

Bases moleculares de la insuficiencia cardíaca

José Manuel Rodríguez Pérez,* Guillermo J Gallardo,* Gilberto Vargas Alarcón*

Resumen

La insuficiencia cardíaca (IC) es un estado fisiopatológico complejo en el cual el corazón es incapaz de bombear sangre con la frecuencia necesaria para cubrir los requerimientos de los tejidos. La IC se origina generalmente cuando existen antecedentes de enfermedad cardiovascular como pueden ser la aterosclerosis, la cardiomiopatía, la miocarditis, las malformaciones congénitas y las alteraciones valvulares. Recientemente se han hecho progresos importantes para entender la etiología, la patogénesis y los mecanismos implicados en la IC. Varios mecanismos relacionados tales como el estrés oxidativo, las señales de traducción, las alteraciones en el manejo del calcio intracelular, la disfunción mitocondrial y la presencia de mutaciones han sido propuestos como disparadores de la insuficiencia cardíaca.

Palabras clave: Etiología. Insuficiencia cardíaca. Mecanismos moleculares. Mutaciones. Patogénesis.
Key words: Etiology. Heart failure. Molecular mechanisms. Mutations. Pathogenesis.

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) ha sido definida como un síndrome clínico complejo resultante de cualquier trastorno cardíaco estructural o funcional que limita la habilidad ventricular de llenado o eyección sanguínea.¹ Es decir, es un estado fisiopatológico en el que el corazón es incapaz de bombear sangre con la frecuencia necesaria para cubrir los requerimientos de los tejidos que se encuentran metabolizando activamente o sólo lo logra a elevadas presiones de llenado.²

Debido al incremento tan importante en la frecuencia de la IC en los últimos años, actualmente se está disputando con las enfermedades infecciosas el primer lugar como causa de

Summary

MOLECULAR BASES OF HEART FAILURE

Heart failure (HF) is a complex pathophysiologic state in which delivery of blood and nutrients is inadequate for tissue requirements. HF almost always arises in patients with previous cardiovascular disease such as acute myocardial infarction, atherosclerosis, cardiomyopathy, myocarditis, congenital malformations, or valvular disease. Recently, substantial progress has been made to understand the etiology, pathogenesis, and mechanisms of HF. Several inter-related mechanisms such as oxidative stress, signal transduction, abnormalities in intracellular calcium handling, mitochondrial dysfunction and inherited mutations have been proposed as the triggers of HF.

(Arch Cardiol Mex 2006; 76:S4, 10-17)

mortalidad mundial.³ El riesgo de desarrollar IC a lo largo de la vida es de 1 en 5 para ambos géneros, según el estudio Framingham.⁴ Es por ello que la investigación se ha enfocado en lograr establecer la etiología, la patogenia y los mecanismos involucrados en este padecimiento con el fin de establecer una efectiva prevención. Su origen está entrelazado con múltiples patologías agudas como el infarto del miocardio y las miocarditis, y/o patologías crónicas como la hipertensión y diversas anomalías valvulares, entre otras. Sin embargo, el acercamiento más trascendente para discurrir su etiología ha sido el descubrimiento que las miocardiopatías (tanto hipertrófica como dilatada) pueden ser el resultado de mutaciones en los genes que codifi-

* Departamento de Fisiología y Grupo de Estudio en Genómica y Proteómica en Enfermedades Cardiovasculares. Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez».

Correspondencia: Dr. Gilberto Vargas Alarcón. Departamento de Fisiología y Grupo de Estudio en Genómica y Proteómica en Enfermedades Cardiovasculares. Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez». (INCICH, Juan Badiano Núm. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan 14080, México D.F., México). Tel: (52) 55 55 73 29 11 Ext: 1278 Fax: (52) 55 55 73 09 26 E-mail: gvargas63@yahoo.com

can el asombroso repertorio de las proteínas cardíacas.⁵ Cientos de mutaciones con variantes fenotípicas documentadas para la miocardiopatía hipertrófica (MCH) han hecho necesario precisar las vías moleculares y celulares alteradas en las cardiopatías con la esperanza de desenmascarar sus mecanismos.⁶ El entender a la IC como un trastorno de la señalización celular ha ocupado una posición estratégica en la comprensión y la investigación sobre la fisiopatología de la IC, y por tanto, las posibilidades terapéuticas. Tanto la alteración de la función cardíaca de bombeo después de la muerte de los miocitos en un infarto del miocardio,⁷ como la del flujo sanguíneo y la carga del corazón en el caso de la hipertensión, desencadenan una serie de mecanismos dependientes del estrés biomecánico.

