

Mecanismos Moleculares en la Apoptosis del Cardiomiocito y sus Proyecciones Patológicas y Terapéuticas

Drs. Carola Maldonado, Verónica Eisner, Anita Gálvez, Juan Alberto Ulloa, Alfredo Criollo, Paula Ocaranza, José Miguel Eitit, María Paz Morales, Clara Quiroga, Ximena Campos, Mario Chiong, Mario Sapag-Hagar, Sergio Lavandero

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile.

La apoptosis junto a la paraptosis y la necrosis constituyen las principales formas de muerte celular conocidas hasta la fecha. La apoptosis se caracteriza por una disminución del volumen celular y formación de "cuerpos apoptóticos", manteniendo íntegra la membrana plasmática, evitando así el vaciamiento del contenido intracelular y el desarrollo de un proceso inflamatorio. En el cardiomiocito se han descrito dos vías apoptóticas: la tipo I (extrínseca o mediada a través de receptores de muerte) y la tipo II (intrínseca o mitocondrial). Ambas vías convergen en la caspasa 3, que es la responsable de la ejecución final de la apoptosis.

Existe apoptosis en varias enfermedades cardíacas, como por ejemplo en la insuficiencia cardíaca de origen isquémico y no isquémico, en el infarto al miocardio y en las arritmias. Debido a que los cardiomiocitos son incapaces de proliferar, su muerte conduce a la pérdida de masa cardíaca, disminución de la capacidad contráctil del miocardio y remodelamiento.

Dado que la apoptosis del cardiomiocito contribuye directamente a un deterioro funcional irreversible del corazón y favorece el desarrollo de diversas cardiopatías, el conocimiento de sus mecanismos y blancos moleculares proporcionará novedosas estrategias terapéuticas para la prevención y tratamiento de las diferentes cardiopatías.

Molecular Mechanisms of Cardiomyocyte Apoptosis and their Pathological and Therapeutical Perspectives

Apoptosis, paraptosis and necrosis are known as the main pathways of cellular death. Apoptosis is characterized by cell shrinkage, formation of "apoptotic bodies", plasmatic membrane blebbing with no liberation of the intracellular content, and without the development of an associated inflammatory process. In cardiomyocytes two apoptotic pathways are described: type I (extrinsic or death receptor-mediated) and type II (intrinsic or mitochondrial). Both pathways converge downstream with the activation of caspase 3, which is responsible of final execution of apoptosis.

Apoptosis is described in several cardiac diseases, such us ischemic and non ischemic heart failure, heart infarct and arrhythmia. Because cardiomyocytes are unable to proliferate, their death produce cardiac mass loss, decrease in the myocardium contractile capacity and remodelling.

Since cardiomyocytes apoptosis produces irreversible functional heart injury and facilitates the development of different heart diseases, the elucidation of both its mechanisms and molecular targets will give insights to develop new therapeutic strategies to prevent and control cardiovascular diseases.

La palabra griega apoptosis fue acuñada por Kerr, Wyllie y Currie en 1972 para describir la relación entre la caída de las hojas y su observación de la presencia de muerte celular programada en los tejidos¹. La apoptosis junto a la paraptosis y la necrosis constituyen las principales formas de muerte celular conocidas hasta la fecha². Inicialmente, la apoptosis se definió en forma morfológica en las células eucariotes por la disminución del volumen celular, condensación de la cromatina, formación de "burbujas" en la membrana plasmática y de "cuerpos apoptóticos" (Figura 1). A diferencia de lo observado en las células necróticas, las células apoptóticas mantienen íntegra su membrana plasmática, evitando así el vaciamiento del contenido intracelular y el desarrollo de un proceso inflamatorio³.

Bioquímicamente la apoptosis, o muerte celular programada, se ha definido como un proceso regulado genéticamente y dependiente de energía, en el que la propia célula decide y ejecuta su autodestrucción ("suicidio celular"), conduciendo a su eliminación selectiva, sin

daño alguno a las células vecinas⁴. Este proceso se ha mantenido indemne a lo largo de la evolución, observándose que los mecanismos moleculares son idénticos en bacterias, hongos, células vegetales y eucariotes⁴.

La normalidad es una sostenida condición biológica de todos los organismos vivos, los cuales ponen en marcha complejos sistemas de autorregulación para mantenerla. El desarrollo normal de los organismos refleja la misma condición, representando un admirable equilibrio entre procesos de proliferación celular, diferenciación y muerte celular por apoptosis los que conducen a la formación del organismo normal completo, el cual conserva la potencialidad de dichos procesos. Estos están dirigidos por una combinación de genes con expresión interna y de señales extracelulares, tales como factores de crecimiento, citoquinas o contacto célula-célula. Cuando se rompe esta homeostasis por proliferación excesiva, bloqueo de la diferenciación, o falla en la muerte celular, se producen procesos celulares y tisulares anormales (neoplasias, insuficiencias orgánicas, etc.).

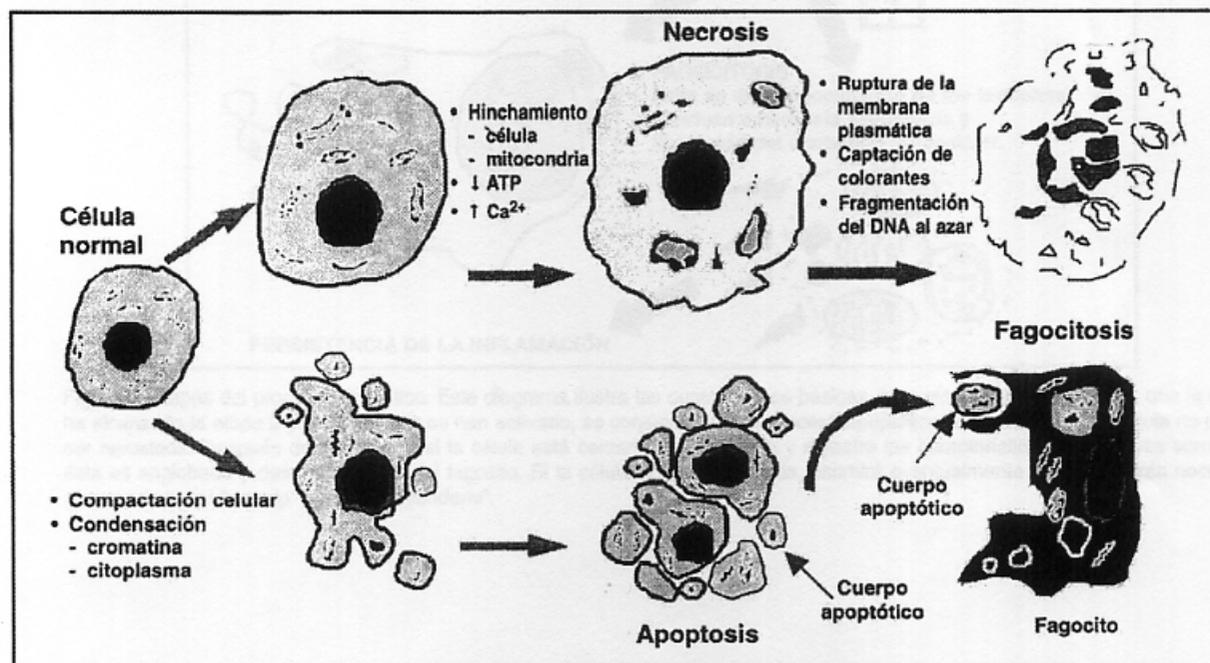


Figura 1. Diferencias morfológicas y bioquímicas entre apoptosis y necrosis. Las células normales pueden morir a través de necrosis y apoptosis. El proceso necrótico implica básicamente un hinchamiento celular con ruptura y vaciamiento del contenido citoplasmático al entorno. Esto genera un proceso inflamatorio en el sitio de la necrosis. El proceso apoptótico se caracteriza por una compactación celular, con fragmentación celular formando cuerpos apoptóticos, manteniendo la estructura de la membrana plasmática intacta. Este proceso es programado genéticamente y requiere de ATP. Los restos celulares son fagocitados por macrófagos o células vecinas sin originar un proceso inflamatorio.

