

---

## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

---

### Injuria Miocárdica Por Isquemia *Myocardial ischemic Injury.*

Álvaro Yévenes<sup>1</sup>, Lucas González<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Interno de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

---

#### RESUMEN

---

La isquemia miocárdica tiene como terapia indiscutible la reperfusión, la cual no resulta ser del todo inocua. Dada su reciente masificación en la población, los estudios en la búsqueda de una solución a este evento adverso describen comúnmente el mecanismo más estudiado de muerte celular por reperfusión y no así por isquemia. A su vez, resulta de mayor dificultad encontrar actualizaciones del daño exclusivo por isquemia, lo que podría explicarse por el menor campo de acción terapéutico existente desde el nivel molecular. La presente revisión tiene por objetivo describir el mecanismo de daño miocárdico exclusivamente por isquemia.

**PALABRAS CLAVE:** Isquemia, Calcio, Necrosis, Proteosomas, Inflamación, MiRNA.

---

#### ABSTRACT

---

The myocardial ischemia has as an indisputable therapy, the reperfusion, which does not turn out to be completely innocuous. Given its recent overcrowding in the population, studies in the search for a solution for this event. In turn, it is more difficult to find updates of the damage exclusive by ischemia, which could be explained by the therapeutic field of action existing from the molecular level. The objective of this review is to describe the mechanism of myocardial damage exclusively due to ischemia.

**KEYWORDS:** Ischemia, Calcium, Necrosis, Proteasomes, Inflammation, MicroRNAs.

---

## INTRODUCCIÓN

---

Las enfermedades cardiovasculares dan cuenta del 28% de mortalidad de la población chilena. Lo que posiciona a este grupo como una de las principales causas de muerte en Chile (1). Desde el año 2005, el infarto agudo de miocardio se incorporó a las guías GES lo que ha significado un aumento en la indicación de terapia de reperfusión. Esta terapia consistente en el restablecimiento del flujo sanguíneo con intención de rescate de las células isquémicas del miocardio conlleva paradójicamente a la muerte de algunas de ellas (2). Los estudios actuales sobre los mecanismos de muerte por isquemia y post tratamiento es decir, reperfusión se encuentran enfocados en esta última dado a su apertura consiguiente como campo de investigación. Sin embargo, existen procedimientos que resultan en isquemias programadas, por lo que la búsqueda de terapias que prolongan la supervivencia celular en isquemia continua siendo relevante. Esta revisión pretende analizar en base a las investigaciones actualizadas las alteraciones cardiacas producidas exclusivamente por isquemia.

---

## ALTERACIÓN DE LA HOMEOSTASIS DEL SODIO

---

La energía para la contracción de los miocardiocitos es obtenida de la fosforilación oxidativa, esto explica que aproximadamente un 35% del volumen de las células cardiacas corresponda a mitocondrias, la fracción más alta entre los órganos (3). En condiciones aeróbicas la glucólisis se acopla al ciclo de krebs y a la cadena respiratoria, produciendo piruvato y recibiendo NAD<sup>+</sup> necesario para su metabolización, sin embargo la glucólisis no depende precisamente de oxígeno. En isquemia, una condición caracterizada por la falta de oxígeno disminuye la actividad de la cadena respiratoria y el ciclo de krebs, lo que reduce considerablemente la producción de ATP celular y aumenta la relación (NADH/NAD<sup>+</sup>) lo que aumenta a su vez la actividad de la deshidrogenasa láctica, elevando la concentración de ácido láctico. Dadas estas condiciones, de acidificación del citosol y falta de energía, falla la Bomba Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> del sarcolema, y se produce una salida de protones por el intercambiador Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> (NHE), produciendo un aumento sostenido de sodio intracelular y disminuyendo su gradiente electroquímico (3).

---

## ALTERACIÓN DE LA HOMEOSTASIS DEL Ca<sup>2+</sup>

---

El desequilibrio iónico provocado a su vez por el sodio es compensado sin gasto energético pero a expensas de la entrada de calcio por el intercambiador Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> en su modo reverso (4).

