



El saber de mis hijos
hará mi grandeza

UNIVERSIDAD DE SONORA

UNIDAD REGIONAL SUR

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS QUÍMICO BIOLÓGICAS
Y AGROPECUARIAS.

**“PARTICIPACIÓN DEL FACTOR NEUROTRÓFICO
DERIVADO DEL CEREBRO, POR LA ACTIVACIÓN DE
LA VÍA Pi3k/Akt, EN EL DESARROLLO DE
HIPERTROFIA CARDIACA FISIOLÓGICA INDUCIDA POR
EJERCICIO“**

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO BIÓLOGO CLÍNICO

PRESENTA:

ABEL ANTONIO RAMOS VEGA

NAVOJOA, SONORA

JULIO 2014

Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



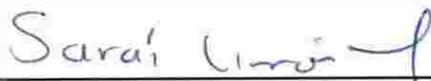
**"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"**



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

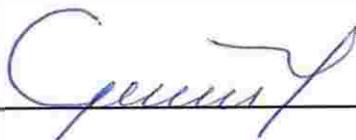
CARTA DE APROBACIÓN

Los miembros del jurado asignado para revisar la tesis profesional de Abel Antonio Ramos Vega, la han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el título de Químico Biólogo con especialidad en Análisis Clínico.



M.C. Saraí Limón Miranda

Director



Dra. Guadalupe González Ochoa

Secretario



Q.B. Rosa Amelia Vázquez Curiel

Vocal



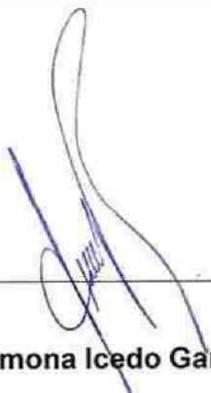
M.C. Ramona Icedo García

Suplente

DECLARACIÓN INSTITUCIONAL

Se permite y agradece las citas breves del material contenido en este trabajo de Tesis Profesional sin permiso especial de los autores, siempre y cuando se dé crédito correspondiente a los autores y a la Universidad de Sonora, Unidad Regional Sur.

Para la publicación en comunicaciones científicas o de divulgación popular de los datos contenidos en este trabajo de tesis, se deberán dar créditos a la Universidad de Sonora, previa aprobación escrita del manuscrito en cuestión del Director de Tesis.



M.C. Ramona Icedo García

Jefe del Departamento de Ciencias Químico Biológicas y Agropecuarias

AGRADECIMIENTOS

A Dios por ponerme siempre los medios y las personas indicadas en mi vida personal y como estudiante, sin su ayuda y protección nada de esto hubiese sido posible.

A mis padres y hermanos, miembros de mi hogar. Me vieron crecer y me moldearon de tal forma que mi personalidad y virtudes han sido formadas por ellos. Gracias por sostenerme y empujarme a tener el deseo constante de superación profesional.

A todos los miembros de mi familia, por su apoyo incondicional en cada etapa de mi vida. Gracias por estar al pendiente de mi persona en las medidas de sus posibilidades.

Al Dr. Adolfo, a la M.C. Sarafí y a cada una de las sinodales por su colaboración y por las facilidades otorgadas para que esta tesis se vea concluida en tiempo y forma. Sin ellos este trabajo no hubiese sido posible.

DEDICATORIA

**A quien lee estas palabras y ocupa un
lugar en mi corazón
y mi mente...**

CONTENIDO

APROBACIÓN	II
DECLARACIÓN INSTITUCIONAL	III
AGRADECIMIENTOS	IV
DEDICATORIAS	V
CONTENIDO	VI
LISTA DE FIGURAS	VII
OBJETIVOS	XI
RESUMEN	X
INTRODUCCIÓN	1
1 HIPERTROFIA CARDIACA	3
1.1 Hipertrofia Cardiaca Patológica	5
1.2 Hipertrofia Cardiaca Fisiológica Inducida por Ejercicio	12
1.2.1 Hipertrofia Cardiaca Excéntrica	14
1.2.2 Hipertrofia Cardiaca Concéntrica	16
1.2.3 Muerte Súbita en Atletas	17
1.2.4 Funciones Mitocondriales Durante la Hipertrofia Cardiaca Fisiológica	18

2 PI3K (p110α) PROMUEVE EL DESARROLLO DE HIPERTROFIA CARDIACA FISIOLÓGICA	19
2.1 PI3K (p110 α) y la Angiogénesis en el Corazón	24
2.2 PI3K (p110 α) es Activado por el Factor de Crecimiento Semejante a la Insulina (IGF1).	25
2.3 PI3K (p110 α) y el Ritmo Cardíaco.	26
3 FACTOR NEUROTROFICO DERIVADO DEL CEREBRO (BDNF) Y SU AUMENTO DE EXPRESIÓN CON EL EJERCICIO.	27
3.1 Efectos Benéficos del BDNF a Nivel Cardiovascular y Neurológico.	33
3.1.1 Efectos Neurológicos	33
3.1.2 Efectos Cardiovasculares	35
3.1.3 BDNF y Enfermedades Cardiometabólicas	37
3.1.4 BDNF y Depresión en pacientes con Enfermedades Cardiovasculares	41
3.2 BDNF promueve el desarrollo de hipertrofia cardíaca fisiológica por la activación de la vía PI3K/AKT durante el ejercicio.	41
4 CONCLUSIÓN	48
5 BIBLIOGRAFÍA	49

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Diferencias morfológicas entre un corazón de ratón durante la preñez (P) y uno no preñado (NP).	6
Figura 2	Mapa comparativo de los cambios que ocurren durante eventos fisiológicos y patológicos.	7
Figura 3	Beneficios a nivel sistémico y cardiaco del ejercicio.	13
Figura 4	Comparación fenotípica entre una hipertrofia cardiaca concéntrica (imagen Izquierda) y una excéntrica (imagen derecha).	15
Figura 5	Esquema de las vías clave en el desarrollo de la hipertrofia cardiaca fisiológica y patológica.	22
Figura 6	Vía de señalización hipocampal para la expresión de BDNF. La NE induce la expresión de BDNF y la posterior activación de la vía PI3K/AKT.	30
Figura 7	Comparación de niveles hipocampales de BDNF y TrkB fosforilado en presencia y ausencia de estrés.	32
Figura 8	BDNF-KO promueve un remodelamiento después de un IM.	38
Figura 9	Esquema de la acción de las neurotrofinas en el cardiomiocito.	44

OBJETIVOS

Objetivo general.

Describir y analizar, mediante una revisión bibliográfica, el papel que tiene el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en el desarrollo de hipertrofia cardiaca fisiológica inducida por el ejercicio, por la activación de la vía de señalización intracelular PI3K/AKT.

Objetivos específicos.

- Describir cuáles son las vías de señalización intracelular que participan en el desarrollo de hipertrofia cardiaca fisiológica inducida por ejercicio.
- Describir las funciones que tiene el BDNF en el sistema nervioso central y a nivel cardiovascular.
- Vincular las vías de señalización activadas por BDNF con las participantes en el desarrollo de hipertrofia cardiaca fisiológica inducida por ejercicio.

RESUMEN

La hipertrofia cardiaca es un cambio morfológico en tamaño y peso que sufre el corazón en respuesta a un estímulo fisiológico o patológico. Los factores desencadenantes pueden ser hemodinámicos (tales como una sobrecarga de volumen o presión), activaciones neurohormonales y liberación de factores tales como la endotelina, adrenalina, noradrenalina, insulina, entre otros (Mihl y cols., 2008).

El remodelamiento cardiaco suele asociarse con enfermedades y con fallas en las funciones del corazón. En contraposición con estas ideas, el remodelamiento que ocurre en el corazón de los atletas es una respuesta adaptativa, fisiológica y, a diferencia del desarrollado en condiciones de enfermedad, es reversible. El ejercicio en modelos de animales ejerce beneficios directos a la salud del corazón. Esto por la atenuación del proceso de remodelamiento ventricular izquierdo patológico, caracterizado por la hipertrofia cardiaca y fibrosis. Además, el la actividad física incrementa la capacidad oxidativa del miocardio y promueve la supervivencia del miocito (Owen y cols., 2009).

BDNF, la neurotrofina más abundante en el cerebro, regula la supervivencia celular, neurogénesis y neuroplasticidad. Deficiencias en la expresión de BDNF se asocian a múltiples padecimientos neurológicos y, según datos recientes, también

a patologías cardíacas. Por ejemplo, la depresión está asociada con una reducción en la expresión hipocámpal de BDNF, sin embargo, esta reducción en los niveles de la neurotrofina se ven aumentados con la actividad física (Adlard & Cotman, 2004).

Una función que le da el papel de cardioprotector a BDNF es la capacidad de promover la migración de células endoteliales en el corazón por la vía PI3K/AKT/Mtor (conocida por su capacidad de inducir una respuesta hipertrófica en el miocito cardíaco), para favorecer la angiogénesis después de un infarto al miocardio. Confirmando está que BDNF juega un rol importante en el desarrollo de los vasos sanguíneos del corazón, protección cardíaca y la angiogénesis. Como mencionamos anteriormente, la angiogénesis es vital para detener el progreso de la falla cardíaca (Cao y cols., 2012).

INTRODUCCIÓN

El corazón, encargado de bombear sangre a todo el organismo, está compuesto de miocitos, fibroblastos, células endoteliales, mastocitos y por las proteínas que componen la matriz extracelular, siendo los miocitos quienes representan un tercio del total de las células del corazón y de un 70 a 80% de la masa (McMullen and Jennings, 2007).

Los miocitos cardiacos son células compuestas por miofibrillas. Éstas tienen estructuras llamadas sarcómeras, que son las unidades básicas de contracción del corazón. En el nacimiento, los miocitos cardiacos pierden la capacidad proliferativa, es así que al no poder multiplicarse, sólo aumentan de tamaño por la síntesis de nuevas proteínas estructurales (McMullen and Jennings, 2007).

Cuando el corazón es expuesto a un incremento crónico en las demandas, como en el infarto al miocardio, se lleva a cabo un remodelamiento patológico, cuyos cambios son de carácter irreversible. Una sobrecarga hemodinámica patológica conlleva a una aumentada activación de fibroblastos, encargados de la síntesis de las proteínas de la matriz extracelular, provocando fibrosis intersticial, principalmente por colágena tipo I (Mihl y cols., 2008).

La fibrosis incrementa la tensión del miocardio, lo cual va a dificultar el llenado ventricular. De forma paulatina se tendrá pérdida de miocitos por apoptosis o necrosis y serán reemplazados por fibroblastos y colágena extracelular. Es así

como la sobrecarga hemodinámica provocará una cardiomiopatía dilatada y la falla cardíaca irá en aumento (Lips y cols., 2003).

Existen muchas terapias farmacológicas para el tratamiento de las fallas cardíacas, tales como el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, por sus siglas en inglés), el bloqueador del receptor de angiotensina (ARBs), bloqueadores de receptores β -adrenérgicos, diuréticos, agentes antitrombóticos y vasodilatadores como los donantes de óxido nítrico (NO). Todos ellos atenúan el remodelamiento mas no revierten el daño causado al corazón (House y cols., 2010).

Sin embargo es de gran importancia conocer los mecanismos por los cuales se lleva a cabo el remodelamiento cardíaco fisiológico, cuya importancia radica en su carácter reversible. Estos cambios los sufre el corazón en la preñez (con reversión en el posparto) y en atletas de alto rendimiento. El diseño de terapias más eficaces que combata la progresión de las fallas cardíacas, especialmente la cardiomiopatía hipertrófica, es la base del estudio de los modelos fisiológicos (Maron y cols., 2006).

HIPERTROFIA CARDIACA

La hipertrofia cardiaca es un cambio morfológico en tamaño y peso que sufre el corazón en respuesta a un estímulo fisiológico o patológico. Los factores desencadenantes pueden ser hemodinámicos (tales como una sobrecarga de volumen o presión), activaciones neurohormonales y liberación de factores tales como la endotelina, adrenalina, noradrenalina, insulina, entre otros (Mihl y cols., 2008).

La tecnología transgénica y knockout han sido de gran ayuda en la comprensión de las vías de señalización involucradas en el desarrollo de la hipertrofia cardiaca bajo estímulos patológicos y fisiológicos. Es así que se pueden observar los cambios adaptativos en el corazón que ocurren cuando hay un incremento en el volumen o en la presión sanguínea, que al ser constantes, llevan al incremento de la masa muscular por la síntesis de nuevas proteínas contráctiles (Bernardo y cols., 2010).

La hipertrofia cardiaca, según el estímulo que la desencadena, puede ser patológica o fisiológica. Un crecimiento fisiológico del corazón se da durante la preñez y con el ejercicio físico intenso. En cambio, una hipertrofia patológica es señal de enfermedad y daño cardíaco (Maron y cols., 2006).

