

Biología molecular de la insuficiencia cardíaca

Luis Eng-Ceceña*

Resumen

La insuficiencia cardíaca es un desorden complejo en el que participan respuestas mal adaptadas que llevan a regulación y función deficiente de múltiples sistemas biológicos. La comprensión adecuada de estos procesos es primordial para el desarrollo de nuevas conductas terapéuticas. Esta revisión, dirigida a la biología molecular del propio corazón, se divide en tres apartados, con cierta redundancia entre sí: hipertrofia y remodelación, composición molecular del corazón insuficiente, y mecanismos moleculares que llevan a la insuficiencia cardíaca.

Summary

MOLECULAR BIOLOGY OF HEART FAILURE

Heart failure is a complex disorder involving maladaptive responses that result in defective regulation and function of multiple biological systems. Adequate understanding of these processes is basic for the development of novel therapeutic approaches. This review, directed to the molecular biology of the heart, is divided in three sections, with some redundancy between them: hypertrophy and remodeling, molecular composition of the failing heart, and molecular mechanisms leading to heart failure. (Arch Cardiol Mex 2007; 77, S4, 94-105)

Palabras clave: Apoptosis. Biología molecular. Hipertrofia. Insuficiencia cardíaca. Remodelación. Transducción de señales.

Key words: Apoptosis. Molecular biology. Hypertrophy. Cardiac failure. Remodeling. Apoptosis. Transduction signals.

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome heterogéneo y complejo, con prevalencia en aumento, y pronóstico peor que la mayoría de los cánceres. Se caracteriza por activación neuroendocrina,^{1,2} y la mayor parte de su tratamiento actual se basa en este paradigma.³ Esta revisión se enfoca sólo a ciertos aspectos de la biología molecular de la IC a nivel del propio corazón, y pretende poner en perspectiva sus importantes avances. Para propósitos didácticos se ha dividido en tres apartados, que tienen cierta redundancia entre sí: Hipertrofia y remodelación ventricular, composición molecular (fenotipo) del corazón insuficiente, y mecanismos moleculares que llevan a la insuficiencia cardíaca.

Hipertrofia y remodelación ventricular

La mayoría de los tipos de insuficiencia miocárdica son precedidos por la hipertrofia de células

y cámaras. Inicialmente la respuesta hipertrófica es un importante mecanismo adaptador que resulta en mayor número de elementos contráctiles, menor estrés de la pared (aumento del grosor de la pared en la hipertrofia concéntrica), y mayor volumen-latido (incremento del volumen diastólico final en la hipertrofia excéntrica).^{4,5} A nivel del miocardiocito, el proceso hipertrófico está caracterizado por cambios en la expresión genómica, molecular, celular e intersticial después de una lesión cardíaca, que se manifiestan en la clínica como cambios en el tamaño, forma y función del corazón, colectivamente llamados remodelación.^{6,7} La remodelación y la disfunción contráctil son los dos procesos fisiopatológicos más importantes del corazón insuficiente y tienen una íntima relación. Si al inicio está presente disfunción contráctil miocárdica o de miocitos, se activan numerosas vías de señales que al final llevan a remodelación. En con-

* Hospital Cardiológico. Los Mochis, Sin.

Dirección para correspondencia:

Luis Eng-Ceceña. Buelna C19 pte. 812000, Los Mochis, Sin. E-mail: leng@lmm.megared.net.mx

traparte, si al principio existe remodelación sin disfunción contráctil, como se ha demostrado en algunos modelos de animales,⁸ luego viene la disfunción contráctil. Cualquier tipo de terapia que interrumpa este ciclo de retroalimentación positiva atenúa o revierte la progresión de la remodelación y disfunción miocárdica.⁹ Son muchas las vías de señales que inducen a hipertrofia de miocardiocitos e hipertrofia de las cámaras miocárdicas¹⁰ (Fig. 1). La mayoría (o todas) de estas vías de señales producen hipertrofia patológica, esto es, hipertrofia acompañada por disfunción contráctil y mal pronóstico clínico. Aún no se comprende el papel de las moléculas sensoras biomecánicas en la IC. La transducción del estrés mecánico hacia señales bioquímicas está mediado, cuando menos en parte, por un grupo de receptores celulares llamados integrinas,¹¹ que unen a la matriz extracelular con el citoesqueleto celular y proporcionan integración física entre el exterior y el interior celular. Proteínas que son candidatos adicionales para actuar como sensores biomecánicos incluyen la proteína- $\beta 1$ de unión a integrinas melusina,¹² el componente MLP (proteína de dominio-LIM muscular) de la línea zeta, y el complejo distrofina-distroglicano.¹¹ En la

década pasada se reconoció la importancia de los defectos heredados en los genes, en la patogénesis de las miocardiopatías primarias. Ahora se sabe que existen mutaciones en al menos 18 genes como causa de miocardiopatía hipertrófica o dilatada.¹³

Evidencia reciente sugiere que el crecimiento cardíaco normal y el inducido por ejercicio son regulados en gran parte por factores de crecimiento péptidos IGF-1 y hormona del crecimiento, mediante señales por la vía P13K/Akt.^{14,15} Esta vía, con sus dos ramas, las vías mTOR y GSK-3, es en los mamíferos un determinante dominante del tamaño de miocardiocitos y corazón. En contraste, el crecimiento cardíaco patológico es consecuencia de factores neurohormonales autocrinos y paracrinos liberados durante el estrés biomecánico que se traduce en señales a través de la vía Gq/fosfolipasa C, lo que lleva a incremento del calcio citosólico con activación de calcineurina y proteincinasas C.¹⁶ En el caso de las proteincinasas C, participan múltiples isoformas activadas y reguladas en formas diferentes, dirigidas a locales subcelulares característicos, que proporcionan perfiles funcionales específicos pero con superposición parcial.

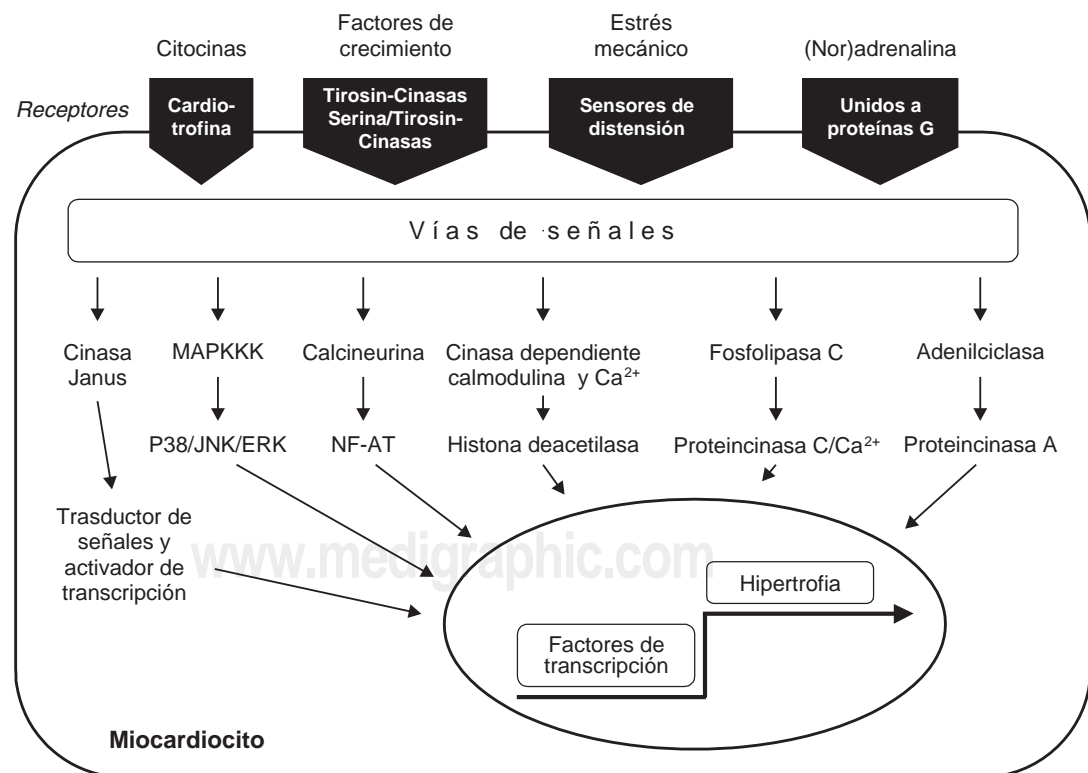


Fig 1.