El conocimiento del mecanismo de muerte hasta aquí no es nada nuevo y, es sabido que en condiciones fisiológicas la contracción muscular es regulada por los influxos de Ca<sup>2+</sup>, por lo que es un ion estrictamente regulado, así como también que la membrana mitocondrial externa es siempre permeable a Ca<sup>2+</sup> a través de canales iónicos voltaje dependientes, no así la descripción de cómo la membrana mitocondrial interna regula el ingreso a través de los MCU (mitochondrial calcium uniporter channels), canales altamente selectivos y de baja conductancia cuya caracterización e identidad molecular datan recién del 2004 y 2011 respectivamente.(5) En condiciones normales la mitocondria no es un amortiguador dinámico del calcio en el corazón, ya que se ha demostrado que requiere un influxo de hasta 100 veces mayor a su valor conocido. (5) El aumento anormal del calcio en el citosol provoca activación de calpaínas, hipercontractilidad y apertura del mPTP (Mitochondrial permeability transition pore).

---

## APERTURA DE mTP, UN PROCESO COMÚN QUE CONTRIBUYE A LA MUERTE CELULAR

---

Recientemente se han descrito los mecanismos moleculares detallados sobre un proceso que se describió originalmente hace más de 60 años. La tumefacción y disfunción mitocondrial que se describía como consecuencia de los niveles altos de Ca<sup>2+</sup> mitocondrial actualmente es atribuida a la formación del mPTP, también involucrado en mecanismos compensatorios de adaptación críticos (5). La apertura del mPTP facilita el paso libre de protones a través de la membrana mitocondrial interna, lo que lleva a una disipación del potencial de membrana mitocondrial y del gradiente de pH, no solo evitando la generación de ATP, sino que también se produce la reversión de la ATPasa, lo que provoca la descomposición del ATP citosólico que se genera a través de la glucólisis (6). El metabolismo energético se deteriora aún más, lo que resulta en un ciclo continuo de aumento de la desregulación de Ca<sup>2+</sup> y la apertura de mPTP. Los estudios más recientes indican que esta apertura se produciría solo durante la reperfusión (6). La figura 1 resume el papel de la mitocondria en la muerte celular por isquemia (2).

La disfunción mitocondrial activa directamente el inflamosoma NLRP3 mediante la producción de EROs y eflujo de K<sup>+</sup> (6).

---

## NECROSIS, UNA MUERTE CELULAR PROGRAMADA EN CÉLULAS MIOCÁRDICAS

---

La isquemia miocárdica prolongada por más de 20 minutos provoca una ola de muerte que comienza en el subendocardio y se extiende transmuralmente a lo largo del tiempo hasta el epicardio (8).

La necrosis, es la muerte celular que morfológicamente distinta a la apoptosis (tabla1) ha sido tradicionalmente considerada como una muerte pasiva y no regulada. Estudios en *Caenorhabditis elegans* proporcionaron la primera evidencia de la necrosis como un proceso activamente mediado por genes como *ced-9*, *cd-4* y *cd-3* ortólogos de *bcl-2*, *apaf-1* y la familia de las caspasas respectivamente. Se describe que *Bcl-2* provocaría un aumento en la fuga de calcio desde el retículo endoplásmico. Estas elevadas concentraciones del calcio serían un tema en común entre ellos (7).

En apoptosis el cambio mitocondrial central es la permeabilización de la membrana mitocondrial externa, en necrosis, sería la apertura de la membrana mitocondrial interna, medida por mPTP, cuya regulación estaría dada desde la matriz por ciclofilina D, estudios sugieren que la eliminación de su gen codificante peptidyl-prolyl cis-trans isomerase mitocondrial (*ppif*) demuestran la existencia de una vía mitocondrial para la necrosis (9).