Estos mecanismos afectan factores transcripcionales, coactivadores y correpresores de la expresión de genes cardíacos, teniendo un efecto importante también en el movimiento de calcio intracelular, en el metabolismo, en el crecimiento celular y en la apoptosis (*Fig. 1*). Todo esto conlleva a la disfunción ventricular, y de forma secundaria activa la respuesta neurohormonal. La presencia de mutaciones en muchas de las proteínas que participan en estos mecanismos genera una cascada similar de eventos que finalmente llevan al desarrollo de la IC. Considerando estos antecedentes, podríamos establecer que dentro de los mecanismos biológicos que conllevan a la IC se encuentran: alteraciones en los circuitos de óxido-reducción, alteraciones en las señales intracelulares, alteraciones en el manejo intracelular de calcio, la disfunción mitocondrial

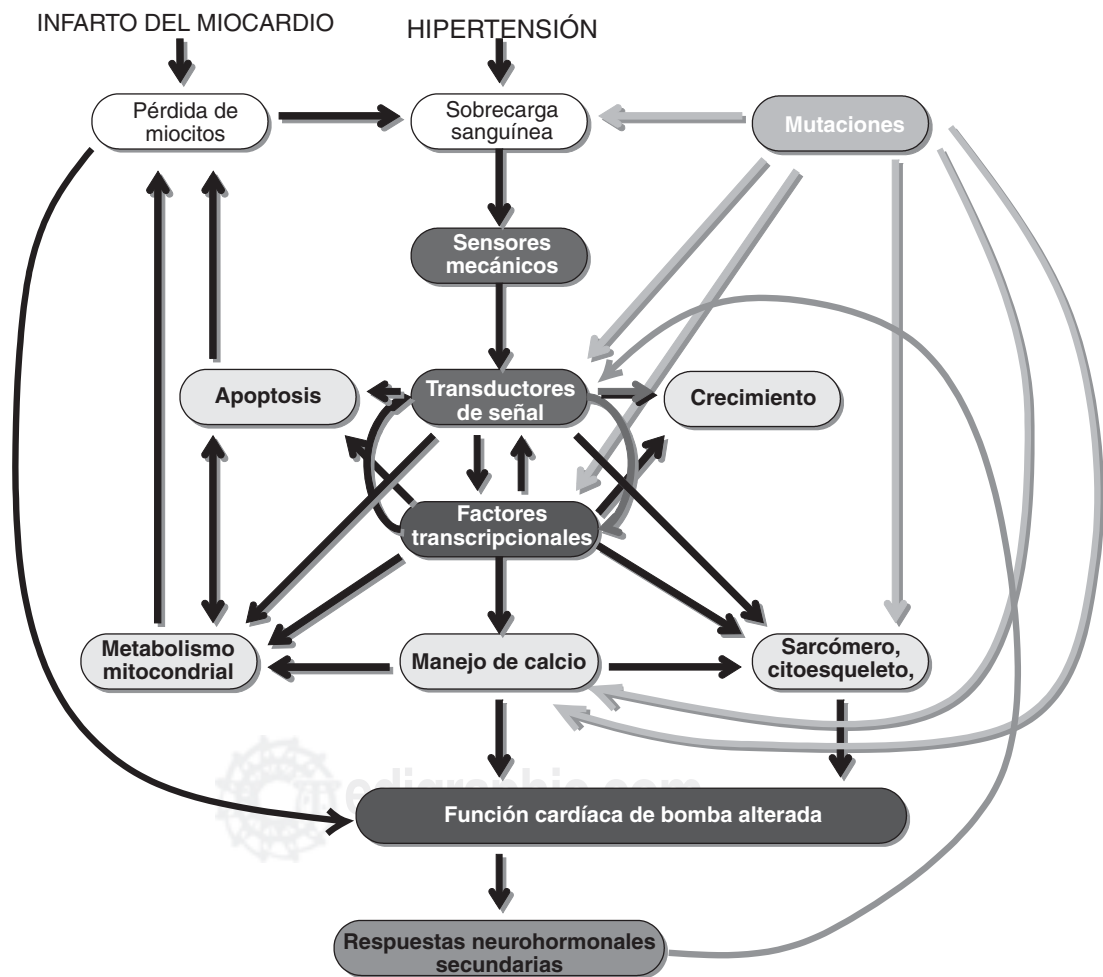


Fig. 1. Circuitos biológicos que participan en el desarrollo de la insuficiencia cardíaca. Figura modificada de Benjamín y Schneider, 2005.

y la presencia de mutaciones en proteínas específicas.

