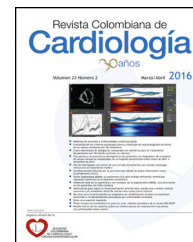




SOCIEDAD
COLOMBIANA
DE CARDIOLOGÍA Y
CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

Revista Colombiana de Cardiología

www.elsevier.es/revcolcar



CIRUGÍA CARDIOVASCULAR DEL ADULTO - REVISIÓN DE TEMAS

Perspectivas moleculares en cardiopatía hipertrófica: abordaje epigenético desde la modificación de la cromatina



Angélica Hernández^a, Juan Duque^a, Wendy Rosales^a y Fernando Lizcano^{a,b,*}

^a Centro de Investigación Biomédica, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia

^b Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología, Bogotá, Colombia

Recibido el 4 de marzo de 2016; aceptado el 27 de abril de 2016

Disponible en Internet el 24 de agosto de 2016

PALABRAS CLAVE

Hipertrofia cardiaca;
Epigenética;
Demetilación
de histonas

Resumen Los cambios epigenéticos inducidos por factores ambientales tienen cada día más relevancia en las enfermedades cardiovasculares. Uno de los componentes moleculares más observados en la hipertrofia cardiaca es la reactivación de los genes fetales causados por diversas patologías que incluyen obesidad, hipertensión arterial, estenosis valvular aórtica, causas congénitas, entre otras. A pesar de las múltiples investigaciones cuyo objetivo es obtener información acerca de los componentes moleculares de esta patología, su influencia en las estrategias terapéuticas es relativamente escasa.

En la actualidad se busca información acerca de las proteínas que modifican la expresión de los genes fetales que se reactivan en esta condición. La relación entre las histonas y el ADN tiene un control reconocido en la expresión de genes que son condicionados por el ambiente e inducen modificaciones epigenéticas. Las deacetilasas de histonas son un grupo de proteínas que han demostrado tener un papel importante en la diferenciación de la célula cardiaca y además pueden ser claros componentes en el desarrollo de la hipertrofia cardiaca. En este trabajo se revisan los conocimientos actuales sobre la influencia de estas proteínas y los posibles planes terapéuticos en la hipertrofia cardiaca.

© 2016 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Hypertrophic
cardiomyopathy;
Epigenetics;
Histone methylation

Molecular perspectives in hypertrophic cardiomyopathy: epigenetic approach from chromatin remodeling

Abstract Epigenetic alterations induced by environmental factors are more relevant each day for cardiovascular diseases. One of the most observed molecular components in hypertrophic

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fernando.lizcano@unisabana.edu.co (F. Lizcano).

cardiomyopathy is the reactivation of fetal genes caused by multiple conditions, including obesity, high blood pressure, aortic valve stenosis and congenital causes. Despite several investigations with the objective of obtaining information regarding molecular components of this condition, its influence in therapeutic strategies is relatively scarce.

Nowadays information is being searched about proteins that modify the expression of the fetal genes that reactivate with this condition. The relationship between histones and DNA has a recognised control in the expression of genes that are subject to the environment and induce epigenetic alterations. Histone deacetylases are a group of proteins that have revealed to play an important role in differentiation the cardiac cell and could be clear components in the development of hypertrophic cardiomyopathy. In this study current knowledge about the influence of these proteins and possible therapeutic plans for hypertrophic cardiomyopathy are revised.

© 2016 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

De acuerdo con la última nota descriptiva del centro de prensa de la Organización Mundial de la Salud (publicada en enero de 2015), las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en todo el mundo. Cada año mueren más personas por esta causa que por cualquier otra, incluido el cáncer. Se calcula que en 2012, a esta condición se le atribuyeron 17,5 millones de muertes, lo cual representa un 31% de todas las muertes registradas en el mundo¹.

En la cardiopatía hipertrófica el corazón experimenta una respuesta adaptativa—por lo general reversible—a estímulos fisiológicos, como el ejercicio o el embarazo; esta respuesta se caracteriza por el aumento del tamaño de los cardiomiocitos, con el fin de bombear suficiente sangre para suplir los requerimientos hemodinámicos².

Estudios anatómicos demuestran que el límite superior normal en cuanto al peso del corazón es alrededor de 450 g para los hombres y 400 g para las mujeres. En ambas condiciones, la relación entre el peso del ventrículo izquierdo y la estatura no debe exceder 36 g/m², por lo que el punto de corte establecido para esta condición por ecocardiografía³ es de 50 g/m². Por encima de este límite, es más probable que se trate de una hipertrofia mal-adaptativa o irreversible bajo condiciones que incluyen hipertensión crónica, infarto del miocardio, obesidad, diabetes y angina, entre otras⁴. En contraste con estas formas de hipertrofia secundarias al estrés miocárdico, existe otra entidad genética conocida como miocardiopatía hipertrófica, que también se asocia con un aumento del grosor de la pared ventricular izquierda más allá de la respuesta a cargas anómalas^{5,6}; sin embargo, la fisiopatología de esta entidad es diferente y no se abordará en esta revisión.