---

## LA VÍA DE NECROSIS PROGRAMADA MÁS ESTUDIADA

---

La necrosis puede ser inducida vía receptores de muerte como el TNFR1 por medio de TNF alfa. Activado, sufre un cambio conformacional que permite su unión al complejo 1 (TNFR1, TRADD, RIP1, TRAF2 and cIAP1/2) que promueve señales de supervivencia celular y su reclutamiento por FADD y RIP3, que al no ser degradados por caspasa 8, aumenta el catabolismo celular a través de glucólisis y glutaminólisis, lo que provoca un aumento de la fosforilación oxidativa, mayor producción de ROS y muerte por necrosis. (Figura 2) (7).

---

## LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN DE CaMK II MEDIA NECROSIS EN ISQUEMIA

---

Ca<sup>2+</sup>-calmodulin-dependent protein kinase II (CaMK II), ha demostrado tener un rol beneficioso mediado principalmente por la fosforilación del sitio Thr17 de Fosfolamban (PLN), la proteína del retículo sarcoplásmico (SR) que regula la función de SR-Ca<sup>2+</sup> + -ATPasa (SERCA2a). Sin embargo durante la isquemia prolongada aumenta la necrosis. La explicación a esto es que CaMK II, sería una vía de necrosis dado que su inhibición impidió el ensamblaje del mPTP y preservó la integridad de las mitocondrias durante el IR y que tanto tanto la liberación de citocromo c como la inflamación mitocondrial inducida por Ca<sup>2+</sup> + disminuyeron significativamente en la presencia de inhibición de CaMKII (10).

---

## ROL DEL PROTEOSOMA EN ISQUEMIA AGUDA

---

La degradación de proteínas durante la isquemia proporciona aminoácidos para ser utilizados como sustratos para la producción de energía mitocondrial y evita la acumulación de agregados tóxicos.

Los proteosomas son complejos proteolíticos responsables de la degradación de más del 90% de las proteínas celulares. El proteosoma 26S media la degradación de proteínas ubiquitinadas dependiente de ATP mientras que el 20S degrada proteínas oxidadas independientemente de la ubiquitinación. Ambos coexisten en el corazón, y se ha visto que durante la isquemia el proteosoma 26S disminuye su actividad, sin embargo un creciente número de estudios revela que su inhibición protege al miocardio durante la isquemia.

Por otra parte, la disminución del ATP celular, disocia el núcleo catalítico del proteosoma 20S de sus partículas reguladoras. El 20s proteosoma aumenta su actividad quimotripsina con la isquemia. Estudios actuales sugieren que la inhibición parcial actividad quimotripsina protege del daño durante la isquemia pero no así la inhibición simultánea con caspasa, que resulta perjudicial. Su inhibición evita la pérdida de RyR2 (11), cuya ausencia exacerba el mal manejo del calcio intracelular, por lo que sumado a la protección de otras proteínas celulares producirían los efectos beneficiosos observados (12).

---

## LA INFLAMACIÓN COMO MECANISMO DE INJURIA CELULAR

---

El infarto agudo de miocardio causa una inflamación estéril, la que se caracteriza por el reclutamiento y activación de células del sistema inmune innato y adaptativo. Estas células pueden tener una función específica en el transcurso del tiempo después de un IAM que implica eliminación de tejidos muertos, la reparación y la remodelación.(13)

Por otro lado, el miocardiocito presenta antígenos en el complejo mayor de histocompatibilidad clase 1, el que es reconocido por linfocitos T CD8<sup>+</sup> CD28<sup>+</sup> los cuales secretan perforina y granzima B agravando la inflamación y destruyendo miocardiocitos normales. (14)

El tejido de regeneración no parece ser particularmente efectivo. Previo a la introducción de los tratamientos de reperfusión para el tratamiento del IAM, la enfermedad progresa a necrosis transmural y elevado riesgo de

rotura de la pared. En estos casos la inflamación fue considerada como una consecuencia necesaria del IAM ya que permite la curación del infarto y la formación de la cicatriz; se creía que los tratamientos antiinflamatorios aumentaban el riesgo de rotura de pared. Sin embargo, investigaciones han descubierto que procesos inflamatorios excesivos pueden perjudicar la formación de la cicatriz y aumentar el riesgo de rotura de pared (15)(16).