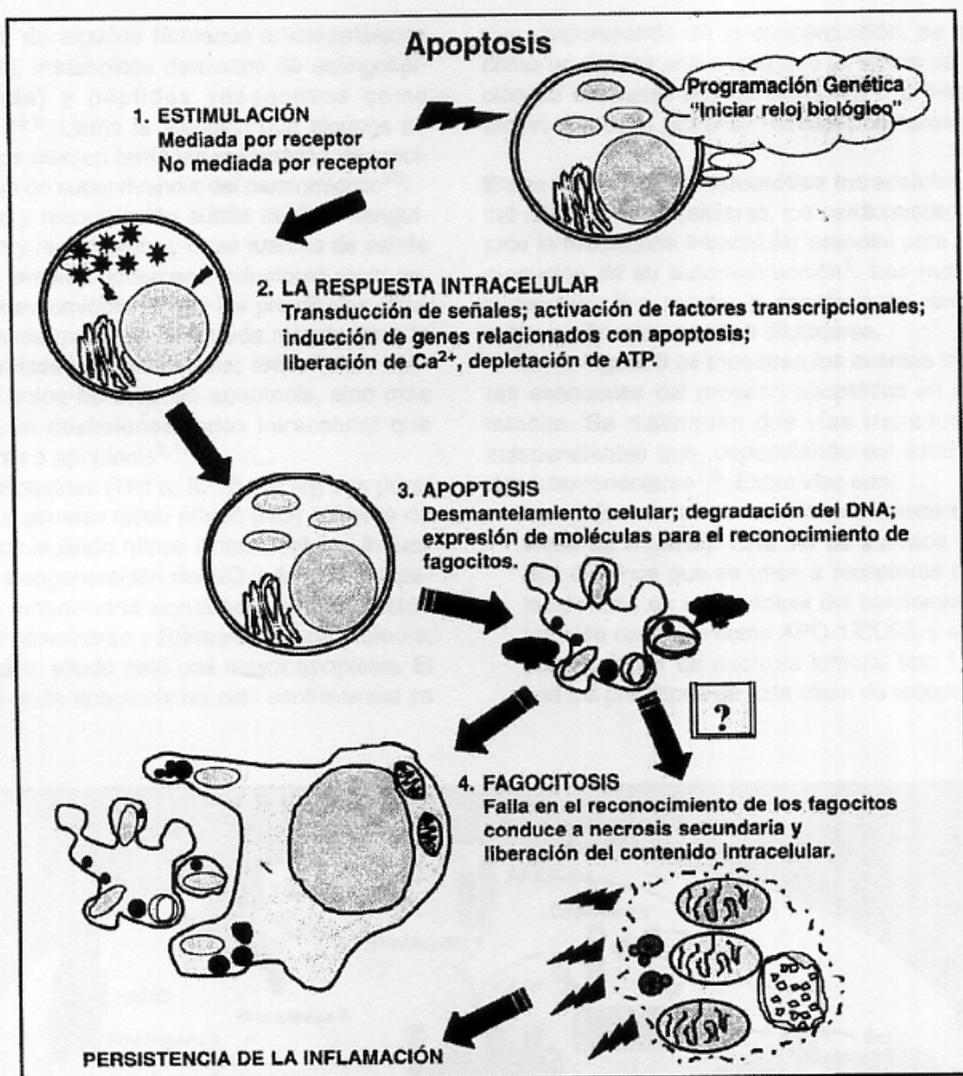


Figura 2. Etapas del proceso apoptótico. Este diagrama ilustra las cuatro etapas básicas de la vía apoptótica. Una vez que la célula ha alcanzado la etapa 2 y las caspasas se han activado, se considera que el proceso apoptótico es irreversible y la célula no puede ser rescatada. Después de la etapa 3, si la célula está cercana a un fagocito y muestra las características moleculares correctas, ésta es englobada y destruida dentro del fagocito. Si la célula no es reconocida, asumirá eventualmente una morfología necrótica, generando la así llamada "necrosis secundaria".

ETAPAS DE LA APOPTOSIS

En el desarrollo del proceso apoptótico de cualquier célula, incluido el cardiomiocito, se distinguen 4 etapas, que ocurren en forma secuencial y progresiva (Figura 2). Estas etapas son:

Etapas de la apoptosis:

Etapas 1: Estimulación de la apoptosis. Los estímulos inductores de apoptosis en el cardiomiocito son diversos, entre los que se cuentan los radicales libres derivados del oxígeno, factores de crecimiento, ciertas citoquinas específicas (Fas-ligando y $TNF\alpha$), el estrés mecánico inducido por estiramiento u osmolaridad, la

administración de algunos fármacos antineoplásicos (doxorubicina), metabolitos derivados de esfingolípidos (ceramida) y péptidos vasoactivos como angiotensina II⁵⁻⁹. Llama la atención que algunos de estos estímulos medien tanto las respuestas de crecimiento como la de supervivencia del cardiomiocito¹⁰.

La pérdida y recuperación súbita de flujo sanguíneo (isquemia y reperfusión) y otras fuentes de estrés oxidativo son también poderosos inductores proapoptóticos en el cardiomiocito. Entre las principales otras fuentes de estrés oxidativo, se puede mencionar a la hipoxia, ceramidas y doxorubicina; todos estos estímulos por sí solos no inducen apoptosis, sino más bien causan un desbalance redox intracelular que lleva finalmente a apoptosis^{9,11}.

Algunas citoquinas (TNF α , IL-1 β e IFN γ) son proapoptóticas por generar óxido nítrico (NO) a través de la inducción de la óxido nítrico sintasa del tipo inducible (iNOS). La cogeneración del NO y del anión superóxido en la mitocondria conduce a la producción localizada de peroxinitrito y liberación del citocromo c, generando como efecto neto una mayor apoptosis. El papel del NO en la apoptosis ha sido controversial ya

que, dependiendo de la concentración, se comporta como un agente anti-apoptótico (a través de la inhibición de caspasas por nitrosilación) o pro-apoptótico (activación de la poli (ADP-ribosa) polimerasa)^{3,12,13}.

Etapa 2: Respuesta apoptótica intracelular. A similitud de otros tipos celulares, los cardiomiocitos poseen toda la maquinaria intracelular esencial para el inicio y ejecución de su autodestrucción¹. Los mecanismos moleculares que regulan la apoptosis del cardiomiocito están recién comenzado a dilucidarse.

En la Figura 3 se muestran los eventos intracelulares esenciales del proceso apoptótico en el cardiomiocito. Se distinguen dos vías transduccionales independientes que, dependiendo del estímulo, pueden interconectarse^{1,4}. Estas vías son:

- **Tipo I (extrínseca o mediada a través de receptores de muerte).** Esta vía es activada por ligandos externos que se unen a receptores de muerte localizados en la superficie del cardiomiocito. Fas, también conocido como APO-1/CD95, y el receptor para el factor de necrosis tumoral tipo 1 (TNFR1) son los prototipos de esta clase de receptores. Una

