

What is a structural myocardial remodeling?

Čo je potrebné vedieť o štrukturálnej remodelácii myokardu?

Murín J¹, Pernický M¹, Klabník A², Kyčina P³, Bulas J¹, Kiňová S¹

¹I. interná klinika, LFUK a UN Bratislava, Slovenská republika

Murín J, Pernický M, Klabník A, Kyčina P, Bulas J, Kinova S. **What is a structural myocardial remodeling?** Cardiology Lett. 2015;24(3):160–165

Abstract. Structural myocardial remodeling is an important concept in understanding chronic heart failure disease. Its recognition leads to important treatments of heart failure, mainly to blocking of the activation of neurohormonal systems in these patients.

The authors try to summarize known experience about structural remodeling, focusing mainly on cardiovascular inflammation, on collagen matrix alteration and on cardiomyocyte damage during the progression of heart failure. They also try to look for possible treatments. Fig. 2, Lit. 54, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: heart failure – structural myocardial remodeling – cardiovascular inflammation – collagen matrix alteration – possible treatments in myocardial remodeling

Murín J, Pernický M, Klabník A, Kyčina P, Bulas J, Kiňová S. **Čo je potrebné vedieť o štrukturálnej remodelácii myokardu?** Cardiology Lett. 2015;24(3):160–165

Abstrakt. Štrukturálna remodelácia srdca je významná z hľadiska chronického srdcového zlyhávania. Jej rozpoznanie viedlo k výskumu liečebných prístupov blokujúcich neurohormonálnu aktiváciu v organizme chorých.

Autori zhrnuli literárne poznatky o tomto probléme hlbším skúmaním problematiky kardiovaskulárneho zápalu, alterácie kolagénového matrixu a problematiky zániku kardiomyocytov pri progresii srdcového zlyhávania a naznačujú možné spôsoby liečebného prístupu. Obr. 2, Lit. 54, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: srdcové zlyhávanie – štrukturálna remodelácia myokardu – kardiovaskulárny zápal – alterácie v kolagénovej matrix – liečebné možnosti pri remodelácii srdca

Koncept kardiálnej remodelácie sa vytvoril, aby bolo možné charakterizovať anatomické zmeny ľavej komory po prekonanom myokardiálnom infarkte. Termín „remodelácia“ vytvorili anatómovia, pitvajúci chorých s ťažkým srdcovým zlyháváním po infarkte, ktorí preukázali, že ľavá komora takéhoto srdca býva veľká a guľovitá (oproti malej eliptickej komore zdravého srdca) (**obrázok 1**). Neskôr sa týmto termínom začali označovať aj patofyziologické deje, ktoré vedú k uvedeným morfológickým zmenám srdca. Dnes však týmto termínom (myokardiálna remodelácia)

označujeme aj viaceré zmeny vo fyziológii (patofyziológii) kardiomyocytu, v jeho objeme a zložení (kardiomyocytu), ale i non-kardiomyocytu (ich kompartmentov), a tiež v geometrii a architektúre ľavej komory po prekonanom myokardiálnom infarkte alebo pri tlakovom či objemovom preťažení, v súvislosti s kardiomyopatiami alebo po expozícii myokardu infekciám či kardiotoxickým liekom (1). Myokardiálna remodelácia je výsledkom istých zmien v srdci, ktoré sú čiastočne adaptačné na inzult, ale sčasti sú i patologické (neadaptačné) a potenciálne sa môžu zaradiť

Z ¹I. internej kliniky LFUK a UN Bratislava, ²Kardiologickej ambulancie Hornooravská NsP, Trstená a ³Jednotky intenzívnej starostlivosti Interného oddelenia, Liptovská nemocnica, Liptovský Mikuláš, Slovenská republika
Do redakcie došlo dňa 25. februára 2015; prijaté dňa 2. marca 2015

Adresa pre korešpondenciu: Prof. MUDr. Ján Murín, CSc., I. interná klinika LFUK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: jan.murin@gmail.com

do tzv. circulus vitiosus, a preto progredovať, a následne pacientovi ublížiť (2). Môžu pritom vznikáť alterácie energetiky v srdci, obmedzenia intramyokardiálnej perfúzie, zhoršenia srdcovej funkcie (systolickej či diastolickej) a aj nárast výskytu arytmií. Takže myokardiálna remodelácia je kľúčovým determinantom klinického priebehu a prognózy pri mnohých kardiovaskulárnych (KV) ochoreniach, ktoré končia tzv. chronickým srdcovým zlyhávaním (CHSZ).

