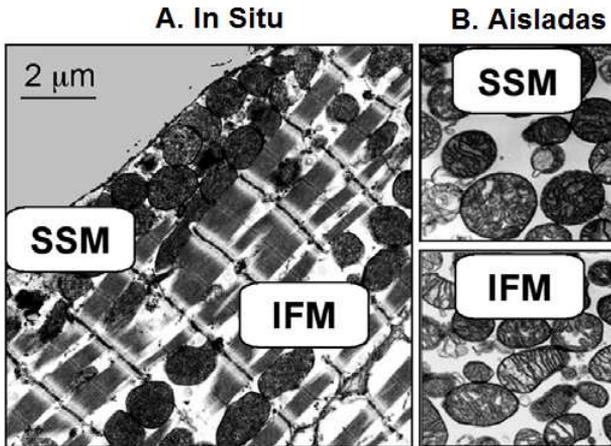


Figura 1: Micrografía electrónica de la localización y morfología de mitocondrias SSM e IFM de miocardio de rata. **A.** Localización de las subpoblaciones mitocondriales dentro de las células cardíacas. **B.** Morfología de las subpoblaciones mitocondriales después de su aislamiento. Tomada de Holmuhamedov et al. [18]

Diversas investigaciones han determinado que estas dos subpoblaciones difieren a nivel funcional, bioquímico, y en la composición proteica y lipídica, así como, en la síntesis de proteínas (Tabla 1). Kasumov et al. [19], mediante el análisis de tejido proveniente del ventrículo izquierdo de ratas sanas, determinaron que la velocidad de síntesis de proteínas en SSM era mayor en un 15 %, con respecto, a la síntesis de proteínas en IFM. Se ha determinado igualmente, que ambas subpoblaciones mitocondriales, difieren en la sensibilidad que presentan frente a cambios metabólicos, o frente a diferentes patologías [18],[20].

En la investigación realizada por Palmer et al. [21] hace aproximadamente 40 años, encontraron diferencias bioquímicas entre ambas subpoblaciones mitocondriales, observando que las IFM presentaron una velocidad de consumo de oxígeno para el estado 3¹ superior en un 44 %, en comparación con la velocidad de consumo de oxígeno determinada para las SSM. Por el contrario, Rosca et al. [22] y Croston et al. [23], reportan velocidades de consumo de oxígeno para el estado 3¹, superiores en SSM en comparación a las obtenidas para IFM en mitocondrias de miocardio de perro y humano, respectivamente. Aunque varias investigaciones han evidenciado la existencia de diferencias entre las dos subpoblaciones mitocondriales cardíacas, hasta la fecha, no hay estudios que especifiquen con claridad la causa de dichas diferencias, sin embargo, en diferentes publicaciones se han implicado a factores como: las concentraciones de fosforo inorgánico [25], concentración de Ca²⁺ [18], la velocidad de síntesis de proteínas [19], el perfil lipídico de la membrana interna mitocondrial [26], y a la morfología de la membrana interna mitocondrial² [27], en las variaciones bioquímicas existentes en el sistema de fosforilación oxidativa entre las mitocondrias SSM e IFM.

¹Estado 3 respiratorio: Descrito por Chance y Williams [24], en el cual la respiración ocurre en presencia de alta concentración de sustratos, de ADP y oxígeno; lo que conlleva a una velocidad respiratoria alta.

²Forma de las crestas mitocondriales, las cuales se han relacionado con el metabolismo adaptativo [27].

Tabla 2: Diferencias encontradas entre las subpoblaciones mitocondriales cardíacas (SSM e IFM)

	SSM	IFM
Función	Producción de ATP para transporte de iones y de metabolitos a la célula [28],[29].	Producción de ATP para los procesos de contracción y relajación [28],[29].
Estructura	Redondas con crestas más compactas (lameliformes) [18],[30].	Alargadas con crestas altamente ordenadas y curvas (tubulares) [18],[30].
Susceptibilidad	<ul style="list-style-type: none"> • Isquemia • Hipoxia • Falla cardíaca (sobrecarga de volumen) • Diabetes tipo II (Rata y perro) [18],[28]. 	<ul style="list-style-type: none"> • Falla cardíaca (sobrecarga de presión) • Envejecimiento • Diabetes tipo I Hipermetabolismo (Rata y perro) [18],[28].
Síntesis de proteínas	Alta (miocardio rata) [19].	Baja (miocardio rata) [19].
Velocidad de consumo de oxígeno durante la síntesis de ATP	Alta (miocardio de perro y humano) [22],[23].	Alta (miocardio de roedores) [21],[31],[32]

4 Disfunción cardíaca asociada a mitocondrias disfuncionales

Numerosas investigaciones, han reconocido que la disfunción mitocondrial es uno de los factores determinantes en las alteraciones cardíacas, como: la falla cardíaca, la isquemia/reperfusión y el envejecimiento [10],[33]. La pérdida de la función mitocondrial origina un incremento en la producción de ROS y alteraciones en el sistema de fosforilación oxidativa, lo que conlleva, al aumento de la muerte de los cardiomiocitos a través de la li-

beración de factores apoptogénicos³. Por ende, la pérdida de la función mitocondrial, así como, de cardiomiocitos genera una reducción en la producción de la energía necesaria para el funcionamiento del corazón [30]. El Observatorio Nacional de Salud Colombiano [34] ha determinado que las enfermedades cardiovasculares fueron una de las principales causantes de muerte en Colombia en el periodo entre 1998 y 2011. Estas enfermedades, representaron el 23.5% del total de las muertes en el país, dentro de las cuales el 56.3% fueron por enfermedad cardíaca isquémica, el 30.6% por enfermedad cerebrovascular, el 12.4% por enfermedad hipertensiva y el 0.5% por enfermedad cardíaca reumática crónica.

Se ha reconocido, que condiciones como el envejecimiento, la diabetes tipo II y la obesidad están relacionadas con el aumento de patologías cardíacas como el infarto de miocardio; el cual se ha ido convirtiendo en uno de los principales problemas clínicos a nivel mundial [33]. El envejecimiento, es considerado una de las condiciones que contribuye con la aparición de cardiomiopatías, debido a que en dicha condición, han observado una disminución en la actividad del complejo III y IV, así como, una reducción en la reserva bioenergética y un aumento del estrés oxidativo en mitocondrias de diversos roedores y primates de avanzada edad [35]. Frente a las alteraciones mitocondriales, se reconoce que niveles bajos de la actividad enzimática de los complejos I, III y IV, se relacionan con alteraciones de la cadena transportadora de electrones de mitocondrias cardíacas de modelos animales o humanos con hipertrofia y miocardiopatía [5],[6]. Griffiths et al., [7], lograron identificar en conejos neonatos con hipertrofia inducida, alteraciones progresivas en la cadena transportadora de electrones, por deterioro de los complejos mitocondriales I y II, dicha alteración, contribuyó a una disminución en la producción de ATP. Igualmente, los investigadores observaron baja producción de ROS (peróxido de hidrogeno) y un aumento en la pérdida de cardiomiocitos por apoptosis. Así mismo, en ratas con infarto de miocardio Heather, et al. [36] evidenciaron un aumento de ROS, debido a una disminución en la actividad del complejo III, lo que estuvo acompañado de defectos en el transporte de electrones desde el complejo III al complejo IV. Para lo anterior, los autores conjeturaron que dicha deficiencia en el complejo III se asoció con un deterioro en la proteína hierro-azufre. Andreu et al. [8] en pacientes con cardiomiopatía histiocitoid-

³Inductores de muerte celular programada

de identificaron células cardíacas de tipo histocito granulares y espumosas, así como, mutaciones en uno de los nucleótidos presentes en el ADN mitocondrial, asociado al gen que codifica para la subunidad cty b del complejo III. Dicha mutación, genero defectos mitocondriales relacionados con fallas en la cadena de transportadora de electrones. Con relación a lo anterior, defectos o alteraciones en las subunidades del complejo III mitocondrial generan fallas en el sistema de fosforilación oxidativa [2], ya que mediante el ciclo Q se da la transferencia de electrones desde el complejo I y II al citocromo C. Bloqueos en dicha vía, promueven la fuga de electrones y la disminución del gradiente electroquímico en el IMM, lo que ocasiona una reducción en la síntesis de ATP [36]. Es por ello, que la estabilidad del complejo III es esencial para mantener la bioenergética del miocardio. De igual forma, se ha determinado que niveles bajos de coenzima Q, están presentes en enfermedades cardíacas, como: insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica y angina de pecho. Lo anterior, se debe a que cambios en los niveles de coenzima Q, están asociados con alteraciones en la cadena de transporte de electrones, ya que dicho transportador móvil, es esencial para el transporte de los electrones desde el complejo I y II hasta el complejo III mitocondrial, además de ello, éste es considerado un captador de radicales libres y un protector celular [37].

