

Explorando o MYH7 nas Cardiomiopatias: Fatores Genéticos e Desfechos Clínicos

Exploring MYH7 in Cardiomyopathies: Genetic Drivers and Clinical Outcomes

Lucas Vieira Lacerda Pires,^{1*} Vinícius Machado Correia,^{1,2*} Layara Fernanda Vicente Pereira Lipari,¹ Fernanda Almeida Andrade,³ Fábio Fernandes,¹ Vagner Madrini Junior,^{1,4} Mariana Lombardi Peres de Carvalho,¹ Giovanna Napolitano,¹ Elisangela Aparecida da Silva,¹ Kelvin Henrique Vilalva,¹ Vitória Pelegrino do Val,¹ José Eduardo Krieger¹

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Sírio-Libanês Ensino e Pesquisa,² São Paulo, SP – Brasil

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP),³ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein,⁴ São Paulo, SP – Brasil

* Os autores contribuíram igualmente para este trabalho

Resumo

O gene MYH7, que codifica a cadeia pesada da beta-miosina, é um componente crítico na integridade estrutural e funcional das células musculares cardíacas e esqueléticas. Variantes no MYH7 estão entre as causas genéticas mais comuns de cardiomiopatias, particularmente cardiomiopatia hipertrófica (CMH) e cardiomiopatia dilatada (CMD), e também foram implicadas na cardiomiopatia restritiva (CMR) e com hipertrabeculação do ventrículo esquerdo (HTVE). Esta revisão explora os mecanismos moleculares pelos quais as variantes do MYH7 levam a esses fenótipos diversos, com foco nas correlações genótipo-fenótipo que fundamentam as manifestações clínicas de cada condição. As variantes do MYH7 são principalmente do tipo missense concentradas no domínio da cabeça da miosina, afetando a função contrátil da proteína. Essas variantes levam a um amplo espectro de anormalidades cardíacas, desde o espessamento das paredes miocárdicas até a dilatação das câmaras cardíacas. A revisão também aborda as implicações mais amplas das mutações do MYH7, incluindo seu papel nas miopatias esqueléticas e possíveis associações com o câncer. Compreender os mecanismos patogênicos das variantes do MYH7 não apenas aumenta a precisão do diagnóstico, mas também embasa o desenvolvimento de terapias-alvo. À medida que a integração de conhecimentos genéticos na prática clínica continua a evoluir, o gene MYH7 permanece um ponto crucial para o avanço na gestão e no tratamento das cardiomiopatias, oferecendo aos pacientes esperança de melhores desfechos clínicos por meio da medicina de precisão.

Palavras-chave

MYH7; Cardiomiopatia Hipertrófica; Cardiomiopatia Dilatada; Cardiomiopatias Genéticas; Genes Sarcoméricos.

Correspondência: Vinícius Machado Correia •

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44. CEP

05403-000, Cerqueira César, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: viniciusmachado7@gmail.com

Artigo recebido em 03/09/2024, revisado em 12/11/2024,

aceito em 22/01/2025

Editor responsável pela revisão: Lidia Moura

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20240054>

Integração da genética e da cardiologia: o papel do MYH7 nas cardiomiopatias

Nos últimos anos, o advento do sequenciamento de última geração (NCS) revolucionou os testes genéticos, levando a uma integração mais estreita entre a genética e a cardiologia na prática médica. À medida que nossa compreensão do genoma humano e sua relação com a saúde cardiovascular se aprofunda, vão se identificando inúmeras associações genótipo-fenótipo, fornecendo insights essenciais para o diagnóstico e tratamento das doenças cardíacas genéticas (DCG). Entre os vários genes implicados nas DCG, o MYH7 se destaca como um dos mais frequentemente associados, especialmente em grandes coortes envolvendo cardiomiopatias.¹⁻³ Junto aos genes MYBPC3, TNNT2, TNNI3, TPM1, MYL2, MYL3 e ACTC1, o gene MYH7 faz parte do grupo de genes sarcoméricos, que estão predominantemente associados à cardiomiopatia hipertrófica (CMH). Nesse grupo, o MYH7 e o MYBPC3 são os principais genes envolvidos.⁴ Além disso, o MYH7 contribui significativamente para a cardiomiopatia dilatada (CMD) e também foi identificado em casos de cardiomiopatia restritiva (CMR) e hipertrabeculação ventricular esquerda (HTVE).⁵⁻⁷ Esta revisão explora a convergência de abordagens clínicas e moleculares no tratamento de distúrbios relacionados ao MYH7. Ao examinar os mecanismos moleculares subjacentes a essas condições, buscamos aprimorar nossa compreensão do espectro da doença e sua aplicação à prática clínica.

