Genes frecuentemente asociados con muerte súbita en miocardiopatía hipertrófica primaria

Genes frequently associated with sudden death in primary hypertrophic cardiomyopathy

Diana L. Herrera-Rodríguez^{1‡}, Armando Totomoch-Serra^{2,3‡}, Sandra Rosas-Madruga⁴, Claudia Luna-Limón⁵, Daniel Marroquín-Ramírez⁵, Alessandra Carnevale⁶, Rigoberto Rosendo-Gutiérrez⁶, María T. Villarreal-Molina⁴ y Manlio F. Márquez-Murillo^{5*}

¹Servicios de Salud de Chihuahua, Secretaría de Salud, Chihuahua; ²Departamento de Genética y Biología Molecular, Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (IPN), Ciudad de México, México; ³Programa de Doctorado en Ciencias Médicas, Universidad de la Frontera, Temuco, Chile; ⁴Laboratorio de Enfermedades Cardiovasculares, Instituto Nacional de Medicina Genómica; ⁵Departamento de Electrocardiología, Instituto Nacional de Cardiología; ⁶Laboratorio de Enfermedades Mendelianas, Instituto Nacional de Medicina Genómica, Ciudad de México, México

[‡]La contribución de los autores fue equitativa y el orden de estos es arbitrario.

Resumen

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es el aumento de grosor de la pared ventricular izquierda no relacionada con otras alteraciones cardíacas. Es una enfermedad que puede presentar como primera manifestación clínica la muerte súbita y de ahí su relevancia clínica. Aunque se presenta sobre todo en la edad adulta, puede aparecer durante la infancia y adolescencia, en las que predominan los casos de origen hereditario. La MCH primaria, de causa genética, muestra en particular un patrón de herencia autosómico dominante en los 25 subtipos reconocidos en OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man). Las proteínas codificadas por los genes mutantes forman parte del sarcómero en células musculares cardíacas, y las variantes patogénicas de filamentos gruesos son las de mayor frecuencia y peor pronóstico. En este artículo se describen la herencia mendeliana de la enfermedad y la relación con muerte súbita de los genes más frecuentemente encontrados en ella: MYBPC3 y MYH7.

Palabras clave: Miocardiopatía hipertrófica. Genes. MYBPC3. MYH7. Variantes genéticas. Muerte súbita.

Abstract

Hypertrophic cardiomyopathy is characterized by left ventricular hypertrophy without apparent cardiac justification. Sudden cardiac death may be the first manifestation of the disease. It occurs mainly in adulthood and can be seen in childhood and adolescence where genetic origin predominates. Primary HCM ("familial") is inherited in an autosomal dominant pattern in the 25 subtypes informed in Online Mendelian Inheritance in Man. The proteins encoded by the mutated genes are part of the sarcomere in the cardiac cells, being the thick filament the most frequently affected, with the worst prognosis. In the present article, we describe the Mendelian inheritance of the disease and the two most associated genes with sudden death: MYBPC3 and MYH7.

Key words: Hypertrophic cardiomyopathy. Genes. Gene variants. MYBPC3. MYH7. Sudden cardiac death.

Correspondencia:

*Manlio F. Márquez

E-mail: manlio.marquez@gmail.com

Fecha de recepción: 16-07-2019

Fecha de aceptación: 29-10-2019

DOI: 10.24875/ACM.19000294

Disponible en internet: 30-01-2020

Arch Cardiol Mex. 2020;90(1):58-68

www.archivoscardiologia.com

2604-7063/© 2019 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es una enfermedad cardíaca que se caracteriza por el aumento del grosor de la pared del ventrículo izquierdo sin que exista una sobrecarga de volumen sanguíneo o alguna otra enfermedad cardíaca que explique dicha hipertrofia.¹

A lo largo de la historia se la ha conocido con diferentes nombres, entre ellos “hipertrofia ventricular hereditaria”, “cardiomiopatía hipertrófica hereditaria”, “cardiomiopatía hipertrófica familiar”, “hipertrofia septal asimétrica” y “estenosis subaórtica idiopática”. Para este trabajo se utiliza el término “miocardiopatía”, y no “cardiomiopatía”, por dos razones: a) “miocardiopatía” define la entidad, una enfermedad del miocardio, y b) el término “cardiomiopatía” es un anglicismo, un calco del inglés *cardiomyopathy*.

La *European Society of Cardiology* clasifica la MCH en dos grupos: a) MCH “primaria” o de origen genético causada por mutaciones en diversos genes¹ y b) MCH “secundaria” consecutiva a otra enfermedad, como hipertensión arterial sistémica, enfermedad valvular, o diversos síndromes metabólicos, como las enfermedades de Pompe, Fabry y Danon, que afectan la estructura del miocardiocito. Este trabajo se enfoca en la MCH primaria.

La MCH primaria se considera la enfermedad cardíaca de origen hereditario más frecuente, con una prevalencia de 1 en 500 individuos, de acuerdo con datos estadísticos obtenidos del estudio CARDIA (*Coronary Artery Risk Development in Young Adults*)², y es la sexta causa más frecuente de muerte súbita en niños y adultos jóvenes en países desarrollados, según un estudio realizado en Australia y Nueva Zelanda³.

Los signos y síntomas se presentan en la tercera y cuarta décadas de la vida, con una amplia variación en el inicio y gravedad de las manifestaciones clínicas, desde individuos asintomáticos hasta la presencia de síncope, taquiarritmias o inicio con muerte súbita. Sin embargo, el diagnóstico de la enfermedad se establece por cambios morfológicos como el engrosamiento de la pared ventricular ≥ 13 mm (medido mediante ecocardiografía), con o sin obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo⁴, y cambios electrocardiográficos en la repolarización, inversión de la onda T en las derivaciones cardíacas DI y aVL, además de prolongación de los intervalos QT⁵, entre otros indicadores que reflejan la progresión del daño y el riesgo de muerte súbita cardíaca; este último es más alto en el grupo de edad de 14 a 35 años que tiene síntomas secundarios a la MCH⁶.

Herencia mendeliana en MCH

Aunque se trata de una enfermedad con patrón de transmisión bien identificado, la MCH muestra una gran variabilidad clínica, con penetrancia dependiente de la edad, es decir, que el curso clínico tiene una gran heterogeneidad intrafamiliar e interfamiliar debido a factores modificadores que diversifican el fenotipo de cada paciente. Esta enfermedad es un buen ejemplo de “naturaleza versus crianza” (“*nature versus nurture*”).⁷

Diversos estudios genéticos y genómicos han tratado de dilucidar las causas de esta anomalía hereditaria y han identificado modificaciones en el DNA conocidas como variantes genéticas, las cuales pueden ser benignas, probablemente benignas, de significado incierto, probablemente patogénicas o patogénicas y pueden ocasionar cambios estructurales en las proteínas sarcoméricas del músculo cardíaco, lo que favorece la hipertrofia de los ventrículos, de manera predominante del ventrículo izquierdo.

En general, la MCH primaria tiene un patrón de herencia mendeliano del tipo autosómico dominante, esto es, que los hijos de un afectado poseen 50% de riesgo de heredar el alelo mutado y por tanto padecerán la enfermedad. No obstante, se conocen casos *de novo* que no tienen antecedentes familiares y aun así el afectado muestra una variante patogénica identificada, la cual heredará con la misma probabilidad (50%) a su descendencia⁸; por otro lado, existen informes de casos que presentan mutaciones en los genes *MYL3*, *MYH7* y *MYBPC3* que sugieren un patrón de herencia autosómica recesiva, lo cual debe considerarse al momento de realizar la historia clínica. Es por ello que algunas investigaciones han tratado de dilucidar el efecto funcional de las variantes genéticas que dan origen a las alteraciones cardíacas, con el objetivo de facilitar el diagnóstico y ofrecer tratamiento temprano, incluso en pacientes asintomáticos. Por el momento, la identificación de las variantes causales, y su efecto funcional, ayuda a comprender el mecanismo que genera la hipertrofia y a predecir la gravedad del daño.

