

Fisiología integrada de la hipertrofia cardíaca

CELINA MORALES*, ALEJANDRO HITAT, RICARDO J. GELPI**

RESUMEN

En la presente revisión se han analizado distintos aspectos de la patogenia de la hipertrofia miocárdica que van desde la definición hasta la distinta expresión genética. Definimos a la hipertrofia como el aumento en el tamaño del miocito que trae como consecuencia un aumento del tamaño y peso del órgano. En general podemos decir que el principal estímulo para que esto ocurra es el cambio en las condiciones de carga del corazón, lo que a su vez determinará diferentes tipos de hipertrofia. De esta manera vemos que un aumento de la sobrecarga de presión, como ocurre en la estenosis aórtica, llevará a una hipertrofia concéntrica; mientras que una sobrecarga de volumen, como ocurre en la insuficiencia mitral aórtica o en las miocardiopatías dilatadas, da lugar a una hipertrofia excéntrica. Existen situaciones en las cuales hay una sobrecarga de presión y de volumen combinadas, como en la hipertensión arterial, en donde la hipertrofia resultante es una combinación de concéntrica y excéntrica. Otra clasificación posible de las hipertrofias es su división en fisiológica y patológica, en donde la diferencia principal reside en la indemnidad de la circulación coronaria que presenta la fisiológica. Las diferentes condiciones de carga reflejadas en el aumento del estrés parietal dan lugar a una serie de señales intracelulares que comienzan con el estiramiento del miocito. Este estiramiento provoca la estimulación de los mecanismos autocrinos (autorregulación celular) y paracrinos (regulación entre células, especialmente entre miocitos y fibroblastos), que da lugar a la síntesis y liberación de diferentes sustancias, como factores de crecimiento, colágenos de tipos I y III, y angiotensina II, que en definitiva van a estimular la síntesis proteica a nivel celular, por un lado, y a provocar el remodelamiento de la matriz extracelular, por el otro. El estímulo del núcleo del miocito, ya sea directamente por el estiramiento como consecuencia del cambio de carga, o por factores neurohumorales, lleva a cambios cuantitativos y cualitativos en la expresión de genes. Algunos de estos cambios se ven reflejados no solamente en la modificación de la síntesis proteica que cambia el tamaño y la forma del miocito sino también en el corrimiento de isoformas de la miosina (por ejemplo, de V_1 a V_3), que lleva a trastornos en el estado contráctil del miocardio o a la expresión de un fenotipo fetal tal como la síntesis aumentada de factor natriurético auricular que contribuye al desequilibrio hemodinámico. REV ARGENT CARDIOL 1999; 67: 377-388.

Palabras clave Hipertrofia miocárdica - Sobrecarga de presión - Colágeno - Matriz extracelular

INTRODUCCION

El corazón como órgano responsable directo de la perfusión adecuada de los tejidos mediante su función de "bomba" requiere un acortamiento apropiado de la fibra miocárdica y su rendimiento depende

de tres factores: la precarga, la poscarga y la contractilidad. (1) Por lo tanto, en un corazón sano sin alteraciones del inotropismo los dos grandes determinantes del incremento del trabajo cardíaco son las modificaciones de la precarga y la poscarga. (1) Clá-

Laboratorio de Fisiopatología Cardiovascular, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

* Miembro Titular SAC

† Para optar a Miembro Titular SAC

‡ Miembro de la Carrera de Investigador Científico del CONICET

Trabajo recibido para su publicación: 4/99 Aceptado: 6/99

Dirección para separatas: Celina Morales - Laboratorio de Fisiopatología Cardiovascular - Departamento de Patología - Facultad de Medicina, UBA. Uruburu 950, Piso 2 - (1114) Buenos Aires - Tel./Fax: 4962-4945 - E-mail: mmorales@fmed.uba.ar

sicamente la hipertrofia se define como una respuesta adaptativa que desarrolla el miocito, caracterizada por el incremento de su tamaño ante un aumento de trabajo al que es expuesto, modulada y/o modificada por la presencia de estímulos neuroendocrinos y neurohumorales. Este mecanismo adaptativo permite compensar el estrés parietal cardíaco, lo cual disminuye el consumo de oxígeno miocárdico y por ende normaliza la función ventricular. (2)

El miocardio junto con el sistema nervioso central son dos tejidos de la economía que comparten el hecho de ser altamente diferenciados y el de tener los más altos requerimientos energéticos. Estos aspectos determinan que el mecanismo adaptativo del que disponen sea la hipertrofia y no la hiperplasia; esta última participa en el desarrollo miocárdico solamente hasta el tercer mes posterior al nacimiento. (3) Aunque esta respuesta adaptativa fue catalogada como fisiológica, ya desde los siglos XVIII y XIX, importantes clínicos y patólogos reconocían la asociación entre agrandamiento cardíaco y reducción de la expectativa de vida así como la existencia de diferentes patrones de hipertrofia en lo que podría considerarse un proceso maladaptativo. (4-6)

Este proceso de adaptación genera modificaciones estructurales en un órgano en el que su "arquitectura es un determinante directo de su función". (7) Para comprender el desarrollo de este remodelamiento es imprescindible comprender cómo los elementos celulares (el miocito y las células de la matriz extracelular y del sistema vascular) reciben las señales de carga hemodinámica y las traducen en señales bioquímicas y finalmente en cambios estructurales. Si esta sobrecarga de trabajo es sostenida en el tiempo se llega indefectiblemente a la insuficiencia cardíaca; los mecanismos que llevan a esta insuficiencia todavía son controvertidos.

DEFINICION

Biológicamente, la hipertrofia se define como el "aumento individual de tamaño de la célula que trae como consecuencia un incremento en el tamaño y el peso del órgano". (8, 9) Este es un mecanismo adaptativo que utiliza el corazón para ajustar la masa cardíaca a la carga hemodinámica. El miocito modifica su tamaño y su forma de acuerdo con el estímulo que recibe. Así, la sobrecarga de volumen determina un crecimiento mayor en longitud del miocito mientras que la sobrecarga de presión genera una modificación en su ancho.

En el concepto de hipertrofia ventricular (10, 11) queda involucrado el aumento de la masa cardíaca en relación con la superficie corporal en lo que se denomina índice de masa con un límite establecido de 125 g/m². El engrosamiento de la pared sin incremento real de la masa fue denominado por De-

vereaux y colaboradores como remodelamiento concéntrico. (12, 13) Sin embargo, esta definición biológica solamente desde el miocito es insuficiente para comprender el complejo proceso adaptativo de todo el corazón como órgano y el papel, por ejemplo, del intersticio y en particular del colágeno en la etapa de irreversibilidad.

TIPOS DE HIPERTROFIA

La hipertrofia miocárdica puede y debe ser analizada desde distintos puntos de vista: fisiopatológico, morfológico y molecular. En el proceso de hipertrofia, las distintas formas de adaptación al estrés parietal son un factor determinante del tipo de respuesta. (14)

En primer lugar se deben diferenciar dos grandes tipos de hipertrofia: la fisiológica y la patológica. La hipertrofia fisiológica respeta por un lado la definición de proceso adaptativo caracterizado por el aumento de la masa miocárdica a expensas del aumento del tamaño miocitario y, por otra parte, cumple con los requisitos de un mecanismo fisiológico de adaptación caracterizado por la posibilidad de *restitutio ad integrum* una vez que cesó el estímulo que le dio origen. Para mantener esta posibilidad, el miocardio desarrolla un proceso de adaptación que involucra en forma proporcional a todos sus constituyentes, es decir, no sólo al miocito sino también a la matriz extracelular y al compartimiento vascular; y los estímulos que la originan también suelen ser de tipo fisiológico, como el ejercicio. La respuesta fisiológica del corazón al ejercicio varía con la intensidad y el tipo de éste. Lo mismo ocurre con los cambios en el tamaño y en la geometría ventricular, cuya resultante final es el incremento de la masa. Sin embargo los diferentes tipos de ejercicio establecen patrones distintos de hipertrofia fisiológica. Así se puede observar que un deportista que practica ejercicio aeróbico de tipo isotónico presenta un patrón caracterizado por incremento del espesor de las paredes miocárdicas acompañado de un aumento de los volúmenes ventriculares y por ende de los diámetros, producto del incremento de la precarga. Esta sobrecarga de volumen secundaria al aumento del retorno venoso que genera este tipo de actividad, lleva a un aumento del tamaño de los miocitos que se hipertrofian en "sentido longitudinal", (15) lo cual, en combinación con cierto grado de deslizamiento, determina un aumento de la cavidad. El aumento del radio lleva a un incremento de la distensibilidad (o disminución de la rigidez), que condiciona un descenso de la presión y por ende del estrés parietal, que es uno de los objetivos finales de este tipo de mecanismo compensatorio. (16) El ejercicio anaeróbico o de tipo isométrico (por ejemplo, el levantamiento de pesas) por el contrario se acom-