Estrutura e função do gene

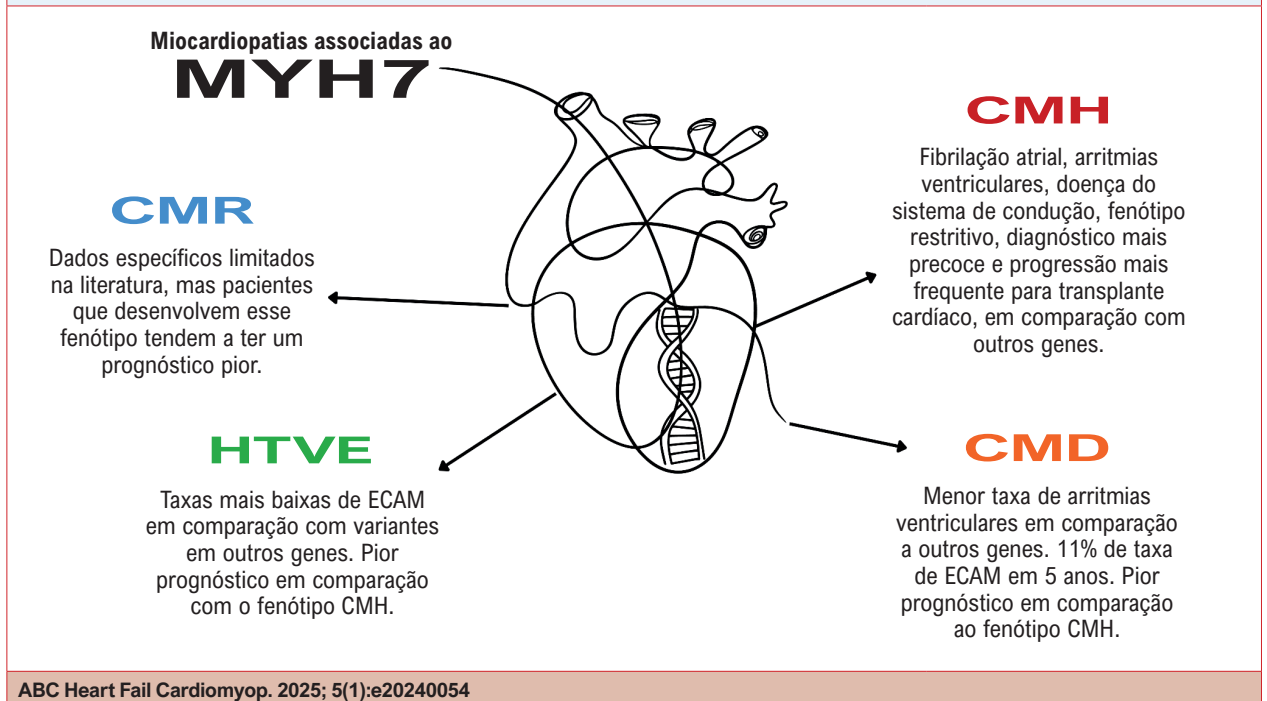
Gene MYH7: Estrutura, domínios e significado funcional na contração muscular

O gene MYH7 (OMIM:160760) codifica a cadeia pesada da beta-miosina, uma proteína expressa predominantemente em células musculares cardíacas e esqueléticas. Localizado no cromossomo 14q12, o gene abrange 22.883 pares de bases e compreende 41 éxons, sendo os dois primeiros não codificantes e os éxons 37 e 38, formando uma estrutura fundida única. A proteína completa é composta de 1.935 aminoácidos.^{8,9} A miosina é uma proteína motora baseada em actina com atividade ATPase essencial para a contração muscular nos músculos cardíacos e esqueléticos. Juntamente com os filamentos finos de actina, a miosina constitui a unidade contrátil fundamental nos músculos (Figura 1).¹⁰

Figura Central: Explorando o MYH7 nas Cardiomiopatias: Fatores Genéticos e Desfechos Clínicos



ABC Heart Failure & Cardiomyopathy



Espectro de cardiomiopatias do gene MYH7. CMD: cardiomiopatia dilatada; CMH: cardiomiopatia hipertrófica; HTVE: hipertrofia do ventrículo esquerdo; ECAM: eventos cardiovasculares adversos maiores; CMR: cardiomiopatia restritiva.

