

Hipertrofia cardíaca: eventos moleculares y celulares

Juan Eduardo Carreño, Felipe Apablaza, María Paz Ocaranza y Jorge E. Jalil

Laboratorio de Cardiología Molecular. Departamento de Enfermedades Cardiovasculares. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile. Chile.

La hipertrofia cardíaca constituye una de las principales formas de respuesta del cardiomiocito a estímulos mecánicos y neurohormonales y permite al miocito generar mayor trabajo, con aumento de la función de la bomba cardíaca. Esta acción compensadora, sin embargo, se ve en algún momento sobrepasada por el estrés biomecánico, lo que da lugar al cuadro de insuficiencia cardíaca, que causa una gran morbilidad y mortalidad.

En los complejos procesos moleculares que llevan al crecimiento del miocito cardíaco intervienen receptores de membrana, segundos mensajeros y factores de transcripción. La vía final común en que convergen estos agentes intracelulares es la expresión génica, cuyos cambios están siendo caracterizados cada vez con más detalle. Esta modificación génica se caracteriza por la re-expresión de genes fetales, evento considerado como el marcador molecular de hipertrofia patológica, ausente en condiciones de crecimiento ventricular fisiológico.

La posibilidad de detener o revertir la hipertrofia patológica y, así, detener la evolución hacia insuficiencia cardíaca, ha generado un considerable interés y mucha información al respecto. El objetivo de la presente revisión es mostrar esquemáticamente el conocimiento actual de la patogenia molecular de la hipertrofia patológica del cardiomiocito, con énfasis en los nuevos interrogantes y líneas de investigación.

Palabras clave: *Hipertrofia cardíaca. Eventos moleculares. Eventos celulares.*

Cardiac Hypertrophy: Molecular and Cellular Events

Cardiac hypertrophy is one of the main ways in which cardiomyocytes respond to mechanical and neurohormonal stimuli. It enables myocytes to increase their work output, which improves cardiac pump function. However, this compensatory mechanism can become overwhelmed by biomechanical stress, thereby resulting in heart failure, which is associated with high morbidity and mortality.

The complex molecular processes that lead to cardiomyocyte growth involve membrane receptors, second messengers, and transcription factors. The common final pathway of all these intracellular substances is gene expression, whose variations are being revealed in increasing detail. The genetic response is characterized by the re-expression of fetal genes, an event which is regarded as the molecular marker of pathologic cardiac hypertrophy, and which is absent in normal physiologic cardiac growth.

The possibility of stopping or reversing pathologic cardiac hypertrophy and, thereby, slowing the development of heart failure is a topic of considerable clinical interest and a large amount of relevant data has accumulated. The purpose of this review was to provide a schematic overview of current knowledge about the molecular pathogenesis of cardiomyocyte hypertrophy, with special emphasis on new research topics and investigations.

Key words: *Cardiac hypertrophy. Molecular events. Cell events*

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La hipertrofia cardíaca (HC) se define macroscópicamente como un incremento del grosor de la pared y/o el septo interventricular¹; en la célula se caracteriza por un incremento del tamaño del

cardiomiocito, con aumento de la síntesis proteínica y un cambio en la organización de la estructura sarcomérica². Aunque inicialmente la HC constituye una respuesta compensatoria que normaliza transitoriamente el estrés biomecánico y optimiza la función de la bomba cardíaca, la hipertrofia miocárdica prolongada es un factor de riesgo de gran importancia para el desarrollo de insuficiencia cardíaca^{3,4}. La dicotomía entre hipertrofia adaptativa e inadaptativa se ha descrito desde hace más de un siglo (Osler, 1892), pese a lo cual los mecanismos que determinan la progresión de hipertrofia a insuficiencia cardíaca aún están poco claros.

Financiamiento parcial: Fondecyt 1030181.

Correspondencia: Dr. J.E. Jalil.
Departamento de Enfermedades Cardiovasculares.
Pontificia Universidad Católica de Chile.
Lira, 85, piso 2. Santiago, Chile.
Correo electrónico: jjalil@med.puc.cl

Desde un punto de vista fenotípico se distinguen 2 formas de HC, una concéntrica, secundaria a sobrecarga de presión y caracterizada en la célula por la adición en paralelo de sarcómeros con crecimiento lateral de los cardiomiocitos, y otra excéntrica, debida a sobrecarga de volumen, caracterizada por adición de sarcómeros en serie con un crecimiento celular longitudinal⁵. En las moléculas, estos cambios en el fenotipo celular se acompañan de una reinducción del así llamado «programa fetal», cuyo patrón de expresión, como se expondrá más adelante, presenta algunas similitudes con el observado durante el desarrollo embrionario².

La HC acompaña a muchas formas de cardiopatía, incluida la enfermedad isquémica, la hipertensión arterial (HTA), la insuficiencia cardiaca y las valvulopatías. Desde un punto de vista patogénico, estos distintos procesos patológicos inducen un crecimiento del cardiomiocito, ya sea por un incremento en la tensión mecánica o en respuesta a un aumento de la estimulación neurohormonal. Esta distinción, sin embargo, obedece a razones didácticas, pues en condiciones fisiopatológicas, ambos tipos de estímulos están presentes simultáneamente

y las vías intracelulares que se activan presentan diversas interconexiones entre sí⁶⁻⁸. Estos procesos, finalmente, conducen a la activación de los genes tempranos (*c-jun*, *c-fos*, *c-myc*) y de los genes fetales (factor natriurético atrial [ANF], cadena pesada de la miosina β [β -MHC] y alfa-actina esquelética [SKA], entre otros), que son considerados y utilizados como los marcadores de la respuesta hipertrófica⁸ (fig. 1).

Si bien la concepción del corazón como un órgano posmitótico ha sido puesta en duda de manera reciente⁹⁻¹¹, se acepta ampliamente que el cardiomiocito no reentra en el ciclo celular, por lo que muchas de las vías de señalización intracelular que en otros tipos celulares regulan la proliferación celular, en el miocito cardiaco, en cambio, modulan el crecimiento hipertrófico^{12,13}. Este efecto es llevado a cabo a través de la convergencia de señalizaciones y cascadas citoplasmáticas en el núcleo donde, entre otras cosas, activan o inhiben proteínas capaces de regular la expresión génica, conocidas como factores de transcripción. Hay una variedad considerable de factores de transcripción que parecen desempeñar un papel en la regulación de los eventos que conducen a la activación del programa ge-

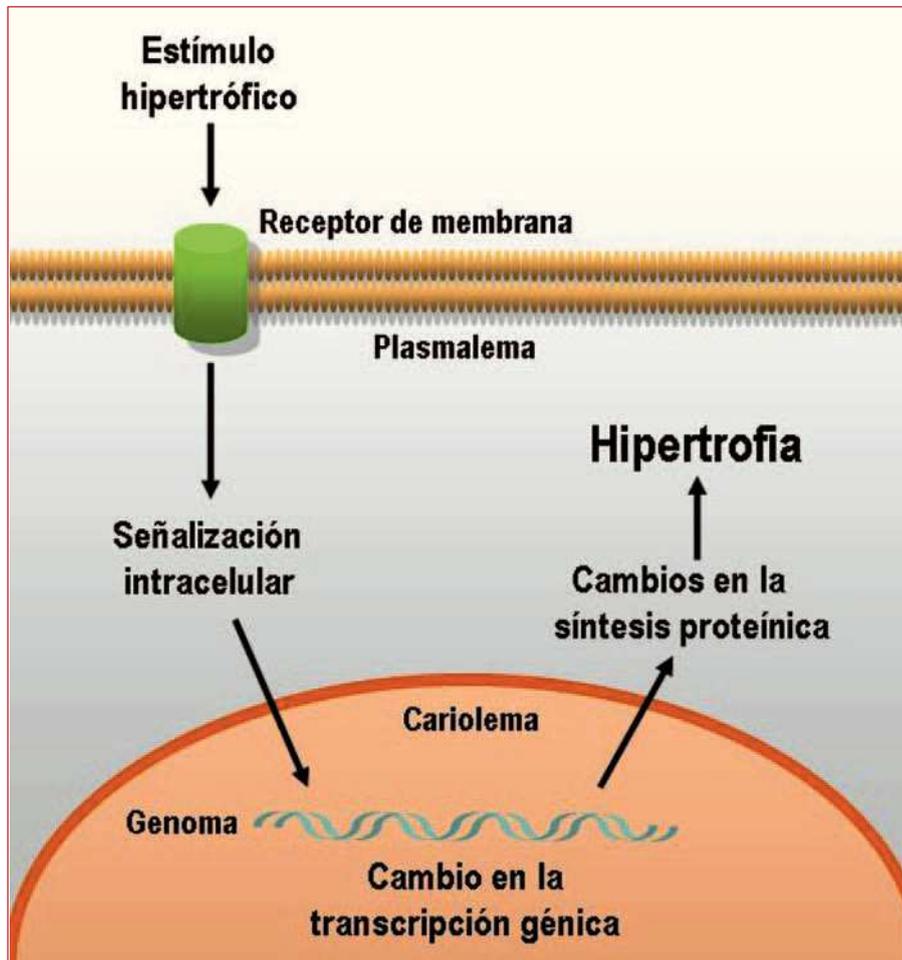


Fig. 1. Esquema general de los eventos que tienen lugar en el proceso hipertrófico del cardiomiocito.

nético de HC¹⁴⁻¹⁶. Durante los últimos años se ha hecho cada vez más evidente que los distintos factores de transcripción que participan en la respuesta hipertrófica no actúan de forma independiente, sino que presentan diversas interacciones estructurales y/o funcionales entre sí, eventos que en el músculo cardiaco están comenzando a comprenderse en su magnitud real y que parecen bastante más complejos que los que tienen lugar en otros tipos celulares, como el miocito esquelético^{17,18}.

La noción tradicional de que la HC tiene un papel compensador ha sido cuestionada recientemente², lo que ha estimulado la investigación en torno a los eventos moleculares implicados en sus aspectos inadaptativos, como la arritmogenicidad y la evolución a insuficiencia cardiaca. También es necesario, para avanzar en la comprensión de esta condición, identificar en detalle las similitudes y diferencias que tienen lugar en los sistemas de señalización encargados de promover la generación de una respuesta hipertrófica patológica frente a una fisiológica. En conjunto, estas nuevas líneas de investigación podrían permitir la modulación del crecimiento hipertrófico, de manera que se podría conseguir un beneficio clínico sin provocar un compromiso hemodinámico.

A continuación describiremos sinópticamente los eventos que ocurren en las moléculas en la respuesta hipertrófica patológica, con especial énfasis en las nuevas líneas y caminos que se han abierto en la investigación básica de los últimos años.