paña de un incremento significativo del trabajo cardíaco por sobrecarga de presión pero no del gasto cardíaco. Esto determina un gran aumento del espesor parietal con la modificación consiguiente de la relación espesor parietal/diámetros y caracterizada por un aumento significativo del volumen miocitario a expensas de un "crecimiento transversal" o en paralelo. (17) Algunos deportes como la natación comparten aspectos de los dos procesos adaptativos descritos, producto de cierto aumento en el gasto cardíaco y en la presión arterial respectivamente. Para desarrollar todo este proceso adaptativo se requiere un soporte vascular correcto. La hipertrofia fisiológica como tal conserva un flujo coronario normal y una capacidad de reserva vasodilatadora preservada con distribución homogénea del flujo entre endocardio y epicardio tanto en la condición de reposo como en la de ejercicio. El intersticio no sufre alteraciones irreversibles, consolidando el patrón de reversibilidad de este proceso en lo que sería un mecanismo fisiológico puro de adaptación.

Cuando un estímulo sostenido en el tiempo determina por parte del miocardio una respuesta hipertrofica en la que no se produce la adaptación proporcional de todos los constituyentes celulares y se modifican en forma heterogénea, podríamos hablar de hipertrofia patológica. A diferencia de la fisiológica, en la hipertrofia patológica existen marcadas alteraciones tanto en los miocitos como en los diferentes componentes de la matriz extracelular e intracelular, alterándose principalmente la relación autocrina y paracrina del miocardio entre miocitos y fibroblastos. Otra diferencia importante es que el desarrollo de la circulación coronaria no acompaña proporcionalmente el crecimiento de los miocitos (como ocurre en la hipertrofia fisiológica) lo cual lleva, en situaciones de aumento de la demanda metabólica, a una isquemia endocárdica relativa. (18)

Otra forma que tenemos de clasificar a las hipertrofias es por los cambios geométricos que ocurren en el corazón de acuerdo con el tipo de estímulo que recibe. De esta manera, podemos dividir a las hipertrofias en concéntricas, excéntricas y mixtas. Las concéntricas son aquellas en las cuales ocurre un aumento del espesor de la pared sin cambios en los diámetros (o incluso disminución), secundario a una sobrecarga de presión, cuyo ejemplo más típico es la estenosis aórtica. Por el contrario, la hipertrofia excéntrica es aquella que presenta aumento de las cavidades sin cambios en el espesor parietal (o incluso adelgazamiento) secundario a una sobrecarga de volumen, como ocurre en las insuficiencias mitrales o aórticas o en las miocardiopatías dilatadas. Existen patologías como la hipertensión arterial o la insuficiencia cardíaca secundaria a estenosis aórtica, en las cuales existe una combinación de

los tipos de hipertrofia descriptos, por superposición de sobrecargas de presión y de volumen. (19)

FISIOPATOLOGIA

Como se expresó previamente, el estrés parietal es el gran factor determinante no sólo del tipo de respuesta adaptativa que realizará el corazón sino también de la evolución de la hipertrofia compensada a la descompensada. Dicho de otra manera, hablamos de que una hipertrofia está "descompensada" básicamente cuando el estrés es elevado y no cuando sólo hay gran incremento de la masa. Esto último es debido a que quizás el gran aumento del espesor de la pared está normalizando el estrés que a su vez es uno de los determinantes mayores del consumo de oxígeno miocárdico.

Las características del estímulo en su papel de modulador del tipo de hipertrofia es un hecho que se observa en la hipertrofia fisiológica y es aun de mayor importancia en la patológica. Dos tipos de estímulos modifican la carga de trabajo del ventrículo izquierdo: la poscarga o sobrecarga de presión, representada por el estrés parietal predominantemente sistólico y la precarga o sobrecarga de volumen, por el estrés parietal predominantemente diastólico.

Ante el aumento de la poscarga el ventrículo responde incrementando el desarrollo de fuerza y presión para vencer la resistencia. Es probable que el estiramiento inducido por la carga determine un aumento del estado inotrópico mediante la señal tomada por los mecanorreceptores auriculares y ventriculares, los que a su vez modulan diferentes canales "activados por estiramiento" (20, 21) que podrían llevar a una estimulación simpática. (22) Otra forma de que el corazón aumente en forma aguda su estado contráctil secundariamente al aumento de la carga ventricular es a través de mecanismos homeométricos ("efecto Anrep"). (23) Este proceso de adaptación aguda permite mantener estable el gasto cardíaco, aunque sin embargo presenta como desventaja un franco incremento del estrés parietal. Por la ley de Laplace, el incremento del estrés en forma aguda por el aumento de la presión intraventricular y en forma crónica por la tendencia a la modificación del radio, condiciona un aumento significativo del consumo de oxígeno y una pérdida de la eficiencia miocárdica, lo cual determina la limitación de este mecanismo adaptativo en el tiempo. (24) La descripción realizada corresponde a lo que Meerson clasificó en 1983 (25) como estadio I o de hiperfunción en el proceso de adaptación miocárdica al incremento del estrés. El período II representa un estado de hipertrofia compensatoria, en donde el incremento del trabajo induce un crecimiento cardíaco que compensa la sobrecarga de trabajo y el estrés

parietal. El período III es el de insuficiencia cardíaca en el que la eficiencia cardíaca por unidad de masa se ve comprometida, disminuyendo la capacidad del corazón para llenarse y producir fuerza.

La importancia de las bases celulares en el proceso de hipertrofia se ponen de manifiesto al haberse observado un incremento de la síntesis de ARN a las 24 horas de someter al corazón a un incremento o sobrecarga de trabajo. (26)

ASPECTOS CELULARES Y MOLECULARES

Estructura celular normal

Antes de referirnos a algunas de las alteraciones celulares y moleculares que ocurren en la hipertrofia, haremos una breve descripción de algunos hallazgos recientes en la estructura normal del corazón a nivel celular que nos servirán posteriormente para entender a su vez los cambios que ocurren en la hipertrofia.

La Figura 1 esquematiza al miocardio formado por un compartimiento ocupado por miocitos cardíacos (parénquima) y el espacio intersticial. Este último a su vez está constituido por: 1) elementos fibrilares como el colágeno y por células de origen mesenquimático, fundamentalmente los fibroblastos, 2) vasos sanguíneos y linfáticos y 3) terminaciones nerviosas adrenérgicas. Por otra parte los miocitos incluyen un citoesqueleto miofibrilar y otro extramiofibrilar. El primero está formado por filamentos gruesos de miosina, filamentos finos de actina y titina y el segundo está constituido por: 1) el sistema de microtúbulos, 2) los filamentos intermedios (p. ej., la desmina), 3) la vinculina, 4) las integrinas y 5) la α -actinina, entre otros. (27)

El paso inicial será la descripción de la estructura no contráctil del sarcómero y extramiofibrilar de los miocitos cardíacos, haciendo hincapié en aquellas estructuras que contribuyen al anclaje y función de los filamentos finos de actina y los filamentos gruesos de miosina. Así, los filamentos de actina están unidos entre sí por medio de la α -actinina, que también los fija a la membrana basal a nivel de la línea Z. (28) Por otro lado, las hemipartes de la miosina se unen por un extremo hacia la zona central del sarcómero mediante las proteínas M (zona "descubierta" de la miosina) a nivel de la banda M, y por el otro extremo a la línea Z a través de la titina. (29) Esta última es una importante y larga (1.000 nm) molécula de proteína que tiene como función principal mantener el alineamiento de la miosina así como la de regular la relajación y la elasticidad del sarcómero (30, 31) (Figura 2). Por otra parte el citoesqueleto extramiofibrilar está compuesto principalmente por el sistema microtubular y los miofilamentos intermedios. (32) Los microtúbulos citoplas-

