

Hipertrofia miocárdica e biologia molecular

JORGE SAFI Jr.

A hipertrofia miocárdica é um mecanismo adaptativo em resposta ao excesso de pós-carga imposto ao coração pela hipertensão arterial sistêmica. Essa hipertrofia é inicialmente concêntrica, determinada pela replicação dos sarcômeros em série (síntese de miofibrilas e replicação de organelas), provocando aumento do tamanho celular e depósito de matriz extracelular. O início do processo de hipertrofia se dá pela ativação de sensores de estiramento na superfície celular. A partir desse estímulo, há então a promoção de múltiplos sinais intracitoplasmáticos, que traduzem a mensagem de estiramento celular em síntese protéica, determinando aumento do volume celular (hipertrofia). O grande número de genes e a variedade das seqüências regulatórias, além da

presença de "cross-signaling", conferem grande complexidade ao processo de hipertrofia em resposta à sobrecarga funcional. Os efetores neuro-humorais, o sistema cascata de renina-angiotensina-aldosterona, citocinas e outras moléculas desempenham papéis importantes, ainda que não completamente entendidos, para o início e a manutenção do processo de hipertrofia miocárdica, muitas vezes promovendo o retorno do miocárdio adulto ao padrão fetal.

Palavras-chave: hipertensão arterial, hipertrofia miocárdica, genética, biologia molecular.

HiperAtivo 1998;3:154-60

Unidade de Hipertensão — Instituto do Coração — HC-FMUSP

Endereço para correspondência:

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 — CEP 05403-000 — São Paulo — SP

INTRODUÇÃO

A hipertrofia miocárdica é uma resposta adaptativa à sobrecarga funcional imposta ao coração. Uma das causas mais prevalentes de sobrecarga funcional, para o coração, é a hipertensão arterial sistêmica. Em sua fase inicial, a hipertrofia secundária à hipertensão arterial é concêntrica, simétrica e provocada pela replicação dos sarcômeros em paralelo. Na fase de desadaptação, que ocorre tardiamente nas formas mais graves, a hipertrofia é excêntrica e tem como base a replicação dos sarcômeros em série. A análise dos indivíduos participantes do Estudo de Framingham permitiu identificar a hipertrofia ventricular como fator de risco para aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular, independentemente do nível de pressão arterial⁽¹⁻³⁾.

A modificação da relação entre a espessura da parede e o diâmetro do ventrículo hipertrófico obedece a lei de Laplace, aqui apresentada em sua forma simplificada, admitindo-se que a câmara ventricular tenha morfologia aproximadamente esférica:

$$\sigma = \frac{P \cdot r}{2h}$$

onde: σ = estresse circunferencial da parede; P = pressão interna da câmara; r = raio interno da cavidade; e h = espessura da parede. À medida que a pós-carga excessiva determina a elevação da pressão interna do ventrículo, o raio interno da cavidade diminui e a espessura da parede aumenta, mantendo o estresse circunferencial dentro de limites normais. O estresse circunferencial, que é um dos componentes da pré-carga e um dos maiores determinantes do consumo de oxigênio pelo miocárdio, parece ser o gatilho da resposta hipertrófica.

O processo de hipertrofia sofre influências múltiplas e não é decorrente exclusivamente do nível pressórico. Na realidade, é fraca a correlação entre a ocorrência de hipertrofia ventricular e as medidas isoladas de pressão arterial. A melhor correlação foi estabelecida entre a ocorrência de hipertrofia e a monitorização ambulatorial da pressão arterial, pois pacientes sem queda noturna de pressão arterial apresentavam maior ocorrência de hipertrofia miocárdica⁽⁴⁾. Além da pressão arterial, outros fatores também estão relacionados à hipertrofia ventricular, como idade, sexo e raça^(5,6). Alguns estudos indicaram que, para qualquer nível pressórico, a massa ventricular esquerda (em g/m² de superfície corpórea) é sempre maior nos homens que nas mulheres, e que, nos indi-

vídus da raça negra, há maior incidência de hipertrofia ventricular.