EL ESTÍMULO HIPERTRÓFICO Y SUS RECEPTORES

El estrés biomecánico del miocardio puede producirse por 2 tipos de noxas: el estiramiento mecánico y la liberación de factores neurohumorales⁷. El estrés mecánico inducido por estiramiento físico de cardiomiocitos adultos y neonatales es suficiente para inducir una respuesta genética y fenotípica hipertrófica, incluso en ausencia de factores humorales y neuronales⁸. Pese a su importancia fisiopatológica, poco se sabe acerca de cómo es percibido este estrés biomecánico por el cardiomiocito y cómo esto es traducido en señales intracelulares prohipertróficas. Aunque el estímulo mecánico activa múltiples mensajeros y vías de señalización intracelulares, no se sabe con seguridad cuáles se activan directamente y cuáles son estimuladas a través de otros agentes. Tampoco está clara la secuencia temporal de los eventos, pues el momento temprano de activación de los segundos mensajeros no se ha determinado de manera sistemática.

Tradicionalmente se asume que una molécula mecanosensible debe tener algún tipo de interacción con la membrana plasmática para poder cuantificar la tensión de ésta. La tensión ha sido largamente reconocida como un regulador bioquímico de la actividad de muchos tipos de células como, por ejemplo, el miocito es-

quelético¹⁹, donde la fuerza generada sobre la membrana es suficiente para alterar una variedad de actividades enzimáticas²⁰. Debido a esto, se han propuesto diversos tipos de moléculas candidatas para cumplir este papel, entre las que destacan los canales iónicos^{21,22}, las integrinas²³ y las tirosincinasas²⁴. Desde hace algunos años, el disco Z del sarcómero ha acaparado un interés creciente como candidato para cumplir el papel de mecanotransducción^{25,26}. Los cardiomiocitos derivados de ratones que carecen de la proteína MLP (*muscle LIM protein*), normalmente presente en el disco Z, presentan una ausencia selectiva de respuesta frente al estiramiento mecánico, pero responden normalmente a agonistas de receptores unidos a proteína G; por otra parte, en humanos, una mutación en el gen de MLP que redundaba en una disrupción de la unión teletonina/T-cap conduce a cardiomiopatía dilatada²⁶. Recientemente, Frey et al²⁷ describieron una nueva familia de proteínas específicas del disco Z del sarcómero de músculo estriado, denominadas calsarquinas, capaces de interactuar tanto con teletonina/T-cap como con calcineurina, lo que indica un posible papel como vínculo entre la captación del estímulo mecánico y la señalización hipertrófica²⁷.

Pese a lo incompleto de nuestro conocimiento respecto a sus receptores y vías de transducción, la importancia del estímulo mecánico en el desencadenamiento del proceso hipertrófico se encuentra avalada por gran cantidad de evidencias provenientes de estudios de diversa índole⁸, y hoy día se acepta que la tensión mecánica actúa como el estímulo inicial en la serie de eventos que conducen al crecimiento miocitario *in vivo*⁶. Esto ha llevado a la búsqueda de mejores modelos experimentales que permitan simular con fidelidad la situación en la que se encuentra el cardiomiocito *in vivo*, por lo que la oferta de aproximaciones metodológicas para estimular mecánicamente a estas células es hoy día considerable.

El miocardio de un paciente hipertenso está alterado, no sólo en el ventrículo izquierdo expuesto directamente a la sobrecarga hemodinámica, sino también en el septo interventricular y en el ventrículo derecho⁷. Por otra parte, en un miocardio infartado se observan modificaciones fenotípicas en regiones distales a la necrosada. Estas evidencias indican que, junto con el componente mecánico que actúa en la región miocárdica que recibe directamente el estrés, intervienen factores humorales que ejercen su acción de manera más difusa⁷. Diversos son los factores humorales que pueden actuar como un estímulo hipertrófico en el cardiomiocito, y distintas son las consecuencias de su activación. Un primer grupo está compuesto por los factores de crecimiento (factor de crecimiento transformante tipo β [TGF- β], factor de crecimiento fibroblástico [FGF], factor de crecimiento análogo a la insulina [IGF], entre otros)^{28,29} que, por medio de su acción en receptores de membrana con actividad tirosincinasa,

activan una cascada de segundos mensajeros intracelulares que, finalmente, conduce a un patrón de crecimiento normal, característico del crecimiento miocitario posnatal (también denominado eutrofia) y del crecimiento hipertrófico fisiológico o adaptativo.

Un segundo tipo de estímulo humoral para el crecimiento del cardiomiocito procede de la estimulación de receptores heptahelicoidales unidos a proteína G, entre los que destacan los receptores α 1-adrenérgicos para epinefrina y norepinefrina, el receptor AT1 para angiotensina II (Ang II) y el receptor ET para endotelina-1, todos los cuales han sido relacionados con el desarrollo de HC patológica y su eventual progreso a insuficiencia cardiaca^{12,30}. En modelos experimentales y síndromes clínicos de insuficiencia cardiaca, los antagonistas o inhibidores de síntesis de estos receptores han modulado la respuesta hipertrófica y mejorado el pronóstico³¹. De todos éstos, el más estudiado ha sido la Ang II. En efecto, hoy día se acepta que, junto con sus acciones reguladoras del tono vasomotor y del líquido extracelular, la interacción de Ang II con sus receptores tipo 1 (AT1) media la respuesta de las células miocárdicas al estrés biomecánico, tanto las que conducen a su hipertrofia³² como las implicadas en su remodelado³³. Cabe señalar que, si bien los distintos agonistas de receptores heptahelicoidales comparten un patrón de señalización común, hay importantes diferencias en la respuesta cardiaca a estos agentes, y que el papel individual de las catecolaminas frente a la renina-angiotensina en la respuesta hipertrófica aún debe ser definido³⁴.

Tanto los cardiomiocitos como los vasos sanguíneos poseen receptores para mineralocorticoides, cuya estimulación puede activar importantes mecanismos fisiológicos y patológicos. La infusión periférica de aldosterona en ratas con una dieta rica en sodio conduce a hipertrofia y fibrosis cardiaca, efecto que es independiente del aumento de la presión arterial³⁵. El mecanismo causante de la HC secundaria a la administración de aldosterona es materia de investigación. Se ha notificado que la aldosterona incrementa la densidad del receptor AT1, tanto del ARNm como de la proteína del tejido cardiovascular³⁶, y que el tratamiento con losartán previene parcialmente la HC y la fibrosis miocárdica inducidas por aldosterona en ratas³⁷. Por otra parte, la aldosterona parece estar también relacionada con un aumento en la actividad de la fosfatasa calcineurina que, como se comentará más adelante, está implicada en el proceso hipertrófico; el tratamiento de ratas con FK506, un inhibidor de la calcineurina, previene parcialmente los efectos prohipertróficos de la aldosterona³⁷. Además, diversos estudios señalan que la aldosterona tiene un efecto profibrótico directo, que estaría relacionado con la activación de mediadores inflamatorios y cambios necróticos³⁸⁻⁴⁰. Estos eventos parecen ser los causantes, al menos en parte, del efecto clínico de la eplerenona, un antagonista selectivo del

receptor de mineralocorticoides, en pacientes con insuficiencia cardiaca y disfunción ventricular izquierda secundaria a infarto agudo de miocardio⁴¹.

Las citocinas inflamatorias han sido motivo de un creciente interés para la investigación cardiovascular. A través de su acción local desempeñan un papel no sólo en la patogenia de la aterosclerosis, sino también en la disfunción cardiaca que acompaña a la sepsis sistémica, la miocarditis viral y otras enfermedades^{42,43}. Una de las que más atención ha acaparado es interleucina-6 (IL-6) (también conocida como cardiotropina 1), un polipéptido de 185 aminoácidos que desempeña numerosas funciones biológicas, tanto proinflamatorias como antiinflamatorias, mediadas por su unión a su receptor (IL-6R) y la glucoproteína 130 (gp130)⁴⁴. Desde hace algunos años se han publicado resultados que relacionan la IL-6 con el desarrollo de HC. Así, se ha notificado que los cardiomiocitos neonatales cultivados *in vitro*, al ser expuestos a dosis crecientes de IL-6, muestran un aumento de tamaño, y que la sobreactivación de la vía de señalización de gp130 conduce a HC en ratones⁴⁵. Estos resultados han sido ampliados en trabajos posteriores en los que, además, se ha descrito un aumento de la expresión de IL-6 en el miocardio de pacientes con HC que fallecieron por infarto al miocardio, aumento que al parecer se relacionaría con la patogenia de la hipertrofia observada⁴⁶.

Es imprescindible recalcar que la aparente separación de estímulos, que aquí se ha realizado con fines explicativos, no se produce en la situación fisiopatológica real, en la que hay una intrincada red de interconexiones entre estos elementos, lo que dificulta considerablemente su estudio y llama a la cautela a la hora de interpretar los fenómenos comunicados. Por otra parte, cabe recordar que dos tercios de la población celular del corazón normal está compuesta por células no musculares, en su mayoría fibroblastos^{47,48}, cuya importancia en la patogenia de diversos procesos patológicos, como la HC y el remodelamiento miocárdico, parece ser crucial, de acuerdo con numerosas evidencias^{49,50}. En respuesta a diversos tipos de estrés, estas células presentan una modificación fenotípica, con expresión de marcadores característicos de la célula muscular lisa, por lo que se las denomina miofibroblastos, que producen y liberan sustancias como factores de crecimiento, citocinas, proteínas de la matriz extracelular (MEC) y proteasas^{51,52}. Tanto los fibroblastos como los miofibroblastos desempeñan un papel importante en la regulación de la síntesis y la degradación de la MEC, cuya composición y cantidad es el resultado de un fino balance entre la síntesis de colágeno (y otras proteínas en menor medida) y la actividad de metaloproteasas e inhibidores tisulares de metaloproteasas⁵³. La rotura de este delicado equilibrio puede conducir a cambios fibróticos que, junto con la HC, la proliferación fibroblástica y la muerte celular, constituyen el fenómeno de remodelamiento⁵⁴.

El «diálogo cruzado» entre fibroblastos y cardiomiocitos parece desempeñar un papel tanto en la situación fisiológica como en la patogenia de la HC y otras enfermedades. Por ejemplo, el estiramiento mecánico de cardiomiocitos induce la liberación de Ang II, la cual a su vez provoca la liberación de múltiples factores de crecimiento y citocinas por parte de los fibroblastos y miofibroblastos, que los afectan a ellos mismos por mecanismos autocrinos y a otros tipos celulares de modo paracrino, entre ellos, los cardiomiocitos. De este modo, las evidencias disponibles indican que, así como los agentes paracrinos liberados por los fibroblastos cardiacos son relevantes en la inducción de la respuesta hipertrofica del cardiomiocito, las actividades paracrinas de estos últimos son también importantes para la regulación de la función fibroblástica^{55,56}. Además, el corazón posee otros tipos celulares, como células endoteliales, pericitos, células musculares lisas y células del sistema inmunitario, que también participan en esta red de comunicaciones y que probablemente desempeñan un papel en la patogenia del remodelado miocárdico, que a su vez puede afectar al curso y la progresión de la HC a insuficiencia cardiaca⁵⁷.