Existen diferencias funcionales, metabólicas y estructurales entre la hipertrofia cardiaca fisiológica (HCF) y la hipertrofia cardiaca patológica (HCP). Cuando

existe una enfermedad cardiovascular como hipertensión o una regurgitación mitral, la hipertrofia ventricular izquierda empieza dándose como una respuesta compensatoria y adaptativa para que se lleven a cabo las funciones cardiacas de manera adecuada. Sin embargo, cuando la sobrecarga de volumen o de presión es de manera crónica, se puede conducir hacia un mayor remodelamiento, presentando un aumento en la dilatación ventricular izquierda, acumulación de colágena tipo I (fibrosis) y apoptosis. Estos cambios son de carácter irreversible, contribuyendo a la progresión de la falla cardiaca (Bernardo y cols., 2010).

En contraposición con la hipertrofia cardiaca patológica (HCP), la hipertrofia cardiaca fisiológica no está asociada con fibrosis, disfunción cardiaca o alguna falla que empobrezca las funciones del corazón. La HCF es un proceso reversible que se da como respuesta a las demandas hemodinámicas que el organismo requiere durante el embarazo o la práctica de deporte en atletas de alto rendimiento, Figura 1 (Maron y cols., 2006).

La hipertrofia cardiaca fisiológica es asociada a una organización normal de los componentes estructurales cardiacos, con funciones normales o mejoradas, mientras que la patológica es asociada a la sobreexpresión de genes fetales, fibrosis, disfunción cardiaca y un gran riesgo de muerte. Sabiendo que La HCF y la HCP son causadas por diferentes estímulos, ambas son asociadas a estructuras y fenotipos moleculares distintos (McMullen y Jennings, 2007).

La HCF es acompañada de un incremento en la densidad de los capilares del miocardio. En cambio, durante la HCP hay una disminución en los capilares miocárdicos debido a la predominante fibrosis que se presenta. La poca perfusión sanguínea del miocardio hace que disminuya la llegada de oxígeno y nutrientes a las células, incrementando así la falla cardíaca y promoviendo el desarrollo de la hipertrofia patológica (De Boer y cols., 2003).

Los procesos moleculares para la reversión de la HCP se pueden encontrar en el análisis completo de las vías de señalización involucradas en la HCF. Sin duda, del conocimiento del comportamiento del corazón bajo estímulos fisiológicos surgirán las nuevas opciones para combatir las enfermedades cardíacas, Figura 2.

Hipertrofia Cardíaca Patológica

Durante la enfermedad cardiovascular, la hipertrofia ventricular izquierda inicia como una reacción compensatoria y adaptativa del corazón para mantener las funciones cardíacas de manera adecuada. Sin embargo, una sobrecarga de presión o de volumen crónica pueden llevar a un mayor remodelamiento, que implica una dilatación del ventrículo izquierdo, acumulación de colágena tipo I (fibrosis cardíaca) y pérdida de miocitos cardíacos (apoptosis). Esto reduce la calidad de las funciones del corazón y contribuye a la progresión de la falla cardíaca (Hein y cols., 2003).

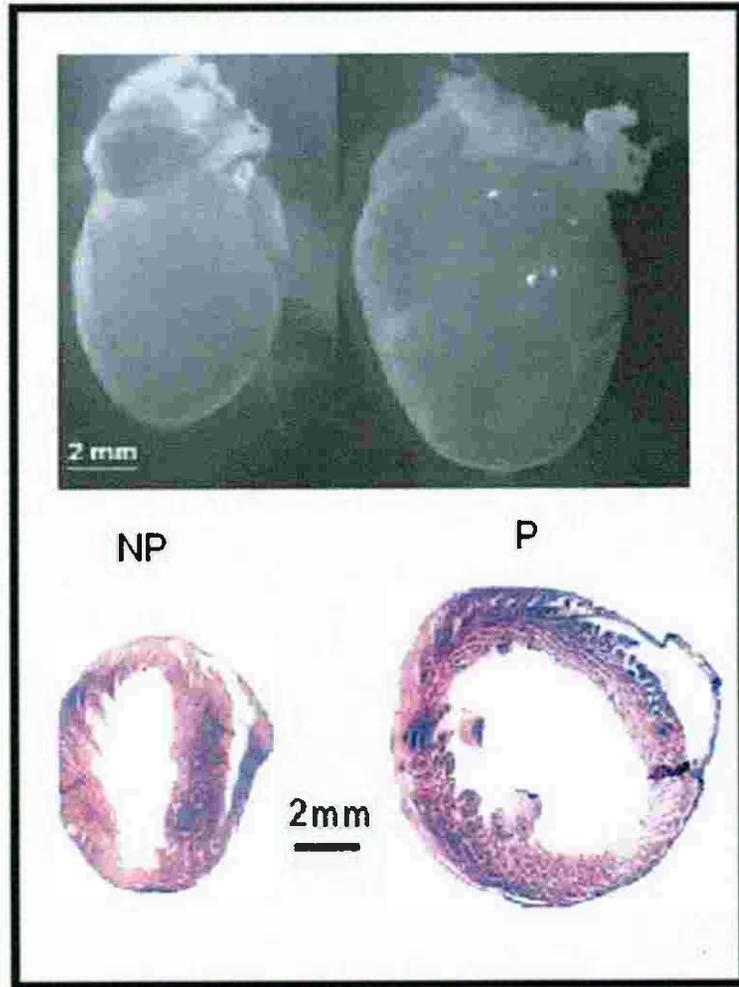


Figura 1. Diferencias morfológicas entre un corazón de ratón durante la preñez (P) y uno no preñado (NP) (Virgen, O.A. 2006).

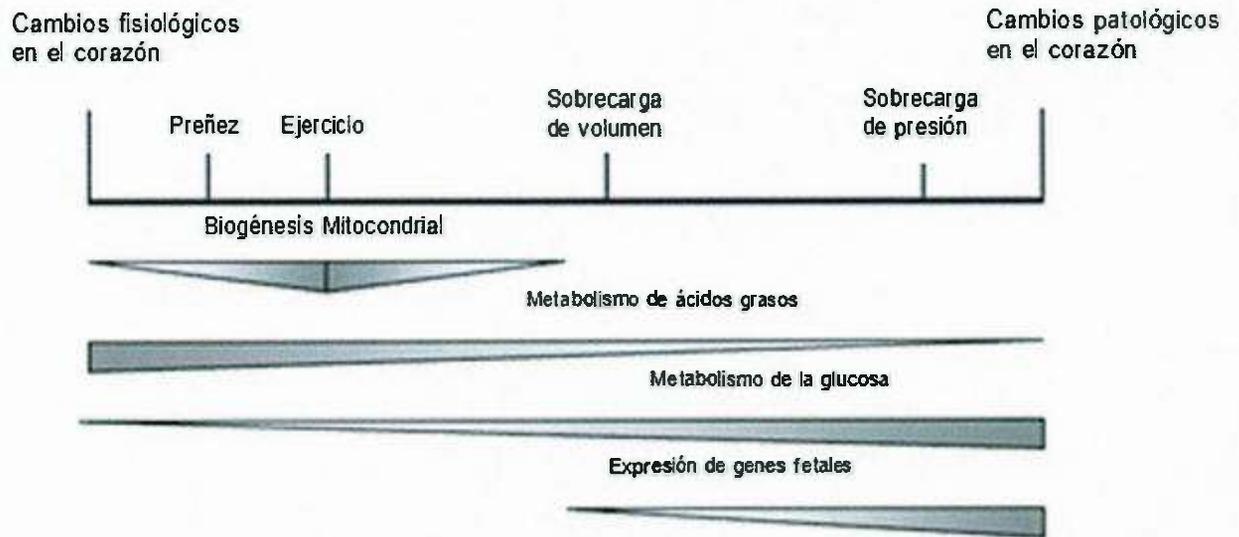


Figura 2. Mapa comparativo de los cambios que ocurren durante eventos fisiológicos y patológicos (Dorn, 2007).

Las fases en la evolución de una falla cardíaca son:

1. Hipertrofia compensatoria
2. Falla cardíaca con preservación de la fracción de eyección
3. Falla cardíaca con reducción en la fracción de eyección (Hein y cols., 2003).

En la HCP se presenta una alta expresión de genes fetales, incluyendo el péptido natriurético atrial (ANP), péptido natriurético tipo B (BNP) y genes para isoformas fetales de proteínas contráctiles, tales como actina esquelética α y miosina de cadena pesada β (MHC). Así mismo, se presenta una baja expresión de genes como α -MHC y retículo sarcoplásmico Ca^{2+} ATPasa (SERCA) (McMullen y cols., 2005).

La formación parácrina y/o autócrina de factores, tales como angiotensina (Ang) II, endotelina (ET)-1 y noradrenalina, en respuesta a estímulos patológicos juegan un papel importante en el desarrollo de HCP. Estos ligandos activan los receptores asociados a proteínas G (GPCR). Es así que la sobreexpresión cardíaca específica del receptor AngII AT1 y proteínas G en ratones transgénicos altera los genes de expresión cardíaca, promoviendo la disfunción y muerte prematura (Wettschureck y cols., 2001).

La ampliación de los miocitos, que ocurre durante la hipertrofia cardiaca patológica, tiene que ver con la aceleración de transcripción y traslación de mRNA, así como la reducción de la rotación de proteínas. El crecimiento celular patológico que se deriva de la expresión de nuevas proteínas causa la muerte de cardiomiocitos, que es uno de los más grandes factores de daño que se dan en la hipertrofia cardiaca patológica (Whelan y cols., 2010).

Existen tres tipos de muerte celular en la falla cardiaca: necrosis, apoptosis y autofagia:

- En la muerte celular necrótica, orgánulos como las mitocondrias sufren un hinchamiento debido a la apertura de canales de la membrana plasmática que aumentan la afluencia de líquido extracelular. Este proceso es acompañado de inflamación.
- La apoptosis, conocida por muerte celular programada, conlleva atrofia nuclear, contracción del citosol y pérdida de la potencia de membrana mitocondrial. Los macrófagos eliminan por medio de la fagocitosis a las células que presentan contracción por apoptosis. Todo esto sin que se presente inflamación.
- La autofagia, cuya función es reciclar orgánulos y proteínas, es mediada por los genes reguladores de autofagia (ATG, por sus siglas en inglés). Este mecanismo también se ve incrementado en pacientes con insuficiencia cardiaca (Hotchkiss y cols., 2009).

Otros efectos de los estímulos patológicos en el corazón son la inflamación y la fibrosis cardiaca. Los efectos proinflamatorios de las citosinas como la interleucina (IL)-6, factor de necrosis tumoral alfa (TNF) α e interleucina IL-1 β 75, incrementan sus niveles periféricos e intracardiacos debido a la fibrosis observada comúnmente en una falla cardiaca crónica (Xia y cols., 2009).

Un incremento en la expresión de TNF α promueve una serie de respuestas mal adaptativas como respuesta a un estímulo patológico, causando contracciones disfuncionales, hipertrofia cardiaca patológica, aumento en la apoptosis y un remodelamiento de la matriz extracelular (MEC). Además, una prolongada exposición a IL-6 disminuye la contracción cardiaca, mientras que IL-1 regula el remodelamiento de la MEC controlando la proliferación y migración de fibroblastos, así como la síntesis de colágena, especialmente la tipo I (Hedayat y cols., 2010).

En un corazón adulto y con un metabolismo sano, los ácidos grasos libres son el sustrato principal de generación de ATP. Durante estados de falla cardiaca la oxidación de ácidos grasos libres disminuye, mientras que el metabolismo de la glucosa tiende a aumentar. Cuando la falla cardiaca es avanzada, hay un retorno al metabolismo de ácidos grasos libres una vez que el corazón se vuelve resistente a la insulina, haciendo cada vez más pobres las funciones cardiacas (Neubauer, 2007).

La acumulación de lípidos tóxicos, particularmente en pacientes con diabetes y obesidad, propicia una disfunción mitocondrial. La hipertrofia cardiaca por sobrecarga de presión aumenta la acumulación de triglicéridos. Además los cambios neurohormonales, como el incremento de la actividad adrenérgica, aumentan la síntesis de ácidos grasos. Dicha elevación lipídica, aunada a los defectos en la oxidación de ácidos grasos, puede promover la acumulación de lípidos en los cardiomiocitos, contribuyendo a la disfunción cardiaca (Lim & Bodmer, 2011).

Sumado a todos los cambios mencionados, ocurridos durante la hipertrofia cardiaca patológica y la falla cardiaca, estas patologías son asociadas con un prolongamiento del QT y arritmias ventriculares. Éstos suceden debido a una disminución en las densidades de corriente de K⁺ y deterioro en la repolarización. La muerte cardiaca súbita, presumiblemente por arritmias ventriculares letales, representa un 50 % de las muertes en las personas con insuficiencia cardiaca (Tomaselli y cols., 1994).