A carga funcional é um dos principais determinantes do tamanho de qualquer órgão e esse efeito não se limita apenas aos órgãos musculares. Exemplo disso é a vicariância renal após a nefrectomia unilateral. Apesar de geneticamente determinado, o tamanho do coração depende da modulação que é imposta pela demanda funcional do órgão⁽⁷⁾. Como a função do coração é manter adequada pressão de perfusão para os órgãos e tecidos, de acordo com a demanda metabólica estabelece-se uma demanda hemodinâmica que deve ser correspondida pelo coração, mesmo às custas de mecanismos adaptativos. Dentre os meios agudos de compensação destacam-se o mecanismo de Frank-Starling e o controle neural da frequência cardíaca via barorreflexo. Por outro lado, os estímulos repetidos e duradouros fazem disparar mecanismos genéticos que hipertrofiam o músculo cardíaco.

MECANISMOS MOLECULARES DA HIPERTROFIA

A síntese protéica é imprescindível para que ocorra a hipertrofia ventricular. O aumento do estresse circunferencial é provavelmente o principal mecanismo iniciador, atuando como gatilho mecânico da síntese protéica. Na célula, o estresse circunferencial é representado pelo estiramento do sarcômero, pelo aumento da tensão na superfície celular e pela ativação de alguns receptores da membrana, como receptores adrenérgicos, receptores de angiotensina II, receptores de hormônios tireoideanos e receptores de insulina. Seja qual for o evento inicial, a ativação desses mecanismos provoca aumento no influxo de Na^+ , Ca^{++} e H^+ . A elevação da concentração intracelular desses íons aumenta os níveis citoplasmáticos de proteína G e AMP cíclico, ativando a cascata de fosforilação de enzimas e modulando a transcrição de DNA para RNA mensageiro. Também estão envolvidos nesse mecanismo regulatório os protooncogenes c-myc, c-fos, e c-jun e proteínas ligadas ao DNA^(8,9).

CONSTITUIÇÃO CELULAR DO MIOCÁRDIO NORMAL E HIPERTRÓFICO

Em condições normais, apenas um terço da celularidade miocárdica é composto por miócitos, sendo os dois terços restantes compostos por tecido de suporte contendo células musculares lisas, células endoteliais, fibroblastos e células nervosas. Nas situações de sobrecarga, quando há necessidade de se aumentar o tamanho do coração, os dois compartimentos se hipertrofiam, mas não necessariamente mantêm essa proporção. Um dos principais motivos desse desequilíbrio entre as populações celulares é a ocorrência de “cross signaling” entre as diferentes linhagens. Desse modo, um estímulo primariamente direcionado para os miócitos pode acionar tam-

bém os mecanismos celulares dos fibroblastos e vice-versa⁽¹⁰⁾.

O aumento do tamanho de qualquer órgão pode ser decorrência de hipertrofia ou hiperplasia celular; no miocárdio, a contribuição de cada um desses mecanismos depende da idade do animal. Em animais adultos, o miócito cardíaco é incapaz de se dividir, porque é célula especializada e de diferenciação terminal. Estima-se que no ser humano recém-nascido, até 2% dos miócitos sejam capazes de se dividir, mas que ao final do primeiro mês de vida menos de 1% das células mantenham essa capacidade (fenômeno da perda do potencial proliferativo). Dessa maneira, é consenso que a hipertrofia miocárdica no adulto se faça às custas de hipertrofia celular, exclusivamente.

Não há divisão celular sem síntese de DNA, mas a mitose não é o único estado celular onde esse fenômeno ocorre. A capacidade de incorporação de timidina marcada ao DNA e a atividade da DNA polimerase, embora sejam marcadores fiéis da síntese de DNA, não implicam necessariamente divisão celular⁽¹¹⁾. O avanço das técnicas de biologia molecular permitiu identificar outros marcadores mais fidedignos da divisão celular, como o PCNA (antígeno nuclear de proliferação celular), que se expressa apenas nas fases G1 e S da mitose (Figura 1). Em ratos foi possível demonstrar a presença de PCNA em miócitos pré-natais ou recém-nascidos mas não em miócitos de animais adultos e suspeita-se que em humanos o comportamento seja semelhante.

