

Archivos de Cardiología de México

Volumen **74**
Volume

Suplemento **2**
Supplement

Abril-Junio **2004**
April-June

Artículo:

De la hipertrofia a la claudicación: la terapéutica basada en evidencia

Derechos reservados, Copyright © 2004
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



Medigraphic.com

De la hipertrofia a la claudicación: la terapéutica basada en evidencia

Martín Rosas Peralta*

Resumen

La insuficiencia cardíaca es un problema que está aumentando en todo el mundo. Varios mecanismos han sido propuestos para explicar esta pandemia. Una de las principales razones parece ser el incremento en la tasa de supervivencia y sobre todo el incremento de la supervivencia de pacientes con cardiopatía isquémica. El conocimiento en detalle de los mecanismos biomoleculares que llevan a la progresión del daño miocárdico están en desarrollo. Se reconoce ahora que factores genéticos, neuroendocrinos, inflamatorios, inmunológicos y de comunicación celular a través de cascadas de señalización intra y extracelular determinan la progresión del daño. La participación de paradigmas tales como sistema nervioso autónomo, endotelinas, estrés oxidativo, sistema renina angiotensina aldosterona, péptido natriurético atrial y nuevos péptidos ha quedado demostrada y nuevas vías potenciales de tratamiento están siendo estudiadas. Esta revisión hace análisis de estos mecanismos con énfasis en las nuevas posibles vías de acceso terapéutico.

Summary

FROM CARDIAC HYPERTROPHY TO HEART FAILURE:
MEDICAL TREATMENT

Cardiac Failure is an increase speed problem in the world. Several mechanisms have been proposed as the cause of this epidemiological transition. The principal reason is the augmentation in the survival of patients with coronary heart disease and the improvement in the management of cardiac failure with new drugs. Knowledge of new mechanisms including gene's regulation, extracellular matrix function, intracardiac vessels, neuroendocrine interrelations, inflammatory activity, immune balance, signal intracellular and extracellular cascade, and mechanical integrity, have permitted a better and rational approach. The influence of paradigms such as endothelin system, sympathovagal balance, oxidative system, angiotensin receptors, aldosteron receptors have been demonstrated on the progression of the cellular damage of patients with cardiac failure. Apoptosis is recognized as a common final way. In this review all these topics are analyzed. Emphasis of new therapeutics ways of treatment are also discussed.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca. Biología molecular. Receptores de angiotensina-II.

Key words: Cardiac failure. Molecular biology. Angiotensin receptors.

Introducción

La insuficiencia cardíaca continúa siendo un problema de salud pública.¹ Gracias a los adelantos en la terapéutica médica, la esperanza de vida se ha incrementado.² Esto es particularmente cierto para los casos de enfermedad arterial coronaria, donde, gracias a las medidas de revascularización y tratamiento médico, se ha logrado mejorar su pronóstico.³ Sin embargo, esta me-

joría en la esperanza de vida ha provocado también que un mayor número de pacientes alcance un estadio más avanzado de su enfermedad, con la consecuente aparición de complicaciones tardías, como lo es (entre otras) la *insuficiencia cardíaca*.⁴ Los mecanismos que intentan compensar la progresión del daño miocárdico, independientemente de su etiología, son múltiples. Así, existen mecanismos sistémicos y locales. Los mecanis-

* Cardiología Adultos 3er Piso. Instituto Nacional de Cardiología. "Ignacio Chávez".

Correspondencia:
Dr. Martín Rosas Peralta. Instituto Nacional de Cardiología. "Ignacio Chávez" (INCICH, Juan Badiano No. 1, Col. Secc. XVI, Tlalpan, México D.F. 14080). martinrp02@yahoo.com.mx

mos sistémicos, tales como la regulación neurohumoral, de sodio, agua, tono vascular, capacidad venosa, retorno venoso, etc., han sido ampliamente descritos.⁵ De hecho, la demostración de que cuando se reduce de manera efectiva la postcarga del ventrículo izquierdo, no solamente se mejora su función sino que, de hecho, se mejora el pronóstico de sobrevivencia a largo plazo, como lo demostró el estudio consensus.⁶

Sin embargo, un gran misterio ha sido la observación de que a pesar de tener al paciente con tratamiento médico óptimo, inexorablemente la insuficiencia cardíaca entra en un proceso de progresión.⁷⁻¹⁰ Se tiene la impresión de que existen mecanismos intrínsecos del corazón que dictaminan el origen de esta inexorable vía. Así, se ha postulado que deben existir mecanismos mediados tanto genética como neuroquímicamente en el propio corazón.

