

Uloga mitofagije u nastanku i razvoju bolesti srca

Martinić, Mislav

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:715674>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-29**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Mislav Martinić

**Uloga mitofagije u nastanku i
razvoju bolesti srca**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Mislav Martinić

**Uloga mitofagije u nastanku i
razvoju bolesti srca**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za patofiziologiju medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom doc. dr. Filipa Sedlića, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

Mentor rada: doc. dr. Filip Sedlić, dr. med.

Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu:

ACE - angiotenzin-konvertaza (*engl.* angiotensin converting enzyme)

AMP – adenzin monofosfat

AMPK - (*engl.* 5' AMP-activated protein kinase)

ATG - s autofagijom povezan gen ili protein (*engl.* autophagy-related gene)

ATG17 – vidi FIP200

ATG6 – vidi beclin 1

BCN1 – vidi beclin1

Beclin1 – s Bcl-2 interaktivni miozinu sličan namotani protein

BNIP3 - (*engl.* BCL2 interacting protein 3)

BNIP3L - (*engl.* BCL2 interacting protein 3-like)

DRC - kardiomiopatija povezana s desminom (*engl.* desmin-related cardiomyopathy)

Drp1 – protein 1 povezan s dinaminom (*engl.* dynamin-related protein 1)

EKG - elektrokardiogram

FIP200 - (*engl.* FAK family kinase-interacting protein of 200 kDa)

Fis1 - (*engl.* mitochondrial fission 1)

FUNDC1 - (*engl.* FUN14 domain containing 1)

HF – zatajivanje srca (*engl.* heart failure)

HIF – čimbenik induciran hipoksijom

I/R ozljeda - ishemijsko-reperfuzijska ozljeda

IHD - ishemijska bolest srca (*engl.* ischemic heart disease)

IM – infarkt miokarda

IMM - unutarnja mitohondrijska membrana (*engl.* inner mitochondrial membrane)

LAD – lijeva prednja silazna koronarna arterija (*engl.* left anterior descending artery)

LC3 - proteini koji su povezani s mikrotubulama 1A / 1B lakog lanca 3B

LCX - lijeva cirkumfleksna koronarna arterija (*engl.* left circumflex artery)

LDS – LIR vezno mjesto (*engl.* LIR docking site)

LIR – LC3 vezno mjesto (*engl.* LC3-interacting region)

Mfn 1/2 - mitofusin 1 i 2

Miff - mitohondrijski fisijski faktor (*engl.* mitochondrial fission factor),

MPP - peptidaza mitohondrijalne prerade (*engl.* mitochondrial processing peptidase)

mPTP – mitohondrijska permeabilizacijska pora (*engl.* mitochondrial permeability transition pore)

MQC - mehanizmi kontrole kvalitete mitohondrija (*engl.* mitochondrial quality control)

mtDNA – mitohondrijska DNA

mTOR kinaza – *engl.* mammalian target of rapamycin kinase

NIX – *engl.* NIP3-like protein X

NSTEMI – infarkt bez elevacije ST segmenta

NYHA – Kardiološko udruženje u New Yorku (*engl.* New York Heart Association)

OMM - vanjska mitohondrijska membrana (*engl.* outer mitochondrial membrane)

Opa1 - optička atrofija 1

OPTN - optineurin

p62 - Nucleoporin p62

Parkin - E3 ubikvitin ligaza

PARL - (*engl.* presenilins-associated rhomboid-like protein)

PI-3 kinaza - fosfaditilinozitol 3- kinaza klase III

PI3P - fosfatidilinozitol-3-fosfat

PIK3R4 – regulirajuća podjedinica fosfaditilinozitol 3- kinaze (*engl.* phosphoinositide 3-kinase regulatory subunit 4)

Pink1 - PTEN-om inducirana protein kinaza 1

RAAS – renin- angiotezin- aldosteron sustav (*engl.* renin–angiotensin–aldosterone system)

RCA – desna koronarna arterija (*engl.* Right circumflex artery)

ROS – reaktivni kisikovi spojevi (*engl.* reactive oxygen species)

STEMI – infarkt s elevacijom ST segmenta

TAC - podvezivanja aorte (*engl.* transverse aortic constriction)

TBK1 - TANK vezujuća kinaza 1 (*engl.* TANK-binding kinase 1)

TOM - translokaza vanjske membrane (*engl.* translocase of the outer membrane)

ULK1 – (*engl.* Unc-51 like autophagy activating kinase)

UPRmt - mitohondrijski odgovor na pogrešno smotane proteine (*engl.* mitochondrial unfolded protein response)

USP30 - ubikvitin specifična proteaza 30

UVRAG - *engl.* UV radiation resistance-associated gene protein

Vps15 – vidi PIK3R4

Vps34 – vidi PI-3 kinaza

Sadržaj:

| | |
|--|----|
| 1. Sažetak | I |
| 2. Summary | II |
| 3. Uvod | 1 |
| 3.1. Autofagija | 1 |
| 3.1.1. Definicija | 1 |
| 3.1.2. Stvaranje autofagosoma | 1 |
| 3.1.3. Regulacija | 1 |
| 3.1.4. Uloga u razvoju bolesti | 1 |
| 3.2. Poremećaj građe i funkcije mitohondrija | 4 |
| 3.2.1. Fiziološka uloga | 4 |
| 3.2.2. Oštećenja mitohondrija | 4 |
| 3.2.3. Poremećaj građe | 4 |
| 3.3. Zatajivanje srca | 5 |
| 3.3.1. Uvod | 5 |
| 3.3.2. Epidemiologija | 5 |
| 3.3.3. Patofiziologija | 5 |
| 3.3.4. Klinička slika i klasifikacija | 6 |
| 3.3.5. Etiologija | 6 |
| 3.3.6. Kompenzatorni mehanizmi | 7 |
| 3.3.7. Patološke promjene | 8 |
| 3.3.8. Liječenje | 8 |
| 3.4. Infarkt miokarda | 9 |
| 3.4.1. Definicija | 9 |
| 3.4.2. Epidemiologija | 9 |
| 3.4.3. Etiologija | 9 |
| 3.4.4. Patofiziologija | 9 |

| | | |
|--------|--|----|
| 3.4.5. | Patološke promjene | 10 |
| 3.4.6. | Oštećenja mitohondrija | 11 |
| 3.4.7. | Ishemijsko reperfuzijska ozljeda..... | 11 |
| 3.4.8. | Liječenje | 11 |
| 4. | Osnovni mehanizmi mitofagije | 12 |
| 4.1. | Uvod | 12 |
| 4.2. | Fiziološka uloga..... | 12 |
| 4.3. | Podjela | 12 |
| 4.4. | Regulacija mitofagije u stanicama sisavaca | 15 |
| 4.5. | Sličnosti mitofagije kod kvasaca i sisavaca..... | 17 |
| 4.6. | Proteini fuzije i fisije | 19 |
| 4.7. | Uloga mTORC-a..... | 19 |
| 4.8. | Putevi formiranja autofagosoma..... | 19 |
| 5. | Mitofagija u bolestima srca | 22 |
| 5.1. | Uloga ATG5 i ATG7 | 22 |
| 5.2. | Uloga u razvoju i sazrijevanju srca..... | 22 |
| 5.3. | Uloga BNIP3 i NIX-a | 22 |
| 5.4. | Uloga FUNDC1 | 23 |
| 5.5. | Uloga Parkina | 23 |
| 5.6. | Uloga proteina fisije i fuzije | 25 |
| 5.7. | Otkrića kod ljudi..... | 25 |
| 5.8. | Farmakološko induciranje mitofagije | 25 |
| 6. | Zaključak..... | 26 |
| 7. | Zahvale | 27 |
| 8. | Literatura | 28 |
| 9. | Životopis..... | 33 |

1. Sažetak

Uloga mitofagije u nastanku i razvoju bolesti srca

Martinić M.

Mitohondriji su stanični generatori energije u obliku ATP-a, čiji je pravilan rad važan za odvijanje brojnih staničnih funkcija. Pojam mitofagija odnosi se na selektivni proces autofagije mitohondrija. Proces mitofagije je presudan za preživljavanje stanice jer disfunkcionalni mitohondriji stvaraju reaktivne kisikove spojeve (*engl.* reactive oxygen species, ROS) ili direktno izazivaju apoptozu. U središnjem dijelu ovog preglednog rada objašnjeni su osnovni mehanizmi mitofagije, kao i uloga mitofagije u nastanku i razvoju infarkta miokarda, ishemijsko-reperfuzijske ozljede srca te zatajenju srca.

2. Summary

The role of mitophagy in initiation and development of heart disease

Martinić M.

Mitochondria generate cellular energy in the form of ATP, and their proper functioning is important for many cellular functions. The term mitophagy refers to a selective autophagy of mitochondrion. The mitophagy process is critical to cell survival because dysfunctional mitochondria generate reactive oxygen species (ROS) or even induce apoptosis. In the central part of this review basic mechanisms of mitophagy are explained, as well as the role of mitophagy in initiation and development of myocardial infarction, ischemic-reperfusion injury and heart failure.

3. Uvod

3.1. Autofagija

3.1.1. Definicija

Autofagija je stanično ubikvitaran i filogenetski sačuvan adaptivni katabolički proces samorazgradnje i ponovnog korištenja vlastitih strukturnih supramolekularnih dijelova, ključan za preživljavanje, diferencijaciju, razvoj i homeostazu stanice (1). Riječ je o fiziološkom samoproždiranju, degradaciji promijenjenih i istrošenih dijelova citoplazme, organela i citoskeletnih struktura, održavajući tako optimalne uvjete u stanicama (*engl.* Housekeeping functions) (2).

3.1.2. Stvaranje autofagosoma

Za sam proces neizostavno je stvaranje autofagosoma, membranskih tjelešaca koja nisu postojana već se formiraju iz početnog fagofora. Procesi nukleacije, elongacije i zatvaranja dvoslojne membranske strukture oko označenog organela zahtijevaju sudjelovanje 30-ak proteina. Autofagosom se zatim stapa s lizosomom stvarajući tako autolizosom (3). Autofagosomi pri svojem formiranju okružuju citoplazmatske sadržaje (oštećene mitohondrije, dijelove endoplazmatske mrežice, itd.) koji se autofagijom razgrađuju do gradivnih jedinica kao što su aminokiseline i masne kiseline (Slika 1).