El paradigma actual indica que la inflamación no solo tiene un rol en la remoción de debris celular y la reparación tisular, ya que también contribuye a más daño. Este daño inflamatorio ocurre por comunicación paracrina al tejido miocárdico inicialmente salvado por la reperfusión en zonas bordes del infarto. Además la inflamación puede provocar respuestas sistémicas que favorecen la remodelación vascular adversa, similar a la activación neurohumoral luego del IAM (17).

---

### **EL SISTEMA INMUNE COMO MEDIADOR DE NECROSIS EN ISQUEMIA**

---

El inflammasoma, componente del sistema inmune innato, es un complejo multiproteico formado por: criopirina, proteína tipo punto asociada a apoptosis (ASC) y procaspasa 1. La función de este complejo es participar del proceso inflamatorio activando precursores de citoquinas y su secreción extracelular.

Los componentes del inflammasoma como la criopirina no son expresados constitutivamente por los cardiomiocitos, sino que estímulos proinflamatorios como los patrones moleculares asociado a daño (DAMPs o alarmina) o patrones moleculares asociado a patógenos (PAMPs) son capaces de unirse a receptores toll-like y activar el factor de transcripción NF-kappa B con uno de sus genes blanco NALP3, codificante de la criopirina (18).

La criopirina es una proteína sensora de stress celular que en estado normal se encuentra inactiva y que censa señales de estrés como el descenso de la concentración citosólica de K<sup>+</sup>, la desestabilización lisosomal con fuga de catepsina, disfunción mitocondrial o vesículas autofágicas(18).

Señales extracelulares como lo es el ATP (liberado por cardiomiocitos en isquemia via el canal panexina 1), es capaz de abrir el canal-receptor P2X7 y desencadenar eflujos de K<sup>+</sup>

Luego de detectar la señal de estrés, ocurre el cambio conformacional de la criopirina, permitiendo la oligomerización de está, formando una estructura con forma de rueda, que al centro permite la union de moléculas ASC. Las moléculas reclutadas de ASC se polimerizan, formando largos filamentos capaces de reclutar procaspasa 1, formando así el inflammasoma.

La agrupación de procaspasa 1 dentro del inflammasoma desencadena la activación de está a la proteasa activa caspasa 1(6).

La caspasa 1 cliva sustratos como pro-IL-1b, pro-IL-18, pro-gadesmina D, generando sus formas maduras: IL-1b, IL-18 y gadesmina D. Está ultima es capaz de ensamblarse en conjunto para formar poros en la membrana plasmática, permitiendo así la secreción de las citoquinas, edema osmótico y ruptura celular. Las alarminas y citoquinas liberadas atraen fagocitos, mediando la respuesta inflamatoria local(19).

En el caso del IAM, la activación del inflammasoma provoca mayor daño miocárdico tanto por la liberación de las citoquinas como por la muerte celular por activación de la caspasa 1(20).

De acuerdo con modelos preclínicos, el inflammasoma se forma desde las 3 horas de isquemia, favoreciendo tanto el daño inflamatorio como una mayor lesión de reperfusión(21).

---

### **DESREGULACIÓN DE MICRORNAS EN ISQUEMIA MIOCÁRDICA**

---

Los microRNAs (miRNA) son pequeños RNA no codificantes relacionados con la degradación de RNA mensajeros e inhibir la traducción de genes codificantes, regulando así la síntesis proteica (22,23).

En la actualidad, un gran número de estudios ha enfatizado el rol de los miRNA en la regulación de procesos de apoptosis, necrosis y autofagia en cardiomiocitos y su papel decisivo en el infarto miocárdico (22).

Uno de los principales miRNA relacionados con enfermedades cardiovasculares son miRNA-122(24), que inhibe la traducción del gen GATA4, un importante regulador crítico de la expresión de genes cardiacos, diferenciación y respuesta adaptativa a daño como la angiogénesis cardiaca (25). En experimentos de knockdown del miRNA-122, se demostró que disminuye la apoptosis miocárdica en isquemia y en reperfusión mediante upregulation de GATA4 (26).