ALTERAÇÃO DO FENÓTIPO MIOCÁRDICO NA HIPERTROFIA

Várias proteínas cardíacas apresentam isoformas decorrentes da expressão de diferentes seqüências genéticas ou do “splicing” alternativo (clivagem) pós-transcricional. No entanto, apenas um número limitado de isoformas é expresso num dado momento, dependendo de circunstâncias metabólicas e funcionais do coração.

Proteínas contráteis

A miosina de cadeia pesada é um dímero composto por filamentos alfa e beta, produtos de dois genes diferentes, e que pode ocorrer sob a forma de homodímeros alfa-alfa, beta-beta ou de heterodímero alfa-beta. Na maioria dos modelos experimentais de hipertrofia cardíaca, demonstrou-se predomínio do homodímero beta-beta (isomiosina V3) sobre os outros dímeros, mas há exceções. Em modelos de exercício forçado, em animais normotensos e hipertensos, há predomínio do homodímero alfa-alfa (isomiosina V1). A avaliação do fenótipo da miosina em humanos com hipertrofia cardíaca revelou padrão semelhante. No modelo de sobrecarga pelo hipertireoidismo há maior expressão das cadeias alfa com conseqüente redução na produção das cadeias beta⁽¹²⁾. Esse efeito pode ser demonstrado não apenas “in vivo”, onde as

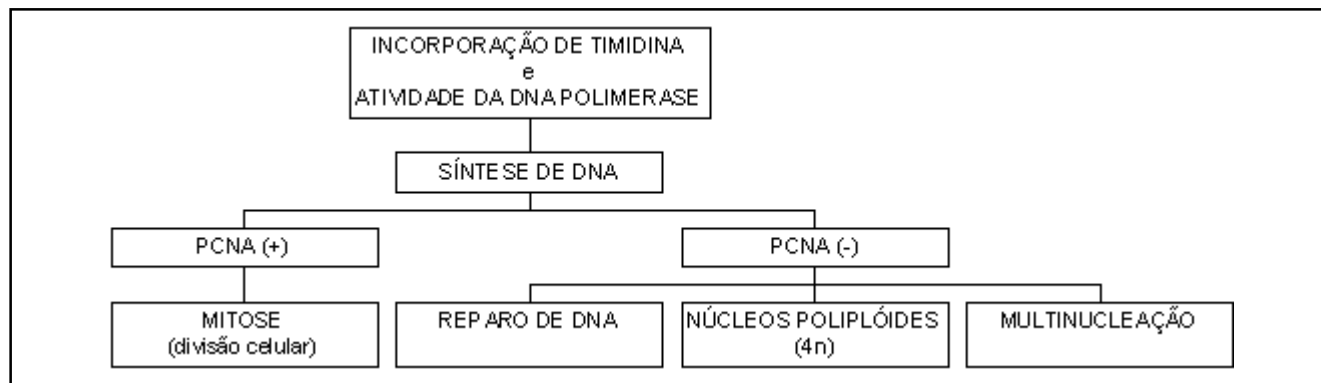


Figura 1. Diferencial entre mitose e outras situações de síntese de DNA. PCNA (antígeno nuclear de proliferação celular — ciclina) presente apenas na fase G1-S da mitose.

alterações hemodinâmicas secundárias ao hipertireoidismo desempenham papel importante na gênese da sobrecarga, mas também em miócitos em cultura, indicando a ação direta do hormônio sobre a expressão genética miocárdica. Posteriormente, foi possível identificar um sítio de ação do hormônio tireoideano na região 5' do gene da miosina pesada alfa. Outro achado interessante é o retorno ao padrão fetal na hipertrofia. Em humanos, durante a fase fetal, os átrios e ventrículos expressam a cadeia leve 1 da miosina, mas no período pós-natal os ventrículos reprimem a expressão dessa cadeia e só os átrios a mantêm por toda a vida. Nos estados de sobrecarga funcional, os ventrículos retomam o padrão fetal, voltando a produzir a cadeia leve 1⁽¹³⁾.