El(los) mecanismo(s) preciso responsable(s) de la transición entre hipertrofia adaptadora e IC mal adaptada han sido elusivos, pero hay varios candidatos.¹⁰ (1) Deficiencias en los almacenes de fosfatos de alta energía y defectos en la estimulación-contracción (EC); (2) Formación excesiva de microtúbulos en los miocitos que altera el acortamiento sarcomérico;¹⁷ (3) Inducción de programas de genes fetales en las proteínas contráctiles al punto donde la función contráctil está muy alterada;¹⁸⁻²² (4) Anormalidades en el manejo de calcio, debidas²³ o independientes,²⁴ de la inducción de genes fetales; (5) Atenuación, y en algunos casos pérdida total, de la transducción de señales β -adrenérgicas, la principal forma de apoyo de la función miocárdica disminuida;²⁵ (6) Desorganización estructural de las proteínas del citoesqueleto;²⁶ (7) Fibrosis miocárdica intersticial;^{27,28} (8) Apoptosis;^{29,30} (9) Desequilibrio óxido nítrico/redox.³¹

Aunque son distintas desde el punto de vista clínico, la hipertrofia y la IC tienen muchas características moleculares en común. De hecho, la hipertrofia de los miocardiocitos y la fibrosis casi son prerequisites indispensables de la IC.^{32,33} Se enfatiza que la composición molecular del corazón insuficiente es relativamente uniforme y en gran medida independiente de la lesión (enfermedad) inicial. Así, la elucidación de las vías moleculares que llevan a la hipertrofia puede considerarse como investigación de los pasos iniciales de la IC. Algunos autores consideran que no es la hipertrofia *per se* lo perjudicial sino el balance de señales diferentes.^{12,34} Sin embargo, aún es verdad que en el humano la hipertrofia es un precursor esencial de la IC.

Al momento actual, es imposible definir un perfil de señales característico del corazón insuficiente, y tampoco está definido si alteraciones de señales individuales son una causa o consecuencia de la IC. Por lo tanto, el efecto de manipular estas vías sobre la progresión de la IC es incierto.¹⁶ Además, y quizá todavía más importante, se desconoce el perfil de señales de los corazones con IC menos avanzada.¹⁶ Es probable que la progresión de la IC, en especial la tardía, se deba más a alteraciones en las vías de sobrevida, producción de energía, homeostasis del calcio y señales β -adrenérgicas, que a alteraciones en las vías de crecimiento responsables del desarrollo de hipertrofia.³⁵⁻³⁸ Recientemente, Tardiff³⁹ ha sugerido que en la transición entre hipertrofia cardíaca fisiológica y patoló-

gica, es la naturaleza del estímulo incitador, no su cronicidad, lo que establece la respuesta patológica inicial y que una disrupción característica del sistema β -adrenérgico tiene una participación central en las alteraciones tempranas de la fisiología miocelular.

Composición molecular (fenotipo) del corazón insuficiente

Expresión alterada de proteínas contráctiles

Existe evidencia considerable de cambios transcripcionales en las proteínas contráctiles sarcoméricas del corazón insuficiente.²⁰⁻²² La información incluye cambios en la expresión de genes y proteínas de las isoformas de la cadena pesada de miosina y alteraciones en la expresión de troponina T⁴⁰ y en la expresión de isoformas de cadenas ligeras de miosina-1.⁴¹ En cada caso, la expresión alterada de genes y proteínas representa la inducción a un patrón “fetal” de expresión de genes, mediante la cual ciertas proteínas contráctiles, de manejo de calcio y contrarregulatorias, reversion al patrón de expresión de RNAm y proteínas que caracteriza al estadio de desarrollo fetal.¹⁸⁻²² En el caso de los patrones de expresión fetal de los filamentos grueso y delgado de las proteínas contráctiles, algunas de las alteraciones (cadena pesada de miosina, troponina T) reducen, y cuando menos una (cadena ligera de miosina-1) aumenta, la actividad de la ATPasa miofibrilar y/o de la función contráctil. El efecto neto parece ser una reducción en la actividad de la ATPasa miofibrilar⁴² y en la velocidad de la contracción, quizá porque los cambios dominantes son en las isoformas de la cadena pesada de miosina. Aunque en modelos de animales esta reducción en la velocidad de acortamiento fue al inicio interpretada como un cambio adaptador energéticamente favorable,⁴³ el resultado final es un incremento en el estrés de la pared y la activación de neurohormonas/citocinas mal adaptada secundaria a reducción del volumen latido e incremento en el volumen ventricular. Así, la activación de las vías de señales hipertroóficas perjudiciales pudiera ser el principal resultado de la reversión a la expresión de genes fetales.¹⁰ La importancia de la expresión certera de las proteínas contráctiles, y su alineación exacta en las sarcómeras, está enfatizada por el hecho de que las mutaciones en las proteínas sarcoméricas causan miocardiopatía (en su mayor parte hipertrofica, algunas veces dilatada).¹³

La existencia de vías de señales redundantes que pueden llevar a IC es un reto para la intervención terapéutica. Puesto que la remodelación cardíaca se asocia con la activación de un programa de genes “fetales” patológicos que debilita la función cardíaca, una conducta terapéutica atractiva y potencialmente poderosa podría ser a nivel de la expresión de genes mediante moléculas pequeñas que controlen a vías de transducción de señales dirigidas a factores de transcripción y a enzimas asociadas modificadoras de la cromatina.⁴⁴

Anormalidades en el ciclado del calcio (anormalidades del acoplamiento excitación-contracción)

Existen anomalías en el acoplamiento excitación-contracción (EC) en muchas formas de IC. La EC requiere del funcionamiento normal de tres elementos clave, que suelen activarse como respuesta normal a la lucha o escape al estrés:^{45,46} (1) la entrada de calcio a través del canal de calcio dependiente de voltaje en la membrana plasmática (túbulo transversal), (2) la liberación de calcio por el receptor ryanodina/canal liberador de calcio (RyR2) del retículo sarcoplásmico (RS), y (3) la captación de calcio por la ATPasa de calcio del RS (SERCA2). Estos eventos regulatorios tienen el propósito de aumentar la liberación de calcio del RS en sístole, con el consiguiente incremento en la contractilidad. Este sistema se altera por el estado hiperadrenérgico crónico mal adaptado del corazón insuficiente, que resulta en canales RyR2 defectuosos debido a hiperfosforilación por la proteína cinasa A,⁴⁷ que lleva a fuga de calcio del RS en diástole. Esto, además de la captación reducida de calcio mediada por la SERCA2 en RS (debido en parte al fosfolambán hiperfosforilado por la proteína cinasa A, que inhibe a la SERCA2) conspiran para depletar el calcio de RS y contribuyen a la disfunción contráctil del músculo cardíaco. La hiperfosforilación de la proteína cinasa A hace que los canales RyR2 de los corazones insuficientes tengan fugas, al depletar a estos complejos macromoleculares de la proteína estabilizadora, la proteína de unión FK506 (FKBP12.6, también llamada calstabin2). Uno de los papeles de la FKBP12.6 es estabilizar (mantener) al RyR2 en el estado cerrado durante la diástole para asegurarlo en contra de una fuga aberrante de calcio del RS, que pudiera desencadenar arritmias cardíacas.^{48,49}