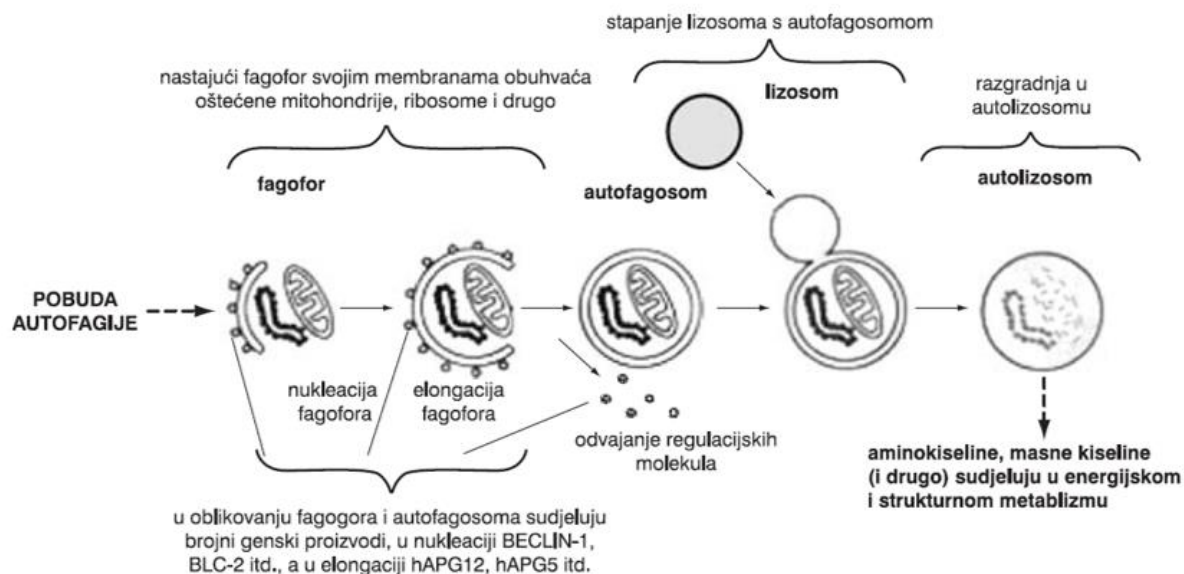
3.1.3. Regulacija

Dinamiku stvaranja autofagosoma nadzire sustav mTOR-kinaza, koji koči autofagiju pri stimulaciji inzulinom i čimbenicima rasta (4). Manjak nutrijenata pri gladovanju, povećanje oksidativnog stresa, nakupine denaturiranih proteina, istrošene organele i neki farmakološki poticaji pokreću autofagiju. Smatra se da indukcija autofagije produljuje životni vijek, te su zanimljivi epidemiološki podaci o populacijama s niskim unosom kalorija u svojoj prehrani odnosno s malim udjelom proteina u prehrani. Takvo je npr. stanovništvo otočja Okinawe u Japanu, gdje se nalazi veći broj stogodišnjaka u odnosu na ostalu populaciju Japana (5).

3.1.4. Uloga u razvoju bolesti

Disregulacija autofagije, u vidu nedovoljnih kapaciteta kod velikog broja supstrata, smanjenih kapaciteta kod normalnog broja supstrata, poremećaja ili kočenja u regulaciji iste, može imati značajnu etiopatogenetsku ulogu u razvoju zaraznih bolesti (npr. tuberkuloza), tumorskim bolestima (npr. karcinom kolona i dojke), neurodegenerativnih bolesti (npr. Alzheimerova, Parkinsonova, Huntingtonova bolest i spongiformna encefalopatija), miopatijama i

kardiomiopatijama (npr. Danononov sindrom i Pompeova bolest) te autoimunim i autoinflamatornim bolestima (npr. Chronova bolest) (6).



Slika 1. Formiranje autofagosoma i autolizosoma. Kada dođe do pobude autofagije prvo se formira fagofor koji se izdužuje oko supstrata za autofagiju. Kada membrana fagofora potpuno okruži taj organel, tu strukturu nazivamo autofagosom. Autofagosom se kasnije spoji s lizosomom te ga onda nazivamo autolizosom (1). Slika preuzeta s dopuštenjem od Medicinska naklada: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, i suradnici. Patofiziologija. 7. izd. Medicinska naklada; 2011., 134. str.

3.2. Poremećaj građe i funkcije mitohondrija

3.2.1. Fiziološka uloga

Mitohondriji su stanični generatori energije u obliku ATP-a, čiji je pravilan rad važan za odvijanje brojnih staničnih funkcija. Svako oštećenje mitohondrija smanjuje proizvodnju stanične energije, a kada razina energije dođe ispod energijskog praga, tj. kritične razine energije potrebne za normalno funkcioniranje stanice, dolazi do oštećenja i smrti same stanice. Energijski prag nije u svim stanicama isti, tako su najosjetljivije stanice očnog živca i središnjeg živčanog sustava (7,1). Mitohondriji sadrže vlastitu DNA (mtDNA) prstenastog oblika s 13 gena koji kodiraju proteine i enzimske komplekse u lancu oksidativne fosforilacije, rRNA i tRNA. Geni koji kodiraju ostale enzime i bjelančevine nalaze se na nuklearnoj DNA (7).

3.2.2. Oštećenja mitohondrija

Stečena oštećenja mtDNA nastaju učinkom reaktivnih kisikovih spojeva (ROS) koji normalno nastaju u procesu oksidativne fosforilacije nepotpunom redukcijom kisika na respiratornom lancu, što prema nekim procjenama čini oko 2-4% kisika koji ulazi u oksidativnu fosforilaciju. Dodatna oštećenja mtDNA povećavaju stvaranje ROS-a čime se zatvara začarani krug umnažanja oštećenja mtDNA (8,9). Mitohondrijski ribosomi su zbog svoje sličnosti s bakterijskim ribosomima posebno osjetljivi na djelovanje antibiotika koji se vežu na ribosomske podjedinice (npr. kloramfenikol) (10).

3.2.3. Poremećaj građe

Mitohondriji imaju kao i bakterije sposobnost diobe, što se naziva fisija), te fuzije, odnosno stapanja mitohondrija. Fuzija mitohondrija, kao i izostanak fisije ima za posljedicu stvaranje velikih, megamitohondrija. Pri hipertrofiji mišića normalno dolazi do povećanja i broja i veličine mitohondrija. Megamitohondriji normalno nastaju kada postoji manjak supstrata za oksidativnu fosforilaciju u stanici, čiji se broj vraća na normalu s povećanjem prehrambenih supstrata stanice. Međutim, nalazimo ih i u tkivima zahvaćenima patološkim procesima primjerice u hepatocitima pri alkoholnom oštećenju jetre i u stanicama tubula pri tubularnoj nekrozi bubrega (11).

3.3. Zatajenje srca

3.3.1. Uvod

Zatajenje srca (*engl.* heart failure, HF), odnosno kongestivno zatajenje srca je kronično i progresivno stanje slabljenja srčane funkcije, koje ima lošu prognozu, pri čemu polovica pacijenata premine unutar pet godina od uspostavljanja dijagnoze. Dijagnoza HF-a podrazumijeva da srce više ne može generirati dovoljno veliki udarni volumen koji bi zadovoljavao metaboličke potrebe organizma, ili to može učiniti samo pri tlakovima punjenja većima od normalnih. Postoje brojni uzroci koji dovode do srčanog zatajenja, a najčešće je to terminalni stadij neke od kroničnih srčanih bolesti (12).

3.3.2. Epidemiologija

Procjenjuje se da u svijetu više od 26 milijuna ljudi ima dijagnozu HF-a, od čega samo u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD-u) više od 5 milijuna ljudi ima dijagnozu HF-a, čiji financijski trošak liječenja premašuje 32 milijarde dolara, što čini oko 10% od ukupnog izdvajanja za zdravstvo. U SAD-u jedan od devet smrtnih slučajeva se pripisuje HF-u (13). U Hrvatskoj je 2014. godine incidencija zatajenja srca iznosila 10 na 10.000 stanovnika među osobama starijim od 65 godina što nas stavlja u svjetski prosjek. U 2013. godini u Hrvatskoj je preminula 1341 osoba od posljedica zatajenja srca (14).

3.3.3. Patofiziologija

Patofiziološki zatajenje srca možemo podijeliti, ovisno o tome koja je strana predominantno zahvaćena, na lijevostrano, desnostrano ili obostrano. Najčešći uzroci lijevostranog kardijalnog zatajenja su ishemijska bolest srca (*engl.* ischemic heart disease, IHD), sistemska hipertenzija, bolest mitralnih ili aortnih valvula i ostale bolesti miokarda (npr. amiloidoza). Lijevostrano zatajenje srca ima za posljedicu smanjenje sistemske perfuzije i povišenje tlaka u plućnoj cirkulaciji. Desnostrano srčano zatajenje obično je posljedica lijevostranog srčanog zatajenja, budući da svako povećanje tlaka u plućnoj cirkulaciji neizbježno uzrokuje povećanje opterećenja u desnoj strani srca. Prema tome, uzroci desnostranog zatajenja srca uključuju sve one koji uzrokuju lijevostrano zatajenje srca. Izolirano desnostrano zatajenje srca je rijetko i obično se javlja u bolesnika s nekom od niza drugih bolesti koji pogađaju plućni parenhim odnosno plućnu cirkulaciju, pa se često naziva i cor pulmonale (plućno srce). Zajednička značajka ovih poremećaja je plućna hipertenzija, a glavni klinički znakovi isključivo desnostranog zatajenja srca su naglašena kongestija venske krvi u cirkulaciji i portalnoj veni, uz posljedičnu splenomegaliju, ascites, edeme ekstremiteta i pleuralni izljev. S druge strane

nema staze krvi u plućima te nema respiratornih simptoma. Treba napomenuti da je srčana dekompenzacija često obilježena pojavom biventrikularnog HF-a, sa znakovima desnostranog i lijevostranog srčanog zatajenja (12).

3.3.4. Klinička slika i klasifikacija

Klinički gledano, New York Heart Association (NYHA) klasifikacija gradira zatajenje srca na četiri stupnja s obzirom na težinu simptoma. Prvi stupanj označava da pacijent nema tegoba niti u fizičkoj aktivnosti niti u mirovanju, a četvrti da pacijent ima tegobe i u mirovanju (15). Dispneja (kratkoća daha) je vodeći simptom zatajenja srca, a najčešće nastaje pri naporu. Kašalj je također česti simptom koji nastaje kao posljedica transudacije tekućine u alveole. S obzirom na stadij bolesti, pacijenti mogu imati dispneju u ležećem položaju (ortopnea) jer se u ležećem položaju povećava povrat krvi iz venskih bazena nogu i podiže dijafragma, što ima za posljedicu povećan priljev krvi u srce i zastoj krvi u plućima. Ortopnea obično prestaje u sjedećem ili stajaćem položaju, kada se smanji venski priljev u srce, zbog čega pacijenti obično spavaju u poluležećem položaju. Teška zaduha s osjećajem gušenja koja probudi pacijenta iz sna naziva se paroksizimalna noćna dispneja. U kliničkom nalazu možemo dijagnosticirati povećano srce (kardiomegaliju), tahikardiju, treći srčani ton (S3), i fine krepitacije nad bazama pluća, mitralnu regurgitaciju i sistolički šum, atrijsku fibrilaciju, smetnje u provođenju impulsa, prerenalnu azotemiju, a u teškim slučajevima i hipoksičnu encefalopatiju (16).

3.3.5. Etiologija

U većini slučajeva HF se razvija postupno kao posljedica kumulativnog učinka kroničnog preopterećenja srca ili progresivnog gubitka stanica miokarda. Rijetko može biti posljedica značajno povećane potrebe tkiva za kisikom, kao primjerice kod hipertireoze ili anemije. Pojava HF-a može nastupiti i naglo, u slučajevima kad je srce bilo prethodno zdravo, primjerice kod masivnog infarkta miokarda, naglo nastale disfunkcija zalistaka uslijed endokarditisa te kao posljedica naglog povećanja sistemnog volumena ili tlaka (17). Zatajivanje srca može biti posljedica sistoličke ili dijastoličke disfunkcije. Sistolička disfunkcija proizlazi iz neodgovarajuće kontraktilne funkcije miokarda, obično kao posljedica ishemijske bolesti srca ili hipertenzije. Dijastolička disfunkcija odnosi se na nesposobnost srčanog mišića da se na odgovarajući način opusti i ispuni krvlju, što može biti posljedica masivne hipertrofije lijeve klijetke, fibroze miokarda, taloženje amiloida ili konstriktivnog perikarditisa. Približno u polovici slučajeva uzrok HF-a je dijastolička disfunkcija, s većom učestalošću među starijim osobama, dijabetičarima i ženama (16).