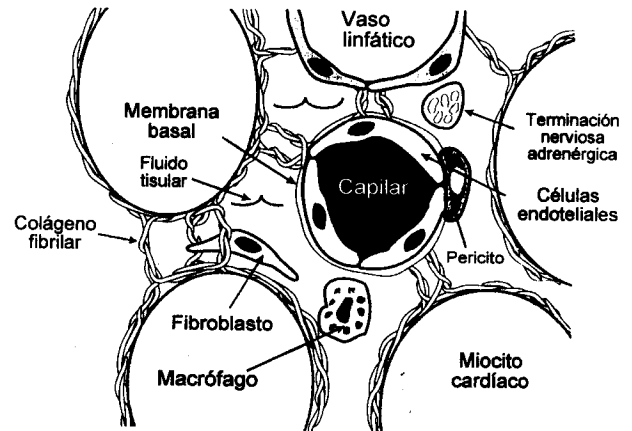


Fig. 1. Esquema detallado de la estructura celular del miocardio. De especial importancia es la relación que existe entre las diferentes estructuras y las fibras de colágeno. (27)

máticos son los que brindan soporte interno a las organelas celulares y representan el principal elemento estructural, formándose básicamente por la polimerización de una proteína llamada tubulina.

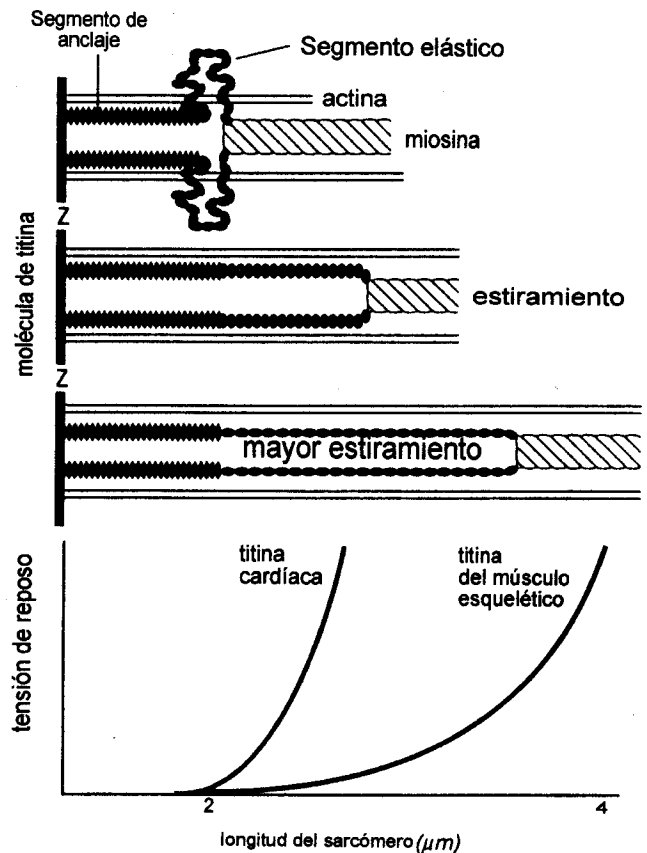


Fig. 2. En la parte superior se observa el esquema de la relación de la titina con la miosina dentro de la estructura del sarcómero. En la parte inferior se observan las diferentes relaciones entre tensión y longitud que presenta el sarcómero de músculo cardíaco y esquelético con diferentes tipos de titina. (2)

(33) La desmina es el filamento intermedio que predomina en el músculo cardíaco. Esta proteína, organizada en una malla tridimensional, interconecta longitudinal y transversalmente las fibras musculares. (34, 35) Se cree que los filamentos de desmina tendrían un papel en la transducción de las señales mecánicas al núcleo. (36)

Otra red proteica importante está constituida por las moléculas de vinculina que interconectan la matriz extracelular (MEC) con los miocitos y también a estas células entre sí, a nivel de los discos intercalares. La vinculina presenta sitios de unión no sólo para otras moléculas de vinculina sino también para la α -actinina. (37, 38) Por lo tanto es a través de la α -actinina y la vinculina que los filamentos de actina tienen conexión con el sarcolema a partir de la línea Z (Figura 3).

En el miocardio adulto normal la MEC está organizada como una red compleja tridimensional que envuelve las células individuales del corazón. Algunos componentes selectos de esta red se relacionan con la superficie de los miocitos estableciendo una relación específica entre la MEC y la célula miocárdica. La MEC es sintetizada básicamente a partir

de los fibroblastos durante la etapa del desarrollo y es mantenida en la edad adulta por el mismo mecanismo. La relación entre la MEC y el miocito se altera en ciertos estados patológicos como lo es la hipertrofia, en donde la relación entre el colágeno de tipo I y de tipo III es alterada, modificando la distensibilidad del ventrículo y la función sistólica. De esta manera una serie de señales entre la MEC y la superficie del miocito se vinculan con la regulación del crecimiento del corazón y la mantención del fenotipo normal. Esta interacción específica es llevada a cabo por la familia de las integrinas localizadas en diferentes tipos de receptores de la MEC. Las integrinas son moléculas de transmembrana que están compuestas por subunidades α y β . Varias de estas subunidades se combinan para formar receptores en diferentes constituyentes de la MEC, que interactúan con elementos del citoesqueleto (39-44) (Figura 3). De esta manera, las señales externas pueden ser comunicadas físicamente o químicamente al espacio intracelular por el complejo de las integrinas. El colágeno sintetizado por los fibroblastos constituye una red de fibras que rodean: a) el miocardio, desde el endocardio hasta el epicardio (epimisio), b) las fibras musculares, contribuyendo a que la fuerza generada por estas fibras sea homogénea (perimisio) y c) miocitos individuales y capilares, que tienen comunicaciones con el citoesqueleto y contri-

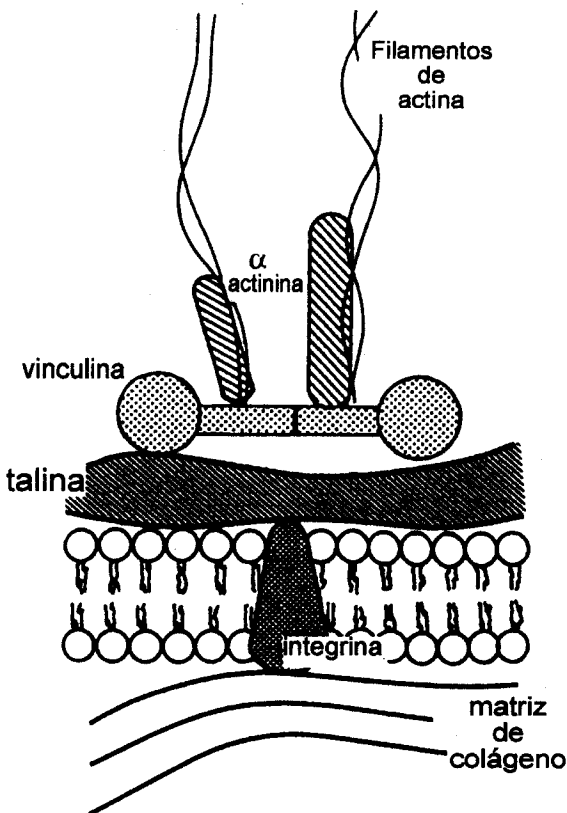


Fig. 3. Esquema de la relación existente entre los filamentos de actina y la matriz extracelular, mediada por la presencia de proteínas no contráctiles, como vinculina, talina, α -actinina y la familia de las integrinas. (2)