Las tecnologías “ómicas” han facilitado el rápido progreso para comprender los determinantes genéticos y factores de riesgo implicados en la patogénesis de enfermedades de alta complejidad, incluidas las cardiovasculares⁷. Se sabe que estos fenómenos fisiopatológicos se encuentran mediados por perfiles fenotípicos y genotípicos en los que

se destaca la capacidad notable de plasticidad del corazón adulto. Por lo tanto, la aplicación de enfoques biológicos contemporáneos permite dilucidar las vías celulares y moleculares que conducen a hipertrofia cardíaca, atrofia y alteraciones funcionales secundarias^{8,9}.

Esta revisión se centrará en los avances recientes de los diferentes mecanismos epigenéticos centrados en la modificación de la cromatina, que pueden desencadenar una respuesta hipertrófica como adaptación a sobrecarga. El estudio de estos mecanismos moleculares representa un avance relevante para esclarecer los procesos subyacentes en las enfermedades cardiovasculares y por lo tanto blancos terapéuticos para prevención y control de las mismas.

Fisiopatología de la cardiopatía hipertrófica

El corazón de los mamíferos es una bomba inagotable capaz de suplir los requerimientos hemodinámicos y metabólicos de todo el organismo, llevando oxígeno y nutrientes a todos los tejidos¹⁰. En respuesta a la sobrecarga, el corazón se adapta entrando en un proceso de hipertrofia, con lo que se disminuye el estrés en las paredes ventriculares y logra mantener e incluso aumentar su función eyectora¹¹.

En el adulto, el crecimiento cardíaco es mediado inicialmente por un aumento en el tamaño de los cardiomiocitos (hipertrofia) y no en el número de estos (hiperplasia). Aunque los cambios agudos en el gasto cardíaco son estimulados a través del sistema simpático, en presencia de alteraciones prolongadas del mismo se genera hipertrofia como respuesta. Esto puede ocurrir como resultado de la adaptación, similar al que se observa en hipertensión arterial crónica, infarto agudo del miocardio, causas genéticas (miocardiopatía), infección (miocarditis), enfermedad valvular cardíaca, trastornos tiroideos, obesidad, diabetes, envejecimiento, etc.¹¹.

En cuanto al crecimiento no-patológico del corazón, se incluye la cardiogénesis fetal, el crecimiento postnatal cardíaco y el aumento modesto en el tamaño del corazón, lo cual puede ocurrir en ausencia de actividad contráctil. La

configuración de las cuatro cámaras cardíacas se alcanza en el segundo trimestre de la gestación y continúa aumentando de tamaño para mantener el apoyo circulatorio necesario para el crecimiento del embrión⁹.

En roedores y en otros modelos experimentales, el crecimiento fetal depende en gran parte de la hiperplasia, hasta el nacimiento, donde la división celular disminuye de manera gradual¹².

Cuando la hiperplasia desaparece, muchas células se someten a una ronda final de cariogénesis (división nuclear) sin citocinesis (división celular) produciendo así una mezcla de cardiomiocitos mononucleados y binucleados (el sincitio cardíaco). Entonces el crecimiento del ventrículo izquierdo supera al del ventrículo derecho durante el período postnatal temprano, fenómeno que se encuentra relacionado con la transición de la circulación fetal a la adulta en el corazón. En estas circunstancias el corazón tiene un aumento de hasta seis veces su masa inicial^{13,14}. Las células cardíacas en el período posnatal en el humano no se dividen y la expresión de los genes propios de la división celular se detienen, es decir todos los genes fetales cardíacos bloquean su expresión.

En la cardiopatía hipertrófica se desarrollan procesos fisiológicos y patológicos⁹⁻¹¹. Los patológicos obedecen a un aumento en la apoptosis celular, la remodelación cardíaca y la disminución en la función sistólica y diastólica, llevando así a una falla cardíaca, lo cual ocurre después de estímulos como la insuficiencia coronaria, el deterioro valvular e incluso la hipertensión arterial^{15,16}.

En los humanos y en modelos animales, los cardiomiocitos ventriculares sometidos a hipertrofia patológica reactivan los genes que normalmente se expresan en altas concentraciones durante la vida fetal. Este "programa genético fetal" incluye genes como ANP y BNP, actina alfa esquelética e isoformas fetales de la cadena pesada de miosina. Adicionalmente, se retoma el comportamiento metabólico fetal disminuyendo la tasa de oxidación de ácidos grasos y aumentando la de oxidación de la glucosa¹⁷⁻¹⁹. Otros cambios fisiológicos celulares, incluyen la reorganización del sarcómero, las alteraciones en la homeostasis de calcio y las variables en la contractilidad y la relajación asociadas a muerte de los cardiomiocitos con subsecuente fibrosis y remodelación eléctrica²⁰.