3.3.6. Kompenzatorni mehanizmi

Organizam pokušava kompenzirati smanjeni protok krvi kroz srce pomoću nekoliko homeostatskih mehanizama. Povećani završni dijastolički volumeni punjenja šire srce i uzrokuju jače istežanje srčanog mišića, pri čemu istegnuta vlakna srčanog mišića imaju snažniju snagu kontrakcije, povećavajući tako srčani udarni volumen, što je poznato kao Franck-Starlingov mehanizam. Srčani miociti se prilagođavaju povećanom radnom opterećenju srca sastavljanjem novih sarkomera, što je popraćeno povećanjem miokarda (hipertrofijom). U stanju tlačnog preopterećenja (npr. hipertenzijom ili valvularnom stenozom), nove sarkomere se dodaju paralelno s dugom osi miocita, usporedno uz postojeće sarkomere. Takva hipertrofija se naziva koncentričnom hipertrofijom pri čemu debljina zida klijetke raste bez povećanja njene veličine. U stanju volumnog preopterećenja (npr. valvularna regurgitacija) nove sarkomere se dodaju serijski s postojećim sarkomerama, jedna iza druge, tako da se duljina mišićnih vlakana povećava. Prema tome, klijetka ima tendenciju rastezanja, dok debljina zida može biti smanjena ili povećana ako se sarkomere počnu zbog napetosti stijenke dodavati i paralelno (1). Zbog navedenog, težina srca, a ne debljina zida, jest najbolja mjera hipertrofije u volumnom preopterećenju srca prema nekim izvorima (18). Smanjen volumen krvi u arterijskom bazenu kao posljedica smanjenog udarnog volumena aktivira autonomni živčani sustav. Na poticaj tlačnih receptora, otpušta se noradrenalin koji uzrokuje povećanje broja otkucaja srca, pospješuje kontraktilnost miokarda i uzrokuje vaskularnu rezistenciju. Nadalje, smanjenjem perfuzije bubrega, aktivira se renin-angiotenzin-aldosteronski sustav koji potiče zadržavanje vode i soli (povećanje cirkulacijskog volumena) i povećava vaskularni tonus. Otpuštanje atrijskog natriuretskog peptida (ANP) djeluje uravnoteženo s renin-angiotenzin-aldosteronskim (RAAS) sustavom potičući diurezu i opuštanje glatkih mišića krvnih žila. Ako pomoću ovih mehanizama srce uspijeva održati dovoljan srčani minutni volumen za potrebe organizma, kažemo da pacijent ima kompenzirano zatajenje srca. Ako ne uspijeva kažemo da ima dekompenzirano zatajenje srca. Kompenzirano stanje ipak s vremenom prelazi u dekompenzirano. Dolazi do ventrikularne dilatacije zbog povećane napetosti srčanog zida i povećane potrebe za kisikom u otprije kisikom deficijentnom miokardu. Također, krvne žile na površini srca ne rastu proporcionalno s povećanjem potrebe za kisikom pa miokard postaje relativno ishemičan (1).

3.3.7. Patološke promjene

Hipertrofija srca je također povezana s promjenama u ekspresiji gena što može doprinijeti promjenama u funkciji miocita koje dovode do povećanja broja otkucaja srca i snage kontrakcije. To doprinosi povećanju srčanog udarnog volumena, što pak dovodi do povećanja potrošnje kisika. Nakon nekog vremena uslijed ishemije i kroničnog povećanja radnog opterećenja, počnu biti uočljive druge patološke promjene uključujući apoptozu miocita, promjene u citoskeletu i povećano taloženje tvari u izvanstaničnom prostoru. Bitno je napomenuti kako je kompenzatorna patološka hipertrofija srca povezana s povećanom smrtnošću. Nasuprot tome, volumna hipertrofija izazvana redovitim aerobnim vježbama (fiziološka hipertrofija) obično je praćena povećanjem kapilarne gustoće, sa smanjenim brojem otkucaja i krvnim tlakom u mirovanju, te je povezana sa smanjenom incidencijom kardiovaskularnih bolesti i smrtnosti (12).

3.3.8. Liječenje

Liječenje HF-a je usredotočeno na liječenje temeljnog uzroka ako je to moguće, na primjer valvularnog defekta ili hipertenzije. Klinički pristup također uključuje ograničenje unosa soli kao i primjenu lijekova koji smanjuju volumno preopterećenje (npr. diuretici ili nitrati), povećavaju kontraktilnost miokarda (tzv. "pozitivni inotropi") ili smanjuju naknadno opterećenje (blokatori kalcijevih kanala ili ACE inhibitori). ACE inhibitori su korisni kod pacijenata s HF, ne samo u vidu toga da djeluju antagonistički aldosteronu nego djeluju i kardioprotektivno ograničavajući hipertrofiju i remodeliranje srca. Terapijski pristupi uključuju i srčanu resinkronizaciju i modulaciju srčane kontraktilnosti (19).

3.4. Infarkt miokarda

3.4.1. Definicija

Infarkt miokarda (IM) jest odumiranje srčanog mišića uslijed ishemije (16).

3.4.2. Epidemiologija

IM se može pojaviti u gotovo bilo kojoj dobi, ali prevalencija progresivno raste sa starenjem i povećanjem faktora rizika za aterosklerozu. Samo 10% IM se javlja u dobi do 40 godina starosti, a 45% u dobi do 65 godina starosti. Muškarci imaju veći rizik obolijevanja od IM za razliku od žena za vrijeme njihovih reproduktivnih godina, ali se ta razlika smanjuje nakon menopauze (12). U Hrvatskoj je 2016. godine od ishemijske bolesti srca preminula 10.396 osoba, što je činilo preko 20% svih uzroka smrti te godine, uz pozitivan trend smanjenja smrtnosti zadnjih 15 godina (20).

3.4.3. Etiologija

Najčešći uzrok nastanka IM jest ruptura ili erozija postojećeg aterosklerotskog plaka te nastavno na to stvaranje tromba, vaskularna okluzija, a zatim ishemija i infarkt srčanog mišića. Ipak u 10% IM, transmuralni infarkt pojavljuje se u odsutnosti znakova aterosklerotske okluzije vaskularnog sustava. Takvi se infarkti uglavnom pripisuju koronarnom vazospazmu ili emboliziranom trombu (npr. pri fibrilaciji atrija). Kronična koronarna ateroskleroza može dovesti do smanjene perfuzije srca, što može dovesti do ishemijske nekroze endomiokarda pri povećanom srčanom radu (npr. hipertenzija ili tahikardija) ili pri smanjenoj dopremi kisika (npr. hipotenzija, anemija ili upala pluća). Konačno, ishemija bez vidljive ateroskleroze ili tromboembolije pri obdukcijском nalazu, može biti uzrokovana poremećajima malih intramiokardnih arteriola. Akutna proksimalna okluzija lijeve prednje silazne (LAD) arterije uzrok je oko 50% svih IM-a i obično rezultira infarktom prednjeg zida lijeve klijetke, prednje dvije trećine ventrikularnog septuma i najvećeg dijela apeksa srca. Isto tako, akutna proksimalna okluzija lijeve cirkumfleksne arterije (LCX) (~20% IM) uzrokuje nekrozu lateralne stijenke lijevog ventrikula. Proksimalna okluzija desne koronarnog arterije (RCA) (~40% IM) utječe na veći dio desne klijetke (12).

3.4.4. Patofiziologija

Smatra se da se razvoj infarkta miokarda najčešće odvija u nekoliko koraka. Prvo nastaje ozljeda ili erozija ateromatозnog plaka uz ozlijeđenu endotela krvne žile pri čemu se subendotelni kolagen i sadržaj nekrotičnog plaka izlažu krvlju. Trombociti se lijepe, agregiraju i aktiviraju

oslobađajući tromboksan A2, ADP i serotonin uzrokujući daljnju agregaciju trombocita i vazospazam. Aktivacija koagulacijske kaskade pridonosi rastu tromba (1). Kroz nekoliko minuta novonastali tromb može u potpunosti okludirati lumen koronarne arterije, ali se kroz nekoliko sati može spontano razgraditi. Zanimljivo, angiografija izvedena unutar 4 sata od početka IM pokazuje koronarnu trombozu u gotovo 90% slučajeva, a kada se izvodi angiografija između 12-24 sata nakon pojave simptoma tromboza je vidljiva u samo 60% bolesnika (21). Transmuralni infarkti su oni koji zahvaćaju punu debljinu stijenke, a uzrokovani su okluzijom epikardijalnih krvnih žila, tipično se prezentiraju s elevacijom ST segmenta (STEMI) na elektrokardiogramu (EKG). Subendokardijalni IM su ograničeni na unutarnju trećinu debljine stijenke miokarda. Obično se ne prezentiraju s elevacijom ST segmenta ili Q valova na EKG-u, ali mogu imati depresiju ST-segmenta ili abnormalnosti T vala (tzv. non-STEMI; NSTEMI). Mikroskopski infarkti mogu nastati kod vaskulitisa, embolizacije vegetacije ili tromba, uslijed spazma krvnih žila zbog povišenih kateholamina, (npr. emocionalni stres, feokromocitom ili kokain) i vjerojatno neće pokazivati nikakve promjene na EKG-u (12).

3.4.5. Patološke promjene

Gubitak opskrbe krvlju ima bitne funkcionalne, biokemijske i morfološke posljedice za miokard. Nekoliko sekundi nakon vaskularne opstrukcije prestaje aerobni metabolizam, što dovodi do pada koncentracije ATP-a u srčanim miocitima. Funkcionalna posljedica je nagli gubitak srčane kontraktilnosti, koja se javlja unutar jedne minute od početka ishemije. Vidljive su ultrastrukturalne promjene kao što su opuštanje miofibrila, potrošnja glikogena, stanično i mitohondrijsko bubrenje (21). Ove rane promjene su reverzibilne, ali s trajanjem ishemije između 20 do 40 minuta dolazi do nepovratnog oštećenja i nekroze miocita. S dužim trajanjem ishemije dolazi do oštećenja krvnih žila, što dovodi do naknadne mikrovaskularne tromboze. Subendokardijalna zona je naosjetljiviji dio srčanog mišića koji se prvi ošteti u ishemiji, jer je najudaljenija od krvnih žila koje se nalaze na epikardu, te zbog toga što je izložena relativno visokim intraventrikularnim tlakovima, koji smanjuju vrijeme priljeva krvi. S trajanjem ishemije, zona nekroze se širi prema drugim područjima miokarda, potpomognuta tkivnim edemom, ROS-ima i medijatorima upale. Infarkt obično postiže svoju krajnju veličinu unutar 3 do 6 sati. U odsustvu intervencije infarkt s okluzijom epikardijalne žile može zahvatiti cijelu debljinu miokarda (transmuralni infarkt). Lokacija, veličina i morfološka obilježja akutnog infarkta miokarda ovise o veličini i distribuciji zahvaćene krvne žile, brzini razvoja i trajanju

okluzije, metaboličkim zahtjevima miokarda (npr. krvnom tlaku i broju otkucaja srca), o proširenosti kolaterala i dr. (16).