De acuerdo al estudio de Guo y cols,⁵⁰ la proteína cinasa II dependiente de Ca^{2+} /Calmodulina (CaMKII) parece ser la cinasa dominante que fosforila al RyR2 para incrementar la fuga del calcio del RS en ratones. Resultados similares se han obtenido en modelos de IC en conejos.⁵¹ Permanece por demostrarse si los efectos de CaMKII están presentes y son relevantes en el humano con IC, y no está definida la importancia relativa de CaMKII *versus* la proteína cinasa A en la inducción de la fuga de calcio del RS del corazón humano insuficiente.⁵² Esto es particularmente verdad a la luz de hallazgos recientes que cuestionan la importancia funcional de la fosforilación dependiente de la proteína cinasa A de los RyR2 en la IC.⁵³⁻⁵⁶ Estudios futuros deberán clarificar esta duda. Sin embargo, participen o no, la proteína cinasa A o CaMKII, o ambas, es cada vez más evidente que la fuga de calcio vía los RyR2 (hiperfosforilados) es un problema serio en el corazón insuficiente. Esto, en conjunto con la bien documentada reducción de la captación de calcio, vía la expresión y actividad reducida de la SERCA, puede llevar a menor contractilidad y mayor propensión a arritmias durante la IC (Fig. 2).

De este modo, el curso clínico de la IC representa una activación mal adaptada de la clásica respuesta al estrés “pelea o huye”, en un intento fútil por aumentar el gasto cardíaco. Como ya se mencionó, algunos autores han criticado este modelo,⁵³⁻⁵⁶ pero Yano y cols^{57,58} han sugerido que la inhibición de la fuga diastólica de calcio del RS mediante la estabilización de la unión de FKBP12.6 al RyR2 con el derivado 1,4-benzotiazepina, JTV519, puede mejorar significativamente la hemodinamia cardíaca en un modelo canino de IC. Esto, y las precisiones de Marks⁴⁵ respecto a la metodología de algunos de los informes críticos, proporcionan apoyo importante para el modelo que incluye un importante rol para la fuga de calcio diastólica por los RyR2. Empero, en contraste con muchas situaciones experimentales, en las que los tratamientos se administran antes del desarrollo de la IC, en el humano debe curarse después de que ya existe, y hasta ahora existe poca información sugestiva de que la manipulación de las proteínas regulatorias del calcio sea eficaz, antes o después del desarrollo de la IC.⁵⁸

Vías de transducción de señales

El corazón insuficiente muestra anomalías profundas en los sistemas de transducción de señales. Me enfoco a las alteraciones en la trans-

ducción de señales β -adrenérgicas,^{59,60} ya que además de ser uno de los primeros defectos moleculares propuestos en el corazón insuficiente,⁶¹ se piensa que ocurren cambios similares en modelos de animales y humanos.

En el corazón normal, con grandes cantidades de receptores β -adrenérgicos en la membrana, las proteínas G estimuladoras ($G_s\alpha$) activan a la adenilil-ciclase. Esto eleva los niveles de adenosín monofosfato cíclico (AMPC), y se induce a la proteína cinasa A. Esta última, al ser activada fosforila al fosfolambán, y así se libera su función inhibitoria sobre la SERCA2 del RS, con el consiguiente incremento del transporte de calcio del citosol al RS. Como se comentó más arriba la remoción de calcio del citosol aumenta la relajación, mientras que la adecuada liberación de calcio de los almacenes del RS incrementa la contractilidad. Ambos mecanismos son importantes para la función cardíaca normal. El calcio es pues la moneda de la contractilidad y relajación cardíaca. En la IC⁶² existe regulación a la baja de los receptores β -adrenérgicos (principalmente del subtipo β_1) y desensibilización por fosforilación, que altera la capacidad del receptor para activar a la proteína $G_s\alpha$. En adición, la unión de la β -arrestina al receptor resulta en desacoplamiento entre receptor β -adrenérgico y $G_s\alpha$. Existe además regulación a la alza de la proteína G inhibitoria ($G_i\alpha$) e internalización del receptor. Estos dos mecanismos, la inhibición de la vía β -adrenérgica-proteína cinasa A y

la alteración del ciclado del calcio, reducen la contractilidad y la relajación. En breve, la transducción alterada de señales en la IC lleva a disturbios del metabolismo de calcio miocelular, los cuales pudieran mejorarse con estrategias terapéuticas que restauren el manejo normal del calcio, como la manipulación de la actividad de la SERCA2 o del fosfolambán,^{63,64} o con la estabilización de la unión FKBP12.6 al RyR2⁵⁷ (ver arriba).

Anormalidades del metabolismo energético

El corazón es un órgano aeróbico que requiere de considerable energía para procesos como la contracción y relajación miofibrilares, la captación de calcio hacia el RS en contra de un gradiente de concentración, y la restauración de las concentraciones de iones entre los espacios extra e intracelular en diástole.⁶⁵ En la IC por disfunción sistólica el "trabajo externo" realizado por el ventrículo izquierdo está deprimido, mientras que el consumo de energía está normal o casi normal. Así, el corazón insuficiente y dilatado es ineficiente con su energía. Existe la tesis de que la insuficiencia miocárdica pudiera tener relación con una incapacidad de la fosforilación oxidativa para mantener los requerimientos del aparato contráctil. Katz⁶⁶ ha propuesto que las anomalías mitocondriales observadas en el corazón insuficiente pudieran ser resultado del daño a estas estructuras, y que dichas anomalías

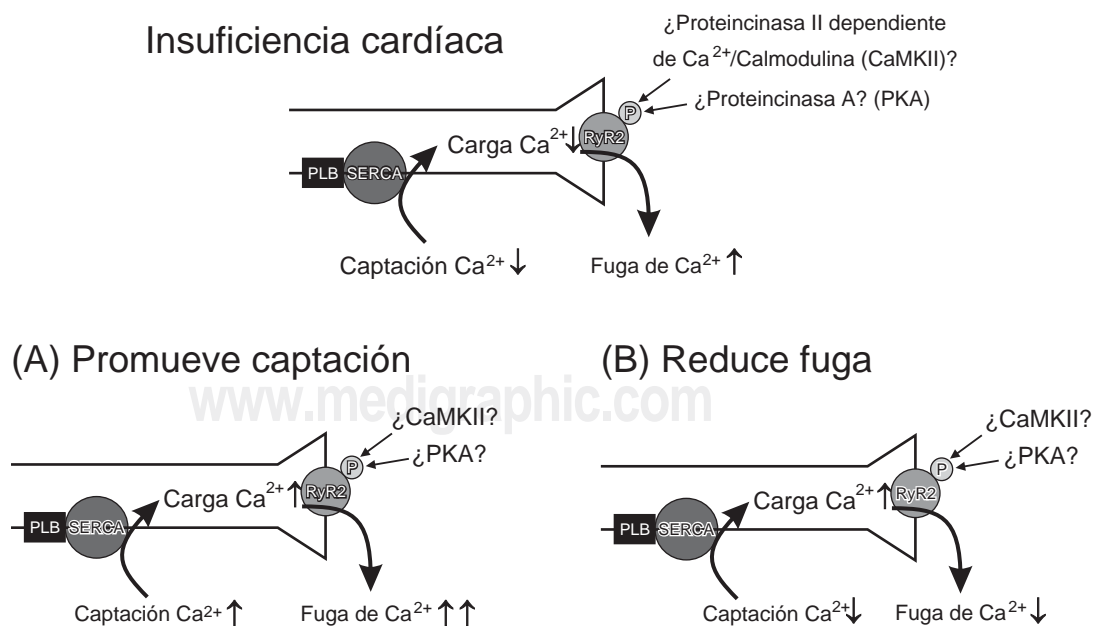


Fig 2.

dades reducen la disponibilidad de fosfatos de alta energía para la contracción, lo que contribuye al desarrollo de IC.