Retículo sarcoplasmático

Nos corações em falência secundária à hipertrofia, foi demonstrada diminuição dos níveis de RNA mensageiro para importantes componentes do retículo sarcoplasmático, como a Ca⁺⁺ adenosina trifosfatase, o receptor de rianodina e o fosfolambam⁽¹⁴⁾.

Mitocôndrias

Um dos aspectos mais importantes do crescimento cardíaco é a manutenção do equilíbrio entre a produção de energia pelas mitocôndrias e o consumo pelas miofibrilas e bombas iônicas. Um índice importante desse equilíbrio é a relação entre a produção de RNA ribossômico mitocondrial e RNA ribossômico total. Mantendo-se essa relação, garante-se a equivalência entre a quantidade de mitocôndrias e citocromo c oxidase e as outras organelas⁽¹⁵⁾. Nos estágios iniciais da hipertrofia, essa proporção é mantida, mas na fase tardia as proteínas acumulam mais rápido que as mitocôndrias, resultando em elevação do consumo desproporcional ao aumento na produção de energia. A biossíntese de mitocôndrias é um processo complexo, pois alguns de seus principais componentes, como o complexo enzimático citocromo c oxidase, é

composto de subunidades, algumas delas codificadas pelo DNA nuclear e outras, pelo DNA mitocondrial. No coração normal, a expressão desses dois genomas é balanceada. Nos estados de sobrecarga funcional, essa coordenação é perdida, com os componentes controlados pelo núcleo sendo produzidos mais rapidamente que aqueles codificados pelo genoma mitocondrial⁽¹⁵⁾.

Citoesqueleto

A sobrecarga funcional aumenta a produção e determina o acúmulo de microtúbulos e tubulina polimerizada⁽¹⁶⁾.

Matriz extracelular

A existência de “cross signaling” entre os diferentes componentes celulares e não-celulares do miocárdio resulta em desequilíbrio entre as células contráteis e não-contráteis, com acúmulo de fibroblastos e colágeno tipos I e III. Essas alterações podem ser precoces, com o pico da concentração de RNA mensageiro do colágeno tipos I e III ocorrendo por volta do terceiro dia de sobrecarga.⁽¹⁷⁾

Densidade capilar

A sobrecarga também exerce efeito regulador sobre a angiogênese miocárdica. Assim, como a resposta proliferativa dos miócitos, a multiplicação de células vasculares também é um fenômeno dependente da idade⁽¹⁸⁾. Em indivíduos jovens, o aumento da densidade capilar ocorre em paralelo com o aumento das fibras contráteis, mas esse equilíbrio se perde no animal adulto e idoso, onde encontra-se a rarefação dos vasos capilares. Na Tabela I podemos encontrar essas e outras alterações fenotípicas do miocárdio hipertrófico.