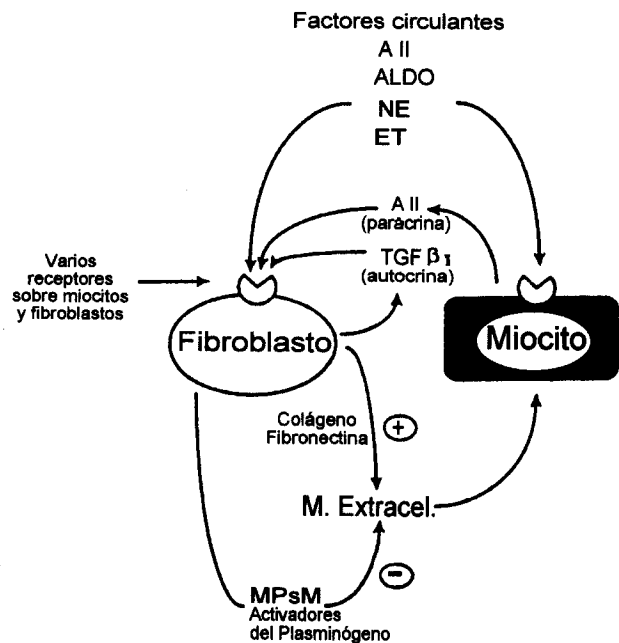


Fig. 4. Esquema que muestra la relación autocrina y paracrina entre el miocito y el fibroblasto, y la endocrina a partir de la inclusión de factores circulantes. AII: Angiotensina II. ALDO: Aldosterona. NE: Noradrenalina. ET: Endotelina. TGF β_1 : Factor de crecimiento transformador. MP β M: Metaloproteasas de la matriz extracelular.

buyen por lo tanto al soporte mecánico sistólico y diastólico del miocito (endomiso). (45, 46) El fibroblasto, además de sintetizar colágeno de tipo I y III, tiene como función la síntesis y liberación de metaloproteasas de la matriz y sus inhibidores que son enzimas responsables de la degradación del colágeno y que a su vez regulan el interjuego entre síntesis y degradación de la MEC. (47-51) Existen fuertes evidencias experimentales acerca del papel del fibroblasto en el remodelamiento cardíaco a través de los receptores que se encuentran en su superficie actuando como reguladores autocrinos, es decir, un mecanismo de autorregulación de la misma célula (TGF β_1 , endotelinas), paracrinos, es decir en relación con el miocito (Ang II), y endocrinos (aldosterona, Ang II) (52, 53) (Figura 4).

Bases celulares y moleculares de la hipertrofia

Durante el ciclo cardíaco, el miocardio está expuesto a estiramientos cíclicos, manteniendo su estructura y su función normal. Sin embargo el aumento de demandas funcionales, como puede ocurrir durante el desarrollo de la hipertrofia, puede proveer diversas clases de señales regulatorias y de crecimiento que condicionen el tamaño del corazón a través de la síntesis de proteínas en diferentes niveles. De esta manera, los estímulos mecánicos (estrés parietal o estiramiento) debidos a sobrecargas de presión o de volumen pueden causar hipertrofia del miocardio (54) (Figura 5). Varios trabajos experimentales indican que estos estímulos se originan en la MEC y, a través de mecanorreceptores de membrana e integrinas, se dirigen hacia el interior de las células. (55, 56) Si bien aún permanece sin dilucidar la relación exacta entre la sobrecarga hemodinámica y el crecimiento cardíaco, al menos tres tipos de siste-

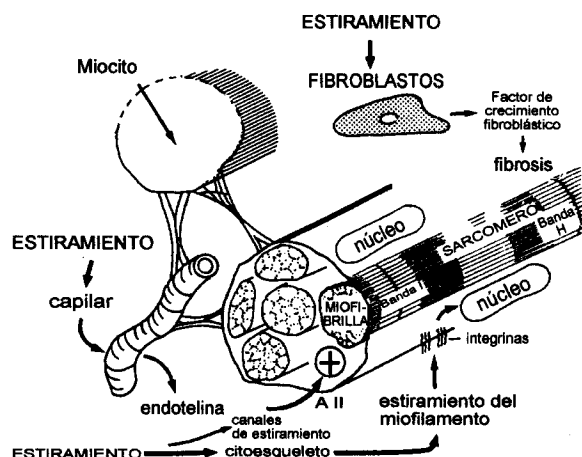


Fig. 5. Efecto del estiramiento sobre los fibroblastos, los capilares y los miocitos. Como se observa, el efecto del estiramiento no es sólo sobre el aparato contráctil sino también sobre las estructuras vasculares y de soporte. (2)

mas de señales parecen estar involucrados. El primero y de mayor relevancia se refiere a las distintas señales activadas por el estiramiento; el segundo, a la estimulación de receptores de endotelina, AT₁ (angiotensina II), y α_1 -adrenérgicos (noradrenalina), y el tercero, vinculado a los factores de crecimiento, como el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) y el factor transformador de crecimiento (TGF).

El estiramiento que ocurre en el miocardio como consecuencia del aumento de la precarga y la poscarga llevaría a la estimulación de mecanorreceptores ligados a canales activados por estiramiento. Estos canales están relacionados con la proteína quinasa C vía fosfolipasa C que eventualmente estimularía la producción de protooncogenes. (57-59) Por otro lado, el estiramiento *per se* promovería la apertura de los canales L de calcio aumentando el calcio intracelular, el cual es una señal importante para la hipertrofia. (60) También el estiramiento produce liberación de angiotensina II en miocitos aislados, probablemente a partir de sistemas locales cardíacos de renina-angiotensina, como una forma de regulación autocrina durante la hipertrofia. (61) A su vez la angiotensina II liberada por el estiramiento de los miocitos actúa sobre las células endoteliales liberando endotelinas y promoviendo la activación del sistema PKC en las células del músculo liso

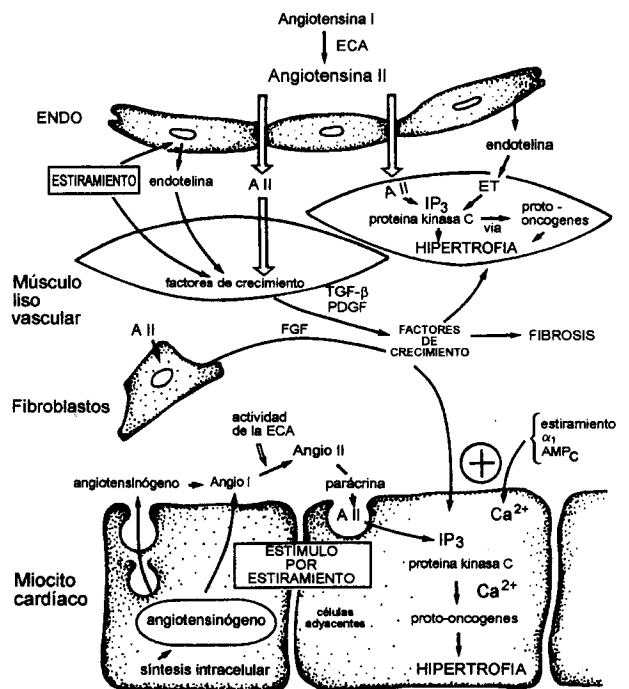


Fig. 6. Esquema que muestra las distintas relaciones existentes entre el endotelio, los miocitos y los fibroblastos, como consecuencia de la activación del sistema de renina-angiotensina local y sistémico. ENDO: Endotelio. IP₃: Inositol trifosfato. AII: Angiotensina II. TGF- β , PDGF y FGF: Factores de crecimiento transformador, plaquetario y fibroblástico, respectivamente. (2)

vascular. Al mismo tiempo tanto la angiotensina II como la endotelina inducen la liberación de TGF- β desde las células del músculo liso vascular y factores de crecimiento fibroblásticos (FGF) desde los fibroblastos (62) (Figura 6).