O MYH7 é estruturalmente dividido em três domínios principais: o domínio tipo SH3 N-terminal da miosina (aminoácidos 31-81); o domínio da cabeça da miosina, que contém a unidade motora (aminoácidos 85-778) e o domínio IQ (aminoácidos 781-810); e o domínio da cauda da miosina (aminoácidos 839-1935), que consiste em padrões repetidos de 28 aminoácidos formando uma estrutura em espiral alfa-helicoidal.^{10,11} O domínio da cabeça da miosina é particularmente significativo, pois contém as regiões de ligação à actina (aminoácidos 655-667 e 757-771) e é responsável pelo poder contrátil da proteína. O domínio da cauda da miosina garante a fixação adequada da miosina ao sarcômero. Dentro deste domínio, quatro aminoácidos específicos, conhecidos como resíduos de “salto” (Thr1188, Glu1385, Glu1582 e Gly1807), interrompem a sequência repetitiva. Esses saltos modificam a estrutura em espiral em seus arredores, sendo que o último salto desempenha um papel crucial na incorporação da miosina à estrutura do sarcômero.¹⁰ A Figura 2 destaca a estrutura do MYH7.

Variantes patogênicas no MYH7: Implicações clínicas

Numerosas variantes genéticas que afetam o MYH7 foram documentadas na literatura médica, sendo associadas a vários fenótipos, incluindo DCG (principalmente cardiomiopatias e algumas doenças congênitas, como a anomalia de Ebstein) e miopatias esqueléticas. Os mecanismos que levam a esses fenótipos diversos ainda não são completamente compreendidos. A análise de variantes relatadas em bancos

de dados públicos de variação genética (por exemplo, ClinVar, DECIPHER, GnomAD) sugere que variantes de perda de função podem não ser causadoras de doenças para esse gene. Em 2018, o painel de especialistas em cardiomiopatia hereditária da ClinGen adaptou os critérios de classificação de variantes ACMG/AMP especificamente voltados para variantes do MYH7 em cardiomiopatias. O painel rebaixou os critérios PVS1 (variante nula prevista em um gene em que a perda de função é um mecanismo de doença conhecido) para força moderada devido à ausência de evidências suficientes que vinculem tais variantes a DCG.^{12,13} O tipo predominante de variante causadora de doenças no MYH7 consiste em mutações missense, particularmente agrupadas nos aminoácidos 167-931, que se sobrepõem amplamente ao domínio da cabeça da miosina. Essa região exibe um agrupamento estatisticamente significativo de variantes patogênicas.¹³

Correlação genótipo-fenótipo

Correlação entre variantes do MYH7 e fenótipos de cardiomiopatia

O gene MYH7 codifica a cadeia pesada da beta-miosina, uma proteína expressa em células musculares cardíacas e esqueléticas. Variantes genéticas no MYH7 podem levar a uma ampla gama de fenótipos, abrangendo várias formas de cardiomiopatias e miopatias esqueléticas¹⁴ (Figura Central).