SINAIS QUE ACOPLAM A SOBRECARGA FUNCIONAL E A ATIVIDADE GENÉTICA

A hipertrofia miocárdica determina a expressão de genes

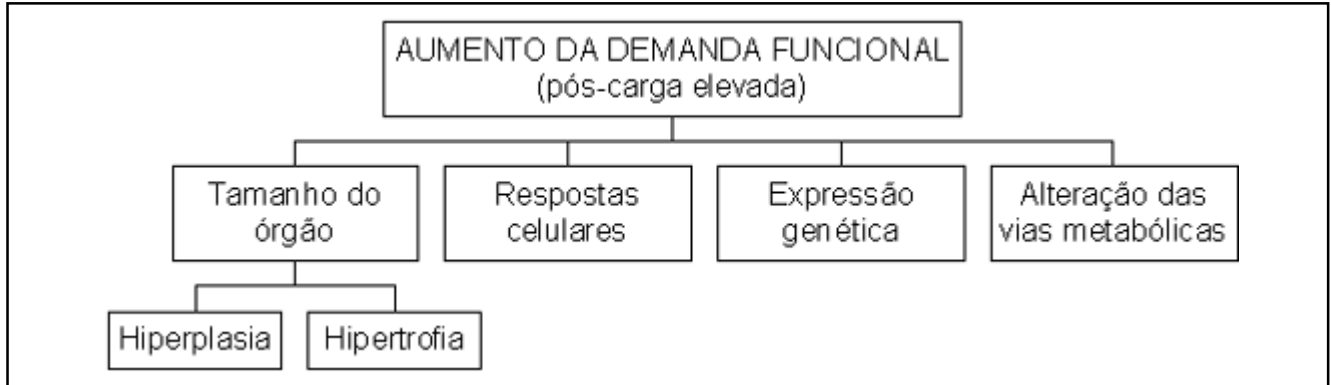


Figura 2. Adaptação cardíaca frente a sobrecarga funcional.

Opções adaptativas do coração durante a sobrecarga funcional. O coração pode responder ao aumento da sobrecarga funcional pelo aumento do número (hiperplasia) ou tamanho (hipertrofia) de suas células. Vários subconjuntos de genes podem ser modulados para alterar as proporções entre os componentes celulares. Além disso, a regulação seletiva de genes determina a ocorrência de variadas isoformas protéicas no coração. Dessa maneira, o resultado final não é apenas um órgão com seu tamanho aumentado, mas também com seu fenótipo e propriedades funcionais e metabólicas modificadas. (Modificado da referência 14.)

que normalmente estão quiescentes no coração adulto⁽¹⁹⁻²¹⁾. Isso inclui a ativação dos protooncogenes c-fos e c-myc, dos genes que regulam a alfa actina, a beta-tropomiosina e a eliminação da expressão do gene da cadeia leve tipo 1. O significado dessas mudanças não é claro, embora suspeite-se que o retorno ao padrão fetal possa ser explicado pela sua maior resistência à hipoxia celular, pois tanto no coração hipertrofico como no fetal os miócitos suportam baixas tensões de oxigênio^(20, 21).

As seqüências de genes promotores e amplificadores

(“promoter/enhancer”) são elementos reguladores em cis, ou seja, regulam a expressão do gene “in situ”, a partir do mesmo segmento de DNA. Essas seqüências modulam a expressão basal e a transcrição induzida das proteínas cardíacas. No entanto, a concordância de fenômenos regulatórios entre dois sítios genéticos diferentes permite a ativação de seqüências genéticas em trans, ou seja, por meio de informações provenientes de outra posição do genoma.

Um dos maiores desafios ao entendimento dos mecanismos de hipertrofia miocárdica tem sido encontrar um sensor

Tabela I. Modificação das proporções de isoformas protéicas na hipertrofia cardíaca.

Constituinte	Alteração	RNAm	Proteína
Cadeia pesada alfa da miosina	↓	+	+
Cadeia pesada beta da miosina	↑	+	+
Cadeia leve 1 da miosina atrial	↑	+	+
Cadeia leve 1 da miosina ventricular	↓		
Actina alfa-esquelética e beta-tropomiosina	0 →	+	
Ca ⁺⁺ ATPase do retículo sarcoplasmático	↓	+	+
Fosfolambam	↓	+	+
Bomba trocadora de Na ⁺ /Ca ⁺⁺	↑	+	+
Colágeno tipo III da matriz extracelular	↑	+	+
Receptor beta-adrenérgico	↓		+
Subunidade alfa-2 da Na ⁺ /K ⁺ ATPase	↓	+	+
Subunidade alfa-3 da Na ⁺ /K ⁺ ATPase	↑	+	+

↑ aumento da isoforma após a sobrecarga; ↓ redução da isoforma após a sobrecarga; 0 → ausência da isoforma antes da sobrecarga; + análise por detecção de proteína ou RNA mensageiro. (Modificado da referência 14.)

específico de sobrecarga e sua seqüência de sinalização (Figura 2). Esse sensor, capaz de traduzir um fenômeno essencialmente mecânico em ativação de determinados genes, seria o responsável pela alteração do fenótipo celular. De maneira geral, o processo pode ser descrito em cinco etapas: a) reconhecimento do sinal mecânico por um sensor; b) geração de um sinal carga-dependente; c) transformação desse sinal em

influências mecânicas que os miócitos. Como exemplo, podemos citar a presença de TGF-beta e endotelina-1 no meio de cultura de células não contráteis submetidas a estiramento⁽¹⁹⁾. Os neuroefetores adrenérgicos também desempenham papel importante na gênese da hipertrofia celular. A infusão de norepinefrina em animais de experimentação induz a hipertrofia miocárdica e esse fenômeno pode ser atenu-

Tabela II. Mecanismos de sinalização implicados na hipertrofia cardíaca. (Modificado da referência 14.)