Los circuitos de óxido-reducción

El corazón humano es un órgano aerobio obligado. El miocardio consume de 8 a 15 mL O₂/min/100 g de tejido cuando se encuentra en reposo, pero puede incrementarse hasta 70 mL O₂/min/100 g de tejido en caso de ser sometido a un ejercicio intenso; este valor es significativamente mayor que los 3 mL O₂/min/100 g de tejido que consume el cerebro.^{2,8} Los niveles de oxígeno determinan la expresión génica miocárdica, pero sus productos pueden ser tanto detrimentales, en el caso de las especies reactivas de oxígeno (ERO),⁹ como vitales, en el caso del óxido nítrico (ON).¹⁰ El ON está involucrado en la determinación del tono vascular, en la contractilidad miocárdica, además de ser antitrombótico, antiinflamatorio, antioxidante e inhibidor del crecimiento celular. Las ERO pueden participar de forma benéfica, en la señalización celular, o pueden inducir un daño celular irreversible y la consecuente muerte celular.¹¹ Esto lo logran directamente al interactuar con los lípidos celulares (produciendo principalmente peroxidación y un subsecuente daño a la membrana celular),¹² con las proteínas (causando inactivación y desnaturalización de algunas enzimas críticas)¹³ y con el ADN (por la capacidad mutagénica que poseen).¹⁴

Se han descrito múltiples procesos biológicos mediados por las ERO en el corazón para la génesis de la IC. El 20% de los pacientes que presentan un IAM desarrollará IC.¹⁵ Puesto que la enfermedad arterial coronaria (EAC) con la subsecuente isquemia y necrosis miocárdica es la principal causa de IC en el mundo, se debe hacer énfasis en el posible papel que las ERO pudieran desempeñar en la génesis y progresión de la EAC, además de la remodelación cardíaca.

Se ha sugerido que la unión de la angiotensina II a su receptor asociado a proteínas G inicia una cascada de eventos que involucran la producción de O₂⁻ y su conversión a H₂O₂ y OH⁻ por efecto de la superóxido dismutasa.^{16,17} El H₂O₂ y el OH median la activación de una serie de proteincinasas conocidas como MAPKs.¹⁸ La activación de MAPK puede llevar a la hipertrofia miocárdica o a la apoptosis. Las ERO también pueden señalar a través de ASK-1¹⁹ induciendo hipertrofia cardíaca o apoptosis y también pueden fosforilar a la troponina T; un evento

que reduce la sensibilidad de los miofilamentos y la contractilidad cardíaca. El ON producido por la acción de las ON sintasas puede interactuar con el O₂⁻ para formar ONOO⁻, que puede causar la peroxidación de lípidos, alterar la configuración de los canales iónicos y modificar el flujo de calcio.^{20,21}

En los miocitos el ON, mediado por receptores, regula la traducción de señales, el ciclo del calcio, la respiración mitocondrial y la contractilidad de los miofilamentos. La pérdida de ON sintasa en el retículo sarcoplásmico altera las señales dependientes de ON y genera estrés oxidativo.^{22,23} El desequilibrio ON/redox que se presenta en la IC es caracterizado por la interrupción o daño del ciclo del calcio cardíaco, de la respiración mitocondrial y de la respuesta de los miofilamentos al calcio.^{24,25}

Alteración en las señales de traducción

Desde que se observó que la estimulación neurohormonal causa hipertrofia celular, cambios en la expresión génica del miocardio, y activación de algunas cascadas de proteincinasas, estas últimas se han vuelto un foco de interés para la investigación. En términos generales se establece que hay 3 tipos de hipertrofia cardíaca: de crecimiento normal, de crecimiento inducido por acondicionamiento físico y de crecimiento inducido por estímulos patológicos, que puede progresar a insuficiencia cardíaca.²⁶ Cada uno de estos tipos de hipertrofia involucra la participación de distintas señales intracelulares. La hipertrofia normal y la inducida por el ejercicio involucran la participación de factores de crecimiento como la hormona del crecimiento (hGH) y el factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF).²⁷ Al ponerse estas hormonas en contacto con sus receptores de membrana (receptores acoplados a proteincinasas) activan señales intracelulares mediadas por fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K) y por la proteincinasa Akt. En este caso la isoforma p110a del PI3K se transloca de la membrana celular (mediado por la isoforma p85 de la PI3K) y fosforila a los fosfatidilinositoles de la membrana. Estos lípidos fosforilados se unen a algunos dominios homólogos en la proteincinasa Akt y en el activador de la proteincinasa 1 dependiente de fosfatidilinositol finalizando con la activación de Akt. La activación de Akt lleva a la activación de mTOR, un regulador de la síntesis de proteínas cuya acción es ejercida sobre la biogénesis de los ribo-