Los mecanismos moleculares que intervienen en el desarrollo de la cardiopatía hipertrófica están relacionados con procesos de mecano-transducción y vías de señalización mediados por los receptores acoplados a proteínas G, el receptor Janus Quinasa que son transductores de señal y activadores de la transcripción (JAK-STAT) y las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPKs)⁹.

Si bien el efecto mecánico que genera la sobrecarga sobre el cardiomiocito es suficiente para generar hipertrofia, la mecano-transducción es un fenómeno crítico para el desarrollo de la cardiopatía hipertrófica patológica y fisiológica. El cardiomiocito detecta estos estímulos a través de complejos proteicos del sarcómero, integrinas del citoesqueleto, canales iónicos activados por el estiramiento y receptores activados por ligandos^{21,22}.

Dichas señales activan la cascada de señalización que se traduce en un aumento en la síntesis de proteínas, acoplamiento miofibrilar, inducción de la transcripción de genes que aumentan el tamaño de los cardiomiocitos

(hipertróficos) y angiogénesis. Adicionalmente, la activación de integrinas estimula al cardiomiocito²³, para que libere angiotensina II y endotelina-1. Por otro lado, las catecolaminas se unen a receptores acoplados a proteínas G, activando la cascada de señalización a través de la fosfolipasa C produciendo liberación de calcio intracelular y activando el complejo calcio-calmodulina a través del factor nuclear de células T activadas (calcineurina-NFAT) y quinasas dependientes de calmodulina (CaMK)²⁴.

Algunos factores de crecimiento, tales como el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-I), el de crecimiento de fibroblastos (FGF) y el de crecimiento vascular endotelial (VEGF), se unen a receptores con actividad tirosina quinasa intrínseca en sus dominios citoplasmáticos. La fosforilación del receptor, que en el cardiomiocito, está acoplada a fosfoinositol 3 quinasa (PI3K), fosfolipasa C y GTPasas de la familia RAS, que actúan como traductores de señales, especialmente en el desarrollo de hipertrofia cardíaca por medio de la vía IGF-I-PI3-K, y adicionalmente, activa vías de señalización con el factor de crecimiento vascular 3 (VEGF 3) controlado por tres centros de señalización ERK1/2, el complejo mTOR, mientras que la AMP dependiente quinasa (AMPK), rige la reprogramación de la adaptación metabólica con el fin de aumentar la síntesis de proteínas²⁵⁻²⁷.

Así pues, la activación de ERK1/2 en el corazón conduce a hipertrofia cardíaca *in vivo*. Curiosamente esta activación produce una hipertrofia cardíaca concéntrica con función sistólica conservada sin evidencia de fibrosis, lo que sugiere que ERK1/2 da como resultado una hipertrofia cardíaca compensada^{28,29}.

En contraste, la activación de ERK5 se asocia a hipertrofia concéntrica, excéntrica, miocardiopatía dilatada y muerte súbita. Estos fenotipos dispares demuestran como la activación de algunos modelos específicos de MAPK, puede conducir a diferentes formas de hipertrofia cardíaca y subraya la importancia de ampliar estudios en el tema^{30,31} (fig. 1).

Epigenética

Este término se utilizó por primera vez para referirse a interacciones complejas entre el genoma y el medio ambiente involucradas en el desarrollo y la diferenciación del organismo. En la actualidad se conocen las diferentes modificaciones moleculares y los procesos heredables en el ADN, que son independientes de los cambios en la estructura del ADN y son más bien modificaciones enzimáticas. Estas últimas incluyen metilación del ADN, especialmente en la zona del promotor de los genes, modificaciones covalentes de las histonas, remodelación de la cromatina dependiente de ATP y regulación por RNA no codificante^{32,33}.

Muchas de las modificaciones epigenéticas tienen la unidad básica de la cromatina, conocida como nucleosoma, que consiste de 146 pares de bases de ADN envueltos alrededor de un octámero de histonas y se compone de dos copias de cada una de las cuatro histonas del núcleo: H2A, H2B, H3 y H4¹⁹. Los residuos de aminoácidos de las histonas, especialmente aquellos en las colas (extremo N-terminal), están sujetos a modificaciones postrascrípción, muchas reversibles desde el punto de vista enzimático, como acetilación, metilación, fosforilación, ubiquitinación y SUMOilación^{3,20}.