Sensores de trabalho mecânico

Perturbação das estruturas celulares e desequilíbrio entre a geração e a utilização de energia.

Sinais primários gerados por sensores

Equilíbrio iônico: influxo de Na⁺ com elevação do Ca⁺⁺ intracelular via bomba de Na⁺/Ca⁺⁺.

Fatores humorais: angiotensina II, fator de transformação e crescimento beta-1 (TGF), endotelina-1; epinefrina e norepinefrina.

Sinais intracelulares

Ca⁺⁺; trifosfato de inositol; 1-2 diacilglicerol; AMPc.

Efetores bioquímicos: cascata da proteinoquinase

Proteinoquinase A; proteinoquinase C; MAP-quinase; calmodulina.

Respostas biológicas: mudança da atividade genética

Indução de fatores de transcrição ("immediate early genes": c-fos, c-jun, erg1).

Indução de fatores de crescimento: TGF-beta1 (fator de transformação e crescimento).

Ativação de fatores de transcrição (fosforilação).

mensagem citoplasmática; d) transformação dessa mensagem em efector bioquímico; e, finalmente, e) ocorrência da resposta biológica por alteração da expressão genética (Tabela II).

Vários sensores de trabalho mecânico têm sido identificados: a) perturbação de estruturas celulares por forças mecânicas; b) estímulo de neuroefetores adrenérgicos; e c) taxa de utilização de ATP e seus metabólitos⁽²²⁾. No coração, o mecanismo dependente de carga mecânica mais reconhecido é o influxo de Na⁺ ativado por ionóforos (poros de membrana) e canais induzidos por estiramento. Estudos em cultura celular demonstraram que, poucas horas após o influxo de Na⁺ induzido por estiramento, podemos identificar a presença de RNA mensageiro codificando o trocador Ca⁺⁺/Na⁺⁽²³⁾. O sistema renina-angiotensina tecidual do miocárdio é reconhecido há longo tempo. A angiotensina II é armazenada em vesículas citoplasmáticas no miócito ventricular em culturas de células miocárdicas e já foi possível demonstrar a liberação de angiotensina II por estiramento^(24, 25). Como a própria célula endotelial contém receptores da classe AT1 para angiotensina II, esse parece ser um importante mecanismo autócrino de regulação da hipertrofia, explicando parte do papel dos inibidores da enzima conversora da angiotensina na remodelação e na reversão da hipertrofia ventricular. Além dos mecanismos autócrinos, existem também influências parácrinas no processo de hipertrofia, pois são inúmeras as células não contráteis presentes no miocárdio e que sofrem as mesmas

ado pela administração de alfa ou betabloqueadores separadamente e suprimido pela combinação das drogas⁽²⁶⁾. Essa mesma hipertrofia não pode ser bloqueada pelo uso de verapamil, o que significa que, independentemente de segundos mensageiros iônicos (influxo de cálcio), as catecolaminas têm ação direta sobre a hipertrofia celular⁽²⁷⁾. Nas células adultas, tanto a estimulação alfa como beta disparam mecanismos de hipertrofia, enquanto em células embriônicas apenas a estimulação alfa tem esse efeito, que é independente do estiramento celular, embora tenha sido demonstrado que o aumento da tensão na membrana citoplasmática funcione como estímulo sinérgico⁽²⁸⁾.