Los factores de crecimiento como TGF- β , FGF, factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) e IGF, interactúan con los receptores de factores de crecimiento asociados con la membrana, similar al de la insulina, relacionados con tirosinquinasa. A su vez, esta interacción activa señales intracelulares que llevan a la fosforilación de diferentes proteínas intracelulares activando finalmente la producción de protooncogenes y varios factores de crecimiento nucleares, que conducen al objetivo final: un aumento coordinado en la síntesis de proteínas. (63, 64)

Algunos estudios analizaron los cambios que se producen a nivel del citoesqueleto del miocito, tanto en corazones hipertróficos como en insuficientes. Schaper y colaboradores (65) demostraron en corazones humanos con insuficiencia cardíaca crónica una distribución y/o expresión alterada en la titina, la proteína elástica más importante en el sarcómero. Por otro lado, Wang y colaboradores (36) no encontraron cambios significativos en la titina durante la etapa de la hipertrofia compensada en cobayos sometidos a estenosis aórtica, pero pudieron observar en corazones insuficientes una reducción del 18% en la cantidad de esta proteína, sin alteración en su organización. Por lo tanto, esta disminución en la cantidad de titina fue coincidente con el aumento en la longitud de los miocitos y la consiguiente disfunción diastólica. (36)

El remodelamiento del citoesqueleto extramiofibrilar también desempeña un papel fundamental en los desórdenes por sobrecarga de presión. En modelos de hipertrofia por sobrecarga de presión en felino, se demostró un incremento en la densidad de los microtúbulos en los miocitos, que vinculan esta alteración a una disfunción contráctil celular. (66, 67) Sin embargo, aún es motivo de controversia si estos cambios son similares a los observados en otras especies. (68) En trabajos recientes, Wang y colaboradores, en los que utilizaron cobayos sometidos a estenosis aórtica, mostraron un aumento del 21% en la densidad de los microtúbulos en los estadios de hipertrofia compensada del ventrículo izquierdo y un incremento mayor (48%) en el estadio de insuficiencia cardíaca congestiva. (36) Esta mayor densidad coincidió con un aumento patológico tanto del volumen de los miocitos como del estrés parietal. Al mismo tiempo, también se confirmó el incremento progresivo de los filamentos de desmina tanto en el desarrollo de la hipertrofia como en el posterior fallo cardíaco. En el mismo estudio se sugiere que la regulación aumentada de estas proteínas extramio-

fibrilares del citoesqueleto se asocia con un alargamiento de los miocitos y una hipertrofia cardíaca inducida por sobrecarga mecánica.

Expresión alterada de genes

En los últimos años se identificaron diversos genes en los miocitos cardíacos que responden a mecanismos de estrés parietal. (69) A su vez, estos genes se pueden dividir en dos grupos principales: un grupo de genes de "respuesta inmediata y temprana" (IEGs), cuya activación es independiente de la síntesis de nuevas proteínas y un segundo grupo que corresponde a los "genes de respuesta tardía" (LEs), cuya expresión se incrementa lentamente y necesita de la síntesis de nuevas proteínas. (70) Es así que resultados obtenidos tanto en modelos de corazón aislado, en estudios de corazones *in vivo* sometidos a estenosis aórtica (70) y en cultivo de miocitos cardíacos de ratas recién nacidas expuestos a sobrecarga mecánica, (71, 72) indican que el mecanismo de estrés parietal regula directamente la expresión de estos genes en los miocitos. Esta expresión se debe principalmente a un proceso de transcripción, que a su vez determina un incremento coordinado en la síntesis de proteínas contráctiles y, por lo tanto, en el número de sarcómeros (OP). Por este camino, el miocardio aumenta el espesor de la pared en respuesta a la sobrecarga de presión, mientras que el estrés parietal disminuye al igual que la demanda de oxígeno.

Las sobrecargas hemodinámicas crónicas determinan cambios adaptativos de tipo cuantitativo y cualitativo en la expresión de los genes. Una de ellas es la expresión diferente de las isoformas de las proteínas, como por ejemplo el cambio de tipo de miosina V_1 (α -MHC, miosina de cadena pesada) a V_3 (β -MHC), que se observa mejor en las especies pequeñas (73, 74) lo cual determina un cambio en el estado inotrópico del ventrículo izquierdo. En el caso de seres humanos sometidos a sobrecargas de presión estos cambios sólo son evidentes a nivel de las aurículas. Otros cambios se ven en la expresión de un fenotipo fetal, por ejemplo el incremento en la síntesis del factor natriurético auricular (ANF) por el ventrículo o en un alargamiento de los miocitos que se traduce en el cambio de la geometría del miocito, como se observa en las hipertrofias excéntricas y que representa la morfología del miocito fetal. (75)

En contraste con estos genes que aumentan la regulación frente a sobrecargas de presión, algunos de ellos bajan la regulación. Este es el caso de la disminución gradual de los niveles de ARNm de la ATPasa- Ca^{++} del retículo sarcoplasmático, observado tanto en modelos en animales (76) como en insuficiencias cardíacas humanas. (77) También se comu-

nicó una disminución en las uniones en los discos intercalares en seres humanos con hipertrofia miocárdica no isquémica, (78) mientras que en cobayos sólo fue evidente en la etapa de insuficiencia cardíaca posestenosis aórtica.

Estos cambios en la regulación transcripcional de los genes específicos que se producen durante la hipertrofia están reflejando un estadio más temprano de la diferenciación de los miocitos.

EVOLUCION DE LA HIPERTROFIA

La hipertrofia miocárdica puede mantenerse en una condición estable durante un largo período o evolucionar en dos sentidos: a la descompensación o a la regresión.

La evolución de la hipertrofia compensada a descompensada es una situación de suma importancia en el desarrollo de este mecanismo adaptativo; ya en 1801 Jean Nicolas Corvisart en Francia distinguía que la hipertrofia o "aneurisma activo" incrementaba la fuerza del corazón mientras que la dilatación o "aneurisma pasivo" disminuía la energía cardíaca para la contracción; el estudio cardíaco Framingham (79) contemporáneo documentó el claro incremento de la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda, convirtiéndose en un poderoso predictor independiente de mal pronóstico.

Un primer concepto es comprender que la hipertrofia se encuentra en una situación de descompensación básicamente cuando el incremento del estrés no está balanceado por un incremento proporcional de la masa. Pero cuáles son los factores determinantes de la evolución de la hipertrofia cardíaca a la descompensación continúa siendo tema de continuo debate. (80, 81)

Se podrían considerar, probablemente, factores estructurales a nivel celular, alteraciones del intersticio y finalmente modificaciones vasculares.

A nivel miocitario se deben jerarquizar las modificaciones de la titina como fuera descrito anteriormente, determinando una modificación de la rigidez del miocito; (82) o la modificación de la tubulina y los microtúbulos, mediadores directos del transporte del material necesario para la formación de nuevas estructuras celulares, determinando con su incremento una modificación similar en la rigidez miocitaria. (83) Estas modificaciones de la rigidez determinan no sólo alteraciones de la función ventricular diastólica y del llenado ventricular sino que también se acompañan de una reducción del acortamiento miocitario.

Otros dos aspectos relacionados con las modificaciones celulares en el camino de la hipertrofia compensada a la descompensada incluyen las modificaciones del genoma miocitario, que adquiere un pa-

trón de tipo fetal que condiciona una disminución de la contractilidad del miocito. (84) La otra modificación es el incremento de la apoptosis o muerte celular programada; (85) en distintos trabajos se demostró una pérdida celular por mecanismo apoptótico que representa un 0,16% de las células miocíticas en un solo día y a esta frecuencia puede representar una pérdida del 50% de la masa miocitaria total en el período de 10 meses a un año.

El comportamiento del intersticio es otro factor de importancia ya que es el encargado de la transmisión de la energía contráctil generada por el miocito. El desarrollo de hipertrofia con un componente intersticial importante puede generar lo que Weber y colaboradores llamaron "cemento intersticial" y que será no sólo un condicionante de la función ventricular sino también del desarrollo de isquemia cardíaca. (86)

Finalmente debemos considerar la importancia del factor vascular generando isquemia con localización subendocárdica predominante aun en presencia de coronarias normales. (87) Este comportamiento anómalo desde el punto de vista vascular puede tener sus bases en un mecanismo doble: por un lado, la disminución del número de capilares en relación con el incremento de la masa y por el otro la distancia incrementada entre los capilares, (88) aspecto éste que constituye parte de la definición de una hipertrofia como patológica. Este desbalance se podría observar básicamente en la condición de ejercicio extremo. Por el otro lado no debemos olvidar la pérdida de la reserva vasodilatadora que ocurre en la hipertrofia cardíaca descompensada o con alto estrés parietal. (89) Esta situación de isquemia no sólo genera alteración de la función y riesgo de muerte súbita sino también modificaciones del intersticio caracterizadas por fibrosis que puede "estrangular" al miocito. (90) Por todo lo expuesto es importante implementar todas aquellas medidas terapéuticas destinadas a lograr, si es posible, la regresión de este proceso hipertrófico.

