

DISCUSSIONE I

Il criceto cardiomiopatico rappresenta un modello unico per lo studio delle cardiomiopatie; sviluppa spontaneamente distrofia muscolare poichè è portatore di una mutazione a livello del promotore del gene codificante il δ -sarcoglicano. Questa mutazione dà origine a due differenti fenotipi cardiomiopatici, ipertrofico e dilatativo; ciò indica che la interazione di molteplici fattori, genetici e ambientali, può determinare una differente manifestazione clinica della patologia.

A fronte della comune mutazione che determina deficienza di δ -sarcoglicano, i criceti UMX7.1 sviluppano cardiomiopatia ipertrofica, mentre i TO2 cardiomiopatia dilatativa.

I meccanismi patogenetici alla base della cardiomiopatia deriverebbero dunque dalla mancanza di una componente importante del complesso del sarcoglicano e anche dalla presenza di una mutazione a livello della subunità III della citocromo ossidasi c presente in diversi tessuti dei criceti UMX7.1 ma non nei criceti TO2, com'è stato recentemente evidenziato (Minieri et al. 2003); infatti è stato proposto che la mutazione mitocondriale potrebbe concorrere alla determinazione del fenotipo ipertrofico nei criceti cardiomiopatici (Minieri et al. 2003).

La perturbazione dell'integrità del sarcolemma, determinata dalla mancanza del δ -sarcoglicano, suggerisce che lo stravolgimento dei contatti cellula-cellula possa contribuire in maniera determinante al danno miocardico; è stato, infatti, osservato che a livello dei cardiomiociti dei criceti cardiomiopatici la mancanza di δ -sarcoglicano provoca una alterazione dei contatti cellula-cellula ed una riorganizzazione dei sistemi giunzionali (Masuelli et al. 2003). Nei criceti UMX7.1 è stato rilevato un aumento di espressione di N-caderina e β -catenina a livello dei dischi intercalari, rispetto ai cuori di criceti sani di controllo. Nei criceti TO2, invece, l'espressione delle molecole risulta

essere moderata e paragonabile a quella dei cuori di controllo, senza importanti variazioni. L'accumulo di N-caderina e β -catenina a livello del disco intercalare assume il significato di risposta compensatoria all'indebolimento della adesione della cellula alla matrice extracellulare in criceti privi di δ -sarcoglicano; in un contesto patologico caratterizzato da un alto grado di disorganizzazione del miocardio, con miofibrille che perdono il caratteristico orientamento ordinato dei cuori sani, con alterazione dell'integrità del sarcolemma con distacco della membrana basale e giunzioni cellulari con strutture alterate e ridondanti, l'aumento di espressione di N-caderina e β -catenina a livello dei dischi intercalari provoca un irrigidimento di membrana che si esplica infine in un aumento della rigidità della parete miocardia e in una alterazione delle funzioni diastoliche del ventricolo, caratteristici del fenotipo ipertrofico.

La segregazione di β -catenina a livello giunzionale implica, inoltre, una importante alterazione di alcune vie del segnale; in condizioni fisiologiche, i livelli di β -catenina vengono regolati dal pathway di Wnt: in assenza del segnale di Wnt, β -catenina viene fosforilata, ubiquinata e degradata a livello proteosomico (Kikuchi 2000); in presenza invece di Wnt, la β -catenina viene stabilizzata a livello del citoplasma, quindi trasloca nel nucleo dove interagisce con il fattore di trascrizione LEF/TCF e determina la trascrizione dei geni target di Wnt (Kikuchi 2000).

L'accumulo di β -catenina a livello giunzionale che si realizza nei cuori di criceti cardiomiopatici implica, invece, una diminuita concentrazione della stessa a livello citoplasmatico e priva quindi il nucleo del segnale normalmente trasdotto da Wnt. L'attivazione di un differente programma genico è probabilmente determinante per l'acquisizione del fenotipo ipertrofico (Masuelli et al. 2003).