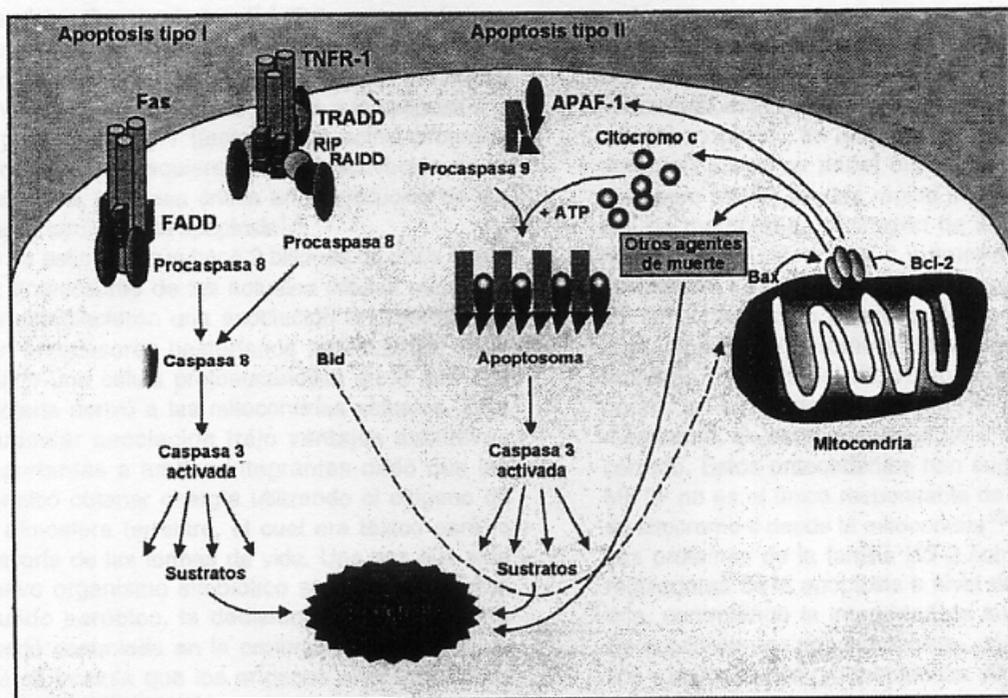


Figura 3. Vías de activación del proceso apoptótico. La apoptosis del cardiomiocito es activada principalmente por dos vías: la de tipo I, conocida también como vía extrínseca o mediada a través de receptores de muerte; y la de tipo II, conocida también como intrínseca o mitocondrial. Aunque la activación de las dos vías son diferentes, ambas convergen en un único evento final, la activación de la caspasa 3.

vez activados, interactúan físicamente con otros elementos transduccionales a través de los "dominios de muerte", secuencias de aminoácidos específicas indispensables para la interacción entre las distintas proteínas apoptóticas intracelulares. Estas asociaciones de proteínas conducen al reclutamiento y activación de proteasas intracelulares específicas conocidas como caspasas^{1,4,13}.

La unión del Fas ligando (FasL) o del TNF- α a sus receptores, conduce a la activación de la caspasa-8 (Figura 3). La activación de esta proteasa gatilla una cascada proteolítica que conduce finalmente a la activación de la caspasa-3, ejecutora final del autodesmantelamiento celular^{4,13}.

Tanto Fas como TNFR-1 se expresan en el cardiomiocito, los que se inducen por hipoxia, reoxigenación, óxido nítrico (NO) y peróxidos. Sin embargo, los antecedentes disponibles sugieren que esta vía no juega un papel crítico en la decisión de activar la apoptosis del cardiomiocito¹⁴.

- **Tipo II (intrínseca o mitocondrial).** Diversos estudios han demostrado que la mitocondria cumple un papel pivotal en la apoptosis en diversos tipos celulares dado que contiene un vasto arsenal de sustancias, altamente letales, que inician la apoptosis cuando se liberan al citosol^{1,4}. Entre estas sustancias se cuentan el citocromo c, el factor inductor de apoptosis (AIF), endonucleasa G y las proteínas Smac/Diablo. El citocromo c junto a la caspasa-9 y la proteína APAF-1 (factor 1 que activa proteasa apoptótica) se requieren para la activación de la caspasa-3, proteasa crítica en la ejecución de las etapas tardías de la apoptosis^{1,4}.

Se ha estimado que hace 2 billones de años atrás, los antecesores de las actuales células eucariontes establecieron una asociación endosimbiótica con antecesores bacterianos particulares, originando una célula protoeucariótica en la que esa bacteria derivó a las mitocondrias actuales. Esta particular asociación trajo ventajas evolutivas importantes a ambos integrantes dado que les permitió obtener energía utilizando el oxígeno de la atmósfera terrestre, el cual era tóxico para la mayoría de las formas de vida. Una vez que este nuevo organismo simbiótico se estableció en el mundo aeróbico, la decisión de vida o muerte quedó controlada en la protomitocondria. Hoy en día se postula que los orígenes endosimbióticos de la mitocondria y la evolución del metabolismo aeróbico constituyen las bases evolutivas de la muerte celular programada en las actuales células eucariontes¹⁵. Los cardiomiocitos y miocitos

esqueléticos poseen comparativamente más mitocondrias que otros tipos celulares, por lo que esta vía transduccional cobra gran importancia en el desarrollo de la apoptosis.

La vía apoptótica tipo II se activa en el cardiomiocito en respuesta a la privación de suero y glucosa, estrés redox y activación de receptores dependientes de G α_q . Esta mayor vulnerabilidad del cardiomiocito no es extrapolable al miocito esquelético, dado que estas últimas células carecen de Apaf-1 y no experimentan muerte celular dependiente de citocromo c^{16,17}.

Durante la apoptosis, la integridad de las membranas mitocondriales externa e interna se altera, conduciendo a la pérdida de potencial interno y a la liberación de proteínas proapoptóticas al citoplasma celular. Por mecanismos aún desconocidos, el citocromo c se libera desde la mitocondria y forma el apoptosoma, un complejo integrado por la procaspasa-9 y su cofactor APAF-1. En presencia de ATP, se activan secuencialmente el apoptosoma, la caspasa-9 y la caspasa-3^{1,4,18} (Figura 3).

La liberación de citocromo c es crítica para la formación del apoptosoma, existiendo delicados y complejos mecanismos reguladores para su liberación. Aunque se desconocen los mecanismos exactos de cómo sucede este evento, hay evidencias que muestran el poro de transición de permeabilidad mitocondrial (MPTP, un gran canal no selectivo ubicado en la membrana externa mitocondrial) juega un papel clave. La apertura de este poro resulta en una rápida pérdida de potencial de membrana, hinchazón de la mitocondria, liberación del citocromo c y muerte celular por apoptosis. Los inhibidores farmacológicos del MPTP actúan como potentes bloqueadores de la liberación del citocromo c y de la apoptosis. Sin embargo, la salida del citocromo c también puede ocurrir en ausencia de pérdida del potencial de membrana, es decir cuando el poro se encuentra cerrado. Estos antecedentes han sugerido que el MPTP no es el único responsable de la liberación de citocromo c desde la mitocondria^{13,18}.

Las proteínas de la familia Bcl-2 son importantes reguladoras de la apoptosis a nivel de la mitocondria, controlando la integridad de su membrana. Se subdividen en tres subfamilias, una antiapoptótica y las otras dos proapoptóticas. Algunas proteínas Bcl-2 se asocian con proteínas del poro MPTP y regulan la liberación del citocromo c. Los miembros proapoptóticos y antiapoptóticos de la familia Bcl-2 se asocian y neutralizan entre sí, de

manera que el balance relativo de estos efectores determina la decisión entre la vida y la muerte celular¹⁹⁻²¹. En el cardiomiocito, algunas proteínas Bcl-2 son reguladas a nivel transcripcional, mientras que otras se modulan post-transduccionalmente ya sea por fosforilación, degradación o cambios en su distribución subcelular¹.

En diferentes formas de estrés miocárdico, tales como exposición al óxido nítrico, lipopolisacárido (LPS), sobrecarga hemodinámica, estiramiento mecánico e hipoxia-reoxigenación, los niveles de las proteínas Bcl-2 pro y antiapoptóticas se modifican. La razón proteínas Bcl-2 proapoptóticas/antiapoptóticas aumenta en células apoptóticas debido al incremento en los niveles de proteínas proapoptóticas y a una disminución de los niveles de las antiapoptóticas¹.