3.4.6. Oštećenja mitohondrija

Ishemija mijenja propusnost mitohondrijske membrane i dovodi do otvaranja mitohondrijske permeabilizacijske pore (*engl.* mitochondrial permeability transition pore, mPTP), što dovodi do bubrenja mitohondrija i otpuštanja pro-apoptotskih čimbenika iz mitohondrija (22). Otvaranje mPTP-a potiče nakupljanje kalcija u mitohondrijima, prekomjerna proizvodnja ROS-a, a blokira stanična acidoza (23). Tijekom razdoblja ishemije, intracelularne razine kalcija povećavaju se kao rezultat nedostatka ATP i nemogućnosti održavanja sarkolemalnog transmembranskog gradijenta kalcija (24).

3.4.7. Ishemijsko reperfuzijska ozljeda

Nakon reperfuzije kontrakcija miofibrila je pojačana uslijed preopterećenja kalcijem te nastaje hiperkontraktura stanica, što uzrokuje njihovu smrt. Zbog ozljede mitohondrijskog respiratornog lanca i naglog porasta parcijalnog tlaka kisika u reperfuziji dolazi do „curenja“ elektrona iz respiratornog lanca i stvaranja velikih količina ROS-a (23). Postishemijski miokard može biti izrazito disfunkcionalan nekoliko dana zbog postojanih abnormalnosti u staničnom metabolizmu što se naziva stanjem snižene kontraktilnosti (omamljeni miokard) (25).

3.4.8. Liječenje

Cilj liječenja je uspostava protoka prije nastupanja ireverzibilne ozljede miokarda, što se pokušava postići trombolizom i angioplastikom. Iako omogućava spašavanje određenog broja kardiomiocita, reperfuzija ima i štetne učinke, što objašnjava termin ishemijsko-reperfuzijska ozljeda (I/R ozljeda) (26).

4. Osnovni mehanizmi mitofagije

4.1. Uvod

Mitofagija, odnosno autofagija mitohondrija prvi je puta vizualizirana u stanicama sisavaca 1966. godine s elektroničkim mikroskopom od strane dvojice znanstvenika De Duve, C. i Wattiaux, R.. Nova saznanja i napredak u istraživanju učinjeni su tek u novom tisućljeću (27). Sam pojam je skovao John J. Lemasters 2005. godine, koji je definirao mitofagiju kao proces u kojemu se mitohondrij selektivno uklanja autofagosomom, bez drugih organela (28). U protivnome bi to predstavljalo neselektivnu autofagiju. Iako je proces ubikvitaran, te dobro konzerviran od kvasca do stanica sisavaca, molekule koje sudjeluju u njemu, kao i mehanizmi, nisu do kraja razjašnjeni i otkriveni. Postoji mnogo poznatih, ali isto tako i nepoznatih puteva, mehanizama i molekula uključenih u ovaj proces, te ih je stoga teško sve sažeti pod isti nazivnik. U ovom preglednom radu sažeta je većina do sada poznatih mehanizama, molekula i induktora mitofagije.

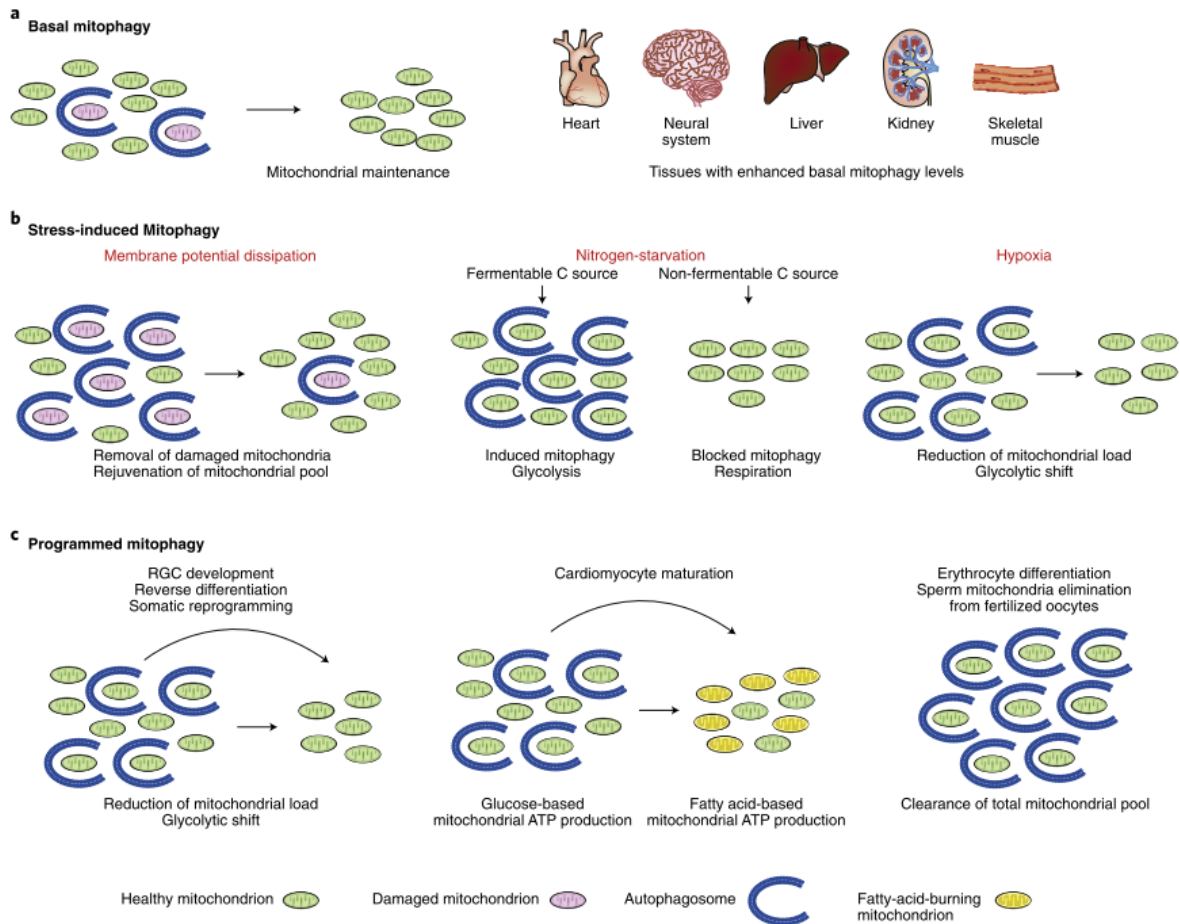
4.2. Fiziološka uloga

Proces mitofagije je presudan za preživljavanje stanice jer disfunkcionalni mitohondriji stvaraju ROS ili mogu direktno izazvati apoptozu stanice otpuštanjem proapoptičkih čimbenika (29). Mitofagija je sastavni dio mehanizma kontrole kvalitete mitohondrija (*engl.* mitochondrial quality control, MQC). U cilju očuvanja stanične mreže mitohondrija, MQC može inducirati fisiju, fuziju, mitohondrijski odgovor na pogrešno smotane proteine (*engl.* mitochondrial unfolded protein response, UPRmt) ili mitofagiju.

4.3. Podjela

Mitofagija nije rezervirana samo za disfunkcionalne stanice. Ona može biti izazvana stresom (hipoksija, oštećenje mtDNA, ROS, pogrešno smotani proteini, toksini, itd.) ili bez-stresna (bazalni mitohondrijski obrtaj ili programirana mitofagija). Bazalna mitofagija je uvijek prisutna u živim stanicama jer uvijek postoji bazalni obrtaj mitohondrija, kao i drugih organela, s prosječnim životom od 10-25 dana, čak i u tkivima s malom ili nikakvom proliferacijom stanica (30). Programirana mitofagija je, na primjer, ključna u diferencijaciji crvenih krvnih stanica, uklanjanju mitohondrija spermija u oplodenoj jajnoj stanici te sazrijevanju srčanih stanica (31,32) (Slika 2).

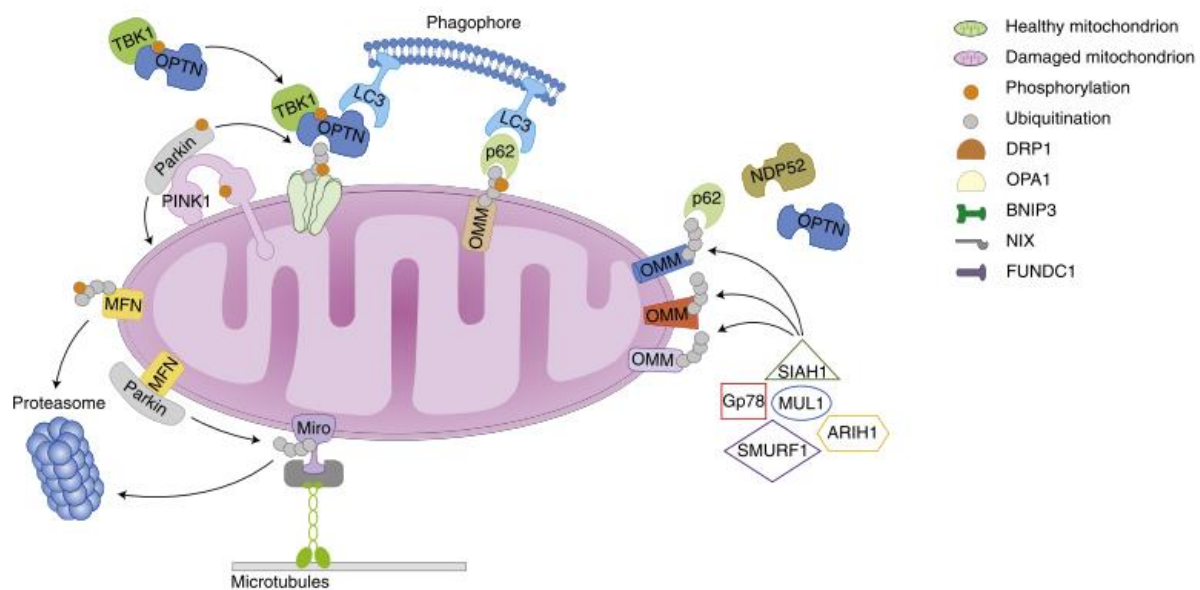
Tijekom staničnog stresa u kojem nastaje oštećenje mitohondrijske membrane ili mtDNA, mitohondrij se dijeli na dva nejednaka mitohondrija, pri čemu obično manji, koji sadrži oštećene dijelove, ima niži membranski potencijal i time aktivira proces mitofagije. Veći mitohondrij, s većim membranskim potencijalom preživljava te ulazi u proces fuzije s drugim zdravim mitohondrijima (33). Mnogi stresni signali poput deprivacije hranjivih tvari i hipoksije mogu pospješiti mitofagiju zdravih mitohondrija i usporiti njihovu biogenezu, što dovodi do neto gubitka mitohondrijskog broja. Tijekom gladovanja, autofagija igra ključnu ulogu u spašavanju stanica i recikliranju hranjivih tvari (34).