Srdcové zlyhávanie (SZ) je dnes veľkým klinickým a spoločenským problémom i výzvou súčasne. Konvenčná liečba SZ sa orientuje na ovplyvnenie príčin ochorenia (napríklad na liečbu hypertenzie, infarktu myokardu, revaskularizáciu pri ischemickej chorobe srdca, ICHS a podobne), ale aj na ovplyvnenie aktivácie neurohormonálnych systémov súvisiacich so vznikom ochorenia. Ale hľadáme i ďalšie možnosti liečby, najmä chceme zabrániť vzniku alebo dokonca „otočiť chod vývoja“ myokardiálnej remodelácie, a tým vlastne znížiť (či spomaliť) vývoj ochorenia s výskytom SZ. V oblasti „genetiky SZ“ sa v ostatných rokoch zistilo pomerne veľa – spoznávali sme gény (súvisiace s remodeláciou) ovplyvňujúce hypertrofiu a letalitu kardiomyocytov, gény ovplyvňujúce „zápal v KV systéme“, gény ovplyvňujúce zmeny kolagénovej matrix a tiež mikrovaskulárne zmeny (napríklad zánik mikrovaskulatury) (3). Ďalej sa chceme venovať predovšetkým problematike „zápalu v KV systéme“, ktorého súčasťou sú aj zmeny kolagénovej matrix a zmeny v kardiomyocytoch, pričom lepšie rozpoznanie zápalu pri SZ pravdepodobne prinesie „ovocie“ novších liečebných zásahov pri ochorení či pri jeho prevencii.

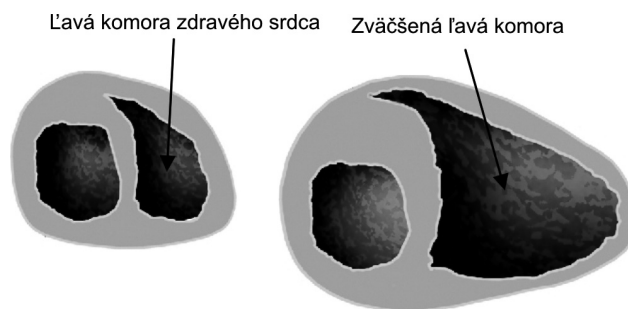
Srdcové zlyhávanie je klinický syndróm, v ktorom je prítomná pestrá rôznorodosť štrukturálnej myokardiálnej remodelácie (kvalitatívnej i kvantitatívnej).

Myokardiálna štrukturálna remodelácia

Prispievajú k nej viaceré patofyziologické deje či mechanizmy. A nie je ľahké ich sledovať, analyzovať a rozpoznávať. Sústreďme sa na niektoré procesy, ktoré boli v ostatných rokoch lepšie rozpoznané. Sú to:

Kardiovaskulárny zápal

Ak nastane kardiálne poškodenie, často dochádza aj k aktivácii imúnneho systému v organizme – a vtedy sa okamžite uvoľnia v mieste poškodenia zápalové mediátory a (pro)zápalové bunky sú sťahované (vábené) k miestu myokardiálneho poškodenia (4). Tieto humorálne a celulózne faktory majú svoju úlohu aj pri vzniku/progresii remodelačného procesu: cytokíny (IL-1 beta a TNF alfa) spôsobujú, respektíve podporujú myocytovú apoptózu a aktivujú matrixové metaloproteinázy, ktoré degradujú kolagénové vlákna



Obrázok 1 Remodelácia ľavej komory srdca

Figure 1 Left ventricle remodeling

v myokarde; neutrofilu uvoľňujú oxidanty a proteázy, ktoré tiež podporujú apoptózu a degradáciu kolagénu. Monocyty/makrofágy stimulujú syntézu a depozíciu kolagénových vlákien s podporou fibrózy/fibrotizácie v myokarde (5 – 7).

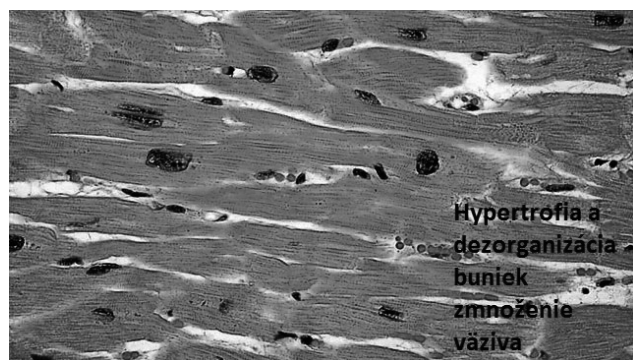
Bazálny výskum musí definovať pri SZ úlohu jednotlivých cytokínov, zápalových buniek (aj ich vzájomné prepojenia), aby bolo možné, prípadne intervenovať „zápal“ tak, že to spomalí vznik/progresiu SZ. Uskutočnili sa isté klinické štúdie, atakujúce cytokíny pri SZ, ale želaný efekt v zmysle zlepšenia stavu chorých sa nepreukázal (8).