Esta revisión pretende actualizar los conocimientos que se han vertido recientemente en torno a los mecanismos de progresión de la enfermedad, ubicados en el propio corazón.

Respuesta celular al daño agudo y crónico

Toda vez que se suscita el insulto al músculo cardíaco, ya sea por condiciones de sobrecarga hemodinámica o bien por agresión directa, el miocito tiene que responder remodelando su estructura tanto anatómica como funcionalmente. Dependiendo del daño primario será la respuesta, pero en general, un mecanismo muy utilizado es la hipertrofia muscular.¹ Cuando existe un daño agudo, múltiples mecanismos se despiertan, tratando de conservar la función y estructura. El mejor ejemplo es la isquemia aguda, situación en la que ocurren cambios en la función y estructura encaminados a tratar de conservar el daño celular. En general ocurren cambios bioquímicos de adaptación y mecanismos genéticos que regulan la expresión de síntesis de proteínas de ayuda y protección (proteínas de choque térmico) cuya finalidad es impedir la degeneración de estructuras proteínicas vitales y reducir al máximo el metabolismo como medida de protección.¹¹⁻¹⁴ De hecho, la acidosis inicial intracelular, puede incluso ser protectora, sin embargo, si el tiempo de isquemia se prolonga, irremediablemente ocurrirán cambios estructurales irreversibles. El daño tisular local genera mecanismos inflamatorios que mediante quimioatracción conglomeran una gran cantidad de componentes celulares de la sangre (macrófagos,

neutrófilos, etc.). Éstos pueden, bajo ciertas circunstancias, incrementar el daño. Lo mismo ocurre cuando se recupera de manera brusca el flujo sanguíneo (daño por reperfusión). Sin embargo, toda vez que la célula se adapta a condiciones crónicas, los mecanismos de progresión parecen ser diferentes.

Respuesta al daño miocárdico crónico

El corazón al igual que muchos órganos, posee mecanismos intrínsecos de regulación. Así, se ha demostrado la existencia de mecanorreceptores y un sinnúmero de receptores que participan en la regulación de la remodelación funcional y estructural del corazón. Existen tres compartimentos principales en el corazón, el compartimiento muscular, el intersticial y el vascular.

Compartimiento muscular

El miocito como respuesta al daño, despierta generalmente una serie de mecanismos inicialmente de adaptación, pero que a la postre terminan con cambios estructurales. El cambio más frecuentemente observado es la hipertrofia. La inducción de la hipertrofia se lleva a cabo gracias al gran tráfico de señales que ocurre en el espacio extracelular, lo que culmina con la estimulación de receptores ubicados en la membrana del miocito y que a su vez generan una cascada de señalización intracelular, la que puede estimular la proliferación celular. Dichos mecanismos comienzan a dilucidarse.

Desde el punto de vista bioquímico, existen amplias revisiones que el lector interesado debe consultar.¹⁵⁻¹⁸ En general, se podrían estudiar todos los procesos que están relacionados con la cascada de anormalidades en el metabolismo de nutrientes y la formación de fosfatos de alta energía. El corazón depende grandemente para su función de la energía oxidativa generada en las mitocondrias, principalmente de los ácidos grasos, de la cadena respiratoria y de la fosforilación oxidativa. Así, mutaciones específicas dentro del DNA mitocondrial en tan sólo un aminoácido han sido relacionadas con fenotipos cardíacos tales como: cardiomiopatía dilatada, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía fatal infantil, arritmias ventriculares, cardiomiopatía fatal postparto etc.¹⁹⁻²⁵