Gracias al uso de la secuenciación de nueva generación (SNG), el número de genes relacionados con la MCH se ha incrementado de forma notable en los últimos años^{9–11}, con más de 50 genes publicados y cerca de 8,000 variantes (Tabla 1) en la base de datos “PubMed” relacionados con esta enfermedad, de los cuales sólo 25 son consistentes con el compendio de genes *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM; <http://www.omim.org>), en el que se describen las características

Tabla 1. Genes y tipo de variantes relacionadas con miocardiopatía primaria

Gen	Tipo MCH	Frecuencia	Sin inf	Tipo de variante descrita (OMIM)*		
				BEN	PAT	INC
<i>ACTC1</i> ¹²⁻¹⁷	11 ^a	Rara < 1%	29	8	29	30
<i>TNNC1</i> ¹⁸	13 ^a	Rara < 1%	17	4	7	8
<i>TNNI3</i> ^{13,14,19-24}	7 ^a	Rara < 5%	47	7	73	39
<i>TNNT2</i> ^{13,14,19,21,22,25-27}	2 ^a	Rara < 5%	65	11	81	53
<i>TPM1</i> ^{13,14,26,28,29}	3 ^a	Rara < 5%	83	10	29	51
<i>MYBPC3</i> ^{13,14,17,21,22,26,30,31-55}	4 ^b	15-25%	241	42	1014	302
<i>MYH6</i> ^{23,26,56}	14 ^b	Rara < 1%	183	7	3	13
<i>MYH7</i> ^{13,14,17,21-23,30-32,49-52,55,57-69}	1 ^b	15-25%	300	41	872	317
<i>MYL2</i> ^{13,17,29,70-72}	10 ^b	Rara < 2%	37	18	25	24
<i>MYL3</i> ^{13,14,69,73-75}	8 ^b	Rara < 1%	21	5	30	21
<i>ACTN2</i> ^{13-15,76,77}	23 ^c	Rara < 1%	76	30	9	45
<i>CSRP3</i> ^{78,79}	12 ^c	Rara < 1%	24	9	5	12
<i>LDB3</i> ⁸⁰	24 ^c	Rara 1-5%	151	8	0	5
<i>MYOZ2</i> ^{67,81}	16 ^c	Rara < 1%	36	1	8	2
<i>MYPN</i> ⁸²	22 ^c	Rara < 5%	42	39	4	30
<i>NEXN</i> ⁸³	20 ^c	Rara < 1%	35	10	4	45
<i>TCAP</i> ⁸⁴	25 ^c	Rara < 1%	31	1	0	4
<i>TTN</i> ^{15,26,51,72,85}	9 ^c	Rara < 5%	3949	2	12	20
<i>VCL</i> ⁸⁶	15 ^c	Rara < 1%	54	24	3	30
<i>CALR3</i> ⁸⁷	19 ^d	Rara < 5%	4	0	0	1
<i>JPH2</i> ^{88,89}	17 ^d	Rara < 1%	6	13	6	15
<i>PLN</i> ⁹⁰	18 ^d	Rara < 1%	7	0	5	5
<i>CAV3</i> ⁹¹	1 ^e	Rara < 5%	54	11	5	8
<i>MYLK2</i> ⁹²	1 ^e	Rara < 5%	39	17	3	7
<i>PRKAG2</i> ⁹³⁻⁹⁸	6 ^e	Rara 1%	100	1	31	4

* Información obtenida de PubMed hasta abril del 2018.

OMIM: *Online Mendelian Inheritance in Man*; Sin inf: sin información en las publicaciones médicas; BEN: benigna; PAT: patológica; INC: incierta; a: proteína de filamentos delgados; b: proteína de filamentos gruesos; c: proteína de discos Z; d: proteínas incluidas en el manejo de Ca²⁺; e: otras proteínas relacionadas.

clínicas, los genes con las variantes patogénicas más comunes identificadas y las consecuencias fisiopatológicas de estos cambios moleculares.

Estructura de las células cardíacas y proteínas que subyacen a la MCH

El miocardiocito se encuentra constituido por cinco componentes: a) túbulos y sarcolema, b) retículo

sarcoplásmico, c) elementos contráctiles, d) mitocondrias y e) núcleo. La unidad contráctil se conoce como sarcómero, el cual está formado por filamentos gruesos y delgados cuyas proteínas más importantes son miosina y actina (Fig. 1). Los filamentos gruesos están formados por cadenas pesadas de la proteína β -miosina. Ésta es una proteína hexamérica compuesta por dos cadenas ligeras esenciales, codificadas por el gen *MYL2*, dos cadenas ligeras regulatorias, codificadas

Figura 1. Sarcómero del músculo esquelético cardíaco. Se muestran las proteínas ubicadas en el sarcómero del músculo cardíaco y cuyas variantes patogénicas se relacionan con miocardiopatía hipertrófica primaria.

por el gen *MYL3*, y dos cadenas pesadas codificada por el gen *MYH7*, así como proteínas C de unión a miosina (gen *MYBPC3*). Los filamentos delgados están formados por actina (genes *ACTC1* y *ACTA1*), el complejo de troponina (genes *TNNC1*, *TNNI3*, *TNNT2*) y tropomiosina (codificada por el gen *TPM1*) (Fig. 1). La alteración de uno o varios componentes del

miocardiocito tiene repercusiones directas o indirectas en el desarrollo de la MCH primaria^{7,8}.

Alteraciones en miofilamentos gruesos y delgados

Algunos estudios han demostrado que las variantes patogénicas en genes que codifican a proteínas de

Tabla 2. Los genes del sarcómero cuyas variantes patogénicas o probablemente patogénicas se relacionan con MCH y muerte súbita

Gen	Locus	Mim	Proteína	Herencia	HFMS
Genes que codifican a proteínas de filamentos delgados					
<i>TNNC1</i>	3p21.1	613243	Troponina C tipo 1	AD	Sf ¹⁸
<i>TNNI3</i>	19q13.42	613690	Troponina I tipo 3	AD	Sf ^{19,20}
<i>TNNT2</i>	1q32.1	115195	Troponina T tipo 2	AD	Sf ²⁵
<i>TPM1</i>	15q22.2	115196	Tropomiosina 1	AD	Sf ^{28,99}
<i>ACTC1</i>	15q14	612098	Actina alfa del músculo cardíaco 1	AD	Sf ¹²
Genes que codifican a proteínas de filamentos gruesos					
<i>MYBPC3</i>	11p11.2	115197	Proteína C cardíaca de unión a miosina	AD/AR	Sf ^{23,43,47,49,55,74,100-103}
<i>MYH6</i>	14q11.2	613251	Cadena pesada de miosina alfa	AD	Sf ⁵⁶
<i>MYH7</i>	14q11.2		Cadena pesada de miosina beta	AD/AR	Sf ^{46,49,55,57,58,67,100,104,105}
<i>MYL2</i>	12q24.11	608758	Cadena ligera de miosina reguladora ventricular	AD	Sf ^{70,71}
<i>MYL3</i>	3p21.31	608751	Cadena ligera de miosina 3	AD/AR	Sf ^{36,73-75,106}

MIM: número correspondiente en la base de datos *Mendelian Inheritance in Man*; HFMS: historia familiar de muerte súbita; AD: autosómica dominante; AR: autosómico recesivo.