Hipertrofia Cardíaca Fisiológica Inducida por Ejercicio

La actividad física constante es de gran ayuda en la prevención y tratamiento de enfermedades crónicas, tales como obesidad, diabetes, cáncer, depresión, cardiomiopatías y trastornos mentales. Ha sido reportado que el ejercicio físico tiende a disminuir la presión arterial en pacientes con hipertensión, además se caracteriza por proveer un mejor VO₂ (consumo máximo de oxígeno) y aumentar la calidad de vida de pacientes con falla cardíaca, Figura 3 (Smart & Marwick, 2004).

El remodelamiento cardíaco suele asociarse con enfermedades y con fallas en las funciones del corazón. En contraposición con estas ideas, el remodelamiento que ocurre en el corazón de los atletas es una respuesta adaptativa, fisiológica y, a diferencia del desarrollado en condiciones de enfermedad, es reversible. El ejercicio en modelos de animales ejerce beneficios directos a la salud del corazón. Esto por la atenuación del proceso de remodelamiento ventricular izquierdo patológico caracterizado por la hipertrofia cardíaca y fibrosis. Además incrementa la capacidad oxidativa del miocardio y promueve la supervivencia del miocito (Owen y cols., 2009).

El corazón de atleta, es el resultado del aumento en el gasto cardíaco máximo, aumento en el volumen sistólico, disminución de la frecuencia cardíaca en reposo y cambios electrocardiográficos en la conducción y repolarización. Todo

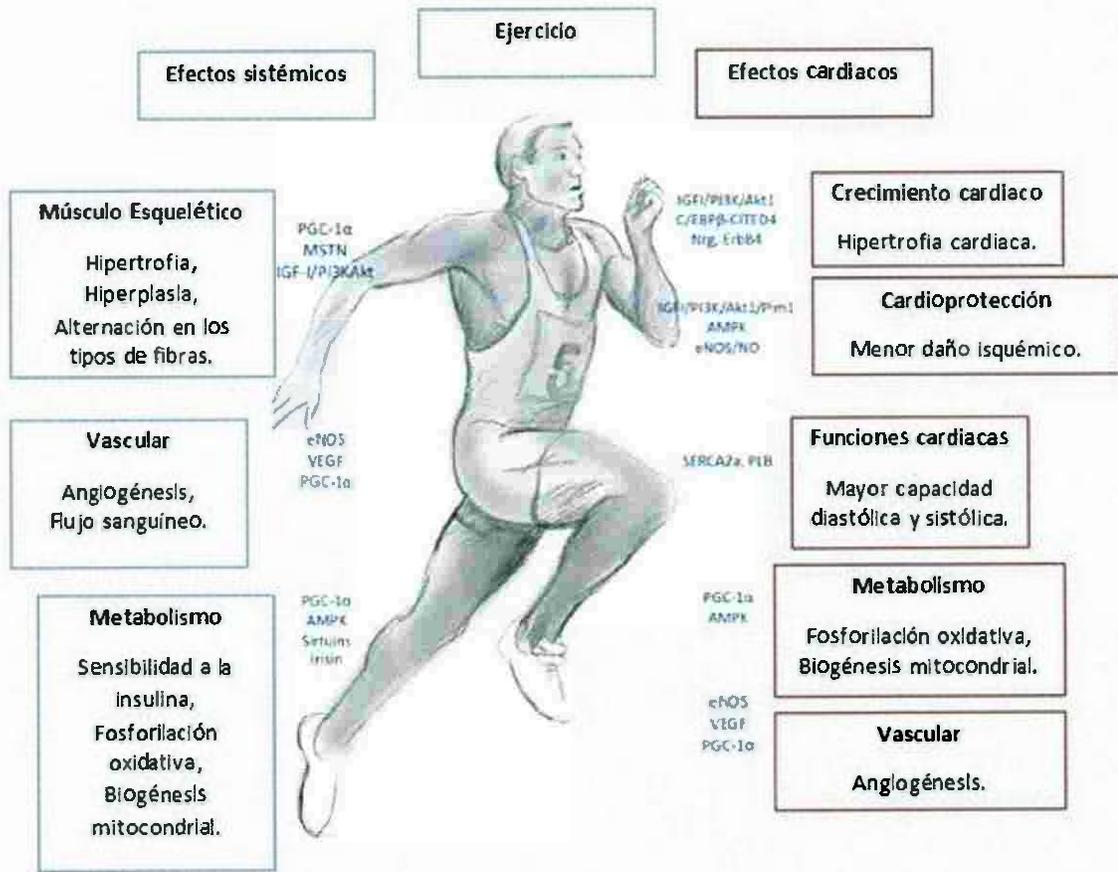


Figura 3. Beneficios a nivel sistémico y cardíaco del ejercicio (Mann & Rosenzweig, 2012).

esto ocurre en los deportistas de alta intensidad con el fin de cubrir las demandas hemodinámicas que el ejercicio requiere (Mihl y cols., 2008).

Como respuesta al ejercicio constante, el corazón puede presentar un remodelamiento cardíaco fisiológico caracterizado por cambios en las dimensiones del ventrículo izquierdo. Dicho remodelamiento es con la finalidad de mejorar el desempeño del corazón ante los requerimientos que surgen ante la actividad física. Uno de los cambios que ocurren durante el remodelamiento inducido por el ejercicio es la hipertrofia cardíaca fisiológica (HCF), que fenotípicamente es un incremento en la masa muscular producida por un aumento en el tamaño del cardiomiocito. En la HCF se observa que las funciones cardíacas son normales o mejoradas. En contraste, la hipertrofia cardíaca patológica, que ocurre durante enfermedades, puede desembocar en fallas irreversibles (Weeks & McMullen; 2010).

Hipertrofia Cardíaca Excéntrica

Dependiendo el tipo de ejercicio que se realice, serán las características fenotípicas que se presentarán en el corazón del atleta. En la HCC se puede observar un engrosamiento de las paredes del ventrículo, mientras que la cavidad interventricular se aprecia no dilatada. En cambio, en la HCE existe un crecimiento de la cámara ventricular izquierda y un crecimiento proporcional de las paredes, Figura 4 (Mihl y cols., 2008). Siendo así que la actividad física se divide en ejercicio isotónico y en ejercicio isométrico o estático. El ejercicio

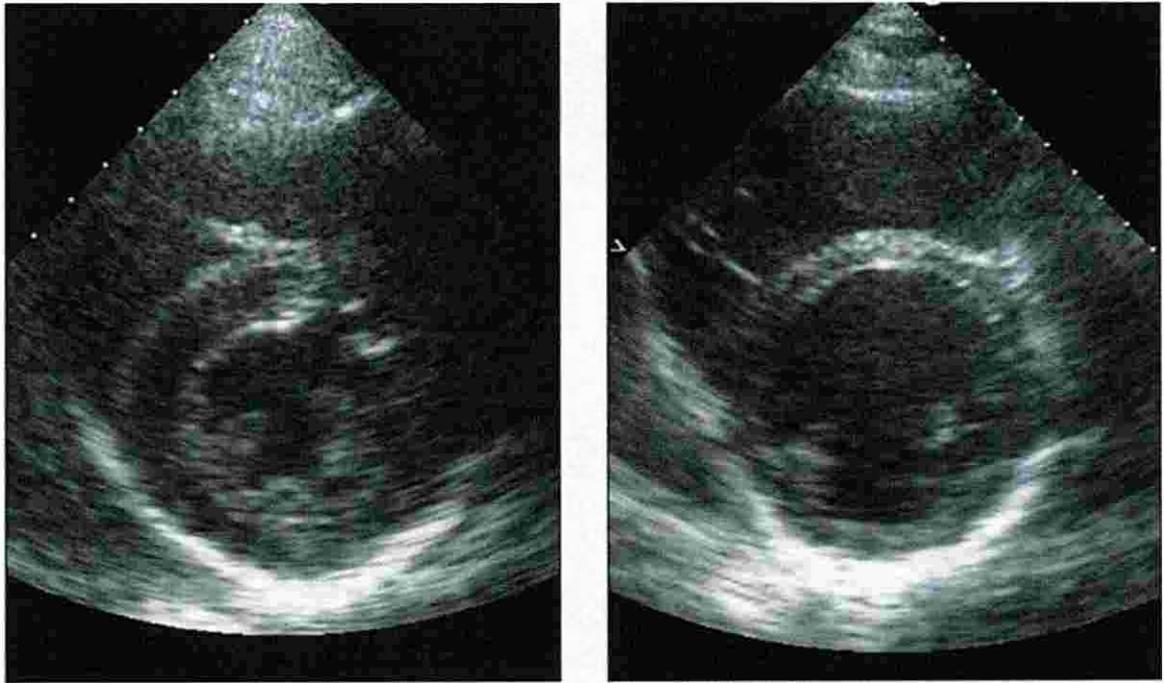


Figura 4. Comparación fenotípica entre una hipertrofia cardiaca concéntrica (imagen izquierda) y una excéntrica (imagen derecha) (Mihl y cols., 2008).

isotónico, que implica la contracción de varios grupos musculares (atletismo, natación, ciclismo), desencadena un crecimiento de la cámara ventricular y un cambio proporcional en el grosor de la pared, es decir, se presenta una hipertrofia cardiaca excéntrica (HCE) (McMullen & Jennings, 2007).

La HCE es inducida por una sobrecarga de volumen. Es caracterizada por un incremento longitudinal del miocito cardiaco que conlleva a un aumento en el tamaño del ventrículo izquierdo y un aumento proporcional en el grosor de la pared. Estos cambios ocurren para cubrir las demandas que se originan con el aumento de volumen sanguíneo que se da durante el ejercicio. El volumen bombeado por latido, en atletas de alto rendimiento, puede superar los 200 mL, mientras que los no entrenados van de 70 mL/latido en reposo a los 100-135 mL durante el ejercicio (Vella & Robergs, 2005).

Hipertrofia Cardiaca Concéntrica

El ejercicio isométrico o estático, como el levantamiento de pesas, involucra tensión muscular que causa una sobrecarga de presión y por consiguiente una hipertrofia cardiaca concéntrica (HCC). La HCC ocurre en respuesta a una sobrecarga de presión y es caracterizada por un engrosamiento en las paredes ventriculares izquierdas y una mínima dilatación ventricular. Durante el entrenamiento de pesas, la presión máxima puede superar los 320/250 mmHg. (MacDougall y cols., 1985).

Muerte Súbita en Atletas

La cardiomiopatía hipertrófica (CMH) es una enfermedad hereditable causada por mutaciones en las proteínas de la sarcómera que puede causar una falla cardíaca. Es aceptado que hay distintas vías de señalización que son responsables de las respuestas hipertróficas tanto patológica como fisiológica. Es de vital importancia llegar a distinguir un corazón de atleta de una CMH, que es la principal causa de muerte súbita (MS) en atletas jóvenes (Maron y cols., 2009).

La muerte súbita cardíaca en atletas jóvenes no está ligada a una hipertrofia cardíaca fisiológica, sino con una enfermedad cardiovascular congénita, siendo una cardiomiopatía hipertrófica la causa más común de los casos. La CMH se caracteriza por un incremento en el grosor de las paredes del ventrículo izquierdo sin que haya una dilatación ventricular (Shephard & Semsarian, 2009).

Se sabe que en deportistas de máxima resistencia se ven aumentados los niveles de troponina I y de péptido natriurético tipo B, ambos biomarcadores que aumentan en fallas del ventrículo izquierdo. Sin embargo, todos los procesos que podrían generar daño cardíaco desaparecen a la semana de la práctica del ejercicio intenso, descartando el desarrollo de una CMH (Gerche y cols., 2008).

Funciones Mitocondriales Durante la Hipertrofia Cardíaca Fisiológica

La HCF es asociada con un incremento en las funciones mitocondriales, mientras que la patológica es asociada con disfunción. La mitocondria es el sitio con mayor oxidación de sustratos en los cardiomiocitos. La oxidación de ácidos grasos (FAO, por sus siglas en inglés) es la mayor fuente de energía en las mitocondrias al generar entre un 60 y 90 % del ATP total en el corazón. Se asocia a la hipertrofia cardíaca patológica por sobrecarga de presión y a la falla cardíaca con una disminución de FAO. Sin embargo el mecanismo involucrado en esta disminución no está del todo claro. Estudios en ratas ejercitadas muestran un alza en la FAO y de la oxidación de la glucosa. La identificación de los genes involucrados en el desarrollo del corazón de atleta y todos sus beneficios cardiovasculares es de gran importancia por el futuro papel terapéutico que pueden tener (Dale & Doenst, 2011).