Etapas 3: Cambios bioquímicos y morfológicos. Las principales características bioquímicas de la apoptosis son la fragmentación internucleosomal del DNA y la activación de las caspasas (Figura 2). El DNA es degradado por DNAsas endógenas, las cuales cortan la región internucleosomal del DNA de doble hebra, generando fragmentos de DNA de 180-200 pares de bases. Las enzimas responsables de tal fragmentación durante la apoptosis son el factor de fragmentación del DNA (DFF40), la DNasa activada por caspasa (CAD) y NUC70. Estas enzimas son activadas selectivamente por la caspasa-3 u otras caspasas²².

La activación de las caspasas es un paso esencial en el proceso apoptótico. Estudios genéticos y bioquímicos sugieren que la activación de las caspasas es determinante para la ocurrencia del fenotipo apoptótico de muerte celular. La activación de estas proteasas ocurre, principalmente, a través de dos vías: en una vía están involucrados los receptores de muerte y en la otra la integridad de la mitocondria y la liberación del citocromo c desde este organelo^{4,23}.

Debido a que el criterio bioquímico y genético varía de un tipo celular a otro, el criterio morfológico es el parámetro más consistente para definir apoptosis. Existen 5 características morfológicas cardinales: a) pérdida de estructuras de superficie especializadas tales como microvellos y regiones de contacto, de manera que las células llegan a ser lisas, redondas y aisladas de otras células; b) reducción del volumen celular asociado con disrupción de membrana y compactación de la cromatina; c) conservación de la integridad de los organelos citoplasmáticos (la mitocondria no se rompe como en la necrosis; hay una dilatación transitoria del retículo endoplasmático

liso y fusión de cisternas con la superficie celular); d) condensación de la cromatina bajo la membrana nuclear (la forma del núcleo sufre una distorsión similar a la de la célula); y e) formación de cuerpos apoptóticos^{3,22}.

Etapas 4: Reconocimiento y eliminación de los cuerpos apoptóticos por los fagocitos. Los cuerpos apoptóticos son típicamente redondos u ovals, extremadamente variables en tamaño y están dispersos en los espacios intercelulares. Debido a que los cuerpos están rodeados por membrana, ellos no atraen a linfocitos neutrófilos. Una característica importante de la apoptosis es que ella induce muerte celular sin inflamación. Las células sobrevivientes se organizan para que el tejido no sufra desorganización, a pesar de la eliminación de un gran número de células. Se requiere un reconocimiento no inmunológico por los fagocitos para distinguir a los cuerpos apoptóticos de las células vecinas. La membrana plasmática de cualquier célula normal se caracteriza por estar formada por una bicapa lipídica asimétrica, en la que el contenido de fosfatidilserina es mayor en la cara interna que la externa. Esta desigual distribución de este fosfolípido se invierte en las células apoptóticas y ellas constituyen señales de reconocimiento para que los fagocitos las remuevan en forma rápida y eficiente, sin liberar los contenidos celulares potencialmente tóxicos. Además, los fagocitos adoptan un fenotipo que tiende a suprimir la inflamación y promueve la reparación selectiva sintetizando y secretando factor de crecimiento transformante tipo β (TGF- β)^{3,22}.

De todo lo expuesto anteriormente, se concluye la gran complejidad del proceso apoptótico, en el cual, a pesar de tratarse de un proceso evolutivamente muy conservado, no podemos definir por completo rutas universales de inducción o inhibición, por lo que cada tejido y sistema celular tendrá mecanismos propios de muerte celular programada, aunque entre ellos haya ciertos elementos comunes. Por lo mismo, los diseños terapéuticos basados en la apoptosis deberán considerar muy especialmente el tipo de célula al que van dirigidos.

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA MUERTE CELULAR PROGRAMADA EN EL CORAZÓN

La destrucción controlada de ciertas células cumple una función vital en la etapa de formación de los distintos órganos durante el desarrollo fetal, así como

también en la mantención de la homeostasis tisular en los seres vivos adultos. Igualmente, en los seres pluricelulares en respuesta a distintas formas de estrés patológico, este programa suicida se activa y ejecuta, permitiendo la supervivencia e integridad del organismo y las especies³.

Sin embargo, cuando el proceso apoptótico se desregula y no está adecuadamente balanceado con la proliferación celular (como lo que ocurre en el miocardio adulto), se altera la homeostasis tisular, desarrollándose distintas patologías.

Los cardiomiocitos también experimentan muerte celular programada en respuesta a una amplia variedad de estímulos nocivos, a pesar de que ellos han perdido evolutivamente la capacidad para proliferar en su etapa adulta. Esta singular característica biológica propia del cardiomiocito conduce a un deterioro funcional irreversible del corazón y favorece el desarrollo de diversas cardiopatías^{24,25}. La existencia de apoptosis en el corazón humano ha sido documentada en varias enfermedades cardíacas, entre las que se destacan la insuficiencia cardíaca de origen isquémico y no isquémico, el infarto al miocardio y las arritmias^{24,26-28}. La coexistencia de otras formas de muerte celular, como la necrosis, también se ha observado en miocardios infartados, reperfundidos o insuficientes²².

VÍAS TRANSDUCCIONALES EN LA APOPTOSIS DEL CARDIOMIOCITO

Las células responden a varios estímulos activando una o más vías de señalización intracelular. Una de las vías que ha sido más ampliamente estudiada por su participación en la apoptosis es la vía de las proteínas kinasas activadas por mitógenos (MAPKs). Estas kinasas corresponden a una serie de proteínas que regulan por fosforilación a un conjunto diverso de sustratos que controlan la transcripción de genes y la síntesis de proteínas. Las MAPKs se dividen en tres subfamilias: las proteínas kinasas activadas extracelularmente (ERK), las proteínas activadas por estrés (JNK) y las proteínas kinasas p38 (p38-MAPK) (Figura 4)²⁹. Estudios recientes relacionan a las MAPKs con la apoptosis, pero los papeles precisos de las tres principales vías en la regulación de la apoptosis no están claros y dependen del tipo celular específico³⁰⁻³³.

Las MAPKs cardíacas, especialmente en el cardiomiocito, se activan por diversos estímulos tanto *in vivo* como *in vitro* (Figura 4). Sin embargo, el papel

que cumple cada una de ellas en la apoptosis del cardiomiocito aún no está del todo claro³⁴.

La subfamilia ERK, que comprende a las ERK1/2 y ERK5, es necesaria para la señalización antiapoptótica e hipertrofica del cardiomiocito. Su papel en la hipertrofia es más controversial que en la apoptosis. Este sistema transduccional protege al cardiomiocito de la apoptosis, inhibiendo a los componentes de la maquinaria de muerte celular y/o aumentando la transcripción de genes antiapoptóticos^{33,34}. Las acciones cardioprotectoras del IGF-1 se transducen parcialmente a través de esta vía, donde su activación controla a diversos factores transcripcionales que regulan la expresión de proteínas antiapoptóticas (Figura 4)³⁵.

p38-MAPK y JNK responden a estímulos fisiológicos tales como calor, agentes químicos, estrés oxidativo y osmótico, pH, hipoxia, privación de factores de crecimiento y radiación UV. Las vías reguladas por estas proteínas kinasas contribuyen de manera importante a la apoptosis, pero dependen del estímulo y del tipo celular. Por ejemplo, la apoptosis en respuesta a privación de factores de crecimiento activa a p38-MAPK más que a JNK^{31,35,36}.

La activación específica de la vía JNK en el cardiomiocito induce características típicas de hipertrofia, mientras la co-activación de las vías JNK y p38-MAPK inducen alteraciones fenotípicas características de la apoptosis. La activación de la vía JNK, por sí sola, no es suficiente para inducir la apoptosis en el cardiomiocito³³. El mecanismo por el cual JNK induce apoptosis no ha sido aún aclarado. La activación de esta vía por hipoxia se ha asociado a la activación del factor transcripcional p53 y apoptosis. Sin embargo, otros investigadores sostienen que p53 no participa relevantemente en la muerte celular inducida por hipoxia^{34,36}.