---

### **CONCLUSIONES**

---

La descripción general del daño miocárdico es conocida hace décadas, pero no así los mecanismos que la desencadenan, que han ido aclarándose en los últimos años. Desde la alteración de la homeostasis de los iones hasta la activación de complejas vías de muerte, e inflamación la mayoría de los estudios concluyen en la mitocondria como mediador en los distintos mecanismos de muerte en isquemia, ya sea por una disminución de su producción energética o por su rol en las vías de necrosis programada. Estos avances han permitido nuevos blancos terapéuticos.

Tabla 1. Diferencias morfológicas entre necrosis y apoptosis

Necrosis	Apoptosis
Célula tumefacta	Célula contraída
Mitocondria en tumefacción	Mitocondria con tumefacción tardía
Cromatina usualmente no prominente	Marginación de cromatina
Ruptura celular	Cuerpo apoptótico encerrado en membrana
Inflamación severa	Inflamación excepcional

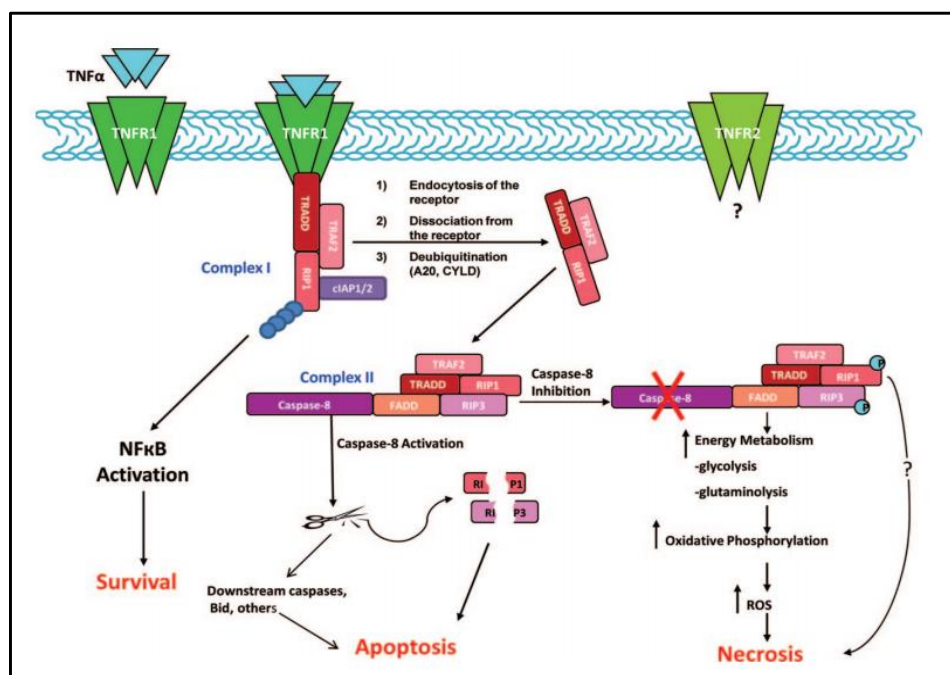


Figura 2. Receptores de muerte de la vía de necrosis.