4.1 Disfunción de las subpoblaciones mitocondriales cardíacas (subsarcolema (SSM) e Inferfibrilares (IFM))

Como se mencionó en la Tabla 2, las subpoblaciones mitocondriales presentan diferencias disfuncionales frente a diferentes patologías. En múltiples investigaciones se ha reconocido que la insuficiencia cardíaca, la diabetes, el envejecimiento, y la hipertensión están asociadas con alteraciones en las dos subpoblaciones mitocondriales [19]. En miocardio con insuficiencia cardíaca, se ha determinado que las IFM presentan defectos en los procesos de fosforilación oxidativa, contrario a las SSM las cuales permanecieron intactas [9]. Rosca et al. [6], investigaron las mitocondrias SSM e IFM obtenidas de corazón de perros con miocardiopatía dilatada idiopática (IDC). En el estudio, se observó que las SSM aisladas del ventrículo izquierdo no presentaron una disminución en la actividad del complejo I, II y III, en comparación con las IFM; las cuales presentaron una disminución en la actividad de

dichos complejos. A partir de lo hallado, los autores sugirieron la existencia de alteraciones en las mitocondrias interfibrilares por presencia de defectos en los componentes y organización de las proteínas mitocondriales. Para lo anterior, los investigadores asociaron sus resultados con los encontrados en diversos experimentos realizados en hámsters con miocardiopatía, donde se evidencio alteraciones en el proceso de fosforilación oxidativa debido a una disminución en el estado respiratorio 3 de mitocondrias IFM. Contrario a lo anterior, Ruiz-Meana, et al. [38], aislaron mitocondrias de corazón de ratas con isquemia/reperfusión inducida y reconocieron una reducción en la velocidad de consumo de oxígeno, con una baja actividad del complejo I y II, así como, un aumento en la producción de superóxido en SSM, mientras que las IFM, no presentaron cambios en velocidad de consumo de oxígeno. Los autores, lograron atenuar las alteraciones presentes en las SSM mediante el preconditionamiento isquémico⁴, para lo cual determinaron que la proteína Conexina 43 (proteína de membrana) puede llegar a estar involucrada en el proceso de preconditionamiento isquémico debido a que esta se encontró principalmente en SSM.

A nivel fisiológico, se ha observado que las enfermedades cardiovasculares se caracterizan, por: cambios morfológicos en las células cardíacas, cambios bioquímicos en los procesos de señalización y en las propiedades eletromecánicas, así como, cambios en los componentes de la matriz extracelular, con un subsecuente aumento de la rigidez del tejido cardíaco. Eventualmente, debido a dichas alteraciones se da paso a la muerte de los cardiomiocitos y a la aparición de insuficiencia cardíaca [39]. Acorde con lo anterior, Dague et al. [39], usando microscopía de fuerza atómica (AFM), encontraron alteraciones estructurales en mitocondrias SSM y en el sarcolema de cardiomiocitos de corazón de rata con falla cardíaca. Dichas alteraciones estructurales, se relacionaron con desorganización del sarcolema y pérdida de la topología de las crestas mitocondrias de SSM, mientras que las IFM, se encontraron alineadas entre los miofilamentos, sin alteración alguna en la etapa temprana de la insuficiencia cardíaca. En la etapa terminal de la insuficiencia cardíaca post-isquemica, hubo aumento de la rigidez de la superficie celular, con agotamiento de las SSM, junto con pérdida de los túbulos T (Invaginaciones del sarcolema), así como, un

⁴Protección endógena mediada por diferentes vías de señalización, por medio de la cual, el miocardio mejora su tolerancia frente a una determinada agresión [38].

desplazamiento de las IFM hacia la membrana. Los investigadores sugirieron, que un determinado estrés inicial en el sarcolema, genera la pérdida de SSM, junto con el desarreglo de los túbulos T y la aparición de la insuficiencia cardíaca. Como ya se ha mencionado, el envejecimiento causa pérdida de la función mitocondrial, lo que conlleva a un aumento en la muerte de los cardiomiocitos a través de la liberación de factores apoptogénicos; proceso mediado por dichas mitocondrias disfuncionales. En el envejecimiento se presentan alteraciones bioquímicas en IFM; caracterizadas por una disminución en el rendimiento proteico, así como, en la velocidad de fosforilación oxidativa, mientras que las SSM, no presentan dichas alteraciones [30]. Sin embargo, en el estudio realizado por Hofer et al. [40] en mitocondrias SSM e IFM aisladas de corazón de rata, determinaron que con la edad no hubo aumento en la generación de H_2O_2 , ni disminución en la velocidad de consumo de oxígeno en IFM y SSM. No obstante, las IFM se mostraron más susceptibles a estrés por Ca_{2+} (pérdida de capacidad de retención de calcio), susceptibilidad que es evidenciada en la isquemia/reperfusión, la cual involucra fuertes contracciones. En el envejecimiento, también se ha observado, que las células cardíacas pierden su capacidad de utilizar ácidos grasos como sustrato. Gómez et al. [35], encontraron en miocardio de rata entre 24 a 28 meses, una disminución del 28 % en la actividad de la carnitina palmitoiltransferasa 1 (CPT1) de mitocondrias IFM, así mismo, para este tipo de mitocondrias también encontraron una disminución en el estado respiratorio 3, al usar como sustrato el palmitoyl-CoA. Por el contrario, las SSM preservaron la actividad de CPT1 y utilizaron eficiente el palmitato como sustrato. Schwarzer et al. [32], evaluaron las SSM e IFM de corazón de rata macho que presentaron hipertrofia ventricular inducida, en el estudio, los autores encontraron una reducción en el estado respiratorio 3 para las IFM, junto con la aparición de disfunción contráctil en el corazón. Con base a las evidencias obtenidas en el estudio, se soporta la idea de que las IFM producen el ATP principalmente para la función contráctil. En soporte a lo anterior, Kadambari et al. [9], sugirieron que las IFM contribuyen a la disfunción contráctil en ratas con insuficiencia cardíaca, debido a que encontraron una ineficiente producción de ATP, la cual, fue asociada con una reducción en velocidad de consumo de oxígeno para el estado 3, al usar como sustrato palmitoil-carnitina. Por ende, se indicó una disminución en la capacidad de oxidación de dicho sustrato, junto con una disminución de

la actividad de CPT1 y de los complejos mitocondriales.

4.2 Generación de energía en mitocondrias disfuncionales del músculo cardíaco

La producción de moléculas de ATP es generada en menor proporción, en las células del músculo cardíaco que presentan mitocondrias disfuncionales, lo que contribuye, a alteraciones en el metabolismo energético aerobio del corazón de personas que padecen diversas afecciones cardíacas. En la insuficiencia cardíaca, existe un desequilibrio entre la función que el corazón debe realizar y la energía que este es capaz de producir para realizar su trabajo. Dicha deficiencia en la producción de energía se debe a limitaciones en el sistema de fosforilación oxidativa y a una disminución en la oxidación de ácidos grasos; proceso mediante el cual se obtiene el 90 % de la energía requerida para el funcionamiento del corazón [4]. En investigaciones experimentales, se ha determinado que las enfermedades cardíacas presentan un decrecimiento de la actividad del complejo ATP sintasa, representada por una disminución del 14 % en la relación ADP/O^5 [3]. En estudios realizados en mitocondrias de corazón de cerdo con insuficiencia cardíaca isquémica, así como, en perros y humanos con miocardiopatía dilatada, se encontró disminución en la cantidad y actividad de la ATP sintasa [6].