somas y en la activación de la maquinaria de síntesis de proteínas. Akt también fosforila e inhibe a la cinasa GSK-3 (glucógeno sintetasa cinasa) que tiene un efecto inhibitorio sobre la maquinaria de síntesis de proteínas y de algunos factores transcripcionales que se cree juegan un papel importante en el desarrollo de la hipertrofia miocárdica.^{28,29}

Por el contrario, la hipertrofia patológica es desencadenada por factores neurohormonales autocrinos y paracrinos (epinefrina, norepinefrina, angiotensina II y aldosterona entre otras) producidos durante el estrés biomecánico. La unión de estos factores a sus receptores de membrana activan heterodímeros de proteínas G, que a su vez activan a la fosfolipasa C con un incremento final de calcio en el citosol y la activación de la proteincinasa C (PKC).^{30,31} En este caso la fosfolipasa C (PLC) hidroliza al fosfatidilinositol bifosfato (PIP₂) produciendo inositol trifosfato (IP₃) y diacilglicerol (DAG). El IP₃ se une a receptores en el retículo sarcoplásmico incrementando el flujo de calcio hacia el citosol. El calcio entonces activa a la calcineurina que, a su vez, activa al factor transcripcional NFAT (factor nuclear de células T activadas), el cual es translocado al interior del núcleo y así activa genes de respuesta hipertrófica.³² Otro brazo efector de este sistema es la activación de las isoformas de PKC. Las isoformas más frecuentemente expresadas en el miocardio son: PKC α , - β 1, - β 2, - δ , - ϵ , - λ/ζ . Las familias α y β son activadas por un doble estímulo proveniente del DAG y del incremento de calcio. Esta activación causa alteraciones en los receptores β adrenérgicos llevando así a la IC. Por otro lado las familias δ y ϵ son activadas únicamente por el DAG y en este caso se produce una hipertrofia fisiológica.

Alteraciones en el manejo de calcio intracelular

El flujo de calcio en el interior de la célula está regulado por una serie de proteínas localizadas en el retículo sarcoplásmico. Las alteraciones estructurales o funcionales de dichas proteínas se han involucrado en la patogenia de la IC. Es sabido que la activación crónica del sistema nervioso simpático o del sistema renina-angiotensina induce anomalías tanto en la estructura como en la función de dichas proteínas.

En un corazón normal, el movimiento de calcio intracelular regula su contracción. Durante la contracción/excitación miocárdica entran peque-

ñas cantidades de calcio a la célula a través de canales de calcio tipo L (LTCC), lo que provoca la salida de grandes cantidades de calcio del retículo sarcoplásmico por medio del receptor rianodina (RyR).^{33,34} Durante la diástole, el calcio del citosol ingresa al retículo sarcoplásmico a través de la bomba SERCA2a regulada por PLN (fosfolambano). En condiciones fisiológicas la estimulación simpática activa a los receptores β adrenérgicos, que estimulan la producción de AMPc por la adenilato ciclasa y finalmente activan a la proteincinasa A (PKA). La PKA fosforila a PLN y RyR, que contribuyen al incremento de calcio y aumentan la contractilidad celular. Por otro lado, PP1 y PP2A regulan el proceso de defosforilación de esas proteínas reguladoras de calcio (RyR, PLN y LTCC). La activación de los receptores acoplados a proteínas G (receptor de angiotensina II, receptor de endotelina 1 o receptores β adrenérgicos) causa la activación de la fosfolipasa C (PLC), que a su vez activa a la proteincinasa C alfa. Esta fosfolipasa aumenta la actividad de PP1, que defosforila a PLN inhibiendo la actividad de SERCA2a³⁵ y bloqueando la entrada de calcio hacia el retículo sarcoplásmico. Todo esto provoca un incremento de calcio en el citosol, generando la contracción miocárdica.³⁶

En la IC se han definido algunas alteraciones en el flujo del calcio intracelular, que probablemente se deben a defectos funcionales en el canal de calcio tipo L (LTCC), a una disminución de calcio en el retículo sarcoplásmico y a anomalías en las propiedades funcionales del receptor rianodina (RyR).³⁷ Estas alteraciones tienen como consecuencia la disfunción contráctil y posteriormente la IC.