Señalización intracelular en el cardiomiocito hipertrofico

La transducción de señales en respuesta al estrés mecánico se caracteriza por la multiplicidad de vías que son activadas de forma simultánea⁵⁸. Así, en cardiomiocitos en cultivo, el estrés mecánico produce la activación de fosfolipasas C, D y A2 (PLC, PLD y PLA2), tirosincinasas, p21ras, Raf-1, proteincinasas activadas por mitógenos (MAPK) y sus activadores, JNK-cinasas, proteincinasa C (PKC) y probablemente otras moléculas^{6,8}. Éste es uno de los temas que más atención ha acaparado en los últimos años y cabe esperar que con los nuevos avances aumente el ya gran número de segundos mensajeros que se sabe que forman parte del proceso.

El estrés mecánico en los cardiomiocitos activa la PLC, así como la PLD y la PLA2, lo que genera varios segundos mensajeros derivados de lípidos, como el inositol-1,4,5-trifosfato (IP3), el diacilglicerol (DAG), el ácido araquidónico y el ácido fosfatídico⁸. Se han propuesto varios posibles mecanismos e intermediarios para la activación de fosfolipasas en respuesta al estímulo mecánico, entre los cuales destaca c-src, Ang II²⁴ y el aumento del calcio intracelular a través de la activación de canales catiónicos permeables a calcio y sensibles a gadolinio⁵⁹. Si bien estas alternativas resultan sumamente atractivas, ninguna de ellas ha demostrado ejercer efectivamente el papel de intermediaria entre el estiramiento de la membrana y la activación de las fosfolipasas¹². También se ha señalado que el estímulo mecánico podría favorecer la accesibilidad de

las fosfolipasas asociadas con la membrana a su sustrato. En sistemas de bicapas lipídicas, la actividad de PLC puede incrementarse a través de la elevación de la presión sobre la monocapa, lo que expande el espacio entre los fosfolípidos y permite el acceso de las fosfolipasas a la porción hidrofóbica de sus sustratos⁵⁸. Pese a lo interesante de esta hipótesis, hasta la fecha no hay una evidencia sólida que la soporte.

La activación de la PLC determina una liberación de IP3 (que a su vez produce liberación de calcio desde los depósitos intracelulares) y de DAG, lo que finalmente conduce a la activación de la PKC, la cual desempeña un importante papel en la expresión de genes tempranos frente a estrés mecánico, tales como c-fos y Erg-1⁶. De las diversas isoformas de PKC, las funcionalmente más relevantes en el corazón de mamíferos son la PKC α y β (pertenecientes al grupo convencional y activadas en respuesta al aumento de calcio intracelular y al DAG), y la PKC δ y ϵ (activadas por DAG sin requerimientos de calcio)⁶⁰. El papel que estas isoformas desempeñan en la patogenia de la hipertrofia cardiaca adaptativa e inadaptativa en el corazón humano no está del todo claro y es materia de discusión, debido a la gran redundancia funcional entre las distintas isoformas y a las variaciones interespecies que se han detectado en su expresión y actividad³⁴. Pese a estas limitaciones, el consenso actual es que, de estas isoformas, probablemente sea la PKC β la que desempeñe un papel más significativo en la HC inadaptativa, en tanto que las restantes tendrían funciones relacionadas con la regulación de fenómenos tales como la contractilidad miocárdica, la respuesta a la isquemia y/o el crecimiento fisiológico del cardiomiocito, y una menor participación en la patogenia de la hipertrofia patológica⁶¹⁻⁶⁴.

Diversas evidencias señalan que el estímulo de crecimiento celular miocitario, así como varios estrés ambientales, incluidos la radiación ultravioleta, el estrés osmótico y el daño al ADN, activan cascadas de proteincinasas, las cuales a su vez activa MAPK, tales como ERK, JNK y p38⁶⁵. Estas cinasas son serina-treonina cinasas y fosforilan diversos sustratos celulares importantes para los procesos de crecimiento y diferenciación celular, incluida la HC. En los últimos años se ha estudiado con bastante detalle la contribución de las distintas cascadas de proteincinasas a los eventos que determinan el desarrollo de una HC adaptativa o patológica. Un creciente número de evidencias apoya la noción de que la vía compuesta por el subgrupo I α de la fosfo-inositol-3-cinasa (PI3K α), proteincinasa-dependiente de fosfoinositol (PDK1) y la proteincinasa AKt (también conocida como PKB), característicamente activada en respuesta a factores de crecimiento como la hormona de crecimiento y la insulina, participa en la transducción de señales intracelulares de la HC adaptativa o fisiológica⁶⁶⁻⁶⁹ (fig. 2). Una cuestión interesante es que la hipertrofia miocárdica observada

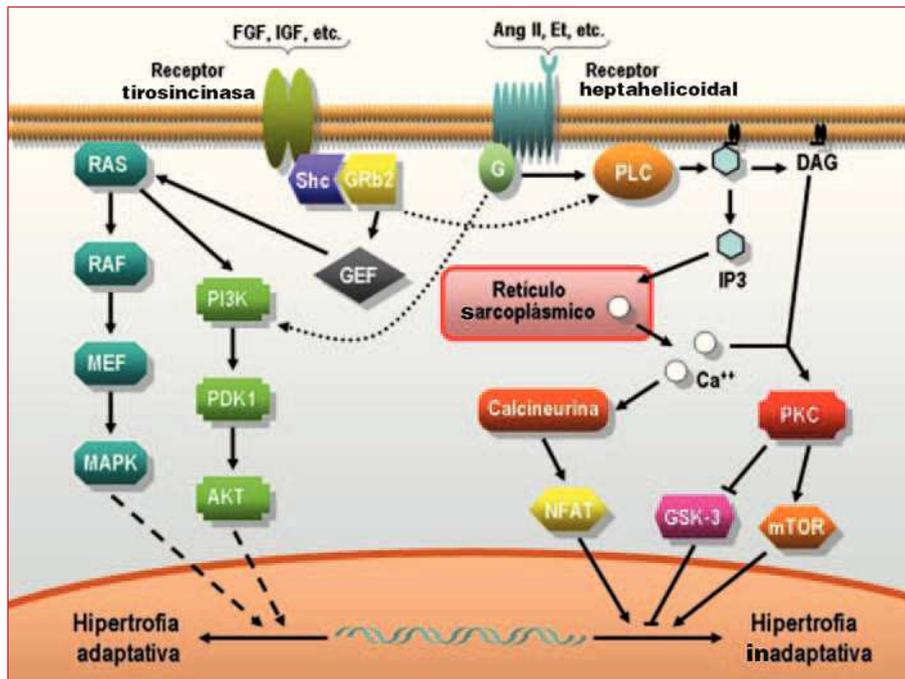


Fig. 2. Principales vías activadas en respuesta a estímulos hipertroáficos. FGF: factor de crecimiento fibroblástico; IGF: factor de crecimiento de tipo insulina; Ang II: angiotensina II; Et: endotelina; G: proteína G; PLC: fosfolipasa C; IP3: inositol 1,4,5-trifosfato; DAG: diacilglicerol; PKC: proteincinasa C; NFAT: factor nuclear y activador de células T; RAS: GTP asa monomérica; RAF: proteína MAP cinasa-cinasa-cinasa; MEK: proteína MAP cinasa-cinasa; MAPK: proteincinasa activada por mitógenos.

en ratones al sobreexpresar una forma activa de PI3K α no progresó a hipertrofia inadaptativa y, por el contrario, la expresión cardiaca de una forma mutante dominante negativa de PI3K α limitó el crecimiento normal del corazón de los animales, y previno el desarrollo de hipertrofia fisiológica en respuesta a ejercicio⁶⁶.

Por otra parte, la estimulación de receptores heptahelicoidales unidos a proteína G por la unión de angiotensina, endotelina, catecolaminas y otras neurohormonas conduce a la activación de PKC y a la liberación de calcio desde los depósitos intracelulares, con activación paralela de la fosfatasa calcineurina y del factor nuclear de células T activadas (NFAT). Cabe mencionar que la HC observada al sobreexpresar la proteína Gq en el corazón de ratones corresponde a una hipertrofia excéntrica, y pese a que la función ventricular basal estaba dentro de límites normales, la contractilidad de los cardiomiocitos ventriculares individuales estaba disminuida; más aún, bajo distintos tipos de estrés genéticos y ambientales, los animales presentaban rápidamente insuficiencia cardiaca, fenómenos que, en conjunto, indican que este crecimiento podría corresponder a una HC inadaptativa y, a su vez, da ciertas pistas respecto a los mecanismos causantes de la transición entre hipertrofia e insuficiencia⁷⁰⁻⁷². Pese a lo sugerentes y atractivas que resultan estas evidencias a favor de vías de señalización diferentes para el proceso hipertrofico fisiológico y patológico, debe recalarse que en el contexto celular hay una amplia interconexión de cascadas y segundos mensajeros, por lo que los fenómenos señalados deben ser interpretados cuidadosamente y teniendo este hecho en mente³⁴ (fig. 2).