El concepto de regresión se modificó en virtud de la comprensión del complejo proceso del mecanismo adaptativo de la hipertrofia y los componentes celulares y neurohormonales que intervienen. La demostración de la reversión de la elongación y la hipertrofia del miocito en distintos trabajos (91) plantea el concepto de "reversión del remodelamiento", aunque los beneficios definitivos de este proceso aún no se pueden establecer. La reducción del tamaño miocitario se demostró en relación directa con la disminución de la precarga y la poscarga. (92-94) Probablemente esto explica que toda droga que tenga la capacidad de reducir el estrés parietal sería igualmente efectiva en modular la regresión de la hipertrofia y no sería imprescindible la modificación del

sistema de la angiotensina autocrino y paracrino a nivel cardíaco, si bien esta modificación tendría otros efectos beneficiosos adicionales. Por otra parte los agentes terapéuticos que modifiquen el sistema RAS o que modifiquen el accionar de las catecolaminas como es el caso de los betabloqueantes, modificarán en forma favorable otros tipos de respuesta a nivel cardíaco. (95-99) De la misma forma, un inhibidor de la enzima convertidora o de sus receptores sería de utilidad por su accionar sobre el sistema autocrino o paracrino cardíaco aun cuando no genere una modificación sustancial en las cargas como podría ocurrir en la situación de una estenosis aórtica. No se comenta aquí el papel de otros mediadores como la aldosterona ya que forman parte del circuito sistémico que escapa de la revisión del presente artículo.

Finalmente, el concepto de regresión debe abarcar inexorablemente el papel del intersticio en este "remodelamiento inverso", ya que hipertrofia del miocito no es sinónimo de fibrosis cardíaca y existen modelos de hipertrofia en que ambos constituyentes se modifican, como la hipertrofia secundaria a sobrecarga de presión o la inducida por catecolaminas y en cambio no se encuentra incrementado el colágeno en el modelo de hipertrofia inducida por hormona tiroidea. (100) De la misma forma, la regresión del componente miocitario tiene un comportamiento temporal y una velocidad diferente de la velocidad de regresión del componente intersticial. (101-104) La comprensión de esta fisiopatología permite interpretar, por ejemplo, la falla en la recuperación de la clase funcional en el seguimiento clínico de una valvulopatía aórtica sometida a reemplazo valvular, producto de esta diferencia en los constituyentes de un miocardio hipertrofico (de aquí la importancia en la ecocardiografía clínica de referirse al incremento de la masa y no a la magnitud de la hipertrofia) y/o de su diferente evolución temporal en el camino a la regresión. (105)

Es claro que no se puede interpretar ni comprender la evolución clínica de un paciente sin intentar la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos que intervienen. Como vemos, el complejo proceso adaptativo de la hipertrofia no sólo genera "una nueva célula para un nuevo trabajo" sino que la regresión de este proceso en el denominado "remodelamiento reverso" también plantea interrogantes importantes sobre los mecanismos intervinientes y su evolución final.

SUMMARY

INTEGRATIVE PHYSIOLOGY OF CARDIAC HYPERTROPHY

Although cardiac cellular hypertrophy is an adapta-

tive process to increased workload, it is also one of the most influential clinical complications of cardiovascular disorders. It is well known that a part of patients with cardiac hypertrophy develop heart failure and that hypertrophy is associated with an increased mortality rate. Understanding the molecular mechanisms involved in cardiac hypertrophy is therefore extremely important. Mechanical stress directly induces gene expression as well as protein synthesis in cardiac myocytes. Immediate early genes and then fetal type genes are re-induced. Mechanical stress can also evoke a variety of signals in cardiomyocytes and the molecules which are involved in the signal transduction pathway of mechanical stress are similar to those which play important roles in many other cells stimulated by growth factors. So, once extracellular stimuli are received and converted into intracellular signals, signal transduction pathways are common among many cell types. Although many biochemical events which occur in cardiomyocytes subsequent to mechanical stretch have been clarified, one main intriguing question remains unanswered. How is mechanical stress converted into biochemical signals? In other words, what is the mechanoreceptor or the transducer for mechanical stress in cardiomyocytes? It is assumed that mechanical stress directly activates enzymes such as phospholipase by placing the enzymes close to their phospholipid substances in the plasma membranes. The integrin-cytoskeleton complex may be an alternate candidate structure for a mechanoreceptor and a transducer. Thus, cells adhere to the extracellular matrix principally via interactions with integrins. Integrins are transmembrane proteins consisting of one α and β chain. Since it is recognized that the nature of the extracellular matrix can influence cell behavior, this would suggest that binding by specific integrins may have specific functional consequences. As the site linking the extracellular matrix being deformed by the load and the cellular signaling machinery, the role of integrins as first line mechanotransducers is now receiving considerable attention, not only in a passive capacity, linking the extracellular matrix with the cytoskeleton, but also through an active role in mechanosignal transduction. Mechanical stress may also stimulate fibroblasts to release collagens and angiotensin II which may generate multiple intracellular signals as a secondary event. Further studies are required to identify specific signaling molecules including mechanoreceptors and mechanotransducers.

Key words Cardiac hypertrophy - Pressure overload - Collagen - Extracellular matrix

Agradecimiento

Se agradece la desinteresada e importante colaboración del Dr. Martín Donato en la corrección del manuscrito y en la adaptación de las figuras utilizadas en el presente trabajo.