Slika 2. Primjeri mitofagije u fiziološkom kontekstu. (a), bazalna mitofagija se odvija u svim stanicama. (b), različiti stanični i mitohondrijski stresori potiču mitofagiju. (c), mitofagija može biti programirana u nekim tkivima tokom razvoja, sazrijevanja ili diferencijacije (35). Slika preuzeta s dopuštenjem od "Springer Nature": Springer Nature, Nature Cell Biology, Ref: Mechanisms of mitophagy in cellular homeostasis, physiology and pathology, Konstantinos Palikaras et al., 2018 Aug; 20(8): 1013-1022. (doi:10.1038/s41556-018-0176-2)

4.4. Regulacija mitofagije u stanicama sisavaca

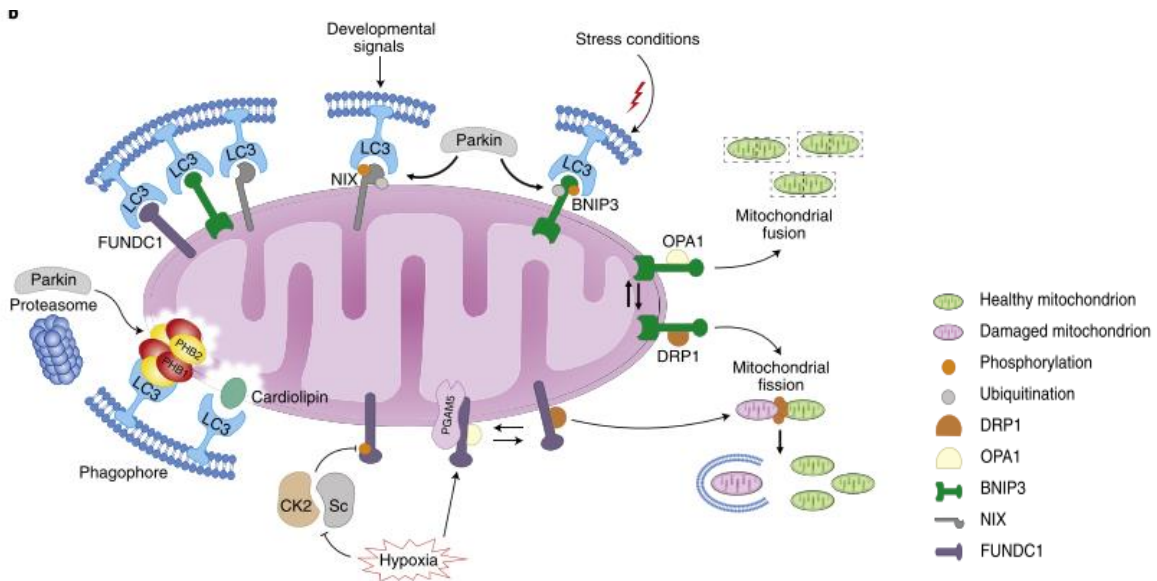
Ulazak proteina u mitohondrij ovisan je o elektrostatskom gradijentu koji se ostvaruje ATP-sintetazom. Membranski potencijal mitohondrijske membrane je snižen u disfunkcionalnim ili oštećenim mitohondrijima što uzrokuje gubitak elektrostatskog gradijenta. Gubitak električnog potencijala može biti uzrokovan ROS-om, pogrešno smotanim proteinima mitohondrija, mutacijama mtDNA ili nakupljanjem toksičnih proteina (36). Ti stresori potiču UPR_{mt} koji djeluje kao mehanizam MQC-a. Ako se ta šteta ne može popraviti, dolazi do aktivacije selektivne mitofagije. Pink1 (PTEN-om inducirana protein kinaza 1) normalno ulazi iz citosola u mitohondrijski matriks preko kompleksa translokaze vanjske membrane (TOM, engl. translocase of the outer membrane) i kontinuirano se degradira u matriksu pomoću MPP-a (peptidaza mitohondrijalne prerade, engl. mitochondrial processing peptidase) i PARL-a (engl. presenilins-associated rhomboid-like protein) (37). Kada se izgubi elektroforetski gradijent, Pink1 se nakuplja u TOM kompleksu i aktivira se autofosforilacijom, a zatim fosforilira Parkin (E3 ubikvitin ligaza), koji zatim ubikvitinira proteine mitohondrijske membrane i tako ih označava za mitofagiju (38). S druge strane, USP30 (ubikvitin specifična proteaza 30) je mitohondrijska deubikvitinaza koja sprječava mitofagiju (39). Kako je brzina ubikvitinacije veća od deubikvitinacije dolazi do aktivacije procesa mitofagije putem autofagosoma. Proteini optineurin (OPTN) i nukleoporin p62 (p62) premošćuju ubikvitin i LC3 (proteini koji su povezani s mikrotubulama 1A / 1B lakog lanca 3B) na membrani fagofora (40). Smatra se kako LC3, sa svojim veznim mjestom (engl. LIR docking site, LDS) na koji se vežu proteini koji sadrže LC3 vezno mjesto (engl. LC3-interacting region, LIR), ima središnju ulogu u selekciji supstrata autofagije te je zbog toga najkorišteniji marker za autofagosom (41) (Slika 4.). TBK1 (TANK vezujuća kinaza 1, engl. TANK-binding kinase 1) fosforilira OPTN i p62 povećavajući time njihov afinitet vezanja za LC3 (42) (Slika 3).



Slika 3. Mehanizmi mitofagije. Kada dođe do gubitka potencijala između vanjske i unutrašnje membrane mitohondrija, PINK1 zaglavi u TOM kompleksu te fosforilira Parkin. Parkin zatim ubikvitinira MFN i druge proteine na membrani. OPTN i p62 vežu se na ubikvitin i LC3 što inicira formiranje fagofora. TBK1 fosforilira OPTN čime pojačava njegov afinitet vezanja (35). Slika preuzeta s dopuštenjem od "Springer Nature": Springer Nature, Nature Cell Biology, Ref: Mechanisms of mitophagy in cellular homeostasis, physiology and pathology, Konstantinos Palikaras et al., 2018 Aug; 20(8): 1013-1022. (doi:10.1038/s41556-018-0176-2)

4.5. Sličnosti mitofagije kod kvasaca i sisavaca

Mitofagiju kod kvasaca posreduje s autofagijom povezan protein 32 (engl. *autophagy-related protein*, ATG) koji je vezan na mitohondrije, ATG 8 koji je vezan na izolacijsku membranu autofagosoma i ATG 11 koji premošćuje ta dva proteina koji se vežu na WXXL-motiv ATG 32 i ATG 8 (43). Kod sisavaca, osim Pink1-Parkin puta, mitofagija može biti posredovana i izravno preko receptora BNIP3 (engl. *BCL2 interacting protein 3*), NIX/BNIP3L (engl. *NIP3-like protein X/BCL2 interacting protein 3-like*) te FUNDC1 (engl. *FUN14 domain containing 1*), koji također sadrže LIR vezno mjesto za izravno vezanje s LC3 receptorom (44,45). NIX-LC3 put je odgovoran za uklanjanje mitohondrija u eritroidnim stanicama tijekom hematopoeze. Proces je homologan mitofagiji u kvascima, ali do sada nije opisan prenosni protein (46). HIF1 (hipoksijom induciran faktor 1) regulira ekspresiju BNIP3-a i NIX-a u cilju aktivacije mitofagije tijekom hipoksije stanice (47). Parkin fosforilira BNIP3 i NIX, povećavajući time njihov afinitet vezanja za LC3, što implicira kako postoji komunikacija između ta dva signalna puta (48,49).



Slika 4. Receptorima posredovana mitofagija. Paralelno s PINK1-Parkin putem, odvija se i mitofagija putem receptora. FUNDC1, NIX i BNIP3 se nalaze na vanjskoj membrani mitohondrija (OMM) i mogu se direktno vezati na LC3 te inicirati formaciju fagofora. Parkin fosforilira NIX i BNIP3 čime povećava njihov afinitet vezanja za LC3. Tijekom mitofagije smanjuje se ekspresija Opa1 i pojačava ekspresija Drp1 što potiče fisiju mitohondrija pri čemu se oštećeni dio autofagira (35). Slika preuzeta s dopuštenjem od "Springer Nature": Springer Nature, Nature Cell Biology, Ref: Mechanisms of mitophagy in cellular homeostasis, physiology and pathology, Konstantinos Palikaras et al., 2018 Aug; 20(8):1013-1022 (doi:10.1038/s41556-018-0176-2)

4.6. Proteini fuzije i fisije

Opa1 (optička atrofija 1) i Mfn 1/2 (mitofusin 1 i 2), proteini povezani s procesom fuzije, degradirani su i ubiquitinizirani tijekom mitofagije pomoću PINK1, dok su Drp1 (*engl.* dynamin-related protein 1), Fis1 (*engl.* mitochondrial fission 1) i Mif1 (*engl.* mitochondrial fission factor), proteini povezani s fisijom, inducirani tijekom mitofagije. Opa1 se nalazi na unutarnjoj mitohondrijskoj membrani, regulirajući strukturu i fuziju mitohondrijskih krista. Proteini mitofuzin 1 i 2 nalaze se na vanjskoj membrani (50–52). Mfn2, nakon fosforilacije od strane PINK1, postaje mitohondrijski receptor za Parkin. To se naziva PINK1-Mfn2-Parkin signalni put (53).

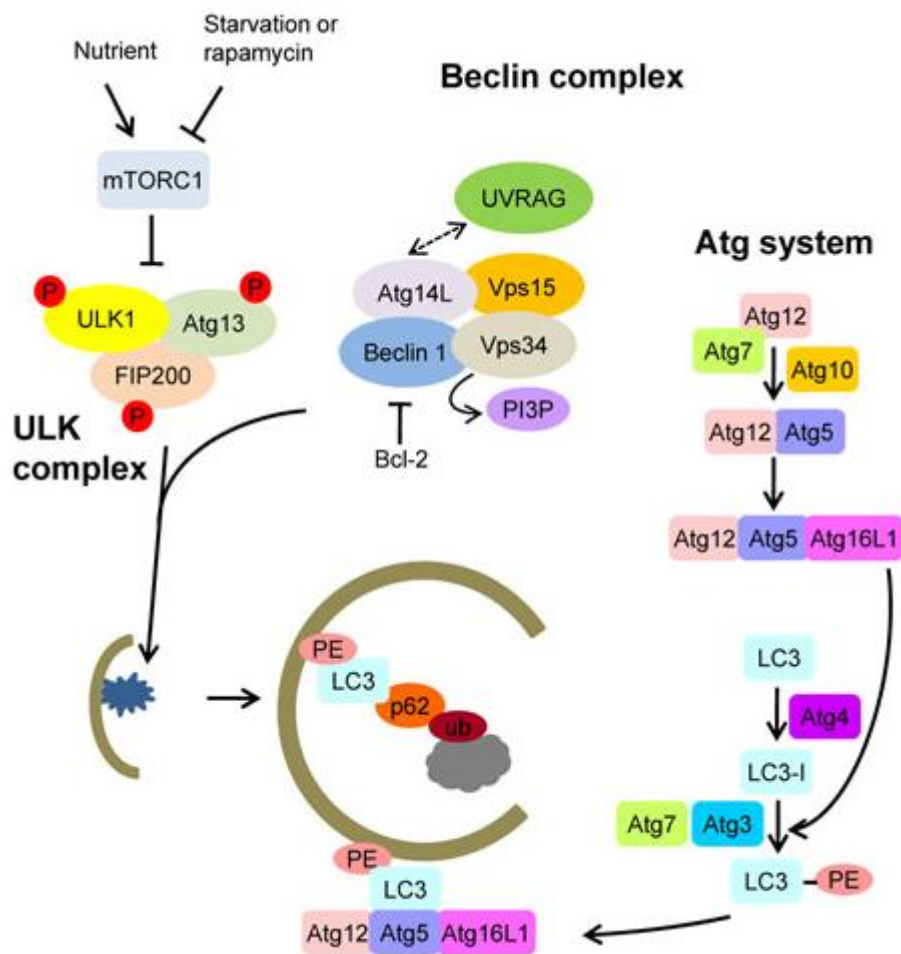
4.7. Uloga mTORC-a

U uvjetima kada ne nedostaje hranjivih tvari, tj. kada su razine ATP-a u stanici normalne, AMPK (*engl.* 5' AMP-activated protein kinase) se nalazi u inaktiviranom stanju. U trenucima kada nedostaje stanične energije, tj. kada dolazi do povećanja omjera AMP/ATP, AMPK postaje aktivirana i inicira formiranje autofagosoma putem inhibicije mTORC-a (*engl.* mammalian target of rapamycin complex 1) i fosforilacijom ULK1 (*engl.* Unc-51 like autophagy activating kinase). mTORC je negativni regulator (inhibitor), dok je fosforilirani ULK1 pozitivan regulator autofagije (54,55). AMPK je heterotrimerni kompleks sastavljen od katalitičke α -podjedinice i dvije regulatorne β - i γ -podjedinice. α i β podjedinice imaju dvije izoforme, a γ tri (56). AMPK α 2 fosforilira PINK1 i pojačava put PINK1-Parkin-p62 (57).