Disfunción mitocondrial

El corazón tiene una constante demanda de energía para la manutención de procesos celulares especializados, incluyendo el transporte de iones, la función del sarcómero y la homeostasis del calcio intracelular. La energía es proporcionada como ATP, que se produce en la célula miocárdica principalmente por la oxidación de ácidos grasos y glucosa en la mitocondria.³⁸ Los ácidos grasos son el sustrato preferido en el miocardio adulto, aportando cerca del 70% del ATP total. La acetil coenzima A derivada de la oxidación de los ácidos grasos y de la glucosa es posteriormente oxidada en la mitocondria al entrar al ciclo de los ácidos tricarbóxicos, generando

NADH y FADH₂. Estos últimos entran a las vías de transporte de electrones produciendo un gradiente electroquímico a través de las membranas mitocondriales para finalmente derivar en la síntesis de ATP en presencia de oxígeno molecular.³⁹ La selección del sustrato para la generación de energía en el corazón es un balance dinámico que está influenciado por el desarrollo del individuo y por las condiciones fisiológicas y patológicas a las cuales está expuesto. Se sabe que en el corazón fetal está favorecida la oxidación de la glucosa, mientras que la oxidación de ácidos grasos genera la mayor cantidad de ATP en el miocardio del adulto. Ocurren cambios en la preferencia del sustrato en respuesta a la dieta (está relacionado con la insulina) y a los estímulos fisiológicos como el ejercicio. Ciertas condiciones patológicas como la hipertrofia y la isquemia favorecen la utilización de glucosa mientras que en la diabetes mellitus no controlada, el corazón utiliza casi exclusivamente ácidos grasos.⁴⁰ Se ha sugerido que ciertas alteraciones en la actividad o expresión de receptores nucleares (receptores activados por peroxisoma-PPARs y receptores relacionados a estrógenos-ERRS) y la molécula PGC-1 pueden mediar estos cambios en la utilización de los sustratos. Numerosos estudios han demostrado una alteración en la preferencia de los sustratos cardíacos utilizados en la hipertrofia y en la IC. Los estudios en modelos animales con hipertrofia ventricular debida a hipertensión han demostrado que la fuente principal de energía en estos modelos proviene de la oxidación de la glucosa. Además, ciertos cambios en la expresión de genes, incluyendo la regulación a la baja de las enzimas que intervienen en la oxidación de los ácidos grasos, han sido también demostrados en estos modelos. Por otro lado, algunos investigadores han demostrado que la expresión de los genes involucrados en la oxidación de los ácidos grasos y su correspondiente actividad enzimática están disminuidas tanto en el corazón humano como en el de roedores con IC. Esto sugiere nuevamente un aumento en la utilización de glucosa como sustrato principal para la generación de energía. Los resultados de esos estudios apuntan a que el mecanismo clave involucrado en el cambio de sustrato energético en la hipertrofia y en la insuficiencia cardíaca involucra la desactivación del complejo PGC-1 α /PPAR α tanto a nivel transcripcional como postranscripcional.

Presencia de mutaciones específicas

La generación de la fuerza contráctil por el sarcómero y su transmisión a la matriz extracelular son las funciones fundamentales de las células miocárdicas. La alteración de estas funciones puede llevar a la remodelación cardíaca (hipertrofia o dilatación) produciendo síntomas y llevando finalmente al desarrollo de la IC.⁴¹ Dada la importancia que estos procesos tienen en la función normal del corazón, no es sorprendente que la mayoría de las mutaciones detectadas en estos padecimientos involucren a las proteínas relacionadas con estos procesos (*Tabla 1*). Las mutaciones que pueden producir dilatación se localizan en los genes de las proteínas involucradas en el flujo de calcio intracelular (canales KATP), en las proteínas del desmosoma (lamina A/C) y del complejo de la distrofina (Desmina, metavinculina, etc). Las mutaciones que generan hipertrofia se localizan en factores transcripcionales (Nkx2.5) y en las proteínas del sarcómero (cadenas ligeras de miosina, proteínas unidoras de miosina). Finalmente las mutaciones que pueden producir ambos fenómenos (dilatación e hipertrofia) se localizan en las proteínas del sarcómero (cadenas pesadas de α -miosina, troponina T, troponina I, tropomiosina alfa, actina y titina), proteínas de los discos Z (proteína LIM del músculo y teletonina) y proteínas mitocondriales.⁴² El sarcómero, la unidad funcional de la contracción, presenta filamentos delgados y filamentos gruesos, cada uno constituido por proteínas específicas. Los filamentos delgados están formados por la actina, troponinas I, C y T, mientras que los filamentos gruesos están compuestos por proteínas que incluyen las cadenas pesadas y ligeras de miosina, y la proteína C unidora de miosina. El sarcómero está anclado a las proteínas de los discos Z por medio de la titina y la actina. Las proteínas de los discos Z son básicamente la teletonina, la proteína LIM del músculo y la alfa actinina entre otras. En la mayoría de estas proteínas se pueden presentar mutaciones que afecten la contractilidad miocárdica, además de generar cardiopatía hipertrófica o dilatada. El sarcómero es el encargado de producir la fuerza de contracción. Sin embargo, existen otras proteínas en la estructura del miocito cuya función es transmitir esta fuerza contráctil hacia la matriz extracelular. Una vez que las interacciones actina-miosina del sarcómero generan la fuerza de contracción, esta fuerza es transmitida a través de la interacción