Výskum objavil tiež niektoré nové látky pôsobiace proti zápalu/remodelácii: a) pentraxín 3 (produkovaná je monocytmi/makrofágmi/vaskulárnymi i fibrogénymi bunkami) pôsobí proti cytokínom (IL-1beta a TNF-alfa) a má teda istý antiremodelačný potenciál (9), b) nová látka TG 100-115 (inhibuje katalytické miesto enzýmu PI3K gama/delta, čo je najdôležitejší komponent signálovej transdukcie, kontrolujúcej „pritiahnutie“ leukocytov do myokardiálneho tkaniva) tiež preukázala v experimentoch (animálnych) s ischemiou/reperfúziou protektívne (antiremodelačné, protizápalové) účinky (10), c) analýza lektín-komplementovej dráhy (aktivovanej v myokarde myši po vzniku infarktu myokardu s vývojom SZ) a jej účasti na remodelácii je tiež priestor na hľadanie blokovania tejto dráhy (11), d) preukázané boli aj iné parametre zápalu, kde sa hľadali možnosti liečebného zásahu.

Hlavnou úlohou výskumu, zatiaľ bazálneho, je preukázať ako „zápalové“ mediátory a bunky vzájomne spolupracujú, ďalšou úlohou je nájsť hlavné miesto na blokovanie tohto „zápalu“, potvrdiť túto skutočnosť v experimentoch – no a následne snáď aj u pacientov so srdcovým zlyhávaním.

Alterácie kolagénového matrixu

Fibróza sa obvykle nachádza v ischemickej jazve (je to reparatívna/náhradná fibróza), ale dnes vieme aj o tzv. difúznej intersticiálnej a perivaskulárnej myokardiálnej fibróze (je to tzv. reaktívna fibróza), ktorá vzniká v oblasti myokardu



Obrázok 2 Fibróza ľavej komory srdca

Figure 2 Left ventricle fibrosis

ďaleko od infarktového ložiska (teda v „zdravej časti myokardu“) (**obrázok 2**) a aj pri iných ochoreniach (t. j. bez vzniku infarktu): pri hypertenzívnom ochorení srdca, diabetickej kardiomyopatii, hypertrofickej kardiomyopatii a pri idiopatickej dilatlačnej kardiomyopatii (12).

Kým reparatívna fibróza zachováva morfológiu ľavej komory (LK) a jej systolickú funkciu (ide vlastne o prevenciu geometrickej remodelácie) (13), reaktívna fibróza naopak srdce pacienta poškodzuje – zhoršuje funkciu LK (najmä jej diastolické vlastnosti pre vzostup „tuhosti“ LK) a zhoršuje elektrické činnosti srdca (čiže podporuje arytmiogenézu) (14). Fibróza (patologická) vzniká vtedy, ak sa naruší tvorba a degradácia kolagénu.

Isté klinické štúdie preukázali, že niektoré „kardiaká“ sú schopné (priaznivo) ovplyvniť stav fibrózy v srdci: a) Malé klinické štúdie pri hypertenzii s histologickým prešetrovaním stavu a zmien v myokardiálnej fibróze preukázali pri ACE inhibítoroch (lizinopril) redukcii množstva myokardiálnej fibrózy – viedlo to aj k zlepšeniu diastolickej dysfunkcie (15). Podobné výsledky sa preukázali aj v iných štúdiách, kde sa požíli sartany (losartan) (16). b) U hypertonikov s prejavmi SZ liečba torasemidom (kľúčové diuretikum), pridaná k štandardnej liečbe, tiež redukovala myokardiálnu fibrózu a zlepšila NYHA triedu liečených (17). c) Štúdie RALES (spironolaktón) a EPHEsus (eplerenón) preukázali priaznivý efekt blokátorov aldosterónu pri ovplyvnení extracelulárnej matrix v myokarde a cievach (spomínané aldosterónové blokátory redukovali fibrózu, priaznivo ovplyvnili remodeláciu, ale aj výsledný klinický efekt: nastal pokles KV mortality/morbidity) (18).