En el último tiempo se han multiplicado los estudios que notifican un aumento de las especies reactivas de oxígeno (ROS) en el miocardio de pacientes y de animales con insuficiencia cardiaca⁷³⁻⁷⁵, lo que podría deberse a dos posibles mecanismos: una menor capacidad antioxidativa o una mayor producción de ROS. Si bien la importancia del primero es controvertida⁷⁶, hay consenso en que la insuficiencia cardiaca se acompaña de un aumento de radicales libres, que provendrían en su mayor parte de las mitocondrias de los cardiomiocitos⁷⁷. Sin embargo, también hay fuentes citoplasmáticas de ROS, entre las que destacan los complejos oxidativos intracelulares como NADPH-oxidasa, xantino-oxidasa y óxido nítrico-sintasa⁷⁸. Diversos grupos han notificado que Ang II, endotelina-1, TNF- α y agonistas alfa-adrenérgicos producen hipertrofia del cardiomiocito a través de una vía dependiente de especies reactivas de oxígeno (ROS)⁷³. Si bien se desconoce el detalle del mecanismo por el cual los radicales libres están involucrados en la acción de estos agonistas, hay una cantidad significativa de evidencias que indican la participación del complejo NADPH-oxidasa en el proceso. En efecto, a diferencia de lo que ocurre en células del sistema inmunitario, donde las NADPH-oxidases producen grandes cantidades de anión superóxido⁷⁹, en el cardiomiocito estos complejos producen pequeñas cantidades de dichos compuestos, que funcionan como segundos mensajeros en las vías de señalización de crecimiento celular, incluida la respuesta hipertrofica⁸⁰ (fig. 3). Así, se ha comunicado que la administración de un inhibidor del complejo NADPH-oxidasa en miocardiocitos de rata previene

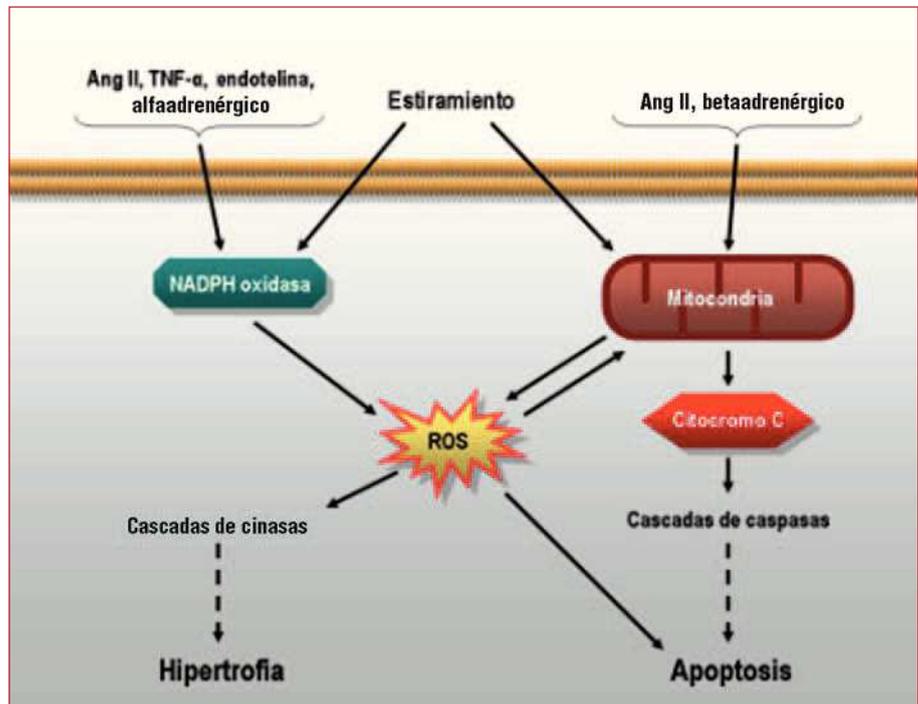


Fig. 3. Papel de las especies reactivas de oxígeno (ROS) en la señalización intracelular en el cardiomiocito. Ang II: angiotensina II; TNF- α : factor de necrosis tumoral tipo α .

completamente la activación de ERK1 y 2 en respuesta a la administración de endotelina-1 o agonistas alfa-adrenérgicos⁸¹.

Otro aspecto que ha acaparado considerable atención en el ámbito de la investigación cardiovascular es el papel que las GTP asos monoméricas parecen llevar a cabo en distintos procesos patológicos⁸². Parte de este interés ha sido el resultado de evidencias recientes respecto a la relación de los hipolipemiantes de la clase de las estatinas (inhibidores de la HMG-CoA reductasa) con la inhibición de la señalización de esta familia de proteínas⁸³⁻⁸⁵. Ras, el primer miembro de esta familia en relacionarse a la patogenia de la HC, induce un incremento significativo de la masa miocárdica cuando una forma mutante activa es sobreexpresada en el corazón de ratones transgénicos⁸⁶. De manera concordante, la expresión de esta forma mutante en cardiomiocitos neonatales de rata resultó en una expresión génica hipertrófica⁸⁷, en tanto que mutantes dobles negativos para Ras bloquean los incrementos dependientes de fenilefrina en el tamaño celular y la síntesis proteínica⁸⁸.

La subfamilia Rho de GTP asos monoméricas, que agrupa a RhoA, Rac1 y Cdc42, ha sido motivo de interés en los últimos años, pues además de su participación en la patogenia de la HTA, parece llevar a cabo un papel relevante en el proceso de señalización que conduce a la HC⁸⁹. RhoA activa varias proteincinasas, tales como ROCK (*Rho-associated kinase*), y potencia la actividad del factor de transcripción GATA-4, induciendo el fenotipo hipertrófico en cardiomiocitos neonatales de rata⁹⁰. La sobreexpresión de RhoA en el

miocardio de ratones transgénicos, sin embargo, no es suficiente para inducir una respuesta hipertrófica del ventrículo, pero, en cambio, conduce a anomalías de la conducción, bradicardia, dilatación de cavidades e insuficiencia cardíaca⁹¹. Recientemente se describió una nueva proteína denominada «activadora en el músculo estriado de la señalización de Rho» (STARS), que se encuentra unida a la banda I del sarcómero de miocitos cardíacos y esqueléticos de diversas especies, y es capaz de activar a RhoA y la polimerización de la actina, lo que a su vez lleva a cambios en la actividad de factores de transcripción⁹². Esto resulta interesante, pues se podría especular que esta vía constituiría un puente entre los cambios mecánicos en el sarcómero y la expresión génica.

Se ha comunicado que la actividad del intercambiador Na^+/H^+ está aumentada en variados modelos *in vivo* e *in vitro* de HC⁹³. Este fenómeno conduce a una depleción del gradiente transmembrana de Na^+ , lo que lleva a un incremento del Ca^{++} mediado por el intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$, y a una activación de varias cascadas de señalización⁹⁴. De manera coherente, la inhibición del intercambiador Na^+/H^+ por el inhibidor específico carporide ha demostrado rescatar distintos modelos de HC *in vivo*^{95,96}. Si tenemos en cuenta que la inhibición de esta vía no parece tener consecuencias hemodinámicas deletéreas, algunos la han propuesto como un eventual blanco de terapias antihipertróficas². También se ha puesto bastante atención en las anomalías en el ciclo del Ca^{++} en la HC. En la insuficiencia cardíaca se observa un menor aumento del Ca^{++} intracelular en la etapa de sístole, al menos en parte, por las

menores reservas de éste. Esta depleción, a su vez, es la consecuencia de la activación adrenérgica, de la menor expresión de SERCA2a (*sarcoplasmic reticulum Ca⁺⁺ pump*) y de la mayor fosforilación de fosfolam-dano, que aumenta su acción tónica inhibitoria en SERCA2a. Interesantes aproximaciones terapéuticas se han dirigido a restaurar las concentraciones de Ca⁺⁺ en el retículo sarcoplásmico, ya sea a través de la disminución de la actividad del receptor alfaadrenérgico, la sobreexpresión de SERCA2a⁹⁷ o la eliminación de fosfolam-dano⁹⁸.

Hay una variada gama de agentes que también parecen desempeñar un papel en la transducción de señales durante el proceso hipertrófico, entre los que se cuenta la familia de IL-6 y sus receptores⁴³, la fosfatasa calcineurina y el factor nuclear y activador de la transcripción (NFAT)⁹⁹, factores de crecimiento (FGF, TGF- β , IGF-1)¹² y el ciclo de la actina¹⁰⁰. Las evidencias disponibles a favor y en contra de cada una de ellas son numerosas y en la actualidad constituyen temas de intensa investigación, pues varias de ellas, además de estar implicadas en la patogenia de la HC, parecen desempeñar papeles centrales en otros procesos patológicos.

Expresión génica en el cardiomiocito hipertrófico

Las señalizaciones intracelulares desencadenadas por los diversos mediadores inducidos por el estímulo hipertrófico se traducen finalmente en mensajes que acceden el núcleo de los cardiomiocitos, proceso que a su vez dará lugar a cambios en la transcripción de numerosos genes. A diferencia de lo que ocurre con los mecanismos que controlan la expresión génica en el músculo esquelético, que han sido estudiados con considerable detalle, los procesos que subyacen al control de los genes del músculo liso y cardiaco están aún mal definidos¹⁰¹.

Independientemente de la especie, se sabe que el cardiomiocito responde frente al estímulo hipertrófico patológico con una sucesión característica de cambios en la expresión génica. El primer grupo de genes activados durante el estrés mecánico son los genes de respuesta temprana, tales como *c-fos*, *c-jun* y *c-myc*, cuya transcripción ocurre a los 30 min y alcanza un máximo dentro de la primera hora¹⁰². Hay evidencias que señalan que la expresión cardiaca de los genes *c-fos* y *c-myc* se activa en ratas con constricción aórtica^{102,103} y que la expresión de *c-fos* es proporcional al estiramiento mecánico experimentado por la pared ventricular en corazones perfundidos en forma extracorpórea¹⁰⁴. La mayoría de estos genes se transcriben en exceso de manera transitoria, normalizándose la transcripción a las pocas horas a pesar de persistir el estímulo⁷. Al parecer, esta respuesta transitoria corresponde a un patrón general de inducción del crecimiento en

células que han perdido su capacidad de replicar su material genético³².

La HC está, además, asociada con la sobrerregulación del programa fetal, en el que destacan los genes *ANF*, *β -MHC* y *SKA*, entre otros¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Éstos se expresan con más lentitud, habitualmente en las 6-12 h posteriores a la producción del estímulo, requieren una activación de la síntesis proteínica¹⁰⁵ y codifican para proteínas contráctiles que normalmente están presentes en cardiomiocitos embrionarios y que se reexpresan durante la HC^{102,106,107}. Se han identificado varios elementos reguladores que pueden inducir la expresión de genes fetales tales en respuesta a agentes alfaadrenérgicos o endotelina-1. Sin embargo, estos elementos reguladores no han sido totalmente caracterizados en el caso del estrés mecánico¹⁰³. Numerosos experimentos con construcciones de genes reporteros controlados por promotores de alguno de los genes fetales han mostrado escasa o nula respuesta frente al estiramiento^{108,109}. Se ha argumentado que esto podría ser consecuencia de errores de tipo metodológico: en estos experimentos se habría utilizado promotores de escaso tamaño, lo que privaría a la construcción artificial del dominio capaz de responder al estrés mecánico⁸. Sin embargo, la mayoría de los investigadores coincide en que estos resultados son válidos y parecen indicar que la señalización inducida por el estiramiento celular puede utilizar un mecanismo distinto y particular⁸.