Nei cuori di criceti TO2 non si registra un analogo aumento di N-caderina e β -catenina a livello dei dischi intercalari e questo risultato porta a considerare come, a partire dalla mutazione a livello del δ -sarcoglicano, comune ad entrambi i criceti cardiomiopatici, si possano alternativamente instaurare i fenotipi ipertrofico o dilatativo, e il meccanismo patogenetico della cardiomiopatia sia dunque la risultante di effetti diversi che comprendono, tra gli altri, anche quelli generati da alterati pathways del segnale.

Un risultato estremamente interessante emerso dalla analisi condotta sui cuori di criceti TO2 è relativo allo studio dell'espressione di connessina 43: la molecola appare fortemente espressa non solo a livello dei dischi intercalari, ma anche a livello della superficie laterale dei cardiomiociti.

Alterazioni della localizzazione di connessina 43 sono state riportate per la prima volta in ventricoli di pazienti ischemici a livello dei cardiomiociti confinanti la zona infartuata (Smith et al. 1991); successivamente vari studi hanno messo in evidenza delocalizzazione di connessina 43.

Nel ventricolo sano i cardiomiociti mostrano un'estesa organizzazione delle strutture di giunzione, ed esibiscono un alto numero di giunzioni comunicanti; in risposta alla richiesta fisiologica di un rafforzamento delle giunzioni cellula-cellula, i cardiomiociti sono capaci di aumentare il numero di molecole di connessina (Severs et al. 2006).

L'esistenza di un così esteso apparato di giunzione fra le cellule è assolutamente critica per la funzionalità cardiaca, e deve essere interpretata come un adattamento evolutivistico, necessario appunto per sostenere il processo di contrazione. Tuttavia, l'alto grado di accoppiamento che si realizza fra le cellule, comporta il rischio che in caso di un eventuale danno al cuore, i mediatori chimici del danno possano facilmente e rapidamente diffondere dalle aree affette ad aree

distanti, estendendo l'area danneggiata. In alcune condizioni patologiche si realizza un certo grado di disaccoppiamento tra le cellule cardiache, tramite un rimodellamento delle giunzioni, ossia alterazione di espressione o di organizzazione e distribuzione. Tale rimodellamento può quindi essere interpretato come un iniziale tentativo da parte delle cellule di fronteggiare il danno; la natura adattativa di questa risposta è chiaramente dimostrata dal fatto che, in seguito ad occlusione coronarica, topi Cx43-deficienti sviluppano infarti del miocardio a livello del ventricolo sinistro meno estesi rispetto a quelli mostrati da topi wild-type sottoposti allo stesso trattamento (Lerner et al. 2000). Questa iniziale risposta adattativa, però, può contribuire all'insorgenza di processi patologici importanti che portano al malfunzionamento cardiaco e poi alla morte (Severs et al. 2006). D'altra parte l'orientamento corretto dei cardiomiociti influenza la velocità di conduzione dell'impulso elettrico e la conduzione parallela all'asse longitudinale della cellula è più rapida rispetto a quella trasversale; questo effetto è mediato in gran parte dalle giunzioni comunicanti.

La dispersione di connessina 43 a livello della superficie laterale dei cardiomiociti determina quindi un'alterazione delle proprietà meccaniche ed elettriche del miocardio e crea un substrato morfologico per la generazione e la propagazione di aritmia (Rohr 2004).

In questo studio si è voluto verificare se le alterazioni a carico delle molecole coinvolte nell'organizzazione dei dischi intercalari osservate nei modelli sperimentali di criceti cardiomiopatici, si manifestassero anche in corso di cardiomiopatia umana, e a tal fine sono stati analizzati i cuori di quarantaquattro pazienti affetti da cardiomiopatie ipertrofiche e dilatative e sono stati confrontati con i cuori di tre pazienti deceduti per trauma cranico, candidati come donatori di trapianto.

Da questa analisi è emerso che l'espressione di N-caderina e β -catenina risulta aumentata in corso di cardiomiopatie dilatative secondarie e ipertrofiche idiopatiche ed interessante si è rivelata l'analisi dell'espressione di connessina 43, che non mostra una variazione del livello di espressione nelle cardiomiopatie analizzate, ma piuttosto una delocalizzazione a livello della superficie laterale dei cardiomiociti nelle cardiomiopatie dilatative analizzate.