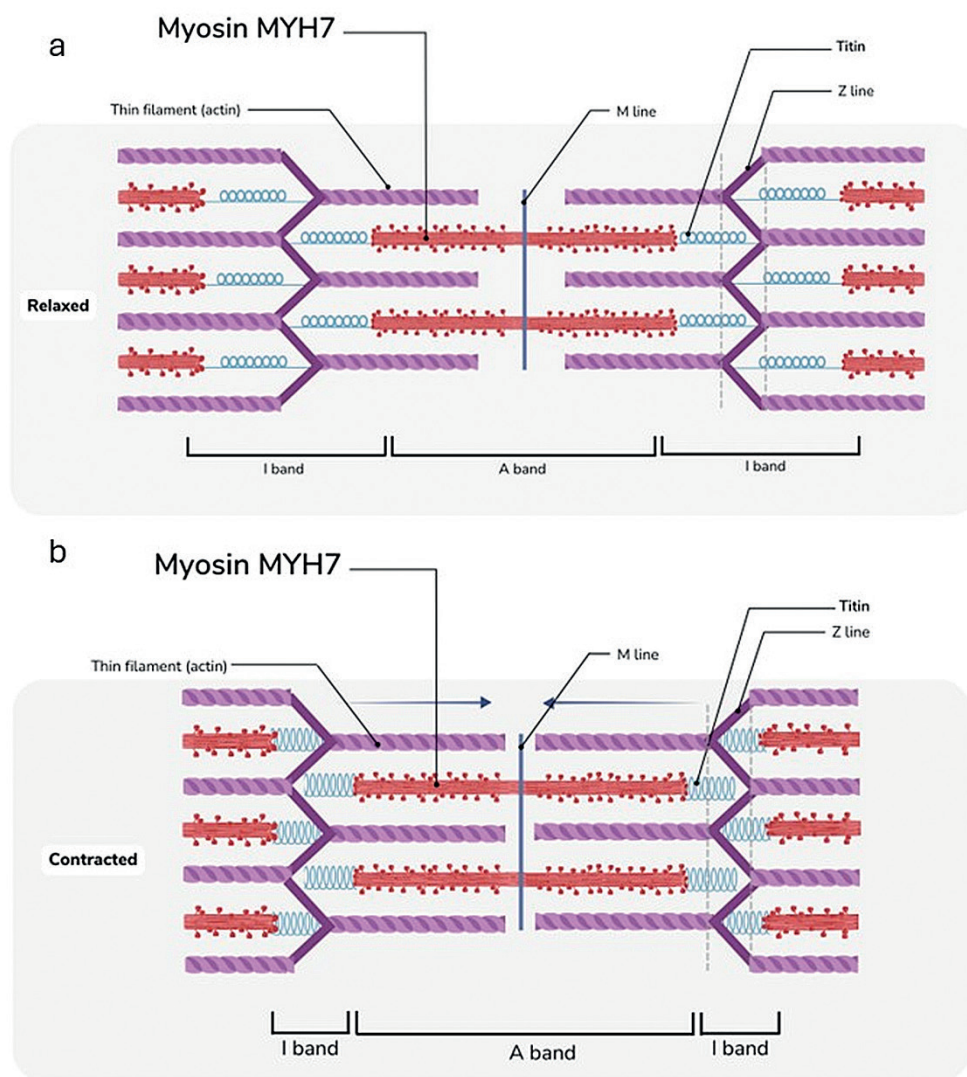


Figura 1 – Estrutura do sarcômero, relaxado (a) e contraído (b), destacando a relação entre filamento fino (actina) e filamento grosso (miosina), compondo a principal estrutura contrátil das células musculares.

Cardiomiopatia hipertrófica relacionada ao MYH7: Fatores genéticos e apresentação clínica

A CMH é uma doença cardíaca hereditária caracterizada pela hipertrofia da parede do ventrículo esquerdo, que pode se estender até o ventrículo direito. Isso ocorre na ausência de outras condições que podem causar sobrecarga de pressão, como hipertensão ou estenose aórtica, ou condições que levam ao espessamento da parede ventricular, como doença de Fabry ou amiloidose cardíaca.⁶ Nos Estados Unidos, a prevalência de CMH com fenótipo manifesto é de aproximadamente 1:500 indivíduos. Essa prevalência aumenta para 1:200 quando se incluem indivíduos com genótipo positivo e fenótipo negativo.^{4,15} O diagnóstico depende principalmente de técnicas de imagem, como ecocardiografia ou ressonância magnética cardíaca.^{6,16} A CMH é caracterizada por desordem miocárdica que

leva à hipertrofia dos sarcômeros e aos sintomas, incluindo dispnéia, dor no peito, palpitações e morte súbita.^{17,18} A doença geralmente segue um padrão de herança autossômica dominante, embora alguns casos resultem de mutações de novo.¹⁹ As variantes do MYH7 estão associadas a fenótipos graves, incluindo fibrilação atrial, arritmias ventriculares, doenças do sistema de condução e idade mais precoce no diagnóstico.^{15,17} Os testes genéticos, geralmente conduzidos por meio de painéis que incluem o MYH7 e outros genes sarcoméricos, têm um rendimento diagnóstico que varia de 30%, em casos esporádicos, a 60%, em casos familiares.^{5,16} Aproximadamente 181 variantes missense no MYH7 são classificadas como “provavelmente patogênicas” ou “patogênicas” para CMH no ClinVar.¹⁴ Além disso, evidências recentes vinculam variantes específicas a fenótipos esperados na CMH^{15,17} (Figura 3).