Rosca et al. [5], encontraron en mitocondrias aisladas de corazón de perro con insuficiencia cardíaca inducida una disminución de la actividad del complejo ATP sintasa. Las IFM no presentaron fallas en la cadena transportadora de electrones, pero sí, en el proceso de fosforilación oxidativa a nivel de la ATP sintasa y de los transportadores de ADP y ATP (isoformas ANT1 y ANT2), para los cuales, se encontró una mayor proporción del transportador ANT2. En las SSM, evidenciaron alteraciones en el proceso de fosforilación oxidativa, ocasionada por daños en la cadena transportadora de electrones, además, de encontrar una mayor proporción del transportador ANT2. Para esta investigación, se determinó que cambios en la isoforma de los transportadores de ADP/ATP, ocasionan cambios en las propiedades cinéticas; donde la ANT2 presenta mayor eficiencia en el

⁵Relación entre la cantidad de ADP (nmol) fosforilado y la cantidad de oxígeno atómico consumido en el estado 3 (nanoátomos de oxígeno) [41].

transporte, en comparación con la ANT1. Debido a lo anterior, se puede deducir que las mitocondrias disfuncionales, no sólo presentan daños en su mecanismo de transporte de electrones por medio del cual se proporciona la energía necesaria para inducir la síntesis de ATP, sino también, en los transportadores de los sustratos requeridos para la producción de equivalentes reductores y de ATP, lo que genera una reducción en la producción de la energía requerida para el funcionamiento del corazón.

5 Disfunción mitocondrial originada por infecciones e inflamaciones cardíacas

Diversos factores ambientales, como compuestos contaminantes o tóxicos, así como, la presencia de virus, bacterias, hongos y parásitos en el ambiente, contribuyen con la generación de infecciones cardíacas caracterizadas por la inflamación del corazón [42]. Dichas inflamaciones cardíacas se dividen en tres tipos: miocarditis, pericarditis y endocarditis (Tabla 3).

Diferentes procesos infecciosos generan alteraciones mitocondriales, mediante la manifestación de procesos inmunológicos, como la producción de citocinas y óxido nítrico, que combaten la acción de diversos patógenos, pero también, generan disfunciones mediante la producción de inflamación y estrés oxidativo. En mitocondrias cardíacas de modelos animales como la rata, se ha observado en respuesta a la inflamación cardíaca, un aumento en la oxidación de lípidos y proteínas mitocondriales, alteraciones en los mecanismos de defensa contra las ROS, daño en el perfil lipídico de la membrana mitocondrial y en la integridad de esta. Lo anterior, es asociado con alteraciones de la cadena transportadora de electrones, y con la liberación de citocromo C, el cual induce a la apoptosis celular y a la aparición de cardiomiopatías [43].

Tabla 3: Inflamaciones cardíacas y su implicación en diversas alteraciones mitocondriales

Tipo de inflamación	Características	Alteración mitocondrial	Tratamiento
Miocarditis	<p>Inflamación del miocardio</p> <p>Causa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Virus, bacterias, parásitos [44] • Enfermedad inmune [42] <p>Promueve: [44],[45]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disfunción cardíaca • Cardiomiopatía dilatada • Insuficiencia cardíaca 	<ul style="list-style-type: none"> • Disfunción de cadena respiratoria (complejo III) [46] • Baja producción de ATP [46],[47] • Inactivación apoptosis por señalización mitocondrial [48] • Alteración membrana y ADN mitocondrial [49] 	<ul style="list-style-type: none"> • Inmunomoduladores e inmunosupresores [50] • Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, Bloqueo del receptor de la angiotensina [51] • Diuréticos [51] • Asistencia ventricular [51] • Terapia antiviral (En investigación) [51]
Pericarditis	<p>Inflamación del pericardio</p> <p>Causa: [52]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Virus, bacterias • Enfermedades autoinmunes • Idiopática • Uremia <p>Promueve:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolor en el pecho, angina de pecho [42] • Taponamiento cardíaco [53] 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de estrés oxidativo, decrecimiento del potencial de membrana, disfunción bioenergética, baja actividad enzimática [54] 	<ul style="list-style-type: none"> • Antiinflamatorios no esteroideos • Colchicina • Pericardiectomía (solo en complicaciones [42],[55])
Endocarditis	<p>Inflamación del endocardio</p> <p>Causa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bacterias [56] • Defectos cardíacos preexistentes, uso de drogas intravenosas [42] <p>Promueve:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Daño de las válvulas cardíacas [56] • Falla cardíaca [42] 	<ul style="list-style-type: none"> • Baja actividad enzimática: citocromo oxidasa, succinato deshidrogenasa, citrato sintasa y la ATP sintasa [56] 	<ul style="list-style-type: none"> • Antibióticos, profilaxis antibiótica, cirugía reemplazo de válvula [57]

Dentro de las patologías inflamatorias, se ha encontrado en la enfermedad de Chagas, es una de las causas de la miocarditis crónica. Chagas se origina por la infección con el parásito *Trypanosoma cruzi*, dicho parásito tiene la capacidad de reproducirse dentro de los cardiomiocitos, lo que conlleva, a un aumento del estrés oxidativo, afectando principalmente la estructural y funcionalidad de las mitocondrias cardíacas [58], y generando dilatación ventricular, arritmia y disfunción contráctil [46]. Wen et al. [46], estudiaron la bioenergética mitocondrial a partir de aislados obtenidos de ratones infectados con *Trypanosoma cruzi*. En el estudio, los autores observaron una reducción significativa en la actividad del complejo III debido a deleciones en la subunidad cty b. Dicha mutación en el complejo III, generaron fallas en el funcionamiento del sistema de fosforilación oxidativa; caracterizado por una disminución de la velocidad respiratoria del estado 3, y en la producción de ATP. Disminuciones en los niveles de energía, también se han observado en el corazón de modelos humanos [47], por lo cual se asume que las alteraciones mitocondriales contribuyen con la disfunción contráctil del miocardio [46].

Acorde con lo anterior, Wen et al. [59], evaluaron la acción del antioxidante α -fenil-N-tert-butilnitrona y el antiparasitario benzonidazol para el trato de ratas con la enfermedad de Chagas. En el estudio, lograron identificar que la combinación de ambos compuestos redujo las reacciones inflamatorias, así como; los niveles de ROS, preservando así, el funcionamiento de la cadena respiratoria y la producción de energía en el corazón.

6 Implicación de los supercomplejos en la disfunción cardíaca

Por algún tiempo, se estableció que el proceso de transporte de electrones estaba formado a partir de una organización aleatoria de los complejos mitocondriales individuales (Modelo de difusión aleatoria) entre la membrana interna mitocondrial. A partir de este modelo, el transporte de electrones ocurría gracias a transportadores móviles como la coenzima Q y el citocromo C, los cuales se difunden libremente por la membrana lipídica. Aun así, desde el año 2000 se ha venido discutiendo sobre la organización de los complejos mitocondriales en forma de asociaciones como supercomplejos;

se ha determinado las asociaciones entre los complejos $I_1III_1IV_1$ o $I_1III_2IV_1$, principalmente en mamíferos [60],[61]. En mitocondrias de corazón de bovino, se ha determinado la presencia del complejo I_1III_2 con un 17% del contenido total del complejo I y el supercomplejo $I_1III_2IV_1$ y $I_1III_2IV_2$ los cuales contenían el 54% y el 9% del total del complejo I, respectivamente [60],[62]. La estabilidad del complejo I se ha correlacionado con la estabilidad de los supercomplejos, frente a esto, se ha podido determinar que ciertas mutaciones en las subunidades del complejo III o IV se relacionan con la desestabilización del complejo I y la pérdida del supercomplejo $I_1III_1IV_1$ en mitocondrias de ratón y humano. [62]. Así mismo, se ha estimado que un aumento en la producción de ROS contribuye a la desestabilización de los supercomplejos; mediante fallas en el ensamble del complejo I, lo cual, ha sido relacionado también con una reducción en la captación de electrones y en la síntesis de ATP [63]. Las interacciones proteína-lípido se han denominado como factores claves para la estabilidad de los supercomplejos, un ejemplo de ello, es el aumento del estrés oxidativo que ocasiona daños en la membrana lipídica y en las proteínas mitocondriales, lo que contribuye con la desestabilización de los supercomplejos. Igualmente, se ha evidenciado que el fosfolípido cardiolipina, el cual se encuentra en la membrana interna mitocondrial permite las interacciones proteína-proteína. En estudios realizados sobre este fosfolípido han creado la hipótesis, de que alteraciones en éste, pueden generar desestabilización de los supercomplejos [35]. En levaduras mutadas, han demostrado una correlación directa entre los niveles de cardiolipina y la formación de supercomplejos mitocondriales [64]. Los supercomplejos han sido catalogados como esenciales para el funcionamiento eficiente de la cadena respiratoria, al promover el acoplamiento entre los complejos, la estabilidad de estos y una mayor eficiencia en la captación de sustratos y electrones, debido a que los transportadores móviles como la coenzima Q y el citocromo C permanezcan cerca a los complejos. La formación de supercomplejos, también supone, la reducción de fugas electrónicas, y por ende, la reducción de ROS. Es por lo anterior, que los supercomplejos se asocian a la regulación de la bioenergética mitocondrial [35],[65]. Sin embargo, Blaza et al. [66],