En modelos experimentales y en el humano con miocardiopatía en fase terminal se han observado alteraciones en el metabolismo energético cardíaco consistentes en disminución del adenosín trifosfato (ATP), del almacén total de nucleótidos de la adenina, de la actividad de la creatinasa (requerida para la síntesis del ATP), de las concentraciones de fosfato de creatina, y de la relación fosfato de creatina/ATP.^{67,68} La relación ATP/Adenosín monofosfato (AMP) y la relación ATP/Adenosín difosfato no cambiaron, y el almacén total de adenina disminuyó.⁶⁷ Tanto la síntesis como la utilización de ATP se redujeron, y puesto que esta última excedió a la primera, la concentración de ATP fue menor. Estas observaciones han llevado a la hipótesis de que la insuficiencia miocárdica pudiera deberse a una disminución en la reserva de energía, o cuando menos que esto contribuyera al desarrollo de IC.

Anormalidades del citoesqueleto

El citoesqueleto de los miocardiocitos es capaz de influenciar la función miocárdica dinámicamente, en particular durante la sobrecarga de presión. En adición, la concentración de diferentes proteínas citoesqueléticas como la desmina, tubulina, vinculina, distrofina, talina, y espectrina, parece estar aumentada en los corazones humanos con insuficiencia en fase terminal.⁶⁹ En contraste, las proteínas esqueléticas sarcoméricas α -actinina, titina, y miomesina, pudieran estar disminuidas en los corazones humanos con insuficiencia en fase terminal.⁶⁹ Estos cambios pudieran interferir con la función normal de los miocitos y causar o contribuir a la remodelación de células y cámaras.

Un número cada vez mayor de mutaciones en los genes citoesqueléticos han demostrado ser la base de fenotipos de miocardiopatía dilatada.^{70,71} La lista en humanos incluye la distrofina,⁷⁰ desmina,^{72,73} sarcoglicanos,⁷⁴ y proteínas del sobre nuclear lamina A y C.^{75,76} Es probable que las mutaciones de varios genes que codifican las proteínas citoesqueléticas pudiera tener un rol también en el desarrollo de miocardiopatías dilatadas (secundarias) adquiridas.¹⁰

Matriz extracelular

Al regular la naturaleza y cantidad de la matriz extracelular, las células no miocíticas cardíacas

tienen un importante rol para determinar la respuesta del miocardio a estímulos patológicos, como la sobrecarga hemodinámica.⁷⁷⁻⁷⁹ Los corazones hipertróficos e insuficientes suelen tener fibrosis intersticial considerable, que endurece al ventrículo e impide la contracción y la relajación. La aldosterona es un estímulo mayor del depósito de colágena en el corazón, y de hecho es producida en el mismo corazón, en adición a su mayor secreción por las suprarrenales en la IC.

Apoptosis

En contraste con la necrosis, la muerte celular programada o apoptosis es un proceso dependiente de energía mediante el cual un programa genético específico lleva a la activación de una cascada de moléculas que causa la degradación del DNA nuclear.^{65,80-82} Los efectores más importantes de la muerte celular en la apoptosis son una familia de proteasas de cisteína llamadas caspasas. Se ha propuesto que un incremento en la apoptosis con pérdida de miocitos contribuye a la disfunción VI progresiva en la IC crónica.⁸³ Aunque se desconoce el rol de la apoptosis en la transición a la IC, es probable que sea una causa importante de muerte celular en el corazón insuficiente.⁸⁴ La apoptosis pudiera ser un importante mecanismo regulatorio en la respuesta adaptadora a la sobrecarga de presión.⁸⁵ De acuerdo con Nadal-Girard y cols,⁸⁶ la oclusión de una arteria coronaria mayor lleva primero a muerte miocítica apoptótica, y luego, a necrosis celular. Existe poca información respecto a las vías que modulan la muerte celular apoptótica en el corazón infartado. En contraste, p53 y genes regulados y dependientes de p53 tienen un rol crítico en la adaptación aguda de la porción no isquémica del corazón. En breve, la distensión diastólica del miocardio sobreviviente resulta en liberación de angiotensina II y regulación a la alza del sistema renina-angiotensina local mediante la activación de genes regulados por p53.⁸⁷ La expresión de genes dependientes de p53, y la formación de angiotensina II con estimulación de la vía efectora AT₁, promueven la ruptura de DNA de doble hélice y de hélice única, apoptosis de miocitos, deslizamiento celular, adelgazamiento de la pared, y dilatación de la cámara. Estos cambios anatómicos contribuyen a la alteración funcional progresiva del corazón isquémico.

La prevención o inhibición de la apoptosis de

miocardiocitos tiene el potencial de convertirse en una nueva avenida terapéutica de la IC. Por ejemplo, los inhibidores de la caspasa⁸⁸ han mostrado reducir el tamaño del infarto y disminuir la disfunción cardíaca después de la isquemia-reperfusión,⁸⁹ y también han tenido beneficios en modelos de miocardiopatía dilatada.⁹⁰

Mecanismos moleculares que llevan a la insuficiencia cardíaca^{33,63,65,66,80,91,92}

La capacidad del corazón para interpretar los cambios en la demanda circulatoria, depende de las vías de transducción de señales, mismas que le “notifican” a los miocardiocitos los cambios hemodinámicos o la perfusión inadecuada a un órgano vital, y luego provocan una respuesta apropiada.⁶⁶ La capacidad para generar diferentes fenotipos de miocitos en respuesta a los diferentes estímulos mecánicos requiere de estos sistemas de señales intracelulares, los cuales con sensibilidad y selectividad, producen la respuesta molecular apropiada. Las cascadas de señales intracelulares, activadas por mensajeros extracelulares, llevan a respuestas más distales como la fosforilación de proteínas por una proteincinasa, y la unión al DNA por un factor de transcripción. El resultado final es un cambio molecular que modifica las propiedades bioquímicas, en especial

la función contráctil y la expresión de genes. Estas respuestas son la clave para comprender la fisiopatología y el tratamiento práctico de la IC.⁶⁶ Como ya se comentó, existe progreso significativo en la identificación de las principales vías de señales de la hipertrofia miocárdica. Sin embargo, permanece por elucidarse cómo y por qué ocurre la transición de hipertrofia a IC. Se han identificado muchas vías que llevan a la hipertrofia (Fig. 2), pero sólo se comentan algunas representativas que han generado atención reciente. La mayoría consisten en una serie de cinasas conservadas a través de la evolución, que tienen papeles diferentes en las diversas especies y células. Por ejemplo, las proteincinasas activadas por mitógeno (MAPKs), llamadas así por su función inicialmente descrita, pueden inducir mitosis en hongos y en muchos tejidos de mamíferos, e hipertrofia en el miocardiocito.⁶³