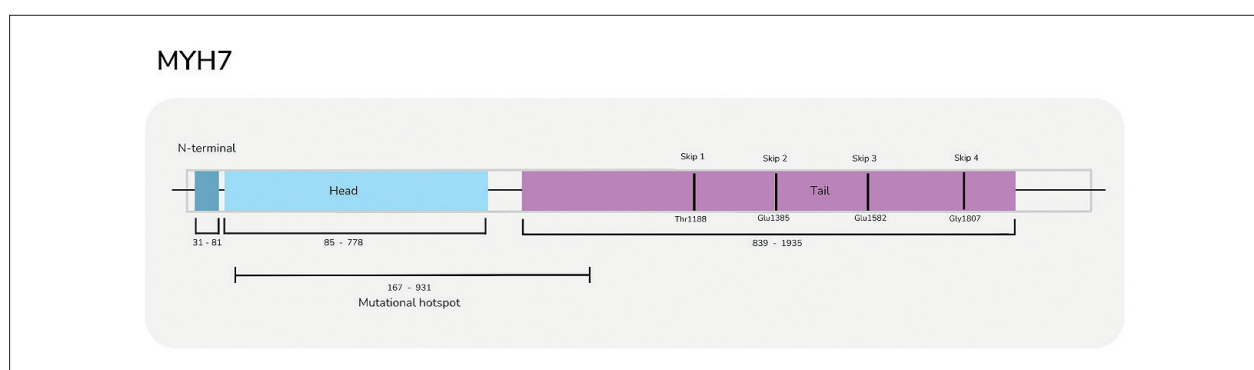


Figura 2 – Esquema do gene MYH7 destacando as principais subunidades estruturais e domínios funcionais.

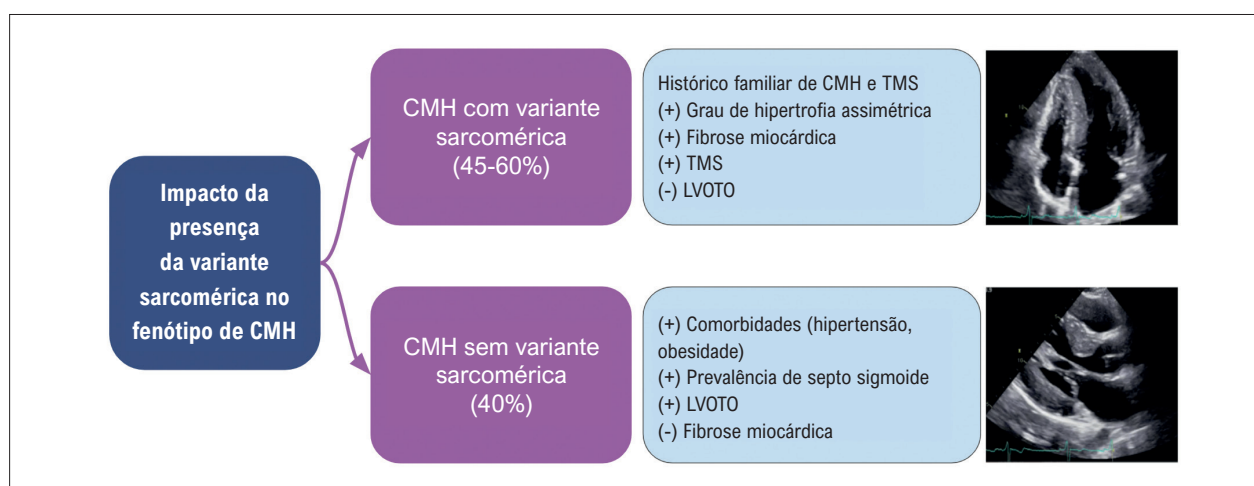


Figura 3 – Impacto da presença da variante sarcomérica no fenótipo da CMH. CMH: cardiomiopatia hipertrófica; HF: história familiar; MS: morte súbita; VSVE: via de saída do ventrículo esquerdo; HAS: hipertensão arterial sistêmica.

Cardiomiopatia dilatada relacionada ao MYH7: Patogênese e expressão fenotípica

A CMD é caracterizada por dilatação do ventrículo esquerdo e disfunção sistólica, definida por uma fração de ejeção abaixo de 50%.⁶ Essa condição não pode ser atribuída apenas a doenças valvares cardíacas, hipertensão sistêmica ou doença arterial coronariana.⁶ Vários fatores, incluindo infecções virais, abuso de álcool e uso de esteroides anabolizantes, podem contribuir para a CMD, juntamente com variantes genéticas que podem agir de forma independente ou dentro de um contexto multifatorial.⁶ A CMD frequentemente representa o estágio final de várias cardiomiopatias.¹⁸

Etiologicamente, a CMD pode ser dividida em causas genéticas e não genéticas. Causas não genéticas incluem miocardite (por vírus, bactérias, fungos, parasitas); toxinas (por exemplo, álcool, cocaína, anfetaminas, esteroides anabolizantes, hemocromatose); distúrbios endócrinos (hipo/hipertireoidismo, síndrome de Cushing, feocromocitoma, acromegalia, diabetes mellitus); deficiências nutricionais (selênio, tiamina, zinco, cobre, carnitina); distúrbios eletrolíticos (hipocalcemia, hipofosfatemia); condições periparto; doenças autoimunes (miocardite de células gigantes, granulomatose

eosinofílica com poliangite, lúpus eritematoso sistêmico, sarcoidose, artrite reumatoide, doença celíaca, doenças inflamatórias intestinais); e medicamentos (quimioterápicos, medicamentos psiquiátricos, antirretrovirais).⁶