PI3K (P110 α) PROMUEVE LA HIPERTROFIA CARDIACA FISIOLÓGICA

Como mencionamos anteriormente, es de vital importancia determinar cuáles son las vías de señalización involucradas en el desarrollo de hipertrofia cardiaca fisiológica y patológica, esto con la finalidad de encontrar novedades terapéuticas que sean más efectivas y eleven la calidad de vida de las personas con cardiomiopatías.

En la hipertrofia cardiaca fisiológica, existe un incremento en la actividad de Fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) en la isoforma p110 α . Esta proteína promueve la biogénesis mitocondrial, un incremento en la oxidación de ácidos grasos, consumo de O₂, generación de ATP y defensa antioxidante. Factores de crecimiento como la insulina (IR) y la activación del receptor IGF-1R, que activa la vía PI3K (p110 α)-AKT, son de gran importancia para la adaptación fisiológica bajo el estímulo del ejercicio (Dale & Doenst, 2011).

Las fosfatidilinositol 3-cinasas (PI3Ks) son una familia de cinasas lipídicas que regulan una amplia gama de procesos celulares incluyendo el crecimiento celular, la supervivencia, el metabolismo y la motilidad. La clase I de PI3K fosforila la posición 3 en el anillo hidroxilo del inositol de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato para generar el segundo lípido mensajero que es el fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP3). PIP3 a su vez activa una serie de proteínas de señalización río abajo, incluyendo la proteína cinasa serina-treonina (Akt o

PKB). La vía culmina en la activación de la rapamicina de unión en mamíferos (mTOR) (Luo y cols., 2005).

PI3K (p110 α) es una quinasa de lípidos que cataliza la fosforilación de los lípidos del sarcolema, para iniciar la cascada de señalización, que tiende en particular a la activación de la proteína cinasa B (AKT). Ha sido reportado que la cinasa AKT 1 es un mediador vital en el desarrollo fisiológico del corazón y además es conocido por proveer cardioprotección durante la sobrecarga de presión (DeBosch y cols., 2006).

McMullen y colaboradores, demostraron que una activación constitutiva de PI3K (P110 α) y el ejercicio físico tienen influencia positiva en un modelo de cardiomiopatía dilatada por sobrecarga de presión. Observaron que la actividad de PI3K aumenta la supervivencia y aminora la progresión de la falla. Estos resultados son adjudicados a una menor expresión de genes fetales, tales como BNP, ANP y α squeueletal-actinina. En la misma investigación, los resultados para ratones dn-PI3K-Tg fueron signos de falla cardiaca congestiva después de la sobrecarga de presión. Estos datos obtenidos indican que PI3K tiene efectos benéficos al disminuir el desarrollo patológico, presentado como dilatación, incremento del volumen del ventrículo izquierdo, crecimiento excesivo del corazón y aumento en la expresión de genes fetales (McMullen y cols., 2007b).

Otro dato importante es que PI3K y su vía de activación y señalización río abajo está involucrado en la maduración de las miofibras y la maduración de los

discos Z de la costámera. Esto es por el papel que juega PI3K en la regulación de expresión de genes esenciales para la estructura cardíaca y de los discos Z. Es así que la vía de PI3K/AKT es clave para el remodelamiento cardíaco al promover el desarrollo fisiológico del corazón a nivel de la estructura de la costámera y los discos Z (Lin y cols., 2011).

La isoforma P110 α del fosfatidil inositol 3 cinasa (PI3K) tiene un rol muy importante en el desarrollo de hipertrofia cardíaca inducida por ejercicio. El entrenamiento físico incrementa la actividad de PI3K en el corazón, prolongando la supervivencia en modelo murino con cardiomiopatía dilatada inducida por una sobrecarga de presión. Dicha isoforma de PI3K (p110 α), juega un papel crucial en el desarrollo de hipertrofia fisiológica, mientras que la isoforma p110 γ es un mediador de la patológica. Es así que una deficiencia de p110 γ es relacionada con efectos protectores durante una falla cardíaca, Figura 5 (Oudit y cols., 2003).

El ejercicio aumenta la vía de señalización PI3K (p110 α), promoviendo la supervivencia celular y efectos cardioprotectores. Es así que periodos largos de inactividad física provocan una reducción importante en la masa ventricular y alteraciones en el cumplimiento de las demandas cardíacas, resultando en una reducción del volumen sistólico e intolerancia ortostática (Gielen y cols., 2010).

VÍAS DE SEÑALIZACIÓN PARA EL DESARROLLO DE HIPERTROFIA CARDIACA

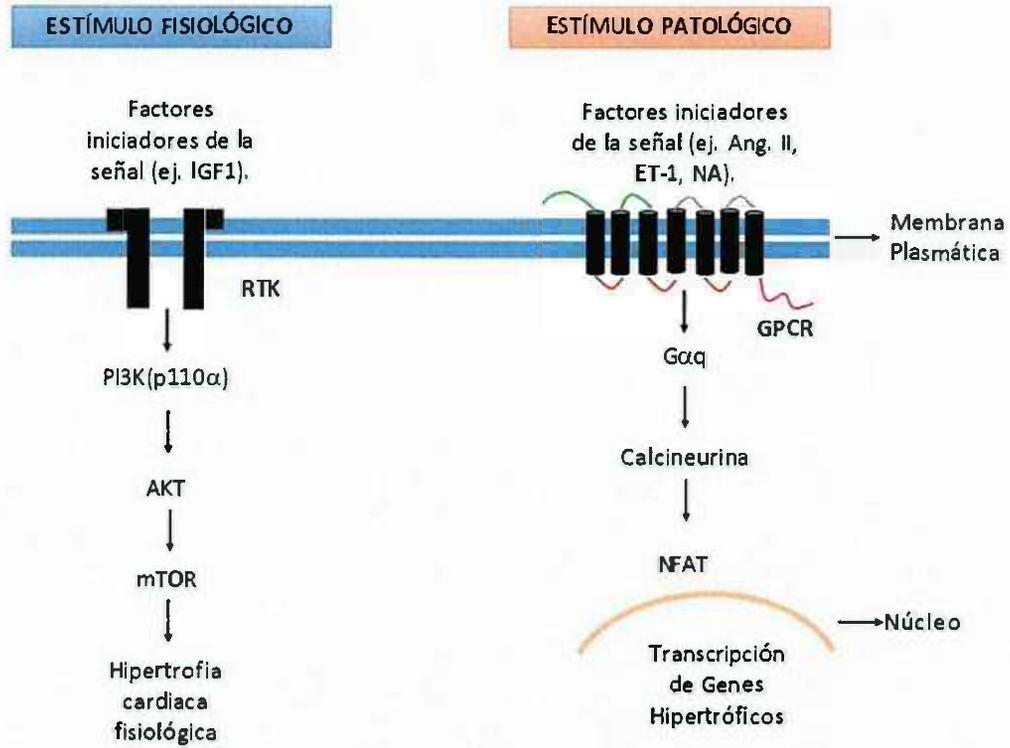


Figura 5. Esquema de las vías clave en el desarrollo de la hipertrofia cardíaca fisiológica y patológica (McMullen y cols., 2004).

PI3K (P110 α) atenúa el desarrollo patológico mejorando las funciones cardíacas y disminuyendo la fibrosis. Esto sucede por una aminoración de la activación de la vía de señalización patológica iniciada por los receptores asociados a proteínas G, cuya vía de activación de AKT es PI3K (P110 γ). La relevancia de estos datos radica en los efectos preventivos que se obtienen por la aumentada activación de PI3K (P110 α) (McMullen y cols., 2003).

Ratones con una reducción en la actividad cardíaca de PI3K (P110 α) o con pérdida de la subunidad reguladora p85 de p110 α da lugar a reacciones que atenúan la respuesta hipertrófica a la natación, es decir, no se desarrolla la respuesta fisiológica comúnmente observada en dicha actividad física. Por el contrario, cuando PI3K (P110 α) es activado constitutivamente se dispara una respuesta hipertrófica inclusive bajo condiciones basales, y provee de mejores funciones cardíacas después de un infarto al miocardio o una cardiomiopatía dilatada (McMullen y cols., 2003).

PI3K activa a AKT, que a su vez activa a mTOR. AKT, río debajo de PI3K en el corazón, promueve el crecimiento y la supervivencia de los miocitos cardíacos. Según datos de DeBosch y colaboradores, la activación de AKT inducida por receptores tirosín cinasa (RTK) se ve aumentada en ratones con PI3K constitutivamente activo (Ca-PI3K-tg); en cambio, esta misma activación se observó aminorada en ratones con PI3K predominantemente negativo (dn-PI3K-tg). Esto significa que AKT tiene un rol importante en el desarrollo de hipertrofia

cardiaca inducida por ejercicio. Sin embargo, AKT también es activado por los receptores asociados a proteínas G (GPCR) bajo estímulos patológicos, por medio de la isoforma P110 γ de PI3K, vía que culmina en la inducción de una cardiomiopatía hipertrófica. El significado biológico de la diferencia entre la activación de AKT por RTK o GPCR no es entendido del todo (DeBosch y cols., 2006).

PI3K y la Angiogénesis en el Corazón

Según reportan Zhou y colaboradores, existe un vínculo fuerte en la relación de una mejora en la angiogénesis con la reversibilidad de la hipertrofia cardiaca patológica y la prevención de la insuficiencia cardiaca (Zhou y cols., 2009).

La vía de señalización PI3K/AKT/mTOR propicia el desarrollo fisiológico del corazón. Además, existen evidencias de que AKT y mTOR contribuyen a la angiogénesis por un incremento en la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y angiopoietina (Ang)-2. El bloqueo de la señalización de AKT y mTOR puede promover el desarrollo de hipertrofia patológica. Esto puede vincular la angiogénesis con una mayor respuesta patológica y favorece a la progresión de la enfermedad cardiaca. Sin embargo hacen falta más estudios que vinculen de manera directa la angiogénesis y la hipertrofia (Shiojima y cols., 2005).

PI3K es Activado por el Factor de Crecimiento Semejante a la Insulina

(IGF1)

PI3K (P110 α) puede inhibir el crecimiento patológico, por medio del receptor del factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF1-R) y por la consiguiente fosforilación de AKT. Un estímulo fisiológico puede inhibir la activación de las moléculas río abajo en la vía de señalización de las GPCR (activada por un estímulo patológico). El IGF1 se une a su receptor IGF1-R, que es un receptor tirosin cinasa. IGF1-R activa al fosfatidilinositol 3 cinasa PI3K (p110 α ; clase I α) y su vía de señalización hipertrofica (McMullen y cols., 2004).

El factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF1) es alto en suero de atletas, en comparación a la ET-1 o AngII. Así mismo, el IGF1 se encontró elevado en animales en respuesta al ejercicio, indicando que IGF1 es vital para el desarrollo de la hipertrofia cardiaca fisiológica en deportistas de alto rendimiento. Está documentado que el riesgo de enfermedad cardiovascular incrementa en pacientes que presentan bajos niveles de IGF en plasma. IGF1 es reconocido por proporcionar cardioprotección en casos de falla cardiaca por su papel en la activación de la vía PI3K/AKT/mTOR (Żebrowska y cols., 2009), (Laughlin y cols., 2004), (McMullen y cols., 2004).

PI3K y Ritmo Cardíaco

La HCF inducida por ejercicio o por una expresión específica cardíaca de PI3K (p110 α) de manera constitutiva, se asocia con una regulación transcripcional de las subunidades que codifican la repolarización de los canales de K⁺. Es así que PI3K, aumentado con el ejercicio, puede ser una estrategia para mantener las densidades de corriente de K⁺ y reducir el riesgo de arritmias ventriculares potencialmente mortales. Sin embargo, no está del todo claro el cómo realizar una prescripción de un régimen de ejercicio para pacientes con fallas cardíacas por la intolerancia a la actividad física que padecen algunas personas con dichos padecimientos (Yang y cols., 2010).

Documentado está que el ejercicio es caracterizado por proveer mejoras en la contractibilidad ventricular y una mayor sensibilidad al Ca²⁺. En datos obtenidos por Wisloff y colaboradores, se describe que el incremento en la actividad de SERCA2a, disminuida en eventos patológicos, tiene una relación con los beneficios del ejercicio y podría ser capaz de normalizar la contractibilidad y las funciones después de un infarto al miocardio. Sin embargo, el proceso completo, por el cual PI3K ejerce su acción reguladora de las funciones cardíacas, es aún poco comprendido (Wisloff y cols., 2002).

FACTOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DEL CEREBRO (BDNF) Y SU AUMENTO DE EXPRESIÓN CON EL EJERCICIO

El ejercicio, además de los beneficios cardiovasculares que mencionamos anteriormente, ha sido relacionado con mejoras en la memoria, aprendizaje y cognición, mismas que sugieren una función dependiente del hipocampo. Sin embargo, los mecanismos de señalización río abajo de los efectos del ejercicio no son comprendidos del todo. La actividad física incrementa la plasticidad hipocampal por medio de una sobreexpresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), mismo que favorece el tratamiento y prevención de enfermedades como la depresión, Alzheimer y Parkinson (Adlard & Cotman, 2004).