Syntézu fibrilárneho kolagénu regulujú myofibroblasty: 1. pochádzajú najskôr z fibroblastov a k syntéze kolagénu sú aktivované pôsobením cytokínov TGF- β , ale aj pôsobením endotelínu-1, ang II či aldosterónu alebo 2. pochádzajú z mikrovaskulárnych pericytov alebo endotelových buniek (19). Isté práce preukázali, že blokovanie pôsobenia cytokínu TGF- β

pôsobí proti podpore myokardiálnej fibrózy i remodelácii (20). Kolagény I a III bývajú secernované myofibroblastami ako prokolagény I a III (prekursori), a ďalším štepením sa z nich vytvoria kolagénové monoméry (pôsobením proteinázy PCP, t. j. Procollagen type I Carboxy-terminal Proteinase). Tá istá proteináza prispieva aj k tvorbe kovalentných prepojení medzi molekulami kolagénu I, čím sa vytvoria nerozpustné tuhé kolagénové I fibrily (21). U pacientov so SZ a diastolickou dysfunkciou, ale i zníženou záťažovou toleranciou býva zvýšená aktivita uvedenej proteinázy PCP (17), a tu vie pomôcť liečba torasemidom.

Inými možnosťami (?) liečbou ovplyvniť myokardiálnu fibrózu je využitie microRNA a využitie podávania kmeňových buniek. Up-regulácia špecifických microRNA vyvoláva myokardiálnu fibrózu u zvieracích modelov pre hypertrofiu LK a SZ (22). Jestvuje štúdia (23) s využitím špecifických antagonistov pôsobenia microRNA v prevencii/liečbe LK fibrózy, hypertrofie a zlyhávania. Iná štúdia s priamym injikovaním humánných kmeňových buniek do ischemického myokardu (potkana) preukázala zníženie produkcie fibrózy a zabránenie vzniku systolickej i diastolickej LK dysfunkcie (24). Transplantácia kmeňových buniek do myokardu významne redukovala i zvýšenie myokardiálnej expresie kolagénu I a III, ale tiež aj expresie cytokínu TGF β (25). Uvedené experimentálne skúsenosti je potrebné overiť v ľudskej praxi a zistiť tak účinnosť i bezpečnosť tohto liečebného prístupu.

Popísané sú aj klinické stavy či ochorenia s nadmernou degradáciou fyziologického myokardiálneho kolagénu (tzv. endomysialného a perimysialného) a súčasne s nadmernou patologickou kolagénovou depozíciou (či fibrózou): a) Po infarkte myokardu niekedy býva nadmerná aktivácia myokardiálnej matrixovej metaloproteinázy 2 a 9 (MMP2, MMP9) s degradáciou (fyziologického) kolagénu, následne s LK dilatáciou a poruchou systolickej funkcie ľavej komory (26). b) U hypertonikov s LK dilatáciou a systolickým SZ bola popísaná asociácia medzi upreguláciou MMP1 a redukcii (fyziologického) kolagénu (27). c) Podávanie glukokortikoidov a nesteroidných protizápalových látok v priebehu akútnej a následnej fázy myokardiálneho infarktu vedie k vzostupu aktivity MMP (proteináz) a následne stenčovaniu infarktového myokardu, k väčšej expanzii infarktového myokardu, ďalej k progresívnej LK dilatácii a k LK dysfunkcii (28, 29). Ale štúdia PREMIER (Prevention of Myocardial Infarction Early Remodelling) s inhibítorom MMP nepreukázala v tomto smere žiadny benefit (30) a autori uvažovali o nasledovných možných vysvetleniach: a) pacienti mali dobrú reperfúziu liečbu a následnú dobrú medikamentóznú liečbu (ACE inhibítory a betablokátory), čo „odoberalo priestor“ z možného benefitu experimentálnej (inhibitor MMP) liečby, b) možno dávka inhibítora MMP bola nízka, aby sa dosiahol benefit. Ale isté ďalšie objavy v tejto oblasti (nové inhibítory MMP) stále dávajú nádej uspieť, treba to však overiť experimentálne a neskôr aj klinicky (31).

Liečebná modulácia myokardiálnej kolagénovej matrix musí dnes upraviť rovnováhu medzi syntézou a degradáciou kolagénu – čiže musí zachovať množstvo i funkciu fyziologickej kardiálnej kolagénovej matrix a eliminovať patologickú akumuláciu fibrotického tkaniva. Nie je to ľahké dosiahnuť.