Proteincinasas activadas por mitógenos (MAPKs) – señales proliferativas

Estudios recientes han mostrado que diversos estímulos extracelulares son mediados a través de las MAPKs (Fig. 3), una familia de proteincinasas relacionadas a la evolución, que forman cuando menos 3 vías en el corazón:^{33,63} (1) pro-

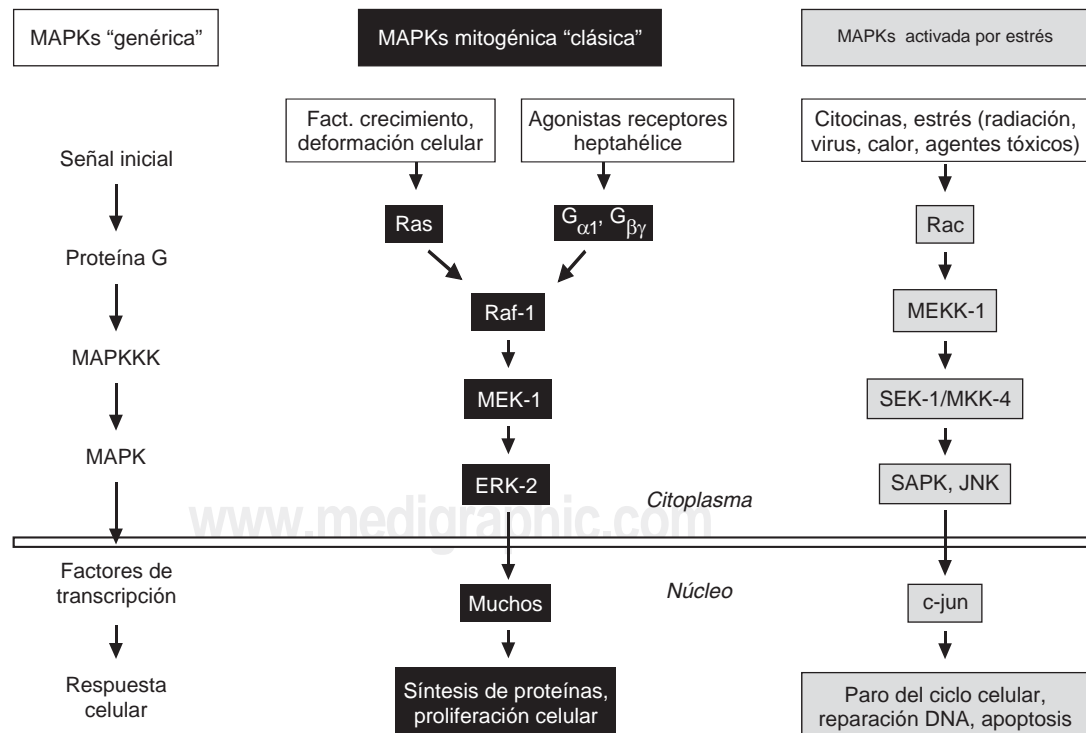


Fig 3.

teincinasa activada por mitógenos clásica (también conocida como ERK), (2) proteincinasa activada por estrés/cinasa c-Jun N-terminal (JNK), y (3) cinasa p38. Estas vías de cinasas tienen estructuras similares, pero son funcionalmente distintas, y son algunos de los mensajeros que en realidad difunden del citosol a través de poros grandes de la membrana nuclear. Una vez en el núcleo, las MAPKs fosforilan, y así activan a factores de transcripción nucleares que modifican la expresión de genes. Entre los procesos modulados por estas vías con respuesta al estrés se incluyen: apoptosis, transformación, desarrollo, activación inmune, inflamación, y adaptación a los cambios del medio ambiente.

Vía MAPK/ERK1/2: En respuesta a la estimulación agonista, como la AII, endotelina-1, el ligando del receptor- α noradrenalina o la distensión celular, ERK1 y ERK2 son activados por la siguiente secuencia de proteínas:⁶³ Ras es estimulado por el intercambio GDP-GTP y activa a Raf-1, una cinasa serina/treonina [cinasa cinasa MAPK (MAPKKK)], que a su vez fosforila cinasas más distales (MAPKK), y eventualmente lleva a la fosforilación de ERK1/2 (a MAPK). ERK1/2 se transloca al núcleo y es responsable de la activación de factores de transcripción por fosforilación, mismos que estimulan la transcripción

de genes típicamente regulados a la alza en la hipertrofia, como el péptido natriurético cerebral (BNP).⁹³ La cascada Raf-1-MAPKK-ERK puede también ser inducida por la proteincinasa C activada por estrés.⁹⁴

Vías JNK y p38: Se ha observado que las vías JNK y p38 participan en la respuesta hipertrófica, pero se piensa que tienen un rol en la transmisión de señales de otros estímulos más proximales. Una vía en la que participa la activación de integrinas por la distensión lleva a activación de p38, y p38 participa en la respuesta a la AII y al estímulo α -adrenérgico.⁹⁵ El hallazgo de que isoformas específicas de p38 median funciones fisiológicas distintas en los miocardiocitos, sugiere que inhibidores específicos de p38 encaminados a reducir la apoptosis pudieran ser un mecanismo eficaz para prevenir la IC.³³

Moléculas de señales dependientes del calcio

La calcineurina y la cinasa dependiente de calcio-calmodulina (CaMK), son moléculas de señales dependientes del calcio que pueden provocar una respuesta hipertrófica. La calcineurina, es una fosfatasa dependiente de calcio-calmodulina que defosforila a factores de transcripción NF-AT (factor nuclear de células T activadas). Esto

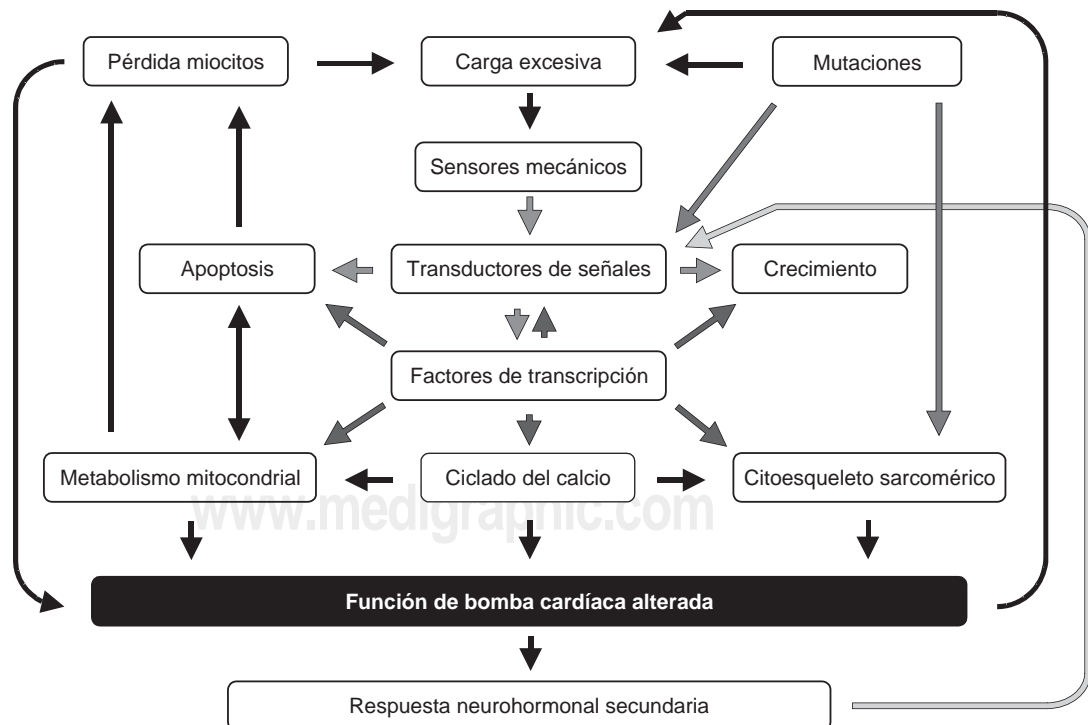


Fig 4.