En la insuficiencia cardíaca, los cambios en el transporte y metabolismo del calcio son también reconocidos como importantes. A nivel molecular marcadas reducciones en los niveles de mRNA

de fosfolambam y ambos, ATPasa Ca del retículo sarcoplásmico, así como niveles incrementados en el intercambiador de Na-Ca, han sido detectados. Si estos cambios son primarios o secundarios, continúa la discusión.²⁶⁻³¹

El proceso de apoptosis en el miocardio ha sido ampliamente demostrado e incluso se considera como el mecanismo pivote en la producción del daño.³²⁻³⁵ Sin embargo, los mecanismos disparadores de este proceso apenas comienzan a dilucidarse. Factores presentes en la insuficiencia cardíaca han mostrado estar involucrados en el proceso de inducción de apoptosis e incluyen catecolaminas, angiotensina, citosinas inflamatorias, especies óxido-reactivas, óxido nítrico, hipoxia, factores peptídico de crecimiento (cardiotropina y factor de crecimiento tisular, entre otros).³⁶⁻³⁹

La disponibilidad de cultivos celulares de miocitos cardíacos ha permitido caracterizar aún más la respuesta hacia la hipertrofia.⁴⁰ Así, alterando la expresión de genes específicos, tanto para los miocitos cardíacos como para péptidos hormonales, factores de crecimiento o citosinas, se han podido identificar modalidades específicas de la respuesta hipertrofica.^{41,42} Entre las sustancias más ampliamente caracterizadas se encuentra, la angiotensina II,⁴³ la endotelina,⁴⁴ el factor de crecimiento-I semejante a la insulina,^{45,46} otros factores de crecimiento activan a las vías de señalización de la proteína G heteromérica (Gq)⁴⁷ o proteínas de unión de bajo peso molecular con el trifosfato de guanosina (ras) de bajo peso molecular. Otras proteínas tales como la cardiotropina tipo 1⁴⁸ y otros miembros de la familia de interleucinas-6 pueden activar respuestas celulares a través del transductor transmembranal gp130.⁴⁹ Un aspecto muy interesante es que la gp130 que se encuentra en la membrana del miocito, está formando un heterodímero con el factor inhibitorio de leucemia (FIL).⁵⁰ Es decir, gp130 no se encuentra de manera aislada sino en la forma gp130-FIL. Los ligandos que se acercan a este receptor como lo es la cardiotropina-1, se unen a este receptor, pero lo hacen en la parte gp130, induciendo cascadas de señalización intracelular que culminan con la hipertrofia, e incrementan así la expresión de genes embrionarios. Sin embargo, si hay ausencia de gp130 o defecto del mismo, las vías de activación y las cascadas de señalización intracelular se desviarán hacia la parte FIL, produciéndose una respuesta de los miocitos hacia la apoptosis. La sobrecarga de presión y la sobrecarga de volumen

conducen a mecanismos de adaptación diferente en el miocardio y se sabe que esto es mediado genéticamente. Los sensores biomecánicos que se localizan en el endocardio generan la liberación de factores y citosinas, los cuales inducen una reacción local. Los factores que han sido relacionados a esta respuesta local incluyen los péptidos, que estimulan los receptores que acoplan para proteína G tales como la endotelina-1, angiotensina II, interleucina 6, cardiotropina-1 y factores de crecimiento como el semejante a insulina-1. La estimulación a la hipertrofia ocurre por medio de la Gq-alfa, la cual es crucial para inducir hipertrofia.⁵¹ En modelos transgénicos de ratón dirigidos hacia la Gq-alfa se ha demostrado que su ausencia no altera el funcionamiento cardíaco en condiciones normales, pero cuando se indujo sobrecarga de presión ligando la aorta, aquellos modelos transgénicos no desarrollaron hipertrofia, lo cual sugiere que esta vía es muy importante en el desarrollo de hipertrofia. Sin embargo, nuevos estudios han demostrado que la estimulación crónica de esta vía puede condicionar una estimulación para el desarrollo de apoptosis.