Nekróza (zánik) kardiomyocytov

Strata (zánik) funkčných kardiomyocytov (a preto progresia od poškodenia myokardu k SZ) vzniká viacerými spôsobmi: apoptózou, nektrózou či autofágiou (32). Experimentálne práce a klinické štúdie preukázali asociáciu apoptózy s LK stenčením steny a s dilatáciou LK so zhoršením jej systolickej funkcie (33). Isté ďalšie práce preukázali, že proces apoptózy kardiomyocytov možno blokovat alebo spomaliť – inhibíciou kaspázy (animálne práce), inhibíciou mitochondriálnej Omi/HtrA2 serínovej proteázy (pri ischemicko-reperfúznom poškodení) (34, 35), inhibíciou aktivity microRNK (miR-320, antagomir 320) (36), produktmi uvoľňovanými kmeňovými bunkami v infarktovom myokarde (IL-10, osteopontín a klusterín) (37, 38) – a tým redukuje vývoj nežiaducej myokardiálnej remodelácie alebo uľahčujeme úpravu zmien v myokarde.

Aj stratu kardiomyocytov nektrózou možno istým spôsobom priaznivo liečbou ovplyvniť (39): a) cyklosporín A (inhibuje nektrózu blokovaním aktivity tzv. mitochondrial permeability transition pore) redukuje veľkosť ložiska infarktu v experimente (u myši) (40), b) cyklosporín A (štúdia: 58 pacientov, STEMI, podanie tesne pred PCI) v klinickej štúdii významne redukoval hladinu CK v sére a veľkosť infarktového ložiska v priebehu piatich dní (veľkosť infarktového ložiska sa hodnotila magnetickou rezonanciou myokardu) (41).

Isté pozorovania (štúdie) preukazujú, že autofágia v srdci za fyziologických pomerov je homeostatickým mechanizmom udržiavania množstva kardiomyocytov a zachovania globálnej srdcovej štruktúry i funkcie. Istá kontroverzia o úlohe autofágie vznikla však pri infarkte myokardu. Niektoré práce „hovorí“ o jej protektívnej funkcii počas ischémie, ale o jej škodlivej funkcii v priebehu reperfúzie (42). Potrebujeme ďalší bazálny výskum, aby sme našli spôsoby ako autofágiu priaznivo (a tiež kedy v priebehu vývoja SZ) ovplyvniť. Zdá sa, že organelou, dôležitou v tejto oblasti, je mitochondria (jej štruktúra a jej funkcia). Bazálny výskum hľadá cesty prevencie oxidatívneho poškodenia mitochondrií (43). Zaujímavou molekulou (dôležitou pre integritu mitochondrií) by tu mohol byť IGF-I (insulin-like growth factor I). U pacientov so SZ sú jeho hladiny v sére nízke a pokles ich koncentrácie v sére súvisí s intenzitou LK systolickej dysfunkcie (44, 45). Avšak žiadna štúdia nezistovala suplementáciu pacientov s chronickým SZ pomocou IGF-I. Inou stratégiou ochrany mitochondriálnej funkcie, a tiež prevencie nektrózy kardiomyocytov je down-regulácia proteínu NogoA – jeho expresia je zvýšená

pri experimentálnych modeloch dilatačnej kardiomyopatie a u ľudí s tzv. end-stage SZ (46).

Celkovo môžeme konštatovať, že apoptóza, nektróza a autofágia existujú v rôznych vzájomných vzťahoch (paralelných či sériových, prípadne iných). Treba prešetriť príspevok každého typu zániku kardiomyocytov k myokardiálnej remodelácii. Musíme rátať aj s tým, že liečivo môže inhibovať jednu cestu zániku kardiomyocytov, ale súčasne môže podporovať inú cestu zániku myocytov. A len ak tomu porozumieme, tak môžeme príslušné liečivo(á) použiť.

Čo nás čaká v blízkej budúcnosti?

Isté experimentálne práce dokazujú, že génová liečba by mohla mať miesto v prevencii myokardiálnej remodelácie. Náhrada lokálneho vaskulárneho endoteliálneho rastového faktora (47) alebo hypoxiou indukovaného faktora 1-alfa (48) upravuje mikrovaskulárnu homeostázu, upravuje myokardiálnu remodeláciu a zlepšuje funkciu LK potkanov s diabetickou kardiomyopatiou. Dlhodobá génová liečba (s dodávkou, čiže produkciou kardiálneho proBNP) bráni myokardiálnej remodelácii a zlepšuje LK funkciu potkanov s hypertenzívnym ochorením bez zreteľa na to, ako bol ovplyvnený krvný tlak (49).

Inhibítory histon-deacetylázy blokujú myokardiálnu remodeláciu v animálnych modeloch, a možno predpokladať, že by to mohla byť cesta k prevencii či k liečbe SZ? Sem patrí napríklad chronická liečba „spontánne hypertenzných potkanov“ pomocou kyseliny valproovej (50), ktorá redukuje myokardiálnu expresiu cytokínov IL-1 beta a TNF alfa, čo súvisí so supresiou intersticiálnej fibrózy a s redukciiu LK hypertrofie.