Los agentes causantes de los cambios en la expresión génica son proteínas con capacidad de unión a determinadas secuencias de ADN, denominadas factores de transcripción. En el caso del tejido cardiovascular, éstos actúan como reguladores de la expresión de genes cardiacos que codifican para proteínas estructurales o funcionales características de los cardiomiocitos. En los últimos años se ha descrito un número creciente de estos agentes, y la comprensión detallada de las regiones promotoras esenciales para la transcripción génica, así como la identidad de los diversos factores de transcripción implicados en la activación de dichas señales promotoras serán desafíos científicos para la investigación cardiovascular durante los próximos años y un requisito para el diseño de futuras terapias, tanto convencionales como génicas. Entre estos factores, cabe mencionar los factores GATA-4, GATA-5, GATA-6¹¹⁰, Nkx2,5¹¹¹, TEF-1¹¹², MEF-2, miocardi-na^{112,113}, SRF^{114,116}, HOP^{113,117}, Sp^{118,119}, HCB 1 y 2¹²⁰ y HAND¹²¹, entre otros. Es interesante que muchos de estos agentes presenten interacciones entre sí, tanto de tipo sinérgico como antagónico, lo que sin duda contribuye a hacer aún más complejo este intrincado proceso.

Durante la progresión de la HC patológica en modelos animales y en humanos, el corazón presenta un cambio en su metabolismo, de modo que la principal fuente para la generación de ATP, que en condiciones normales es la oxidación de ácidos grasos, pasa a ser

la utilización de glucosa^{122,123}. Los llamados PPAR (*peroxisome proliferator activated receptors*) corresponden a un grupo de factores de transcripción que ha cobrado gran interés en el último tiempo, dada su importancia clínica y el papel central que desempeñan en la regulación del metabolismo lipídico en diversas especies, incluida la humana^{124,125}. Las 3 isoformas conocidas (α , β , γ) se expresan en el corazón de mamíferos y se activan en respuesta a ácidos grasos, uniéndose como heterodímeros con el receptor de ácido retinoico (RXR) y a secuencias de consenso en las regiones reguladoras de diversos genes¹²⁶. Evidencias recientes han relacionado la desactivación de la vía de señalización de PPAR α con la menor expresión génica de las enzimas implicadas en la oxidación de ácidos grasos en el corazón hipertrófico^{127,128}. Un aspecto interesante es que en ratas tratadas con fenofibrato, un agonista PPAR α , se observó una inhibición de la HC secundaria a una sobrecarga de presión¹²⁹, resultados que han sido ampliados en estudios en pacientes hipertensos con HC¹³⁰. La isoforma γ de PPAR, por otra parte, no sólo parece llevar a cabo un papel protector en la HC, sino también en el remodelado vascular producto de HTA, que al menos en parte estaría mediado por una mayor liberación de sustancias vasodilatadoras, como óxido nítrico¹³¹⁻¹³³. El efecto antihipertrófico de los PPARs α y γ probablemente está relacionado con la regulación de la oferta de ácidos grasos al miocardio y con una aceleración de su oxidación, que resulta en un incremento en la síntesis de ATP^{134,135}. Este tema ha sido tratado con detalle en recientes publicaciones^{136,137}.

Otro fenómeno de particular importancia en la expresión génica es la acetilación de las histonas. Esta reacción, mediada por la histona acetil transferasa (HAT), modifica la estructura de la cromatina, lo que resulta en una descondensación de ésta y en la activación de la transcripción. La reacción inversa es catalizada por las histonas deacetilasas (HDAC), que a través de la deacetilación inducen una compactación de la cromatina y represión de la transcripción¹³⁸⁻¹⁴⁰. Por lo tanto, el balance entre HAT y HDAC parece desempeñar un papel especialmente importante en el control de la expresión génica, lo que según recientes evidencias también afectaría al proceso hipertrófico del cardiomiocito¹⁴¹⁻¹⁴³. Se han descrito al menos 9 genes de HDAC de mamíferos que se agrupan en dos categorías mayores: clase I y II. Según las evidencias disponibles, los papeles de estas enzimas en el proceso hipertrófico parecen ser opuestos. Así, mientras HDAC I tendría como papel inhibir genes antihipertróficos y, por tanto, favorecería el crecimiento miocitario, HDAC II actuaría «secuestrando» al factor de transcripción MEF-2 y, así, inhibiría el fenómeno hipertrófico¹⁴⁴ (fig. 4). Si bien esta línea de investigación está aún poco explorada en sus detalles, ha suscitado un gran interés por sus potenciales aplicaciones clínicas,

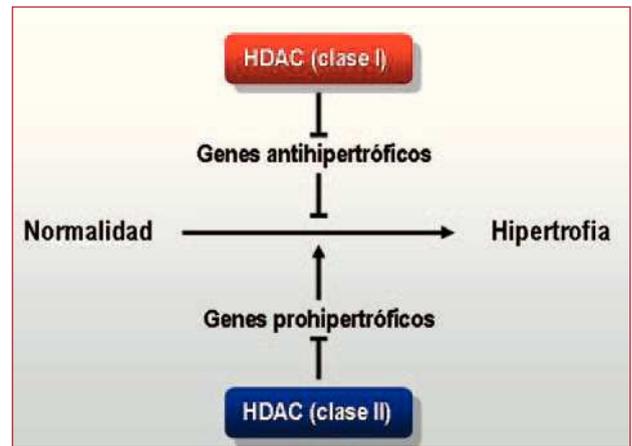


Fig. 4. Modelo del papel de las dos clases de histonas deacetilasas (HDAC) en la patología de la hipertrofia del cardiomiocito.

que no se limitan al área de las enfermedades cardiovasculares. En efecto, se han identificado y sintetizado inhibidores químicos de HDAC, y estudios recientes indican que estos compuestos tendrían un papel en promover la diferenciación de tumores mieloides, que han mostrado su potencial uso como fármacos antineoplásicos¹⁴⁵. Estos fármacos son sorprendentemente bien tolerados y en la actualidad hay varios ensayos en fase I y II en curso¹⁴⁶.

Recientemente se ha aplicado la tecnología del *microarray* para identificar genes alterados durante la HC. Para ello, se utilizó un modelo de hipertrofia farmacológica en ratón (isoproterenol o Ang II), y se analizó el perfil de expresión para más de 4.000 genes durante la inducción y regresión de la respuesta hipertrófica. Así, se confirmó la participación de 25 genes o vías previamente descritas como relevantes en el proceso hipertrófico, pero además se identificaron 30 genes que previamente no habían sido relacionados con la hipertrofia del cardiomiocito. De los 55 genes que globalmente muestran un cambio en su expresión, 32 se alteraron sólo durante la inducción y 8 durante la regresión, en tanto que los 15 restantes mostraron cambios en su expresión en ambas fases¹⁴⁷. Si tenemos en cuenta que este estudio sólo comprendió un 3% del genoma de ratón, cabe esperar que muchos otros genes relevantes en el proceso hipertrófico aún no estén identificados, lo que da una idea de lo complejo de los eventos que aquí tienen lugar y de lo parcial de nuestro conocimiento al respecto.

La regulación de la síntesis proteínica representa un punto crucial en todas las formas de HC. En este proceso pueden distinguirse dos componentes: el control global de la síntesis proteínica y la regulación de la síntesis de ARNm específicos. A su vez, el control global de la síntesis proteínica implica la biogénesis ribosomal y la activación de la maquinaria de traducción³⁴. Tanto la biogénesis ribosomal como la activa-

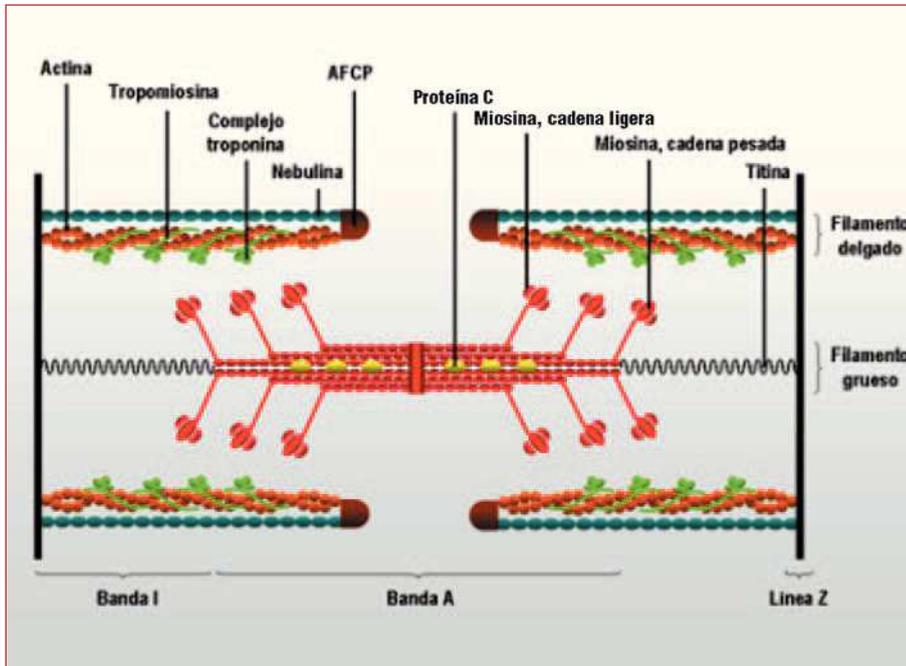


Fig. 5. Representación esquemática de la estructura sarcomérica con sus principales proteínas. AFCP: *actin filament capin protein*.

ción de la maquinaria de traducción dependen, al menos en parte, de la proteincinasa mTOR. Tanto los factores de crecimiento como los factores neurohormonales pueden conducir a una activación de mTOR en células de mamífero, pero mientras los primeros lo hacen a través de PI3K α , sustancias como angiotensina II, endotelina o norepinefrina conducen a una activación de esta proteína por medio de PI3K γ y la vía de las MAPK. Según este modelo, mTOR podría representar una vía final común para las diversas señales conducentes al crecimiento hipertrófico del cardiomiocito. En apoyo de esta hipótesis, se ha demostrado que rapamicina, un inhibidor de mTOR, bloquea e incluso revierte la HC secundaria a sobrecarga de presión⁶⁶. Entre los agentes efectores de la respuesta hipertrófica desencadenada por mTOR cabe señalar a las proteincinasas S61 y S62, reguladoras centrales de la biogénesis ribosomal, traducción, progresión del ciclo celular e hipertrofia^{148,149} y a factores reguladores de la maquinaria de traducción, tales como el factor de iniciación de la traducción eIF4E y el factor de elongación de la traducción eEF2, las cuales son desinhibidas en respuesta a la acción de mTOR y permiten la traducción³⁵ (fig. 2).