El papel de p38-MAPK en la apoptosis del cardiomiocito es paradigática pues depende de la isoforma que se active en función del estímulo extracelular si p38-MAPK induce o protege de la apoptosis^{33,37}.

REGULACIÓN DE LA APOPTOSIS DEL CARDIOMIOCITO

Se ha observado que en pacientes con insuficiencia cardíaca hay una actividad aumentada del sistema nervioso simpático. La norepinefrina (NE), el principal transmisor del sistema nervioso simpático, actúa a través de los receptores α y β adrenérgicos. Estos receptores están acoplados a proteínas G y se han

identificado al menos 9 subtipos³⁸. Estudios farmacológicos *in vitro* en cultivos de cardiomiocitos han demostrado que los receptores β -adrenérgicos regulan la apoptosis, estimulándola o inhibiéndola^{38,39}.

Cardiomiocitos de ratas adultas expuestos a NE por 24 h muestran cambios asociados a la apoptosis. Los efectos apoptóticos de NE son imitados por agonistas β -adrenérgicos y mediados por activación de la proteína quinasa A, requiriéndose además la entrada de Ca^{2+} a través del canal de calcio dependiente de voltaje⁴⁰⁻⁴². Sin embargo, la participación de la estimulación β -adrenérgica en la apoptosis del cardiomiocito es controversial. Mientras unos afirman que la estimulación β -adrenérgica aumenta la apoptosis, otros indican que la inhibe³⁹. La regulación de la apoptosis del cardiomiocito es dependiente del tipo de receptor β y de la proteína G. Hay evidencias de que los receptores β_1 -adrenérgicos estimulan la apoptosis y que los β_2 estimulan o inhiben este proceso⁴³. Por otro lado, los receptores β_3 -adrenérgicos miocárdicos se relacionan más con estímulos apoptóticos que con los antiapoptóticos⁴⁴.

IMPORTANCIA DE LA APOPTOSIS EN LA EVOLUCIÓN DE LAS ENFERMEDADES CARDÍACAS

Se ha observado que existe apoptosis en varias patologías cardíacas humanas. La pérdida de cardiomiocitos conduce a la pérdida de masa cardíaca, disminución de la capacidad contráctil del miocardio y remodelamiento^{24,25}. Las patologías en que más frecuentemente se ha detectado apoptosis son:

Infarto al miocardio. El infarto y la isquemia al miocardio representan las principales etiologías para el desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva. La pérdida inicial de cardiomiocitos en el sitio infartado es producto de procesos apoptóticos y/o necróticos. Se ha observado que la apoptosis no sólo está circunscrita al sitio del infarto, sino que también afecta a los cardiomiocitos de las regiones peri-infartadas. Se genera un círculo vicioso de "suicidio celular" en donde el proceso apoptótico es protagonista del empeoramiento de la función cardíaca^{6,45}.

Hipertrofia ventricular. La insuficiencia cardíaca puede ser causada por sobrecarga de presión sostenida, como es lo que ocurre en la hipertensión arterial o estenosis valvular aórtica. La hipertrofia ventricular está asociada con pérdida de cardiomiocitos por apoptosis. Aunque no se ha logrado establecer una

relación causa-efecto entre la apoptosis e insuficiencia cardíaca, se piensa que la apoptosis del cardiomiocito es importante en la transición de la hipertrofia compensada a una descompensada (insuficiencia cardíaca)⁴⁶⁻⁴⁸.

Autoinmunidad. Enfermedades inflamatorias del músculo cardíaco conducen a pérdida de cardiomiocitos, debido a que las células del sistema inmune liberan citoquinas proinflamatorias, tal como el TNF α , inductoras de apoptosis y a que los cardiomiocitos expresan receptores tipo 1 funcionales para esa citoquina²⁴.

Envejecimiento. La edad es un factor de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca. En modelos animales se ha observado que la muerte celular, ya sea por apoptosis o necrosis, aumenta con la edad. La apoptosis aumenta a medida que se incrementa la edad^{49,50}. En general, la mayor parte de nuestras células experimentan apoptosis con el paso del tiempo; sin embargo una parte importante son reemplazadas por células funcionales nuevas, de manera de mantener la homeostasis. Los cardiomiocitos, al igual que las neuronas, no proliferan y no se pueden reponer las células perdidas. Por este motivo el envejecimiento normal, pérdida celular por apoptosis, es un factor importante en el desarrollo de enfermedades cardíacas^{49,50}.

AGENTES ANTIAPOPTÓTICOS: NUEVAS OPORTUNIDADES TERAPÉUTICAS PARA ENFERMEDADES CARDÍACAS

La relevancia de la apoptosis en la pérdida de las unidades funcionales del corazón y su participación en enfermedades cardíacas, la han convertido en un atractivo y potencial blanco terapéutico. La regulación de la maquinaria apoptótica es compleja e involucra a una serie de proteínas específicas y diferentes vías transduccionales. La búsqueda de nuevos fármacos no ha sido fácil y ha estado orientada principalmente al desarrollo de agentes cardioprotectores que inhiban los mecanismos proapoptóticos o promuevan señales de supervivencia celular⁵¹. Los potenciales agentes cardioprotectores son (Figura 5):

- **Inhibidores de la p38-MAPK.** Tal como se mencionó anteriormente, algunas isoformas de la p38-MAPK participan en la apoptosis, activándose específicamente por diversos estímulos apoptóticos³²⁻³⁷. En modelos animales se ha observado que el SB-203580, un inhibidor específico de la