descartan el papel cinético de los supercomplejos dentro de los procesos catalíticos, ya que argumentan que los transportadores móviles (coenzima Q y el citocromo C) se intercambian libremente en la estructura de los supercomplejos I-III₂-IV, y por ende, para los autores los supercomplejos simplemente son interacciones débiles que permiten mantener concentraciones altas de proteínas mitocondriales. No obstante, se ha considerado que la desestabilización de los supercomplejos mitocondriales genera pérdidas en la bioenergética mitocondrial y dicha alteración está correlacionada con enfermedades como el Parkinson, el Alzheimer, el cáncer, el síndrome de Barth, la disfunción cardíaca y el envejecimiento [60]. Igualmente, en mitocondrias de corazón de perro con insuficiencia cardíaca, han determinado deficiencia en el proceso de fosforilación oxidativa sin cambios en los niveles de los complejos mitocondriales individuales, por ello, se ha concluido que dicho déficit se puede deber a alteraciones en el ensamble de los complejos en forma de supercomplejos [6]. Rosca et al. [65], realizaron sus estudios a partir de mitocondrias cardíacas del subsarcolemma (SSM) e interfibrilares (IFM) obtenidas del corazón de perro con insuficiencia cardíaca. En sus experimentos, los autores identificaron una disminución del supercomplejo I₁III₂IV₁ y un aumento en la cantidad de los complejos individuales I, III y IV, en ambos tipos de mitocondrias, así como, una reducción del 50 % en el proceso de fosforilación oxidativa. De la misma manera, Gómez et al. [67], investigaron en mitocondrias de corazón de ratas viejas la disociación de los supercomplejos mitocondriales, determinando que la concentración del supercomplejo I₁III₂IV₁ se redujo de un 13 a un 25 % con la edad. Por consiguiente, los autores concluyeron que el envejecimiento se asocia a la reducción de los niveles de supercomplejos mitocondriales, pero dicha alteración no afecta los niveles de la mayoría de los complejos individuales de la cadena transportadora de electrones. Paralelo con lo anterior, y en pro de entender como está organizado el sistema de transporte de electrones Beutner et al. [68], al estudiar las mitocondrias obtenidas de corazón de ratones en estado embrionario, determinaron que el modelo de difusión aleatoria y el modelo de estado sólido eran transitorios. Los autores suponen, que frente a diferentes condiciones como

el desarrollo celular, la cadena de transporte de electrones puede hacer una transición del estado de difusión aleatoria al estado sólido, para aumentar la eficiencia en la transferencia de electrones. Así mismo, Guaras et al. [69], propone la existencia de diferentes configuraciones organizacionales de la cadena transportadora de electrones para el control del flujo de los electrones provenientes del NADH y FADH₂. Para dicha hipótesis, los investigadores plantean que la coenzima Q actúa como un sensor metabólico, controlando la producción de ROS y la actividad de la NADH deshidrogenasa, con el fin de activar el transporte de electrones inverso, en el cual el complejo III se ensambla del complejo I degradado, y se activa la función del complejo II con el objetivo de optimizando la capacidad oxidativa.

7 Rol de la cardiolipina en las mitocondrias

Durante varios años, se ha planteado la hipótesis de que los supercomplejos están estructuralmente ensamblados por la cardiolipina; fosfolípido presente en la membrana interna mitocondrial, y su forma predominante es la cardiolipina tetralinoleica ((18:2) 4CL). En varias investigaciones, se ha reconocido a éste fosfolípido como esencial para el buen funcionamiento de los complejos mitocondriales, y por tanto, se ha asociado con el transporte eficiente de electrones [65],[70],[71]. Se presume, que en ausencia de la cardiolipina, los supercomplejos III₁IV₁ se desestabilizan, generando una disminución en la actividad de la cadena transportadora de electrones, del complejo IV y una reducción en el potencial de membrana. Por consiguiente, se ha sugerido que la cardiolipina está implicada en el buen funcionamiento del sistema de fosforilación oxidativa, así como, en el ensamble de los supercomplejos [71]. Hasta el momento, no se conoce con precisión si la cardiolipina es esencial para la formación de supercomplejos, aunque en varios estudios, se ha dejado claro, que este fosfolípido se requiere para el correcto funcionamiento de los diferentes componentes de la cadena transportadora de electrones [63],[65]. Acorde con esto, la cardiolipina junto con la fosfatidiletanolamina ha sido implicada en la interacción proteína-proteína entre el complejo IV y el complejo III

de levaduras [72]. Del mismo modo, Peyta et al. [73], encontraron en células de hepatocitos humanos con mutaciones en el gen cardiolipina sintasa, una disminución del 45 % en el contenido de cardiolipina, el cual, se correlaciona con la desestabilización de los supercomplejos mitocondriales y con una reducción en el consumo de oxígeno (baja actividad de la cadena transportadora de electrones). Pokorná et al. [74], argumentan que un desequilibrio en relación con los fosfolípidos aniónicos de la membrana mitocondria, se relaciona con defectos en la morfología y función mitocondrial. Niveles bajos de cardiolipina en la membrana interna mitocondrial, están implicados en patologías como el síndrome de Barth. Dicho síndrome se relaciona con anomalías en la expresión del gen taffazin, ubicado en el cromosoma X. Alteraciones en el gen taffazin genera la producción de cardiolipinas inmaduras con variaciones en sus cadenas laterales acil. Este síndrome, está correlacionado con cardiomiopatías, miopatía esquelética y retraso en el desarrollo de infantil [75],[76]. De igual forma, se ha demostrado que los niveles de cardiolipina, están afectados en pacientes que presentan miocardiopatía dilatada idiopática (IDC); la cual se correlaciona con daño en el proceso de contracción de los ventrículos, lo que genera, disfunción en la dilatación del músculo cardíaco. Chatfield et al. [76], determinaron que en niños y adultos con IDC se presentó un bajo contenido de cardiolipina tetralinoleica. Igualmente, Petrosillo et al. [70], evidenciaron en mitocondrias de corazón de ratas con isquemia cardíaca, un aumento del estrés oxidativo que conlleva a la peroxidación de lípidos, junto con una disminución de los niveles de cardiolipina, y por ende, la pérdida de actividad de los complejos I y III con disminución en la velocidad de consumo de oxígeno para el estado 3 y en la razón de control respiratorio.

8 Tratamientos enfocados en la recuperación de la función mitocondrial

Como se ha discutido a lo largo de la revisión, el correcto funcionamiento del corazón, depende en esencia, de un correcto funcionamiento mitocondrial; y por tanto, mutaciones o disfunciones en esta orga-

nela, desencadena en cardiopatías. Por consiguiente, desde hace algún tiempo, diversas investigaciones se han enfocado en la mitocondria como objetivo para el tratamiento de disfunciones cardíacas. Algunos de los posibles fármacos investigados para el tratamiento de la disfunción cardíaca se encuentran en la Tabla 4. Los fármacos se dirigen especialmente, hacia la optimización de la expresión de diferentes proteínas o cofactores como: el factor de transcripción mitocondrial A (TFAM), la proteína quinasa activada por adenosina monofosfato (AMPK) y la proteína 1α activadora del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PGC1 α) [77]. Dichas proteínas, intervienen en los procesos de transcripción y replicación del ADN mitocondrial [78], en la activación de proteínas mitocondriales de origen nuclear [79] y en la biogénesis mitocondrial [80], respectivamente. Por consiguiente, los tratamientos pretenden mejorar la función mitocondrial mediante la restauración funcional de los complejos mitocondriales [81], la potencialización frente la captación de diferentes iones como el Ca^{2+} [82] y estabilización de la membrana plasmática, y de fosfolípidos como la cardiolipina, que intervienen en la bioenergética mitocondrial [83],[84]. Los fármacos evaluados a la fecha han sido considerados como cardioprotectores, ya que pretenden reducir los efectos adversos que impiden el correcto funcionamiento del corazón. En pacientes con falla cardíaca se ha evaluado el Resveratrol, el cual se encargó de estabilizar la función diastólica y endotelial [85], así mismo, la patente WO 2009108999 A1 indica la formulación de Resveratrol para la prevención o el tratamiento de patologías asociadas con estrés oxidativo y daño en el ADN [86]. La CoQ10 en pacientes con falla cardíaca disminuyó los efectos cardiovasculares y protegió al miocardio contra la isquemia [83]. La patente US 6331532 B1 hace referencia al uso antioxidantes catiónicos lipofílicos como el mitoquinol para prevenir el daño mitocondrial por estrés oxidativo, así como, en la reducción de lesiones por isquemia/reperfusión o infarto [87].