Variantes genéticas patogênicas ou provavelmente patogênicas estão presentes em aproximadamente 20-40% dos casos de CMD familiar e 15-25% dos casos de CMD não selecionados.²⁰ Os genes mais comumente associados incluem LMNA, MYH7, TNNT2, TTN, RBM20 e BAG3.²¹⁻²⁵ A maioria das variantes genéticas relacionadas à CMD segue um padrão de herança autossômica dominante, embora modos de herança autossômica recessiva, ligada ao X e mitocondrial, também tenham sido relatados.^{26,27}

O MYH7 é o terceiro gene frequentemente associado à CMD.²² A maioria das variantes nesse gene não é truncada e apresenta alta penetrância em casos familiares, com uma proporção significativa de pacientes pediátricos.²⁸⁻³⁰ Aproximadamente 59 variantes missense e três variantes de perda de função no MYH7 são classificadas como “provavelmente patogênicas” ou “patogênicas” para CMD no ClinVar.¹⁴ O mecanismo patogênico das variantes do MYH7 na CMD contrasta com o da CMH, envolvendo contratilidade

Artigo de Revisão

sarcomérica reduzida devido à atividade prejudicada da ATPase e velocidade de deslizamento reduzida ao longo dos filamentos de actina.^{31,32} Isso leva à dilatação ventricular e à remodelamento cardíaco.^{31,32}

Cardiomiopatia restritiva relacionada ao MYH7: Fundamentos genéticos e características clínicas

A CMR é caracterizada por fisiologia ventricular restritiva com diâmetros sistólico e diastólico normais ou reduzidos, fração de ejeção ventricular esquerda preservada e espessura normal da parede ventricular.⁶ A dilatação biatrial é comumente observada, mesmo com ventrículos de tamanho normal.⁶ A CMR geralmente representa um estágio inicial de certas doenças e pode progredir para CMD.⁶

As causas da CMR são divididas em duas categorias principais:

- **Disfunção miocárdica intrínseca:** Inclui cardiomiopatias genéticas (por exemplo, variantes sarcoméricas, filamina A, titina); doenças de armazenamento (por exemplo, doença de Fabry, doença de Danon, doenças de armazenamento de glicogênio, síndrome PRKAG2, hemocromatose); e medicamentos (por exemplo, hidroxicloroquina).^{6,33}
- **Distúrbios da matriz extracelular:** Inclui doenças infiltrativas (por exemplo, amiloidose, sarcoidose, hiperoxalúria) e doenças fibróticas (por exemplo, radiação, quimioterapia, esclerose sistêmica, cardiomiopatia diabética).^{6,33}

É essencial diferenciar a CMR de doenças endocárdicas que apresentam fisiologia restritiva, como fibrose endomiocárdica, hipereosinofilia, síndrome carcinoide, neoplasias e condições induzidas por radiação.^{6,33}

A CMR familiar é normalmente herdada de forma autossômica dominante.³⁴ Os principais genes envolvidos incluem TNNI3, TNNT2, ACTC1 e MYH7.³⁴ Em alguns casos, a CMR familiar pode estar associada a defeitos de condução resultantes de variantes no gene DES, frequentemente acompanhados de miopatia esquelética.³⁴ Outros padrões de herança menos comuns incluem herança autossômica recessiva (por exemplo, variantes em HFE e PRKAG2) e herança ligada ao X (por exemplo, doença de Anderson-Fabry).³⁴

Especificamente, as variantes da CMR relacionadas ao MYH7 são predominantemente autossômicas dominantes e de natureza missense.³⁴ No banco de dados ClinVar, duas variantes missense são classificadas como “patogênicas” ou “provavelmente patogênicas” com alta confiança, corroboradas por múltiplas referências.¹⁴

MYH7 e hipertrabeculação do ventrículo esquerdo (HTVE): Um fenótipo controverso

A HTVE, previamente conhecida com miocárdio não compactado, continua sendo um tópico controverso, com alguns especialistas classificando-a como uma cardiomiopatia genética e outros vendo a trabeculação excessiva como

uma característica morfológica presente em vários processos patológicos, não constituindo, portanto, uma doença distinta.³⁵ A principal característica da HTVE é a presença de trabéculas proeminentes no ventrículo esquerdo e recessos intertrabeculares profundos que são contínuos com a cavidade do VE e distintos das artérias coronárias epicárdicas.³⁵