BIBLIOGRAFIA

- Braunwald E. Regulation of the circulation. *N Engl J Med* 1974; 290: 1124-1132.
- Opie LH. Overload hypertrophy and its molecular biology. *En: The heart physiology, from cell to circulation*. Philadelphia-New York, Lippincott-Raven, Chapter 23, 1998; pp 391-418.
- Zak R. Development and proliferative capacity of cardiac muscle cells. *Circ Res* 1974; 35 (Suppl II): 17-23.
- Katz AM. Envolving concepts of heart failure: cooling furnace, malfunctioning pump, enlarging muscle, II: hypertrophy and dilatation of the failing heart. *J Cardiac Failure* 1998; 4: 67-68.
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham heart study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-1566.
- Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345-352.
- Homcy CJ. Signaling hypertrophy many switches, how many wires. *Circulation* 1998; 97: 1890-1892.
- Scotti TM, Hackel DB. Patología. *En: Kissane JM, Anderson WA (eds). Buenos Aires, Argentina, Ed Méd Panamericana* 1986; pp 649-768.
- Gelpi RJ, Schwint O. Hipertrofia cardíaca. *En: Bertolasi CA. Cardiología 2000*. Buenos Aires, Argentina, Ed Méd Panamericana 1997; pp 111-134.
- Astorri E, Bolognesi B, Colla B. Left ventricular hypertrophy: a cytometric study on 42 human hearts. *J Mol Cell Cardiol* 1977; 9: 763-775.
- Linzbach AJ. Die Anzahl der Herzmuskelkerne in normalen, überlasteten, atrophischen und mit corhomon behandelten Herzkammern. *Z Kreislaufforsch* 1952; 41: 641-658.
- Devereux R, de Simone G, Ganau A, Koren MJ, Roman MJ. Left ventricular hypertrophy associated with hypertension and its relevance as a risk factor for complications. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 21 (Suppl 2): S38-S44.
- Ganau A, Devereux R, Roman M y col. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1550-1558.
- Baker KM. Cardiac hypertrophy: Mechanical, neural and endocrine dependence. *Circulation* 1991; 33: 13-18.
- Mc Cullag WH, Covell JW, Ross J. Left ventricular dilatation and diastolic compliance changes during chronic volume overloading. *Circulation* 1971; 45: 943-951.
- Opie LH. Overload hypertrophy and its molecular biology. *En: The heart physiology, from cell to circulation*. Philadelphia-New York, Lippincott-Raven, Chapter 23, 1998; pp 393-396.
- Anversa P, Ricci R, Olivetti G. Quantitative structural analysis of the myocardium during physiologic growth and induced cardiac hypertrophy: a review. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 1140-1147.
- Hittinger L, Shannon R, Bishop SP, Gelpi RJ, Vatner SF. Subendomyocardial exhaustion of blood flow reserve and increased fibrosis in conscious dogs with heart failure. *Circ Res* 1989; 65: 971-980.
- Nguyen ND, Buja LM. The role of ventricular wall stress in cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Pathol* 1994; 3: 19-32.
- Suleymanian MA, Clemo HF, Cohen NM, Baumgarten CM. Stretch-activated channel blockers modulate cell volume in cardiac ventricular myocyte. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 721-728.
- Sigel AV, Centrella M, Eghbali-Webb M. Regulation of proliferative response of cardiac fibroblasts by transforming growth factor- β . *J Mol Cell Cardiol* 1996; 28: 1921-1929.
- Gelpi RJ, Hittinger L, Fujii AM, Crocker V, Mirsky I, Vatner SF. Sympathetic augmentation of cardiac function in developing hypertension in conscious dogs with perinephritic hypertension. *Am J Physiol* 1988; 255: H1525-H1534.
- Opie LH. Channels, pumps and exchangers. *En: The heart physiology, from cell to circulation*. Philadelphia-New York, Lippincott-Raven, Chapter 23, 1998; pp: 69-114.
- Grossman W, Jones D, Mc Laurin L. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *Lab Clin Invest* 1975; 56: 57-64.
- Meerson FZ. The falling heart. *En: Katz AM (ed). Adaptation and deadaptation*. New York, USA, Raven Press 1983.
- Weber KT, Clark WA, Janicki JS, Shroff SG. Physiologic versus pathologic hypertrophy and the pressure-overload myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10 (Suppl 6): 37-49.
- Poole-Wilson P. Pathophysiology of myocardium. Cardiac interstitium. *En: Poole-Wilson P, Colucci W, Massie B, Chatterjee K, Coats A (eds). Heart failure. USA, Churchill Livingstone* 1997; p 13.
- Trombita K, Jian-Ping J, Granzier H. The mechanically active domain of titin in cardiac muscle. *Circ Res* 1995; 77: 856-861.
- Ausma J, Furst D, Thoné F y col. Molecular changes of titina in left ventricular dysfunction as a result of chronic hibernation. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 1203-1212.
- Helmes M, Trombitas K, Granzier H. Titin develops restoring force in rat cardiac myocytes. *Circ Res* 1996; 76: 619-626.
- Schemied R, Wang G-X, Korth M. Intracellular Na activity and positive inotropic effect of sulmazole in guinea pig ventricular myocardium. Comparison with a cardiactive steroid. *Circ Res* 1991; 68: 597-604.
- Wang X, Li F, Campbell SE, Martin Gardes A. Chronic pressure overload cardiac hypertrophy and failure in guinea pigs: II. Cytoskeletal remodeling. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31: 319-331.
- Cormack DH. El citoplasma. *En: Histología de Ham. Ed Mexicana, 9ª ed, 1988; pp 130-135.*
- Tokuyasu KT. Visualization of longitudinally oriented intermediate filaments in frozen sections of chicken cardiac muscle by a new staining method. *J Cell Biol* 1983; 97: 562-565.
- Tokuyasu KT, Dutton AH. Immunoelectron microscopic studies of desmin (skeleton) localization and intermediate filament organization in chicken cardiac muscle. *J Cell Biol* 1983; 96: 1736-1724.
- Wang N, Butler JP, Ingber DE. Mechano-transduction across the cell surface and through the cytoskeleton. *Science* 1993; 260: 1124-1127.
- Wang X, Martin Gardes A. Chronic pressure overload cardiac hypertrophy and failure in guinea pigs: III. Intercalated disc remodeling. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31: 333-343.
- Weiss EE, Kroemker M, Rudiger AH, Jouckusch BM. Vinculin is part of the cadherin-catenin junctional complex: complex formation between alfa-catenin and vinculin. *J Cell Biol* 1998; 141: 755-764.
- Simpson DG, Reaves TA, Shih D, Burgess W, Borg TK, Terracio L. Cardiac integrins: The ties that bind. *Cardiovasc Pathol* 1998; 7: 135-143.
- Robinson TF, Choen-Gold L, Factor SM. Skeletal framework of mammalian heart muscle: arrangement of inter and pericellular connective tissue structures. *Lab Invest* 1983; 49: 482-498.
- Carver W, Terracio L. Integrin-mediated cell-matrix inter-