4.8. Putevi formiranja autofagosoma

Do sada su identificirani brojni geni za koje se zna da su uključeni u nukleaciju i produljenje fagofora kod kvasaca u procesu autofagije. Oni se skupno nazivaju autofagnim regulirajućim genima (ATGs) i kodiraju istoimene proteine. Postoji nekoliko poznatih kaskadnih puteva u formiranju autofagosoma, ali još uvijek nisu svi u potpunosti rasvijetljeni. Prvi, ULK1/ATG1 kompleks, koji je reguliran i održavan inaktiviran u fosforiliranom stanju od strane mTORC-a u stanjima bogatim hranjivim tvarima. Tijekom gladovanja postaje aktivan u nefosforiliranom stanju, zatim aktivira ATG13 i FIP200 (*engl.* FAK family kinase-interacting protein of 200 kDa)/ATG17, koji iniciraju formiranje fagofora (58). Drugi, Beclin1 kompleks, izrađen je od Beclin1/BCN1/ATG6 (s Bcl-2 interaktivni miozinu sličan namotani protein), fosfaditilinozitol 3- kinaza klase III (Vps34/PI-3 kinaza), regulirajuće podjedinice fosfaditilinozitol 3- kinaze

(PIK3R4/Vps15, *engl.* phosphoinositide 3-kinase regulatory subunit 4) i ATG14L ili UVRAG (*engl.* UV radiation resistance-associated gene protein) (59). Kompleks je normalno vezan za Bcl-2, a nakon odvajanja dijela kompleksa od Bcl-2 u uvjetima induciranja autofagije, PI-3 kinaza se aktivira i proizvodi fosfatidilinozitol-3-fosfat (PI3P), koji izdužuje fagofornu membranu i također regrutira druge proteine ATG-obitelji koji formiraju autofagosom. LC3 je hidroliziran u svoju LC3-I izoformu odmah nakon sinteze od strane ATG4. Kasnije je LC3-I konjugiran s fosfatidiletanolamin (PE) lipidnom skupinom, putem ATG7 i ATG3 (E1 i E2-sličnim enzimima), ili/i putem ATG12-ATG5-ATG16L1 kompleksa. Lipidirani oblik LC3 naziva se LC3-II i lokaliziran je na autofagosomskoj membrani (60). Kalorijska restrikcija te neki farmakološki spojevi kao što su rapamicin (sirolimus), simvastatin i resveratrol pokazali su se kao induktori procesa autofagije (61) (Slika 5).



Slika 5. Koraci i putevi u indukciji i formiranju autofagosoma. Gladovanje ili rapamicin koče mTORC1 čime uzrokuju defosforilaciju ULK1 kompleksa što dovodi do formiranja fagofora. Aktivacija autofagije aktivira Beclin1 kompleks koji produžuje fagofornu membranu i regrutira druge ATG proteine. ATG put zaslužan je za formiranje autofagosoma i konjugaciju LC3-I s fosfatidiletanolamin (PE) lipidnom skupinom koji se smješta na membranu fagosoma gdje djeluje kao receptor za supstrate autofagije (60). Slika preuzeta od „Korean Endocrine Society“ (CC BY-NC 3.0): Role of Autophagy in the Control of Body Metabolism, Wenying Quan and Myung-Shik Lee, Published online March 25, 2013, Endocrinol Metab. 2013 Mar;28(1):6-11. (doi.org/10.3803/EnM.2013.28.1.6)

5. Mitofagija u bolestima srca

5.1. Uloga ATG5 i ATG7

Oštećena mitofagija može dovesti do srčanih bolesti. Pokazano je da specifična delecija ATG5 proteina u srcima miševa dovodi do zatajivanja srca u bazalnim uvjetima (62). Indukcija autofagije putem ATG7 u modelima miševa s desminom povezanom kardiomiopatijom (*engl.* desmin-related cardiomyopathy, DRC) smanjuje intersticijsku fibrozu, ventrikularnu disfunkciju, srčanu hipertrofiju i produljuje preživljavanje u usporedbi s miševima kod kojih nije inducirana autofagija (63).

5.2. Uloga u razvoju i sazrijevanju srca

Mitofagija je ključna za razvoj i sazrijevanje srčanih stanica fetusa i metaboličku promjenu u kardiomiocitima iz utilizacije glukoze ka utilizaciji masti. Pokazano je da prekid puta PINK1-Mfn2- Parkin kod miševa uzrokuje letalnu kardiomiopatiju između 7. i 8. tjedana njihova života. Mitohondriji srčanih stanica preživjelih miševa pokazivali su pojačanu oksidaciju glukoze i smanjenu potrošnju masti (53).

5.3. Uloga BNip3 i Nix-a

Transkripcija BNip3 u srcu je regulirana hipoksijom. Čini se da je povećanje sinteze Nix-a u kardiomiocitima specifičan transkripcijski odgovor na patološku hipertrofiju srca i posredovan aktivacijom signalnih putova Gq / protein kinaze. C. G. Dorn ustvrdio je finu ravnotežu između zaštitne i štetne uloge mitofagije u kardiomiocitima (64). Prekomjerna mitofagija može pogoršati srčanu bolest. Tako je izazivanje pojačane ekspresije Nix-a u kardiomiocitima dovoljno da uzrokuje brzoprogresivnu apoptotičku kardiomiopatiju i preranu smrt. BNip3 ima glavnu ulogu u apoptozi kardiomiocita i remodeliranju ventrikula nakon ishemije u peri-infarktnoj regiji. Apoptoza u ovoj regiji je ~50% manje zastupljena u BNip3 deficijentnim miševima. Takvi miševi su imali smanjenu remodelaciju lijeve klijetke i bolju srčanu funkciju u usporedbi s divljim tipom miševa. Vrlo sličan učinak kod remodeliranja srca opažen je kod Nix nokautnih miševa koji su bili izloženi srčanom opterećenju povećanjem tlaka putem podvezivanja aorte (*engl.* transverse aortic constriction, TAC). Progresivna ventrikularna dilatacija je spriječena, a sistolička funkcija srca očuvana delecijom Nix-a. Također, BNip3 i Nix pokazali su nezamjenjivu ulogu u razvoju srca. Nix nokautirani miševi razvili su kardiomegaliju sa smanjenom izbačajnom funkcijom lijevog srca, ali tek kasnije u razvoju oko

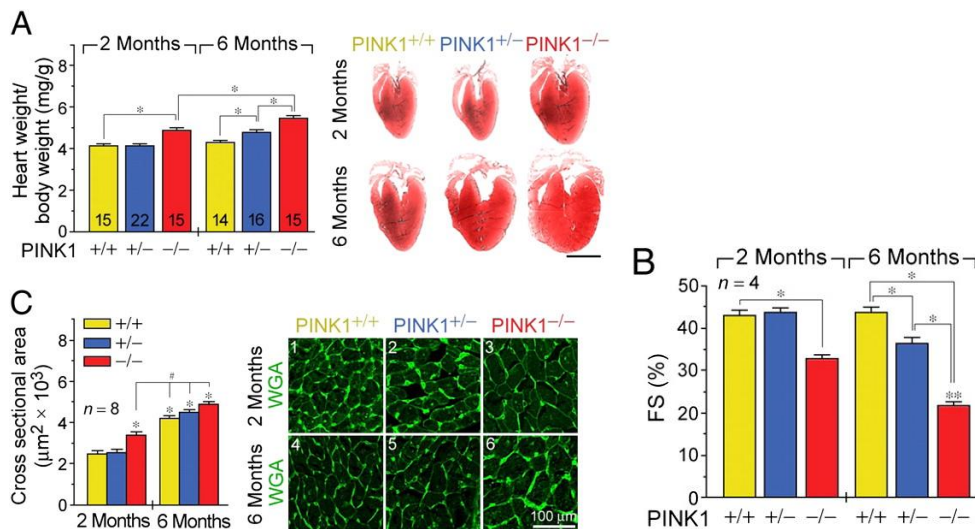
60-og tjedana, u usporedbi s kontrolama divljeg soja iste starosti. Nadalje, srčano specifično dvostruko nokautirani miševi BNip3 / Nix razvili su isti fenotip zatajenja srca kao i Nix nokautirani miševi, ali za polovicu vremena ranije odnosno oko 30. tjedna (64).

5.4. Uloga FUNDC1

Aktivnost trombocita ovisi o pravilnom radu mitohondrija. Nakon hipoksičnog stanja uslijed infarkta miokarda, trombocitni mitohondriji aktiviraju FUNDC1 mitohondrijske receptore koji aktiviraju mitofagiju. Taj učinak je kardioprotektivan jer se smanjuje daljnja aktivnost trombocita u ishemijskom području. Taj je odgovor značajno smanjen u miševima s FUNDC1 specifično nokautiranim trombocitima. S druge strane smanjena je i aktivnost samih trombocita prije ishemijske ozljede zbog oštećenih mitohondrija pa je smanjena mogućnost pojave infarkta, zbog čega se može reći kako i deplecija FUNDC1 u trombocitima djeluje kardioprotektivno (65). Pacijenti sa zatajivanjem srca imali su značajno niže razine FUNDC1-a u odnosu na zdrave donatore. Kardiomiocitno specifični FUNDC1 nokautirani miševi imali su oštećenu srčanu funkciju, s akumulacijom izduženih i disfunkcionalnih mitohondrija. U slučajevima induciranog infarkta miokarda bili su skloniji srčanom zatajivanju od divljih sojeva (66).