MENSAGEIROS CITOPLASMÁTICOS

O cálcio é provavelmente um importante mensageiro citoplasmático da cascata de eventos da hipertrofia cardíaca. Apesar de não haver evidência direta do aumento da concentração intracelular de Ca⁺⁺ nos estados de sobrecarga funcional, existem pelo menos quatro mecanismos que teoricamente podem determinar esse aumento: a) aumento da densidade dos canais de troca Na⁺/Ca⁺⁺; b) presença de canais de Ca⁺⁺ acionados por estiramento; c) influxo de Ca⁺⁺ através dos canais L, mediado pela ação beta-adrenérgica; e d) mobilização do Ca⁺⁺ armazenado no retículo sarcoplasmático, via trifosfato de inositol^(20, 29).

Outro mensageiro possivelmente implicado na gênese da hipertrofia é a ativação da cascata da proteinoquinase, que induziria a célula a assumir o fenótipo hipertrófico. Esse aumento da atividade enzimática é secundário à ativação alfa-adrenérgica, à ação da endotelina-1 e ao estiramento celular^(19,25). A angiotensina II, pela ação no receptor AT1 da célula miocárdica, também ativa a proteinoquinase C, a MAP-quinase (“mitogen-activated protein”) e outras enzimas da cascata, todas elas dependentes de Ca⁺⁺.

CONCLUSÃO

Ainda que não completamente compreendido, o início do processo de hipertrofia se dá pela ativação de sensores de estiramento na superfície celular. A partir desse estímulo, há então a promoção de múltiplos sinais intracitoplasmáticos,

que traduzem a mensagem de estiramento celular em síntese protéica e multiplicação de organelas celulares, determinando aumento do volume celular e, conseqüentemente, do coração. Esse efeito se dá pela estimulação de fatores de transcrição normalmente ausentes ou presentes em pequenas quantidades, ou pela fosforilação e ativação de fatores preexistentes. O grande número de genes e a variedade das seqüências regulatórias, além da presença de “cross signaling”, conferem grande complexidade ao processo de hipertrofia em resposta à sobrecarga funcional. Aparentemente, um mesmo sinal pode determinar diferentes padrões fenotípicos na dependência do grupo de genes ativados, do padrão de receptores estimulados ou bloqueados e da via de entrada de cálcio ativada. Desse modo, parece improvável que, frente a diferentes tipos de sobrecarga funcional, um mesmo sinal regulatório determine as respostas dos mesmos genes, alterando o fenótipo miocárdico.

Cardiac hypertrophy and molecular biology

JORGE SAFI Jr.

Left ventricle hypertrophy is an adaptive mechanism that happens in response to high afterload states, including arterial hypertension. The molecular mechanisms involved in the process are not completely understood. Stretching sensors located in the cell membrane can trigger several cytoplasmic messages that can be translated into protein production and cardiac phenotype modification. The involvement of several genes and the occurrence of cross-signaling between the cellular populations determine the complexity of the process. Neuroeffectors, cytokynes, renin-angiotensin-aldosterone system and other mediators participate in the pathophysiology of left ventricular hypertrophy.

Key words: left ventricular hypertrophy, hypertension, molecular mechanisms.

HiperAtivo 1998;3:154-60

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kannel WB, Gordon T, Offutt D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram: prevalence, incidence, and mortality in the Framingham study. *Ann Intern Med* 1969;71:89-105.
2. Devereux RB, Pickering TG, Harshfield GA, et al. Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: Importance of blood pressure response to regularly recurring stress. *Circulation* 1983;68:470-6.
3. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561-6.
4. Rizzoni D, Muiesan ML, Montani G, et al. Relationship between initial cardiovascular structural changes and daytime and nighttime blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 1992;5:180-6.
5. Lakatta EG. Similar myocardial effects of aging and hypertension. *Eur Heart J* 1990;11(suppl G):29-38.
6. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, et al. Echocardiographic evidence of left ventricular hypertrophy in a general aged population. *Am J Cardiol* 1994;74:385-91.
7. Zak R. Cell proliferation during cardiac growth. *Am J Cardiol* 1973;31:211-9.
8. Weber KT, Brilla C. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991;83:1849-65.
9. Francis GS, McDonald K. Left ventricular hypertrophy: an initial response to myocardial injury. *Am J Cardiol* 1992;69:3G-7G.
10. Long CS, Hartogensis WE, Simpson PC. Beta-adrenergic stimulation of cardiac non-myocytes augments the growth-promoting activity of non-myocyte conditioned medium.