Variantes associadas à HTVE envolvem uma gama diversificada de proteínas, incluindo aquelas relacionadas ao sarcômero, citoesqueleto, mitocôndrias, desmossomos, armazenamento e canais iônicos, todas implicadas em diferentes doenças cardíacas.³⁶ Aproximadamente um terço dos casos de HTVE envolvem uma variante patogênica, com a maioria seguindo um padrão de herança autossômica dominante.³⁷ Os genes mais frequentemente relacionados incluem MYH7, MYBPC3, ACTC1, TTN, LMNA, RBM20, ACTN2 e PRDM16, embora esses genes não sejam exclusivos da HTVE.^{35,37} Ao contrário da CMH e da CMD, variantes truncadas no MYH7 são consideradas patogênicas na HTVE.³⁸ No ClinVar, sete variantes missense e quatro variantes de perda de função no MYH7 são classificadas como “patogênicas” ou “provavelmente patogênicas”.¹⁴ Pacientes com HTVE e variantes de MYH7 geralmente apresentam menor risco de eventos cardiovasculares adversos quando comparados àqueles com variantes de outros genes.³⁹

Expansão do espectro do MYH7: Miopatias esqueléticas e outras associações fenotípicas

Pacientes com variantes MYH7 podem apresentar uma ampla gama de fenótipos clínicos, incluindo cardiomiopatia isolada, miopatia muscular esquelética isolada ou uma combinação de ambas.⁴⁰ Embora esta revisão se concentre em cardiomiopatias, as doenças musculares esqueléticas relacionadas ao MYH7 são predominantemente autossômicas dominantes e podem se manifestar da infância à idade adulta, exibindo considerável variabilidade clínica e prognóstica.⁴¹ As principais miopatias esqueléticas associadas ao MYH7 incluem miopatia distal de Laing, miopatia de depósito de miosina, miopatia congênita com desproporção do tipo de fibra e distrofia muscular escapuloperoneal de início tardio relacionada ao MYH7.¹⁴

Além disso, o MYH7 parece desempenhar um papel na tumorigênese. Em pacientes com adenocarcinoma de pulmão associado ao tabagismo, 12% apresentam variantes MYH7, que estão associadas à progressão do câncer e ao pior prognóstico.⁴² O MYH7 também foi associado ao câncer de próstata, câncer oral e colangiocarcinoma intra-hepático associado ao vírus Epstein-Barr.⁴³⁻⁴⁵ Tanto variantes “patogênicas” ou “possivelmente patogênicas” quanto alterações na expressão genética podem influenciar o início e a progressão do câncer.⁴¹⁻⁴⁵

Fatores prognósticos e implicações clínicas das variantes do MYH7 nas cardiomiopatias

Além das diversas associações fenotípicas, vários estudos identificaram fatores prognósticos significativos relacionados às variantes do MYH7 (Figura 4). Um estudo de coorte multicêntrico holandês, envolvendo 581 indivíduos (30,1% pacientes índice, 48,4% homens, com mediana de idade de

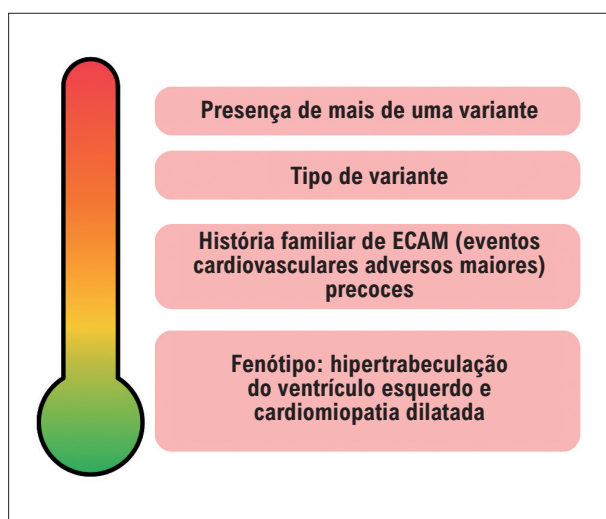


Figura 4 – Fatores prognósticos das cardiomiopatias do MYH7. ECAM: eventos cardiovasculares adversos maiores.