La disposición de las proteínas sintetizadas desempeña un importante papel en el crecimiento miocitario, especialmente en el llamado proceso de sarcomerogénesis, por el cual se da lugar a la formación de la compleja estructura proteínica propia del sarcómero (fig. 5). Mientras la adición lineal de sarcómeros conduce a un crecimiento longitudinal del cardiomiocito, el ensamblaje en paralelo aumenta su diámetro transversal, lo que puede tener importantes consecuencias para la

arquitectura y la función ventriculares. La dirección del crecimiento está controlada por mecanismos post-transcripcionales poco comprendidos en sus detalles¹⁵⁰. Al respecto, una de las hipótesis propuestas sostiene que el control de la adición de nuevos sarcómeros se basa en la capacidad de la célula para enviar ARNm a sitios específicos del aparato contráctil, que luego serían traducidos y ensamblados *in situ*. Esta hipótesis se encuentra avalada por estudios en miocitos esqueléticos y cardíacos, en los que se ha observado una localización diferencial de ARNm citoesqueléticos y sarcoméricos en períodos de rápido crecimiento celular y/o intensa actividad muscular^{151,152}. Parece ser, sin embargo, que la disposición y el ensamblaje de nuevos sarcómeros no depende exclusivamente de este mecanismo de traducción local, sino que responde a una serie coordinada y regulada de procesos, que involucra la interacción de múltiples proteínas y señalizaciones intracelulares¹⁵³⁻¹⁵⁷, muchos de los cuales se vinculan directa o indirectamente al crecimiento hipertrófico del cardiomiocito.

CONCLUSIÓN

De la lectura de estas páginas queda bastante claro que el proceso de hipertrofia patológica del miocardio, como la mayoría de los fenómenos biológicos, es un evento de elevada complejidad en el que intervienen distintos tipos celulares y en el que toda una gama de estímulos, receptores de membrana, cascadas de señalización intracelulares, factores de transcripción, genes y efectores, son los que en conjunto determinan el cambio en la arquitectura y funcionamiento del órga-

no. La aproximación científica a este problema no sólo es posible sino necesaria, y constituye una tarea del más alto interés, tanto por sus características biológicas peculiares como por la importancia que reviste para la salud pública de numerosos países.

Es indudable que las proyecciones prácticas del estudio de los mecanismos moleculares causantes en último término de la consecución del programa hipertrofico parecen aún lejanas. Sin embargo, creemos que el trabajo y la investigación sistemática y cooperativa en este campo puede resultar en consecuencias beneficiosas por ahora insospechadas. Así, la promesa de una futura terapia génica, que permita limitar el desarrollo de la HC y su evolución a insuficiencia cardiaca sigue siendo para muchos un norte eventualmente alcanzable. Pero los frentes de batalla no se reducen solamente a esta posibilidad. También se abren perspectivas interesantes en otros campos, tales como el estudio de polimorfismos y mutaciones en factores de transcripción que den cuenta de una mayor susceptibilidad frente a estímulos hipertroáficos cardiacos, lo que nos permitiría conocer factores de riesgo moleculares para esta enfermedad y separar a la población en distintos segmentos según su impronta genética y sus hábitos de vida, lo cual a su vez permitiría una evaluación y destinación de recursos más dirigida y eficiente.

BIBLIOGRAFÍA

- Liang F, Gardner DG. Mechanical strain activates BNG gene transcription through a p38/NF-kappaB-dependent mechanism. *J Clin Invest.* 1999;104:1603-12.
- Frey N, Katus HA, Olson EN, Hill JA. Hypertrophy of the heart: a new therapeutic target? *Circulation.* 2004;109:1580-9.
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD. Prognosis implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.* 1990;322:1561-6.
- Ho YL, Wu CC, Lin LC, Huang CH, Chen WJ. Assessment of the coronary artery disease and systolic dysfunction in hypertensive patients with the dobutamine-atropinestress echocardiography effect of the left ventricular hypertrophy. *Cardiology.* 1998;95:1592-600.
- Dorn GW 2nd, Robbins J, Sugden PH. Phenotyping hypertrophy: eschew obfuscation. *Circ Res.* 2003;92:1171-5.
- Komuro I. Molecular mechanism of cardiac hypertrophy and development. *Jpn Circ J.* 2001;65:353-8.
- Díez J, López B, González A, Ardanaz N, Fortuño MA. Genética y biología molecular en cardiología (IV). Respuestas del miocardio al estrés biomecánico. *Rev Esp Cardiol.* 2001;54:507-15.
- Sadoshima J, Izumo S. The cellular and molecular response of cardiac myocytes to mechanical stress. *Annu Rev Physiol.* 1997;59:551-71.
- Anversa P, Leri A, Kajstura J, Nadal-Ginard B. Myocyte growth and cardiac repair. *J Mol Cell Cardiol.* 2002;34:91-105.
- Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J, Yan SM, Finato N. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2001;344:1750-7.
- Nadal-Ginard B, Kajstura J, Leri A, Anversa P. Myocyte death, growth and regeneration in cardiac hypertrophy and failure. *Circ Res.* 2003;92:139-50.
- Molkentin JD, Dorn GW. Cytoplasmic signaling pathways that regulate cardiac hypertrophy. *Annu Rev Physiol.* 2001;63:391-426.
- Passier R, Zeng H, Frey N, Naya FJ, Nicol RL. CaM kinase signaling induces cardiac hypertrophy and activates the MEF-2 transcription factor in vivo. *J Clin Invest.* 2000;105:1395-406.
- Babu GJ, Lalli MJ, Sussman MA, Sadoshima J, Periasamy M. Phosphorylation of elk-1 by MEK/ERK pathway is necessary for c-fos gene activation during cardiac myocyte hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol.* 2000;32:1447-57.
- Liang F, Lu S, Gardner DG. Endothelin-dependent and - independent components of strain-activated brain natriuretic peptide gene transcription require extracellular signal regulated kinase and p38 mitogen-activated protein kinase. *Hypertension.* 2000;35:188-92.
- Morimoto T, Hasegawa K, Kaburagi S, Kakita T, Wada H. Phosphorylation of GATA-4 is involved in alpha 1-adrenergic agonist-responsive transcription of the endothelin-1 gene in cardiac myocytes. *J Biol Chem.* 2000;275:13721-6.
- Mo Y, Ho W, Johnston K, Marmorstein R. Crystal structure of a ternary SAP-1/SRF/c-fos SRE DNA complex. *J Mol Biol.* 2001;314:495-506.
- Sepúlveda JL, Vlahopoulos S, Iver D, Belaguli N, Schwartz RJ. Combinatorial expression of GATA4, Nkx2-5, and serum response factor directs early cardiac gene activity. *J Biol Chem.* 2002;277:25775-82.
- Huxley AF. Muscular contraction. *J Physiol.* 1974;243:1-43.
- Sheetz MJ. Cell contact by membrane-cytoskeleton adhesion. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2001;2:392-6.
- Matsuda N, Hagiwara N, Shoda M, Kasanuki H, Hosoda S. Enhancement of the L-type Ca²⁺ current by mechanical stimulation in single rabbit cardiac myocytes. *Circ Res.* 1996;78:650-9.
- Sasaki N, Mitsuiye T, Wang Z, Noma A. Increase of the delayed rectifier K⁺ and Na⁽⁺⁾-K⁺ pump currents by hypotonic solutions in guinea pig cardiac myocytes. *Circ Res.* 1994;75:887-95.
- Ross RS, Borg TK. Integrins and the myocardium. *Circ Res.* 2001;88:1112-9.
- Sadoshima J, Qiu Z, Morgan JP. Tyrosine kinase activation is an immediate and essential step in hypotonic cell swelling-induced ERK activation and c-fos gene expression in cardiac myocytes. *EMBO J.* 1996;15:5535-46.
- Epstein ND, Davis JS. Sensing stretch is fundamental. *Cell.* 2003;112:147-50.
- Knoll R, Hoshijima M, Hoffman HM, Person V, Lorenzen-Schmidt I. The cardiac mechanical stretch sensor machinery involves a Z disc complex that is defective in a subset of human dilated cardiomyopathy. *Cell.* 2002;111:943-55.
- Frey N, Richardson JA, Olson EN. Calcineurin, a novel family of sarcomeric calcineurin-binding proteins. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97:14632-7.
- Oudit GY, Sun H, Kerfant BG, Crackower MA, Penninger JM, Backx PH. The role of phosphoinositide-3 kinase and PTEN in cardiovascular physiology and disease. *J Mol Cell Cardiol.* 2004;37:449-71.
- Lupu F, Terwilliger JD, Lee K, Segre GV, Efstratiadis A. Roles of growth hormone and insulin-like growth factor I in mouse postnatal growth. *Dev Biol.* 2001;229:141-62.
- Hunter JJ, Chien KR. Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. *N Engl J Med.* 1999;341:1276-83.
- Mehra MR, Uber PA, Francis GS. Heart failure therapy at a crossroad: are there limits to the neurohormonal model. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1606-10.
- Lijnen P, Petrov V. Renin-angiotensin system, hypertrophy and gene expression in cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol.* 1999;31:949-70.
- Kajstura J, Zhang X, Liu Y, Szoke E, Cheng W. The cellular basis of pacing-induced dilated cardiomyopathy. Myocyte cell loss and myocyte cellular reactive hypertrophy. *Circulation.* 1995;92:2306-17.