La conseguenza di queste alterazioni potrebbe essere rappresentata da profonde modificazioni nella anisotropia e potrebbe generare quindi substrati aritmogenici. La presenza di giunzioni sulla superficie laterale dei cardiomiociti, assente in soggetti sani, porta probabilmente ad una diminuzione di anisotropia, causando l'apertura di connessioni elettriche fra fibre adiacenti, e generando, quindi, disomogeneità nella propagazione del potenziale d'azione (Saffitz et al. 2007).

Durante lo sviluppo embrionale dell'uomo le giunzioni, inizialmente disperse a livello della superficie laterale dei cardiomiociti, con una distribuzione che ricorda quella vista in alcune cardiomiopatie, assumono una distribuzione polarizzata, concentrata a livello dei dischi intercalari (Coppen et al. 2003). Questo suggerisce l'importanza che la distribuzione delle giunzioni ha per la normale elettrofisiologia cardiaca e la conduzione anisotropa.

L'analisi di tali processi potrebbe quindi rivelarsi utile per la comprensione dei meccanismi che determinano l'instaurarsi di aritmie e soprattutto per la individuazione di specifici target contro cui indirizzare terapie finalizzate a prevenire la creazione di substrati anatomici di aritmie in pazienti affetti da cardiomiopatie.

DISCUSSIONE II

Diversi studi hanno dimostrato che l'assunzione di acidi grassi poliinsaturi ω -3 nella dieta ha importanti effetti benefici in pazienti affetti da patologie cardiovascolari; diversi sono i meccanismi proposti per spiegare tali effetti e tra questi ci sono meccanismi anti-aritmici e anti-infiammatori (Calder 2006). La composizione delle membrane cellulari in acidi grassi poliinsaturi dipende in gran parte dall'apporto alimentare. A causa dell'aumentata presenza nella alimentazione occidentale di acidi grassi del tipo ω -6, vengono prodotti in grandi quantità i prodotti del metabolismo dell'acido arachidonico, come prostaglandine, trombossani, leucotrieni, che contribuiscono all'insorgenza di stati infiammatori e allergici e contribuiscono alla formazione di trombi e ateromi (Simopoulos 2006).

Un alto rapporto ω -6/ ω -3 promuove dunque la patogenesi di disturbi cardiovascolari, tumori, stati infiammatorie patologie autoimmuni (Simopoulos 2006).

In uno studio recente condotto sul modello sperimentale di criceti cardiomiopatici, sono stati analizzati gli effetti che una dieta arricchita in ALA esercita sul sistema cardiovascolare; è stato dimostrato che l'assunzione di ALA con la dieta esercita un generale effetto cardioprotettivo in criceti con un forte ed esteso danno miocardico; criceti cardiomiopatici nutriti con dieta standard morivano per collasso cardiaco intorno al quinto mese di vita, quando più del 60% di criceti cardiomiopatici nutriti con dieta arricchita in ALA risultavano ancora vivi ed esibivano uno stato complessivo di buona salute (Fiaccavento et al. 2006). Il prolungamento di longevità è da ascrivere all'effetto che la dieta arricchita in ALA ha sia sulla composizione delle membrane cellulari, sia sul signalling intracellulare.

L'aumentata concentrazione di ALA nel miocardio potrebbe garantire il mantenimento della fluidità di membrana a livelli fisiologici e assicurare una

maggior protezione della sua integrità strutturale e funzionale, contro danni indotti da stress di varia natura (Fiaccavento et al. 2006). Infatti, in seguito ad assunzione di ALA, la maggior parte delle proteine transmembrana esibiscono livelli di espressione entro intervalli fisiologici, conservano la normale localizzazione e il signalling intracellulare e l'espressione genica risultano preservati.

Dunque gli effetti anti-aritmici e anti-infiammatori degli acidi grassi ω -3 possono essere attribuiti alla loro capacità di preservare il fisiologico signalling intracellulare; la delucidazione dei meccanismi responsabili di questo effetto cardioprotettivo permetterebbe di definirne il potenziale uso clinico.