La decisión de cambiar de un estado de hipertrofia hacia uno de apoptosis parece estar relacionado con múltiples factores, pero recientemente se ha descrito el papel de las protein-quinasas mitógeno activadas (MAK), incluyendo a la c-jun N terminal y a la proteína p38.⁵² Así, se sabe que existen 2 isoformas de la p38: p38-alfa y p38-beta, las cuales tienen funciones antagónicas, ya que mientras isoforma alfa induce hipertrofia, la isoforma beta la inhibe.⁵³ Así, la genética molecular ingresa al campo de la insuficiencia cardíaca, identificando los genes de sustancias promotoras o inhibitorias tanto de hipertrofia como de apoptosis. Las cascadas de señalización intracelular comienzan a dilucidarse y se consideran factores clave en la comprensión de la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca y de la progresión del daño celular miocárdico.⁵⁴⁻⁵⁶

Compartimiento extracelular⁵⁷⁻⁵⁹

El reconocimiento del espacio extracelular como un compartimiento muy activo ha marcado la pauta para el estudio de mecanismos cruciales en el desarrollo de insuficiencia cardíaca. La reciente demostración de que un defecto molecular en hámsteres de Siria con cardiomiopatía se debe a alteraciones del componente delta-Sarcoglicano implica una unión entre el citoesqueleto

celular y la matriz extracelular dentro de la patogénesis de la cardiomiopatía. Además, un defecto molecular involucrado en la cardiomiopatía dilatada del humano ha sido mapeado para la región del citoesqueleto del gen actina cardíaca. Las proteínas del citoesqueleto pueden ser un componente de la vía de sensores biomecánicos que traducen la fuerza hemodinámica en respuestas de señalización específica. La alteración de otras proteínas citoesqueléticas tales como la desmina, plakoglobina, N-caderina, resulta en dilatación cardíaca y disfunción cardíaca en el desarrollo después del nacimiento. En resumen, el estrés biomecánico incrementado sobre los cardiomiocitos, ya sea a través de anomalías genéticas o a través del excesivo stress sobre la pared del ventrículo genera una persistente señalización de crecimiento e hipertrofia.

La remodelación de la matriz extracelular se considera un mecanismo clave en el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Así, las fibras de colágena de un miocardio en proceso de cicatrización son cruciales para la distribución adecuada de las fuerzas contráctiles del miocardio. Varios tipos de colágena pueden ser encontrados en el corazón del adulto, pero predomina la de tipo 1. Los cambios en el contenido de la colágena cardíaca total, los subtipos de colágena, la desnaturalización de la colágena y su entrecruzamiento son manifestaciones importantes del proceso de remodelación de la matriz extracelular que contribuyen a la rigidez miocárdica y disfunción tanto sistólica como diastólica. Una pieza fundamental para la remodelación de la matriz extracelular la constituyen las metaloproteinasas, las cuales pertenecen a una familia de enzimas relacionadas con la ruptura, corte, desnaturalización y degradación, así como la síntesis de nuevo tejido fibrótico. La expresión actividad y mantenimiento de estas enzimas puede ser regulada por mediadores químicos tales como: el factor de necrosis tumoral-alfa, la angiotensina, factores de crecimiento y otras citosinas. La matriz extracelular entra en contacto con la superficie del miocito gracias a moléculas como los sarcoglicanos, laminina-2 y otros dystroglicanos.

La comprobación a través de modelos transgénicos de que la ausencia de las MMPs (matriz-metaloproteinasas, eg, MMP-1)⁵⁹ induce cambios conformacionales en la colágena, que lleva inexorablemente a una dilatación ventricular e insuficiencia cardíaca, ha generado un nuevo camino en el conocimiento de la fisiopatología de la in-

suficiencia cardíaca. Así, hoy es posible mencionar las cascadas de señalización 'intercelular' como un proceso activo. Fibrosis miocárdica no es sinónimo de inactividad celular, pues de hecho un miocito siente, funciona y muere, gracias en parte a su entorno extracelular.