BDNF, la neurotrofina más abundante en el cerebro, regula la supervivencia celular, neurogénesis y neuroplasticidad. Deficiencias en la expresión de BDNF se asocian a múltiples padecimientos neurológicos y, según datos recientes, también a patologías cardíacas. Por ejemplo, la depresión está asociada con una reducción en la expresión hipocampal de BDNF, sin embargo, esta reducción en los niveles de la neurotrofina se ven aumentados con la actividad física (Adlard & Cotman, 2004).

BDNF es almacenado en plaquetas circulantes, músculo esquelético, corazón y en las gónadas. Bajos niveles en plasma de esta neurotrofina son predictores de un grave riesgo de muerte por enfermedades del sistema nervioso central

(SNC), respiratorias, patologías cardiovasculares y cáncer (Krabbe y cols., 2009).

La transcripción de BDNF se ve inducida por el Ca^{2+} y por la actividad neuronal. En animales vivos, la inducción en la transcripción de BDNF se ha observado después de la formación de aprendizaje contextual y de la práctica de ejercicio físico. El RNAm de BDNF constituido por exones tipo I, II y III es expresado principalmente en el cerebro, mientras que las transcripciones del exón tipo IV se encuentran principalmente en el pulmón y en el corazón. Es importante resaltar que la regulación en la transcripción del exón tipo IV de BDNF es dependiente del mismo BDNF, tanto en vivo como in vitro, esto quiere decir que se transcribirá más de esta neurotrofina al haber una sobreexpresión de la misma (Zheng y cols., 2012).

BDNF se sintetiza como una proteína llamada proBDNF, que tiene poca o ninguna capacidad para activar al receptor TrkB. BDNF biológicamente activo es generado por división enzimática de proBDNF; plasmina y metaloproteasa de la matriz 9 son dos proteasas que han sido estudiadas por ser enzimas capaces de dividir a proBDNF (Rothman y cols., 2012).

El ejercicio eleva los niveles hipocampales de BDNF, de su receptor TrkB y de la proteína río abajo llamada CREB (Proteína de Unión de ADN de Respuesta a AMP Cíclico). Dicha elevación es probable por la participación de la norepinefrina (NE) y serotonina (5-HT). Durante en ejercicio los niveles de NE

se ven aumentados, favoreciendo una mayor expresión de BDNF. Además, ha sido reportado un vínculo entre CREB predominantemente negativo y el desarrollo de cardiomiopatía. Estos datos indican un vínculo entre la expresión adecuada de BDNF con la salud cardíaca (Eckhart y cols., 2002).

Al nivel del hipocampo, la NE induce la expresión de BDNF y la posterior activación de la vía PI3K/AKT. La NE se une a GPCR (β AR) que activa la adenilato ciclasa (AC) y/o directamente a TrkB a través de subunidades de pequeñas proteínas G (β, γ). TrkB activa a PI3K, con la posterior fosforilación de AKT, que a su vez fosforila a GSK-3 β . La activación siguiente es la de CREB por la acción de GSK-3 β . CREB se encarga de transcribir genes de supervivencia como el BDNF. Una vez que el BDNF es liberado de la célula, es capaz de activar nuevamente a TrkB para comenzar de manera cíclica la activación de la vía de señalización, Figura 6 (Chen & Russo-Neustadt, 2005).

BDNF se une específicamente al receptor tirosina cinasa relacionado con la tropomiosina (TrkB). La activación de TrkB inducida por BDNF estimula al mitógeno activado por una proteína cinasa (MAPK) y a la vía fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3K)/Akt, que juega un rol crucial al promover la supervivencia neuronal y la plasticidad sináptica. Como nota, recordemos que los principales componentes de la vía PI3K/AKT, tales como la glucógeno sintasa cinasa 3 β (GSK-3 β) y la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR), participan en la depresión y en la respuesta antidepresiva (Rodgers & Theibert, 2002).

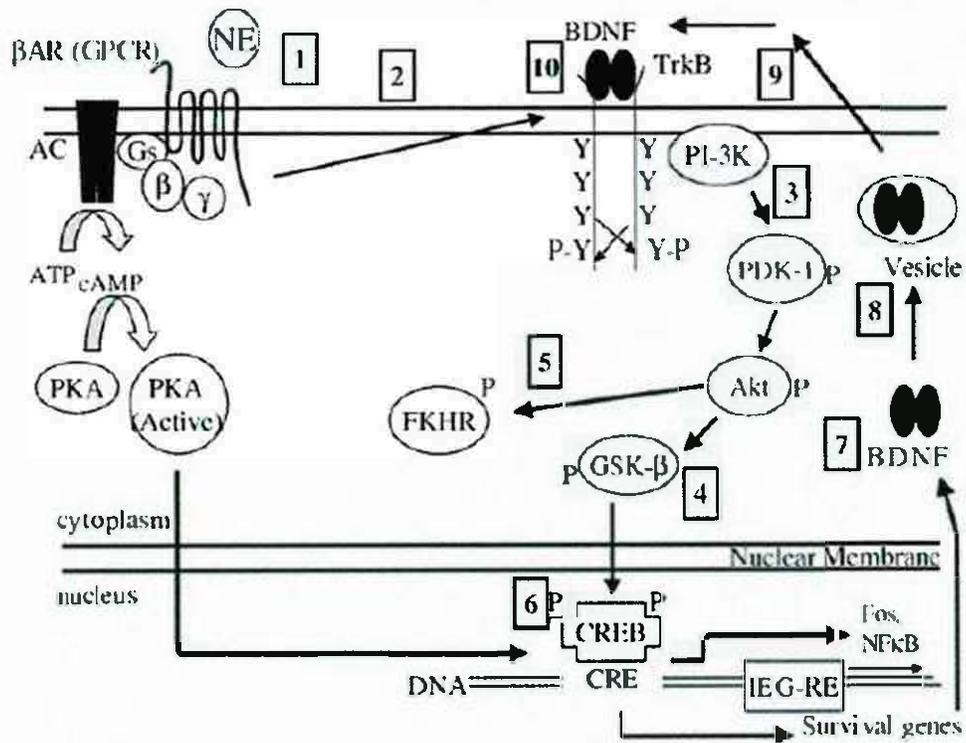


Figura 6. Vía de señalización hipocampal para la expresión de BDNF. La NE induce la expresión de BDNF y la posterior activación de la vía PI3K/AKT (Chen & Russo-Neustadt, 2005).

Es limitado el conocimiento que se tiene de los procesos moleculares que hacen del ejercicio un excelente protector de las funciones neurológicas y cardíacas. Se sabe que el ejercicio activa la vía de señalización PI3K/AKT para favorecer cambios fisiológicos como el corazón de atleta, la sinapsis en el hipocampo y efectos antidepresivos. Además esa misma vía ha sido vinculada con la mejora del estado de ánimo, una buena respuesta ante el estrés y disminución de la ansiedad. Según estudios de Fang y colaboradores, el ejercicio intenso revierte los cambios inducidos por estrés en el hipocampo de ratas, esto debido a un incremento en la señalización de la vía PI3K/Akt que puede inducir una reconexión funcional de la sinapsis hipocampal como la mediada por la acción de antidepresivos, Figura 7 (Fang y cols., 2013).

En relación con lapsos prolongados de inactividad física (como en hospitalizaciones, enfermedades cardíacas avanzadas y otras patologías), estudios demuestran que la inmovilización representa una disminución en la expresión de BDNF y en la fosforilación del receptor TrkB, de la proteína Akt, GSK-3B y mTor. El ejercicio físico atenúa significativamente la disminución en la expresión de estas proteínas. También se ha demostrado que la expresión de BDNF, junto con la neurogénesis, se ve aumentada con dieta de ayuno en días alternados por medio de la vía de señalización activada por el receptor TrkB. Sin embargo, cuando la alimentación es diaria y en menor cantidad, la expresión de BDNF no presenta cambios notables (Lee y cols., 2002).

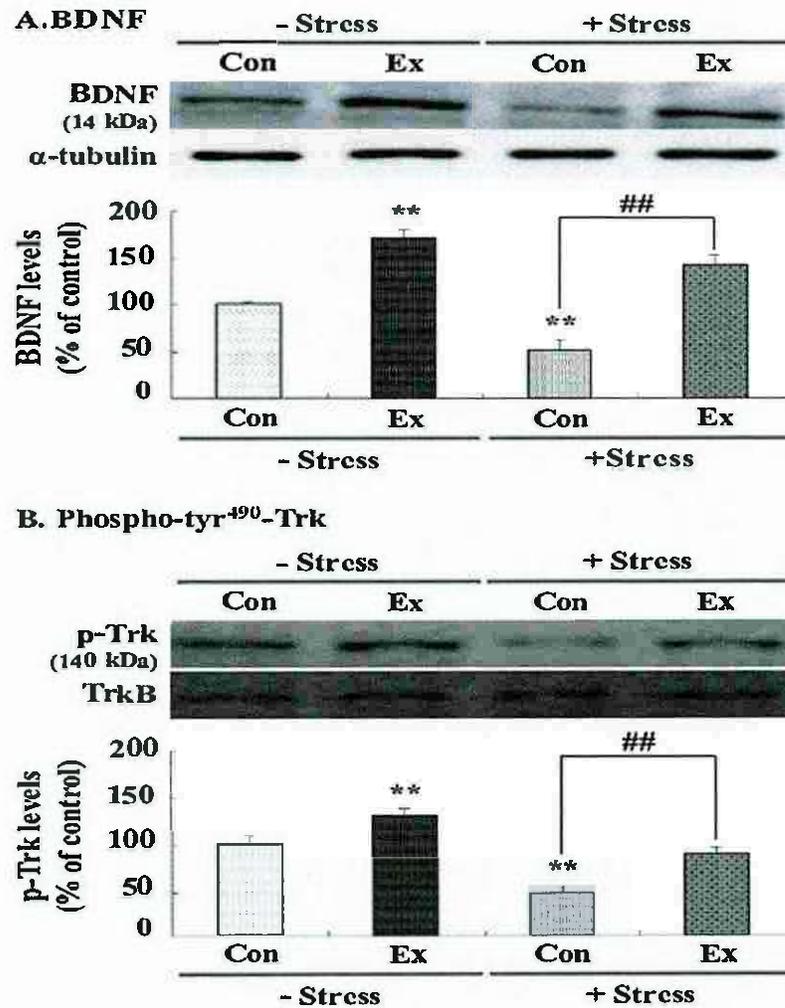


Figura 7. Comparación de niveles hipocámpales de BDNF y TrkB fosforilado en presencia y ausencia de estrés (Fang y cols., 2013).

Efectos Cardiovasculares y Neurológicos del BDNF

Efectos Neurológicos

Estudios morfológicos revelan que BDNF está involucrado en el crecimiento y complejidad de las dendritas neuronales. Dándole a esta neurotrofina un rol crucial en el proceso de plasticidad sináptica, relevante en el aprendizaje y la memoria. Esto sucede gracias al aumento de la liberación de neurotransmisores inducido por el BDNF (McAllister y cols., 1995).

BDNF incrementa la síntesis de proteínas pro-sinápticas por medio del aumento en la traducción a través de la vía PI3K/AKT/mTOR. BDNF, al unirse a su receptor TrkB, activa a PI3K, iniciándose así la cascada de señalizaciones que culmina en la síntesis de nuevas proteínas. Tal es el rol de esta vía que una administración constante de inhibidores de PI3K reduce el aprendizaje espacial. En el proceso de la memoria, la unión de BDNF al receptor tirosina cinasa TrkB conduce a la dimerización y autofosforilación de los residuos de tirosina en el dominio intracelular del receptor, promoviendo la posterior activación de las vías de señalización de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK), la fosfolipasa C γ , y la del fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3K) (Yamada & Nabeshima, 2003).

En un experimento realizado por Erickson y sus colaboradores, el ejercicio aumentó el nivel sérico de BDNF en hombres de 66 años de edad, aumentando

de manera significativa su consumo máximo de oxígeno (VOMax). Un grupo control, que no desarrolló actividades físicas considerables, mantuvo los niveles de BDNF y VOMax, pero con la diferencia que tuvieron una disminución considerable en el volumen hipocampal comparado con el grupo ejercitado (Erickson y cols., 2011).

Por otro lado, es sabido que el BDNF es también regulado por la cantidad de estrógenos en circulación. Esto indica que una cantidad elevada de estrógenos resultará en un aumento en la expresión de BDNF. Es así que durante la menopausia, los bajos niveles de estrógenos resultan en niveles bajos de BDNF; estos datos explican el porqué de algunos de los síntomas clásicos de este padecimiento en mujeres. Se ha propuesto el uso de estrógenos para evitar la pérdida neuronal relacionada al Alzheimer (Simpkins y cols., 1997).