- actions in heart development and in disease. *Heart Failure* 1993; 3: 255-263.
42. Hilenski LL, Xuehui M, Vinson N, Terracio L, Borg TK. The role of the beta 1 integrin in spreading and myofibrillogenesis in neonatal rat cardiomyocytes in vitro. *Cell Motil Cytoskel* 1992; 21: 87-100.
 43. Gullberg D, Tingstrom A, Thuresson A. Alfa 1 integrin-mediated collagen gel contraction is stimulated by PDGF. *Exp Cell Res* 1990; 186: 264-272.
 44. Watt FM, Kubler MD, Hotchin NA, Nicholson LJ, Adams JV. Regulation of keratinocyte terminal differentiation by integrin-extracellular matrix interactions. *J Cell Sci* 1993; 106: 175-182.
 45. Weber KT. Cardiac interstitium in health and disease. The fibrillar collagen network. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1637.
 46. Pelouch V, Dixon IMC, Golfman L, Beamish RE, Dhalla NS. Role of extracellular matrix proteins in heart function. *Mol Cell Biochem* 1993; 129: 101-120.
 47. Tyagi SC, Simon SR. Inhibitors directed to binding domains in neutrophil elastase. *Biochemistry* 1990; 29: 9970-9977.
 48. Tyagi SC, Campbell SE, Reddy HK, Tjahja E, Voelker DJ. Matrix metalloproteinase activity expression in infarcted, noninfarcted and dilated cardiomyopathic human hearts. *Mol Cell Biochem* 1995; 58: 360-371.
 49. Tyagi SC, Kuman SG, Glover G. Induction of tissue inhibitor and matrix metalloproteinase by serum in human heart-derived fibroblast and endomyocardial endothelial cells. *J Cell Biochem* 1995; 58: 360-371.
 50. Tyagi SC, Kumar SG, Alla SR, Reddy HK, Voelker DJ, Janicki JS. Extracellular matrix regulation of metalloproteinase and antiproteinase in human heart fibroblast cells. *J Cell Physiol* 1996; 167: 137-147.
 51. Tyagi SC. Dynamic role of extracellular matrix metalloproteinases in heart failure. *Cardiovasc Pathol* 1998; 7: 153-159.
 52. Kanekar S, Hirozanne T, Terracio L, Borg TK. Cardiac fibroblasts: form and function. *Cardiovasc Pathol* 1998; 7: 127-133.
 53. Boulyt MO, Bing OHL. The lonely falling heart: a case for ECM genes. *Cardiovasc Res* 1995; 30: 835-840.
 54. Yamazaki T, Komuro I, Yazaki Y. Molecular mechanism of cardiac cellular hypertrophy by mechanical stress. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 133-140.
 55. Hynes R. Integrins: versatility, modulation and signaling in cell adhesion. *Cell* 1992; 69: 11-25.
 56. Juliano R, Haskill S. Signal transduction from extracellular matrix. *J Cell Biol* 1993; 120: 577-585.
 57. Crozatier B. Stretch-induced modifications of myocardial performance: from ventricular function to cellular and molecular mechanisms. *Cardiovasc Res* 1996; 32: 25-37.
 58. von Harsdorf R, Lang RE, Fullerton M, Woodcock EA. Myocardial stretch stimulates phosphatidylinositol turnover. *Circ Res* 1989; 65: 494-501.
 59. Komuro I, Kaida T, Shibazaki Y. Tretching cardiac myocytes stimulates proto-oncogene expression. *J Biol Chem* 1990; 265: 3595-3598.
 60. Gwathmey JK, Morgan JP. Altered calcium handling in experimental pressure-overload hypertrophy in the ferret. *Circ Res* 1985; 57: 834-836.
 61. Sadoshima J, Qui Z, Morgan J, Izumo S. Angiotensin II and other hypertrophic stimuli mediated by G protein-coupled receptors activate tyrosine kinase, mitogen-activated protein kinase and 90-kD s6 kinase in cardiac myocytes. The critical role of Ca⁺⁺ dependent signalling. *Circ Res* 1995; 76: 1-15.
 62. Kijima K, Matsubara H, Murasawa S. Mechanical stretch induces enhanced expression of angiotensin II receptor subtypes in neonatal rat cardiac myocytes. *Circ Res* 1996; 79: 887-897.
 63. Brand T, Schneider MD. The TGF- β superfamily in myocardium: ligands, receptors, transduction and function. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 4-18.
 64. Villarreal FJ, Dillmann WH. Cardiac hypertrophy-induced changes in mRNA levels of TGF-beta, fibronectin and collagen. *Am J Physiol* 1992; 262: H1861-H1866.
 65. Schaper J, Froede R, Hein S y col. Impairment of the myocardial ultrastructure and changes of cytoskeleton in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1991; 83: 504-514.
 66. Tsutsui H, Ishihara H, Cooper G. Cyskeletal role in the contractile dysfunction of hypertrophied myocardium. *Science* 1993; 260: 682-687.
 67. Tagawa H, Rozich JD, Tsutsui H y col. Basis for increased microtubules in pressure-overload hypertrophied cardiocytes. *Circulation* 1996; 93: 1230-1243.
 68. Tagawa H, Koide M, Sato H, Zile MR, Carabello BA, Cooper G. Cytoskeletal role in the transition from compensated to descompensated hypertrophy during adult canine left ventricular pressure overloading. *Circ Res* 1998; 82: 751-761.
 69. Komuro I, Yazaki Y. Control of cardiac gene expression by mechanical stress. *Ann Rev Physiol* 1993; 55: 1149-1157.
 70. Komuro I, Kurabayashi M, Takaku F, Yazaki Y. Expression of cellular oncogene in the myocardium during developmental stage and pressure overload hypertrophy of the rats. *Circ Res* 1988; 62: 1075-1079.
 71. Mann DL, Kent RL, Cooper G. Load regulation of the properties of adult feline cardiocytes: growth induction by cellular deformation. *Circ Res* 1988; 64: 1079-1090.
 72. Komuro I, Kaida T, Shibazaki Y, Takaku F, Yazaki Y. Stretching cardiac myocytes stimulates proto-oncogenes expression. *J Biol Chem* 1990; 265: 3595-3598.
 73. Lompre AM, Scharztz K, D Albis A, Lacombe G, Thiem NV. Myosin isoenzyme distribution chronic heart overload. *Nature* 1979; 282: 105-107.
 74. Kurabayashi M, Tsuchimochi H, Komuro I, Takaku F, Yazaki Y. Molecular cloning and characterization of human cardiac alfa and beta form myosin heavy chain complementary DNA clones. *J Clin Invest* 1988; 82: 524-531.
 75. Sadoshima J, Jahn L, Takahashi T. Molecular characterization of the stretch-induced adaptation of cultured cardiac cells. An in vitro model of load-induced cardiac hypertrophy. *J Biol Chem* 1992; 267: 10551-10560.
 76. Komuro I, Kurabayashi M, Shibazaki Y, Takaku F, Yazaki Y. Molecular cloning and characterization of a Ca²⁺ M2 dependent adenosine triphosphatase from rat cardiac sarcoplasmic reticulum. *J Clin Invest* 1989; 83: 1102-1108.
 77. Mercadier JJ, Lompre AM, Cucf P, Boheler KR, Fraysse JB. Altered sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ AT Pase gene expression in the human ventricle during end-stage heart failure. *J Clin Invest* 1990; 85: 305-309.
 78. Peters NS, Green CR, Poole-Wilson PA, Severs NJ. Reduced content of mconexin 43 gap junctions in ventricular myocardium from hypertrophied and ischemic human hearts. *Circulation* 1993; 88: 864-875.
 79. Kannel WB. Prevalence and natural history of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Am J Med* 1983; 75 (Suppl 3a): 4-9.
 80. Hein S, Scholz D, Fujitani N y col. Altered expression of titin and contractile proteins in failing human myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1994; 26: 1291-1306.
 81. Ross RS, Pham C, Shai SY y col. β 1 integrins participate in the hypertrophic response of rat ventricular myocytes. *Circ Res* 1998; 82: 1160-1172.
 82. Trombitas K, Jiang-Ping J, Granzier H. The mechanically active domain of titin in cardiac muscle. *Circ Res* 1995; 77: 856-861.
 83. Henk EDJ. Microtubules in cardiac hypertrophy. A mechanical role in decompensation? *Circ Res* 1998; 82: 828-831.
 84. Yoshihito S, Hoit B, Liggett SB, Walsh RA, Dorn GW. Descompensation of pressure-overload hypertrophy in G α q-overexpressing mice. *Circulation* 1998; 97: 1488-1495.
 85. Li Z, Bing OHL, Long X, Robinson KG, Lakatta EG. In-

- creased cardiomyocyte apoptosis during the transition to heart failure in the spontaneously hypertensive rat. *Am J Physiol* 1997; 41: H2313-H2319.
86. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1849-1865.
 87. Hittinger L, Shen Y-T, Patrick TA y col. Mechanisms of sub-endocardial dysfunction in response to exercise in dogs with severe left ventricular hypertrophy. *Circ Res* 1992; 71: 423-434.
 88. Tomanek RJ, Searls JC, Lachenbruch PA. Quantitative changes in the capillary bed during developing, peak and stabilized cardiac hypertrophy in the spontaneously hypertensive rat. *Circ Res* 1982; 51: 295-304.
 89. Hittinger L, Shannon RP, Kohin S. Exercise induced sub-endocardial dysfunction in dogs with left ventricular hypertrophy. *Circ Res* 1990; 66: 329-343.
 90. Jalil JE, Janicki JS, Pick R. Fibrosis-induced reduction of endomyocardium in the rat after isoproterenol treatment. *Circ Res* 1989; 65: 258-264.
 91. Zafeiridis A, Jeevanandam V, Houser S, Margulies KB. Regression of cellular hypertrophy after left ventricular assist device support. *Circulation* 1998; 98: 656-662.
 92. Thomas AM, Brody E, Lauva IK, Kent RL, Cooper G. Reversibility of the structural effects of pressure overload hypertrophy of cat right ventricular myocardium. *Anat Rec* 1986; 214: 141-147.
 93. Campbell SE, Korecky B, Rakusan K. Remodeling of myocyte dimensions in hypertrophic and atrophic rat hearts. *Circ Res* 1991; 68: 984-996.
 94. Cooper G, Tomanek RJ. Load regulation of the structure, composition, and function of mammalian myocardium. *Circ Res* 1982; 50: 788-798.
 95. Pitt B. Regression of left ventricular hypertrophy in patients with hypertension. Blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1998; 98: 1987-1989.
 96. Sadoshima JI, Xu Y, Slayter SH, Izumo S. Autocrine release of angiotensin II mediates stretch-induced hypertrophy of cardiac myocytes in vitro. *Cell* 1993; 75: 977-984.
 97. Kijiyama K, Matsubara H, Murasawa S. Mechanical stretch induces enhanced expression of angiotensin II receptor subtypes in neonatal rat cardiac myocytes. *Circ Res* 1996; 79: 887-897.
 98. Schorb W, Booz GW, Dostal DE. Angiotensin II is mitogenic in neonatal rat cardiac fibroblast. *Circ Res* 1993; 72: 1245-1254.
 99. Kent RL, McDermott PJ. Passive load and angiotensin II evoke differential responses of gene expression and protein synthesis in cardiac myocytes. *Circ Res* 1996; 78: 829-838.
 100. Eghbali M. Molecular and cellular mechanisms of induction and regression of cardiac fibrosis in various models of myocardial hypertrophy. *Cardiovasc Pathol* 1993; 2: 199-205.
 101. Jalil JE, Doering CW, Janicki JS, Pick R, Clark WA, Weber KT. Structural vs contractile protein remodeling and myocardial stiffness in hypertrophied rat left ventricle. *J Mol Cell Cardiol* 1988; 20: 1179-1187.
 102. Bishop JE, Lindahl G. Regulation of cardiovascular collagen synthesis by mechanical load. *Cardiovasc Res* 1999; 42: 22-44.
 103. Bishop JE, Rhodes S, Laurent GJ, Low RB, Stirewalt WS. Increased collagen synthesis and decreased collagen degradation in right ventricular hypertrophy induced by pressure overload. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 1581-1585.
 104. Weber KT. The what, why and how of hypertensive heart disease. *J Human Hypertens* 1994; 8: 665-675.
 105. Villari B, Campbell SE, Hess OM y col. Influence of collagen network on left ventricular systolic and diastolic function in aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1477-1484.