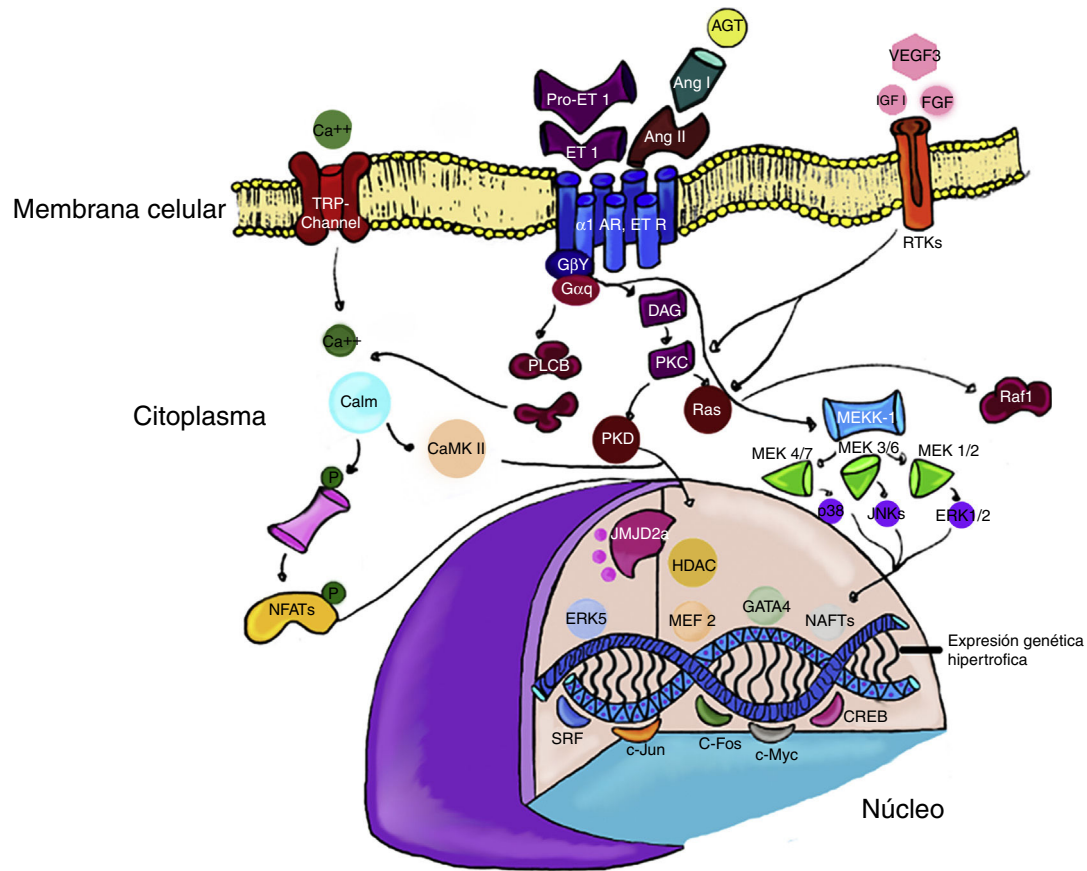


Figura 1 Vías de señalización de la hipertrofia cardíaca. Los receptores para endotelina (ET-1) y angiotensina II (Ang II), pueden estimular la señalización mediante la diacilglicerol (DAG) por la vía de RAS y quinasas mitogénicas (MEK). Por su parte, otros factores de crecimiento como factor similar a la insulina (IGF-1), y fibroblasto (FGF) fosforilan los receptores tirosina quinasa rTK en la membrana celular.

En la cromatina los factores de transcripción c-JUN y c-Fos pueden inducir la transcripción de genes específicos que inducen la hipertrofia cardíaca.

Algunos modificadores de la transcripción, como las histonas deacetilasas (HDAC) o las demetilinas de histonas (JMJD2A), pueden alterar la expresión génica (explicación en el texto).

proporcionando mecanismos de ajuste en respuesta a estímulos celulares^{34,35}.

De esta manera, las histonas son reconocidas como elementos cruciales en la mediación de las adaptaciones fenotípicas del corazón durante los procesos fisiológicos o patológicos, así como en el desarrollo embrionario del mismo^{36,37}. Por ejemplo, el mecanismo central de alteración de la estructura de la cromatina y el control de expresión de genes, es representado por la acetilación/deacetilación de histonas. La acetilación por histonas acetil-transferasas (HAT) hace que se pierda la interacción histona-ADN (relaja la cromatina y activa la transcripción) mientras que la deacetilación por histonas deacetilasas (HDAC) aumenta la interacción de histona-ADN (condensando la cromatina y reprimiendo la transcripción)^{38,39}.

Las deacetilasas de histonas clase II (HDAC 4, HDAC 5, HDAC 7 y HDAC 9) son expresadas de manera significativa en el corazón, de ahí que responden a la señalización molecular limitando el crecimiento de los cardiomiocitos y la hipertrofia.