Tabla I. Algunos de los genes involucrados en miocardiopatía hipertrófica (MCH) y miocardiopatía dilatada (MCD).

Miocardiopatía hipertrófica		
Gene	Proteína	Notas
MYH7	β -MyHC	Hipertrofia común
MYL2	MLC-2s/v	Obstrucción del tracto de salida del VI
MYL3	MLC-1s/v	Obstrucción del tracto de salida del VI
TNNT2	cTnT	Muerte súbita
TNNI3	cTnI	Hipertrofia apical
TPM1	α -TM	Hipertrofia variable y muerte súbita
MYBPC3	cMyBP-C	Inicio tardío
ACTC	α -actina	Alta penetrancia
Miocardiopatía dilatada		
Gene	Proteína	Notas
<i>Des</i>	Desmina	MCD-AD
<i>LMNA</i>	Lámina A/C	MCD-AD + enf. del sistema de conducción
<i>EYA4</i>	Epicardina	Sordera neurosensorial + MCD-AD
<i>PLN</i>	Fosfolamban	MCD
<i>TTN</i>	Titina	MCD-AD
<i>VCL</i>	Vinculina	MCD-AD
<i>TPM1</i>	α -Tropomiosina	MCD-AD

Abreviaciones: AD, autonómico dominante; MCD, miocardiopatía dilatada; VI, ventrículo izquierdo.

de la actina con la distrofina hacia otras proteínas como el complejo sarcoglicanos y distroglicanos. Por otro lado, las proteínas como la desmina permiten el contacto con la membrana nuclear, que es ciertamente importante, puesto que en ese sitio se ubican proteínas como las láminas A y C.⁴³ La presencia de mutaciones en estas proteínas de igual manera pudiera llevar a una falla en la generación de la contracción o a una falla en la transmisión de dicha fuerza, que produzca hipertrofia, dilatación y finalmente IC. Las mutaciones también pueden afectar el metabolismo y la generación de energía en el músculo cardíaco. Considerando que la generación de energía es un punto fundamental para la función del miocito en la generación y transmisión de la contracción es de suponerse que cualquier mutación que afecte alguna de las proteínas involucradas en este fenómeno causará alteraciones en la función del corazón y generará IC.⁴⁴

Como se comentó anteriormente, el flujo de calcio intracelular es fundamental para la regulación de las funciones cardíacas ya que éste es el coordinador central de la contracción y la relajación miocárdica. El calcio entra a la célula a través de los canales de calcio tipo L, lo que provoca la salida de calcio del retículo sarcoplásmico a través de los receptores de RyR para iniciar la contracción. La relajación se produce cuando el calcio es recapturado por la bomba de Ca²⁺ ATPasa (SERCA2a) del retículo sarcoplásmico. Se ha visto que algunas de las mutaciones de RyR provocan una miocardiopatía arritmogénica ventricular derecha, pero la mayoría de los defectos en este canal de calcio se han asociado a taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.

Otras mutaciones poco frecuentes en PLN son causa de casos de miocardiopatía dilatada familiar e IC por sus interacciones con PKA y la subsecuente inhibición de SERCA2a. Considerando todos los hallazgos que hasta el momento se han obtenido, parece ser que tanto la disminución como el aumento en la actividad de PLN repercute, a largo plazo, desfavorablemente sobre la función cardíaca.

