

Genética molecular de las miocardiopatías

Robert Roberts

Sección de Cardiología. Baylor College of Medicine. Houston. Texas. EE.UU.

Nuestros conocimientos de la patofisiología cardíaca han experimentado una revolución en la última década por los impresionantes avances en genética molecular. Aunque actualmente conocemos muchos genes relacionados con la aparición de enfermedades cardiovasculares, la genética de la miocardiopatía hipertrófica y dilatada ha despertado un interés excepcional. La asociación familiar de estas enfermedades en algunos pacientes ha constituido una herramienta útil de estudio. A su vez, los modelos experimentales en animales han permitido conocer las implicaciones de algunas alteraciones genéticas. Globalmente el estudio de las bases moleculares y genéticas de las miocardiopatías no sólo permitirá conocer mejor el pronóstico de estos pacientes, sino también desarrollar nuevas alternativas terapéuticas.

Palabras clave: *Miocardiopatía hipertrófica. Miocardiopatía dilatada. Genética. Muerte súbita cardíaca.*

Molecular Genetics of Cardiomyopathies

In the last decade our understanding of cardiac pathophysiology has experienced significant advances linked to major advances in molecular genetics. Although many genes are associated today with cardiac diseases, the genetics of both hypertrophic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy have generated great interest. The familial nature of the disease in some patients has been very useful in this regard. In addition, there are also excellent experimental models to study the implications of the genetic abnormalities. Altogether the study of the molecular genetics of the cardiomyopathies should provide not only prognostic information but also new therapeutic alternatives.

Key words: *Hypertrophic cardiomyopathy. Dilated cardiomyopathy. Genetics. Sudden cardiac death.*

INTRODUCCIÓN

El siglo XXI representa el comienzo de una nueva era, una era en la que se descubrirán la mayoría de los genes causantes de enfermedades. Por consiguiente, el reto pendiente a partir de ahora será determinar la función de estos genes y su regulación en el estado normal y en la enfermedad. Al igual que la mayoría de otras disciplinas en medicina, la cardiología ha hecho significativos progresos en el campo de la genética molecular. Se han identificado numerosos genes asociados a las cardiopatías (tabla 1) y se están estudiando con empuje y dinamismo en laboratorios de todo el mundo.

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

Correspondencia: Dr. R. Roberts.
Section of Cardiology, Baylor College of Medicine.
6550 Fannin St SM 677. Houston, Texas 77030. USA.
Correo electrónico: rroberts@bcm.tmc.edu

El corazón humano responde a estímulos fisiológicos y patológicos como la hipertensión o las valvulopatías desarrollando una hipertrofia, una dilatación o una combinación de ambas. Por consiguiente, la comprensión de la base molecular de estos fenotipos no sólo proporcionará información significativa sobre la patogenia de las enfermedades hereditarias, sino también de las enfermedades adquiridas que dan lugar a estas características fenotípicas comunes. Se considera que en la hipertrofia los sarcómeros se sitúan en paralelo causando engrosamiento de la pared, mientras que en la dilatación los sarcómeros se añaden en secuencia formando una pared normal o adelgazada. Será interesante comprender los mecanismos que dirigen al corazón hacia la hipertrofia o hacia la dilatación. A pesar de una respuesta fenotípica limitada, las vías de señalización son numerosas y complejas. Las formas familiares o hereditarias de miocardiopatías, es decir, miocardiopatía dilatada familiar (MCDf) y miocardiopatía hipertrófica familiar (MCHF) proporcionan una medida subrogada para ambos criterios fenotípicos y, por consiguiente, sirven de modelo excelente para estudiar la respuesta del crecimiento del corazón al estrés tanto fisiológico como patológico.

TABLA 1. **Cardiopatías con un locus genético o gen identificado**

Miocardiopatías	Locus cromosómico
Miocardiopatía hipertrófica	1q3, 3p, 7q3, 11q11, 12q, 14q1, 15q2, 19p13
Miocardiopatía dilatada	1q32, 6q1, 9q12, 10q24, 15q1
Miocardiopatía dilatada con defectos de la conducción	1q1, 3p22, 6q23
Displasia arritmogénica del ventrículo derecho	1q12, 2q32, 14q12, 14q23, 3p23
Alteración de la conducción	
Síndrome del QT largo	3p31, 4q24, 7q35, 11p15, 21q22
Bloqueo cardíaco familiar	19q13, 1q32, 7q3
Arritmias auriculares	
Fibrilación auricular	10q22
Defectos del tabique	
Síndrome de Holt-Oram	12q2
Síndrome de Di George	22q
Síndrome de Noonan	12q

TABLA 2. **Loci cromosómicos para la miocardiopatía hipertrófica**

Gen	Locus	Frecuencia	N.º de mutaciones	Tipo de mutaciones
β -MCHC	14q1	35-50%	> 85	Sentido erróneo
MBPC	11q11	15-20%	> 15	Deleciones
Troponina cardíaca T	1q3	15-20%	> 20	Sentido erróneo
Alfa-tropo				
Miosina	15q2	< 5%	5	Sentido erróneo
Troponina cardíaca I	19q13	< 1%	3	
MLC-1	3p	< 1%	2	
MLC-2	12q	< 1%	2	
Actina cardíaca	15q11	(?)	2	
Desconocida	7q3	(?)	(?)	
Desconocida	(?)	(?)	(?)	(?)

Es importante destacar que, aunque tanto la MCHF como la MCDF son enfermedades monogénicas, el fenotipo final no sólo es consecuencia de las mutaciones causales primarias, sino también de sus interacciones con otros genes y con los estímulos medioambientales circundantes.

MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) se caracteriza por una hipertrofia del ventrículo izquierdo en ausencia de un aumento de la poscarga. Habitualmente la cavidad del ventrículo izquierdo es pequeña con una fracción de eyección ventricular izquierda preservada o aumentada, y más tarde la rigidez del ventrículo da

lugar a un deterioro de la relajación que provoca como consecuencia una disfunción diastólica que es responsable de la mayoría de los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. El curso clínico fluctúa desde pacientes asintomáticos hasta una insuficiencia cardíaca congestiva severa, e incluye síncope y muerte súbita cardíaca (MSC). Esta última a menudo es la primera presentación, y la MCH es la causa principal de MSC en atletas jóvenes^{1,2}. El fenotipo patológico de la MCH consiste en hipertrofia y desorganización de los miocitos cardíacos, aumento del depósito de colágeno intersticial e hipertrofia de la íntima de las arterias coronarias intramurales. La desorganización de los miocitos se considera la característica patológica de la MCH^{3,4}. Se estima que la prevalencia de MCH diagnosticada mediante ecocardiografía es de 1:1.000 en individuos jóvenes⁵ y se considera que aumenta con la edad⁶. Este aumento asociado a la edad reflejaría la penetrancia dependiente de la edad de ciertas mutaciones, por ejemplo, las observadas con las mutaciones de la proteína C de unión a la miosina (MBPC)⁷.

Genética de la miocardiopatía hipertrófica

En la actualidad se considera que la MCH es una enfermedad del sarcómero ya que todos los genes responsables de la MCH identificados hasta la fecha codifican proteínas sarcoméricas. La MCH se hereda en un patrón autosómico dominante. Cada individuo posee dos copias de cada gen, llamadas alelos. En el caso de la enfermedad autosómica dominante es suficiente un solo alelo anormal para causar la enfermedad, mientras que, en el caso de enfermedad autosómica recesiva, ambos alelos han de ser anormales para causar la enfermedad. La MCH manifiesta una heterogeneidad genética, con múltiples loci (8 genes), identificándose para cada gen múltiples mutaciones, como se observa en la tabla 2.