filamentos gruesos y delgados conducen a un incremento del gasto energético debido a la alteración en el uso y metabolismo del ATP^{9,10}. Este “compromiso energético” podría resultar en una activación del sistema neuroendocrino con el fin de desarrollar una hipertrofia cardíaca compensatoria. Para estudiar los efectos funcionales de las variantes patogénicas, Coppini, et al.¹¹ realizaron un estudio prospectivo durante 4.5 años, en el cual dividieron a un grupo de individuos afectados según la estructura alterada, y se conformaron así dos grupos: uno en el que los pacientes (n = 80) portaban variantes patogénicas de filamentos delgados y otro (n = 150) con variantes patogénicas de los filamentos gruesos, y encontraron que los pacientes con alteraciones de filamentos delgados mostraban una mayor disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca, en comparación con el grupo de alteraciones en los filamentos gruesos, que presentaron mayor fibrosis, menor hipertrofia con distribución atípica, disfunción diastólica grave, respuesta anormal de la presión arterial durante el ejercicio y antecedente familiar de muerte súbita cardíaca. Por otra parte, los individuos con variantes patogénicas que afectan a filamentos gruesos sufrieron mayor obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo debido a un crecimiento

pronunciado de dicha pared ventricular¹¹. En otro estudio, en el que se analizaron nueve genes en 197 casos índice de MCH (incluidos 172 casos familiares y 25 aparentemente esporádicos), Richard, et al.¹⁰⁷ encontraron variantes patogénicas en el 63% de los casos; de éstos, 42% se encontraba en la secuencia del gen *MYBPC3* y 40% en *MYH7*. Ambos genes codifican a proteínas de filamentos gruesos y cabe señalar que este tipo de hallazgos se repite a través de diversas investigaciones^{108,109} en distintos grupos étnicos. Lo anterior convierte a los genes *MYBPC3* y *MYH7* como el principal objeto de estudio ante casos de MCH con antecedente de muerte súbita familiar o paro cardíaco no letal (Tabla 2).

El gen *MYBPC3* y su papel en la MCH

El gen *MYBPC3* se localiza en el brazo corto del cromosoma 11, el cual codifica a la isoforma cardíaca de la proteína C de unión a la miosina (MYBPC o MyBPC, *myosin-binding protein C*). Esta proteína se expresa sólo en el músculo cardíaco y se localiza de modo específico en las bandas A transversales del sarcómero, unida a las cadenas pesadas de miosina en los filamentos gruesos; por lo tanto, se la considera

miembro del complejo tripartito junto con la actina y la miosina, y regula así la contracción cardíaca a través de sucesos de fosforilación^{101,110}.

El mecanismo por el cual sus variantes patogénicas llevan al desarrollo de MCH aún es tema de debate, pero se han propuesto dos hipótesis. Una de ellas atribuye las manifestaciones clínicas a la haploinsuficiencia, con aumento de la sensibilidad al calcio¹¹¹, mientras que la segunda favorece la hipótesis de un efecto tóxico de la proteína alterada¹¹².

El estudio del gen *MYBPC3* cobró interés a raíz del uso cada vez más frecuente para el diagnóstico de las tecnologías de biología molecular, las cuales han encontrado una relación consistente entre variantes patogénicas de este gen y el desarrollo de MCH¹¹³ y hasta el momento se han documentado más de 450 variantes patogénicas o probablemente patogénicas en la *The Human Gene Mutation Database* (HGMD; <http://www.hgmd.cf.ac.uk>).

El estudio molecular en casos de muerte súbita llevó a diversos investigadores a la vinculación con MCH debido a la presencia de variantes patogénicas en proteínas que intervienen en el funcionamiento del sarcómero. En este contexto, Cann, et al.⁴⁹ realizaron un estudio de necropsia molecular en 96 casos de muerte súbita cardíaca e identificaron 50 casos con miocardiopatía, de los cuales 15 tuvieron MCH y de éstos tres presentaron variantes patogénicas en el gen *MYBPC3* y tenían el antecedente de muerte súbita de origen cardíaco durante el ejercicio, inmediatamente después de realizar ejercicio o durante el sueño⁴⁹. Las características clínicas de inicio tardío y alta frecuencia de antecedentes familiares de muerte súbita en los afectados se repiten a través de los múltiples estudios en distintas poblaciones alrededor del mundo^{53,113}.

El gen *MYH7* y su papel en la MCH

El gen *MYH7* se localiza en el brazo largo del cromosoma 14, codifica a la isoforma β de la cadena pesada de miosina (MYH o β -MHC, *myosin heavy chain*), proteína que se expresa en el músculo estriado de los mamíferos (de forma predominante en los ventrículos) y que forma parte de los filamentos gruesos del sarcómero¹¹⁴. *MYH7* es el primer gen cuyas variantes patogénicas se relacionaron con MCH y cuyo efecto dominante negativo está bien descrito^{115,116}.

Hasta la fecha se han documentado más de 350 variantes patogénicas en el gen *MYH7* en HGMD, con fenotipos clínicos altamente variables, como es el estudio de cohorte de García-Castro, et al.¹⁰⁸ en 120

pacientes no emparentados con MCH. A los sujetos de este estudio se les realizó historia clínica y estudio molecular, y se identificaron 31 variantes patogénicas distintas en 32 pacientes, 8% de los cuales (10 pacientes) tenía alteración en el gen *MYH7*; la media de edad a la que se estableció el diagnóstico fue de 35 años y 3 de estos 10 pacientes (70%) tenían el antecedente familiar de MCH¹⁰⁸.

En cuanto al pronóstico de los portadores de variantes patogénicas del gen *MYH7*, Wang, et al.¹¹⁷ informaron en 2008 que las variantes patogénicas de este gen producen fenotipos más agresivos en comparación con aquellas que afectan al gen *MYBPC3*, con manifestaciones de inicio temprano (16 años) y alto riesgo de muerte súbita¹¹⁷.

Diversas investigaciones han tratado de establecer la correlación genotipo-fenotipo para facilitar el diagnóstico temprano en sujetos asintomáticos, pero esto ha sido difícil de establecer debido al gran número de variantes patogénicas identificadas en diversos genes (heterogeneidad de *locus*), a un posible efecto aditivo que modifique el fenotipo como en el caso de la edad de presentación y el pronóstico, a la gran variabilidad clínica de esta enfermedad y a la influencia del ambiente⁴⁸.

Variantes patogénicas o probablemente patogénicas localizadas en *MYBPC3* y *MYH7* en relación con muerte súbita

Hoy en día existe una decena de variantes patogénicas o probablemente patogénicas relacionadas con muerte súbita en diferentes poblaciones alrededor del mundo; la mayor parte de ellas produce un desplazamiento del marco de lectura y, como consecuencia, la proteína sintetizada es trunca debido a un codón de paro prematuro. A continuación se describen de forma sintética algunas de ellas en el contexto de la muerte súbita.