resulta en translocación de NF-ATs al núcleo donde promueve la activación de distintos genes.⁹⁶ Otros objetivos de la calcineurina son las mitocondrias (potencial de membrana mitocondrial) y el receptor RyR2 del RS. Diferentes estímulos pueden activar a la calcineurina. Entre los agonistas se incluyen la angiotensina, endotelina y el estímulo- α de la noradrenalina. La activación por distensión y los niveles elevados de calcio, junto con la calmodulina, llevan también a un incremento en la actividad de la calcineurina. Varios estudios recientes *in vivo* han confirmado el rol de esta vía en la hipertrofia miocárdica, pero no está claro qué tanto participa en el desarrollo de IC, ni la naturaleza de su interacción con otras vías de señales.³³ La vía Calcineurina-NF-AT está sujeta a varios mecanismos regulatorios, inclusive inhibidores endógenos⁹⁷ y proteólisis característica.⁶³ Es posible la inhibición de la calcineurina con fármacos o inhibidores endógenos.⁹⁸ Quizá la identificación futura de formas de calcineurina con mayor especificidad cardíaca y la aparición subsiguiente de inhibidores más específicos pu-

dieran llevar a una estrategia valiosa para prevenir la IC.³³

Conclusiones

Existen importantes avances en la comprensión de los complejos e interrelacionados mecanismos moleculares de la IC (Fig. 4). A pesar de la identificación de nuevas vías de señales, permanece elusiva una hipótesis unificadora que explique todas las formas de IC. Tampoco está definido si alteraciones de señales individuales son causa o consecuencia de la IC. Aunque la investigación reciente ha identificado objetivos moleculares potenciales para intervenciones farmacológicas, es improbable que todas estas conductas resulten en terapias seguras y efectivas de la IC, pero eventualmente algunas serán parte del nuevo arsenal para detener o revertir su deterioro progresivo. En adición, el futuro no lejano contempla avances fascinantes, que incluyen la terapia genética⁷¹ y el uso de terapia celular para reconstituir el miocardio muerto.⁹⁹⁻¹⁰²

Referencias

1. GUADALAJARA-BOO JF: *Importancia de los mecanismos neurohormonales en la terapéutica de la insuficiencia cardíaca*. Programa de actualización continua para cardiólogos PAC Cardio-1 (B-2), Sociedad Mexicana de Cardiología, 1998.
2. ENG-CECEÑA L: *Comentarios de la Sociedad Mexicana de cardiología a temas selectos del 47º Congreso del Colegio Americano de Cardiología – M Packer: Pronóstico de la Insuficiencia cardíaca. ¿Qué factores rigen la progresión y la evaluación?: Papel de la actuación neurohormonal*. Ed. Medical Trends SL. Barcelona, España. 1999; pag 50-53.
3. POOLE-WILSON PA: *Treatment of acute heart failure: out with the old, in with the new*. JAMA 2002; 287: 1578-1580.
4. GROSSMAN W, JONES D, McLAURIN LP: *Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle*. J Clin Invest 1974; 56: 56-64.
5. GUADALAJARA-BOO JF, MEANEY E: *Remodelación ventricular, cardiorreparación y cardioprotección*. PAC Cardio-1. Soc Mex Cardiol, 1997.
6. GERDES AM, KELLERMAN SE, MOORE JA, ET AL: *Structural remodeling of cardiac myocytes from patients with chronic ischemic heart disease*. Circulation 1992; 86: 426-430.
7. COHN J, FERRARI R, SHARPE N: *On Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling*. J Am Coll Cardiol 2000 35: 569-582.
8. ANAND IS, LIU D, CHUGH SS, ET AL: *Isolated myocyte contractile function is normal in postinfarct remodeled rat heart with systolic dysfunction*. Circulation 1997; 96: 3974-3984.
9. EICHHORN ERJ, BIRSTOW MR: *Medical therapy can improve the biological properties of the chronically failing heart: a new era in the treatment of heart failure*. Circulation 1996; 94: 2285-2296.
10. BRAUNWALD E, BRISTOW MR: *Congestive heart failure: fifty years of progress*. Circulation 2000; 102(IV): 14-23.
11. FORCE T, ET AL: *Stretch-activated pathways and left ventricular remodeling*. J Cardiac Fail 2002; 8: 351-358.
12. BRANCACCIO M, ET AL: *Melusin, a muscle-specific integrin β 1-interacting protein, is required to prevent cardiac failure in response to chronic pressure overload*. Nat Med 2003; 9: 68-75.
13. FATKIN D, GRAHAM RM: *Molecular mechanisms of inherited cardiomyopathies*. Physiol Rev 2002; 82: 945-980.
14. DeBosch B, TRESKOV I, LUPU TS, ET AL: *Akt1 is required for physiological cardiac growth*. Circulation; 113: 2097-2104.