Iné práce podporujú hypotézu, že autokrinné a parakrinné mechanizmy (mediované faktormi uvoľňovanými rezidentnými myokardiálnymi bunkami), majú zrejme svoju úlohu pri cytoprotekcii, angiogenéze a pri obrate extracelulárnej matrix v remodelovanom myokarde (51). Možno i tento spôsob liečby (prevencia remodelácie myokardu) nájde svoje klinické uplatnenie.

Aj GLP-1 (glucagon-like peptide 1) a analóg exenatidu (AC3174) preukázali isté antiremodelačné a kardioprotektívne pôsobenie [animálne modely infarktu myokardu (52) alebo hypertenzívneho srdcového ochorenia (53)], nezávisle od zmien hemodynamiky či ovplyvnenia glukózového metabolizmu. Možno sa tu teda uplatnia inkretíny? (GLP-1 receptorové agonisty či DDP-4 inhibítory).

Aj mechanická cirkulačná podpora (tzv. LV assist devices) a elektromechanická synchronizácia (resynchronizačná liečba) vedú k regresii myokardiálnej remodelácie (t. j. redukcia zápalu, fibrózy a apoptózy), zlepšeniu LK geometrie, zlepšeniu kontraktilnej funkcie a k zlepšeniu hemodynamických parametrov u pacientov so SZ (54).

Záver

Možno povedať, že napriek obrovskému zlepšeniu prognózy pacientov so SZ v posledných dvoch dekádach pri systolickej forme ochorenia máme stále čo naprávať v liečbe osôb s chronickým SZ. Dnes používaná liečba SZ nekoriguje „základnú príčinu“ ochorenia (remodeláciu myokardiálnej štruktúry), a preto potrebujeme nové liečebné prístupy, atakujúce tie mechanizmy ochorenia, ktoré zodpovedajú za viaceré bunkové a tkanivové lézie (charakteristické pri remodelovanom myokarde). Zdá sa, že zápalové zmeny a procesy sú pri SZ dôležité a ich blokovanie dáva nádej pre vznik nových liečebných postupov.

Keďže mnohé nové skutočnosti sa zistili v oblasti myokardiálnej remodelácie zistené pri laboratórnych zvieratách, potrebné je overiť, či tieto skutočnosti (hypotézy) platia i v ľudskej oblasti. K tomu sú asi potrebné klinické štúdie, a často pri bazálnej štandardnej liečbe SZ, napríklad s ACE inhibítormi či betablokátormi, ale i ďalšími, novými liečivami.

Údaje, uvedené v tomto prehľade, poukazujú na nové nádejné cesty v liečbe pacientov so SZ. Najmä v oblasti liečby diastolického SZ sme ďaleko od úspechu. A tu zápal môže hrať mimoriadne veľkú úlohu. Je však možné, že syndróm diastolického SZ, ktorý je extrémne zložitý, pozostáva z viacerých fenotypov a zistiť sa bude dať až vtedy, keď jednotlivé diastolické fenotypy budeme jasne vedieť klinicky rozlišovať. Nebude to ľahká úloha, ale iste bude zaujímavá. Je veľkou výzvou súčasnosti. A v jednotlivých diastolických fenotypoch pacientov potom treba overiť experimentálne nádejnú liečbu. Je to však aj fascinujúca úloha.

Podakovanie

Táto práca vznikla v rámci riešenia grantovej úlohy VEGA 1/0939/14 Ministerstva školstva Slovenskej republiky.