Tabla 4: Tratamientos dirigidos a la mitocondria para el control de la disfunción cardíaca

Tratamiento	Descripción	Efecto	Referencia
Resveratrol	Antioxidante presente en el vino tinto	<ul style="list-style-type: none"> • Estimulación de la expresión de TFAM y PCG1 • Reducción el estrés oxidativo • Inhibición de la expresión de angiotensina cardíaca 	Thandapilly et al. [92], Biala et al. [77], Magyar et al. [85]
CoQ10 (Coenzima Q10)	Transportador móvil de la cadena transportadora de electrones	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor estabilidad del PPTm* • Protección contra apoptosis celular 	Mortensen et al. [83]
Mitoquinona (MitoQ)	Antioxidante (Vitamina E y coenzima Q acoplados al catión trifenilfosfonio)	<ul style="list-style-type: none"> • Reduce el estrés oxidativo • Restaura la actividad de complejos mitocondriales 	Chandran et al. [81], Graham et al. [93]
Deferiprona (DFP)	Quelante de hierro	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción de depósitos de hierro mitocondrial. 	Velasco et al. [88], Sohn et al. [89]
MTP?131 (Elamipretida O Bendavia)	Tetrapeptido	<ul style="list-style-type: none"> • Restablece la función mitocondrial • Normaliza los niveles de cardioli-pina. • Reduce el estrés oxidativo, la apertura del PPTm* y la apoptosis 	Sabbah et al. [84]
CGP-37157	Bloqueante del intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ mitocondrial Potencia la captación de Ca^{2+} mitocondrial	<ul style="list-style-type: none"> • Impide el deterioro de la bioenergética mitocondrial 	Liu et al. [82]

*Poros de permeabilidad transitorio mitocondrial

La Deferiprona redujo la hipertrofia cardíaca en pacientes con ataxia de Friedreich, al reducir el daño oxidativo generado por los altos

niveles de hierro en mitocondrias [88],[89]. La patente US 20130190365 A1 establece las cantidades adecuadas de dicho fármaco para la prevención, estabilización y tratamiento de la ataxia de Friedreich [90]. En cuanto al uso de CGP-37157, la patente US 20120077763 A1 especifica el uso de dicho fármaco para controlar los efectos tóxicos de los glucósidos, así como, para la prevención y control de la falla cardíaca mediante la inhibición del intercambiador de sodio-calcio mitocondrial [91].

9 Conclusiones

Se ha determinado, que trastornos cardíacos como la hipertrofia cardíaca o la insuficiencia cardíaca, están asociados con alteraciones del sistema de fosforilación oxidativa, así como, con la reducción de los niveles de cardiolipina, junto con la desestabilización de los supercomplejos mitocondriales. Dichas disfunciones mitocondriales, también se han evidenciado, en distintos grados, en las dos subpoblaciones mitocondriales presentes en el músculo cardíaco. Las cardiopatías se caracterizan por exhibir una baja producción de ATP para los procesos de relajación y contracción del músculo cardíaco; es por ello, que disfunciones en la ATP sintasa, en el transportador de ADP/ATP, y en el proceso de oxidación de ácidos grasos, han sido implicadas en la aparición de insuficiencia cardíaca. Diferentes fármacos encargados de optimización la bioenergética mitocondrial, están siendo estudiados para ser utilizados en el tratamiento de diferentes afecciones cardíacas. Colombia cuenta con pocas investigaciones relacionadas con el tema, es por ello que conocer y entender los diferentes mecanismos involucrados en la generación de cardiomiopatías, permite seguir estimulando la creación de mecanismos, enfocados en el diagnóstico y prevención de patologías cardíacas, mediante la estabilización de la función mitocondrial. Todo lo anterior, es con el propósito de mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir los costos a largo plazo generados por dichas patologías.

Agradecimientos

Loa autores agradecen a la Universidad EAFIT por la financiación de la Maestría y el préstamo de las instalaciones para la realización de los procesos investigativos. Así mismo, agradecemos al Doctor Luis Alejandro Gómez por su apoyo y por compartir todo su conocimiento con nosotros. Igualmente, gracias a cada una de aquellas personas que se involucraron en la revisión del presente trabajo.

Referencias

- [1] A. Torres, “Introducción - Suplemento clínicas de falla cardíaca,” *Revista colombiana de Cardiología*, vol. 23 (S1), pp. 4–5, 2016. 234, 235
- [2] J. Marín-García, A. Akhmedov, and G. W. Moe, “Introduction to Mitochondria in the Heart,” *Mitochondria and Their Role in Cardiovascular Disease*, vol. 1, pp. 3–9, 2013. 235, 236, 238, 244
- [3] C. H. Babette and B. G. Asa, “Mitochondrial quality control in the myocardium: Cooperation between protein degradation and mitophagy,” *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, vol. 75, pp. 122–130, 2014. 235, 247
- [4] C. R. Ventura, A. Garnier, V. Veksler, and F. Joubert, “Bioenergetics of the failing heart,” *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Cell Research*, vol. 1813, pp. 1360–1372, 2011. 235, 247
- [5] M. Rosca, I. Okerec, N. Sharmac, W. Stanley, F. Recchia, and C. Hoppe-la, “Altered expression of the adenine nucleotide translocase isoforms and decreased ATP synthase activity in skeletal muscle mitochondria in heart failure,” *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, vol. 46, pp. 927–935, 2009. 235, 243, 247
- [6] M. Rosca, B. Tandler, and C. Hoppel, “Mitochondria in cardiac hypertrophy and heart failure,” *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, vol. 55, pp. 31–41, 2013. 235, 243, 244, 247, 251, 252
- [7] E. Griffiths, I. Friehs, E. Scherr, D. Poutias, F. McGowan, and P. Nido, “Electron transport chain dysfunction in neonatal pressure-overload hypertrophy precedes cardiomyocyte apoptosis independent of oxidative stress,” *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 139, pp. 1609–1617, 2009. 235, 243

- [8] A. L. Andreu, N. Checcarelli, S. Iwata, S. Shanske, and S. Dimauro, “A Missense Mutation in the Mitochondrial Cytochrome b Gene in a Revisited Case with Histiocytoid Cardiomyopathy,” *Pediatric Research*, vol. 48, pp. 311–314, 2000. 235, 243
- [9] C. S. Kadambari, L. Ling, D. Erinne, W. Xua, R. Ribeiro, P. A. Hecker, F. A. Recchia, R. Sadygov, B. Willard, T. Kasumov, and W. Stanley, “Cardiac mitochondrial proteome dynamics with heavy water reveals stable rate of mitochondrial protein synthesis in heart failure despite decline in mitochondrial oxidative capacity,” *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, vol. 75, pp. 88–97, 2014. 235, 244, 246
- [10] A. Gvozdjáková, “Chapter 1: Mitochondrial Physiology,” *Mitochondrial Medicine*, vol. 1, pp. 1–17, 2008. 236, 237, 242
- [11] T. Mercer, S. Neph, M. Dinger, J. Crawford, M. Smith, A. Shearwood, E. Haugen, C. Bracken, O. Rackham, J. Stamatoyannopoulos, A. Filipovska, and J. Mattick, “The Human Mitochondrial Transcriptome,” *Cell*, vol. 146, pp. 645–658, 2011. 237
- [12] S. Vakrou and R. Abraham, “Hypertrophic cardiomyopathy: a heart in need of an energy bar?” *Journal of Frontiers in Physiology*, vol. 5, pp. 1–8, 2014. 238
- [13] Y. Ikeda, S. Sciarretta, N. Nagarajan, S. Rubattu, M. Volpe, G. Frati, and J. Sadoshima, “New Insights into the Role of Mitochondrial Dynamics and Autophagy during Oxidative Stress and Aging in the Heart,” *Journal of Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 1, pp. 1–13, 2014. 238, 239, 240
- [14] U. A. Mukherjee, S. B. Ong, S. G. Ong, and D. J. Hausenloy, “Parkinson’s disease proteins: Novel mitochondrial targets for cardioprotection,” *Pharmacology & Therapeutics*, vol. 156, pp. 34–43, 2015. 239
- [15] C. Vasquez-Trincado, I. García Carvajal, C. Pennanen, V. Parra, J. A. Hill, B. A. Rothermel, and S. Lavandero, “Mitochondrial dynamics, mitophagy and cardiovascular disease,” *The Journal of Physiology*, vol. 594, pp. 509–525, 2016. 239
- [16] L. Chen, Q. Gong, J. P. Stice, and A. A. Knowlton, “Mitochondrial OPA1, apoptosis, and heart failure,” *Cardiovascular Research*, vol. 84, pp. 91–9, 2009. 239
- [17] F. Billia, L. Haucka, F. Konecny, V. Raod, J. Shene, and T. W. Maka, “PTEN-inducible kinase 1 (PINK1)/Park6 is indispensable for normal heart function,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 108, pp. 9572–9577, 2011. 239