In uno studio precedente è stato rilevato un accumulo importante del complesso caderina-catenina a livello dei dischi intercalari di criceti cardiomiopatici del tipo CMPH/PT (Masuelli et al. 2003). Il complesso caderina-catenina è estremamente importante sia nel garantire l'adesione cellulare, sia nella interazione con la via di segnalazione di Wnt, grazie al quale garantisce il trasferimento al nucleo di segnali importanti per l'attivazione di fattori di trascrizione, come LEF/TCF , e quindi la trascrizione di geni da questi controllati. La riorganizzazione del complesso rinvenuta in criceti cardiomiopatici contribuisce al danno miocardico poiché l'accumulo di β -catenina a livello dei dischi intercalari determina un abbassamento dei livelli di β -catenina nel nucleo; questo priva il nucleo di segnali fisiologicamente trasdotti e probabilmente attiva un programma genico che contribuisce al mantenimento del fenotipo ipertrofico.

In questo studio è stato dimostrato che l'anormale accumulo del sistema caderina-catenina può essere prevenuto con una dieta arricchita in ALA. Infatti l'analisi immunoistochimica, supportata dall'analisi mediante western blot, condotta su ventricoli di criceti cardiomiopatici nutriti con questo tipo di dieta, ha mostrato una notevole diminuzione dei livelli di espressione di N-

caderina e β -catenina a livello dei dischi intercalari, fino al raggiungimento di valori molto simili a quelli presenti in criceti controllo, nutriti con dieta standard. Inoltre l'analisi ultrastrutturale ha mostrato un ripristino almeno parziale della organizzazione generale del tessuto miocardico, con una organizzazione delle fibre molto simile a quella tipica del tessuto normale. Dunque, l'incremento di ALA nella composizione lipidica di membrana sembra poter controbilanciare gli effetti che la mutazione a livello del δ -sarcoglicano ha sulla integrità di membrana e sembra garantire il normale signalling intracellulare.

Tuttavia la dieta arricchita in ALA non determina un recupero totale della struttura e della funzione cellulari; infatti i livelli di connessina 43, principale componente delle giunzioni comunicanti, ridotti nei cuori di criceti cardiomiopatici, non raggiungono valori normali in seguito alla assunzione di ALA. Inoltre connessina 43 appare delocalizzata a livello della membrana laterale dei cardiomiociti.

La alterata organizzazione delle giunzioni comunicanti e ridotti livelli di espressione della connessina, sono associati ad un aumentato rischio di insorgenza di aritmie, alla perturbazione dell'accoppiamento tra cardiomiociti e ad una diminuzione della velocità di conduzione e sono caratteristici di diverse patologie cardiovascolari (Severs et al. 2004; J et al. 2005).

Probabilmente la localizzazione laterale di connessina 43 vista in criceti nutriti con dieta arricchita di ALA, rappresenta una strategia adottata per favorire la progressione dello stimolo elettrico, e quindi del processo di contrazione, nel contesto di un miocardio danneggiato e quindi, in ultimo, una strategia volta a contrastare fenomeni di depolarizzazione locale e aritmie potenzialmente attivi.

Questo studio dimostra l'importante effetto cardioprotettivo esercitato da una dieta arricchita di ALA sulla struttura e composizione molecolare dei dischi intercalari a livello dei cardiomiociti e sostiene l'importanza del

ruolo degli acidi grassi ω -3 nella prevenzione di aritmie in patologie cardiovascolari.