34. Dorn GW 2nd, Force T. Protein kinase cascades in the regulation of cardiac hypertrophy. *J Clin Invest.* 2005;115:527-37.
35. Young M, Head G, Funder J. Determinants of cardiac fibrosis in experimental hypermineralocorticoid states. *Am J Physiol.* 1995; 269:E657-62.
36. Robert V, Heymes C, Silvestre JS, Sabri A, Swynghedauw B, Delcayre C. Angiotensin AT1 receptor subtype as a cardiac target of aldosterone: role in aldosterone-salt-induced fibrosis. *Hypertension.* 1999;33:981-6.
37. Takeda Y, Yoneda T, Demura M, Usukura M, Mabuchi H. Calcineurin inhibition attenuates mineralocorticoid-induced cardiac hypertrophy. *Circulation.* 2002;105:677-9.
38. Takeda Y. Pleiotropic actions of aldosterone and the effects of eplerenone, a selective mineralocorticoid receptor antagonist. *Hypertens Res.* 2004;27:781-9.
39. Rocha R, Funder JW. The pathophysiology of aldosterone in the cardiovascular system. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;970:89-100.
40. Brilla CG, Pick R, Tan LB, Janicki JS, Weber KT. Remodeling of the rat right and left ventricles in experimental hypertension. *Circ Res.* 1990;67:1355-64.
41. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, Zannad F, Phillips RA. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation.* 2003;108:1831-8.
42. Blum A, Miller H. Pathophysiological role of cytokines in congestive heart failure. *Annu Rev Med.* 2001;52:15-27.
43. Wollert KC, Drexler H. The role of interleukin-6 in the failing heart. *Heart Fail Rev.* 2001;6:95-103.
44. Kanda T, Takahashi T. Interleukin-6 and cardiovascular diseases. *Jpn Heart J.* 2004;45:183-93.
45. Hirota H, Yoshida K, Kishimoto T, Taga T. Continuous activation of gp130, a signal-transducing receptor component for interleukin 6-related cytokines, causes myocardial hypertrophy in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92:4862-6.
46. Kaneko K, Kanda T, Yokoyama T, Nakazato Y, Iwasaki T. Expression of interleukin-6 in the ventricles and coronary arteries of patients with myocardial infarction. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol.* 1997;97:3-12.
47. Maisch B. Extracellular matrix and cardiac interstitium: restriction is not a restricted phenomenon. *Herz.* 1995;20:75-80.
48. Weber KT. Fibrosis in hypertensive heart disease: focus on cardiac fibroblasts. *J Hypertens.* 2004;22:47-50.
49. Creemers EE, Cleutjens JP, Smits JF, Daemen MJ. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: a new approach to prevent heart failure? *Circ Res.* 2001;89:201-10.
50. Weber KT, Pick R, Jalil JE, Janicki JS, Carroll EP. Patterns of myocardial fibrosis. *J Mol Cell Cardiol.* 1989;21 Suppl 5:121-31.
51. Tomasek JJ, Gabbiani G, Hinz B, Chaponnier C, Brown RA. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2002;3:349-63.
52. Powell DW, Mifflin RC, Valentich JD, Crowe SE, Saada JJ. Myofibroblasts. I. Paracrine cells important in health and disease. *Am J Physiol.* 1999;277:C1-9.
53. Manabe I, Shindo T, Nagai R. Gene expression in fibroblasts and fibrosis: involvement in cardiac hypertrophy. *Circ Res.* 2002; 91:1103-13.
54. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev.* 1999;79:215-62.
55. Vatner DE, Yang GP, Geng YJ, Asai K, Yun JS. Determinants of the cardiomyopathic phenotype in chimeric mice overexpressing cardiac Gsalpha. *Circ Res.* 2000;86:802-6.
56. Matsusaka T, Katori H, Inagami T, Fogo A, Ichikawa I. Communication between myocytes and fibroblasts in cardiac remodeling in angiotensin chimeric mice. *J Clin Invest.* 1999;103: 1451-8.
57. Braunwald E, Bristow MR. Congestive heart failure: fifty years of progress. *Circulation.* 2000;102:IV14-23.
58. Vandenberg HH. Mechanical forces and their second messengers in stimulating cell growth in vitro. *Am J Physiol.* 1992;262: 350-5.
59. Sigurdson W, Ruknudin A, Sachs F. Calcium imaging of mechanically induced fluxes in tissue-cultured chick heart: role of stretch-activated ion channels. *Am J Physiol.* 1992;262:H1110-5.
60. Naruse K, King GL. Protein kinase C and myocardial biology and function. *Circ Res.* 2000;86:1104-6.
61. Hahn HS, Yussman MG, Toyokawa T, Marreez Y, Barrett TJ. Ischemic protection and myofibrillar cardiomyopathy: dose-dependent effects of in vivo deltaPKC inhibition. *Circ Res.* 2002; 91:741-8.
62. Inagaki K, Chen L, Ikeno F, Lee FH, Imahashi K. Inhibition of delta-protein kinase C protects against reperfusion injury of the ischemic heart in vivo. *Circulation* 2003;108:2304-7.
63. Mochly-Rosen D, Wu G, Hahn H, Osinska H, Liron T. Cardioprotective effects of protein kinase C epsilon: analysis by in vivo modulation of PKCepsilon translocation. *Circ Res.* 2000;86: 1173-9.
64. Bowman JC, Steinberg SF, Jiang T, Geenen DL, Fishman GI. Expression of protein kinase C beta in the heart causes hypertrophy in adult mice and sudden death in neonates. *J Clin Invest.* 1997;100:2189-95.
65. Karin M, Ben-Neriah Y. Phosphorylation meets ubiquitination: the contpapel of NF-[kappa]B activity. *Annu Rev Immunol.* 2000; 18:621-63.
66. McMullen JR, Shioi T, Zhang L, Tarnavski O, Sherwood MC. Phosphoinositide 3-kinase(p110alpha) plays a critical role for the induction of physiological, but not pathological, cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:12355-60.
67. Condorelli G, Drusco A, Stassi G, Bellacosa A, Roncarati R. Akt induces enhanced myocardial contractility and cell size in vivo in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99: 12333-8.
68. Matsui T, Li L, Wu JC, Cook SA, Nagoshi T. Phenotypic spectrum caused by transgenic overexpression of activated Akt in the heart. *J Biol Chem.* 2002;277:22896-901.
69. Shioi T, Kang PM, Douglas PS, Hampe J, Yballe CM. The conserved phosphoinositide 3-kinase pathway determines heart size in mice. *EMBO J.* 2000;19:2537-48.
70. Yussman MG, Toyokawa T, Odley A, Lynch RA, Wu G. Mitochondrial death protein Nix is induced in cardiac hypertrophy and triggers apoptotic cardiomyopathy. *Nat Med.* 2002;8:725-30.
71. Sakata Y, Hoit BD, Liggett SB, Walsh RA, Dorn GW. Decompen-sation of pressure-overload hypertrophy in G alpha q-over-expressing mice. *Circulation.* 1998;97:1488-95.
72. Adams JW, Sakata Y, Davis MG, Sah VP, Wang Y. Enhanced Galphaq signaling: a common pathway mediates cardiac hypertrophy and apoptotic heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998; 95:10140-5.
73. Amin JK, Xiao L, Pimentel DR, Pagano PJ, Singh K. Reactive oxygen species mediate alpha-adrenergic receptor-stimulated hypertrophy in adult rat ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol.* 2001;33:131-9.
74. Pimentel DR, Amin JK, Xiao L, Miller T, Viereck J. Reactive oxygen species mediate amplitude-dependent hypertrophic and apoptotic responses to mechanical stretch in cardiac myocytes. *Circ Res.* 2001;89:453-60.
75. Dhalla NS, Temsah RM, Netticadan T. Role of oxidative stress in cardiovascular diseases. *J Hypertens.* 2000;18:655-73.
76. Sawyer DB, Siwik DA, Xiao L, Pimentel DR, Singh K. Role of oxidative stress in myocardial hypertrophy and failure. *J Mol Cell Cardiol.* 2002;34:379-88.
77. Kinugawa S, Tsutsui H, Hayashidani S, Ide T, Suematsu N. Treatment with dimethylthiourea prevents left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction in mice: role of oxidative stress. *Circ Res.* 2000;87:392-8.
78. Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res.* 2000; 86:494-501.
79. Babior BM. Activation of the respiratory burst oxidase. *Environ Health Perspect.* 1994;102 Suppl 10:53-6.

80. Li JM, Gall NP, Grieve DJ, Chen M, Shah AM. Activation of NADPH oxidase during progression of cardiac hypertrophy to failure. *Hypertension*. 2002;40:477-84.
81. Tanaka K, Honda M, Takabatake T. Redox regulation of MAPK pathways and cardiac hypertrophy in adult rat cardiac myocyte. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:676-85.
82. Clerk A, Sugden PH. Small guanine nucleotide-binding proteins and myocardial hypertrophy. *Circ Res*. 2000;86:1019-23.
83. Luo JD, Zhang WW, Zhang GP, Guan JX, Chen X. Simvastatin inhibits cardiac hypertrophy and angiotensin-converting enzyme activity in rats with aortic stenosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1999;26:903-8.
84. Dechend R, Fiebeler A, Park JK, Muller DN, Theuer J. Amelioration of angiotensin II-induced cardiac injury by a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor. *Circulation*. 2001;104:576-81.
85. Hayashidani S, Tsutsui H, Shiomi T, Suematsu N, Kinugawa S. Fluvastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor, attenuates left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction. *Circulation*. 2002;105:868-73.
86. Hunter JJ, Tanaka N, Rockman HA, Ross J Jr, Chien KR. Ventricular expression of a MLC-2v-ras fusion gene induces cardiac hypertrophy and selective diastolic dysfunction in transgenic mice. *J Biol Chem*. 1995;270:23173-8.
87. Fuller SJ, Gillespie-Brown J, Sugden PH. Oncogenic src, raf, and ras stimulate a hypertrophic pattern of gene expression and increase cell size in neonatal rat ventricular myocytes. *J Biol Chem*. 1998;273:18146-52.
88. Abdellatif M, Packer SE, Michael LH, Zhang D, Chang MJ. A Ras-dependent pathway regulates RNA polymerase II phosphorylation in cardiac myocytes: implications for cardiac hypertrophy. *Mol Cell Biol*. 1998;18:6729-36.
89. Jalil JE, Lavandero S, Chiong M, Ocaranza MP. Rho/Rho kinase transductional pathway in cardiovascular disease and remodeling. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:951-61.
90. Charron F, Tsimiklis G, Arcand M, Robitaille L, Liang Q. Tissue-specific GATA factors are transcriptional effectors of the small GTPase RhoA. *Genes Dev*. 2001;15:2702-19.
91. Sah VP, Hoshijima 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.
92. Arai A, Spencer JA, Olson E. STARS, a striated muscle activator of Rho signaling and serum response factor-dependent transcription. *J Biol Chem*. 2002;27:24453-9.
93. Yoshida H, Karmazyn M. Na(+)/H(+) exchange inhibition attenuates hypertrophy and heart failure in 1-wk postinfarction rat myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;278:H300-4.
94. Frey N, Olson EN. Cardiac hypertrophy: the good, the bad, and the ugly. *Annu Rev Physiol*. 2003;65:45-79.
95. Cingolani HE, Camilion de Hurtado MC. Na(+)-H(+) exchanger inhibition: a new antihypertrophic tool. *Circ Res*. 2002;90:751-3.
96. Kusumoto K, Haist JV, Karmazyn M. Na(+)/H(+) exchange inhibition reduces hypertrophy and heart failure after myocardial infarction in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280:H738-45.
97. Del Monte F, Williams E, Lebeche D, Schmidt U, Rosenzweig A. Improvement in survival and cardiac metabolism after gene transfer of sarcoplasmic reticulum Ca(2+)-ATPase in a rat model of heart failure. *Circulation*. 2001;104:1424-9.
98. Del Monte F, Harding SE, Dec GW, Gwathmey JK, Hajjar RJ. Targeting phospholamban by gene transfer in human heart failure. *Circulation*. 2002;105:904-7.
99. Wilkins BJ, Molken JD. Calcineurin and cardiac hypertrophy: where have we been? Where are we going? *J Physiol*. 2002;541:1-8.
100. Sotiropoulos A, Gineitis D, Copeland J, Treisman R. Signal-regulated activation of serum response factor is mediated by changes in actin dynamics. *Cell*. 1999;98:159-69.
101. Wang D, Chang PS, Wang Z, Sutherland L, Richardson JA. Activation of cardiac gene expression by myocardin, a transcriptional cofactor for serum response factor. *Cell*. 2001;105:851-62.
102. Komuro I, Kaida T, Shibasaki Y. Stretching cardiac myocytes stimulates protooncogene expression. *J Biol Chem*. 1990;265:3595-8.
103. Izumo S, Nadal-Ginard B, Mahdavi V. Protooncogene induction and reprogramming of cardiac gene expression produced by pressure overload. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;85:339-43.
104. Schunkert H, Jahn L, Izumo S, Apstein CS, Lorell BH. Localization and regulation of c-fos and c-jun in protooncogene induction by systolic wall stress in normal and hypertrophied rats hearts. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;88:11480-4.
105. 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.
106. Komuro I, Kurabayashi M, Takaku F, Yasaki Y. Expression of cellular oncogene in the myocardium during the developmental stage and pressure overload hypertrophy of the rats. *Circ Res*. 1988;62:1075-9.
107. Chien KR, Zhu H, Knowlton KU. Transcriptional regulation during cardiac growth and development. *Annu Rev Physiol*. 1993;55:77-95.
108. Kariya K, Karns LR, Simpson PR. An enhancer core element mediates stimulation of the rat beta-myosin heavy chain promoter by an alpha 1-adrenergic agonist and activated beta-protein kinase C in hypertrophy of cardiac myocytes. *J Biol Chem*. 1994;269:3775-82.
109. Kernan M, Cowan D, Zuker C. Genetic dissection of mechanosensory transduction: mechanoreception-defective mutations of *Drosophila*. *Neuron*. 1994;12:1195-206.
110. Molken JD, Olson EN. GATA4: a novel transcriptional regulator of cardiac hypertrophy? *Circulation*. 1997;96:3833-5.
111. Evans SM, Yan W, Murillo MP, Ponce J, Papalopulu N. Tinman, a *Drosophila homeobox* gene required for heart and visceral mesoderm specification, may be represented by a family of genes in vertebrates: XNkx-2.3, a second vertebrate homologue of tinman. *Development*. 1995;121:3889-99.
112. Chen Z, Friedrich GA, Soriano P. Transcriptional enhancer factor 1 disruption by a retroviral gene trap leads to heart defects and embryonic lethality in mice. *Genes Dev*. 1994;8:2293-301.
113. Chen F, Kook H, Milewski R, Gitler A, Lu M, Li J et al. Hop is an unusual homeobox gene that modulates cardiac development. *Cell*. 2002;110:713-23.
114. Arsenian S, Wienhold B, Oelgeschlager M. Serum response factor is essential for mesoderm formation during mouse embryogenesis. *EMBO J*. 1998;17:6289-99.
115. Norman C, Runswick M, Pollock R, Treisman R. Isolation and properties of cDNA clones encoding SRF, a transcription factor that binds to the c-fos serum response element. *Cell*. 1988;55:989-1003.
116. Nurrish SJ, Treisman R. DNA binding specificity determinants in MADS-box transcription factors. *Mol Cell Biol*. 1995;15:4076-85.
117. Shin CH. Modulation of cardiac growth and development by Hop, an unusual homeodomain protein. *Cell*. 2002;110:725-35.
118. Flesch M. On the trail of cardiac specific transcription factors. *Cardiovasc Res*. 2001;50:3-6.
119. Sack MN, Disch DL, Rockman HA. A role for Sp and nuclear receptor transcription factors in a cardiac hypertrophic growth program. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94:6438-43.
120. Dellow KA, Bhavsar PK, Brand NJ, Barton P. Identification of novel, cardiac-restricted transcription factors binding to a CACC-box within the human cardiac troponin 1 promoter. *Cardiovasc Res*. 2001;50:24-33.
121. Akasawa H, Komuro I. Roles of cardiac transcription factors in cardiac hypertrophy. *Circ Res*. 2003;92:1079-88.
122. Depre C, Shipley GL, Chen W, Han Q, Doenst T. Unloaded heart in vivo replicates fetal gene expression of cardiac hypertrophy. *Nat Med*. 1998;4:1269-75.