Las HDAC II reprimen la transcripción de genes mediante la interacción con el factor potenciador de miocitos 2

(MEF2), así que se cree que parte de su función represiva se relaciona con mantener la región del promotor en un estado deacetilado^{40,41}.

Por su parte, la metilación de las histonas tiene un papel relevante en la regulación de la expresión génica y forma parte del sistema de memoria epigenética que regula el destino celular y la especificidad funcional^{42,43}.

Metilación vs. demetilación de histonas

Un aspecto importante en la regulación de la epigenética es la diafonía entre las diferentes modificaciones postranscripcionales como fosforilación, ubiquitinación, SUMOilación, acetilación y metilación⁴⁴. Originalmente se creía que la metilación de la lisina, en contraste con otras modificaciones, era estática y que solo podría ser modificada al ser reemplazada por una nueva histona⁴⁵. De hecho la di[2]-metilación y tri[3]-metilación de las histonas son características de la heterocromatina, donde la actividad de expresión de genes se encuentra anulada. Sin embargo, estos residuos diferencialmente metilados, sirven como sitio

de acoplamiento para proteínas efectoras y modificadoras de la cromatina (afecta el plegamiento de orden superior), lo que conduce a diversas respuestas fisiológicas tales como la represión o activación transcripcional y la reparación del ADN dependiendo del residuo de lisina metilado⁴⁶.

De esta forma la metilación de las "colas" de las histonas, es un proceso dinámico regulado por dos clases de enzimas: las histonas metiltransferasas (HMT) y las histonas demetilinas (HDMT). Estas enzimas pueden generar activación o represión de la transcripción dependiendo del residuo de aminoácido metilado, especialmente lisina o arginina, y del grado de metilación (mono, di, o trimetilación)⁴⁷⁻⁴⁹.

Adicional al descubrimiento de la metiltransferasa de las histonas, la demetilasa específica de lisina 1 (LSD1) y la familia de proteínas del dominio JMJC han cambiado el panorama de la epigenética⁴⁸.

En forma reciente se ha observado que la demetilasa de histonas JMJD2A/KDM4A tiene un papel importante en la fisiología del corazón. El aumento de la función de JMJD2A incrementa la hipertrofia cardiaca en respuesta a la presión por la exposición a sobrecarga, mediado por la demetilación de los residuos de la histona 3-lisina 9 (H3K9) y la activación de genes como el péptido natriurético auricular (ANP) y ventricular o de tipo B (BNP), efecto probablemente realizado en conjunto con HDAC⁵⁰.

Epigenética: las demetilinas y su papel en el desarrollo fisiológico y patológico del corazón

Para el desarrollo del corazón de los vertebrados se requiere la diferenciación simultánea de varios tipos celulares. Existen cinco grandes etapas del desarrollo del corazón identificadas en ratones, incluyendo la etapa de crecimiento cardiaco (E7.75), la formación lineal de tubo cardiaco (E8.0), la iniciación y la formación de las cámaras cardiacas (E9.5), la maduración y separación de las mismas (E12.5) para finalmente dar formación a las válvulas a partir de E12 hasta el nacimiento³.

Dentro de este proceso se conocen dos poblaciones de células progenitoras cardiacas, las cuales se pueden encontrar en la etapa creciente cardiaca y se identifican como el primer campo cardiaco (FHF) y una región más medial, las cuales se encuentran adyacentes entre sí, denominada segundo campo cardiaco (SHF)³.

El primer campo cardiaco da lugar al tubo cardiaco inicial que está destinado a convertirse en el miocardio del ventrículo izquierdo. Las células progenitoras del segundo campo cardiaco permanecen indiferenciadas hasta que se unen con el tubo cardiaco para formar el ventrículo derecho y el tracto de salida. Este proceso es controlado por las células de la cresta neural para formar posteriormente cojines endocárdicos en el tracto de salida. Este desarrollo está mediado por un grupo de factores transcripcionales cardiacos (*Mesp1*, *Isl1*, *Nkx2.5*, *Mef2c*, *Tbx1*, *Gata4*, *Foxa2/c1/c2/h1* and *Hand2*) y factores de crecimiento (*Fgf8/10*, *Wnt3a/5a/11*, *Bmp2/4/7*, *Shh*)⁵¹. El factor de transcripción *Mesp1* representa el marcador más precoz de los progenitores cardiovasculares incluyendo los derivados del primer y segundo campo cardiaco. De tal manera que tanto *Mesp1* como *Mesp2* son necesarios para establecer el mesodermo embrionario que da origen al corazón⁵².

Mutaciones en la expresión normal de estos factores durante el desarrollo del corazón han demostrado que constituyen la presencia de cardiopatías congénitas tales como defectos septales, malformaciones atrioventriculares o ausencia del desarrollo del corazón derecho o izquierdo⁵³.