BIBLIOGRAFIA

- Alcolea, S., T. Jarry-Guichard, J. de Bakker, D. Gonzalez, W. Lamers, S. Coppen, L. Barrio, H. Jongsma, D. Gros and H. van Rijen (2004). "Replacement of connexin40 by connexin45 in the mouse: impact on cardiac electrical conduction." Circ Res **94**(1): 100-9.
- Bang, H. O., J. Dyerberg and N. Hjoorne (1976). "The composition of food consumed by Greenland Eskimos." Acta Med Scand **200**(1-2): 69-73.
- Bonne, G., L. Carrier, J. Bercovici, C. Cruaud, P. Richard, B. Hainque, M. Gautel, S. Labeit, M. James, J. Beckmann, J. Weissenbach, H. P. Vosberg, M. Fiszman, M. Komajda and K. Schwartz (1995). "Cardiac myosin binding protein-C gene splice acceptor site mutation is associated with familial hypertrophic cardiomyopathy." Nat Genet **11**(4): 438-40.
- Bonne, S., B. Gilbert, M. Hatzfeld, X. Chen, K. J. Green and F. van Roy (2003). "Defining desmosomal plakophilin-3 interactions." J Cell Biol **161**(2): 403-16.
- Breslow, J. L. (2006). "n-3 fatty acids and cardiovascular disease." Am J Clin Nutr **83**(6 Suppl): 1477S-1482S.
- Calder, P. C. (2006). "n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases." Am J Clin Nutr **83**(6 Suppl): 1505S-1519S.
- Calder, P. C. (2006). "Polyunsaturated fatty acids and inflammation." Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids **75**(3): 197-202.
- Collomb, M., R. Sieber and U. Butikofer (2004). "CLA isomers in milk fat from cows fed diets with high levels of unsaturated fatty acids." Lipids **39**(4): 355-64.
- Coppen, S. R., R. A. Kaba, D. Halliday, E. Dupont, J. N. Skepper, S. Elneil and N. J. Severs (2003). "Comparison of connexin expression patterns in the developing mouse heart and human foetal heart." Mol Cell Biochem **242**(1-2): 121-7.
- Dasgupta, C., B. Escobar-Poni, M. Shah, J. Duncan and W. H. Fletcher (1999). "Misregulation of connexin43 gap junction channels and congenital heart defects." Novartis Found Symp **219**: 212-21; discussion 221-5.
- Ellis, C. R. and T. Di Salvo (2007). "Myocarditis: basic and clinical aspects." Cardiol Rev **15**(4): 170-7.

- Fatkin, D. and R. M. Graham (2002). "Molecular mechanisms of inherited cardiomyopathies." Physiol Rev **82**(4): 945-80.
- Fiaccavento, R., F. Carotenuto, M. Minieri, L. Masuelli, A. Vecchini, R. Bei, A. Modesti, L. Binaglia, A. Fusco, A. Bertoli, G. Forte, L. Carosella and P. Di Nardo (2006). "Alpha-linolenic acid-enriched diet prevents myocardial damage and expands longevity in cardiomyopathic hamsters." Am J Pathol **169**(6): 1913-24.
- Forbes, M. S. and N. Sperelakis (1985). "Intercalated discs of mammalian heart: a review of structure and function." Tissue Cell **17**(5): 605-48.
- Franke, W. W., H. Schumacher, C. M. Borrmann, C. Grund, S. Winter-Simanowski, T. Schlechter, S. Pieperhoff and I. Hofmann (2007). "The area composita of adhering junctions connecting heart muscle cells of vertebrates - III: assembly and disintegration of intercalated disks in rat cardiomyocytes growing in culture." Eur J Cell Biol **86**(3): 127-42.
- Franz, W. M., M. Muller, O. J. Muller, R. Herrmann, T. Rothmann, M. Cremer, R. D. Cohn, T. Voit and H. A. Katus (2000). "Association of nonsense mutation of dystrophin gene with disruption of sarcoglycan complex in X-linked dilated cardiomyopathy." Lancet **355**(9217): 1781-5.
- Gerull, B., J. Atherton, A. Geupel, S. Sasse-Klaassen, A. Heuser, M. Frenneaux, M. McNabb, H. Granzier, S. Labeit and L. Thierfelder (2006). "Identification of a novel frameshift mutation in the giant muscle filament titin in a large Australian family with dilated cardiomyopathy." J Mol Med **84**(6): 478-83.
- Giepmans, B. N. (2004). "Gap junctions and connexin-interacting proteins." Cardiovasc Res **62**(2): 233-45.
- Goossens, S., B. Janssens, S. Bonne, R. De Rycke, F. Braet, J. van Hengel and F. van Roy (2007). "A unique and specific interaction between alphaT-catenin and plakophilin-2 in the area composita, the mixed-type junctional structure of cardiac intercalated discs." J Cell Sci **120**(Pt 12): 2126-36.
- Guerrero, P. A., R. B. Schuessler, L. M. Davis, E. C. Beyer, C. M. Johnson, K. A. Yamada and J. E. Saffitz (1997). "Slow ventricular conduction in mice heterozygous for a connexin43 null mutation." J Clin Invest **99**(8): 1991-8.
- Gumbiner, B. M. (2000). "Regulation of cadherin adhesive activity." J Cell Biol **148**(3): 399-404.