- J Mol Cell Cardiol 1993;25:915-25.
11. Clayton DA. Structure, replication, and transcription of DNA. In: Leder P, Clayton DA, Rubenstein E, eds. *Scientific American Introduction to Molecular Medicine*. New York: Scientific American, Inc., 1994;pp.27-45.
 12. Korecky B, Zak R, Schwartz K, et al. Role of thyroid hormone in regulation of isomyosin composition, contractility, and size of heterotopically isografted rat heart. *Circ Res* 1987;60:824-30.
 13. Sutschs G, Brunner UT, von Schulthess C, et al. Hemodynamic performance and myosin light chain-1 expression of the hypertrophied left ventricle in aortic valve disease before and after valve replacement. *Circ Res* 1992;70:1035-43.
 14. Zak R. Molecular mechanisms of cardiac hypertrophy. In: Haber E, ed. *Scientific American Molecular Cardiovascular Medicine*. New York: Scientific American, Inc., 1995;pp.177-92.
 15. Wiesner RJ, Aschenbrenner V, Ruegg JC, et al. Coordination of nuclear and mitochondrial gene expression during the development of cardiac hypertrophy in rats. *Am J Physiol* 1994;267:C229-35.
 16. Tsutsui H, Ishihara K, Cooper G 4th. Cytoskeletal role in the contractile dysfunction of hypertrophied myocardium. *Science* 1993;260:682-7.
 17. Chapman D, Weber KT, Eghbali M. Regulation of fibrillar collagen types I and III and basement membrane type IV collagen gene expression in pressure overloaded rat myocardium. *Circ Res* 1990;67:787-94.
 18. Tomanek RJ. Age as a modulator of coronary capillary angiogenesis. *Circulation* 1992;86:320-1.
 19. Komuro I, Yazaki Y. Control of cardiac gene expression by mechanical stress. *Annu Rev Physiol* 1993;55:55-XX.
 20. Chien KR, Knowlton KU, Zhu H, et al. Regulation of cardiac gene expression during myocardial growth and hypertrophy: molecular studies of an adaptive physiological response. *FASEB J* 1991;5:3037-46.
 21. Chien KR, Zhu H, Knowlton KU, et al. Transcriptional regulation during cardiac growth and development. *Annu Rev Physiol* 1993;55:77-95.
 22. Sachs F. Mechanical transduction by membrane ion channels. A mini review. *Mol Cell Biochem* 1991;104:57-60.
 23. Kent RL, Rozik JD, McCollam PL, et al. Rapid expression of the cardiac Na⁺ Ca⁺⁺ exchanger in response to cardiac pressure overload. *Am J Physiol* 1993;265:H1024-9.
 24. Baker KM, Booz GW, Dostal DE. Cardiac actions of angiotensin II: role of intracardiac renin-angiotensin system. *Annu Rev Physiol* 1992;54:227-41.
 25. Sadoshima J, Xu Y, Slayter HS, et al. Autocrine release of angiotensin II mediates stretch-induced hypertrophy of cardiac myocytes in vitro. *Cell* 1993;75:977-84.
 26. Ziehurt W, Zimmer HG. Significance of myocardial alpha and beta adrenoreceptors in catecholamine induced cardiac hypertrophy. *Circ Res* 1988;65:1417.
 27. Cooper G 4th, Kent RL, Uboh CE, et al. Hemodynamic versus adrenergic control of cat right ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 1985;75:1403-14.
 28. Clark WA, Rudnik SJ, La Pres JJ, et al. Regulation of hypertrophy and atrophy in cultured adult heart cell. *Circ Res* 1993;73:1163-76.
 29. Dassouli A, Sulpice J-C, Roux S, et al. Stretch-induced inositol triphosphate and tetrakisphosphate production in rat cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol* 1993;25:973-82.