5.5. Uloga Parkina

Nedostatak Parkina ne utječe na mitohondrijsku i srčanu funkciju u normalnim uvjetima, iako su u tom slučaju sami mitohondriji manje veličine, a njihova mreža neorganizirana. Međutim, Parkin ima ključnu ulogu u prilagođavanju stresu miokarda nakon infarkta. Kod miševa s nedostatkom Parkina, nakon infarkta, dolazi do povećanog oštećenja miokarda i smanjenja preživljavanja. Pojačana ekspresija Parkina u izoliranim srčanim miocitima ima zaštitnu ulogu protiv hipoksijom uzrokovane stanične smrti (67). Kardiomiociti lijevog ventrikula u bolesnika s krajnjim stadijem zatajenja srca imaju smanjenu razinu proteina PINK1 u usporedbi s normalnim zdravim kontrolama. Zanimljivo je da se razine PINK1 mRNA nisu značajno razlikovale u tkivima srca gdje je razina proteina smanjena, implicirajući njegovu narušenu posttranskripcijsku regulaciju u zatajenju srca zbog kronične izloženosti oksidativnom stresu. PINK1 nokautirani miševi su također osjetljiviji na tlačno preopterećenje srca, ostvareno ligacijom aorte, i na ishemijsko reperfuzijsku ozljedu srca (68,69) (Slika 5).



Slika 6. PINK1 nokautirani miševi razvijaju hipertrofično zatajenje srca. (A) (lijevo) Srca miševa bez oba PINK1 alela (PINK1^{-/-}) su značajno teža od srca s jednim PINK1 alelom (PINK1^{+/-}) i divljeg soja (PINK1^{+/+}) u prva 2 mjeseca, a nakon 6 mjeseci i srce miša (PINK1^{+/-}) je teže od (PINK1^{+/+}). (desno) Uočljiva je razlika u veličini presjeka srca između modela nakon 6 mjeseci između. (B) Ejekcijska frakcija u PINK^{-/-} srcu značajno je oslabljena već u prva dva mjeseca. (C) PINK1 nokautirani miševi imaju značajno veće kardiomiocite od divljeg soja. (68) Slika preuzeta s dopuštenjem od „National Academy of Sciences“: PTEN-inducible kinase 1 (PINK1)/Park6 is indispensable for normal heart function Filio Billia i sur., Proc Natl Acad Sci 2011;108(23):9572–7. (doi: 10.1073/pnas.1106291108)

5.6. Uloga proteina fisije i fuzije

Drp1 kardiomiocitno specifični nokautirani miševi, koji nemaju mogućnost fisije mitohondrija, razvili su letalnu dilatativnu kardiomiopatiju, s povećanim mitohondrijima i nekrozom kardiomiocita (70). Srčano specifični trostruko nokautirani (Mfn1/Mfn2 i Drp1) miševi, bez funkcije mitohondrijske fuzije i fisije, razvili su progresivnu kardiomiopatiju, ali su imali duže preživljavanje u usporedbi s pojedinačnim Mfn1/Mfn2 ili Drp1 delecijama, koji su u kraćem vremenu razvili brzoprogresivnu letalnu kardiomiopatiju. Ovo upućuje na činjenicu da oštećenje mitohondrijske fisije dovodi do kardiomiopatije i na neizravan način jer oštećuje mitofagiju koja ovisi o mitohondrijskoj fisiji (71).

5.7. Otkrića kod ljudi

Kod ljudi sa zatajivanjem srca, u kardiomiocitima su AMPK α 1 razine povećane, ali je smanjena ekspresija AMPK α 2. Zdrave kontrole imale su omjer 70:30 u korist AMPK α 2, dok je u srčanim stanicama zatajenog srca omjer bio 30:70 u korist AMPK α 1. Ovo ukazuje na promjenu izoforme AMPK α u zatajenju srca (72). Delecija AMPK α 2 u miševa pogoršava rano zatajivanje srca uzrokovano TAC-om, dok pojačana ekspresija AMPK α 2 štiti miševu od TAC-induciranog HF-a vjerojatno putem povećanja srčane mitofagije putem PINK-Parkin-p62 puta(57). Iako AMPK može utjecati na srčane stanice na brojne načine, uključujući promjene energijskog metabolizma, izgleda kako i modifikacija mitofagije također doprinosi zabilježenim promjenama.

5.8. Farmakološko induciranje mitofagije

Poticanje mitofagije ograničenjem kalorija, rapamicinom (sirolimus), simvastatinom i resveratrolom pokazalo se kardioprotektivnim. Ovi farmakološki spojevi mogu smanjiti veličinu infarkta, a rapamicin dodatno smanjuje i remodeliranje srca i srčanu disfunkciju poslije infarkta miokarda (73–76).

6. Zaključak

Ograničeni broj objavljenih znanstvenih radova koji istražuju ulogu mitofagije u bolestima srca te izrazito malen broj radova koji istražuju ulogu mitofagije u bolestima srca kod ljudi otežavaju donošenje zaključka o važnosti mitofagije u bolestima srca kod ljudi. Dosadašnja istraživanja su provedena gotovo isključivo na modelima miševa, a još uvijek ne postoje sistemski pregledi i meta analize o mitofagiji u bolestima srca. Usprkos tome, dosadašnja saznanja upućuju kako je vrlo vjerojatno poremećaj mitofagije uključen u nastanak srčanih bolesti. Nedostatak dosad objavljenih radova na ovu temu treba promatrati kao znanstvenu priliku za znanstvenike i znanstvenice. Trenutni radovi upućuju kako i prekomjerna i nedostatna mitofagija mogu dovesti do srčane ozljede i bolesti srca. Ukoliko budući radovi potvrde važnost mitofagije u bolestima srca, bit će iznimno važno otkriti farmakološku i/ili gensku terapiju za preciznu aktivaciju ili inaktivaciju mitofagije in vivo čiji bi povoljni preklinički rezultati jednog dana mogli dobiti svoj klinički epilog.

7. Zahvale

Zahvaljujem se mentoru doc. dr. Filipu Sedliću na pristupačnosti, zalaganju i savjetima pri pisanju ovog rada. Zahvaljujem se i članovima komisije prof. dr. sc. Maji Sirotković Skerlev te prof. dr. sc. Jasenki Markeljević na vremenu uloženom u čitanje i ocjenjivanje rada.

Veliko hvala mojoj obitelji na potpori i svim poticajima kroz cijeli studij.

8. Literatura

1. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, i suradici. Patofiziologija. 7. izd. Medicinska naklada; 2011. 1188 str.
2. Anding AL, Baehrecke EH. Cleaning House: Selective Autophagy of Organelles. *Dev Cell* [Internet]. travanj 2017.;41(1):10–22. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1534580717300850>
3. Tooze SA, Yoshimori T. The origin of the autophagosomal membrane. *Nature Cell Biology*. 2010.
4. Jung CH, Ro SH, Cao J, Otto NM, Kim DH. MTOR regulation of autophagy. *FEBS Letters*. 2010.
5. Le Couteur DG, Solon-Biet S, Wahl D, Cogger VC, Willcox BJ, Willcox DC, i ostali. New Horizons: Dietary protein, ageing and the Okinawan ratio. *Age Ageing*. 2016.;
6. Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell*. 2008.;
7. Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, De Bruijn MHL, Coulson AR, Drouin J, i ostali. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature*. 1981.;
8. Ide T, Tsutsui H, Hayashidani S, Kang D, Suematsu N, Nakamura KI, i ostali. Mitochondrial DNA damage and dysfunction associated with oxidative stress in failing hearts after myocardial infarction. *Circ Res*. 2001.;
9. Zinovkina LA. Mechanisms of Mitochondrial DNA Repair in Mammals. *Biochem*. 2018.;
10. Yunis AA, Manyan DR, Arimura GK. Comparative effect of chloramphenicol and thiamphenicol on DNA and mitochondrial protein synthesis in mammalian cells. *J Lab Clin Med*. 1973.;
11. Karbowski M, Kurono C, Wozniak M, Ostrowski M, Teranishi M, Nishizawa Y, i ostali. Free radical-induced megamitochondria formation and apoptosis. *Free Radic Biol Med*. 1999.;
12. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins Basic Pathology*. 10. izd. Elsevier B.V; 2018.
13. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017.;
14. Ivanuša M, Kralj V. Epidemiologija zatajivanja srca u Republici Hrvatskoj. *Medix*. 20(112).
15. New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. *Nomencl Criteria Diagnosis Dis Hear Gt Vessel*. 1994.;
16. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. *Patologija*. 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
17. Ziaeeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016.;
18. Fulton RM, Hutchinson EC, Jones AM. VENTRICULAR WEIGHT IN CARDIAC HYPERTROPHY. *Heart* [Internet]. 01. srpanj 1952.;14(3):413–20. Dostupno na:

<http://heart.bmj.com/cgi/doi/10.1136/hrt.14.3.413>

19. Gottlieb SS. Treatment of congestive heart failure. U: Essential Cardiology: Principles and Practice. 2013.
20. HRVATSKI ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVSTVO, MINISTARSTVO ZDRAVLJA REPUBLIKE HRVATSKE. KARDIOVASKULARNE BOLESTI U REPUBLICI HRVATSKOJ [Internet]. Zagreb; Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/02/KVBbilden_2011-10-5-2013-3.pdf
21. Jennings R, Ganote C. Structural changes in myocardium during acute ischemia. *Circulation Research*. 1974.
22. Halestrap AP. A pore way to die: the role of mitochondria in reperfusion injury and cardioprotection. *Biochem Soc Trans*. 2010.;
23. Sedlic F, Sepac A, Pravdic D, Camara AKS, Bienengraeber M, Brzezinska AK, i ostali. Mitochondrial depolarization underlies delay in permeability transition by preconditioning with isoflurane: roles of ROS and Ca²⁺. *Am J Physiol Physiol*. 2010.;
24. Sueta D, Tabata N, Hokimoto S. Clinical roles of calcium channel blockers in ischemic heart diseases. *Hypertens Res* [Internet]. 26. svibanj 2017.;40(5):423–8. Dostupno na: <http://www.nature.com/articles/hr2016183>
25. Bhat A, Gan GCH, Tan TC, Hsu C, Denniss AR. Myocardial Viability: From Proof of Concept to Clinical Practice. *Cardiol Res Pract*. 2016.;
26. Simoons ML, Serruys PW, van den Brand M, Res J, Verheugt FWA, Krauss XH, i ostali. Early thrombolysis in acute myocardial infarction: Limitation of infarct size and improved survival. *J Am Coll Cardiol*. 1986.;
27. de Duve C, Wattiaux R. Functions of Lysosomes. *Annu Rev Physiol* [Internet]. ožujak 1966.;28(1):435–92. Dostupno na: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.ph.28.030166.002251>
28. Lemasters JJ. Selective Mitochondrial Autophagy, or Mitophagy, as a Targeted Defense Against Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, and Aging. *Rejuvenation Res* [Internet]. ožujak 2005.;8(1):3–5. Dostupno na: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/rej.2005.8.3>
29. Ryter SW, Kim HP, Hoetzel A, Park JW, Nakahira K, Wang X, i ostali. Mechanisms of Cell Death in Oxidative Stress. *Antioxid Redox Signal*. 2007.;
30. Menzies RA, Gold PH. The turnover of mitochondria in a variety of tissues of young adult and aged rats. *J Biol Chem*. 1971.;
31. Gong G, Song M, Csordas G, Kelly DP, Matkovich SJ, Dorn GW. Parkin-mediated mitophagy directs perinatal cardiac metabolic maturation in mice. *Science* (80-). 2015.;350(6265).
32. Schweers RL, Zhang J, Randall MS, Loyd MR, Li W, Dorsey FC, i ostali. NIX is required for programmed mitochondrial clearance during reticulocyte maturation. *Proc Natl Acad Sci*. 2007.;
33. Twig G, Elorza A, Molina AJA, Mohamed H, Wikstrom JD, Walzer G, i ostali. Fission and selective fusion govern mitochondrial segregation and elimination by autophagy.