Según Golden et al., en machos existe una relación entre los niveles de BDNF con la testosterona biodisponible y con la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG, por sus siglas en inglés). Esta relación positiva demuestra que a mayores niveles de BDNF habrá mayor cantidad de testosterona biodisponible. Caso contrario ocurría con la SHBG, que se presentaba en menor cantidad cuando BDNF se encontraba elevado. Este es otro dato que relaciona al factor neurotrófico con el nivel hormonal presente en el organismo (Golden y cols., 2010).

Efectos Cardiovasculares

Las neurotrofinas estuvieron aisladas por muchos años en la rama de las neurociencias. Sin embargo, se ha descubierto que juegan un rol muy importante en las funciones cardiovasculares. Durante el desarrollo cardiovascular, las neurotrofinas y sus receptores participan en el desarrollo del corazón y en el desarrollo vascular. Después del parto, las neurotrofinas controlan la supervivencia de células endoteliales, células vasculares del músculo liso y de cardiomiocitos. Además regulan la angiogénesis y vasculogénesis por mecanismos autócrinos y parácrinos (Caporali & Emanuelli, 2009).

BDNF es requerido para estabilizar las arterias y capilares del miocardio, con acción directa a la supervivencia de las células endoteliales. El hecho de que ratones BDNF-KO presentaran hipoplasia en el septum, indica que la vía de señalización iniciada con BDNF-TrkB es requerido para la presencia completa y el adecuado crecimiento del septum atrial. Así mismo, ratones BDNF-KO presentan una disminución en la fracción de eyección ventricular izquierda. Por estudios ecocardiográficos del final de la sístole y diástole se observó que una reducción de BDNF representa hipocontractibilidad y no una ampliación de la cámara ventricular (Donovan y cols., 2000).

El sistema nervioso central ejerce una acción reguladora de las funciones cardíacas en respuesta a señales neuronales o humorales provenientes del

tejido periférico, sin embargo es limitado el conocimiento que se tiene sobre los eventos moleculares que se ven involucrados. Después del infarto al miocardio (MI) los niveles de expresión cardíaca de BDNF se vieron disminuidos, caso contrario a los niveles en plasma que se vieron aumentados. Estos resultados sugieren una mayor producción de BDNF en los tejidos periféricos para proteger el corazón de los daños relacionados con el IM, como la isquemia. Además, un incremento de BDNF en circulación es asociado con una reducción en la apoptosis de los cardiomiocitos. En ratones KO para TrkB en cardiomiocitos, se vio que las funciones cardíacas se vieron más afectadas después del infarto al miocardio en comparación con las ratas control. Esto indica un rol crucial del receptor TrkB después del MI (Okada y cols., 2012).

Existen estudios que comprueban que las fibras nerviosas aferentes en el corazón transmiten información mecanosensitiva, misma que promueve la activación de vías de señalización en el sistema nervioso central. Es así que, en un experimento realizado por Zhu y colaboradores, una ablación de las fibras aferentes cardíacas provocó una disminución en los niveles de señalización hipertrofica después del IM (Zhu y cols., 2004).

Una función que le da el papel de cardioprotector a BDNF es la capacidad de promover la migración de células endoteliales en el corazón por la vía PI3K/AKT/mTOR, para favorecer la angiogénesis después de un infarto al miocardio. Confirmando que BDNF juega un rol importante en el desarrollo de

los vasos sanguíneos del corazón, protección cardíaca y la angiogénesis. Como mencionamos anteriormente, la angiogénesis es vital para detener el progreso de la falla cardíaca, Figura 8 (Cao y cols., 2012).

En relación a estos datos, ratones deficientes de BDNF desarrollan defectos del tabique auricular y mueren de hemorragia difusa intramiocardial, debido al defecto que se presenta en la unión de las células endoteliales. Es así que podemos afirmar el papel tan importante que tiene BDNF en el desarrollo del corazón y en el mantenimiento de las funciones de manera adecuada (Donovan y cols., 2000).

BDNF y Enfermedades Cardiometabólicas.

Las enfermedades cardiometabólicas (CMD, por sus siglas en inglés) están asociados con trastornos cognitivos y de estado de ánimo, tales como Alzheimer y depresión. Como hemos mencionado, estas enfermedades son caracterizadas por bajos niveles de BDNF en suero y tejido hipocampal (Frisardi y cols., 2010).

Las enfermedades cardiometabólicas son el principal problema social, físico y económico que atraviesa el mundo. Según datos de la organización mundial de la salud en 2008, 1400 millones de adultos (de 20 y más años) tenían sobrepeso. Dentro de este grupo, más de 200 millones de hombres y cerca de 300 millones de mujeres eran obesos. Además, el 65% de la población mundial

Análisis ecocardiográfico de corazón control y de BDNF-KO sin infusión (-) y con infusión (+) de BDNF después del IM

Corte histológico comparativo

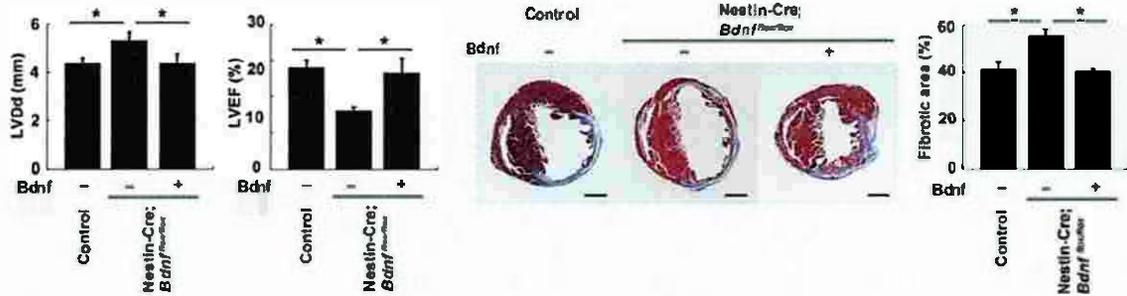


Figura 8. BDNF-KO promueve un remodelamiento después de un IM (Cao y cols., 2012).

vive en países donde el sobrepeso y la obesidad se cobran más vidas de personas que la insuficiencia ponderal (OMS, 2014).

Los niveles de BDNF en circulación o en tejidos se ven alterados de manera negativa en condiciones de enfermedades cardiometabólicas como hipertensión, arterosclerosis, obesidad, diabetes II, síndrome metabólico y en diabetes III. Esta información revela el papel homeostático-cardiometabólico que posee esta neurotrofina (Chaldakov, 2011).

El BDNF es la neurotrofina más importante en la regulación del metabolismo y el control del apetito. Ratones BDNF +/- presentan un consumo de alimento 47% mayor a los ratones WT, además presentan obesidad. Una administración intracerebroventricular de BDNF causa efectos contrarios, observándose un menor consumo de alimento y pérdida de peso (Kernie y cols., 2000).

BDNF está involucrado en la resistencia a la insulina, bajando los niveles de glucosa y la ingesta de alimento en ratones diabéticos y obesos; estos efectos son ligados a que BDNF activa algunas de las vías que también activa la insulina, incluyendo la fosfatidil inositol 3 cinasa. En humanos, la liberación cerebral de BDNF se ve inhibida en situaciones de hiperglicemia. Es así que se puede hacer una asociación en la que dependiendo los niveles de BDNF será la severidad de la resistencia a la insulina (Krabbe y cols., 2007).

Ratones con expresión bloqueada de BDNF (BDNF-KO) presentan hipersensibilidad al estrés, tienen elevados los niveles de glucosa e insulina, además presentan obesidad. Con una reducción genotípica de BDNF se observó el desarrollo fenotípico de diabetes mellitus, con incremento periférico de glucosa, insulina y leptina. Estos datos demuestran el rol que tiene BDNF en el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina (Rios y cols., 2001).

Es importante mencionar que los efectos del BDNF sólo son insulino dependientes en la regulación de energía, pero no lo son en el control de la ingesta alimenticia. Esta deducción se sacó a partir de un modelo en ratón de Diabetes tipo I, en el que una administración de BDNF redujo la ingesta alimenticia mas no bajaron los niveles de glucosa en circulación (Nakagawa y cols., 2002).

Enfermedades neuropsiquiátricas y desórdenes alimenticios son reportados como ampliamente presentes en pacientes con infarto al miocardio y son asociados con un incremento en la mortalidad. Estos datos sugieren una gran opción terapéutica del BDNF en pacientes con enfermedades cardiacas, al tener efectos benéficos tanto neurológicos como cardiovasculares (Okada y cols., 2012).

BDNF y Depresión en Pacientes con Enfermedades Cardíacas

En pacientes con enfermedades cardiovasculares, la depresión es un padecimiento común, persistente y asociado a la baja calidad de vida, a la intolerancia al ejercicio y por consiguiente, a una baja expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro. Entre un 31 y un 45 % de los pacientes con alguna enfermedad cardíaca sufren de síntomas clínicos de depresión, lo cual representa un alto índice de padecimiento de este trastorno psiquiátrico (Celano & Huffman, 2011).

También, desórdenes como la ansiedad son comúnmente vistos en pacientes con cardiomiopatías. Estas alteraciones pueden deberse al gran índice de mortalidad existente entre las personas con enfermedades cardíacas. Los efectos fisiológicos adversos implicados en la depresión en pacientes con cardiomiopatías son: elevada actividad plaquetaria (mediada por la serotonina), incremento de la inflamación, variabilidad en el ritmo cardíaco, disfunción endotelial y bajos niveles de BDNF (Huffman y cols., 2013).

BDNF Promueve el Desarrollo de Hipertrofia Cardíaca Fisiológica por la Activación de la Vía PI3K/AKT Durante el Ejercicio.

Los beneficios cardiovasculares del ejercicio han sido ampliamente estudiados por proveer de mejoras vasculares, en el músculo esquelético, en el metabolismo y en el miocardio. Uno de ellos es la hipertrofia cardíaca fisiológica

que, por estímulos desencadenados en el ejercicio de resistencia y en el embarazo, el corazón aumenta alrededor de un 20% su masa con la finalidad de satisfacer las demandas sistólicas y diastólicas que ambos estados requieren (Mann & Rosenzweig, 2012).

Existen muchas vías relacionadas con el remodelamiento cardiaco, sin embargo, se está analizando el futuro terapéutico de las señalizaciones desencadenadas con el ejercicio, caracterizadas por disminuir el crecimiento patológico del corazón en estado de estímulos como la hipertensión e infarto al miocardio (Mann & Rosenzweig, 2012).

El ejercicio es una intervención que reduce el riesgo de morbilidad y mortalidad en personas con enfermedades cardiovasculares. Tan solo 45 a 75 minutos de ejercicio físico, caminando a paso ligero, son suficientes para disminuir el riesgo de padecer eventos cardiacos adversos (Haskell y cols., 2007).

Existe una gran lista de beneficios a favor de la protección cardiaca que tiene el ejercicio, tales como el desarrollo del corazón de atleta, aumento de la capacidad antioxidante cardiaco, cambios anatómicos y fisiológicos en las arterias coronarias, los cambios en la producción de óxido nítrico, los cambios adaptativos de la función cardiaca en las mitocondrias, el aumento de la autofagia y mejora de la función de sarcolema y / o canales de potasio sensibles al ATP mitocondrial. Un mayor conocimiento de los mecanismos moleculares por los cuales actúa el ejercicio físico será de gran ayuda para

crear estrategias terapéuticas y el desarrollo de tratamientos más eficaces (Golbidi & Laher, 2011).

La vía PI3K es activada por varios factores de crecimiento, como el factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de crecimiento semejante a la insulina I (IGF-I), BDNF y por el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). Específicamente, TrkB ha sido encontrada en cardiomiocitos de ratas neonatales, sugiriendo que BDNF tiene influencia en el corazón promoviendo la activación de la vía PI3K/AKT. Sin embargo no existen hasta ahora evidencias científicas que comprueben la hipótesis de que BDNF promueve la hipertrofia cardiaca fisiológica. Existe la hipótesis de que el factor de crecimiento nervioso (NGF) actúa a favor de la supervivencia del miocito al evitar la apoptosis. Dichos efectos se dan con la unión de NGF a su receptor TrkA en el miocito. La posterior activación de PI3K promueve la fosforilación río debajo de AKT. Esta vía de señalización es conocida por sus efectos pro supervivencia y de inducción hipertrófica, Figura 9 (Caporali & Emanuelli, 2008).