Compartimiento vascular

Durante el desarrollo de hipertensión hay una rápida activación celular que involucra cambios en la morfología celular y en su fenotipo, llevando a una hipertrofia celular, hiperplasia y deposición de las proteínas de la matriz extracelular, particularmente de la colágena d y de la elastina. Estos eventos llevan a un engrosamiento de la pared del vaso. Todas las células de los vasos están involucradas, de tal suerte que el estrés hemodinámico no sólo es privativo de la pared ventricular, sino que también la hemodinámica intravascular es importante en los fenómenos de remodelación vascular. Hay un incremento en la replicación de las células del endotelio, del músculo liso y de su matriz extracelular, aumentándose su producción y también hay un aumento de la matriz extracelular en la adventicia. Los incrementos en la síntesis de colágena y elastina ocurren durante el desarrollo de la hipertensión. Los vasos sanguíneos son expuestos a varios mecanismos de stress entre los que se incluye el estiramiento (shear stress), el estrés de la pared y el estrés por tensión (intercelular). El estrés por estiramiento estimula la liberación por parte de las células del endotelio y también del músculo liso de factores tales como factor de crecimiento derivado del endotelio, factor de crecimiento derivado de plaquetas, endotelina, angiotensina y factor de crecimiento de transformación beta. Todos estos factores pueden llevar a una distorsión del espacio extracelular vascular y en ciertas circunstancias limitar la percusión tisular. La deformación del citoesqueleto también es una consecuencia.

Conclusiones

Los mecanismos que contribuyen a la progresión del daño celular en la insuficiencia cardíaca son múltiples. Los factores locales comienzan a dilucidarse y tienen que ver con la expresión de genes que estimulan o inhiben la síntesis de proteínas. Un adecuado balance entre síntesis e inhibición es crucial para la adecuada remodelación miocárdica.

El papel de los mecanismos celulares y moleculares capaces de inducir la apoptosis en la pro-

gresión de la insuficiencia cardíaca parece ser crucial. El desarrollo de nuevas terapéuticas basado en las observaciones de modelos transgénicos, parece ser prometedor. El papel de la matriz extracelular y la remodelación vascular intramu-

ral han mostrado ser importantes en el desarrollo de insuficiencia cardíaca. La terapia génica comienza a vislumbrarse como crucial en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, para este nuevo siglo.