La naturaleza familiar de una enfermedad está determinada a partir de la historia familiar. En la era previa a la genética molecular, la enfermedad sólo se consideraba de naturaleza familiar cuando se disponía de esta historia. Los casos en los que no se identificaba una historia familiar se consideraban esporádicos. En la MCH se ha demostrado que estos casos esporádicos son de naturaleza genética, ya que se desarrollan debido a mutaciones que surgen *de novo* en los genes sarcoméricos y la transmisión ulterior a la descendencia tiene lugar con un patrón autosómico dominante⁸. El *beta-MCHC* fue el primer gen identificado como causa de MCH⁹. La mayor parte de las mutaciones identificadas en el *beta-MCHC* son mutaciones de sentido erróneo principalmente en la región que codifica la región de la cabeza globular de la proteína, que interactúa con el filamento de actina. El segundo gen más frecuente causante de MCH es la proteína C de unión a la miosina (MBPC)¹⁰, que se une a los filamentos

TABLA 3. Modelos animales transgénicos de miocardiopatía hipertrófica

Gen	Mutación	Fenotipo
Alfa-MyHC	Gln ⁴⁰³ (<i>knock-in</i>)	Desorganización miocitos, fibrosis intersticial, disfunción sistólica y diastólica, ↑ aurícula izquierda, conducción ventricular heterogénea, ↑ SNRT, VE inducible, ↓ cinética <i>crossbridge</i> , ↑ [Ca ²⁺], ↓ [PCr], ↑ [Pi] y muerte prematura
Alfa-MyHC	Gln ⁴⁰³ y ΔAA ⁴⁶⁸⁻⁵²⁷	Desorganización miocitos, fibrosis intersticial, hipertrofia ventricular en ratones hembra y dilatación en machos, ↑ ANF
Alfa-MyHC	ΔLCBD	Desorganización miocitos, hipertrofia (sólo en homocigoto), engrosamiento valvular, ↓ sensibilidad Ca ²⁺ , y disfunción diastólica
alfa-MyHC	<i>Knock-out</i>	Letalidad embrionaria en -/-, +/- presentan fibrosis, desorganización sarcómero, deterioro contractilidad y relajación
CTnT	ΔC-terminal	Desorganización miocitos, fibrosis intersticial, disfunción diastólica cardíaca, atrofia miocitos y disminución del número de miocitos, muerte prematura
CTnT	Gln ⁹²	Desorganización miocitos, fibrosis intersticial, disfunción sistólica y diastólica
MyBP-C	ΔC-terminal	Desorganización miocitos, disgenesia sarcómero, fibrosis intersticial, hipertrofia no cardíaca
ELC	Val ¹⁴⁹	Hipertrofia del músculo papilar y alteración de la respuesta estiramiento-activación
Alfa-Tm	Asp ¹⁷⁵	Desorganización e hipertrofia miocitos, deterioro contractilidad y relajación, ↑ sensibilidad Ca ²⁺
Alfa-Tm	<i>Knock-out</i>	Letalidad embrionaria en homocigotos, sin fenotipo en heterocigotos

gruesos en la región de las bandas A y a la titina, siendo esta última una gran proteína sarcomérica que se extiende de una banda Z a otra. La mayor parte de las mutaciones en el gen *MBPC* son deleciones que dan lugar a cambios de marco o a una truncación prematura y afectan a los sitios de unión a la proteína. Las mutaciones de la troponina T cardíaca (cTnT) son principalmente de sentido erróneo y representan alrededor del 15% de la MCH¹¹. Esta proteína es un componente mayor del complejo de la troponina, que desempeña un importante papel en la función contráctil cardíaca regulando la homeostasia del calcio¹². El codón 92 se considera un punto caliente para estas mutaciones¹³. La alfa-tropomiosina¹⁴, troponina cardíaca I¹⁵ y las proteínas reguladoras esenciales de cadena ligera MLC1 y 2¹⁶ son causas menos frecuentes de MCH. En pocas palabras, la alfa-tropomiosina es responsable del posicionamiento del complejo de troponina en el filamento de actina y las cadenas ligeras se unen a las hélices alfa de la proteína beta-MCHC. La proteína cardíaca I es muy específica del tejido cardíaco y forma el componente inhibidor del complejo de troponina, modulando la actividad ATPasa estimulada por la actomiosina. Recientemente se ha identificado la actina cardíaca como una causa de MCH¹⁷. Esto es de especial interés ya que también se sabe que la actina cardíaca es una causa de miocardiopatía dilatada. Hasta la fecha, es el único gen asociado a ambos fenotipos. La actina es una proteína sarcomérica, que interacciona con las proteínas citosqueléticas anclándose a la actinina y distrofina.

Correlación genotipo-fenotipo

Hasta cierto punto la correlación genotipo-fenotipo se ha visto limitada debido al pequeño tamaño de las familias, a la penetrancia y expresividad variables, a la

baja frecuencia de cada mutación y al efecto de factores no genéticos. Sin embargo, se ha establecido un consenso para algunos de los genes y el significado pronóstico de sus mutaciones determinado principalmente para las mutaciones beta-MHC. En el caso de beta-MHC se ha identificado cierta correlación con el grado de hipertrofia, la penetrancia y la incidencia de MSC¹⁸⁻²⁰. Las mutaciones Arg⁴⁰³Gln, Arg⁷¹⁹Trp, y Arg⁴⁵³Cys se consideran malignas porque se asocian con una elevada incidencia de MSC, una hipertrofia severa y una elevada penetrancia. La esperanza de vida media en estas mutaciones es de 30-38 años. En comparación, las mutaciones Val⁶⁰⁶Met y Leu⁹⁰⁸Val se asocian con una hipertrofia leve y un curso benigno, con una esperanza de vida casi normal, mientras que las mutaciones de beta-MHC Glu⁹³⁰Iys y Arg³⁴⁹Gln son de gravedad intermedia, con una esperanza de vida de unos 45 años. El significado pronóstico de las mutaciones del gen *beta-MHC* se correlaciona con el grado de hipertrofia, penetrancia y una elevada incidencia de MSC²¹. Las mutaciones del gen de la MBPC son principalmente pequeñas deleciones y se asocian con una edad de inicio tardía (la cuarta o quinta décadas de la vida), hipertrofia leve y un curso relativamente benigno, con una esperanza de vida casi normal⁷. Las mutaciones de cTnT se asocian con hipertrofia leve o prácticamente ausente, pero una elevada incidencia de MSC, en especial en el varón joven²². Esto induce a pensar, como mínimo para este gen, en la presencia de una disociación entre el grado de hipertrofia y la incidencia de MCS. Sin embargo, se identifica un aumento del tejido fibroso y de la desorganización del sarcómero que también se observa en modelos animales genéticos (tabla 3). Se considera que otros factores genéticos también podrían influir en el grado de hipertrofia; por ejemplo, es bien conocido que las variantes del gen *ECA* influyen en la hipertrofia²³. Las mutaciones

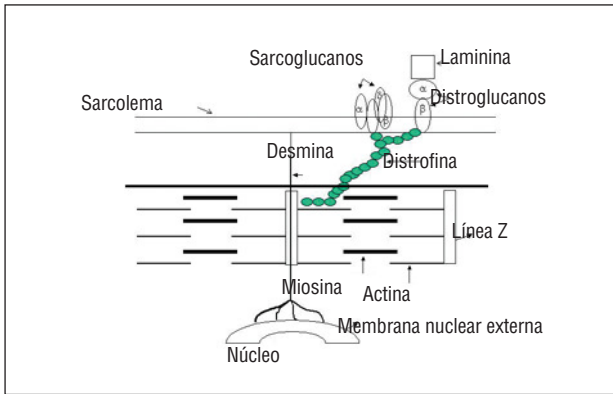


Fig. 1. Todos los genes identificados como causa de miocardiopatía hipertrófica familiar (MCHF) codifican proteínas del sarcómero. Se muestra el detalle esquemático de la estructura del sarcómero.

del gen de la alfa-tropomiosina son principalmente de sentido erróneo y se asocian con hipertrofia leve, baja penetrancia y curso benigno. Recientemente se ha descrito una mutación de sentido erróneo en este gen que se asocia con un fenotipo más maligno de hipertrofia leve pero una elevada incidencia de MSC similar a las mutaciones de la troponina T²⁴.

En resumen, las observaciones importantes de los estudios sobre genotipo-fenotipo son: en primer lugar, las características clínicas no predicen fidedignamente la MSC; en segundo lugar, la enfermedad rara vez se desarrolla hasta la pubertad o más tarde y, por último, algunas son predictivas de MSC.