Variantes relacionadas con MCH y antecedente de muerte súbita para el gen *MYBPC3*

p.Glu542Gln: Este cambio se ha descrito en siete casos índices no relacionados. En el plano molecular se ve afectado el último nucleótido de un sitio consenso para corte y empalme (*splicing*) y como efecto se obtiene una proteína corta de 486 aminoácidos¹¹⁸.

p.Cys719Arg: Este cambio se identificó en el año 2017 en un caso aparentemente esporádico de ascendencia

china cuya causa de muerte era desconocida y en el informe de defunción se concluyó muerte súbita⁴⁷.

p.Glu334Lys: Se identificó en un hombre de 48 años, de ascendencia coreana, diagnosticado por medios ecocardiográficos como una fenocopia del síndrome de Brugada al momento del diagnóstico de ingreso. Era un sobreviviente de un paro cardíaco no letal¹⁰⁰.

p.Pro108Alafs*9: Se trata de una inserción de los nucleótidos GCTGGCCCCCTGCC en la posición 29 del exón 3. La variante se identificó de modo inicial en 13 familias del sur de España, por lo que se estudió a 107 familiares y de ellos 39 tenían MCH, con predominio del sexo masculino y con cinco casos de muerte súbita documentados y una mayor masa ventricular izquierda para los portadores de esta variante⁴³. En la proteína, la longitud se reduce a 115 aminoácidos, ocho de los cuales son nuevos.

p.Gly1093Cys: Se analizaron 96 casos de necropsias de muerte súbita, en los cuales un probando falleció inmediatamente después de realizar ejercicio, motivo por el cual se solicitó prueba genética a 12 familiares, ocho de los cuales fueron positivos para este cambio y dos casos tenían síntomas cardíacos relacionados con MCH⁴⁹.

p.Arg668His: El caso índice falleció en apariencia durante el sueño, motivo por el que se estudió a 27 familiares de los cuales 10 resultaron positivos para la variante y cuatro experimentaron síntomas relacionados con MCH⁴⁹. La variante se había notificado ya con anterioridad¹¹⁹.

p.Arg502Trp: El caso índice falleció durante la realización de ejercicio, motivo por el cual se realizó estudio genético a cinco familiares, de los cuales tres fueron positivos, uno de ellos con síntomas relacionados con MCH⁴⁹.

IVS5+5G→C: Esta variante corresponde a una sustitución de guanina por citocina cinco pares de bases corriente abajo 5' del sitio donador de corte y empalme en el intrón 5 del gen *MYBPC3*. Esta modificación ocasiona un cambio en el marco de lectura y añade 15 aminoácidos después de la posición 165, lo que causa al final una proteína trunca. Lin, et al. informan el caso de una familia en la que existe el antecedente de muerte súbita en el hermano del probando, quien falleció a la edad de 20 años. Tanto el padre como el probando son portadores clínicos de MCH¹²⁰.

p.F305Pfs*27: Se trata de una delección de dos timinas en el exón 11 que causa un codón de terminación y por lo tanto una proteína trunca. Calore, et al. estudiaron a una serie de 97 probandos de origen italiano con diagnóstico de MCH, de los cuales 19 fueron

portadores de la variante, más 45 portadores detectados por tamizaje en cascada. La penetrancia en esta serie de pacientes fue del 75%; en ocho portadores hubo antecedente de muerte súbita, por lo cual el pronóstico es reservado para aquéllos con la variante después de la cuarta década de la vida⁵².

Lys1209Serfs*28: En combinación con p.Gly100Ser localizada en *PRKAG2* (probable efecto aditivo), Zhao, et al. estudiaron a 18 pacientes con diagnóstico de MCH, entre los cuales un probando presentó dos variantes y el antecedente de muerte súbita en la madre y abuela materna; el fenotipo del probando es consistente con hipertrofia grave e inicio temprano de MCH²³.

Variantes relacionadas con MCH y antecedente de muerte súbita para el gen *MYH7*

p.Arg453Cys: En esta variante se observa un cambio de carga debido a un cambio de aminoácido, por lo que se ha informado un fenotipo más agresivo en comparación con Val606Met y Phe85Cys^{121,122}. Ko, et al. estudiaron a un grupo de 20 individuos provenientes de una familia, todos ellos mayores de 16 años; en 11 casos se sospechó MCH clínica y en siete casos la enfermedad se confirmó por medio de ecocardiografía. Esta familia cuenta con el antecedente de tres casos de muerte súbita y dos con enfermedad cardíaca terminal¹⁰⁸.

p.Arg1045Leu: En esta familia cuyo probando falleció durante el sueño se estudió a cuatro individuos en quienes se identificó a un familiar con datos clínicos de MCH⁴⁹.

p.Arg719Trp: Anan, et al. realizaron un estudio genético en cuatro distintas familias con antecedente de MCH y por lo menos 22 casos de muerte súbita, lo que determinó un mayor riesgo de efectos adversos para los portadores de la variante¹²³.

p.Asn391Thr: Feng, et al. estudiaron a una familia extensa de la etnia han (China) con diagnóstico de MCH, la cual incluyó a tres generaciones y 22 individuos, de los cuales fallecieron tres con diagnóstico de MCH; la edad de inicio de los síntomas de la enfermedad en su mayoría fue < 20 años⁵⁸.

p.Gly716Arg: Hwang, et al. estudiaron a una familia coreana compuesta por 32 miembros en cuatro generaciones. En esta familia existía el antecedente de cuatro individuos con muerte súbita a edad temprana; las pruebas genéticas demostraron que 13 individuos eran portadores de la variante¹²⁴.

p.Arg403Gln: Marian, et al. estudiaron a una familia con siete casos positivos para esta variante. En esta

familia, el inicio de los síntomas ocurrió en promedio a los 22 años; sin embargo, un individuo masculino de 10 años estaba asintomático. El análisis de sobrevida de Kaplan-Meier mostró que los portadores de la variante p.Arg403Gln tienen 11% de probabilidad de seguir vivos a los 60 años¹²⁵. Esta variante se había notificado antes con alta incidencia para muerte súbita en otras tres familias¹²⁶⁻¹²⁸.

p.Arg453Cys: Esta variante se reconoció en el decenio de 1990 en una familia con 13 individuos afectados con MCH y el antecedente de seis casos de muerte súbita. De forma inicial, el tamizaje para detectar variantes se realizó con ayuda de estudios de protección de ribonucleasas y en el plano familiar se vinculó la enfermedad con la variante encontrada por medio de análisis de ligamiento; este cambio produce un cambio en la carga del aminoácido (-1) y se ha relacionado con una menor sobrevida¹²⁸.

p.Glu848Gly: Esta sustitución de ácido glutámico por glicina da lugar a un efecto dominante negativo mediante la alteración de uniones proteína-proteína (*MYH7-MYPC3*) que llevan a la disfunción sistólica y riesgo aumentado de muerte súbita⁶⁷.

p.Asn391Thr: Variante sin sentido hallada durante el estudio de una familia originaria de China con múltiples individuos afectados por MCH e historial de cuatro integrantes con muerte súbita⁵⁸.

Conclusión

La MCH es una enfermedad altamente heterogénea debido al gran número de genes afectados e identificados como causales; además, la presencia de una o más mutaciones en proteínas integrantes del aparato contráctil del músculo cardíaco y al final la influencia ambiental dan origen a un fenotipo particular con curso clínico variable, en el cual la muerte súbita puede ser la primera manifestación. Entre los genes que codifican a proteínas integrantes del aparato contráctil del músculo cardíaco, los genes de filamentos gruesos *MYBPC3* y *MYH7* son los identificados con más frecuencia como causales en las publicaciones médicas mundiales, tomadas en cuenta todas las poblaciones, con más de 350 variantes patogénicas o probablemente patogénicas notificadas en cada gen.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial, o sin ánimo de lucro.

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.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración de Leonardo Olguín Landa en la elaboración de la figura 1.