- [18] E. L. Holmuhamedov, A. Oberlin, K. Short, A. Terzic, and A. Jahangir, “Cardiac Subsarcolemmal and Interfibrillar Mitochondria Display Distinct Responsiveness to Protection by Diazoxide,” *Journal of PLOS ONE*, vol. 7, pp. 1–7, 2012. 240, 241, 242
- [19] T. Kasumov, E. R. Dabkowski, K. C. Shekar, L. Li, R. F. Ribeiro, K. Walsh, S. F. Previs, R. G. Sadygov, B. Willard, and W. C. Stanley, “Assessment of cardiac proteome dynamics with heavy water: slower protein synthesis rates in interfibrillar than subsarcolemmal mitochondria,” *The American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 304, pp. H1201–H1214, 2013. 241, 242, 244
- [20] R. Ferreira, R. Vitorino, R. M. Alves, H. J. Appell, S. K. Powers, J. A. Duarte, and F. Amado, “Subsarcolemmal and intermyofibrillar mitochondria proteome differences disclose functional specializations in skeletal muscle,” *Journal of Proteomic*, vol. 10, pp. 3142–3154, 2010. 241
- [21] J. W. Palmer, B. Tandler, and C. L. Hoppel, “Biochemical Properties of Subsarcolemmal and Interfibrillar Mitochondria Isolated from Rat Cardiac Muscle,” *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 252, pp. 8731–8739, 1977. 241, 242
- [22] M. G. Rosca, E. J. Vazquez, J. Kern, W. Parland, M. Chandler, W. Stanley, H. Sabbah, and C. L. Hoppel, “Cardiac mitochondria in heart failure: decrease in respirasomes and oxidative phosphorylation,” *Journal of Cardiovascular Research*, vol. 80, pp. 30–39, 2008. 241, 242
- [23] T. L. Croston, D. Thapa, A. A. Holden, K. J. Tveter, S. E. Lewis, D. L. Shepherd, C. E. Nichols, D. M. Long, M. Olfert, R. Jagannathan, and J. Hollander, “Functional deficiencies of subsarcolemmal mitochondria in the type 2 diabetic human heart,” *The American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 307, pp. H54–H65, 2014. 241, 242
- [24] B. Chance and G. R. Williams, “Respiratory Enzymes in Oxidative Phosphorylation - The Steady State,” *The journal of Biological Chemistry*, vol. 1, pp. 409–427, 1955. 241
- [25] J. Duan and M. Karmazyn, “Effect of verapamil on phosphate-induced changes in oxidative phosphorylation and atractyloside-sensitive adenine nucleotide translocase activity in two populations of rat heart mitochondria,” *Biochemical Pharmacology*, vol. 38, pp. 3873–3878, 1989. 241
- [26] J. S. Monette, L. A. Gómez, R. F. Moreau, B. A. Bemer, A. W. Taylor, and T. M. Hagen, “Characteristics of the rat cardiac sphingolipid pool in two mitochondrial subpopulations,” *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 398, pp. 272–277, 2010. 241

- [27] S. Cogliati, J. A. Enriquez, and L. Scorrano, “Mitochondrial Cristae: Where Beauty Meets Functionality,” *Trends in Biochemical Sciences*, vol. 41, pp. 261–273, 2016. 241
- [28] J. M. Hollander, D. Thapa, and D. L. Shepherd, “Physiological and structural differences in spatially distinct subpopulations of cardiac mitochondria: influence of cardiac pathologies,” *The American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 307, pp. H1–H14, 2014. 242
- [29] M. Schwarzer, A. Schrepper, P. A. Amorim, M. Osterholt, and T. Doenst, “Pressure overload differentially affects respiratory capacity in interfibrillar and subsarcolemmal mitochondria,” *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 304, pp. H529–H537, 2013. 242
- [30] A. Riva, B. Tandler, E. J. Lesnefsky, G. Conti, F. Loffredo, E. Vazquez, and C. L. Hoppel, “Structure of cristae in cardiac mitochondria of aged rat,” *Journal of Mechanisms of Ageing and Development*, vol. 127, pp. 917–921, 2006. 242, 243, 246
- [31] G. Asemu, K. A. O’Connell, J. W. Cox, E. R. Dabkowski, W. Xu, R. F. Ribeiro, K. C. Shekar, P. A. Hecker, S. Rastogi, H. N. Sabbah, C. L. Hoppel, and W. C. Stanley, “Enhanced resistance to permeability transition in interfibrillar cardiac mitochondria in dogs: effects of aging and long-term aldosterone infusion,” *The American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 304, pp. H514–H528, 2013. 242
- [32] M. Schwarzer, A. Schrepper, P. A. Amorim, M. Osterholt, and T. Doenst, “Pressure overload differentially affects respiratory capacity in interfibrillar and subsarcolemmal mitochondria,” *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 304, pp. H529–H537, 2013. 242, 246
- [33] A. P. Wojtovich, S. M. Nadtochiy, P. S. Brookes, and K. Nehrke, “Ischemic preconditioning: The role of mitochondria and aging,” *Journal of Experimental Gerontology*, vol. 47, pp. 1–7, 2012. 242, 243
- [34] O. M. de la Salud, “Boletín Observatorio Nacional de Salud,” *9 12 2013. [En línea]. Available: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/ons/boletin>[último acceso: 26 11 2014].*, 2014. 243
- [35] L. A. Gómez and T. M. Hagena, “Age-related decline in mitochondrial bioenergetics: Does supercomplex destabilization determine lower oxidative capacity and higher superoxide production?” *Journal of Seminars in Cell & Developmental Biology*, vol. 23, pp. 758–767, 2012. 243, 246, 251
- [36] L. C. Heather, C. A. Carr, D. J. Stuckey, S. Pope, K. J. Morten, E. E. Carter, L. M. Edwards, and K. Clarke, “Critical role of complex III in the early

- metabolic changes following myocardial infarction,” *Cardiovascular Research*, vol. 85, pp. 127–136, 2010. 243, 244
- [37] J. McMurray, P. Dunselman, H. Wedel, J. Cleland, and M. Lindberg, “Coenzyme Q10, Rosuvastatin, and Clinical Outcomes in Heart Failure : A Pre-Specified Substudy of CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure),” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 56, pp. 1196–1204, 2010. 244
- [38] M. Ruiz-Meana, E. Núñez, E. Miro-Casas, P. Martínez-Acedo, I. Barba, A. Rodríguez-Sinovas, J. Inserte, C. Fernandez-Sanz, V. Hernando, J. Vázquez, and D. Garcia-Dorado, “Ischemic preconditioning protects cardiomyocyte mitochondria through mechanisms independent of cytosol,” *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, vol. 68, pp. 79–88, 2014. 245
- [39] E. Dague, G. Genet, V. Lachaize, C. Guilbeau-Frugier, J. Fauconnier, C. Mias, B. Payré, L. Chopinet, D. Alsteens, S. Kasas, C. Sever, J. Thireau, C. Heymes, B. Honton, A. Lacampagne, A. Pathak, J. Sénard, and C. Galés, “Atomic force and electron microscopic-based study of sarcolemmal surface of living cardiomyocytes unveils unexpected mitochondrial shift in heart failure,” *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, vol. 64, pp. 162–172, 2014. 245
- [40] T. Hofer, S. Servais, A. Y. Seo, E. Marzetti, A. Hiona, S. J. Upadhyay, S. E. Wohlgenuth, and C. Leeuwenburgh, “Bioenergetics and permeability transition pore opening in heart subsarcolemmal and interfibrillar mitochondria: Effects of aging and lifelong calorie restriction,” *Journal of Mechanisms of Ageing and Development*, vol. 130, pp. 297–307, 2009. 246
- [41] D. G. Nicholls and S. J. Ferguson, “Bioenergetics 3,” *Elsevier Science Ltd*, 2002. 247
- [42] L. Lu, R. Su, M. Liu, Y. Zheng, and P. Zhang, “Inflammatory Heart Diseases: Causes, Symptoms, and Treatments,” *Cell Biochemistry and Biophysics*, vol. 72, pp. 851–855, 2015. 248, 249
- [43] Z. Qun, D. L. Maass, S. J. Tsai, and J. W. Horton, “Cardiac Mitochondrial Damage and Inflammation Responses in Sepsis,” *Surgical Infections*, vol. 8, pp. 41–54, 2007. 248
- [44] G. Tse, J. M. Yeo, Y. W. Chan, E. T. Lai Lai, and B. P. Yan, “What Is the Arrhythmic Substrate in Viral Myocarditis? Insights from Clinical and Animal Studies,” *Frontiers in Physiology*, vol. 7, pp. 1–11, 2016. 249
- [45] S. Heymans, “Inflammation and cardiac remodeling during viral myocarditis,” *Ernst Schering Research Foundation Workshop*, vol. 55, pp. 197–218, 2006. 249