Literatúra

- Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N on behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. Cardiac remodeling: concepts and clinical implications: a consensus paper from an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:569-582.
- Kehat I, Molkentin JD. Molecular pathways underlying cardiac remodeling during pathophysiological stimulation. *Circulation* 2010;122:2727-2735.
- Asakura M, Kitakaze M. Global gene expression profiling in the failing myocardium. *Circ J* 2009;73:1568-1576.
- Paulus WJ. Cytokines and heart failure. *Heart Fail Monit* 2000;1:50-56.
- Satoh M, Minami Y, Takahashi Y, et al. Immune modulation: role of the inflammatory cytokine cascade in the failing human heart. *Curr Heart Fail Rep* 2008;5:69-74.
- Dobaczewski M, Gonzalez-Quesada C, Frangogiannis NG. The extracellular matrix as a modulator of the inflammatory and reparative response following myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 2010;48:504-511.
- Frangogiannis FG. The immune system and cardiac repair. *Pharmacol Res* 2008;58:88-111.
- Mann DL, McMurray JJ, Packer M, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004;109:1594-1602.
- Salio M, Chimenti S, De Angelis N, et al. Cardioprotective function of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction. *Circulation* 2008;117:1055-1064.
- Doukas J, Wrasidlo W, Noronha G, et al. Phosphoinositide 3-kinase gamma/delta inhibition limits infarct size after myocardial ischemia/reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:19866-19871.
- Hilfiker-Kleiner D, Shukla P, Klein G, et al. Continuous glycoprotein-130-mediated signal transducer and activator of transcription-3 activation promotes inflammation, left ventricular rupture, and adverse outcome in subacute myocardial infarction. *Circulation* 2010;122:145-155.
- Weber KT, Sun Y, Campbell SE. Structural remodeling of the heart by fibrous tissue: role of circulating hormones and locally produced peptides. *Eur Heart J* 1995;16(Suppl N):12-18.
- van den Borne SW, Diez J, Blankeseijn WM, et al. Myocardial remodeling after infarction: the role of myofibroblasts. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:30-37.
- Janicki JS, Brover GL. The role of myocardial fibrillar collagen in ventricular remodeling and function. *J Cardiac Fail* 2002;8(-Suppl 6):S319-S325.
- Brilla CG, Funck RC, Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation* 2000;102:1388-1393.
- Diez J, Querejeta R, López B, et al. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation* 2002;105:2512-2517.
- López B, Querejeta R, González A, et al. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2028-2035.
- Zannad F, Radauceanu A. Effect of MR blockade on collagen formation and cardiovascular disease with a specific emphasis on heart failure. *Heart Fail Rev* 2005;10:71-78.
- Porter KE, Turner NA. Cardiac fibroblasts: at the heart of myocardial remodeling. *Pharmacol Ther* 2009;123:255-278.
- Hermida N, López B, Gonzálz A, et al. A synthetic peptide from transforming growth factor- β type III receptor prevents myocardial fibrosis in spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc Res* 2009;81:601-609.
- Trackman PC. Diverse biological functions of extracellular collagen processing enzymes. *J Cell Biochem* 2005;96:927-937.
- Bauersachs J. Regulation of myocardial fibrosis by micro RNAs. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010;56:454-459.
- Thum T, Gross C, Fiedler J et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts. *Nature* 2008;456:980-984.