Patogenia de la miocardiopatía hipertrófica

Los resultados de diversos estudios *in vitro* e *in vivo* han proporcionado un marco de referencia en la patogenia de la MCF^{25,26}. Las observaciones siguientes han desempeñado un papel fundamental en los conocimientos actuales:

1. los estudios *in vitro* con diversas mutaciones de beta-MHC y troponina T indican que el defecto deteriora algún aspecto de la contractilidad a través de mecanismos como una disminución de la unión de la miosina a la actina o una disminución de la generación de actividad ATPasa.

2. La evaluación funcional *in vitro* de las fibras musculares cardíacas o esqueléticas de pacientes con mutaciones beta-MHC puso de manifiesto una disminución de la actividad contráctil.

3. La evaluación funcional de mutaciones beta-MHC y troponina T responsables de MCHF expresada en miocitos felinos adultos puso de manifiesto un deterioro de la contractilidad.

4. Estudios *in vitro* en el miocito felino sugieren que el deterioro de la contractilidad precede a la desorganización del sarcómero y esto se confirmó en el ratón transgénico.

5. Los estudios en múltiples preparaciones *in vitro* e *in vivo* ponen de manifiesto que la proteína mutante se incorpora en miofibrillas sarcoméricas.

6. Los modelos animales genéticos (transgénicos y *knockout*) que expresan mutaciones beta-MHC y troponina T han confirmado un mecanismo dominante negativo responsable del fenotipo coincidiendo con la hipótesis del «péptido tóxico».

7. La hipertrofia y el aumento del tejido fibroso parecen ser las respuestas compensadoras al defecto genético, supuestamente debido a la liberación de factores de crecimiento.

La proteína mutante se incorpora en el sarcómero y da lugar a una disfunción contráctil por diversos mecanismos

El hecho de que todos los genes asociados con la MCH codifiquen proteínas sarcoméricas define la MCH como una enfermedad del sarcómero (fig. 1). El sarcómero forma la unidad básica de contracción en el músculo cardíaco y, por consiguiente, era razonable postular que el defecto básico es la disfunción contráctil²⁷. Los primeros estudios llevados a cabo han puesto de manifiesto que en realidad la proteína mutante se incorpora en el sarcómero²⁸⁻³⁰. Las pruebas de disfunción contráctil del sarcómero secundaria a la mutación proceden del estudio de preparaciones de células individuales. Los estudios llevados a cabo con fibras musculares tanto esqueléticas como cardíacas que expresan una mutación beta-MHC han identificado una disminución del rendimiento mecánico³¹⁻³⁴. Marian et al²⁹ pusieron de manifiesto que la incorporación de la proteína mutante beta-MHC en el miocito felino adulto causa una disfunción contráctil disminuyendo el acortamiento de la célula. De forma parecida, Rust et al³⁰ demostraron que en el miocito cardíaco adulto que expresa proteínas cTnT mutantes se identifica una disfunción contráctil manifestada por desensibilización significativa a la activación por el calcio. Las mutaciones en las proteínas sarcoméricas dan lugar a una disfunción contráctil que afecta a sus diversas funciones. Se ha evaluado la capacidad de las proteínas beta-MHC mutantes para desplazar los filamentos de la actina utilizando un análisis de la motilidad *in vitro*, en el que las moléculas beta-MHC se fijan a la membrana^{32,35-37}. Esto podría deberse a una disminución de la unión a la actina según lo evidenciado por un aumento de la tasa de disociación³⁷. También se ha puesto de manifiesto que las mutaciones en la miosina disminuyen la actividad de la ATPasa activada por la actina³⁷. Esto reflejaría la disminución de la afinidad del filamento de miosina por los filamentos de actina. Asimismo, se alteraría la sensibilidad al calcio de las proteínas sarcoméricas afectando a la interacción actino-miosina³⁰. Además se ha demostrado que dos de las mutaciones en el gen de la alfa-tropomiosina alteran la

interacción actino-miosina dependiente del calcio³⁸. A medida que esta investigación evolucionaba desde la genética molecular, Rayment et al³⁹ publicaron la estructura tridimensional de la proteína de la cadena pesada de la beta-miosina del músculo esquelético. Todas las mutaciones del beta-MHC pueden superponerse en los dominios funcionales y, como es predecible a partir de los estudios funcionales, se ha puesto de manifiesto que afectan a las funciones asociadas con estos dominios como la unión a la actina, la generación de ATPasa y la sensibilidad al calcio. Por consiguiente, estos datos indican que la afectación de diversos aspectos funcionales de interacción deteriora la función del miocito cardíaco debido a la expresión de proteínas sarcoméricas mutantes.

En los estudios llevados a cabo con fibras musculares esqueléticas y cardíacas que expresan la mutación beta-MHC se observó una disminución del rendimiento mecánico³¹⁻³⁴. Los estudios realizados en el miocito felino intacto evidenciaron que las mutaciones de beta-MHC se asociaban con la desorganización del sarcómero²⁹. De forma parecida, la expresión de proteínas cTnT mutantes en el miocito^{30,40} y en los miotubos^{41,42} cardíacos felinos se asociaba a una desorganización del sarcómero. Además, en miocitos cardíacos felinos adultos la expresión de cTnT-Gln⁹² mutante, una causa conocida de MCH en el ser humano²², se asoció con una disminución del acortamiento celular. En miocitos cardíacos de rata también se observó un deterioro del rendimiento contráctil³⁰. Este efecto fue dominante negativo y estuvo precedido por el desarrollo de una desorganización del sarcómero en los miocitos⁴⁰. Durante la expresión de la proteína mutante cTnT-Gln⁹² se observó una disminución de la velocidad de acortamiento de los miotubos⁴². Los miocitos aislados del corazón de ratón alfa-MyHC⁴⁰³ heterocigoto manifestaron un deterioro de la contracción y de la relajación⁴³. Por consiguiente, estos datos indican un deterioro de la función del miocito cardíaco después de la expresión de proteínas sarcoméricas mutantes y sugieren convincentemente que el deterioro de la contractilidad precedió a la desorganización del sarcómero. Es preciso mencionar que en la preparación de miocito felino la proteína mutante se incorporó en las miofibrillas sarcoméricas.

Efecto de la mutación en el ensamblado de filamentos

Se está examinando la posibilidad de que la proteína mutante afecte al ensamblado de filamentos en el sarcómero. Recientemente, Muraishi et al⁴⁴ describieron que, en los casos de MCH humana con mutaciones en beta-MHC, se observaba un deterioro del alineamiento de los filamentos del sarcómero. También aumentó la distancia entre filamentos de miosina próximos y, asimismo, el alineamiento de los filamentos sarcoméricos

estaba deteriorado. En cardiomiocitos ventriculares de rata neonatal en cultivo, Chien et al²⁸ han demostrado que, aunque las mutaciones en el sitio de unión ATP de beta-MHC alteran el ensamblado de los filamentos, las mutaciones beta-MHC asociadas con la MCH familiar no producen esta característica, y sugieren que la desorganización de los miocitos sería secundaria a la disfunción contráctil como consecuencia de la mutación. El tipo de mutación puede ser importante con respecto a su capacidad para dar lugar a un deterioro del ensamblado del sarcómero.