Gutstein, D. E., F. Y. Liu, M. B. Meyers, A. Choo and G. I. Fishman (2003). "The organization of adherens junctions and desmosomes at the cardiac intercalated disc is independent of gap junctions." J Cell Sci **116**(Pt 5): 875-85.

Gutstein, D. E., G. E. Morley, H. Tamaddon, D. Vaidya, M. D. Schneider, J. Chen, K. R. Chien, H. Stuhlmann and G. I. Fishman (2001). "Conduction slowing and sudden arrhythmic death in mice with cardiac-restricted inactivation of connexin43." Circ Res **88**(3): 333-9.

Hall, D. G., G. E. Morley, D. Vaidya, M. Ard, T. R. Kimball, S. A. Witt and M. C. Colbert (2000). "Early onset heart failure in transgenic mice with dilated cardiomyopathy." Pediatr Res **48**(1): 36-42.

Herrenknecht, K., M. Ozawa, C. Eckerskorn, F. Lottspeich, M. Lenter and R. Kemler (1991). "The uvomorulin-anchorage protein alpha catenin is a vinculin homologue." Proc Natl Acad Sci U S A **88**(20): 9156-60.

Hirano, S., N. Kimoto, Y. Shimoyama, S. Hirohashi and M. Takeichi (1992). "Identification of a neural alpha-catenin as a key regulator of cadherin function and multicellular organization." Cell **70**(2): 293-301.

Huber, O. (2003). "Structure and function of desmosomal proteins and their role in development and disease." Cell Mol Life Sci **60**(9): 1872-90.

J, J. L., G. Drzewiecki, Y. Zhu, X. Guan and J. Kedem (2005). "Cardiac force and muscle shortening in regional ischemia: asynchronization and possible uncoupling." Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc **6**: 5716-8.

Kaprielian, R. R., M. Gunning, E. Dupont, M. N. Sheppard, S. M. Rothery, R. Underwood, D. J. Pennell, K. Fox, J. Pepper, P. A. Poole-Wilson and N. J. Severs (1998). "Downregulation of immunodetectable connexin43 and decreased gap junction size in the pathogenesis of chronic hibernation in the human left ventricle." Circulation **97**(7): 651-60.

Kikuchi, A. (2000). "Regulation of beta-catenin signaling in the Wnt pathway." Biochem Biophys Res Commun **268**(2): 243-8.

Kostin, S., S. Dammer, S. Hein, W. P. Klovekorn, E. P. Bauer and J. Schaper (2004). "Connexin 43 expression and distribution in compensated and decompensated cardiac hypertrophy in patients with aortic stenosis." Cardiovasc Res **62**(2): 426-36.