La necrosis programada puede ser inducida tras la unión de ligandos a los receptores de muerte. Los receptores de muerte más estudiados es la iniciada por el ligando de TNFR1. El papel de TNFR2 es poco claro en la necrosis programada. Luego que TNF-alfa se une a TNFR1; ocurre un cambio conformacional del receptor que expone su dominio de muerte citosólico, permitiendo el reclutamiento de Tumor necrosis factor receptor type 1-associated DEATH domain protein (TRADD). TRADD permite el ensamblaje del complejo I en la membrana plasmática. El complejo I está compuesto por TNFR1, TRADD, RIP1, TRAF2 y cIAP1/2. Este complejo es necesario para la activación de la vía NF-kappa B. NF-kappa B activa transcripcionalmente genes que promueven la supervivencia celular. Luego de la internalización de TNFR1, el receptor se disocia del complejo I y RIP1 es desubiquitinizado, para permitir la formación del complejo II en el citosol. En el complejo II, FADD es reclutado por los dominios de muerte de TRADD. RIP3 existe constitutivamente asociado a FADD, así el reclutamiento de FADD trae consigo RIP3. FADD media y activa la procaspasa-8 desencadenando la apoptosis. La caspasa-8 activada corta e inactiva RIP3 evitando así la necrosis. Sin embargo si se inhibe la activación de caspasa-8 o su actividad enzimática, la apoptosis no ocurre. RIP1 y RIP3 no son clivados, por lo que tras su fosforilación y activación, conducen a la activación de enzimas catabólicas que aumentan la glucólisis y glutaminólisis, con resultado de aumento de fosforilación oxidativa, que aumenta la formación de especies reactivas de oxígeno y conduce a la necrosis. RIP1 y RIP3 puede activar otras vías de necrosis. Imagen obtenida de: **“Programmed Necrosis, Not Apoptosis, in the Heart”**

---

## Correspondencia

---

Álvaro Yévenes Sánchez

[alvaroyevenes@ug.uchile.cl](mailto:alvaroyevenes@ug.uchile.cl)

---

## Agradecimientos

---

Agradecimientos a la Dra. Gina Luisa Sánchez Vergara, Instituto de Ciencias Biomédicas, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

---

## Financiamiento

---

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

---

## Conflictos de intereses

---

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este trabajo.

---

## Información sobre el artículo

---

Recibido el 2 de diciembre de 2019.

Aceptado el 10 de diciembre de 2019.

Publicado el 4 de octubre de 2020.

---

## Referencias

---

1. Herrada L. ROL DEL SISTEMA PREHOSPITALARIO EN EL MANEJO DEL SINDROME CORONARIO. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2017;28(2):267-72.
2. Morciano G, Giorgi C, Bonora M, Punzetti S, Pavasini R, Wieckowski MR, et al. Molecular identity of the mitochondrial permeability transition pore and its role in ischemia-reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol*. 2015 Jan;78:142-53.
3. Kim J-C, Son M-J, Woo S-H. Regulation of cardiac calcium by mechanotransduction: Role of mitochondria. *Arch Biochem Biophys*. 2018 Dec 1;659:33-41.
4. Hong S, Lee J, Seo H-H, Lee CY, Yoo K-J, Kim S-M, et al. Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchanger targeting miR-132 prevents apoptosis of cardiomyocytes under hypoxic condition by suppressing Ca<sup>2+</sup> overload. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;460(4):931-7.
5. Williams GSB, Boyman L, Lederer WJ. Mitochondrial calcium and the regulation of metabolism in the heart. *J Mol Cell Cardiol*. 2015 Jan;78:35-45.
6. Toldo S, Abbate A. The NLRP3 inflammasome in acute myocardial infarction. *Nat Rev Cardiol*. 2018 Apr;15(4):203-14.
7. Kung G, Konstantinidis K, Kitsis RN. Programmed Necrosis, Not Apoptosis, in the Heart. *Circ Res*. 2011;108(8):1017-36.
8. Hausenloy DJ, Yellon DM. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *J Clin Invest*. 2013 Jan;123(1):92-100.
9. Baines CP, Kaiser RA, Purcell NH, Blair NS, Osinska H, Hambleton MA, et al. Loss of cyclophilin D reveals a critical role for mitochondrial permeability transition in cell death. *Nature*. 2005 Mar 31;434(7033):658-62.
10. Salas MA, Valverde CA, Sánchez G, Said M, Rodriguez JS, Portiansky EL, et al. The signalling pathway of CaMKII-mediated apoptosis and necrosis in the ischemia/reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol*. 2010 Jun;48(6):1298-306.
11. Sanchez G, Berrios D, Olmedo I, Pezoa J, Riquelme JA, Montecinos L, et al. Activation of Chymotrypsin-Like Activity of the Proteasome during Ischemia Induces Myocardial Dysfunction and Death. *PLoS One*. 2016 Aug 16;11(8):e0161068.
12. Pedrozo Z, Sánchez G, Torrealba N, Valenzuela R, Fernández C, Hidalgo C, et al. Calpains and proteasomes mediate degradation of ryanodine receptors in a model of cardiac ischemic reperfusion. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2010;1802(3):356-62.
13. Yan X, Anzai A, Katsumata Y, Matsuhashi T, Ito K, Endo J, et al. Temporal dynamics of cardiac immune cell accumulation following acute myocardial infarction.