Conclusiones

La IC es una condición de etiología multifactorial, iniciada por la interacción de factores genéticos y ambientales, como el consumo excesivo de alcohol, café, tabaquismo, la ingesta de sal en la dieta, etc. Este padecimiento progresa a través de ciertas alteraciones que se suceden en diferentes vías moleculares entre las que destacan, alteraciones en las reacciones de óxido-reducción, alteraciones en las señales de traducción, alteraciones en el manejo de calcio intracelular, alteraciones en el metabolismo de la mitocondria y la presencia de mutaciones en proteínas que participan en estos circuitos. De tal forma que actualmente las investigaciones están enfocadas a entender estos mecanismos con el fin de que las medidas terapéuticas en IC incidan directamente en ellos.

Referencias

1. HUNT SA, BACKER DW, CHIN ML, CINQUEGRANI MP, FELDMAN AM, FRANCIS GS ET AL: *Report of the ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult*. Circulation 2001; 104: 2996-3007.
2. ZIPES DP, LIBBY P, BONOW RO, BRAUNWALD E: Ed: *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Chapter 21. Pathophysiology of Heart Failure. USA, 7th edition. 2005: 509-538.
3. YOUNG JB: *The Global Epidemiology of Heart Failure*. Med Clin N Am 2004; 88: 1135-1143.
4. LLOYD-JONES DM, LARSON MG, LEIP EP, BEISER A, DAGOSTINO RB, KANNEL WB, ET AL: *Framingham Heart Study: Lifetime Risk of Congestive Heart Failure*. Circulation 2002; 106: 3068-3072.
5. BENJAMIN EJ, SCHNEIDER MD: *Learning from failure: congestive heart failure in the postgenomic age*. J Clin Invest 2005; 115: 495-499.
6. FRANCIS GC: *Pathophysiology of chronic heart failure*. Am J Med 2001; 110: 37S-46S.
7. RAYMENT NB, HAVEN AJ, MADDEN B, MURDAY A, TRICKEY R, SHIPLEY M, ET AL: *Myocyte loss in chronic heart failure*. J Pathol 1999; 188: 213-219.
8. WEST JB: *Cardiac energetics and myocardial oxygen consumption*. Physiologic Basis of Medical Practice. Williams and Wilkins. Baltimore, Maryland, USA. 1991: 250-260.
9. KOURIE JI: *Interaction of reactive oxygen species with ion transport mechanisms*. Am J Physiol 1998; 275: C1-24.
10. HUANG Y, HICKEY RP, YEH JL, LIU D, DADAK A, YOUNG LH, ET AL: *Cardiac myocyte-specific HIF-1 α deletion alters vascularization, energy, availability, calcium flux, and contractility in the normoxic heart*. FASEB J 2004; 18: 1138-1140.
11. DAVIS KJ: *Oxidative stress: the paradox of aerobic life*. Biochem Soc Symp 1995; 61: 1-31.
12. RATHORE N, JOHN S, KALE M, BHATNAGAR D: *Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in isoproterenol induced oxidative stress in rat tissues*. Pharmacol Res 1998; 38: 297-303.
13. LOCKWOOD TD: *Redox control of protein degradation*. Antioxid Redox Signal 2000; 2: 851-878.
14. RAHMAN I: *Oxidative stress, chromatin remodeling and gene transcription in inflammation and chronic lung disease*. J Biochem Mol Biol 2003; 36: 95-109.
15. CHEN YT, VACCARINO V, WILLIAMS CS, BUTLER J, BERKMAN LF, KRUMHOLZ HM: *Risk factors for heart failure in the elderly: A prospective community based study*. Am J Med 1999; 106: 605-612.
16. MCCORD JM, FRIDOVITCH I: *The reduction of cytochrome C by milk xanthine oxidase*. J Biol Chem 1968; 243: 5753-5760.
17. MCCORD JM, FRIDOVITCH I: *Superoxide dismutase. An enzymatic function for erythrocyte (homocysteine)*. J Biol Chem 1969; 244: 6049-6055.
18. SABRI A, HUGHIE HH, LUCHÉIS PA: *Regulation of hypertrophic and apoptotic signaling pathways by reactive oxygen species in cardiac myocytes*. Antioxid Redox Signal 2003; 5: 731-740.
19. IZUMIYA Y, KIM S, IZUMI Y, YOSHIDA K, YOSHIYAMA M, MATSUZAWA A, ET AL: *Apoptosis signal-regulating kinase 1 plays a pivotal role in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy and remodeling*. Circ Res 2003; 93: 874-883.
20. GIORDANO FJ: *Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure*. J Clin Invest 2005; 115: 500-508.
21. KAPLAN P, BABUSIKOVA E, LEHOTSKY J, DOBROTA D: *Free radical-induced protein modification and inhibition of Ca²⁺-ATPase of cardiac sarcoplasmic reticulum*. Mol Cell Biochem 2003; 248: 41-47.
22. SAWYER DB, SIWIK DA, XIAO L, PIMENTEL DR, SINGH K, COLUCCI WS: *Role of oxidative stress in myocardial hypertrophy and failure*. J Mol Cell Cardiol 2002; 34: 379-388.
23. BONAVENTURA J, GOW A: *NO and superoxide: opposite ends of the seesaw in cardiac contractility*. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 16403-16404.
24. HARE JM: *Nitroso-redox balance in the cardiovascular system*. N Engl J Med 2004; 351: 2112-2114.
25. HARE JM, STAMLER JS: *NO/redox disequilibrium in the failure heart and cardiovascular system*. J Clin Invest 2005; 115: 509-517.
26. DORN GW, FORCE T: *Protein kinase cascades in the regulation of cardiac hypertrophy*. J Clin Invest 2005; 115: 527-537.
27. LUPU F, TERWILLIGER JD, LEE K, SEGRE GV, EFSTRATIADIS A: *Roles of growth hormone and insulin-like growth factor 1 in mouse postnatal growth*. Dev Biol 2001; 229: 141-162.
28. CRACKOWER MA, OUDIT GY, KOZIERADZKI I, SARRAO R, SUN H, SASAKI T, ET AL: *Regulation of myocardial contractility and cell size by distinct PI3K-PTEN signaling pathways*. Cell 2002; 110: 737-749.
29. SCHWARTZBAUER G, ROBBINS J: *The tumor suppressor gene PTEN can regulate cardiac hypertrophy and survival*. J Biol Chem 2001; 276: 35786-35793.
30. NURESE K, KING GL: *Protein kinase C and myocardial biology and function*. Circ Res 2000; 86: 1104-1106.
31. BRAZ JC, GREGORY K, PATHAK A, ZHAO W, SAHIN B, KLEVITSKY R, ET AL: *PKC- α regulates cardiac contractility and propensity toward heart failure*. Nat Med 2004; 10: 248-254.
32. YANO M, IKEDA Y, MATSUZAKI M: *Altered intracellular Ca²⁺ handling in heart failure*. J Clin Invest 2005; 115: 556-564.
33. FABIATO A: *Calcium-induced release of calcium from the cardiac sarcoplasmic reticulum*. Am J Physiol 1983; 245: C1-C14.
34. BERS DM: *Cardiac excitation-contraction coupling*. Nature 2002; 415: 198-205.