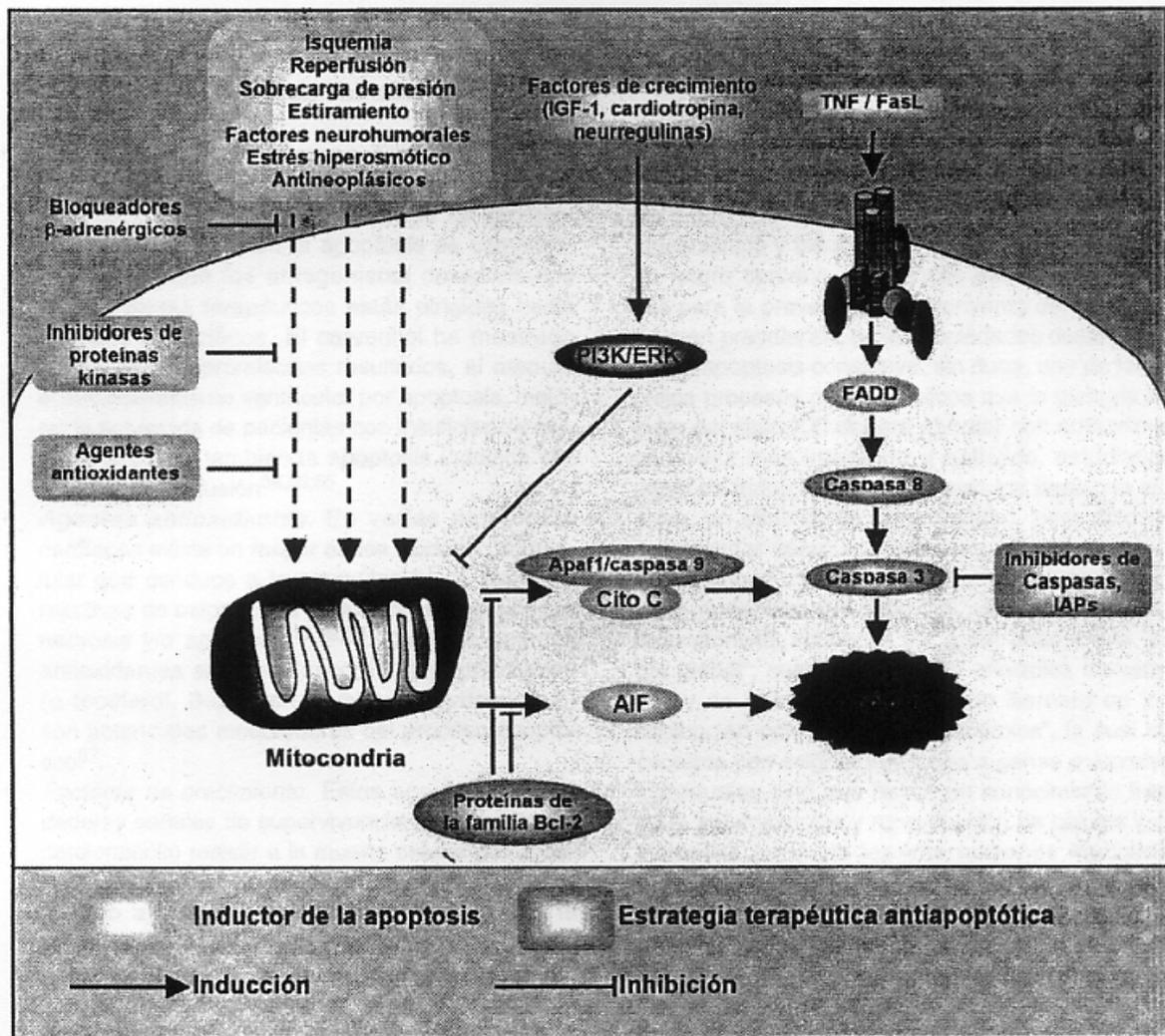


Figura 5. Estrategias terapéuticas para prevenir la apoptosis en corazón. Los principales blancos terapéuticos corresponden a: bloqueadores β -adrenérgicos, por ejemplo carvedilol; inhibidores de las proteínas kinasas activadas por estrés, por ejemplo SB203580, inhibidora de p38-MAPK; inhibidores de las caspasas, por ejemplo el análogo de las proteínas IAPs benzoxicarbonil-valina-alanina-aspartato-fluorometilcetona; agentes antioxidantes, por ejemplo ascorbato, α -tocoferol, β -caroteno, ubiquinol, vitamina E; y factores de crecimiento, como el IGF-1.

p38-MAPK inhibe la apoptosis inducida por diversos tipos de estrés⁵².

- **Inhibidores de caspasas.** En la mayoría de los modelos celulares, la activación de las caspasas ejecutoras (caspasas-3, 6 y 7) juegan un papel central en la degradación de distintas proteínas

celulares y en la ejecución del programa apoptótico. En condiciones normales, estas proteasas están inactivadas por las proteínas inhibidoras de la apoptosis (IAPs)^{1,4,23}. Se han desarrollado fármacos que imitan la acción de las IAPs e inhiben eficientemente la actividad de las caspasas (ej.

benzoxicarbonil-valina-alanina-aspartato-fluorometilcetona)^{51,53,54}. Hasta la fecha, se ha demostrado la utilidad de estos agentes sólo en modelos *in vitro*.

- **Bloqueadores β -adrenérgicos.** Existen evidencias de que los agonistas β -adrenérgicos modulan la apoptosis^{38-40,43}. La participación de los receptores β -adrenérgicos en la apoptosis es compleja, de manera que los antagonistas desarrollados como agentes terapéuticos están dirigidos hacia subtipos específicos. El carvedilol ha mostrado interesantes y promisorios resultados, al atenuar el remodelamiento ventricular por apoptosis, mejorar la supervivencia de pacientes con insuficiencia cardíaca e inhibir también la apoptosis inducida por isquemia-reperusión^{38,39,55}.
- **Agentes antioxidantes.** En varias patologías cardíacas existe un mayor estrés oxidativo intracelular que conduce a la acumulación de especies reactivas de oxígeno y a muerte celular ya sea por necrosis y/o apoptosis^{11,52,56}. Distintos agentes antioxidantes solubles (ascorbato) y liposolubles (α -tocoferol, β -caroteno, ubiquinol, vitamina E) son potenciales moduladores del proceso apoptótico⁵⁷.
- **Factores de crecimiento.** Estos agentes son verdaderas señales de supervivencia que permiten al cardiomiocito resistir a la muerte celular por apoptosis. Entre estos agentes están el factor de crecimiento análogo a insulina tipo-1 (IGF-1), la cardiotropina-1 y las neurregulinas, los cuales atenúan la apoptosis del cardiomiocito inducida por isquemia, privación de suero, estrés mecánico y estrés oxidativo (doxorubicina) y osmótico^{5-9,58}. El IGF-1 se produce localmente en el tejido cardíaco o en forma endocrina por el hígado y ejerce una función dual sobre el corazón, estimula la hipertrofia del cardiomiocito y atenúa su apoptosis. Nuestros estudios y los de otros investigadores en torno a los sistemas de transducción (ERK, PI3-K/PKB y p38-MAPK) asociados al IGF-1, han contribuido a comprender cómo este factor protege al cardiomiocito de la apoptosis⁵⁸⁻⁶⁰. El IGF-1 aumenta los niveles de la proteína antiapoptótica Bcl-2 y disminuye los de la proteína proapoptótica

Bax, reduciendo la apoptosis a nivel de la vía apoptótica mitocondrial.

Dado que la apoptosis del cardiomiocito contribuye directamente a una progresiva falla en la actividad contráctil del miocardio, arritmias y remodelamiento cardíaco, se estima que el conocimiento de sus mecanismos y blancos moleculares proporcionará, en un futuro cercano, novedosas estrategias terapéuticas para la prevención y tratamiento de cardiopatías, de gran prevalencia en las sociedades desarrolladas.

La apoptosis constituye, sin duda, uno de los complejos procesos paradigmáticos que la biología molecular del siglo XXI deberá abordar con entendimiento cada vez más integrado u holístico, estudiando el papel de todos los genes y todas las proteínas al unísono, en simultánea temporalidad, para dilucidar y comprender cómo interaccionan estos componentes dando origen a un todo estructural y funcional. La biología molecular del siglo XX, de marcado carácter reduccionista, comienza así a dar paso a una "biología global", sustentada en los principios homeostáticos y de normalidad de Claude Bernard en íntima conjunción con la "biología genómica", la cual no se contenta con asignar funciones a genes o a proteínas individuales sino que busca un conocimiento integral de la supervivencia y reproducción de células y organismos a partir de las interacciones múltiples de proteínas y genes. Una investigación genómica-proteómica de la apoptosis que se perfila no sólo como experimental sino, muy especialmente, con carácter de reflexiva y observacional, basada en preguntas que permitan generar nuevas hipótesis y terapias, abre paso a una nueva biomedicina molecular y predictiva del aparato cardiovascular.

AGRADECIMIENTOS

CM, VE y AG son becarias de Doctorado del Programa CONICYT. CM, VE y AG cuentan con financiamiento parcial del Programa de Tesis de Postgrado, Universidad de Chile. Este trabajo contó con el financiamiento de los Proyectos FONDECYT 1980908 (SL) y 1010246 (SL).