Los cambios funcionales preceden a los cambios morfológicos. Pruebas de la naturaleza compensadora de la hipertrofia

En la actualidad se dispone de pruebas considerables que demuestran que la disfunción ventricular izquierda precede a los cambios morfológicos observados^{30,40,45}. En estudios *in vitro* en el miocito cardíaco felino adulto, Marian et al²⁹ proporcionaron el primer indicio de que la expresión de la proteína sarcomérica mutante deterioraba la disfunción contráctil previamente a la aparición de cualquier desorganización evidente del sarcómero o a nivel miofibrilar. Los datos publicados recientemente por Kass et al⁴⁶ sobre el estudio *in vivo* de presión-volumen en ratones transgénicos con la mutación Arg⁴⁰³Gln de la cadena de alfa-miosina indican que, en ratones mutantes jóvenes (6 semanas de edad), se identifica una alteración de la cinética de contracción con un retraso en la relajación y en el llenado de la cámara. En ratones mutantes de mayor edad (20 semanas) se observan cambios diastólicos y sistólicos con una contracción hiperdinámica asociada a un aumento de la rigidez telesistólica y una disminución del índice cardíaco. Esto proporciona una confirmación adicional, ya que previamente en ratones jóvenes no se identificaron anomalías histológicas a las 6 semanas de edad, y en ratones adultos con la enfermedad se demostró una desorganización y fibrosis de los miocitos. La disfunción contráctil sirve de estímulo para los factores de crecimiento, que dan lugar a la hipertrofia del miocito cardíaco y a un aumento del colágeno intersticial. Esto a su vez da lugar al fenotipo de hipertrofia. Por consiguiente, la hipertrofia observada es de naturaleza compensadora y se desarrolla de manera secundaria a la disfunción contráctil del miocito cardíaco. Es interesante destacar que la hipertrofia sólo se produce en el ventrículo izquierdo a pesar de la expresión de la proteína mutante beta-MHC tanto en el ventrículo derecho (cámara de baja presión) como en el izquierdo (cámara de alta presión). En la hipertrofia de la MCHF también se expresan los marcadores moleculares de hipertrofia como TGF-beta e IGF-1 como respuesta a un aumento de la carga (Li et al), lo que indica que vías comunes finales participarían en la respuesta hipertrófica a estí-

mulos tanto adquiridos como genéticos. También es preciso mencionar la ausencia de anomalías clínicas significativas en los músculos esqueléticos de pacientes con MCH, a pesar de la expresión de beta-MHC mutante. Todas las pruebas mencionadas previamente apuntan a que la activación del programa genético que da lugar a hipertrofia se relaciona con múltiples genes, que estarían modulados por una diversidad de factores genéticos y no genéticos como el propio medio exterior local.

Teoría del «péptido tóxico»

En la actualidad prevalece la hipótesis de que la proteína sarcomérica mutante se incorpora a las miofibrillas y actúa como un «péptido tóxico». Esto da lugar a una disfunción contráctil de la unidad sarcomérica que produce un deterioro de la tasa de acortamiento celular según lo detectado mediante láser, al igual que se observa en la expresión de la proteína cTnT mutante en el modelo de ratón. Además, en este modelo cTnT-Gln⁹², Marian et al demostraron que la mayor expresión de la proteína mutante se asoció con un fenotipo de mayor gravedad, lo que confirma la naturaleza negativa dominante de la proteína mutante⁴⁵.

Observaciones en modelos transgénicos

Los resultados de la expresión de las mutaciones beta-MHC y de la troponina T como transgenes en el ratón han confirmado que la desorganización del sarcómero es una característica fundamental del fenotipo. En la tabla 3 se resumen los cambios morfológicos y funcionales observados en diversos modelos animales genéticos⁴⁷⁻⁵⁵. En todos los modelos animales se han observado consistentemente la desorganización sarcomérica y el aumento de tejido fibroso con la expresión de la proteína mutante, al mismo tiempo que estas características están ausentes con la expresión de la proteína de tipo salvaje (normal). Además, estos estudios confirmaron que la proteína mutante era dominante negativa coincidiendo con la hipótesis del «péptido tóxico»^{56,57}. Sin embargo, es preciso destacar que en el modelo de ratón la hipertrofia es leve en los heterocigotos expresándose esencialmente todas las mutaciones. Se desconoce el mecanismo por el que en el ratón se desarrolla esta desorganización del sarcómero y el aumento del tejido fibroso pero con una hipertrofia mínima. Recientemente se ha desarrollado un modelo de conejo transgénico que expresa la mutación beta-MHC (Arg⁴⁰³Gln), y se ha demostrado que manifiesta prácticamente los mismos cambios morfológicos que los observados en seres humanos adultos, incluyendo una desorganización sarcomérica, un aumento del colágeno e hipertrofia⁵⁵. El modelo de conejo presenta diversas ventajas sobre el de ratón, a saber: *a*) su mio-sina endógena nativa es beta-MHC como la del ser hu-

mano; *b*) el corazón es mucho mayor, y *c*) la electrofisiología del corazón de conejo está bien caracterizada. Estas características brindan la oportunidad de llevar a cabo exámenes no invasivos seriados en un modelo en el que el gen *beta-MHC* es endógeno. El modelo de conejo de muerte súbita, bien caracterizado, proporciona importantes datos basales para comparaciones con el fenotipo recién inducido.

En resumen, la proteína sarcomérica mutante se incorpora en las miofibrillas y actúa como un «péptido tóxico» dando lugar a la disfunción contráctil de los miocitos. Esta disfunción desencadena la liberación de factores de crecimiento, que dan lugar al fenotipo final de hipertrofia, desorganización de los miocitos y fibrosis. Este fenotipo final también está modificado por la interacción de la mutación primaria con otros factores genéticos y con el entorno.

Implicaciones clínicas

Debido a la importante variabilidad en la presentación del fenotipo, en la edad de inicio y en el curso de la enfermedad asociado con la heterogeneidad genética, es difícil apuntar unas directrices comunes aplicables en la práctica clínica para el consejo genético. Además, el diagnóstico es especialmente problemático en presencia de hipertensión o de una valvulopatía.

A pesar de estas limitaciones, las pruebas genéticas proporcionarán información importante en familias con historia de MCH. La MCHF es una enfermedad autosómica dominante en la que la descendencia de individuos afectados tiene un 50% de probabilidades de experimentar la enfermedad. Las pruebas genéticas identificarían al 50% de los individuos con riesgo de desarrollar la enfermedad y, según el tipo de mutación, representarían una ayuda en la estratificación del pronóstico. En miembros jóvenes de familias sin datos clínicos o ecocardiográficos de hipertrofia, las pruebas genéticas constituirán una ayuda inestimable para determinar los pacientes en riesgo, y proporcionarán la oportunidad para iniciar un tratamiento o intentar prevenir el desarrollo del fenotipo. Además, las pruebas genéticas contribuirán a desarrollar la base de datos necesaria que en último término permitirá el cribado sistemático de las mutaciones. En la actualidad, otra limitación es la falta de disponibilidad de una prueba genética de rápida realización y bajo coste. Sin embargo, con el advenimiento de la tecnología ADN microchip array, será fácil y rentable llevar a cabo un cribado incluso de casos esporádicos de MCH en busca de las mutaciones conocidas. Las diferentes mutaciones poseen distintas características fenotípicas, y también tiene gran importancia el hecho de que en algunas de estas mutaciones la MSC no se asocie con una hipertrofia significativa. Sin embargo, nunca se insistirá lo suficiente en que, puesto que habitualmente la MCH se presenta después de la pubertad, se dispondrá de

una extraordinaria ventana de tiempo para instituir intervenciones terapéuticas con el objetivo de prevenir la enfermedad en individuos con el defecto genético si se diagnostica más tempranamente. De hecho, como mínimo en individuos sintomáticos, es preciso considerar la prevención de la muerte súbita asociada con la cardiopatía isquémica.

MIOCARDIOPATÍA DILATADA

La insuficiencia cardíaca, la manifestación más frecuente de la miocardiopatía dilatada (MCD), es una causa principal de mortalidad cardiovascular. La MCD idiopática representa alrededor del 30% de los casos, mientras que las manifestaciones secundarias a causas isquémicas e infecciosas representan el 70% restante. Por definición, la MCD idiopática consiste en la presencia de una disfunción ventricular izquierda con una disminución de la fracción de eyección y dilatación ventricular izquierda en ausencia de cualquier causa conocida. Los criterios recomendados para el diagnóstico de MCD son: FVI < 45%, y diámetro telediastólico ventricular izquierdo > 2,7 cm/m² (grupo de trabajo OMS/ISFC, 1980). Los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca son la forma principal de presentación, y otros incluyen las arritmias cardíacas, la MSC y el tromboembolismo. Se estima que la prevalencia de MCD idiopática es de 40 casos/100.000⁵⁸, y la MCD familiar representa alrededor del 30%⁵⁹. Probablemente las causas genéticas constituyen un número incluso mayor de casos de MCD, pero suelen ser esporádicas debido a una mutación *de novo* y no tienen carácter familiar.