J Mol Cell Cardiol. 2013 Sep;62:24–35.

14. Zhang L, Wang Z, Wang D, Zhu J, Wang Y. CD8CD28 T cells might mediate injury of cardiomyocytes in acute myocardial infarction. *Mol Immunol*. 2018 Sep;101:74–9.
15. Westman PC, Lipinski MJ, Luger D, Waksman R, Bonow RO, Wu E, et al. Inflammation as a Driver of Adverse Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2016 May 3;67(17):2050–60.
16. Savvatis K, Pappritz K, Becher PM, Lindner D, Zietsch C, Volk H-D, et al. Interleukin-23 Deficiency Leads to Impaired Wound Healing and Adverse Prognosis After Myocardial Infarction. *Circ Heart Fail*. 2014;7(1):161–71.
17. Seropian IM, Toldo S, Van Tassell BW, Abbate A. Anti-Inflammatory Strategies for Ventricular Remodeling Following ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(16):1593–603.
18. Toldo S, Mezzaroma E, Mauro AG, Salloum F, Van Tassell BW, Abbate A. The inflammasome in myocardial injury and cardiac remodeling. *Antioxid Redox Signal*. 2015 May 1;22(13):1146–61.
19. Buelvas Jiménez N, de Investigaciones Científicas IV, Useche RJS, de Investigaciones Científicas IV. Regulación del inflammasoma NLRP3: bioquímica y más allá de ella. IATREIA [Internet]. 2015;28(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.17533/udea.iatreia.v28n2a07>
20. Toldo S, Mezzaroma E, McGeough MD, Peña CA, Marchetti C, Sonnino C, et al. Independent roles of the priming and the triggering of the NLRP3 inflammasome in the heart. *Cardiovasc Res*. 2015 Feb 1;105(2):203–12.
21. Toldo S, Marchetti C, Mauro AG, Chojnacki J, Mezzaroma E, Carbone S, et al. Inhibition of the NLRP3 inflammasome limits the inflammatory injury following myocardial ischemia-reperfusion in the mouse. *Int J Cardiol*. 2016 Apr 15;209:215–20.
22. Sun T, Dong Y-H, Du W, Shi C-Y, Wang K, Tariq M-A, et al. The Role of MicroRNAs in Myocardial Infarction: From Molecular Mechanism to Clinical Application. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2017 Mar 31;18(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms18040745>
23. Miranda RC. MicroRNAs and ethanol toxicity. *Int Rev Neurobiol*. 2014;115:245–84.
24. Wang S-S, Wu L-J, Li J-J-H, Xiao H-B, He Y, Yan Y-X. A meta-analysis of dysregulated miRNAs in coronary heart disease. *Life Sci*. 2018 Dec 15;215:170–81.
25. Heineke J, Auger-Messier M, Xu J, Oka T, Sargent MA, York A, et al. Cardiomyocyte GATA4 functions as a stress-responsive regulator of angiogenesis in the murine heart. *J Clin Invest*. 2007 Nov;117(11):3198–210.
26. Liang W, Guo J, Li J, Bai C, Dong Y. Downregulation of miR-122 attenuates hypoxia/reoxygenation (H/R)-induced myocardial cell apoptosis by upregulating GATA-4. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016 Sep 23;478(3):1416–22.