- EMBO J. 2008.;
34. Westermann B. Mitochondrial fusion and fission in cell life and death. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2010.
 35. Palikaras K, Lionaki E, Tavernarakis N. Mechanisms of mitophagy in cellular homeostasis, physiology and pathology. *Nat Cell Biol* [Internet]. 2018.;20(9):1013–22. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1038/s41556-018-0176-2>
 36. Zorova LD, Popkov VA, Plotnikov EY, Silachev DN, Pevzner IB, Jankauskas SS, i ostali. Mitochondrial membrane potential. *Anal Biochem*. 2018.;
 37. Lazarou M, Jin SM, Kane LA, Youle RJ. Role of PINK1 Binding to the TOM Complex and Alternate Intracellular Membranes in Recruitment and Activation of the E3 Ligase Parkin. *Dev Cell*. 2012.;
 38. Lin W, Kang UJ. Characterization of PINK1 processing, stability, and subcellular localization. *J Neurochem* [Internet]. srpanj 2008. [citirano 11. veljača 2019.];106(1):464–74. Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1471-4159.2008.05398.x>
 39. Bingol B, Tea JS, Phu L, Reichelt M, Bakalarski CE, Song Q, i ostali. The mitochondrial deubiquitinase USP30 opposes parkin-mediated mitophagy. *Nature*. 2014.;
 40. Lazarou M, Sliter DA, Kane LA, Sarraf SA, Wang C, Burman JL, i ostali. The ubiquitin kinase PINK1 recruits autophagy receptors to induce mitophagy. *Nature*. 2015.;
 41. Birgisdottir ÅB, Lamark T, Johansen T. The LIR Motif—Crucial for Selective Autophagy. *J Cell Sci*. 2013.;
 42. Heo J-M, Ordureau A, Paulo JA, Rinehart J, Harper JW. The PINK1-PARKIN Mitochondrial Ubiquitylation Pathway Drives a Program of OPTN/NDP52 Recruitment and TBK1 Activation to Promote Mitophagy. *Mol Cell* [Internet]. 01. listopad 2015. [citirano 11. veljača 2019.];60(1):7–20. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1097276515006620>
 43. Okamoto K, Noriko K-O, Ohsumi Y. Mitochondria-anchored receptor Atg32 mediates degradation of mitochondria via selective autophagy. *Dev Cell*. 2009.;
 44. Novak I, Kirkin V, McEwan DG, Zhang J, Wild P, Rozenknop A, i ostali. Nix is a selective autophagy receptor for mitochondrial clearance. *EMBO Rep*. 2010.;
 45. Liu L, Feng D, Chen G, Chen M, Zheng Q, Song P, i ostali. Mitochondrial outer-membrane protein FUNDC1 mediates hypoxia-induced mitophagy in mammalian cells. *Nat Cell Biol*. 2012.;
 46. Sandoval H, Thiagarajan P, Dasgupta SK, Schumacher A, Prchal JT, Chen M, i ostali. Essential role for Nix in autophagic maturation of erythroid cells. *Nature*. 2008.;
 47. Sowter HM, Ratcliffe PJ, Watson P, Greenberg AH, Harris AL. HIF-1-dependent regulation of hypoxic induction of the cell death factors BNIP3 and NIX in human tumors. *Cancer Res*. 2001.;
 48. Gao F, Chen D, Si J, Hu Q, Qin Z, Fang M, i ostali. The mitochondrial protein BNIP3L is the substrate of PARK2 and mediates mitophagy in PINK1/PARK2 pathway. *Hum*

Mol Genet. 2015.;

49. Rogov V V., Suzuki H, Marinković M, Lang V, Kato R, Kawasaki M, i ostali. Phosphorylation of the mitochondrial autophagy receptor Nix enhances its interaction with LC3 proteins. *Sci Rep.* 2017.;
50. Deng H, Dodson MW, Huang H, Guo M. The Parkinson's disease genes pink1 and parkin promote mitochondrial fission and/or inhibit fusion in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci [Internet]*. 23. rujana 2008. [citirano 12. veljača 2019.];105(38):14503–8. Dostupno na: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0803998105>
51. Pryde KR, Smith HL, Chau KY, Schapira AHV. PINK1 disables the anti-fission machinery to segregate damaged mitochondria for mitophagy. *J Cell Biol.* 2016.;
52. McLelland GL, Goiran T, Yi W, Dorval G, Chen CX, Lauinger ND, i ostali. Mfn2 ubiquitination by PINK1/parkin gates the p97-dependent release of ER from mitochondria to drive mitophagy. *Elife.* 2018.;
53. Chen Y, Dorn GW. PINK1-Phosphorylated Mitofusin 2 Is a Parkin Receptor for Culling Damaged Mitochondria. *Science (80-) [Internet]*. 26. travanj 2013.;340(6131):471–5. Dostupno na: <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.1231031>
54. Herzig S, Shaw RJ. AMPK: Guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* 2018.
55. Kim J, Kundu M, Viollet B, Guan KL. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nat Cell Biol.* 2011.;
56. Stapleton D, Mitchelhill KI, Gao G, Widmer J, Michell BJ, Teh T, i ostali. Mammalian AMP-activated protein kinase subfamily. *J Biol Chem.* 1996.;
57. Wang B, Nie J, Wu L, Hu Y, Wen Z, Dong L, i ostali. AMPKa2 protects against the development of heart failure by enhancing mitophagy via PINK1 phosphorylation. *Circ Res.* 2018.;
58. Mizushima N. The role of the Atg1/ULK1 complex in autophagy regulation. *Current Opinion in Cell Biology.* 2010.
59. Hamasaki M, Yoshimori T. Where do they come from? Insights into autophagosome formation. *FEBS Letters.* 2010.
60. Quan W, Lee M-S. Role of Autophagy in the Control of Body Metabolism. *Endocrinol Metab.* 2013.;
61. Bravo-San Pedro JM, Kroemer G, Galluzzi L. Autophagy and Mitophagy in Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2017.;120(11):1812–24.
62. Nakai A, Yamaguchi O, Takeda T, Higuchi Y, Hikoso S, Taniike M, i ostali. The role of autophagy in cardiomyocytes in the basal state and in response to hemodynamic stress. *Nat Med.* 2007.;
63. Bhuiyan S, Pattison JS, Osinska H, James J, Gulick J, McLendon PM, i ostali. Enhanced autophagy ameliorates cardiac proteinopathy. *J Clin Invest.* 2013.;
64. Dorn GW. Mitochondrial Pruning by Nix and BNip3: An Essential Function for Cardiac-Expressed Death Factors. *J Cardiovasc Transl Res [Internet]*. 16. kolovoz

- 2010.;3(4):374–83. Dostupno na: <http://link.springer.com/10.1007/s12265-010-9174-x>
65. Zhang W, Siraj S, Zhang R, Chen Q. Mitophagy receptor FUNDC1 regulates mitochondrial homeostasis and protects the heart from I/R injury. *Autophagy*. 2017.;13(6):1080–1.
 66. Wu S, Lu Q, Wang Q, Ding Y, Ma Z, Mao X, i ostali. Binding of FUN14 Domain Containing 1 with Inositol 1,4,5-Trisphosphate Receptor in Mitochondria-Associated Endoplasmic Reticulum Membranes Maintains Mitochondrial Dynamics and Function in Hearts in Vivo. *Circulation*. 2017.;
 67. Kubli DA, Zhang X, Lee Y, Hanna RA, Quinsay MN, Nguyen CK, i ostali. Parkin protein deficiency exacerbates cardiac injury and reduces survival following myocardial infarction. *J Biol Chem*. 2013.;288(2):915–26.
 68. Billia F, Hauck L, Konecny F, Rao V, Shen J, Mak TW. PTEN-inducible kinase 1 (PINK1)/Park6 is indispensable for normal heart function. *Proc Natl Acad Sci [Internet]*. 2011.;108(23):9572–7. Dostupno na: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1106291108>
 69. Siddall HK, Yellon DM, Ong SB, Mukherjee UA, Burke N, Hall AR, i ostali. Loss of PINK1 Increases the Heart's Vulnerability to Ischemia-Reperfusion Injury. *PLoS One*. 2013.;
 70. Song M, Mihara K, Chen Y, Scorrano L, Dorn GW. Mitochondrial fission and fusion factors reciprocally orchestrate mitophagic culling in mouse hearts and cultured fibroblasts. *Cell Metab*. 2015.;
 71. Song M, Franco A, Fleischer JA, Zhang L, Dorn GW. Abrogating Mitochondrial Dynamics in Mouse Hearts Accelerates Mitochondrial Senescence. *Cell Metab*. 2017.;
 72. Kim M, Shen M, Ngoy S, Karamanlidis G, Liao R, Tian R. AMPK isoform expression in the normal and failing hearts. *J Mol Cell Cardiol*. 2012.;
 73. Nagao K, Kawasaki M, Watanabe T, Ono K, Kanamori H, Kawaguchi T, i ostali. Autophagy limits acute myocardial infarction induced by permanent coronary artery occlusion. *Am J Physiol Circ Physiol*. 2011.;
 74. Wu X, He L, Chen F, He X, Cai Y, Zhang G, i ostali. Impaired autophagy contributes to adverse cardiac remodeling in acute myocardial infarction. *PLoS One*. 2014.;
 75. Andres AM, Hernandez G, Lee P, Huang C, Ratliff EP, Sin J, i ostali. Mitophagy Is Required for Acute Cardioprotection by Simvastatin. *Antioxid Redox Signal*. 2014.;
 76. Cao AH, Ritchie RH, Qin C, Woodman OL, Goh SSC, Pepe S. The Red Wine Antioxidant Resveratrol Prevents Cardiomyocyte Injury Following Ischemia-Reperfusion Via Multiple Sites and Mechanisms. *Antioxid Redox Signal*. 2006.;

9. Životopis

Rođen sam 1994. g. u Zagrebu, gdje sam pohađao OŠ S. S. Kranjčević i Privatnu klasičnu gimnaziju. 2013. godine upisao sam medicinski fakultet u Zagrebu, a trenutno sam student 6. godine. Kroz cijeli studij bavim se raznim volonterskim aktivnostima u sklopu studentske organizacije „CROMSIC“, demonstrator sam na katedri za Patofiziologiju te član studentske sekcije za vaterpolo. Na kraju svake studentske godine odradio sam studentsku praksu na KBC-u Zagreb ili KB-u Sveti duh, a 2017. proveo sam mjesec dana na Odjelu za imunologiju i reumatologiju na Berlinskoj sveučilišnoj bolnici Charite, Njemačka. 2017. bio sam polaznik ESMO-ESO ljetne škole iz onkologije u Valenciji, Španjolska. 2012. nastupio sam za reprezentaciju Hrvatske u hokeju na ledu na svjetskom prvenstvu do 18 godina u Heerenveenu, Nizozemska. Tečno govorim engleski i njemački jezik. Volim putovati, igrati i gledati nogomet, skijati.