Bibliografía

1. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008(29):270-6.
2. 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(4):92:785-9.
3. Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J, Dufilou J, Yeates L, Lam L, et al. A prospective study of sudden cardiac death among children and young adults. *N Engl J Med* 2016(25):374:2441-52.
4. Michels M, Soliman OI, Pfeifferkorn J, Hoedemaekers YM, Kofflard MJ, Dooijes D, et al. Disease penetrance and risk stratification for sudden cardiac death in asymptomatic hypertrophic cardiomyopathy mutation carriers. *Eur Heart J* 2009(21):30:2593-8.
5. McKenna WJ, Spirito P, Desnos M, Dubourg O, Komajda M. Experience from clinical genetics in hypertrophic cardiomyopathy: proposal for new diagnostic criteria in adult members of affected families. *Heart* 1997(2):77:130-2.
6. Brugada J. Sudden death in hypertrophic myocardiopathy. *Rev Esp Cardiol* 1998(12):51:991-6.
7. Sirkar A, Shah AM. Biochemistry and physiology of cardiac muscle. *Medicine* 2010(7):38:340-3.
8. Tian T, Liu Y, Zhou X, Song L. Progress in the molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy: a mini-review. *Gerontology* 2013(3):59:199-205.
9. Crilley JG, Boehm EA, Blair E, Rajagopalan B, Blamire AM, Styles P, et al. Hypertrophic cardiomyopathy due to sarcomeric gene mutations is characterized by impaired energy metabolism irrespective of the degree of hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2003(10):41:1776-82.
10. Ashrafian H, Redwood C, Blair E, Watkins H. Hypertrophic cardiomyopathy: a paradigm for myocardial energy depletion. *Trends Genet* 2003(5):19:263-8.
11. Coppini R, Ho CY, Ashley E, Day S, Ferrantini C, Girolami F, et al. Clinical phenotype and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with thin-filament gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2014(24):64:2589-600.
12. Monserrat L, Hermida-Prieto M, Fernández X, Rodríguez I, Dumont C, Cazón L, et al. Mutation in the alpha-cardiac actin gene associated with apical hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular non-compaction, and septal defects. *Eur Heart J* 2007(16):28:1953-61.
13. Gómez J, Lorca R, Reguero JR, Morís C, Martín M, Tranche S, et al. Screening of the filamin c gene in a large cohort of hypertrophic cardiomyopathy patients. *Circ Cardiovasc Genet* 2017(2):10:e001584.
14. Ingles J, Burns C, Bagnall RD, Lam L, Yeates L, Sarina T, et al. Nonfa-