1. BISHOPRIC NH, ANDREKA P, SLEPAK T, WEBSTER KA. Molecular mechanisms of apoptosis in the cardiac myocyte. *Curr Opin Pharmacol* 2001; 1: 141-50.
2. RALOFF J. Coming to terms with death: Accurate descriptions of a cell's demise may offer clues to diseases and treatments. *Science News* 2001; 159: 378-80.
3. RANGANATH RM, NAGASHREE NR. Role of programmed cell death in development. *Int Rev Cytol* 2001; 202: 159-242.
4. HENGARTNER MO. The biochemistry of apoptosis. *Nature* 2000; 407: 770-6.
5. TANAKA M, ITO H, ADACHI S, AKIMOTO H, NISHIKAWA T, KASAJIMA T, MARUMO F, HIROE M. Hypoxia induces apoptosis with enhanced expression of Fas antigen messenger RNA in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Circ Res* 1994; 75: 426-33.
6. SARASTE A, PULKKI K, KALLAJOKI M, HENRIKSEN K, PARVINEN M, VOIPIO-PULKKI LM. Apoptosis in human acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 95: 320-3.
7. TEIGER E, THAN VD, RICHARD L, WISNEWSKY C, TEA BS, GABOURY L, TRENBLAY J, SCHWARTZ K, HAMET P. Apoptosis in pressure overload-induced heart hypertrophy in the rat. *J Clin Invest* 1996; 97: 2891-7.
8. CHENG W, LI B, KAJSTURA J, WOLIN MS, SONNENBLICK EH, HINTZE TH, OLIVETTI G, ANVERSA P. Stretch-induced programmed myocyte cell death. *J Clin Invest* 1995; 96: 2247-59.
9. AIKAWA R, KOMURO I, YAMAZAKI T, ZOU Y, KUDOH S, TANAKA M, SHIOJIMA I, HIROI Y, YAZAKI Y. Oxidative stress activates extracellular signal-regulated kinases through src and ras in cultured cardiac myocytes of neonatal rats. *J Clin Invest* 1997; 100: 1813-21.
10. WANG L, MA W, MARKOVICH R, LEE WL, WANG PH. Insulin-like growth factor I modulates induction of apoptotic signaling in H9C2 cardiac muscle cells. *Endocrinol* 1998; 139: 1354-60.
11. MAULIK N, SASAKI H, ADDYA S, DAS DK. Regulation of cardiomyocyte apoptosis by redox-sensitive transcription factors. *FEBS Lett* 2000; 485: 7-12.
12. CHANDRA J, SAMALI A, ORRENIUS S. Triggering and modulation of apoptosis by oxidative stress. *Free Radical Biol Med* 2000; 29: 323-33.
13. DENECKER G, VERCAMMEN D, DECLEREQ W, VANDENABEELE P. Apoptotic and necrotic cell death induced by death domain receptors. *Cell Mol Life Sci* 2001; 58: 356-70.
14. TORRE-AMIONE G, KAPADIA S, LEE J, BIES RD, LEBOVITZ R, MANN DL. Expression and functional significance of tumor necrosis factor receptors in human myocardium. *Circulation* 1995; 92: 1487-93.
15. GREEN DR, REED JC. Mitochondria and apoptosis. *Science* 1998; 281: 1309-12.
16. BIALIK S, CRYNS VL, DRINCIC A, MIYATA S, FLAMINGI F, ZAMBONIN L, LANDI L, PIGNATTI C, GUARNIERI C, CALDARERA CM. The mitochondrial apoptotic pathway is activated by serum and glucose deprivation in cardiac myocytes. *Circ Res* 1999; 85: 403-14.
17. ADAMS JW, PAGEL AL, MEANS CK, OXSENBERG D, ARMSTRONG RC, BROWN JH. Cardiomyocyte apoptosis induced by $G_{\alpha q}$ signaling is mediated by permeability transition pore formation and activation of the mitochondrial death pathway. *Circ Res* 2000; 87: 1180-7.
18. BRATTON SB, COHEN GM. Apoptotic death sensor: an organelle's alter ego? *TIPS* 2001; 22: 306-15.
19. COOK SA, SUGDEN PH, CLERK A. Regulation of Bcl-2 family proteins during development and in response to oxidative stress in cardiac myocytes: association with changes in mitochondrial membrane potential. *Circ Res* 1999; 85: 940-9.
20. ADAMS JM, CORY S. The Bcl-2 family: arbiters of cell death. *Science* 1998; 281: 1322-6.
21. KLUCK RM, BOSSY-WETZEL E, GREEN DR, NEWMAYER DD. The release of cytochrome c from mitochondria: a primary site for Bcl-2 regulation of apoptosis. *Science* 1997; 275: 1132-6.
22. SARASTE A, PULKKI K. Morphologic and biochemical hallmarks of apoptosis. *Cardiovasc Res* 2000; 45: 528-37.
23. RUDEL T, BOKOCH GM. Membrane and morphological changes in apoptotic cells regulated by caspase-mediated activation of PAK2. *Science* 1997; 276: 1571-4.
24. SABBAAH H. Apoptotic cell death in heart failure. *Cardiovasc Res* 2000; 45: 704-12.
25. HAUNSTETTER A, IZUMO S. Apoptosis: basic mechanisms and implications for cardiovascular disease. *Circ Res* 1998; 82: 1111-29.
26. ITOH G, TAMURA J, SUZUKI M, SUZUKI Y, IKEDA H, KIOKE M, NOMURA M, JIE T, ITO K. DNA fragmentation of human infarcted myocardial cells demonstrated by the nick end labeling method and DNA agarose gel electrophoresis. *Am J Pathol* 1995; 146: 1325-31.
27. ZHI-QING Z, NAKAMURA M, WANG N, WILCOX JN, SHEARER S, RONSON RS, GUYTON RA, VINTEN-JOHANSEN J. Reperfusion induces myocardial apoptotic cell death. *Cardiovasc Res* 2000; 45: 651-60.
28. FLUSS H, GATTINGER D. Apoptosis in ischemic and reperfused rat myocardium. *Circ Res* 1996; 79: 949-56.