Referencias

1. KANNEL WB, BELANGER AJ: *Epidemiology of heart failure*. Am Heart J 1991; 121: 951-957.
2. ROSAS PM, KURI J: *Insuficiencia Cardíaca: Situación actual, perspectivas a futuro*. Arch Inst Cardiol Mex 1997; 67: 335-342.
3. HO KK, PINSKY JL, KANNEL WB, LEVY D: *The epidemiology of heart failure: the Framingham Study*. J Am Coll Cardiol 1993; 22(Suppl A): 6-13.
4. WILLIAMS JF, BRISTOW MR, FOWLER MB, GARY FS, GARSON A, GERSH BJ, ET AL: *Guidelines for the evaluation and management of heart failure. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Evaluation and Management of Heart Failure)*. Circulation 1995; 92: 2764-2784.
5. VILLEMONT JP, LI Y, SCHJOTH B, ELFARRA M, CARTEAUX JP, DOPFF C, ET AL: *Advised Cardiac failure. New surgical approaches*. Presse Med 2000; 25: 1995-2003.
6. *The CONSENSUS Trial Study Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study*. N Engl J Med 1987; 316:1429-1435.
7. *The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure*. N Engl J Med 1991; 325: 293-302.
8. COHN JN, JOHNSON G, ZIESHE S, COBB F, FRANCIS G, TRISTANI F, ET AL: *A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide in the treatment of chronic congestive heart failure*. N Engl J Med 1991; 325: 303-310.
9. PFEFFER MA, BRAUNWALD E, MOYE LA, BASTA L, BROWN EJ JR, CUDDY TE, ET AL: *Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction*. N Engl J Med 1992; 327: 669-677.
10. ROGERS WJ, JOHNSTONE DE, YUSUF S, WEINER DH, GALLAGHER P, BITTNER VA, ET AL: *Quality of life among 5,025 patients with left ventricular dysfunction randomized between placebo and enalapril: the Studies of Left Ventricular Dysfunction*. J Am Coll Cardiol 1994; 23: 393-400.
11. WEBSTER KA, DISCHER DJ, BISHOPRIC NH: *Regulation of Fos and jun immediate early genes by redox or metabolic stress in cardiac myocytes*. Circ Res 1994; 74: 679-686.
12. PENNISI E: *Superoxides relay Ras proteins oncogenic message*. Science 1997; 275: 1567-1568.
13. MARON BJ, FERRANS VJ, ROBERTS WC: *Ultrastructural features of degenerated cardiac muscle cells in patients with cardiac hypertrophy*. Am J Pathol 1975; 79: 387-434.
14. ZAK R, RABINOWITZ M, RAJAMANICKAM C, MERTEN S, KWIATKOWSKA, PATZER B: *Mitochondrial proliferation in cardiac hypertrophy*. Basic Res Cardiol 1980; 75: 171-178.
15. MARIN-GARCIA J, GOLDENTHAL MJ, ANANTHAKRISHNAN R, PIERPONT ME, FRICKER FJ, LIPSCHULTZ SE, ET AL: *Mitochondrial function in children with idiopathic dilated cardiomyopathy*. J Inher Metab Dis 1996; 19: 309-312.
16. BUCHWALD A, TILL H, UNTERBERG C, OBERSCHMIDT R, FIGULLA HR, WIEGAND V: *Alterations of the mitochondrial respiratory chain in human dilated cardiomyopathy*. Eur Heart J 1990; 11: 509-516.
17. SCHON EA, BONILLA E, DiMAURO S: *Mitochondrial DNA mutations and pathogenesis*. J Bioenerg Biomembr 1997; 29: 131-149.
18. KELLY DP, STRAUSS AW: *Inherited cardiomyopathies*. N Engl J Med 1994; 330: 913-919.
19. TANAKA M, INO H, OHNO K, HATTORI K, SATO W, OZAWA T, ET AL: *Mitochondrial mutation in fatal infantile cardiomyopathy*. Lancet 1990; 336: 1452-4.
20. TANIKE M, FUKUSHIMA H, YANAGIHARA I, TSUKAMOTO H, TANAKA J, FUJIMURA H, ET AL: *Mitochondrial tRNA mutation in fatal cardiomyopathy*. Biochem Biophys Res Commun 1992; 186: 47-53.
21. SILVESTRI G, SANTORELLI FM, SHANSKE S, WHITLEY CB, SCHIMMENTI LA, SMITH SA, DiMAURO S: *A new mtDNA mutation in the tRNA gene associated with maternally inherited cardiomyopathy*. Hum Mutat 1994; 3: 37-43.
22. SANTORELLI FM, MAK S-C, VAZQUEZ-ACEVEDO M, GONZALEZ-ASTIAZARAN A, RIDAURA-SANZ C, GONZALEZ-HALPHEN D, ET AL: *A novel mtDNA point mutation associated with mitochondrial encephalomyopathy*. Biochem Biophys Res Commun 1995; 216: 835-840.
23. SANTORELLI FM, MAK S-C, EL-SCHAHAWI M, CASALI C, SHANSKE S, BARAM TZ, ET AL: *Maternally inherited cardiomyopathy and hearing loss associated with a novel mutation in the mitochondrial tRNA gene (G8363)*. Am J Hum Genet 1996; 58: 933-939.