- milial hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, natural history, and clinical implications. *Circ Cardiovasc Genet* 2017(2);10:e001620.
15. Frustaci A, De Luca A, Guida V, Biagini T, Mazza T, Gaudio C, et al. Novel α -actin gene mutation p.(ala21val) causing familial hypertrophic cardiomyopathy, myocardial noncompaction, and transmural crypts. Clinical-pathologic correlation. *J Am Heart Assoc* 2018(4);7:e008068.
 16. Yang QL, Bian YY, Wang B, Zuo L, Zhou MY, Shao H, et al. Novel phenotype-genotype correlations of hypertrophic cardiomyopathy caused by mutation in α -actin and myosin-binding protein genes in three unrelated Chinese families. *J Cardiol* 2018(18); S0914-5087:30328-9.
 17. Nagyova E, Radvansky J, Hyblova M, Simovicova V, Goncalvesova E, Asselbergs FW, et al. Targeted next-generation sequencing in Slovak cardiomyopathy patients. *Bratisl Lek Listy* 2019(1;120):46-51.
 18. Chung WK, Kitner C, Maron BJ. Novel frameshift mutation in troponin C (TNNC1) associated with hypertrophic cardiomyopathy and sudden death. *Cardiol Young* 2011(3);21:345-8.
 19. Van Driest SL, Ellsworth EG, Ommen SR, Tajik AJ, Gersh BJ, Ackerman MJ. Prevalence and spectrum of thin filament mutations in an outpatient referral population with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2003(4);108:445-51.
 20. Rani DS, Nallari P, Priyamvada S, Narasimhan C, Singh L, Thangaraj K. High prevalence of arginine to glutamine substitution at 98, 141 and 162 positions in troponin I (TNNI3) associated with hypertrophic cardiomyopathy among Indians. *BMC Med Genet* 2012;13:69.
 21. Zigova M, Bernasovska J, Boronova I, Mydlarova Blascakova M, Kmec J. Finding the candidate sequence variants for diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy in East Slovak patients. *J Clin Lab Anal* 2018(3);32:e22303.
 22. Mademont-Soler I, Mates J, Yotti R, Espinosa MA, Pérez-Serra A, Fernandez-Avila AI, et al. Additional value of screening for minor genes and copy number variants in hypertrophic cardiomyopathy. *PLoS One* 2017(8);12:e0181465.
 23. Zhao Y, Feng Y, Ding X, Dong S, Zhang H, Ding J, et al. Identification of a novel hypertrophic cardiomyopathy-associated mutation using targeted next-generation sequencing. *Int J Mol Med* 2017(1);40:121-9.
 24. Sohn DW, Kim HK, Kim YJ, Oh S, Seong MW, Park SS. Cardiomyopathies with mixed and inapparent morphological features in cardiac troponin i3 mutation. *Korean Circ J* 2017(3);47:413-7.
 25. Anan R, Shono H, Kisanuki A, Arima S, Nakao S, Tanaka H. Patients with familial hypertrophic cardiomyopathy caused by a Phe110Ile missense mutation in the cardiac troponin T gene have variable cardiac morphologies and a favorable prognosis. *Circulation* 1998(5); 98:391-7.
 26. Mendes de Almeida R, Tavares J, Martins S, Carvalho T, Enguita FJ, Brito D, et al. Whole gene sequencing identifies deep-intronic variants with potential functional impact in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *PLoS One* 2017(8);12:e0182946.
 27. Biswas A, Das S, Kapoor M, Shamsudheen KV, Jayarajan R, Verma A, et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy - identification of cause and risk stratification through exome sequencing. *Gene* 2018;660:151-156.
 28. Karibe A, Tobacman LS, Strand J, Butters C, Back N, Bachinski LL, et al. Hypertrophic cardiomyopathy caused by a novel alpha-tropomyosin mutation (V95A) is associated with mild cardiac phenotype, abnormal calcium binding to troponin, abnormal myosin cycling, and poor prognosis. *Circulation* 2001(1);103:65-71.
 29. Renaudin P, Janin A, Millat G, Chevalier P. A novel missense mutation p.gly162glu of the gene myl2 involved in hypertrophic cardiomyopathy: a pedigree analysis of a proband. *Mol Diagn Ther* 2018(2);22:219-223.
 30. Weissler-Snir A, Hindieh W, Gruner C, Fourey D, Appelbaum E, Rowin E, et al. Lack of phenotypic differences by cardiovascular magnetic resonance imaging in myh7 (β -myosin heavy chain)- versus mybpc3 (myosin-binding protein c)-related hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017(2);10:e005311.
 31. McTaggart DR, Ogden KJ, Marathe JA. A long term follow-up study of carriers of hypertrophic cardiomyopathy mutations. *Heart Lung Circ* 2017(1);26:18-24.
 32. Chida A, Inai K, Sato H, Shimada E, Nishizawa T, Shimada M. Prognostic predictive value of gene mutations in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Vessels* 2017(6);32:700-7.
 33. Cirino AL, Lakdawala NK, McDonough B, Conner L, Adler D, Weinfeld M, et al. A comparison of whole genome sequencing to multigene panel testing in hypertrophic cardiomyopathy patients. *Circ Cardiovasc Genet* 2017(5);10:e001768.
 34. Kissopoulou A, Trinks C, Green A, Karlsson J, Jonasson J, Gunnarsson C. Homozygous missense MYBPC3 Pro873His mutation associated with increased risk for heart failure development in hypertrophic cardiomyopathy. *ESC Heart Fail* 2018(4);5:716-23.
 35. Lorca R, Gómez J, Martín M, Cabanillas R, Calvo J, León V, et al. Insights into hypertrophic cardiomyopathy evaluation through follow-up of a founder pathogenic variant. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2019(2);72:138-44.
 36. Nomura A, Tada H, Teramoto R, Konno T, Hodatsu A, Won HH, et al. Whole exome sequencing combined with integrated variant annotation prediction identifies a causative myosin essential light chain variant in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiol* 2016(2);67:133-9.
 37. Zhou N, Qin S, Liu Y, Tang L, Zhao W, Pan C, et al. Whole-exome sequencing identifies rare compound heterozygous mutations in the MYBPC3 gene associated with severe familial hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Med Genet* 2018(17);S1769-7212:30728-0.
 38. Hallioğlu Kılınc O, Giray D1, Bişgin A, Tuğ Bozdoğan S, Karpuz D. Familial hypertrophic cardiomyopathy: a case with a new mutation in the MYBPC3 gene. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2017(5);45:450-3.
 39. McNamara JW, Li A, Lal S, Bos J, Harris S, van der Velden J. MYBPC3 mutations are associated with a reduced super-relaxed state in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *PLoS One* 2017(6);12:e0180064.
 40. Szabadosova V, Boronova I, Ferenc P, Tothova I, Bernasovska J, Zigova M, et al. Analysis of selected genes associated with cardiomyopathy by next-generation sequencing. *J Clin Lab Anal* 2018(2;32).
 41. Rafael JF, Cruz FEDS Filho, Carvalho ACC, Gottlieb I, Cazelli JG, Siciliano AP, et al. Myosin-binding protein c compound heterozygous variant effect on the phenotypic expression of hypertrophic cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol* 2017(4);108:354-60.
 42. Zhao B, Wang S, Chen J, Ji Y, Wang J, Tian X, et al. Echocardiographic characterization of hypertrophic cardiomyopathy in Chinese patients with myosin-binding protein C3 mutations. *Exp Ther Med* 2017(3);13:995-1002.
 43. Sabater-Molina M, Saura D, García-Molina Sáez E, González-Carrillo J, Polo L, Pérez-Sánchez I, et al. A novel founder mutation in mybpc3: phenotypic comparison with the most prevalent mybpc3 mutation in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017(2);70:105-14.
 44. Cen X, Zheng J, Hu X, Qu B. Severe apical hypertrophic cardiomyopathy with Ser 236 Gly mutation in MYBPC3: A three-year follow-up investigation. *Hellenic J Cardiol* 2017(5);58:366-8.
 45. Bottillo I, D'Angelantonio D, Caputo V, Paiardini A, Lipari M, De Bernardo C, et al. Molecular analysis of sarcomeric and non-sarcomeric genes in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Gene* 2016(2); 577:227-35.
 46. Mathew J, Zahavich L, Lafreniere-Roula M, Wilson J, George K, Benson L, et al. Utility of genetics for risk stratification in pediatric hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Genet* 2018(2);93:310-9.
 47. Xu CC, Bai YZ, Xu XS, Lü GL, Lai XP, Chen R. Gene analysis for the sudden death of hypertrophic cardiomyopathy by whole exome sequencing. *Fa Yi Xue Za Zhi* 2017(4);33:339-43.
 48. Zhang X, Xie J, Zhu S, Chen Y, Wang L, Xu B. Next-generation sequencing identifies pathogenic and modifier mutations in a consanguineous Chinese family with hypertrophic cardiomyopathy. *Medicine (Baltimore)* 2017(24);96:e7010.
 49. Cann F, Corbett M, O'Sullivan D, Tennant S, Hailey H, Grieve JH, et al. Phenotype-driven molecular autopsy for sudden cardiac death. *Clin Genet* 2017(1);91:22-9.
 50. Mak CM, Chen SP, Mok NS, Siu WK, Lee HH, Ching CK, et al. Genetic basis of channelopathies and cardiomyopathies in Hong Kong Chinese patients: a 10-year regional laboratory experience. *Hong Kong Med J* 2018(4);24:340-9.
 51. Guo X, Fan C, Tian L, Liu Y, Wang H, Zhao S, et al. The clinical features, outcomes and genetic characteristics of hypertrophic cardiomyopathy patients with severe right ventricular hypertrophy. *PLoS One* 2017(3); 12:e0174118.
 52. De Bortoli M, Calore C, Lorenzon A, Calore M, Poloni G, Mazzotti E, et al. Co-inheritance of mutations associated with arrhythmogenic cardiomyopathy and hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Hum Genet* 2017(10);25:1165-9.
 53. Teirlinck CH, Senni F, Malti RE, Majoor-Krakauer D, Fellmann F, Millat G, et al. A human MYBPC3 mutation appearing about 10 centuries ago results in a hypertrophic cardiomyopathy with delayed onset, moderate evolution but with a risk of sudden death. *BMC Med Genet* 2012;13:105.
 54. Page SP, Kounas S, Syrris P, Christiansen M, Frank-Hansen R, Andersen PS, et al. Cardiac myosin binding protein-C mutations in families with hypertrophic cardiomyopathy: disease expression in relation to age, gender, and long term outcome. *Circ Cardiovasc Genet* 2012(2);5: 156-66.
 55. Ross SB, Bagnall RD, Ingles J, Van Tintelen JP, Semsarian C. Burden of recurrent and ancestral mutations in families with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2017(3);10:e001671.
 56. Carmel E, Taylor MR, Sinagra G, Di Lenarda A, Ku L, Fain PR, et al. Alpha-myosin heavy chain: a sarcomeric gene associated with dilated and hypertrophic phenotypes of cardiomyopathy. *Circulation* 2005(1); 112:54-9.
 57. Arai S, Matsuoaka R, Hirayama K, Sakurai H, Tamura M, Ozawa T, et al. Missense mutation of the beta-cardiac myosin heavy-chain gene in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Med Genet* 1995(3);58:267-76.
 58. Feng X, He T, Wang JG, Zhao P. Asn391Thr mutation of β -myosin heavy chain in a hypertrophic cardiomyopathy family. *Int Heart J* 2018(3); 59:596-600.
 59. Montag J, Syring M, Rose J, Weber AL, Ernstberger P, Mayer AK, et al. Intrinsic MYH7 expression regulation contributes to tissue level allelic imbalance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Muscle Res Cell Motil* 2017(3-4);38:291-302.
 60. Wang B, Guo RQ, Wang J, Yang F, Zuo L, Liu Y, et al. The cumulative