La MCD genética puede clasificarse partiendo del modo de herencia: MCD autosómica, MCD ligada al cromosoma X y MCD mitocondrial. La MCD familiar de herencia autosómica dominante puede clasificarse adicionalmente en MCD aislada y MCD con alteraciones de la conducción cardíaca. Se han mapeado los *loci* de la MCD sin trastornos de la conducción en 1q32, 9q13, 10q24 y 2q14. Los *loci* para la MCD con trastornos de la conducción son 1p1-1p1, 3p22-25, 6q23 y 2q31. Las alteraciones de la conducción incluyen bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, fibrilación auricular o bradicardia severa. La MCD habitualmente se desarrolla en la cuarta a quinta décadas de la vida y, en general, la MSC se produce en los estadios avanzados de la enfermedad. Hasta la fecha no se han identificado ninguno de los genes responsables de la MCD en estos *loci*.

Recientemente se ha descrito que el gen de la actina cardíaca presentaba mutaciones de sentido erróneo que se cosegalaron con la MCD en dos familias no relacionadas⁶⁰. Por consiguiente, la actina cardíaca se convirtió en el primer gen conocido causante de MCD hereditaria. En ambas familias se identificaron mutaciones en los dominios de la actina que se une a las

bandas Z y a los discos intercalados e incluye aminoácidos por lo general conservados. También se ha demostrado hace poco tiempo que el gen de la actina cardíaca produce una MCH familiar; sin embargo, la mutación responsable de la MCH se produce en el dominio que afecta el puente de la miosina. Es de importancia significativa y se abordará más adelante en el apartado «Paradigma de la miocardiopatía dilatada».

Recientemente nuestro laboratorio identificó mutaciones de la desmina en una familia con MCD⁶¹. La desmina es una gran proteína citosquelética, que se extiende desde la banda Z en el sarcómero hasta la membrana nuclear y otras organelas de la célula, y es conocida por conferir una estabilidad mecánica a las células⁶². En la familia descrita previamente, que experimentaba MCD sin anomalías del músculo esquelético liso, se identificó una mutación de sentido erróneo. En estas familias con anomalías esqueléticas y cardíacas combinadas las mutaciones se han observado en la región rod de la proteína. En la familia descrita previamente, con un fenotipo restringido cardíaco, la mutación se identificó en la región de la cola de la desmina, lo que indica una posible función cardíaca exclusiva de este dominio. Esto tendría un significado funcional ya que, aunque se han atribuido diversas funciones a la región rod, sigue siendo controvertida la función de la región de la cola.

Miocardiopatía dilatada ligada al cromosoma X

En 1987 Berko y Swift⁶³ describieron una MCD en cinco generaciones sin miopatía esquelética evidente. En los varones se identificaron datos de insuficiencia mitral, y datos ecocardiográficos de MCD en la adolescencia o en los primeros años de la segunda década de la vida. La enfermedad progresó rápidamente hacia la muerte o necesidad de trasplante cardíaco al cabo de uno a dos años. En las mujeres que manifestaron la enfermedad los síntomas se desarrollaron en la cuarta a quinta décadas de la vida, y la progresión fue lenta. En el examen *post mortem* se evidenció una dilatación notable con fibrosis diseminada y mitocondrias normales en microscopía electrónica. No se identificaron diferencias en los hallazgos fundamentales comparado con otras MCD idiopáticas, excepto que la herencia estaba ligada al cromosoma X.

En estas familias, Ortiz-López et al⁶⁴ indicaron la relación de la MCD ligada al cromosoma X con el *locus* de la distrofina en Xp21 (el gen conocido por ser responsable de la distrofia muscular de Duchenne y Beckers). La evaluación de la proteína indicó la ausencia o niveles muy bajos en la proteína cardíaca total del N-terminal y la porción rod de la proteína distrofina, mientras que la proteína del músculo esquelético era normal. Además, en el tejido cardíaco se observó una disminución de la glucoproteína asociada a la distrofina (alfa

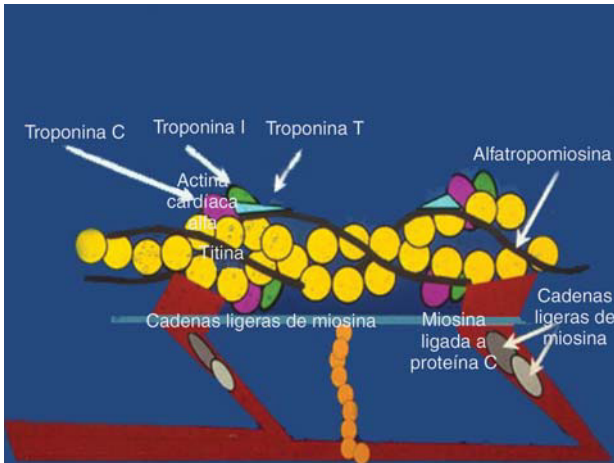


Fig. 2. Diagrama esquemático que indica la relación de las proteínas sarcoméricas con el citoesqueleto. La actina cardíaca, una proteína sarcomérica, se ancla a la distrofina y la actinina, proteínas citosqueléticas. Se sabe que la mutación de la actina cardíaca causa tanto miocardiopatía hipertrófica (MCH) como miocardiopatía dilatada (MCD), lo que depende del dominio en el que se produce. La distrofina y la desmina son las dos únicas proteínas citosqueléticas conocidas por causar MCD humana. Se sabe que el delta-sarcoglicano es una causa de MCD en un modelo animal (hámster) de la enfermedad.

distroglicano). La distrofina es una de las mayores proteínas conocidas y posee cuatro dominios: un sitio de unión a la actina; una repetición central en triple helicoidal; una región rica en cisteína, y una región carboxi-terminal. En el fenotipo específico cardíaco el nivel de esta proteína sólo disminuye en el tejido cardíaco.

En un caso de MCD se describió la ausencia de metavinculina⁶⁵. La metavinculina es una forma de vinculina que se caracteriza por un empalme alternativo⁶⁶, y forma parte de una proteína citosquelética localizada en el disco intercalado. Todavía no se ha dilucidado la función de la metavinculina y sigue sin demostrarse si en realidad produce MCD.

Paradigma actual de la miocardiopatía dilatada

Puesto que no se han identificado la mayoría de genes responsables de la MCD familiar, sería prematuro conjeturar el mecanismo patogénico de esta enfermedad. Los genes identificados hasta la fecha como causa de MCD, es decir, la distrofina y la desmina, codifican proteínas citosqueléticas, y la actina cardíaca, considerada una proteína sarcomérica, también se relaciona con el citoesqueleto puesto que se ancla a la actinina y a la distrofina (fig. 2). Asimismo, la mutación de la actina que se produce asociada con la MCH tiene lugar en la región que codifica un dominio que se une a la miosina, mientras que las mutaciones responsables de la MCD se producen en un dominio que se ancla a la banda Z y al disco intercalado. Esto ha propiciado que se formulara la interesante hipótesis de que la muta-

ción en la miosina que se une al dominio de actina daría lugar a la disfunción contráctil sarcomérica y, por consiguiente, provocaría una MCH, mientras que la mutación en el dominio de anclaje al disco intercalado y a la banda Z daría lugar a una fuerza de transmisión anómala y provocaría una MCD.

Actualmente disponemos de pruebas de que también pueden participar otras proteínas citosqueléticas. En el hámster BIO14.6, un modelo de miocardiopatía hereditaria humana⁶⁷, se identificó un defecto genético común en el delta-sarcoglicano, que dio lugar a una deficiencia de la transcripción delta SG y a la pérdida consiguiente de la proteína delta-SG, desarrollándose una MCH y MCD. En estos modelos se hizo una observación interesante: los ratones manifestaron una pérdida sustancial del complejo sarcoglicano en el músculo liso vascular, que se asoció con una disfunción vascular e irregularidades de las arterias coronarias, lo que suscita la interesante hipótesis de que los efectos vasculares podrían desempeñar un importante papel en el desarrollo de la miocardiopatía y sería una vía que podría identificarse para una intervención terapéutica. Estudios recientes respaldan el papel fundamental desempeñado por las proteínas citosqueléticas en la dilatación del corazón. Los ratones que carecen del dominio LIM específico de músculo en la proteína MLP manifiestan una forma grave de MCD con diversas características similares a la enfermedad humana⁶⁸. La MLP se localiza en el citoesqueleto del miocito basado en la actina. La MLP contiene dos dominios LIM, que sirven de módulo para las interacciones proteína-proteína, que unen la MLP con otras proteínas citosqueléticas.