15. WALSH K: *Akt signaling and growth of the heart*. Circulation 2006; 113: 2032-2034.
16. DORN II GW, FORCE T: *Protein kinase cascades in the regulation of cardiac hypertrophy*. J Clin Invest 2005; 115: 527-537.
17. TSUTSU H, TAGAWA H, KENT RL, ET AL: *Role of microtubules in contractile dysfunction of hypertrophied cardiocytes*. Circulation 1994; 90: 533-555.
18. SWYNGHEDAUW B: *Developmental and functional adaptation of contractile proteins in cardiac and skeletal muscles*. Physiol Rev 1986; 66: 710-771.
19. NADAL-GINARD B, MAHDAVI V: *Molecular basis of cardiac performance: plasticity of the myocardium generated through protein isoform switches*. J Clin Invest 1989; 84: 1693-1700.
20. LOWES BD, MINOBE WA, ABRAHAM WT, ET AL: *Changes in gene expression in the intact human heart: down regulation of α -myosin heavy chain in hypertrophied, failing ventricular myocardium*. J Clin Invest 1997; 100: 2362-2370.
21. NAKAO K, MINOBE WA, RODEN RL, ET AL: *Myosin heavy chain gene expresión in human heart failure*. J Clin Invest 1997; 100: 2362-2370.
22. MIYATA S, MINOBE WA, BRISTOW MR, ET AL: *Myosin heavy chain isoform expression in the failing and non-failing human heart*. Circ Res 2000; 86: 386-390.
23. CHANG KC, FIGUEROA VM, SCHREUR JHM, ET AL: *Thyroid hormone improves function and Ca^{2+} handling in pressure overload hypertrophy*. J Clin Invest 1997; 100: 1742-1749.
24. MEYER M, SCHILLINGER W, PIESKE B, ET AL: *Alterations in sarcoplasmic reticulum proteins in failing human dilated cardiomyopathy*. Circulation 1995; 92: 778-784.
25. BRISTOW MR: *Changes in myocardial and vascular receptors in heart failure*. J Am Coll Cardiol 1993; 22(suppl A): 61-71.
26. HEIN S, ET AL: *The role of the cytoskeleton in heart failure*. Cardiovasc Res 2000; 45: 273-278.
27. WEBER KT: *Cardioreparation in hypertensive heart disease*. Hypertension 2001; 38: 588-591.
28. WILSON EM, SPINALE FG: *Myocardial remodeling and matrix metalloproteinases in heart failure: turmoil within the interstium*. Ann Med 2001; 33: 623-634.
29. LI Z, BING OH, LONG X, ET AL: *Increased cardiomyocyte apoptosis during the transition to heart failure in the spontaneously hypertensive rat*. Am J Physiol 1997; 272: H2313-H2319.
30. SABBAB HN: *Apoptotic cell death in heart failure*. Cardiovasc Res 2000; 45: 704-712.
31. HARE JM, STAMLER JS: *NO/redox disequilibrium in the failing heart and cardiovascular system*. J Clin Invest 2005; 115: 509-517.
32. HUNTER JJ, CHIEN KR: *Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure*. N Engl J Med 1999; 341: 1276-1283.
33. CHIEN KR: *Genomic Circuits and the Integrative Biology of Cardiomyopathies*. Eur Heart J 2001; 3(Suppl L): L3-L9.
34. ESPOSITO G, ET AL: *Genetic alterations that inhibit in vivo pressure-overload hypertrophy prevent cardiac dysfunction despite increased wall stress*. Circulation 2002; 105: 85-92.
35. DEL MONTE F, HARDING SE, SCHMIDT U, ET AL: *Restoration of contractile function in isolated cardiomyocytes from failing human hearts by gene transfer of SERCA2a*. Circulation 1999; 100: 189-198.
36. HIROTA H, ET AL: *Loss of gp130 cardiac muscle cell survival pathway is a critical event in the onset of heart failure during biomechanical stress*. Cell 1999; 97: 189-198.
37. HATA JA, WILLIAMS ML, KOCH WJ: *Genetic manipulation of myocardial beta-adrenergic receptor activation and desensitization*. J Mol Cell Cardiol 2004; 37: 11-21.
38. MANI K, KITSIS RN: *Myocyte apoptosis: programming ventricular remodeling*. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 761-764.
39. TARDIFF JC: *Cardiac hypertrophy: stressing out the heart*. J Clin Invest 2006; 116: 1467-1470.
40. ANDERSON PAW, GREIG A, MARK TM, ET AL: *Molecular basis of human troponin T isoforms expressed in the developing, adult, and failing heart*. Circ Res 1995; 76: 681-686.
41. MORANO I, HADICKE K, HASSES H, ET AL: *Changes in essential myosin light chain isoform expression provide a molecular basis of isometric force regulation in the failing human heart*. J Mol Cell Cardiol 1997; 29: 1177-1187.
42. PAGANI ED, ALOUSI AA, GRANT AM, ET AL: *Changes in myofibrillar content and Mg-ATPase activity in ventricular tissues from patients with heart failure caused by coronary artery disease, cardiomyopathy, and mitral valve insufficiency*. Circ Res 1988; 63: 380-385.
43. ALPERT NR, MULIERI LA, LITTEN RZ: *Functional significance of altered myosin adenosine triphosphatase activity in enlarged hearts*. Am J Cardiol 1979; 44: 947-953.
44. MCKINSEY TA, OLSON EN: *Toward transcriptional therapies for the failing heart: chemical screens to modulate genes*. J Clin Invest 2005; 115: 538-546.
45. MARKS AR: *A Guide to the Perplexed – Towards an Understanding of the Molecular Basis of Heart Failure*. Circulation 2003; 107: 1456-1459.
46. MARKS AR, REINEN S, MARX SO: *Progression of heart failure. Is protein kinase A hyperphosphorylation of the ryanodine receptor a contributing factor?* Circulation 2002; 105: 272-275.
47. MARX SO, REIKEN S, HISAMATSU Y, ET AL: *PKA phosphorylation dissociates FKBP12.6 from the calcium release channel (ryanodine receptor): de-*

- fective regulation in failing hearts.* Cell 2000; 101: 365-376.
48. BRILLANTES AB, ONDRIAS K, SCOTT A, ET AL: *Stabilization of calcium release channel (ryanodine receptor) function by FK506-binding protein.* Cell 1994; 77: 513-523.
 49. KAFTAN E, MARKS AR, EHRLICH BE: *Effects of ryanodine on ryanodine receptor/ Ca^{2+} -release channels from cardiac muscle.* Cir Res 1996; 78: 990-997.
 50. GUO T, ZHANG T, MESTRIL R, BERS DM: *Ca/calmodulin-dependent protein kinase II phosphorylation of ryanodine receptor does affect calcium sparks in mouse ventricular myocytes.* Circ Res 2006; 99: 398-406.
 51. AI X, CURRAN JW, SHANNON TR, ET AL: *Ca^{2+} /calmodulin-dependant protein kinase modulates cardiac ryanodine receptor phosphorylation and sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} leak in heart failure.* Circ Res 2005; 97: 1314-1322.
 52. KOCKSKÄMPER J, PIESKE B: *Phosphorylation of the cardiac ryanodine receptor by Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II. The dominating twin of protein kinase A.* Cir Res 2006; 99: 333-335.
 53. XIAO B, JIANG MT, ZHAO M, ET AL: *Characterization of a novel PKA phosphorylation site, serine-2030, reveals no PKA hyperphosphorylation of the cardiac ryanodine receptor in canine heart failure.* Cir Res 2005; 96: 847-855.
 54. LI Y, KRANIAS EG, MIGNERY GA, ET AL: *Protein Kinase A phosphorylation of the ryanodine receptor does not affect calcium sparks in mouse ventricular myocytes.* Cir Res 2002; 90: 309-316.
 55. JIANG MT, LOKUTA AJ, FARELL EF, ET AL: *Abnormal Ca^{2+} release, but normal ryanodine receptors, in canine and human heart failure.* Circ Res 2002; 91: 1015-1022.
 56. STANGE M, XU L, BALSHAW D, YAMAGUCHI N, MEISSNER G: *Characterization of recombinant skeletal muscle (Ser-2843) and cardiac muscle (Ser-2809) ryanodine receptor phosphorylation mutants.* J Biol Chem 2003; 278: 51693-51702.
 57. YANO M, KOBAYASHI S, KOHNO M, ET AL: *FKBP12.6-mediated stabilization of calcium-release channel (ryanodine receptor) as a novel therapeutic strategy against heart failure.* Circulation 2003; 107: 476-483.
 58. YANO M, IKEDA Y, MATSUZAKI M: *Altered intracellular Ca^{2+} handling in heart failure.* J Clin Invest 2005; 115: 556-564.
 59. LOHSE MJ, ENGELHARDT S, ESCHENHAGEN T: *What is the role of β -adrenergic signaling in heart failure?* Cir Res 2003; 93: 896-906.
 60. ZHU W, ZENG X, ZHENG M, XIAO RP: *The enigma of β_2 -adrenergic receptor G_i signaling in the heart. The good, the bad, and the ugly.* Circ Res 2005; 97: 507-509.
 61. BRISTOW MR, GINSBURG R, MINOBE WA, ET AL: *Decreased catecholamine sensitivity and β -adrenergic-receptor density in failing human hearts.* N Engl J Med 1982; 307: 205-211.
 62. BRISTOW MR: *Mechanisms of action of beta-blocking agents in heart failure.* Am J Med 1997; 80: 26L-40L.
 63. RITTER O, NEYES L: *The molecular basis of myocardial hypertrophy and heart failure.* Trends Mol Med 2003; 9: 313-321.
 64. SCHMITT JP, KAMISAGO M, ASAH I, ET AL: *Dilated cardiomyopathy and heart failure caused by a mutation in phospholamban.* Science 2003; 299: 1410-1413.
 65. COLUCCI WS, BRAUNWALD E: *Pathophysiology of heart failure, chapter 21 in: Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine.* Philadelphia, 7th Ed. Elsevier Saunders 2005. pp 509-538.
 66. KATZ AM. *Heart Failure.* Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
 67. ING WALL JS: *Energetic basis for heart failure.* In Mann DL (Ed): *Heart Failure: A companion to Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine.* Philadelphia, WB Saunders, 2004, pp 91-108.
 68. CONWAY MA, ALLIS J, OUWERKERK R, ET AL: *Detection of low phosphocreatine to ATP ratio in failing hyperthrophied human myocardium by ^{31}P magnetic resonance spectroscopy.* Lancet 1991; 338: 973.
 69. HEIN S, KISTIN S, HELING A, ET AL: *The role of cytoskeleton in heart failure.* Cardiovasc Res 2000; 45: 272-278.
 70. TOWBIN JA: *The role of cytoskeletal proteins in cardiomyopathies.* Curr Opin Cell Biol 1998; 10: 131-139.
 71. MORITA H, SEIDMAN J, SEIDMAN CE: *Genetic causes of human heart failure.* J Clin Invest 2005; 115: 518-526.
 72. LI D, TAPSCOTT T, GONZÁLEZ O, ET AL: *Desmin mutation responsible for idiopathic dilated cardiomyopathy.* Circulation 1999; 100: 461-464.
 73. DALAKAS MC, PARK KY, SEMINO-MORA C, ET AL: *Desmin myopathy, a skeletal myopathy with cardiomyopathy caused by mutations in the desmin gene.* N Engl J Med 2000; 342: 770-780.
 74. BARRESI R, DI BLASI C, NEGRI T, ET AL: *Disruption of heart sarcoglycan complex and severe cardiomyopathy caused by beta sarcoglycan mutations.* J Med Genet 2000; 37: 102-107.
 75. FATKIN D, MACRAE C, SASAKI T, ET AL: *Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction system disease.* N Engl J Med 1999; 34: 1715-1724.
 76. BRODSKY GL, MUNTONI F, MIOCIC S, ET AL: *Lamin A/C gene mutation associated with dilated cardiomyopathy with skeletal involvement.* Circulation 2000; 101: 473-476.