Las histonas poseen proteínas que le confieren su carga positiva, por lo que atraen ADN el cual posee una carga negativa; por tanto, una vez acetiladas, el grupo acetil neutraliza las cargas positivas y fuerza a la histona para que pierda el agarre con el ADN haciéndolo más disponible²².

En sentido molecular, se caracteriza por una alteración dramática de la expresión genética asociada con el aparato contráctil y el metabolismo. Genes fetales como β MHC que normalmente se expresan en el corazón embrionario y fetal, son reactivados en los cardiomiocitos adultos mientras que las isoformas adultas como α MHC son reprimidas¹³.

Nuevos estudios indican que el balance en la metilación de la lisina es fundamental en el mantenimiento de la integridad del genoma, la regulación de genes y la evasión del cáncer, demostrándose así una relación entre los defectos en la regulación genética de la KMT y KDMS asociados con el desarrollo embrionario, el envejecimiento, el cáncer y los trastornos neurológicos⁵⁴.

Así, esta amplia gama de modificaciones epigenéticas de la cromatina ofrece un punto de integración para la multitud de señales que inciden sobre los cardiomiocitos, permitiendo la estabilización, modulación y expresión de genes de acuerdo con estímulos específicos³.

Potencial diagnóstico y terapéutico

La evidencia disponible en la actualidad demuestra que las alteraciones en los procesos de metilación y demetilación de las histonas, pueden conducir a enfermedades cardiovasculares de alto impacto en adultos, como lo es la hipertrofia cardiaca y de esta manera favorecer complicaciones como la falla cardiaca.

Algunos estudios recientes manifiestan el papel de diferentes demetilinas de las histonas en el proceso de diferenciación de la célula cardiaca. Es así como JMJD3a y UTX, que tienen la capacidad de demetilar la histona 3 en los residuos de lisina 27 (H3K27), tienen un papel relevante en la diferenciación de la célula cardiaca⁵⁵. Adicionalmente, JMJD2A/KDM4A ha demostrado un rol preponderante en el desarrollo de las células musculares, y promueve la activación transcripcional del gen *MyoD* mediante el cual contribuye a la diferenciación del músculo esquelético^{56,57}.

En un estudio previo, Zhang et al. desarrollaron células cardiacas con mayor expresión y ausencia de la expresión del gen de JMJD2a/KDM4A, observando que las células que tenían inhibición completa de JMJD2A presentaron menor respuesta hipertrófica ante el efecto de sobrecarga provocado por la constricción aórtica transversal. Por otro lado, aquellos con sobreexpresión de este presentaron una respuesta hipertrófica cardiaca exagerada³⁴. Este grupo observó que el mecanismo más probable mediante el que JMJD2A regula la actividad de los genes fetales e induce hipertrofia cardiaca es la regulación del promotor de FHL1, un importante componente para la mecano-transducción en el corazón, induciendo hipertrofia cardiaca a través del factor de respuesta sérico (SRF) y el miocardio para generar

un aumento en la expresión de ANP⁵⁸. Por lo tanto, estos estudios respaldan el potencial como diana terapéutica del KDM4A en pacientes con falla cardiaca.