24. Berry MF, Engler AJ, Woo YJ, et al. Mesenchymal stem cell injection after myocardial infarction improves myocardial compliance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290:H2196-H2203.
25. Xu X, Xu Z, Xu Y, Cui G. Effects of mesenchymal stem cell transplantation on extracellular matrix after myocardial infarction in rats. *Coron Artery Dis* 2005;16:245-255.
26. Gajarsa JJ, Kloner RA. Left ventricular remodeling in the post-infarction heart: a review of cellular, molecular mechanisms, and therapeutic modalities. *Heart Fail Rev* 2011;16:13-21.
27. López B, González A, Querejeta R, et al. Alterations in the pattern of collagen deposition may contribute to the deterioration of systolic function in hypertensive patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:89-96.
28. Garcia RA, Go KV, Villarreal FJ. Effects of timed administration of doxycycline or methylprednisolone on post-myocardial infarction inflammation and left ventricular remodeling in the rat heart. *Mol Cell Biochem* 2007;300:159-169.
29. Timmers L, Sluijter JP, Verlaan CW, et al. Cyclooxygenase-2 inhibition increases mortality, enhances left ventricular remodeling, and impairs systolic function after myocardial infarction in the pig. *Circulation* 2007;115:326-332.
30. Hudson MP, Armstrong PW, Ruzyllo W, et al. Effects of selective matrix metalloproteinase inhibitor (PG-116800) to prevent ventricular remodeling after myocardial infarction: results of the PREMIER (Prevention of Myocardial Infarction Early Remodeling) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:15-20.
31. Dormán G, Cseh S, Hajdú I, et al. Matrix metalloproteinase inhibitors: a critical appraisal of design principles and proposed therapeutic utility. *Drugs* 2010;70:949-964.
32. Whelan RS, Kaplinskiy V, Kitsis RN. Cell death in the pathogenesis of heart disease: mechanisms and significance. *Annu Rev Physiol* 2010;72:19-44.
33. Dorn GW Jr. Apoptotic and non-apoptotic programmed cardiomyocyte death in ventricular remodeling. *Cardiovasc Res* 2009;81:465-473.
34. Bae S, Siu PM, Choudhury S, et al. Delayed activation of caspase-independent apoptosis during heart failure in transgenic mice overexpressing caspase inhibitor CrmA. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010;299:H1374-H1381.
35. Bhuiyan MS, Fukunaga K. Inhibition of HtrA2/Omi ameliorates heart dysfunction following ischemia/reperfusion injury in rat heart in vivo. *Eur J Pharmacol* 2007;557:168-177.
36. Ren X, Wu J, Wang X, et al. Micro RNA-320 is involved in the regulation of cardiac ischemia/reperfusion injury by targeting heatshock protein 20. *Circulation* 2009;119:2357-2366.
37. Xu M, Uemura R, Dai Y, et al. In vitro and in vivo effects of bone marrow stem cells on cardiac structure and function. *J Mol Cell Cardiol* 2007;42:441-448.
38. Singla DK, Lyons GE, Kamp TJ. Transplanted embryonic stem cells following mouse myocardial infarction inhibit apoptosis and cardiac remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293:H1308-H1313.
39. Kung G, Konstantinidis K, Kitsis RN. Programmed necrosis, not apoptosis, in the heart. *Circ Res* 2011;108:1017-1036.
40. Boengler K, Hilfiker-Kleiner D, Heusch G, et al. Inhibition of permeability transition pore opening by mitochondrial STAT3 and its role in myocardial ischemia/reperfusion. *Basic Res Cardiol* 2010;105:771-785.
41. Piot C, Croisille P, Staat P, et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;359:473-481.
42. Matsui Y, Takagi H, Qu X, et al. Distinct roles of autophagy in the heart during ischemia and reperfusion: roles of AMP-activated protein kinase and beclin 1 in mediating autophagy. *Circ Res* 2007;100:914-922.
43. Camara AK, Bienengraeber M, Stowe DF. Mitochondrial approaches to protect against cardiac ischemia and reperfusion injury. *Front Physiol* 2011;2:1-34.
44. Niebauer J, Pflaum CD, Clark AL, et al. Deficient insulin-like growth factor I in chronic heart failure predicts altered body composition, anabolic deficiency, cytokine and neurohormonal activation. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:393-397.
45. Anker SD, Volterrani M, Pflaum CD, et al. Acquired growth hormone resistance in patients with chronic heart failure: implications for therapy with growth hormone. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:443-452.
46. Sarkley JP, Chu M, McShane M, et al. Nogo-A knockdown inhibits hypoxia/reoxygenation-induced activation of mitochondrial-dependent apoptosis in cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol* 2011;50:1044-1055.
47. Yoon YS, Uchida S, Masuo E, et al. Progressive attenuation of myocardial vascular endothelial growth factor expression is a seminal event in diabetic cardiomyopathy: restoration of microvascular homeostasis and recovery of cardiac function in diabetic cardiomyopathy after replenishment of local vascular endothelial growth factor. *Circulation* 2005;111:2073-2085.
48. Xue W, Cai L, Tan Y, et al. Cardiac-specific overexpression of HIF-1 α prevents deterioration of glycolytic pathway and cardiac remodeling in streptozotocin-induced diabetic mice. *Am J Pathol* 2010;177:97-105.
49. Cataliotti A, Tonne JM, Bellavia D, et al. Long-term cardiac pro-B-type natriuretic peptide gene delivery prevents the development of hypertensive heart disease in spontaneously hypertensive rats. *Circulation* 2011;123:1297-1305.
50. Cardinale JP, Sriramula S, Pariaut R, et al. HDAC inhibition attenuates inflammatory, hypertrophic, and hypertensive responses in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2010;56:437-444.
51. Lionetti V, Bianchi G, Recchia FA, Ventura C. Control of autocrine and paracrine myocardial signals: an emerging therapeutic strategy in heart failure. *Heart Fail Rev* 2010;15:531-542.
52. Liu Q, Anderson C, Broyde PA, et al. Glucagon-like peptide-1 and the exenatide analogue AC3174 improve cardiac function, cardiac remodeling, and survival in rats with chronic heart failure. *Cardiovasc Diabetol* 2010;9:76-89.
53. Liu Q, Adams LO, Broyde A, et al. The exenatide analogue AC3174 attenuates hypertension, insulin resistance, and renal dysfunction in Dahl SALT-sensitive rats. *Cardiovasc Diabetol* 2010;9:32-41.
54. D'Arcia C, Cittadini A, Monti MG, et al. Effects of biventricular pacing on interstitial remodelling, tumor necrosis factor- α expression, and apoptotic death in failing human myocardium. *Eur Heart J* 2006;27:201-206.