En la actualidad se considera que el defecto en las proteínas citosqueléticas sirve para desencadenar una cascada de acontecimientos que, en último término, da lugar al fenotipo MCD. El desencadenante puede ser una transmisión defectiva de la fuerza de contracción o la pérdida de la integridad sarcomérica. En este momento empezamos a dilucidar la cascada de acontecimientos. El descubrimiento reciente de vías de supervivencia del miocito ha proporcionado las pruebas más convincentes hasta la fecha de que la pérdida de miocitos funcionales puede desencadenar el inicio de la dilatación de la cámara como respuesta al estrés biomecánico. La cardiotropina 1 (CT-1), un miembro identificado recientemente de la familia de las citocinas IL-6, es uno de los factores de supervivencia más potentes de los miocitos cardíacos⁶⁹ que, en parte, actúa a través de la vía gp-130 y bloquea la apoptosis de los miocitos⁷⁰. La apoptosis es la muerte celular programada que se produce sin cambios inflamatorios. Se disponen de pruebas de que en la MCD está presente la apoptosis y que es responsable de la pérdida de cardiomiocitos con la pérdida de masa cardíaca. La pérdida de masa cardíaca daría lugar a una insuficiencia ventricular y, asimismo, causaría una alteración de la homogeneidad en la conducción cardíaca con las consiguientes arritmias. En ratones caracteriza-

dos por *knockout* restringido ventricular de gp-130 se detectó un fenotipo cardíaco basal normal, pero además estos ratones manifestaron un rápido inicio de dilatación como respuesta al estrés biomecánico. Se sabe que el estrés biomecánico activa una respuesta hipertrófica compensadora, y el estudio mencionado también indicó que activa una cascada proapoptótica, que no se expresa normalmente en presencia de la vía CT-1-gp-130. Esta hipótesis propone que el estrés biomecánico activa tanto la cascada hipertrófica como los programas proapoptóticos, a pesar de que la vía proapoptótica se controla mediante CT-1 y la hipertrofia es la respuesta compensadora. Por el contrario, la evolución hasta la insuficiencia cardíaca se produce a través de la activación constitutiva de la vía proapoptótica. ¿Cuál es la causa de que el programa genético pase de una hipertrofia a una respuesta apoptótica? ¿Por qué da lugar a una dilatación de la cámara? ¿Por qué en la MCD se expresa preferentemente el programa apoptótico? Adams et al han indicado que en miocitos cardíacos neonatales en cultivo, los niveles moderados de señalización Galfa α estimulan una hipertrofia cardíaca. La familia de proteínas Galfa α son transductoras de señales para diversos efectos específicos de tejido. El músculo cardíaco expresa receptores acoplados a la Galfa α que en la actualidad se considera que median una hipertrofia. En ratones transgénicos que sobrepresaban Galfa α , una hipertrofia compensada progresó rápidamente hasta una miocardiopatía letal como consecuencia de la apoptosis severa. Estos datos indican que valores moderados de Galfa α inducen hipertrofia, mientras que valores altos de Galfa α causan la apoptosis de los cardiomiocitos. Por consiguiente, un estímulo bioquímico individual que regula el crecimiento de los cardiomiocitos y la muerte celular programada con diferentes niveles de expresión constituye un mecanismo fascinante mediante el cual una hipertrofia compensada puede progresar hasta una insuficiencia cardíaca descompensada⁷¹. No se han dilucidado todavía los factores que pueden influir en el nivel de expresión de Galfa α . Una vez más, será interesante identificar si en la MCD los niveles de expresión Galfa α son elevados y qué factores desencadenan esta respuesta.

También se dispone de evidencias del papel desempeñado por los factores inmunes como contribución al fenotipo de MCD. Recientemente, en el tejido de una biopsia endomiocárdica de pacientes con MCD se detectó ARNm de MCP-1 (proteína quimioatrayente de los miocitos). Además, en el estudio de Lehmann et al⁷² se mencionó que la gravedad de la disfunción del VI se relacionó con los niveles de expresión de ARNm de MCP-1. MCP-1 regula la migración de los leucocitos y la infiltración tisular que puede dar lugar a una lesión de los miocitos.

Recientemente, Badorff et al⁷³ documentaron que la proteasa 2A enteroviral desdobló la distrofina en estudios *in vitro*, lo cual dio lugar a un deterioro de la función de la distrofina y a un aumento de la permeabili-

dad celular, lo que suscita la fascinante hipótesis de que incluso la MCD adquirida compartiría la misma vía común final que la MCD familiar.

Las pruebas actuales apuntan a que el aumento crónico del estrés parietal mediado a través de las proteínas citosqueléticas y vías relacionadas daría lugar a la activación concomitante de los programas de supervivencia de los miocitos hipertróficos, apoptóticos que, a su vez, conducirían al fenotipo final de MCD e insuficiencia cardíaca. Por consiguiente, la interrupción de estas vías a nivel molecular será un objetivo importante en el desarrollo de fármacos específicos para detener o invertir el proceso de la MCD.

Displasia arritmogénica del ventrículo derecho (DAVD)

La DAVD se caracteriza por una infiltración grasa del ventrículo derecho, fibrosis y, por último, por adelgazamiento de la pared con dilatación de la cámara. Es una enfermedad difícil de diagnosticar y en ocasiones difícil de distinguir de la MCD. Es la causa más frecuente de MSC en atletas jóvenes en Italia⁷⁴. También se ha descrito que representa alrededor del 17% de MSC en atletas jóvenes de EE.UU.⁷⁵.

En una población italiana se mapearon tres *loci* con un modo de herencia autosómico dominante (1q42-43, 2q32 y 14q12), y en una familia griega se mapeó un cuarto *locus*, autosómico recesivo, asociado con la enfermedad de Naxos, en 17q. En EE.UU. recientemente, se han mapeado dos *loci* responsables de DAVD en 3p23 y 10p12. No se ha identificado ninguno de los genes de estos *loci* causantes de la enfermedad.

Esta enfermedad, extraordinariamente difícil de diagnosticar, sólo afecta al ventrículo derecho y se inicia en el epicardio propagándose al endocardio. Por consiguiente, la biopsia ventricular derecha es definitiva cuando es positiva, pero una biopsia negativa no descarta la enfermedad, ya que la lesión puede ser inaccesible. Se han desarrollado criterios diagnósticos de consenso utilizando biopsia ventricular derecha, resonancia magnética, ecocardiografía y electrocardiograma. Las anomalías observadas en el electrocardiograma incluyen ondas T invertidas en las derivaciones precordiales derechas, potenciales tardíos, y arritmias ventriculares derechas con imagen de bloqueo de rama izquierda. Con frecuencia la primera presentación es la MSC. Apenas se conoce la patogenia de la enfermedad. Su afectación predominante del ventrículo derecho por infiltración grasa sigue siendo un enigma. Ya se dispone de algunas pruebas que apuntan a que la apoptosis podría desempeñar un papel en el proceso de la enfermedad. El descubrimiento de un gen causante de la enfermedad supondría un importante paso adelante para establecer el diagnóstico y dilucidar la patogenia de esta enfermedad.

AGRADECIMIENTO

Queremos agradecer la labor secretarial de Debora Weaver y Valorie Garza en la preparación de este manuscrito y de las figuras. Este trabajo está financiado en parte por una ayuda del National Heart, Lung, and Blood Institute, Specialized Centers of Research (P50-HL42267-01), y American Heart Association, Bugher Foundation Center for Molecular Biology (86-2216).