Conclusión

En esta revisión se han expuesto las implicaciones que tienen modificaciones epigenéticas en el desarrollo de la hipertrofia cardiaca. Se espera que estudios más profundos logren caracterizar el mecanismo de los procesos mediante los cuales la variación de las histonas afecta la expresión de genes fetales y puedan desarrollarse estrategias terapéuticas para la hipertrofia y la falla cardiaca.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, Bachman VF, Biryukov S, Brauer M, et al. Collaborators GBDRC, Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386:2287-323.
- Zhang QJ, Liu ZP. Histone methylations in heart development, congenital and adult heart diseases. *Epigenomics*. 2015;7:321-30.
- Reeves GR, Whellan DJ. Recent advances in cardiac rehabilitation. *Curr Opin Cardiol*. 2010;25:589-96.
- Hancock RL, Dunne K, Walport LJ, Flashman E, Kawamura A. Epigenetic regulation by histone demethylases in hypoxia. *Epigenomics*. 2015;7:791-811.
- Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. *Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults*. *Circulation*. 1995;92:785-9.
- Authors/Task Force m, Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F et al., 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733-79.
- Kokura K, Fang J. In vitro histone demethylase assays. *Methods Mol Biol*. 2009;523:249-61.
- Weng X, Yu L, Liang P, Li L, Dai X, Zhou B, et al. A crosstalk between chromatin remodeling and histone H3K4 methyltransferase complexes in endothelial cells regulates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol*. 2015;82:48-58.
- Stenzig J, Hirt MN, Loser A, Bartholdt LM, Hensel JT, Werner TR, et al. DNA methylation in an engineered heart tissue model of cardiac hypertrophy: common signatures and effects of DNA methylation inhibitors. *Basic Res Cardiol*. 2016;111:9.
- Kehat I, Molkentin JD. Molecular pathways underlying cardiac remodeling during pathophysiological stimulation. *Circulation*. 2010;122:2727-35.
- Maillet M, van Berlo JH, Molkentin JD. Molecular basis of physiological heart growth: fundamental concepts and new players. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2013;14:38-48.
- Li F, Wang X, Capasso JM, Gerdes AM. Rapid transition of cardiac myocytes from hyperplasia to hypertrophy during postnatal development. *J Mol Cell Cardiol*. 1996;28:1737-46.
- Barry SP, Davidson SM, Townsend PA. Molecular regulation of cardiac hypertrophy. *Int J Biochem Cell Biol*. 2008;40:2023-39.
- Olver TD, Ferguson BS, Laughlin MH. Molecular Mechanisms for Exercise Training-Induced Changes in Vascular Structure and Function: Skeletal Muscle, Cardiac Muscle, and the Brain. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;135:227-57.
- Barnes J, Pat B, Chen YW, Powell PC, Bradley WE, Zheng J, et al. Whole-genome profiling highlights the molecular complexity underlying eccentric cardiac hypertrophy. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2014;8:97-118.
- Tian T, Liu Y, Zhou X, Song L. Progress in the molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy: a mini-review. *Gerontology*. 2013;59:199-205.
- Mohamed BA, Schnelle M, Khadjeh S, Lbik D, Herwig M, Linke WA, et al. Molecular and structural transition mechanisms in long-term volume overload. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:362-71.
- LaPointe MC. Molecular regulation of the brain natriuretic peptide gene. *Peptides*. 2005;26:944-56.
- Ogawa Y, Itoh H, Nakao K. Molecular biology and biochemistry of natriuretic peptide family. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1995;22:49-53.
- Barry SP, Townsend PA. What causes a broken heart-molecular insights into heart failure. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2010;284:113-79.
- LeGoff L, Lecuit T. Mechanical Forces and growth in animal tissues. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015.
- Ross RS, Borg TK. Integrins and the myocardium. *Circ Res*. 2001;88:1112-9.
- Stawowy P, Margeta C, Blaschke F, Lindschau C, Spencer-Hansch C, Leitges M, et al. Protein kinase C epsilon mediates angiotensin II-induced activation of beta1-integrins in cardiac fibroblasts. *Cardiovasc Res*. 2005;67:50-9.
- Woischwill C, Karczewski P, Bartsch H, Luther HP, Kott M, Haase H, et al. Regulation of the human atrial myosin light chain 1 promoter by Ca²⁺-calmodulin-dependent signaling pathways. *FASEB J*. 2005;19:503-11.
- Duquesnes N, Vincent F, Morel E, Lezoualc'h F, Crozatier B. The EGF receptor activates ERK but not JNK Ras-dependently in basal conditions but ERK and JNK activation pathways are predominantly Ras-independent during cardiomyocyte stretch. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009;41:1173-81.
- Zhang Z, Li S, Cui M, Gao X, Sun D, Qin X, et al. Rosuvastatin enhances the therapeutic efficacy of adipose-derived mesenchymal stem cells for myocardial infarction via PI3K/Akt and MEK/ERK pathways. *Basic Res Cardiol*. 2013;108:333.
- Du J, Guan T, Zhang H, Xia Y, Liu F, Zhang Y. Inhibitory crosstalk between ERK and AMPK in the growth and proliferation of cardiac fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;368:402-7.
- Lorenz K, Schmitt JP, Schmitteckert EM, Lohse MJ. A new type of ERK1/2 autophosphorylation causes cardiac hypertrophy. *Nat Med*. 2009;15:75-83.