- [46] J. Wen and N. J. Garg, "Mitochondrial Complex III Defects Contribute to Inefficient Respiration and ATP Synthesis in the Myocardium of Trypanosoma cruzi-Infected Mice," *Antioxid Redox Signal*, vol. 12, pp. 27–37, 2010. 249, 250
- [47] A. T. Kawaguchi, M. Sugimachi, K. Sunagawa, J. Bergsland, S. Koide, and R. Batista, "Improved Left Ventricular Contraction and Energetics in a Patient with Chagas' Disease Undergoing Partial Left Ventriculectomy," *Journal of Cardiac Surgery*, vol. 16, pp. 30–33, 2001. 249, 250
- [48] R. L. Deibiasi, B. A. Robinson, S. Leser, D. Brown, C. Long, and P. Clarke, "Critical Role for Death-Receptor Mediated Apoptotic Signaling in Viral Myocarditis," *Journal of Cardiac Failure*, vol. 16, pp. 901–910, 2010. 249
- [49] J. Wei, D. F. Gao, H. Wang, R. Yan, Z. Q. Liu, Z. Y. Yuan, J. Liu, and M. X. Chen, "Impairment of Myocardial Mitochondria in Viral Myocardial Disease and Its Reflective Window in Peripheral Cells," *PLoS One*, vol. 9, pp. 1–18, 2014. 249
- [50] M. Guglin and L. Nallamshetty, "Myocarditis: Diagnosis and Treatment," *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*, vol. 14, pp. 637–651, 2012. 249
- [51] A. Shauer, I. Gotsman, A. Keren, D. R. Zwas, Y. Hellman, R. Durst, and D. Admon, "Acute viral myocarditis: current concepts in diagnosis and treatment," *The Israel Medicine Association Journal*, vol. 15, pp. 180–185, 2013. 249
- [52] M. H. Khandaker, R. E. Espinosa, R. A. Nishimura, L. J. Sinak, S. N. Hayes, R. M. Melduni, and J. K. Oh, "Pericardial Disease: Diagnosis and Management," *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 85, pp. 572–593, 2010. 249
- [53] C. M. Oakley, "Myocarditis, pericarditis and other pericardial diseases," *Heart*, vol. 84, pp. 449–454, 200. 249
- [54] P. A. Kramer, B. K. Chacko, D. J. George, D. Zhi, C. C. Wei, L. J. Dell'Acqua, S. J. Melby, J. F. George, and V. M. Darley-Usmar, "Decreased Bioenergetic Health Index in monocytes isolated from the pericardial fluid and blood of post-operative cardiac surgery patients," *Bioscience Reports*, vol. 35, pp. 1–10, 2015. 249
- [55] J. Soler-Soler, J. Sagristá-Sauleda, and G. Permanyer-Miralda, "Relapsing pericarditis," *Heart*, vol. 90, pp. 1364–1368, 2004. 249
- [56] S. Shinde, P. Kumar, K. Mishra, and N. Patil, "Defect in mitochondrial functions in damaged human mitral valve," *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, vol. 21, pp. 156–160, 2006. 249

- [57] D. Pierce, B. C. Calkins, and K. Thornton, "Infectious endocarditis: diagnosis and treatment," *American Family Physician*, vol. 85, pp. 981–986, 2012. 249
- [58] A. L. Báez, M. S. Lo Presti, H. W. Rivarola, P. Pons, R. Fretes, and P. Paglini-Oliva, "Trypanosoma cruzi: Cardiac mitochondrial alterations produced by different strains in the acute phase of the infection," *Experimental Parasitology*, vol. 120, pp. 397–402, 2008. 250
- [59] J. Wen, S. Gupta, Z. Guan, M. Dhiman, D. Condon, C. Lui, and N. J. Garg, "Phenyl-a-tert-butyl-nitrone and Benzonidazole Treatment Controlled the Mitochondrial Oxidative Stress and Evolution of Cardiomyopathy in Chronic Chagasic Rats," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 55, pp. 2499–2508, 2010. 250
- [60] G. Lenaz and M. L. Genova, "Functional role of mitochondrial respiratory supercomplexes," *Journal of Biochimica et Biophysica Acta*, vol. 1837, pp. 427–443, 2014. 251, 252
- [61] R. A. Perez and J. A. Enriquez, "The function of the respiratory supercomplexes: The plasticity model," *Journal of Biochimica et Biophysica Acta*, vol. 1837, pp. 444–450, 2014. 251
- [62] Y. Chaban, E. J. Boekema, and N. V. Dudkina, "Structures of mitochondrial oxidative phosphorylation supercomplexes and mechanisms for their stabilisation," *Journal of Biochimica et Biophysica Acta*, vol. 1837, pp. 418–426, 2014. 251
- [63] G. Lenaz and M. L. Genova, "Structural and functional organization of the mitochondrial respiratory chain: A dynamic super-assembly," *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, vol. 41, pp. 1750–1772, 2009. 251, 253
- [64] E. Mileykovskaya and W. Dowhan, "Cardiolipin-dependent formation of mitochondrial respiratory supercomplexes," *Journal of Chemistry and Physics of Lipids*, vol. 179, pp. 42–48, 2014. 251
- [65] M. Rosca, P. Minkler, and C. Hoppel, "Cardiac mitochondria in heart failure: Normal cardiolipin profile and increased threonine phosphorylation of complex IV," *Journal of Biochimica et Biophysica Acta*, vol. 1807, pp. 1373–1382, 2011. 251, 252, 253
- [66] J. N. Blaza, R. Serreli, A. J. Jones, K. Mohammed, and J. Hirst, "Kinetic evidence against partitioning of the ubiquinone pool and the catalytic relevance of respiratory-chain supercomplexes," *Journal of Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 11, pp. 15 735–15 740, 2014. 251