BIBLIOGRAFÍA

1. Maron BJ, Roberts WC, Epstein SE. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: a profile of 78 patients. *Circulation* 1982; 65:1388-94.
2. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, Roberts WC, Mueller FO. Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathological profiles. *JAMA* 1996;276:199-204.
3. Maron BJ, Anan TJ, Roberts WC. Quantitative analysis of the distribution of cardiac muscle cell disorganization in the left ventricular wall of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1981;63:882-94.
4. Ferrans VJ, Rodríguez ER. Specificity of light an electron microscopic features of hypertrophic obstructive and nonobstructive cardiomyopathy: qualitative, quantitative and etiologic aspects. *Eur Heart J* 1983;4:9-22.
5. 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 4,111 subjects in the CARDIA study. *Circulation* 1995;92:785-9.
6. Savage DD, Castelli WP, Abbott RO, et al. Hypertrophic cardiomyopathy and its markers in the general population. The great masquerader revisited: the Framingham Study. *J Cardiovasc Ultrasonography* 1983;2:41-7.
7. Niimura H, Bachinski LL, Sangwatanaroj S, Watkins H, Chudley AE, McKenna W, et al. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998;338:1248-57.
8. Jeschke B, Uhl K, Weist B, Schroder D, Meitinger T, Dohlemann C, et al. A high risk phenotype of hypertrophic cardiomyopathy associated with a compound genotype of two mutated beta-myosin heavy chain genes. *Hum Genet* 1998;102:299-304.
9. Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, Tanigawa G, Vosberg HP, McKenna W, Seidman CE, et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta-cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell* 1990;62:999-1006.
10. Carrier L, Bonne G, Bahrend 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;80:427-34.
11. Seidman CE, Seidman JG. Molecular genetic studies of familial hypertrophic cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 1998;92:13-6.
12. Solaro RJ, Rarick HM. Troponin and tropomyosin: Proteins that switch on and tune in the activity of cardiac myofilaments. *Circ Res* 1998;83:471-80.
13. Forissier F-F, Carrier L, Farza H, Bonne G, Bercovici J, Richard P, et al. Codon 102 of the cardiac troponin T gene is a putative hot spot for mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1996;94:3069-73.
14. Thierfelder L, Watkins H, MacRae C, Lamas R, McKenna W, Vosberg HP, et al. Alpha-Tropomyosin and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy: a disease of the sarcomere. *Cell* 1994;77:701-12.
15. Kimura A, Harada H, Park JE, Nishi H, Satoh M, Takahashi M, et al. Mutations in the cardiac troponin I gene associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 1997;16:379-82.
16. Poetter K, Jiang H, Hassenzadeh S, Master SR, Chang A, Dalakas MC, et al. Mutations in either the essential or regulatory light chains of myosin are associated with a rare myopathy in human heart and skeletal muscle. *Nat Genet* 1996;13:63-9.
17. Mogensen J, Klausen IC, Pedersen AK, Egeblad H, Bross P, Kruse TA, et al. α -cardiac actin is a novel disease gene in familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1999;103:R39-R42.
18. Epstein ND, Cohen G, Cyran F, Zhu WS, Fananapazir L. Identification of two mutations in the beta-myosin heavy chain gene in hypertrophic cardiomyopathy: a ⁴⁰³Arg\Glu mutation associated with a high incidence of sudden death and a ⁹⁰⁸Leu\Val mutation in a family with infrequent sudden death (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1992;12:271A.
19. Marian AJ. Sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy: From bench to bedside with an emphasis on genetic markers. *Clin Cardiol* 1995;18:189-98.
20. Watkins H, Rosenzweig A, Hwang D, 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;326:1108-14.
21. Abchee AB, Marian AJ. Prognostic significance of β -myosin heavy chain mutations is reflective of their hypertrophic expressivity in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Investig Med* 1997;45:191-6.
22. Watkins H, McKenna WJ, Thierfelder L, Suk HJ, Anan R, O'Donoghue A, et al. Mutations in the genes for cardiac troponin T and α -tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1995;332:1058-64.
23. Marian AJ, Yu QT, Workman R, Greve G, Roberts R. Angiotensin converting enzyme polymorphism in hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *Lancet* 1993;342:1085-6.
24. Karibe A, Bachinski LL, Arai AE, Tripodi D, Roberts R, Fananapazir L. Familial hypertrophic cardiomyopathy caused by a novel alpha-tropomyosin mutation (Val⁹⁵Ala) is associated with mild cardiac hypertrophy but a high incidence of sudden death [abstract]. *Circulation* 1999;100:I619.
25. Marian AJ, Roberts R. Recent advances in the molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995;92:1336-47.
26. Marian AJ, Roberts R. Molecular pathophysiology of cardiomyopathies. In: Sperelakis N, editor. *Cardiac Physiology*. San Diego, CA: Academic Press, 1999.
27. Perryman MB, Yu QT, Marian AJ, Mares A Jr, Czernuszewicz G, Ifegwu J, et al. Expression of a missense mutation in the mRNA for β -myosin heavy chain in myocardial tissue in hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1992;90:271-7.
28. Becker KD, Gottshall KR, Hickey R, Perriard JC, Chien KR. Point mutations in human cardiac myosin heavy chain have differential effects on sarcomeric structure and assembly: an ATP binding site cange disrupts both thick and think filaments, whereas hypertrophic cardiomyopathy mutations display normal assembly. *J Cell Biol* 1997;137:131-40.
29. Marian AJ, Yu QT, Mann DL, Graham FL, Roberts R. Expression of a mutation causing hypertrophic cardiomyopathy in adult feline cardiocytes disrupts sarcomere assembly in adult feline cardiac myocytes. *Circ Res* 1995;77:98-106.
30. Rust EM, Albayya FP, Metzger JM. Identification of a contractile deficit in adult cardiac myocytes expressing hypertrophic cardiomyopathy-associated mutant troponin T proteins. *J Clin Invest* 1999;103:1459-67.
31. Yu QT, Ifegwu J, Marian AJ, Mares A Jr, Hill R, Perryman MB, et al. Hypertrophic cardiomyopathy mutation is expressed in mRNA of skeletal as well as cardiac muscle. *Circulation* 1993;87: 406-12.
32. Cuda G, Fananapazir L, Zhu WS, Sellers JR, Epstein ND. Skeletal muscle expression and abnormal function of β -myosin in hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1993;91:2861-5.
33. Lankford EB, Epstein ND, Fananapazir L, Sweeney HL. Abnormal contractile properties of muscle fibers expressing β -myosin heavy chain gene mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1995;95:1409-14.
34. Malinchik S, Cuda G, Podolski RJ, Horowitz R. Isometric tension and mutant myosin heavy chain content in single skeletal myofibrils from hypertrophic cardiomyopathy pathies. *J Mol Cell Cardiol* 1997;29:667-76.
35. Fujita H, Sugiura S, Momomura S, Omata M, Sugi H, Sutoh K. Characterization of mutant myosins of dictyostelium discoideum