24. ZEVIANI M, GELLERA C, ANTOZZI C, RIMOLDI M, MORANDI L, VILLANI F, ET AL: *Maternally inherited myopathy and cardiomyopathy: association with mutation in mitochondrial DNA tRNA*. Lancet 1991; 338: 143-147.
25. ARBUSTINI E, DIEGOLI M, FASANI R, GRASSO M, MORBINI P, BANCHIERI N, ET AL: *Mitochondrial DNA mutations and mitochondrial abnormalities in dilated cardiomyopathy*. Am J Pathol 1998; 153: 1501-1510.
26. LINCK B, BOKNIK P, ESCHENHAGEN T, MULLER FU, NEUMANN J, NOSE M, ET AL: *Messenger RNA expression and immunological quantification of phospholamban and SR- Ca ATPase in failing and nonfailing human heart*. Cardiovasc Res 1996; 31: 625-632.
27. STUDER R, REINECKE H, BILGER J: *Gene expression of the cardiac Na-Ca exchanger in end stage human heart failure*. Circ Res 1994; 75: 443-453.
28. DALAKAS MC, PARK KY, MORA C, LEE HS, SIVAKUMAR K, GOLDFARB LG: *Desmin myopathy, a skeletal myopathy with cardiomyopathy caused by mutations in the desmin gene*. N Engl J Med 2000; 342: 770-780.
29. OLSON TM, MICHELS VV, THIBODEAU SN, TAI YS, KEATING MT: *Actin mutations in dilated cardiomyopathy, a heritable form of heart failure*. Science 1998; 280: 750-752.
30. MITTMAN C, ESCHENHAGEN T, SCHOLZ H: *Cellular and molecular aspects of contractile dysfunction in heart failure*. Cardiovasc Res 1998; 39: 267-275.
31. COLUCCI WS: *Molecular and cellular mechanisms of myocardial failure*. Am J Cardiol 1997; 80: 15L-25L.
32. NARULA J, HAIDER N, VIRMANI: *Programmed myocyte death in end-stage heart failure*. N Engl J Med 1996; 335: 1182-1189.
33. OLIVETTI G, ABBI R, QUIANI F, KAJSTURA J, CHENG W, NITAHARA JA, ET AL: *Apoptosis in the failing heart*. N Engl J Med 1997; 336: 1131-1141.
34. NARULA J, PANDEY P, ARBUSTINI E, HAIDER N, NARULA N, KOLODIE FD, ET AL: *Apoptosis in heart failure: release of cytochrome c from mitochondria and activation of caspase-3 in human cardiomyopathy*. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 8144-8149.
35. TANAKA M, ITO H, ADACHI S, AKIMOTO H, NISHIKAWA T, KASAJIMA T, ET AL: *Hypoxia induces apoptosis with enhanced expression of FAS antigen mRNA in cultured neonatal rat cardiomyocytes*. Circ Res 1994; 75: 426-433.
36. ROSAS PM, PANIAGUA SR, KURI J: *Muerte celular programada (apoptosis)*. Arch Inst Cardiol Mex. 1999; 69: 399-403.
37. YEH ET: *Life and death in cardiovascular system*. Circulation 1997; 95: 782-786.
38. McLELLAN WR, SCHNEIDER MD: *Death by design. Programmed cell death in cardiovascular biology and disease*. Cir Res 1997; 81: 137-144.
39. JAMES TN: *Normal and abnormal consequences of apoptosis in the human heart*. Ann Rev Physiol 1998; 60: 309-325.
40. CHIEN KR: *Stress pathways and heart failure*. Cell 1999; 98: 555-8.
41. CHIEN KR, KNOWLTON KU, ZHU H, CHIEN S: *Regulation of cardiac gene expression during myocardial growth and hypertrophy: molecular studies of an adaptive physiologic response*. FASEB J 1991; 5: 3037-46.
42. HUNTER JJ, GRACE AA, CHIEN KR: *Molecular and cellular biology of cardiac hypertrophy and failure*. In: Chien KR, ed. Molecular basis of heart disease: a companion to Braunwald's Heart Disease. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999: 211-50.
43. SADOHISHIMA J, IZUMO S: *Molecular characterization of angiotensin II-induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts: critical role of the AT1 receptor subtype*. Circ Res 1993; 73: 413-23.
44. YAMAZAKI T, KOMURO I, KUDOH S: *Endothelin-1 is involved in mechanical stress-induced cardiomyocyte hypertrophy*. J Biol Chem 1996; 271: 3221-8.
45. ITO H, HIROE M, HIRATA Y, TSUJINO M, ADACHI S, SHICHIRI M, ET AL: *Insulin-like growth factor-I induces hypertrophy with enhanced expression of muscle specific genes in cultured rat cardiomyocytes*. Circulation 1993; 87: 1715-21.
46. DUERR RL, HUANG S, MIRALIAKBAR HR, CLARK R, CHIEN KR, ROSS J JR: *Insulin-like growth factor-I enhances ventricular hypertrophy and function during the onset of experimental cardiac failure*. J Clin Invest 1995; 95: 619-27.
47. LAMORTE VJ, THORBURN J, ABSHER D, SPIEGEL A, BROWN JH, CHIEN KR, ET AL: *Gq- and ras-dependent pathways mediate hypertrophy of neonatal rat ventricular myocytes following alpha 1-adrenergic stimulation*. J Biol Chem 1994; 269: 13490-6.
48. WOLLERT KC, TAGA T, SAITO M, NARAZAKI M, KISHIMOTO T, GLEMBOTSKI CC, ET AL: *Cardiotrophin-1 activates a distinct form of cardiac muscle cell hypertrophy: assembly of sarcomeric units in series VIA gp130/leukemia inhibitory factor receptor-dependent pathways*. J Biol Chem 1996; 271: 9535-45.
49. ADAMS JW, SAKATA Y, DAVIS MG, SAH VP, WANG Y, LIGGETT SB, ET AL: *Enhanced Galphaq signaling: a common pathway mediates cardiac hypertrophy and apoptotic heart failure*. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 10140-5.
50. SHENG Z, KNOWLTON K, CHEN J, HOSHIIJIMA M, BROWN JH, CHIEN KR: *Cardiotrophin 1 (CT-1) inhibition of cardiac myocyte apoptosis via a mitogen-activated protein kinase-dependent pathway: divergence from down-stream CT-1 signals for myocardial cell hypertrophy*. J Biol Chem 1997; 272: 5783-91.