123. Sack MN, Rader TA, Park S, Bastin J, McCune SA. Fatty acid oxidation enzyme gene expression is downregulated in the failing heart. *Circulation*. 1996;94:2837-42.
124. Kliewer SA, Xu HE, Lambert MH, Willson TM. Peroxisome proliferator-activated receptors: from genes to physiology. *Recent Prog Horm Res*. 2001;56:239-63.
125. Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev*. 1999;20: 649-88.
126. Escher P, Braissant O, Basu-Modak S, Michalik L, Wahli W. Rat PPARs: quantitative analysis in adult rat tissues and regulation in fasting and refeeding. *Endocrinology*. 2001;142:4195-202.
127. Barger PM, Brandt JM, Leone TC, Weinheimer CJ, Kelly DP. Deactivation of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha during cardiac hypertrophic growth. *J Clin Invest*. 2000;105: 1723-30.
128. Kanda H, Nohara R, Hasegawa K, Kishimoto C, Sasayama S. A nuclear complex containing PPARalpha/RXRalpha is markedly downregulated in the hypertrophied rat left ventricular myocardium with normal systolic function. *Heart Vessels*. 2000;15:191-6.
129. Ogata T, Miyauchi T, Sakai S, Irukayama-Tomobe Y, Goto K. Stimulation of peroxisome-proliferator-activated receptor alpha (PPAR alpha) attenuates cardiac fibrosis and endothelin-1 production in pressure-overloaded rat hearts. *Clin Sci (Lond)*. 2002; 103 Suppl 48: S284-8.
130. Jamshidi Y, Montgomery HE, Hense HW, Myerson SG, Torra IP. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene regulates left ventricular growth in response to exercise and hypertension. *Circulation*. 2002;105:950-5.
131. Calnek DS, Mazzella L, Roser S, Roman J, Hart CM. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands increase release of nitric oxide from endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:52-7.
132. Iglarz M, Touyz RM, Amiri F, Lavoie MF, Diep QN. Effect of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and -gamma activators on vascular remodeling in endothelin-dependent hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:45-51.
133. Asakawa M, Takano H, Nagai T, Uozumi H, Hasegawa H. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma plays a critical role in inhibition of cardiac hypertrophy in vitro and in vivo. *Circulation*. 2002;105:1240-6.
134. Takano H, Hasegawa H, Nagai T, Komuro I. The role of PPAR-gamma-dependent pathway in the development of cardiac hypertrophy. *Drugs Today*. 2003;39:347-57.
135. Barger PM, Kelly DP. PPAR signaling in the control of cardiac energy metabolism. *Trends Cardiovasc Med*. 2000;10:238-45.
136. Kiec-Wilk B, Dembinska-Kiec A, Olszanecka A, Bodzioch M, Kawecka-Jaszcz K. The selected pathophysiological aspects of PPARs activation. *J Physiol Pharmacol*. 2005;56:149-62.
137. Huss JM, Kelly DP. Nuclear receptor signaling and cardiac energetics. *Circ Res*. 2004;95:568-78.
138. Struhl K. Histone acetylation and transcriptional regulatory mechanisms. *Gene Dev*. 1998;12:599-606.
139. Jenuwein T, Allis C. Translating the histone code. *Science*. 2001;293:1074-80.
140. Fischle W, Wang Y, Allis C. Histone and chromatin cross-talk. *Curr Opin Cell Biol*. 2003;15:172-3.
141. Antos CL, McKinsey TA, Dreitz M, Hollingsworth LM, Zhang C. Dose-dependent blockade to cardiomyocyte hypertrophy by histone deacetylase inhibitors. *J Biol Chem*. 2003;278:28930-7.
142. Hamamori Y, Schneider MD. HAT off to Hop: recruitment of a class I histone deacetylase incriminates a novel transcriptional pathway that opposes cardiac hypertrophy. *J Clin Invest*. 2003; 112:824-6.
143. Kook H, Lepore J, Gitler AD, Lu M, Yung W. Cardiac hypertrophy and histone deacetylase-dependent transcriptional repression mediated by the atypical homeodomain protein Hop. *J Clin Invest*. 2003;112:863-71.
144. Zhang CI. Class II histone deacetylases act as signal-responsive repressors of cardiac hypertrophy. *Cell*. 2002;110:479-88.
145. Minucci S, Nervi C, Lo Coco F, Pelicci P. Histone deacetylases: a common molecular target for differentiation treatment of acute myeloid leucemias? *Oncogen*. 2001;20:3110-5.
146. Kwon HJ, Kim M, Kim DH. Histone deacetylase in carcinogenesis and its inhibitors as anti-cancer agents. *J Biochem Mol Biol*. 2003;36:110-9.
147. Friddle CJ, Kogan T, Rubin EM, Bristow J. Expression profiling reveals distinct sets of genes altered during induction and regression of cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000; 97:6745-50.
148. Fingar DC, Richardson CJ, Tee AR, Cheatham L, Tsou C. mTOR controls cell cycle progression through its cell growth effectors S6K1 and 4E-BP1/eukaryotic translation initiation factor 4E. *Mol Cell Biol*. 2004;24:200-16.
149. Fingar DC, Salama S, Tsou C, Harlow E, Blenis J. Mammalian cell size is controlled by mTOR and its downstream targets S6K1 and 4EBP1/eIF4E. *Genes Dev*. 2002;16:1472-87.
150. Russell B, Motlagh D, Ashley WW. Form follows function: how muscle shape is regulated by work. *J Appl Physiol*. 2000; 88:1127-32.
151. Perhonen M, Sharp WW, Russell B. Microtubules are needed for dispersal of alpha-myosin heavy chain mRNA in rat neonatal cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol*. 1998;30:1713-22.
152. Russell B, Wenderoth MP, Goldspink PH. Remodeling of myofibrils: subcellular distribution of myosin heavy chain mRNA and protein. *Am J Physiol*. 1992;262:R339-45.
153. Harris BN, Li H, Terry M, Ferrari MB. Calcium transients regulate titin organization during myofibrillogenesis. *Cell Motil Cytoskeleton*. 2005;60:129-39.
154. Klauke N, Smith GL, Cooper JM. Stimulation of isolated ventricular myocytes within an open architecture microarray. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2005;52:531-8.
155. Borisov AB, Kontogianni-Konstantopoulos A, Bloch RJ, Westfall MV, Russell MW. Dynamics of obscurin localization during differentiation and remodeling of cardiac myocytes: obscurin as an integrator of myofibrillar structure. *J Histochem Cytochem*. 2004;52:1117-27.
156. Moncman CL, Wang K. Targeted disruption of nebulin protein expression alters cardiac myofibril assembly and function. *Exp Cell Res*. 2002;273:204-18.
157. Young P, Ehler E, Gautel M. Obscurin, a giant sarcomeric Rho guanine nucleotide exchange factor protein involved in sarcomere assembly. *J Cell Biol*. 2001;154:123-36.