- Kostin, S., M. Rieger, S. Dammer, S. Hein, M. Richter, W. P. Klovekorn, E. P. Bauer and J. Schaper (2003). "Gap junction remodeling and altered connexin43 expression in the failing human heart." Mol Cell Biochem **242**(1-2): 135-44.
- Kubo, T., J. R. Gimeno, A. Bahl, U. Steffensen, M. Steffensen, E. Osman, R. Thaman, J. Mogensen, P. M. Elliott, Y. Doi and W. J. McKenna (2007). "Prevalence, clinical significance, and genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy with restrictive phenotype." J Am Coll Cardiol **49**(25): 2419-26.
- Lerner, D. L., K. A. Yamada, R. B. Schuessler and J. E. Saffitz (2000). "Accelerated onset and increased incidence of ventricular arrhythmias induced by ischemia in Cx43-deficient mice." Circulation **101**(5): 547-52.
- Lewis, R. A., K. F. Austen and R. J. Soberman (1990). "Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway. Biochemistry and relation to pathobiology in human diseases." N Engl J Med **323**(10): 645-55.
- Luke, R. A. and J. E. Saffitz (1991). "Remodeling of ventricular conduction pathways in healed canine infarct border zones." J Clin Invest **87**(5): 1594-602.
- Luque, E. A., R. D. Veenstra, E. C. Beyer and L. F. Lemanski (1994). "Localization and distribution of gap junctions in normal and cardiomyopathic hamster heart." J Morphol **222**(2): 203-13.
- Masuelli, L., R. Bei, P. Sacchetti, I. Scappaticci, P. Francalanci, L. Albonici, A. Coletti, C. Palumbo, M. Minieri, R. Fiaccavento, F. Carotenuto, C. Fantini, L. Carosella, A. Modesti and P. Di Nardo (2003). "Beta-catenin accumulates in intercalated disks of hypertrophic cardiomyopathic hearts." Cardiovasc Res **60**(2): 376-87.
- Matsushita, T., M. Oyamada, K. Fujimoto, Y. Yasuda, S. Masuda, Y. Wada, T. Oka and T. Takamatsu (1999). "Remodeling of cell-cell and cell-extracellular matrix interactions at the border zone of rat myocardial infarcts." Circ Res **85**(11): 1046-55.
- Minieri, M., M. Zingarelli, H. Shubeita, A. Vecchini, L. Binaglia, F. Carotenuto, C. Fantini, R. Fiaccavento, L. Masuelli, A. Coletti, L. Simonelli, A. Modesti and P. Di Nardo (2003). "Identification of a new missense mutation in the mtDNA of hereditary hypertrophic, but not dilated cardiomyopathic hamsters." Mol Cell Biochem **252**(1-2): 73-81.
- Murakami, T., Y. K. Hayashi, S. Noguchi, M. Ogawa, I. Nonaka, Y. Tanabe, M. Ogino, F. Takada, M. Eriguchi, N. Kotooka, K. P. Campbell, M. Osawa and I. Nishino (2006). "Fukutin gene mutations cause dilated cardiomyopathy with minimal muscle weakness." Ann Neurol **60**(5): 597-602.

Nigro, V., Y. Okazaki, A. Belsito, G. Piluso, Y. Matsuda, L. Politano, G. Nigro, C. Ventura, C. Abbondanza, A. M. Molinari, D. Acampora, M. Nishimura, Y. Hayashizaki and G. A. Puca (1997). "Identification of the Syrian hamster cardiomyopathy gene." Hum Mol Genet **6**(4): 601-7.

Pepe, S. and P. L. McLennan (2002). "Cardiac membrane fatty acid composition modulates myocardial oxygen consumption and postischemic recovery of contractile function." Circulation **105**(19): 2303-8.

Pieperhoff, S. and W. W. Franke (2007). "The area composita of adhering junctions connecting heart muscle cells of vertebrates - IV: coalescence and amalgamation of desmosomal and adhaerens junction components - late processes in mammalian heart development." Eur J Cell Biol **86**(7): 377-91.

Rohr, S. (2004). "Role of gap junctions in the propagation of the cardiac action potential." Cardiovasc Res **62**(2): 309-22.

Saez, J. C., V. M. Berthoud, M. C. Branes, A. D. Martinez and E. C. Beyer (2003). "Plasma membrane channels formed by connexins: their regulation and functions." Physiol Rev **83**(4): 1359-400.

Saffitz, J. E., K. Y. Hames and S. Kanno (2007). "Remodeling of Gap Junctions in Ischemic and Nonischemic Forms of Heart Disease." J Membr Biol.

Sepp, R., N. J. Severs and R. G. Gourdie (1996). "Altered patterns of cardiac intercellular junction distribution in hypertrophic cardiomyopathy." Heart **76**(5): 412-7.

Serhan, C. N., S. Hong, K. Gronert, S. P. Colgan, P. R. Devchand, G. Mirick and R. L. Moussignac (2002). "Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals." J Exp Med **196**(8): 1025-37.

Severs, N. J., E. Dupont, S. R. Coppen, D. Halliday, E. Inett, D. Baylis and S. Rothery (2004). "Remodelling of gap junctions and connexin expression in heart disease." Biochim Biophys Acta **1662**(1-2): 138-48.

Severs, N. J., E. Dupont, N. Thomas, R. Kaba, S. Rothery, R. Jain, K. Sharpey and C. H. Fry (2006). "Alterations in cardiac connexin expression in cardiomyopathies." Adv Cardiol **42**: 228-42.