51. AKHTER SA, LUTTRELL LM, ROCKMAN HA, IACCARINO G, LEFKOWITZ RJ, KOCH WJ: *Targeting the receptor-Gq interface to inhibit in vivo pressure overload myocardial hypertrophy*. Science 1998; 280: 574-7.
52. XIA Z, DICKENS M, RAINGEAUD J, DAVIS RJ, GREENBERG ME: *Opposing effects of ERK and JNK-p38 MAP kinases on apoptosis*. Science 1995; 270: 1326-31.
53. WANG Y, HUANG S, SAH VP, ROSS J JR, BROWN JH, HAN J, CHIEN KR: *Cardiac muscle cell hypertrophy and apoptosis induced by distinct members of the p38 mitogen-activated protein kinase family*. J Biol Chem 1998; 273: 2161-8.
54. WANG Y, SU B, SAH VP, BROWN JH, HAN J, CHIEN KR: *Cardiac hypertrophy induced by mitogen-activated protein kinase kinase 7, a specific activator for c-Jun NH2-terminal kinase in ventricular muscle cells*. J Biol Chem 1998; 273: 5423-6.
55. SAH VP, HOSHIIJIMA M, CHIEN KR, BROWN JH: *Rho is required for Galphaq and alpha1-adrenergic receptor signaling in cardiomyocytes: dissociation of Ras and Rho pathways*. J Biol Chem 1996; 271: 31185-90.
56. CHIEN KR: *Genes and physiology: molecular physiology in genetically engineered animals*. J Clin Invest 1996; 97: 901-9.
57. BISHOP JE, LINDAHL G: *Regulation of cardiovascular collagen synthesis by mechanical load*. Cardiovasc Res 1999; 42: 27-44.
58. SPINALE FG, COKER ML, BOND DR, ZELLNER JL: *Myocardial matrix degradation and metalloproteinase activation in the failing heart. A potential therapeutic target*. Cardiovasc Res 2000; 46: 225-238.
59. KIM HE, DALAL SS, YOUNG E, LEGATO MJ, WEISFELDT ML, D'ARMIENTO J: *Disruption of the myocardial extracellular matrix leads to cardiac dysfunction*. J Clin Invest 2000; 106: 857-866.