35. HASENFUSS G: *Alterations of calcium-regulatory proteins in heart failure*. Cardiovasc Res 1998; 37: 279-289.
36. HASENFUSS G, PIESKE B: *Calcium cycling in congestive heart failure*. J Mol Cell Cardiol 2002; 34: 951-969.
37. OKUDA S, YANO M, DOI M, ODA T, TOKUHISA T, KOHNO M, ET AL: *Valsartan restores sarcoplasmic reticulum function with no appreciable effect on resting cardiac function in pacing-induced heart failure*. Circulation 2004; 109: 911-919.
38. HUSS JM, KELLY DP: *Mitochondrial energy metabolism in heart failure: a question of balance*. J Clin Invest 2005; 115: 547-555.
39. STANLEY WC, CHANDLER MP: *Energy metabolism in the normal and failure heart: potential for therapeutic interventions*. Heart Fail Rev 2002; 7: 115-130.
40. BISHOP SP, ALTSCHULD RA: *Increased glycolytic metabolism in cardiac hypertrophy and congestive failure*. Am J Physiol 1970; 218: 153-159.
41. MORITA H, SEIDMAN J, SEIDMAN E: *Genetic causes of human heart failure*. J Clin Invest 2005; 115: 518-526.
42. LIEW CC, DZAU VJ: *Molecular genetics and genomics of heart failure*. Nar Rev Genet 2004; 5: 811-825.
43. NIKOLOVA V, LEIMENA C, McMAHON AC, TAN JC, CHANDAR S, JOGIA D, ET AL: *Defects in nuclear structure and function promote dilated cardiomyopathy in laminin A/C-deficient mice*. J Clin Invest 2004; 113: 357-369.
44. PASOTTI M, REPETTO A, TAVAZZI L, ARBUSTINI E: *Genetic predisposition to heart failure*. Med Clin N Am 2004; 88: 1173-1192.