- effects of the myh7-v878a and cacna1c-a1594v mutations in a chinese family with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiology* 2017(4);138:228-37.
61. Wang C, Hata Y, Hirono K, Takasaki A, Ozawa SW, Nakaoka H, et al. A wide and specific spectrum of genetic variants and genotype-phenotype correlations revealed by next-generation sequencing in patients with left ventricular noncompaction. *J Am Heart Assoc* 2017(9);6:e006210.
 62. Wang B, Guo R, Zuo L, Shao H, Liu Y, Wang Y, et al. Analysis of genotype and phenotype correlation of MYH7-V878A mutation among ethnic Han Chinese pedigrees affected with hypertrophic cardiomyopathy. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2017(4);34:514-8.
 63. Gawor M, Bilińska ZT, Franaszczyk M, Michalak E, Rafał P, Grzybowski J. A new missense mutation, p.Arg719Leu, of the beta-myosin heavy chain gene in a patient with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Minerva Cardioangiol* 2017(1);65:96-102.
 64. Montag J, Kowalski K, Makul M, Ernstberger P, Radocaj A, Beck J, et al. Burst-like transcription of mutant and wildtype myh7-alleles as possible origin of cell-to-cell contractile imbalance in hypertrophic cardiomyopathy. *Front Physiol* 2018;359:9.
 65. Wang J, Wan K, Sun J, Li W, Liu H, Han Y3, et al. Phenotypic diversity identified by cardiac magnetic resonance in a large hypertrophic cardiomyopathy family with a single MYH7 mutation. *Sci Rep* 2018(1);8:973.
 66. Guo X, Fan C, Wang Y, Wang M, Cai C, Yang Y, et al. Genetic anticipation in a special form of hypertrophic cardiomyopathy with sudden cardiac death in a family with 74 members across 5 generations. *Medicine (Baltimore)* 2017(11);96:e6249.
 67. Yang KC, Breitbart A, De Lange W, Hofstee P, Futakuchi-Tsushima A, et al. Novel adult-onset systolic cardiomyopathy due to myh7 e848g mutation in patient-derived induced pluripotent stem cells. *JACC Basic Transl Sci* 2018(6);3:728-40.
 68. Lu C, Wu W, Liu F, Yang K, Li J, Liu Y, et al. Molecular analysis of inherited cardiomyopathy using next generation semiconductor sequencing technologies. *J Transl Med* 2018(1);16:241.
 69. Goel N, Huddleston CB, Fiore AC. A novel mutation of the MYH7 gene in a patient with hypertrophic cardiomyopathy. *Turk J Pediatr* 2018(3);60:315-8.
 70. Kabaeva ZT, Perrot A, Wolter B, Dietz R, Cardim N, Correia JM, et al. Systematic analysis of the regulatory and essential myosin light chain genes: genetic variants and mutations in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Hum Genet* 2002(11);10:741-8.
 71. Flavigny J, Richard P, Isnard R, Carrier L, Charron P, Bonne G, et al. Identification of two novel mutations in the ventricular regulatory myosin light chain gene (MYL2) associated with familial and classical forms of hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Med (Berl)* 1998(3-4);76:208-14.
 72. Li L, Bainbridge MN, Tan Y, Willerson JT, Marian AJ. A potential oligogenic etiology of hypertrophic cardiomyopathy: a classic single-gene disorder. *Circ Res* 2017(7);120:1084-90.
 73. Jay A, Chikarmane R, Poulik J, Misra VK. Infantile hypertrophic cardiomyopathy associated with a novel MYL3 mutation. *Cardiology* 2013(4);124:248-51.
 74. Olson TM, Karst ML, Whitby FG, Driscoll DJ. Myosin light chain mutation causes autosomal recessive cardiomyopathy with mid-cavitary hypertrophy and restrictive physiology. *Circulation* 2002(20);105:2337-40.
 75. Arad M, Penas-Lado M, Monserrat L, Maron BJ, Sherrid M, Ho CY, et al. Gene mutations in apical hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2005(18);112:2805-11.
 76. Girolami F, Iacone M, Tomberli B, Bardi S, Benelli M, Marseglia G, et al. Novel α -actinin 2 variant associated with familial hypertrophic cardiomyopathy and juvenile atrial arrhythmias: a massively parallel sequencing study. *Circ Cardiovasc Genet* 2014(6);7:741-50.
 77. Chiu C, Bagnall RD, Ingles J, Yeates L, Kennerson M, Donald JA, et al. Mutations in alpha-actinin-2 cause hypertrophic cardiomyopathy: a genome-wide analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010(11);55:1127-35.
 78. Geier C, Gehrmlich K, Ehler E, Hassfeld S, Perrot A, Hayess K, et al. Beyond the sarcomere: CSRP3 mutations cause hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Mol Genet* 2008(18);17:2753-65.
 79. Janin A, Bessière F, Chauveau S, Chevalier P, Millat G. First identification of homozygous truncating CSRP3 variants in two unrelated cases with hypertrophic cardiomyopathy. *Gene* 2018;676:110-116.
 80. Theis JL, Bos JM, Bartleson VB, Will ML, Binder J, Vatta M, et al. Echocardiographic-determined septal morphology in Z-disc hypertrophic cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun* 2006(4);351:896-902.
 81. Osio A, Tan L, Chen SN, Lombardi R, Nagueh SF, Shete S, et al. Myozenin 2 is a novel gene for human hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Res* 2007(6);100:766-8.
 82. Purevjav E, Arimura T, Augustin S, Huby AC, Takagi K, Nunoda S, et al. Molecular basis for clinical heterogeneity in inherited cardiomyopathies due to myopalladin mutations. *Hum Mol Genet* 2012(9);21:2039-53.
 83. Wang H, Li Z, Wang J, Sun K, Cui Q, Song L, et al. Mutations in NEXN, a Z-disc gene, are associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 2010(5);87:687-93.
 84. Hayashi T, Arimura T, Itoh-Satoh M, Ueda K, Hohda S, Inagaki N, et al. Tcap gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004(11);44:2192-201.
 85. Campuzano O, Sánchez-Molero O, Mademont-Soler I, Riuró H, Allegue C, Coll M, et al. Rare titin (TTN) variants in diseases associated with sudden cardiac death. *Int J Mol Sci* 2015(10);16:25773-87.
 86. Vasile VC, Will ML, Ommen SR, Edwards WD, Olson TM, Ackerman MJ. Identification of a metavinculin missense mutation, R975W, associated with both hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *Mol Genet Metab* 2006(2);87:169-74.
 87. Chiu C, Tebo M, Ingles J, Yeates L, Arthur JW, Lind JM, et al. Genetic screening of calcium regulation genes in familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 2007(3);43:337-43.
 88. Landstrom AP, Kellen CA, Dixit SS, van Oort RJ, Garbino A, Weisleder N, et al. Junctophilin-2 expression silencing causes cardiocyte hypertrophy and abnormal intracellular calcium-handling. *Circ Heart Fail* 2011(2);4:214-23.
 89. Vanninen SUM, Leivo K, Seppälä EH, Aalto-Setälä K, Pitkänen O, Suursalmi P, et al. Heterozygous junctophilin-2 (JPH2) p.(Thr161Lys) is a monogenic cause for HCM with heart failure. *PLoS One* 2018(9);13:e0203422.
 90. Minamisawa S, Sato Y, Tatsuguchi Y, Fujino T, Imamura S, Uetsuka Y, et al. Mutation of the phospholamban promoter associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun* 2003(1);304:1-4.
 91. Hayashi T, Arimura T, Ueda K, Shibata H, Hohda S, Takahashi M, et al. Identification and functional analysis of a caveolin-3 mutation associated with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun* 2004(1);313:178-84.
 92. Stull JT, Kamm KE, Vandenboom R. Myosin light chain kinase and the role of myosin light chain phosphorylation in skeletal muscle. *Arch Biochem Biophys* 2011(2);510:120-8.
 93. Banankhah P, Fishbein GA, Dota A, Ardehali R. Cardiac manifestations of PRKAG2 mutation. *BMC Med Genet* 2018(1);19:1.
 94. Torok RD, Austin SL, Phornphutkul C, Rotondo KM, Bali D2, Tatum GH, et al. PRKAG2 mutations presenting in infancy. *J Inherit Metab Dis* 2017(6);40:823-30.
 95. Xu Y, Gray A, Hardie DG, Uzun A, Shaw S, Padbury J, et al. A novel, de novo mutation in the PRKAG2 gene: infantile-onset phenotype and the signaling pathway involved. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2017(2);313:H283-92.
 96. Yang KQ, Lu CX, Zhang Y, Yang YK, Li JC, Lan T, et al. A novel PRKAG2 mutation in a Chinese family with cardiac hypertrophy and ventricular pre-excitation. *Sci Rep* 2017(1);7:2407.
 97. Kelly BP, Russell MW, Hennessy JR, Ensing GJ. Severe hypertrophic cardiomyopathy in an infant with a novel PRKAG2 gene mutation: potential differences between infantile and adult onset presentation. *Pediatr Cardiol* 2009(8);30:1176-9.
 98. Laforêt P, Richard P, Said MA, Romero NB, Lacene E, Leroy JP, et al. A new mutation in PRKAG2 gene causing hypertrophic cardiomyopathy with conduction system disease and muscular glycogenosis. *Neuromuscul Disord* 2006(3);16:178-82.
 99. Jongbloed RJ, Marcelis CL, Doevendans PA, Schmeitz-Mulkens JM, Van Dockum WG, Geraedts JP, et al. Variable clinical manifestation of a novel missense mutation in the alpha-tropomyosin (TPM1) gene in familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2003(6);41:981-6.
 100. Song JS, Kang JS, Kim YE, Park SJ, Park KM, Huh J, et al. Identification of pathogenic variants in genes related to channelopathy and cardiomyopathy in Korean sudden cardiac arrest survivors. *J Hum Genet* 2017(6);62:615-20.
 101. Wang Y, Wang Z, Yang Q, Zou Y, Zhang H, Yan C, et al. Autosomal recessive transmission of MYBPC3 mutation results in malignant phenotype of hypertrophic cardiomyopathy. *PLoS One* 2013(6);8:e67087.
 102. Calore C, De Bortoli M, Romualdi C, Lorenzon A, Angelini A, Basso C, et al. A founder MYBPC3 mutation results in HCM with a high risk of sudden death after the fourth decade of life. *J Med Genet* 2015(5);52:338-47.
 103. Fouré D, Care M, Siminovich KA, Weissler-Snir A, Hindieh W, Chan RH, et al. Prevalence and clinical implication of double mutations in hypertrophic cardiomyopathy: revisiting the gene-dose effect. *Circ Cardiovasc Genet* 2017(2);10:e001685.
 104. Guo Q, Xu Y, Wang X, Guo Y, Xu R, Sun K, Chen S. Exome sequencing identifies a novel MYH7 p.G407C mutation responsible for familial hypertrophic cardiomyopathy. *DNA Cell Biol* 2014(10);44:699-704.
 105. Ko YL, Chen JJ, Tang TK, Cheng JJ, Lin SY, Liou YC, et al. Malignant familial hypertrophic cardiomyopathy in a family with a 453Arg->Cys mutation in the beta-myosin heavy chain gene: coexistence of sudden death and end-stage heart failure. *Hum Genet* 1996(5);97:585-90.
 106. Andersen PS, Hedley PL, Page SP, Syrris P, Moolman-Smook JC, McKenna WJ, et al. A novel Myosin essential light chain mutation causes hypertrophic cardiomyopathy with late onset and low expressivity. *Biochem Res Int* 2012;2012:685108.
 107. Richard P, Charron P, Carrier L, Ledeuil C, Cheav T, Pichereau C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 2003(17);107:2227-32.
 108. García-Castro M, Coto E, Reguero JR, Berrazueta JR, Álvarez V,