Sheikh, F., Y. Chen, X. Liang, A. Hirschy, A. E. Stenbit, Y. Gu, N. D. Dalton, T. Yajima, Y. Lu, K. U. Knowlton, K. L. Peterson, J. C. Perriard and J. Chen (2006).

"alpha-E-catenin inactivation disrupts the cardiomyocyte adherens junction, resulting in cardiomyopathy and susceptibility to wall rupture." Circulation **114**(10): 1046-55.

Simopoulos, A. P. (2006). "Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases." Biomed Pharmacother **60**(9): 502-7.

Smith, J. H., C. R. Green, N. S. Peters, S. Rothery and N. J. Severs (1991). "Altered patterns of gap junction distribution in ischemic heart disease. An immunohistochemical study of human myocardium using laser scanning confocal microscopy." Am J Pathol **139**(4): 801-21.

Sohl, G., B. Odermatt, S. Maxeiner, J. Degen and K. Willecke (2004). "New insights into the expression and function of neural connexins with transgenic mouse mutants." Brain Res Brain Res Rev **47**(1-3): 245-59.

Soler, A. P. and K. A. Knudsen (1994). "N-cadherin involvement in cardiac myocyte interaction and myofibrillogenesis." Dev Biol **162**(1): 9-17.

Syrris, P., D. Ward, A. Asimaki, S. Sen-Chowdhry, H. Y. Ebrahim, A. Evans, N. Hitomi, M. Norman, A. Pantazis, A. L. Shaw, P. M. Elliott and W. J. McKenna (2006). "Clinical expression of plakophilin-2 mutations in familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy." Circulation **113**(3): 356-64.

Taki, J., K. Nakajima, M. Shimizu, N. Tonami and K. Hisada (1994). "Left ventricular functional reserve in nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy: evaluation by continuous left ventricular function monitoring." J Nucl Med **35**(12): 1937-43.

Thiene, G., D. Corrado and C. Basso (2007). "Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia." Orphanet J Rare Dis **2**(1): 45.

Thierfelder, L., H. Watkins, C. MacRae, R. Lamas, W. McKenna, H. P. Vosberg, J. G. Seidman and C. E. Seidman (1994). "Alpha-tropomyosin and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy: a disease of the sarcomere." Cell **77**(5): 701-12.

Wang, X., H. Osinska, G. W. Dorn, 2nd, M. Nieman, J. N. Lorenz, A. M. Gerdes, S. Witt, T. Kimball, J. Gulick and J. Robbins (2001). "Mouse model of desmin-related cardiomyopathy." Circulation **103**(19): 2402-7.

Watkins, H., D. Conner, L. Thierfelder, J. A. Jarcho, C. MacRae, W. J. McKenna, B. J. Maron, J. G. Seidman and C. E. Seidman (1995). "Mutations in the cardiac myosin

binding protein-C gene on chromosome 11 cause familial hypertrophic cardiomyopathy." Nat Genet **11**(4): 434-7.

Whelan, J., B. Li and C. Birdwell (1997). "Dietary arachidonic acid increases eicosanoid production in the presence of equal amounts of dietary eicosapentaenoic acid." Adv Exp Med Biol **400B**: 897-904.

White, T. W. and D. L. Paul (1999). "Genetic diseases and gene knockouts reveal diverse connexin functions." Annu Rev Physiol **61**: 283-310.

Wu, Y., M. Tada, K. Takahata, K. Tomizawa and H. Matsui (2007). "Inhibitory effect of polyunsaturated fatty acids on apoptosis induced by etoposide, okadaic acid and AraC in Neuro2a cells." Acta Med Okayama **61**(3): 147-52.

Yamada, S., S. Pokutta, F. Drees, W. I. Weis and W. J. Nelson (2005). "Deconstructing the cadherin-catenin-actin complex." Cell **123**(5): 889-901.

Zhurinsky, J., M. Shtutman and A. Ben-Ze'ev (2000). "Plakoglobin and beta-catenin: protein interactions, regulation and biological roles." J Cell Sci **113 (Pt 18)**: 3127-39.