BDNF, al promover la fosforilación de AKT, juega un rol muy importante entre la supervivencia y la apoptosis celular. La fosforilación (en este caso inactivación) de GSK-3 β por PI3K y AKT tiene efectos anti-apoptóticos en la célula, mientras que la defosforilación (activación) de GSK-3 β es pro-apoptótico. Además, una deficiencia embrionaria de BDNF causa un deficiente desarrollo de vasos

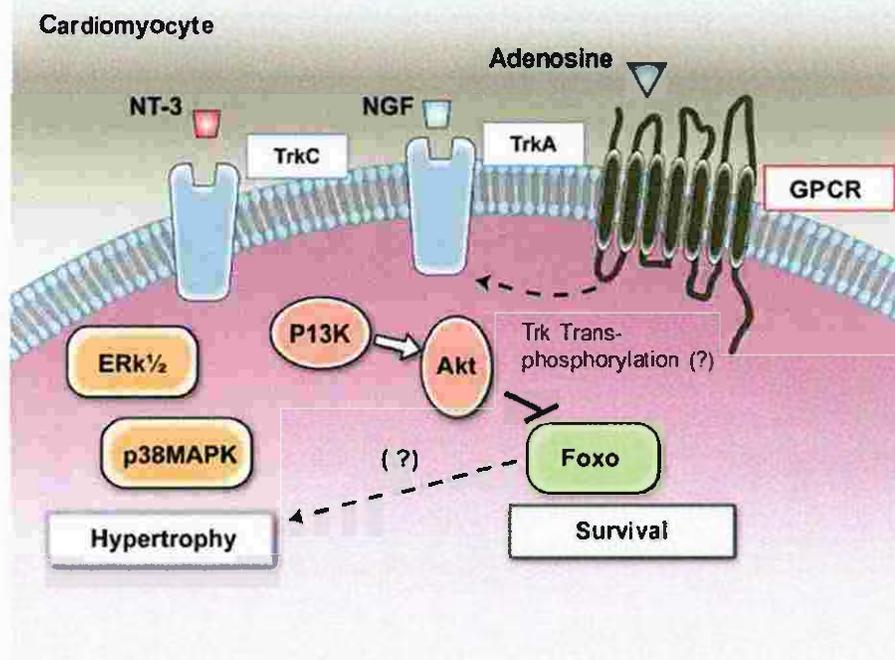


Figura 9. Esquema de la acción de las neurotrofinas en el cardiomiocito. (Caporali & Emanuelli, 2008).

intramiocárdicos y puede padecer hipocontractibilidad cardíaca (Donovan y cols., 2000), (Crowder & Freeman, 2000).

Lin y colaboradores utilizaron ratones transgénicos con PI3K constitutivamente activo (caPI3K-tg) y otros con PI3K predominantemente negativo (dnPI3K-tg). Ambos tipos de ratones fueron sometidos a infarto al miocardio. CaPI3K-tg presentó mejores funciones cardíacas que dnPI3K-tg, demostrando el papel cardioprotector de PI3K. En este mismo experimento, BDNF fue elevada en miocitos caPI3K-tg, lo que relaciona a BDNF con la actividad de PI3K en la cardioprotección (Lin y cols., 2010).

Está estudiado que en enfermedades cardiovasculares, incluyendo la presión diastólica elevada, los niveles de BDNF en plasma se encuentran elevados. Este suceso puede ser una respuesta protectora que contribuye al desarrollo patofisiológico. Estos datos contribuyen a la hipótesis de que BDNF posee efectos cardioprotectores que aminoran la señalización celular patológica y promueve el crecimiento fisiológico del corazón con el ejercicio (Golden y cols., 2010).

El BDNF también regula el ritmo cardíaco por un incremento en la actividad cardioinhibitoria parasimpática del cerebro. La atropina, caracterizada por elevar el ritmo cardíaco, causa una elevación disminuida en BDNF +/- respecto al control. Esta disminución se vio restituida con una infusión de BDNF. En cambio, el atenolol, que induce una disminución en el ritmo cardíaco, no tuvo

efectos en altos niveles de BDNF. Estos resultados de Wan y colaboradores sugieren que la señalización iniciada con BDNF incrementa la actividad parasimpática que se ve disminuida con una haploinsuficiencia de BDNF (Wan y cols., 2014).

Una haploinsuficiencia de BDNF causó un elevado ritmo cardiaco en ratones en estado de reposo. Esto sugiere que BDNF es necesario para la actividad cardioinhibitoria parasimpática mediada por el sistema nervioso central durante el reposo. Además, los resultados del estudio de Wan y colaboradores demuestran que BDNF no afecta la estimulación simpática de la frecuencia cardiaca ni la frecuencia intrínseca del latido del corazón. En adhesión a estos resultados, la administración de paroxetina, una serotonina que aumenta la producción de BDNF en el cerebro, incrementa el control parasimpático del ritmo cardiaco en humanos que sufren trastorno de pánico. Estos resultados demuestran que BDNF tiene un futuro papel terapéutico en la prevención y tratamiento de arritmias cardiacas (Tucker y cols., 1997).

Como es sabido, las fallas a nivel mitocondrial son clave para el proceso de la falla cardiaca. Cuando ratones haploinsuficientes para BDNF se sometieron a ejercicio forzado, se observó una reducción en la expresión de proteínas clave para el metabolismo energético. Por ejemplo, se encontró que BDNF +/- presentó un 68% de disminución de NADH deshidrogenasa en comparación con WT. La disminución de la vía de la NADH deshidrogenasa, la principal

enzima mitocondrial involucrada en el transporte de electrones, ha sido implicada con la enfermedad de Parkinson. También se reporta que BDNF +/- presenta una disminución en la producción de ATP, primordial en la protección contra el estrés oxidativo. Estos datos revelan que BDNF propicia un mejor funcionamiento mitocondrial en el proceso hipertrófico patológico (Gerecke y cols., 2012).

Los síntomas con mayor prevalencia en pacientes con falla cardíaca son la falta de la energía, boca seca, falta de aire y somnolencia. Otros síntomas predominantes incluyen entumecimiento u hormigueo en manos y pies, dificultad para dormir, tos, anorexia y un conjunto de síntomas psicológicos: preocuparse, sensación de tristeza, sentirse nervioso, dificultad para concentrarse e irritabilidad. Es de notar la similitud de los síntomas que se relacionan con bajos niveles de BDNF en el organismo (Blinderman y cols., 2007).

CONCLUSIONES

- La actividad de BDNF en el organismo es vital para la conservación de la homeostasis neurológica y cardiovascular.
- El ejercicio es un gran ayudante en la prevención y tratamiento de enfermedades cardiovasculares y neurológicas.
- El ejercicio promueve el desarrollo de hipertrofia cardiaca fisiológica y provee cardioprotección en cardiomiopatías.
- El ejercicio aumenta la expresión de BDNF, misma que aumenta la plasticidad neuronal, la sinapsis, neurogénesis, angiogénesis, provee efectos antidepresivos, mejora la actividad mitocondrial.
- La participación de BDNF en el desarrollo de hipertrofia cardiaca está fundamentada en la vía que activa al unirse a su receptor TrkB, es decir, la cascada de señalización PI3K/AKT. Un estudio con ratas BDNF predominantemente negativo puede dar un panorama del índice hipertrófico desarrollado con el ejercicio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adlard, P.A. & Cotman, C.W. Voluntary exercise protects against stress-induced decreases in brain-derived neurotrophic factor protein expression. *Neuroscience*. 2004; 124: 985–992.
2. Bernardo, B.C., Weeks, K.L., Pretorius, L., McMullen, J.R. Molecular distinction between physiological and pathological cardiac hypertrophy: experimental findings and therapeutic strategies. *Pharmacol Ther*. 2010; 128: 191–227.
3. Blinderman, C.D., Homel, P., Billings, J.A., Portenoy, R.K., Tennstedt, S.L. Symptom Distress and Quality of Life in Patients with Advanced Congestive Heart Failure. *J Pain Symptom Manage*. 2008; 35(6): 594-603.
4. Boer, R.A. De, Pinto, Y.M., Van Veldhuisen, D.J. The imbalance between oxygen demand and supply as a potential mechanism in the pathophysiology of heart failure: the role of microvascular growth and abnormalities. *Microcirculation*. 2003; 10:113–126.
5. Cao, L., Zhang, L., Chen, S., Yuan, Z., Liu, S., Shen, X., Zheng, X., Qi, X., Lee, John Chan, Y.H., Cai, D. BDNF-mediated migration of cardiac microvascular endothelial cells is impaired during ageing. *J. Cell. Mol. Med*. 2012; 16(12): 3105-3115.

6. Caporali, A. & Emanuelli, C. Cardiovascular Actions of Neurotrophins. *Physiol Rev.* 2009; 89(1): 279–308.
7. Celano, C.M. & Huffman, J.C. "Depression and cardiac disease: a review," *Cardiology in Review.* 2011; 19(3): 130–142.
8. Chaldakov, G.N. The metabotropic NGF and BDNF: an emerging concept. *Archives Italiennes de Biologie.* 2011; 149: 257-263.
9. Chen, M.J. & Russo-Neustadt, A.A. Exercise activates the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *Molecular Brain Research.* 2005; 135: 181–193.
10. Crowder, R.J. & Freeman, R.S. Glycogen synthase kinase-3 β activity is critical for neuronal death caused by inhibiting phosphatidylinositol 3-kinase or Akt but not for death caused by nerve growth factor withdrawal, *J. Biol. Chem.* 2000; 275: 34266–34271.
11. Dale, A.E. & Doenst, T. Mitochondrial adaptations to physiological vs. pathological cardiac hypertrophy. *Cardiovascular Research.* 2011; 90, 234–242.
12. DeBosch B., Treskov, I., Lupu, T.S., Weinheimer, C., Kovacs, A., Courtois, M., Muslin, A.J. Akt1 is required for physiological cardiac growth. *Circulation.* 2006; 113: 2097–2104.
13. Donovan, M.J., Lin, M.I., Wiegand, P., Ringstedt, T., Kraemer, R., Hahn, R., Wang, S., Ibañez, C.F., Rafii S., Hempstead B.L. Brain derived neurotrophic factor is an endothelial cell survival factor required for

K. T 170005

- intramyocardial vessel stabilization. *The Company of Biologists Limited. Development.* 2000; 127: 4531-4540.
14. Eckhart, A.D., Fentzke, R.C., Lepore, J., Lang, R., Lin, H., Lefkowitz, R.J., Koch, W.J., Leiden, J.M. Inhibition of betaARK1 restores impaired biochemical beta-adrenergic receptor responsiveness but does not rescue CREB (A133) induced cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol.* 2002; 34(6): 669-77.
15. Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., y cols.. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2011; 108(7): 3017–3022.
16. Fang, Z.H., Leea, C.H., Seo, M.K., Choa, H.Y., Leea, J.G., Leec, B.J., Parka, S.W., Kima, Y.H. Effect of treadmill exercise on the BDNF-mediated pathway in the hippocampus of stressed rats. *Neuroscience Research.* 2013; 76: 187–194.
17. Frisardi V., Solfrizzi V., Seripa D., Capurso C., Santamato A., Sancarolo D. y cols. Metabolic cognitive syndrome: a cross-talk between metabolic syndrome and Alzheimer's disease. *Ageing Res. Rev.* 2010; 9: 399-417.
18. Gerche, A.L., Connelly, K.A., Mooney, D.J., MacIsaac, A.I., Prior, D.L. Biochemical and functional abnormalities of left and right ventricular function after ultra-endurance exercise. *Heart.* 2008; 94: 860–866.

19. Exercise Does Not Protect against MPTP-Induced Neurotoxicity in BDNF Haploinsufficient Mice. Gerecke, K.M., Jiao, Y., Pagala, V., Smeyne, R.J. PLOS ONE. 2012; 7(8): e43250.
20. Gielen, S., Schuler, G., Adams, V. Cardiovascular Effects of Exercise Training Molecular Mechanisms. Circulation. 2010; 122: 1221-1238.
21. Golbidi S. & Laher, I. Molecular Mechanisms in Exercise-Induced Cardioprotection. Cardiology Research and Practice. 2011; Article ID 972807.
22. Golden, E., Emiliano, A., Maudsley, S., Windham, B.G., Carlson, O.D., Josephine M., Egan, Driscoll, I., Ferrucci, L., Martin, B., Mattson, M.P. Circulating Brain-Derived Neurotrophic Factor and Indices of Metabolic and Cardiovascular Health: Data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. PLoS ONE. 2010; 5 (4): e10099.
23. Haskell, W.L., Lee, I.M., Pate, R.R., Powell, K.E., Blair, S.N., Franklin, B.A., Macera, C.A., Heath, G.W., Thompson, P.D., Bauman, A. Physical activity and public health: Updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. Med Sci Sports Exerc. 2007; 39: 1423–1434.
24. Hedayat, M., Mahmoudi, M.J., Rose, N.R., Rezaei, N. Proinflammatory cytokines in heart failure: double-edged swords. Heart Fail Rev. 2010; 15:543–62.