- equivalent to human familial hypertrophic cardiomyopathy mutants. *J Clin Invest* 1997;99:1010-5.
36. Sata M, Ikebe M. Functional analysis of the mutations in the human cardiac β -myosin that are responsible for familial hypertrophic cardiomyopathy: implication for the clinical outcome. *J Clin Invest* 1996;98:2866-73.
 37. Sweeney HL, Straceski AJ, Leinwand LA, Tikunov BA, Faust L. Heterologous expression of a cardiomyopathic myosin that is defective in its actin interaction. *J Biol Chem* 1994;269:1603-5.
 38. Bing W, Redwood CS, Purcell IF, Esposito G, Watkins H, Marston SB. Effects of two hypertrophic cardiomyopathy mutations in alpha-tropomyosin, Asp¹⁷⁵Asn and Glu¹⁸⁰Gly, on Ca²⁺ regulation of thin filament motility. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;236:760-4.
 39. Rayment I, Rypniewski RW, Schmidt-Base K, Smith R, Tomchick DR, Benning MM, et al. Three-dimensional structure of myosin subfragment-1: a molecular motor. *Science* 1993;261:50-8.
 40. Marian AJ, Zhao G, Seta Y, Roberts R, Yu QT. Expression of a mutant (Arg⁹²Gln) human cardiac troponin T, known to cause hypertrophic cardiomyopathy, impairs adult cardiac myocytes contractility. *Circ Res* 1997;81:76-85.
 41. Watkins H, Seidman CE, Seidman JG, Feng HS, Sweeney HL. Expression and functional assessment of a truncated cardiac troponin T that causes hypertrophic cardiomyopathy. Evidence for a dominant negative action. *J Clin Invest* 1996;98:2456-61.
 42. Sweeney HL, Feng HS, Yang Z, Watkins H. Functional analyses of troponin T mutations that cause hypertrophic cardiomyopathy: insights into disease pathogenesis and troponin function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:14406-10.
 43. Kim SJ, Iizuka K, Kelly RA, Geng YJ, Bishop SP, Yang G, et al. An α -cardiac myosin heavy chain gene mutation impairs contraction and relaxation function of cardiac myocytes. *Am J Physiol* 1999;276:H1780-7.
 44. Muraishi A, Hai H, Adachi K, Nishi H, Imaizumi T. Malalignment of the sarcomeric filaments in hypertrophic cardiomyopathy with cardiac myosin heavy chain gene mutation. *Heart* 1999;82: 625-9.
 45. Oberst L, Zhao G, Park JT, Youker K, Entman M, Michael LH, et al. Expression of a human hypertrophic cardiomyopathy mutation in transgenic mice impairs left ventricular systolic function, detected by ¹⁷⁸Ta radionuclide angiography, which precedes histological changes [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:3A.
 46. Georgakopoulos D, Christe ME, Giewat M, Seidman CM, Seidman JG, Kass DA. The pathogenesis of familial hypertrophic cardiomyopathy: early and evolving effects from an α -cardiac myosin heavy chain missense mutation. *Nat Med* 1999;5:327-30.
 47. Yanaga F, Morimoto S, Ohtsuki I. Ca²⁺ sensitization and potentiation of the maximum level of myofibrillar ATPase activity caused by mutations of troponin T found in familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Biol Chem* 1999;274:8806-12.
 48. Geisterfer-Lowrance AA, Christe M, Conner DA, Ingwall JS, Schoen FJ, Seidman CE, et al. A mouse model of familial hypertrophic cardiomyopathy. *Science* 1996;272:731-4.
 49. Vikstrom KL, Factor SM, Leinwand LA. Mice expressing mutant myosin heavy chains are a model for familial hypertrophic cardiomyopathy. *Mole Med Today* 1996;2:556-67.
 50. Yang Q, Sanbe A, Osinska H, et al. A mouse model of myosin binding protein C human familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1998;102:1292-300.
 51. Oberst L, Zhao G, Park JT, Hewett TE, Kleivitsky R, Robbins J. Dominant-negative effect of a mutant cardiac troponin T on cardiac structure and function in transgenic mice. *J Clin Invest* 1998;102:1498-505.
 52. Vemuri R, Lankford EB, Poetter K, Hassanzadeh S, Takeda K, Yu ZX, et al. The stretch-activation response may be critical to the proper functioning of the mammalian heart. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:1048-53.
 53. Tardiff JC, Factor SM, Tompkins BD, Hewett TE, Palmer BM, Moore RL, et al. A truncated cardiac troponin T molecule in transgenic mice suggests multiple cellular mechanisms for familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1998;101:2800-11.
 54. Welikson RE, Buck SH, Patel JR, Moss RL, Vikstrom KL, Factor SM, et al. Cardiac myosin heavy chains lacking the light chain binding domain cause hypertrophic cardiomyopathy in mice. *Am J Physiol* 1999;276:H2148-58.
 55. Marian J, Wu Y, Lim DS, McCluggage M, Youker K, Yu QT, et al. A transgenic rabbit model for human hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1999;104:1683-92.
 56. Oberst L, Park JT, Wu Y, et al. Decreased left ventricular ejection fraction, detected by ¹⁷⁸Ta radionuclide angiography in transgenic mice expressing a mutant cardiac troponin T-Gln92: altered function precedes structural abnormalities [en prensa]. *Circ Res* 1999.
 57. Tardiff JC, Hewett TE, Palmer BM, Olsson C, Factor SM, Moore RL, et al. Cardiac troponin T mutations results in allele-specific phenotypes in a mouse model for hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1999;104:469-81.
 58. Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, Melton LJ III. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984. *Circulation* 1989;80:564-72.
 59. Michels VV, Moll PP, Miller FA, Tajik AJ, Chu JS, Driscoll DJ, et al. The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992;326:77-82.
 60. Olson TM, Michels VV, Thibodeau SN, Tai YS, Keating MT. Actin mutations in dilated cardiomyopathy, a heritable form of heart failure. *Science* 1998;280:750-2.
 61. Li D, Tapscott T, González O, Burch PE, Quinones MA, Zoghbi WA, et al. Desmin mutation responsible for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1999;100:461-4.
 62. Fuchs E, Cleveland DW. A structural scaffolding of IFs in health and disease. *Science* 1997;279:514-9.
 63. Berko BA, Swift M. X-linked dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1987;316:1186-91.
 64. Ortiz-López R, Li H, Su J, Goytia V, Towbin JA. Evidence for a dystrophin missense mutation as a cause of X-linked dilated cardiomyopathy (XLCM). *Circulation* 1997;95:2434-40.
 65. Maeda M, Holder E, Lowes B, Valent S, Bies RD. Dilated cardiomyopathy associated with deficiency of the cytoskeletal protein metavinculin. *Circulation* 1997;95:17-20.
 66. Koteliensky VE, Ogryzko EP, Zhidkova NI, Weller PA, Critchley DR, Vancompernelle K, et al. An additional exon in the human vinculin gene specifically encodes meta-vinculin-specific difference peptide. Cross-species comparison reveals variable and conserved motifs in the meta-vinculin insert. *Eur J Biochem* 1992;204:767-72.
 67. Coral-Vázquez R, Cohn RD, Moore SA, Hill JA, Weiss RM, Davissou RL, et al. Disruption of the sarcoglycan-sarcospan complex in vascular smooth muscle: a novel mechanism for cardiomyopathy and muscular dystrophy. *Cell* 1999;98:465-74.
 68. Arber S, Hunter JJ, Ross JJ, Hongo M, Sansig G, Borg J, et al. MLP-deficient mice exhibit a disruption of cardiac cytoarchitectural organization, dilated cardiomyopathy, and heart failure. *Cell* 1997;88:393-403.
 69. Sheng Z, Knowlton K, Chen J, Hoshijima M, Brown JH, Chien KR. Cardiotrophin 1 (CT-1) inhibition of cardiac myocyte apoptosis via a mitogen-activated protein kinase-dependent pathway. Divergence from downstream CT-1 signals for myocardial cell hypertrophy. *J Biol Chem* 1997;272:5783-91.
 70. Hirota H, Chen J, Betz UAK, Rajewsky K, Gu Y, Ross J Jr, et al. Loss of a gp130 cardiac muscle cell survival pathway is a critical event in the onset of heart failure during biomechanical stress. *Cell* 1999;97:189-98.
 71. Adams JW, Sakata Y, Davis MG, Sah VP, Wang Y, Liggett SB, et al. Enhanced Galphq signaling: a common pathway mediates cardiac hypertrophy and apoptotic heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:10140-5.
 72. Lehmann MH, Kuhnert H, Muller S, Sigusch HH. Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) gene expression in dilated cardiomyopathy. *Cytokine* 1998;10:739-46.
 73. Badorff C, Lee G-H, Lamphear BJ, Martone ME, Campbell KP, Rhoads RE, et al. Enteroviral protease 2A cleaves dystrophin: evidence of cytoskeletal disruption in an acquired cardiomyopathy. *Nat Med* 1999;5:320-5.
 74. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988;318:129-33.
 75. Shen WK, Edwards WD, Hammill SC, Gersh BJ. Right ventricular dysplasia: a need for precise pathological definition for interpretation of sudden death [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1994;23: 34A.