29. Lorenz K, Schmitt JP, Vidal M, Lohse MJ. Cardiac hypertrophy: targeting Raf/MEK/ERK1/2-signaling. *Int J Biochem Cell Biol.* 2009;41:2351–5.
30. Takahashi N, Saito Y, Kuwahara K, Harada M, Tanimoto K, Nakagawa Y, et al. Hypertrophic responses to cardiotrophin-1 are not mediated by STAT3, but via a MEK5-ERK5 pathway in cultured cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol.* 2005;38:185–92.
31. Hayashi M, Lee JD. Role of the BMK1/ERK5 signaling pathway: lessons from knockout mice. *J Mol Med (Berl).* 2004;82:800–8.
32. Low FM, Gluckman PD, Hanson MA. Developmental plasticity and epigenetic mechanisms underpinning metabolic and cardiovascular diseases. *Epigenomics.* 2011;3:279–94.
33. O’Sullivan L, Combes AN, Moritz KM. Epigenetics and developmental programming of adult onset diseases. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:2175–82.
34. Lomberk G, Mathison AJ, Grzenda A, Seo S, DeMars CJ, Rizvi S, et al. Sequence-specific recruitment of heterochromatin protein 1 via interaction with Kruppel-like factor 11, a human transcription factor involved in tumor suppression and metabolic diseases. *J Biol Chem.* 2012;287:13026–39.
35. Chen R, Kang R, Fan XG, Tang D. Release and activity of histone in diseases. *Cell Death Dis.* 2014;5:e1370.
36. Tingare A, Thienpont B, Roderick HL. Epigenetics in the heart: the role of histone modifications in cardiac remodelling. *Biochem Soc Trans.* 2013;41:789–96.
37. Cao DJ. Epigenetic regulation and heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2014;12:1087–98.
38. Hohl M, Wagner M, Reil JC, Muller SA, Tauchnitz M, Zimmer AM, et al. HDAC4 controls histone methylation in response to elevated cardiac load. *J Clin Invest.* 2013;123:1359–70.
39. Gillette TG, Hill JA. Readers, writers, and erasers: chromatin as the whiteboard of heart disease. *Circ Res.* 2015;116:1245–53.
40. McKinsey TA. Therapeutic potential for HDAC inhibitors in the heart. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2012;52:303–19.
41. Berry JM, Cao DJ, Rothermel BA, Hill JA. Histone deacetylase inhibition in the treatment of heart disease. *Expert Opin Drug Saf.* 2008;7:53–67.
42. Sui W, Cao C, Che W, Chen J, Xue W, Liu P, et al. Comparative analyses of histone H3K9 trimethylations in the heart and spleen of normal humans. *Genet Mol Res.* 2014;13:1697–706.
43. Shiau C, Trnka MJ, Bozicevic A, Ortiz Torres I, Al-Sady B, Burlingame AL, et al. Reconstitution of nucleosome demethylation and catalytic properties of a Jumonji histone demethylase. *Chem Biol.* 2013;20:494–9.
44. Berger SL, Kouzarides T, Shiekhattar R, Shilatifard A. An operational definition of epigenetics. *Genes Dev.* 2009;23:781–3.
45. Black JC, Van Rechem C, Whetstone JR. Histone lysine methylation dynamics: establishment, regulation, and biological impact. *Mol Cell.* 2012;48:491–507.
46. Gerace EL, Moazed D. Histone demethylation and timely DNA replication. *Mol Cell.* 2010;40:683–4.
47. Suzuki T, Ozasa H, Itoh Y, Zhan P, Sawada H, Mino K, et al. Identification of the KDM2/7 histone lysine demethylase subfamily inhibitor and its antiproliferative activity. *J Med Chem.* 2013;56:7222–31.
48. Shi YG, Tsukada Y. The discovery of histone demethylases. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013;5.
49. Cheng X. Structural and functional coordination of DNA and histone methylation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6.
50. Tang Y, Chen ZY, Hong YZ, Wu Q, Lin HQ, Chen CD, et al. Expression profiles of histone lysine demethylases during cardiomyocyte differentiation of mouse embryonic stem cells. *Acta Pharmacol Sin.* 2014;35:899–906.
51. Hill JA. Braking bad hypertrophy. *N Engl J Med.* 2015;372:2160–2.
52. Bondue A, Lapouge G, Paulissen C, Semeraro C, Iacovino M, Kyba M, et al. Mesp1 acts as a master regulator of multipotent cardiovascular progenitor specification. *Cell Stem Cell.* 2008;3:69–84.
53. Nakou ES, Parthenakis FI, Kallergis EM, Marketou ME, Nakos KS, Vardas PE. Healthy aging and myocardium: A complicated process with various effects in cardiac structure and physiology. *Int J Cardiol.* 2016;209:167–75.
54. Nicholson TB, Singh AK, Su H, Hevi S, Wang J, Bajko J, et al. A hypomorphic *Lsd1* allele results in heart development defects in mice. *PLoS One.* 2013;8:e60913.
55. Lee S, Lee JW, Lee SKUTX. a histone H3-lysine 27 demethylase, acts as a critical switch to activate the cardiac developmental program. *Dev Cell.* 2012;22:25–37.
56. Verrier L, Escaffit F, Chailleux C, Trouche D, Vandromme M. A new isoform of the histone demethylase JMJD2A/KDM4A is required for skeletal muscle differentiation. *PLoS Genet.* 2011;7:e1001390.
57. Gray SG, Iglesias AH, Lizcano F, Villanueva R, Camelo S, Jingu H, et al. Functional characterization of JMJD2A, a histone deacetylase- and retinoblastoma-binding protein. *J Biol Chem.* 2005;280:28507–18.
58. Zhang QJ, Chen HZ, Wang L, Liu DP, Hill JA, Liu ZP. The histone trimethyllysine demethylase JMJD2A promotes cardiac hypertrophy in response to hypertrophic stimuli in mice. *J Clin Invest.* 2011;121:2447–56.