25. Hein, S., Arnon, E., Kostin, S., Schonburg, M., Elsasser, A., Polyakova, V., Bauer, E.P., Klovekorn, W.P., Schaper, J. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation*. 2003; 107: 984–991.
26. Hotchkiss, R.S., Strasser, A., McDunn, J.E., Swanson, P.E. Cell death. *N Engl J Med*. 2009; 361:1570–83.
27. House, A.A., Haapio, M., Lassus, J., Bellomo, R., Ronco, C. Therapeutic strategies for heart failure in cardiorenal syndromes. *Am J Kidney Dis*. 2010; 56: 759–73.
28. Huffman, J.C., Celano, C.M., Beach, S.R., Motiwala, S.R., Januzzi, J.L. Depression and Cardiac Disease: Epidemiology, Mechanisms, and Diagnosis. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*. 2013: Article ID 695925.
29. Kerner, S.G., Liebl D.J., Parada, L.F. BDNF regulates eating behavior and locomotor activity in mice. *EMBO J*. 2000; 19: 1290–1300.
30. Krabbe, K.S., Nielsen, A.R., Krogh-Madsen, R., Plomgaard, P., Rasmussen, P., Erikstrup, C., Fischer, C.P., Lindegaard, B., Petersen, A.M.W., Taudorf, S., Secher, N.H., Pilegaard, H., Bruunsgaard, H., Pedersen, B.K. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007; 50: 431–438.

31. Krabbe, K.S., Mortensen, E.L., Avlund, K., Pedersen, A.N., Pedersen, B.K., y cols. Brain-derived neurotrophic factor predicts mortality risk in older women. *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57: 1447–1452.
32. Laughlin, G.A., Barrett-Connor, E., Criqui, M.H., Kritz-Silverstein, D. The prospective association of serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-1 levels with all cause and cardiovascular disease mortality in older adults: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 114–20.
33. Lee, J., Duan, W., Mattson, M.P. Evidence that brain-derived neurotrophic factor is required for basal neurogenesis and mediates, in part, the enhancement of neurogenesis by dietary restriction in the hippocampus of adult mice. *J. Neurochem.* 2002; 82: 1367–1375.
34. Lim, H.Y. & Bodmer, R. Phospholipid homeostasis and lipotoxic cardiomyopathy. *Landes Bioscience.* 2011; 5:3, 234-236.
35. Lin, R.C.Y., Weeks, K.L., Gao, X.M., Williams, R.B.H., Bernardo, B.C., Kiriazis, H., Matthews, V.B., Woodcock, E.A., McMullen, J.R. y cols. PI3K (p110 α) Protects Against Myocardial Infarction-Induced Heart Failure Identification of PI3K-Regulated miRNA and mRNA. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30:724-732.
36. Lin, R.C.Y., McMullen, J.R., Dalrymple, B.P., Brancaccio, M., Cemerlang, Sbroggio, M., Dominic C.A., Shepherd, P.R., Waardenberg, N., Bernardo B.C. Cardiac structure regulates key components of the Z-disc and

- Phosphoinositide 3-kinase (P110a) directly Regular Paper. *J. Biol. Chem.* 2011; 35: 30837–30846.
37. Lips, D.J., de Windt, L.J., van Kraaij, D.J., Doevendans, P.A. Molecular determinants of myocardial hypertrophy and failure: alternative pathways for beneficial and maladaptive hypertrophy. *Eur Heart J.* 2003; 24: 883-96.
38. Luo, J., McMullen, J.R., Sobkiw, C.L., Zhang, L., Dorfman, A.L., Sherwood, M.C., Logsdon, M.N., Horner, J.W., DePinho, R.A., Izumo, S. & Cantley, L.C. Class IA Phosphoinositide 3-Kinase Regulates Heart Size and Physiological Cardiac Hypertrophy. *Molecular and cellular B.* 2005; 25: 9491–9502.
39. MacDougall, J.D., Tuxen, D., Sale, D.G., Moroz, J.R., Sutton, J.R. Arterial blood pressure response to heavy resistance exercise. *J Appl Physiol.* 1985; 58: 785–790.
40. Mann, N. & Rosenzweig A. Can Exercise Teach Us How to Treat Heart Disease? *Circulation.* 2012; 126: 2625-2635.
41. McAllister, A.K., Lo, D.C., Katz, L.C. Neurotrophins regulate dendritic growth in developing visual cortex. *Neuron.* 1995; 4: 791–803.
42. Maron, B.J., Pelliccia, A. The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. *Circulation.* 2006; 114: 1633– 1644.

43. Maron, B.J., Doerer, J.J., Haas, T.S., Tierney, D.M., Mueller, F.O. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980–2006. *Circulation*. 2009; 119: 1085–1092.
44. McMullen, J.R., Shioi, T., Zhang, L., Tarnavski, O., Sherwood, M.C., Kang, P.M., Izumo, S. Phosphoinositide 3-kinase (p110 α) plays a critical role for the induction of physiological, but not pathological, cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100: 12355–12360.
45. McMullen, J.R., Sherwood, M.C., Tarnavski, O., Zhang, L., Dorfman, A.L., Shioi, T., et al. Inhibition of mTOR signaling with rapamycin regresses established cardiac hypertrophy induced by pressure overload. *Circulation*. 2004; 109: 3050–3055.
46. McMullen, J.R., Sadoshima, J., Izumo, S. In: *Molecular Mechanisms of Cardiac Hypertrophy and Failure*. Walsh RA (ed.). 2005; 117–36.
47. McMullen, J.R. & Jennings, G.L. Differences between pathological and physiological cardiac hypertrophy: novel therapeutic strategies to treat heart failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007; 34(4): 255-62. (a)
48. McMullen, J.R., Amirahmadi, F., Woodcock, E.A., Schinke-Braun M., Bouwman, R.D., Hewitt, K.A., Mollica, J.P., Zhang, L., Zhang, Y., Shioi, T., Buerger, A., Izumo, S., Jay, P.Y. & Jennings, G.L. Protective effects of exercise and phosphoinositide 3-kinase (p110 α) signaling in dilated and hypertrophic cardiomyopathy. *PNAS*. 2007; 104: 612–617. (b)

49. Mihal, C., Dassen, W.R.M., Kuipers H. Cardiac remodelling: concentric versus eccentric hypertrophy in strength and endurance athletes. *Netherlands Heart Journal*. 2008; 16(4): 129–133.
50. Nakagawa, T., Ono-Kishino, M., Sugaru, E. y cols. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) regulates glucose and energy metabolism in diabetic mice. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2002; 18: 185–191.
51. Neubauer, S. The failing heart: an engine out of fuel. *N. Engl. J. Med.* 356, 1140–1151, 2007.
52. Okada, S., Yokoyama, M., Toko, H., Tateno, K., Moriya, J., Shimizu, I., Nojima, A., Ito, T., Yoshida, Y., Kobayashi, Y., Katagiri, H., Minamino, T., Komuro, I. Brain-Derived Neurotrophic Factor Protects Against Cardiac Dysfunction After Myocardial Infarction via a Central Nervous System–Mediated Pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012; 32: 1902-1909.
53. Oudit, G.Y., Crackower, M.A., Eriksson, U., Sarao, R., Kozieradzki, I., Sasaki, T., y cols. Phosphoinositide 3-kinase gamma-deficient mice are protected from isoproterenol-induced heart failure. *Circulation*. 2003; 108: 2147–52.
54. Owen, K.L., Pretorius, L. & McMullen, J.R. *Clinical Science*. The protective effects of exercise and phosphoinositide 3-kinase (p110 α) in the failing heart. 2009; 116: 365–375.

55. Rios, M., Fan, G., Fekete, C. y cols. Conditional deletion of brain-derived neurotrophic factor in the postnatal brain leads to obesity and hyperactivity. *Mol. Endocrinol.* 2001; 15: 1748–1757.
56. Rodgers, E.E., Theibert, A.B. Functions of PI 3-kinase in development of the nervous system. *Int.J.Dev.Neurosci.* 2002; 20:187–197.
57. Rothman, S.M., Griffioen, K.J., Wan, R., Mattson, M.P. Brain-derived neurotrophic factor as a regulator of systemic and brain energy metabolism and cardiovascular health. *N.Y. Acad. Sci.* 2012; 1264: 49–63.
58. Shephard, R. & Semsarian, C. Advances in the prevention of sudden cardiac death in the young. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2009; 3: 145–155.
59. Shiojima, I., Sato, K., Izumiya, Y., Schiekofer, S., Ito, M., Liao, R., y cols. Disruption of coordinated cardiac hypertrophy and angiogenesis contributes to the transition to heart failure. *J Clin Invest.* 2005; 115: 2108–18.
60. Simpkins, J. W., Green, P. S., Gridley, K. E., Singh, M., de Fiebre, N. C., & Rajakumar, G. Role of estrogen replacement therapy in memory enhancement and the prevention of neuronal loss associated with Alzheimer's disease. *American Journal of Medicine.* 1997; 103: 19–25.
61. Smart, N. & Marwick, T. H. Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. *Am. J. Med.* 2004; 116:693–706.

62. Tomaselli, G.F., Beuckelmann, D.J., Calkins, H.G., Berger, R.D., Kessler, P.D., Lawrence, J.H. Sudden cardiac death in heart failure: The role of abnormal repolarization. *Circulation*. 1994; 90: 2534–2539.
63. Tucker P., Adamson P., Miranda R., Jr, Scarborough A., Williams D., Groff J., McLean H. Paroxetine increases heart rate variability in panic disorder. *J. Clin. Psychopharmacol*. 1997; 17, 370–376.
64. Vella, C.A., Robergs, R.A. A review of the stroke volume response to upright exercise in healthy subjects. *Br J Sports Med*. 2005; 39: 190–195.
65. Virgen, O.A. Propiedades mecánicas y moleculares de tejidos cardiacos en hipertrofia funcional durante la preñez. Tesis Doctoral; Universidad de Colima. 2006.
66. Wan, R., Weigand, L.A., Bateman, R., Griffionen, K., Mendelowitz D., Mattson, M.P. Evidence that BDNF regulates heart rate by a mechanism involving increased brainstem parasymphetic neuron excitability. *J. Neurochem*. 2014; 10:1111/jnc.12656.
67. Weeks, K.L. & McMullen, J.R. The Athlete's Heart vs. The Failing Heart: Can Signaling Explain the Two Distinct Outcomes? *Physiology*. 2010; 26: 97–105.
68. Wettschureck, N., Rutten, H., Zywietz, A. Absence of pressure overload induced myocardial hypertrophy after conditional inactivation of *Gaq/Ga11* in cardiomyocytes. *Nat. Med*. 2001; 7: 1236–40.

69. Whelan, R.S., Kaplinskiy, V., Kitsis, R.N. Cell death in the pathogenesis of heart disease: mechanisms and significance. *Ann Rev. Physiol.* 2010; 72:19–44.
70. Wolff, U., Loennechen, J.P., Currie, S., Smith, G.L., Ellingsen, O. Aerobic exercise reduces cardiomyocyte hypertrophy and increases contractility, Ca²⁺ sensitivity and SERCA-2 in rat after myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 2002; 54: 162–174.
71. Xia, Y., Lee, K., Li, N., Corbett, D., Mendoza, L., Frangogiannis, N.G. Characterization of the inflammatory and fibrotic response in a mouse model of cardiac pressure overload. *Histochem Cell Biol.* 2009; 131:471–81.
72. Yamada, k. & Nabeshima, T. Brain-Derived Neurotrophic Factor/ TrkB Signaling in Memory Processes *J Pharmacol Sci.* 2003; 91: 267–270.
73. Yang, K.C., Foeger, N.C., Marionneau, C., Jay, P.Y., McMullen, J.R., Nerbonne, J.M. Homeostatic regulation of electrical excitability in physiological cardiac hypertrophy. *J Physiol.* 2010; 588: 5015–5032.
74. Żebrowska, A., Gąsior, Z. & Langfort, J. Serum IGF-I and hormonal responses to incremental exercise in athletes with and without left ventricular hypertrophy. *Journal of Sports Science and Medicine.* 2009; 8: 67-76.

75. Zheng, F., Zhou, X., Moon, C., Wang, H. Regulation of brain-derived neurotrophic factor expression in neurons. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2012; 4(4): 188-200.
76. Zhou, Y., Bourcy, K., Kang, Y.J. Copper-induced regression of cardiomyocyte hypertrophy is associated with enhanced vascular endothelial growth factor receptor-1 signalling pathway. *Cardiovasc Res.* 2009; 84: 54–63.
77. Zhu, G.Q., Gao, L., Li, Y., Patel, K.P., Zucker, I.H., Wang, W. AT1 receptor mRNA antisense normalizes enhanced cardiac sympathetic afferent reflex in rats with chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004; 287: 1828–1835.