- [67] L. A. Gómez, J. S. Monette, J. D. Chavez, C. S. Maier, and T. M. Hagen, "Supercomplexes of the mitochondrial electron transport chain decline in the aging rat heart," *Journal of Archives of Biochemistry and Biophysics*, vol. 490, pp. 30–35, 2009. 252
- [68] G. Beutner, R. A. Eliseev, and G. A. Porter Jr, "Initiation of Electron Transport Chain Activity in the Embryonic Heart Coincides with the Activation of Mitochondrial Complex 1 and the Formation of Supercomplexes," *Journal of PLOS ONE*, vol. 9, pp. 1–25, 2014. 252
- [69] A. Guaras, E. Perales-Clemente, E. Calvo, R. Acín-Pérez, M. Loureiro-Lopez, C. Pujol, I. Martínez-Carrascoso, E. Nuñez, F. García-Marque, M. A. Rodríguez-Hernández, A. Cortés, F. Diaz, A. Pérez-Martos, and C. T. Moraes, "The CoQH₂/CoQ Ratio Serves as a Sensor of Respiratory Chain Efficiency," *Journal of Cell Reports*, vol. 15, pp. 197–209, 2016. 253
- [70] G. Petrosillo, N. Di Venosa, F. M. Ruggiero, M. Pistolese, D. D'Agostino, E. Tiravanti, T. Fiore, and G. Paradies, "Mitochondrial dysfunction associated with cardiac ischemia/reperfusion can be attenuated by oxygen tension control. Role of oxygen-free radicals and cardiolipin," *Journal of Biochimica et Biophysica Acta*, vol. 1710, pp. 78–86, 2005. 253, 254
- [71] L. Böttinger, S. E. Horvath, T. Kleinschroth, C. Hunte, G. Daum, N. Pfanner, and T. Becker, "Phosphatidylethanolamine and cardiolipin differentially affect the stability of mitochondrial respiratory chain supercomplexes," *Journal of Molecular Biology*, vol. 423, no. 5, pp. 677 – 686, 2012. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022283612007206> 253
- [72] G. Lenaz, A. Baracca, G. Barbero, C. Bergamini, M. E. Dalmonte, M. Del Sole, M. Faccioli, A. Falasca, R. Fato, M. L. Genova, G. Sgarbi, and G. Solaini, "Mitochondrial respiratory chain super-complex I-III in physiology and pathology," *Journal of Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics*, vol. 1797, pp. 633–640, 2010. 254
- [73] L. Peyta, K. Jarnouen, M. Pinault, C. Guimaraes, J. P. Pais de Barros, S. Chevalier, J. F. Dumas, F. Maillot, G. M. Hatch, P. Loyer, and S. Servais, "Reduced cardiolipin content decreases respiratory chain capacities and increases ATP synthesis yield in the human HepaRG cells," *Journal of Biochimica et Biophysica Acta*, vol. 1857, pp. 443–453, 2016. 254
- [74] L. Pokorná, P. Cermáková, A. Horváth, M. G. Baile, S. M. Claypool, P. Griac, J. Malínský, and M. Balážová, "Specific degradation of phosphatidylglycerol is necessary for proper mitochondrial morphology and function," *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*, vol. 1857, no. 1, pp. 34 – 45, 2016. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000527281500211X> 254

- [75] R. Van Gestel, P. Rijken, S. Surinova, M. O'Flahertya, A. Hecka, A. Killian, A. Kroon, and M. Slijpera, "The influence of the acyl chain composition of cardiolipin on the stability of mitochondrial complexes; An unexpected effect of cardiolipin in α -ketoglutarate dehydrogenase and prohibitin complexes," *Journal of Proteomics*, vol. 73, pp. 806–814, 2010. 254
- [76] K. Chatfield, G. Sparagna, C. Sucharov, S. Miyamoto, J. Grudis, R. Sobus, J. Hijmans, and B. Stauffer, "Dysregulation of cardiolipin biosynthesis in pediatric heart failure," *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, vol. 74, pp. 251–259, 2014. 254
- [77] A. Biala, E. Tauriainen, A. Siltanen, J. Shi, S. Merasto, M. Louhelainen, E. Martonen, P. Finckenberg, D. N. Mueller, and E. Mervaala, "Resveratrol induces mitochondrial biogenesis and ameliorates Ang II-induced cardiac remodeling in transgenic rats harboring human renin and angiotensinogen genes," *Blood Pressure*, vol. 19, pp. 196–205, 2010. 255, 256
- [78] M. Ikeuchi, H. Matsusaka, D. Kang, S. Matsushima, T. Ide, T. Kubota, T. Fujiwara, N. Hamasaki, A. Takeshita, K. Sunagawa, and H. Tsutsui, "Overexpression of Mitochondrial Transcription Factor A Ameliorates Mitochondrial Deficiencies and Cardiac Failure After Myocardial Infarction," *Heart Failure*, vol. 112, pp. 683–690, 2005. 255
- [79] H. Sasaki, H. Asanuma, M. Fujita, H. Takahama, M. Wakeno, S. Ito, A. Ogai, J. Asakura, M. amd Kim, T. Minamino, S. Takashima, S. Sanada, M. Sugimachi, K. Komamura, N. Mochizuki, and M. Kitakaze, "Metformin Prevents Progression of Heart Failure in Dogs Role of AMP-Activated Protein Kinase," *Heart Failure*, vol. 119, pp. 2568–2577, 2009. 255
- [80] M. Bayeva, M. Gheorghiade, and H. Ardehali, "Mitochondria as a Therapeutic Target in Heart Failure," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 61, pp. 599–610, 2013. 255
- [81] K. Chandran, D. Aggarwal, R. Q. Migrino, J. Joseph, D. McAllister, E. A. Konorev, W. E. Antholine, J. Zielonka, S. Srinivasan, N. G. Avadhani, and B. Kalyanarama, "Doxorubicin inactivates myocardial cytochrome c oxidase in rats: cardioprotection by Mito-Q," *Biophysical Journal*, vol. 96, pp. 1388–98, 2009. 255, 256
- [82] T. Liu, D. A. Brown, and B. O'Rourke, "Highlighted Article Role of mitochondrial dysfunction in cardiac glycoside toxicity," *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, vol. 49, pp. 728–736, 2010. 255, 256
- [83] S. A. Mortensen, F. Rosenfeldt, A. Kumar, P. Dolliner, K. J. Filipiak, D. Pella, U. Alehagen, G. Steurer, and G. P. Littarru, "The Effect of Coenzyme

- Q10 on Morbidity and Mortality in Chronic Heart Failure Results From Q-SYMBIO: A Randomized Double-Blind Trial,," *JACC: Heart Failure*, vol. 2, pp. 641–9, 2014. 255, 256
- [84] H. N. Sabbah, R. C. Gupta, S. Kohli, M. Wang, S. Hachem, and K. Zhang, "Chronic Therapy With Elamipretide (MTP-131), a Novel Mitochondria-Targeting Peptide, Improves Left Ventricular and Mitochondrial Function in Dogs With Advanced Heart Failure,," *Circulation: Heart Failure*, vol. 9, p. e002206, 2016. 255, 256
- [85] K. Magyar, R. Halmosi, A. Palfi, G. Feher, L. Czopf, A. Fulop, I. Battyany, B. Sumegi, K. Toth, and E. Szabados, "Cardioprotection by resveratrol: A human clinical trial in patients with stable coronary artery disease,," *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, vol. 50, pp. 179–87, 2012. 255, 256
- [86] R. Stewart Grant, N. Braidy, G. Guillemin, and G. Smythe, "Pharmaceutical formulations of resveratrol and methods of use thereof for treating cell disorders," *New South Wales Patente WO 2009108999 A1*, 2009. 255
- [87] M. P. Murphy and R. A. Smith, "Mitochondrially Targeted Antioxidants," *Otago Patente US 6331532 B1*, 2001. 255
- [88] D. Velasco Sánchez, A. Aracil, R. Montero, A. Mas, L. Jiménez, M. O'Callaghan, M. Tondo, A. Capdevila, J. Blanch, R. Artuch, and M. Pineda, "Combined Therapy with Idebenone and Deferiprone in Patients with Friedreich's Ataxia," *Cerebellum*, vol. 10, pp. 1–8, 2011. 256, 257
- [89] Y. S. Sohn, W. Breuer, A. Munnich, and Z. I. Cabantchik, "Redistribution of accumulated cell iron: a modality of chelation with therapeutic implications," *Blood*, vol. 111, pp. 1690–1699, 2008. 256, 257
- [90] A. Munnich, M. Spino, and I. Cabantchik, "Use of Deferiprone and Methods to Treat and/or Prevent Friedreich Ataxia Resulting from Intracellular Mishandling of Iron," *Patente US20130190365 A1*, 2013. 257
- [91] B. O'Rourke and T. Liu, "Methods for treating heart failure by inhibiting the mitochondrial sodium-calcium exchanger (mNCE)," *US Patente US 20120077763 A1*, 2012. 257
- [92] S. J. Thandapilly, P. Wojciechowski, J. Behbahani, X. L. Louis, L. Yu, D. Juric, M. A. Kopilas, H. Anderson, and T. Netticadan, "Resveratrol Prevents the Development of Pathological Cardiac Hypertrophy and Contractile Dysfunction in the SHR Without Lowering Blood Pressure," *American Journal of Hypertension*, vol. 23, pp. 192–196, 2010. 256

- [93] D. Graham, N. N. Huynh, C. A. Hamilton, E. Beattie, R. A. Smith, H. M. Cochemé, M. P. Murphy, and A. F. Dominiczak, “Mitochondria-Targeted Antioxidant MitoQ10 Improves Endothelial Function and Attenuates Cardiac Hypertrophy,” *Hypertension*, vol. 54, pp. 322–328, 2009. 256