77. WEBER KT, BRILLA CG: *Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system*. Circulation 1991; 83: 1849-1865.
78. WEBER KT: *Cardioreparation in hypertensive heart failure*. Hypertension 2001; 38: 588-591.
79. WILSON EM, SPINALE FG: *Myocardial remodelling and matrix metalloproteinases in heart failure: turmoil within the interstitium*. Ann Med 2001; 33: 623-634.
80. MARTÍNEZ-SÁNCHEZ C, GARCÍA LÓPEZ S, RODRÍGUEZ-BRIONES I, ET AL: *Insuficiencia cardíaca. Libro 9. Plac Cardio-3 Programa de Actualización Continua en Cardiología*. Soc Mex Cardiol y Soc Interam Cardiol. México. Intersistemas. 2002.
81. FOO RSY, MANI K, KISTIS RN: *Death begets failure in the heart*. J Clin Invest 2005; 115: 565-571.
82. ROSAS-PERALTA M, PANIAGUA SR, KURI J: *Muerte celular programada (apoptosis)*. Arch Inst Cardiol Mex 1999; 69: 399-403.
83. SHAROV, VG, SABBAB, HN, SHIMOYAMA, H, ET AL: *Evidence of cardiocyte apoptosis in myocardium of dogs with chronic heart failure*. Am J Pathol 1996; 148: 141-149.
84. OLIVETTI, G, ABBI, R, QUAINI, F, ET AL: *Apoptosis in the failing human heart*. N Engl J Med 1997; 336: 1131-1141.
85. TEIGER, E, THAN, VD, RICHARD, L, ET AL: *Apoptosis in pressure overload-induced heart hypertrophy in the rat*. J Clin Invest 1996; 97: 2891.
86. NADAL-GINARD B, KAJSTURA J, LERI A, ANVERSA P: *Myocyte death, growth, and regeneration in cardiac hypertrophy and failure*. Circ Res 2003; 92: 139-150.
87. LERI A, CLAUDIO PP, LI Q, ET AL: *Stretch-mediated release of angiotensin II induces myocyte apoptosis by activating p53 that enhances the local renin-angiotensin system and decrease the Bcl-2 to Bax protein ratio in the cell*. J Clin Invest 1998; 101: 1326-1342.
88. WEBSTER KA, BISHOPRIC NH: *Apoptosis inhibitors for heart disease*. Circulation 2003; 108: 2954-2956.
89. YAOHITA H, OGAWA K, MAEHARA K, MARUYAMA Y: *Attenuation of ischemia/reperfusion injury in rats by a caspase inhibitor*. Circulation 1998; 97: 276-281.
90. HAYAKAWA Y, CHANDRA M, MIAO W, ET AL: *Inhibition of cardiac myocyte apoptosis improves cardiac function and abolishes mortality in the peripartum cardiomyopathy of Galpha(q) transgenic mice*. Circulation 2003; 108: 3036-3041.
91. BENJAMÍN IJ, SCHNEIDER: *Learning from failure: congestive heart failure in the postgenomic age*. J Clin Invest 2005; 115: 495-499.
92. ROSAS-PERALTA M: *Mecanismos de progresión en la insuficiencia cardíaca*. Arch Cardiol Mex 2001; 71: S153-S159.
93. GARRINGTON TP, JONSON GL: *Organization and regulation of mitogen-activated protein kinase signaling pathways*. Curr Opin Cell Biol 1999; 11: 211-218.
94. YAMAZAKI T, ET AL: *Mechanical stress activates protein kinase cascade of phosphorylation in neonatal rat cardiac myocytes*. J Clin Invest 1995; 96: 438-446.
95. PAUL A, ET AL: *Stress-activated protein kinases: activation, regulation, and function*. Cell Signal 1997; 9: 403-410.
96. CRABTREE GR, OLSON EN: *NFAT signaling: choreographing the social lives of cells*. Cell 2002; 109(suppl.): S67-S79.
97. WILKINS BJ, MOKKENTIN JD: *Calcineurin and cardiac hypertrophy: where have we been? Where are we going?* J Physiol 2002; 541: 1-8.
98. BUENO OF, ET AL: *Calcineurin and hypertrophic heart disease: novel insights and remaining questions*. Cardiovasc Res 2002; 53: 806-821.
99. ANVERSA P, NADAL-GINARD B: *Myocyte renewal and ventricular remodelling*. Nature 2002; 415: 240-243.
100. ASSMUS B, HONOLD J, SCHÄCHINGER V, ET AL: *Transcoronary transplantation of progenitor cells after myocardial infarction*. N Engl J Med 2006; 355: 1222-1232.
101. ROSENZWEIG A: *Cardiac cell therapy—Mixed results from mixed cells*. N Engl J Med 2006; 355: 1274-1277.
102. BARTUNEK J, DIMMELER S, DREXLER H, ET AL: *The consensus of the task force of the European Society of Cardiology concerning the clinical investigation of the use of autologous adult stem cells for repair of the heart*. Eur Heart J 2006; 27: 1338-1340.