- Alonso B, et al. Espectro mutacional de los genes sarcoméricos MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNI3 y TPM1 en pacientes con miocardiopatía hipertrofica. *Rev Esp Cardiol* 2009(1)62:48-56.
109. Olivetto I, Girolami F, Ackerman MJ, Nistri S, Bos JM, Zachara E, et al. Myofilament protein gene mutation screening and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 2008(6); 83:630-8.
110. Previs MJ, Beck Previs S, Gulick J, Robbins J, Warshaw DM. Molecular mechanics of cardiac myosin-binding protein C in native thick filaments. *Science* 2012(6099);337:1215-8.
111. Gaffin RD, Peña JR, Alves MS, Dias FA, Chowdhury SA, Heinrich LS, et al. Long-term rescue of a familial hypertrophic cardiomyopathy caused by a mutation in the thin filament protein, tropomyosin, via modulation of a calcium cycling protein. *J Mol Cell Cardiol* 2011(5);51:812-20.
112. Knöll R. Myosin binding protein C: implications for signal-transduction. *J Muscle Res Cell Motil* 2012(1);33:31-42.
113. Tanjore RR, Rangaraju A, Kerkar PG, Calambur N, Nallari P. MYBPC3 gene variations in hypertrophic cardiomyopathy patients in India. *Can J Cardiol* 2008(2);24:127-30.
114. Warkman AS, Whitman SA, Miller MK, Garriock RJ, Schwach CM, Gregorio CC, et al. Developmental expression and cardiac transcriptional regulation of Myh7b, a third myosin heavy chain in the vertebrate heart. *Cytoskeleton (Hoboken)* 2012(5);69:324-35.
115. Cuda G, Fananapazir L, Zhu WS, Sellers JR, Epstein ND. Skeletal muscle expression and abnormal function of beta-myosin in hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1993(6);91:2861-5.
116. Lankford EB, Epstein ND, Fananapazir L, Sweeney HL. Abnormal contractile properties of muscle fibers expressing beta-myosin heavy chain gene mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1995(3);95:1409-14.
117. Wang S, Zou Y, Fu C, Xu X, Wang J, Song L, et al. Worse prognosis with gene mutations of beta-myosin heavy chain than myosin-binding protein C in Chinese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 2008(3);31:114-8.
118. Carrier L, Bonne G, Bährnd E, Yu B, Richard P, Niel F, et al. Organization and sequence of human cardiac myosin binding protein C gene (MYBPC3) and identification of mutations predicted to produce truncated proteins in familial hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Res* 1997(3);80:427-34.
119. Harris SP, Lyons RG, Bezold KL. In the thick of it: HCM-causing mutations in myosin binding proteins of the thick filament. *Circ Res* 2011(6); 108:751-64.
120. Lin J, Zheng DD, Tao Q, Yang JH, Jiang WP, Yang XJ, et al. Two novel mutations of the MYBPC3 gene identified in Chinese families with hypertrophic cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 2010(10);26:518-22.
121. Epstein ND, Fananapazir L, Lin HJ, Mulvihill J, White R, Lalouel JM, et al. Evidence of genetic heterogeneity in five kindreds with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1992(2);85:635-47.
122. Frisso G, Limongelli G, Pacileo G, Del Giudice A, Forgione L, Calabrò P, et al. A child cohort study from southern Italy enlarges the genetic spectrum of hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Genet* 2009(1);76:91-101.
123. Anan R, Greve G, Thierfelder L, Watkins H, McKenna WJ, Solomon S, et al. Prognostic implications of novel beta cardiac myosin heavy chain gene mutations that cause familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1994(1);93:280-5.
124. Hwang TH, Lee WH, Kimura A, Satoh M, Nakamura T, Kim MK, et al. Early expression of a malignant phenotype of familial hypertrophic cardiomyopathy associated with a Gly716Arg myosin heavy chain mutation in a Korean family. *Am J Cardiol* 1998(12);82:1509-13.
125. Marian AJ, Mares A Jr, Kelly DP, Yu QT, Abchee AB, Hill R, et al. Sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. Variability in phenotypic expression of beta-myosin heavy chain mutations. *Eur Heart J* 1995(3);16:368-76.
126. Epstein ND, Cohn GM, Cyran F, Fananapazir L. Differences in clinical expression of hypertrophic cardiomyopathy associated with two distinct mutations in the beta-myosin heavy chain gene. A 908Leu-Val mutation and a 403Arg-Gln mutation. *Circulation* 1992(2);86:345-52.
127. Marian AJ, Yu QT, Mares A Jr, Hill R, Roberts R, Perryman M. Detection of a new mutation in the beta-myosin heavy chain gene in an individual with hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1992(6);90:2156-65.
128. Watkins H, Rosenzweig A, Hwang DS, Levi T, McKenna W, Seidman CE, et al. Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992(17);326:1108-14.