29. ROBINSON MJ, COBB MH. Mitogen-activated protein kinase pathways. *Curr Opin Cell Biol* 1997; 9: 180-6.
30. YUE TL, WANG C, GU JL, MA XL, KUMAR S, LEE JC, FEUERSTEIN GZ, THOMAS H, MALEEFF B, OHLSTEIN EH. Inhibition of extracellular signal-regulated kinase enhances ischemia/reoxygenation-induced apoptosis in cultured cardiac myocytes and exaggerates reperfusion injury in isolated perfused heart. *Circ Res* 2000; 86: 692-9.
31. FORCE T, POMBO CM, AVRUCH JA, BONVENTRE JV, KYRIAKIS JM. Stress-activated protein kinases in cardiovascular disease. *Circ Res* 1996; 78: 947-53.
32. BOGOYEVITCH M, GILLESPIE-BROWN J, KETTERMAN AJ, FULLER SJ, BEN-LEVY R, ASHWORTH A, MARSHALL CJ, SUGDEN PH. Stimulation of stress-activated mitogen-activated protein kinase subfamilies in perfused heart. *Circ Res* 1996; 79: 162-73.
33. XIA Z, DICKENS M, RAINGEAUD J, DAVIS RJ, GREENBREG ME. Opposing effects of ERK and JNK-p38 MAP kinases in apoptosis. *Science* 1995; 270: 1326-31.
34. FEUERSTEIN GZ, YOUNG PR. Apoptosis in cardiac diseases: stress- and mitogen-activated signaling pathways. *Cardiovasc Res* 2000; 45: 560-9.
35. SUGDEN PH, CLERK A. "Stress-responsive" mitogen-activated protein kinases (c-Jun N-terminal kinases and p38 mitogen-activated protein kinases) in the myocardium. *Circ Res* 1998; 83: 345-52.
36. KUMMER JI, RAO PK, HEIDENREICH KA. Apoptosis induced by withdrawal of trophic factors is mediated by p38 mitogen-activated protein kinase. *J Biol Chem* 1997; 272: 20490-4.
37. WANG Y, HUANG S, SAH V, ROSS J, BROWN JH, HANS J, CHIEN K. Cardiac muscle cell hypertrophy and apoptosis induced by distinct members of the p38 mitogen-activated protein kinase family. *J Biol Chem* 1998; 273: 2161-8.
38. SINGH K, COMMUNAL C, SAWYER B, COLUCCI WS. Adrenergic regulation of myocardial apoptosis. *Cardiovasc Res* 2000; 45: 713-9.
39. IWAI-KANAI E, HASEGAWA K, ARAKI M, KAKITA T, MORIMOTO T, SASAYAMA S. α and β adrenergic pathways differentially regulate cell type-specific apoptosis in rat cardiac myocytes. *Circulation* 1999; 100: 305-11.
40. SHIZUKUDA Y, BUTTRICK PM, GEENEN DL. β -adrenergic stimulation causes cardiomyocyte apoptosis: influence of tachycardia and hypertrophy. *Am J Physiol* 1998; 275: H961-H968.
41. DAAKA Y, LUTTRELL LM, LEFKOWITZ RJ. Switching of the coupling of the β_2 -adrenergic receptor to different G-protein kinase A. *Nature* 1997; 390: 88-91.
42. XIAO RP, LAKATTA EG. β_1 -adrenoreceptor stimulation and β_2 -adrenoreceptor stimulation differ in the effects on contraction, cytosolic Ca^{2+} , and Ca^{2+} current in single rat ventricular cells. *Circ Res* 1993; 73: 286-300.
43. COMMUNAL C, SINGH K, SAWYER DB, COLUCCI WS. Opposing effects of β_1 - and β_2 -adrenergic receptors on cardiac myocyte apoptosis. *Circulation* 1999; 100: 2210-2.
44. GAUTHIER C, LEBLAIS V, KOBZIK L. The negative ionotropic effect of β_3 -adrenoreceptor stimulation is mediated by activation of a nitric oxide synthase pathway in human ventricle. *J Clin Invest* 1998; 102: 1377-84.
45. YAOITA H, OGAWA K, MAECHARA K, MARUYAMA Y. Apoptosis in relevant clinical situations: contribution of apoptosis in myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2000; 45: 630-41.
46. TEIGER E, DAM TV, RICHARD L. Apoptosis in pressure overload-induced heart hypertrophy in the rat. *J Clin Invest* 1996; 97: 2891-7.
47. LI Z, BING OHL, LONG X, ROBINSON KG, LAKATTA EG. Increased cardiomyocyte apoptosis during the transition to heart failure in the spontaneously hypertensive rat. *Am J Physiol* 1997; 272: H2313-H2319.
48. CONRAD CH, BROOKS WW, HAYES JA. Myocardial fibrosis and stiffness with hypertrophy and heart failure in the spontaneously hypertensive rat. *Circulation* 1995; 91: 161-70.
49. OLIVETTI G, MELISSARI M, CAPASSO JM, ANVERSA P. Cardiomyopathy of the aging human heart: myocyte loss and reactive cellular hypertrophy. *Circ Res* 1991; 68: 1560-8.
50. KAJSTURA J, CHENG W, SARANGARAJAN R, LI P, LI B, NITAHARA JA, CHAPNICK S, REISS K, OLIVETTI G, ANVERSA P. Necrotic and apoptotic myocyte cell death in the aging heart of Fischer 344 rats. *Am J Physiol* 1996; 271: H1215-1228.
51. HAUNSTETTER A, IZUMO S. Toward antiapoptosis as a new treatment modality. *Circ Res* 2000; 86: 371-6.
52. MA XL, KUMAR S, GAO F, LOUDEN CS, LÓPEZ BL, CHRISTOPHER TA, WANG C, LEE JC, FEUERSTEIN GZ, YUE TL. Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase decreases cardiomyocyte apoptosis and improves cardiac function after myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation* 1999; 99: 1685-91.
53. OKAMURA T, MIURA T, TAKEMURA G, FUJIWARA H, IWAMOTO H, KAWAMURA S, KIMURA M, IKEDA Y, IWATATE M, MATSUZAKI M. Effect of caspase inhibitors on myocardial infarct size and myocyte DNA fragmentation in the ischemia-reperfused rat heart. *Cardiovasc Res* 2000; 45: 642-50.
54. YAOITA H, OGAWA K, MAECHARA K, MARUYAMA Y. Attenuation of ischemia/reperfusion injury in rats by a caspase inhibitor. *Circulation* 1998; 97: 276-81.
55. YUE TL, MA XI, WANG X. Possible involvement of stress-activated protein kinase signaling pathway and

- Fas receptor expression in prevention of ischemia/reperfusion-induced cardiomyocyte apoptosis by carvedilol. *Circ Res* 1998; 82: 166-74.
56. HARSDORF R, LI PF, DIETZ R. Signaling pathways in reactive oxygen species-induced cardiomyocyte apoptosis. *Circulation* 1999; 99: 2934-41.
57. RENEHAN AG, BOOTH C, POTTEN CS. What is apoptosis, and why is it important? *BMJ* 2001; 322: 1536-8.
58. MORALES MP, GÁLVEZ A, ELTIT JM, OCARANZA P, DÍAZ-ARAYA G, LAVANDERO S. IGF-1 Regulates Apoptosis of cardiac myocyte induced by osmotic-stress. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 270: 1029-35.
59. FONCEA R, GÁLVEZ A, PÉREZ V, MORALES MP, CALIXTO A, MELÉNDEZ J, GONZALES-JARA F, DÍAZ-ARAYA G, SAPAG-HAGAR M, SUDGEN PH, LEROITH D, LAVANDERO S. Extracellular regulated kinase, but not protein kinase C, is an antiapoptotic signal of insulin-like growth factor-1 on cultured cardiac myocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 273: 736-44.
60. ELTIT JM, MORALES MP, CAMPOS X, GÁLVEZ A, OCARANZA P, SAPAG-HAGAR M, LAVANDERO S. Apoptosis induced by hyperosmotic stress is attenuated by insulin-like growth factor-1 through the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B pathway in cultured cardiomyocytes. Manuscrito enviado para publicación. 2001.

La apoptosis está involucrada en el desarrollo normal de los tejidos y en la respuesta inmunitaria. En el corazón, la apoptosis juega un papel importante en el desarrollo del miocardio fetal y en la respuesta de "limpieza" postnatal, manteniendo un nivel de miocitos adecuado, además del crecimiento del endotelio intramural y el desarrollo de un sistema de drenaje linfático. En el adulto, la apoptosis es una vía específica de la que participan la familia de receptores de muerte y la familia de proteínas B (apoptosis y necrosis). Ambas vías convergen en el receptor 3, que es la vía principal de la apoptosis en el corazón.

El corazón es un tejido altamente vascularizado, como por ejemplo en el miocardio, donde la apoptosis juega un papel importante en el desarrollo y en las arritmias. Debido a que los miocitos del corazón no proliferan, cualquier pérdida a la parvece de masa cardíaca, consecuencia de la remodelación cardíaca, es irreversible y puede conducir a la insuficiencia cardíaca.

El estudio de los mecanismos moleculares de la apoptosis en el corazón puede conducir a un desarrollo racional de fármacos que modifiquen el curso de la enfermedad de este músculo y también a estrategias terapéuticas para la prevención y tratamiento de las alteraciones cardíacas.

Abstract: Mechanisms of Cardiomyocyte Apoptosis and their Pathological and Therapeutical Perspectives

Apoptosis, necrosis and necroptosis are known as the main pathways of cellular death. Apoptosis is characterized by cell shrinkage, formation of "apoptotic bodies", plasma membrane blebbing with the loss of the membrane content, and without the involvement of an increased inflammatory process. In cardiomyocytes two signaling pathways are involved: the cell death pathway (mediated by death receptors) and type II (intrinsic or mitochondrial). Both pathways converge downstream with the activation of caspase 3, which is responsible of their execution of apoptosis.

Apoptosis is observed in several medical diseases, such as ischemic and non ischemic heart failure, heart infarct and arrhythmias. Because cardiomyocytes are unable to proliferate, their death produce cardiac mass loss, decrease in the myocardium contractile capacity and remodeling.

Since cardiomyocytes apoptosis is irreversible, functional heart injury and reduction the development of efficient heart therapies, the elucidation of both its mechanisms and molecular targets will give insight to develop new therapies or strategies to prevent and control cardiovascular diseases.