37 anos) diagnosticados com CMH, HTVE ou CMD, descobriu que a penetrância precoce e eventos cardiovasculares maiores (ECAM) foram mais prevalentes em portadores de variantes MYH7 associadas a HTVE e CMD, em comparação com aqueles com CMH. Especificamente, ECAM ocorreram em 21,2% e 12,0% dos portadores de HTVE e CMD, respectivamente, versus 2,9% e 2,1% dos portadores de CMH.⁴⁶ O risco de ECAM foi significativamente maior em indivíduos com histórico familiar de ECAM precoce (HR ajustado: 1,82; IC de 95%: 1,15-2,87; $p = 0,010$) ou aqueles com fenótipos de HTVE ou CMD diagnosticados em ≤ 5 anos de idade (HR ajustado: 38,82; IC de 95%: 5,16-291,88; $p < 0,001$).⁴⁶ Esses achados sugerem a necessidade de triagem precoce, especialmente para portadores de variantes associadas a HTVE ou CMD, bem como aqueles com histórico familiar de ECAM antes dos 12 anos.⁴⁶

Outro estudo de coorte multicêntrico com mediana de acompanhamento de 4,5 anos examinou 147 pacientes com variantes do MYH7 associadas à CMD, dos quais 72,1% tinham CMD no início do estudo. ⁴⁷ Durante o acompanhamento, 23,7% dos portadores inicialmente com fenótipo negativo desenvolveram CMD, e 28% exibiram remodelamento ventricular esquerdo reverso.⁴⁷ A incidência de ECAM em 5 anos foi de 11,6%, incluindo cinco mortes por insuficiência cardíaca avançada e cinco transplantes cardíacos.⁴⁷ A incidência de arritmias ventriculares foi baixa (1% em 5 anos, aumentando para 5% com FEVE $\leq 35\%$), o que é menor quando comparado à CMD associada a variantes do gene LMNA.⁴⁷

O tipo de variante do MYH7 também influencia os resultados clínicos. Uma série de casos relatou que as variantes R453C e R453H do MYH7 estavam associadas a fenótipos graves de CMH que exigiam intervenções avançadas para insuficiência cardíaca. ⁴⁸ Variantes missense no MYH7 relevantes para o desenvolvimento de CMH estão localizadas predominantemente nas regiões S1 e S2 do gene. ⁴⁹ Estudos recentes confirmaram que variantes no domínio conversor e resíduos dentro da “mesa” de miosina são locais comuns para variantes MYH7 associadas

à CMH, que tendem a aparecer mais cedo, progredir mais rapidamente e se sobrepor a outros fenótipos, em comparação com variantes em outras regiões do gene.⁵⁰

Além disso, o efeito cumulativo de múltiplas variantes do MYH7 agrava a gravidade da CMH, levando a um início mais precoce, a um risco maior de morte súbita cardíaca (MSC) e a um prognóstico pior.⁵¹⁻⁶³ Um modelo de camundongo demonstrou esse efeito aditivo: camundongos com uma única variante missense (p.Val606Met) exibiram um fenótipo relativamente benigno, enquanto camundongos com variantes patogênicas duplas (p.V606M e p.R453C ou p.V606M e p.R719W) desenvolveram um fenótipo hipertrófico mais pronunciado.⁶⁴

Conclusão

O MYH7 é um gene sarcomérico essencial para a fisiopatologia das cardiomiopatias, particularmente CMH e CMD, e contribui para fenótipos menos comuns, como CMR e HTVE. Além disso, certas variantes do MYH7 estão associadas a miopatias esqueléticas, às vezes se sobrepondo a cardiomiopatias. Avanços na compreensão das variantes genéticas do MYH7 e seus impactos funcionais aumentaram significativamente nosso conhecimento sobre os mecanismos moleculares subjacentes a essas condições.

Integrar o diagnóstico genético com a avaliação clínica é essencial para a gestão eficaz do paciente, permitindo uma abordagem personalizada que considera tanto os perfis genéticos quanto as manifestações clínicas individuais. Tecnologias emergentes, incluindo edição genética e terapias moleculares, prometem intervenções mais direcionadas e eficazes. O sucesso dessas abordagens depende da colaboração contínua entre cardiologistas, geneticistas e pesquisadores, enfatizando a importância da prática clínica alinhada com descobertas genéticas robustas.

Olhando para o futuro, a gestão de cardiomiopatias associadas ao MYH7 e condições genéticas relacionadas dependerá cada vez mais da interseção de pesquisa genética de ponta e aplicação clínica meticulosa. Essa integração visa melhorar os resultados e a qualidade de vida dos pacientes por meio de medicina personalizada e estratégias terapêuticas avançadas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Pires LVL, Correia VM, Lipari LFVP, Andrade FA, Fernandes F, Madrini Junior V, Carvalho MLP, Napolitano G, Silva EA, Vilalva KH, Val VP, Krieger JE.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Artigo de Revisão

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Pugh TJ, Kelly MA, Gowrisankar S, Hynes E, Seidman MA, Baxter SM, et al. The Landscape of Genetic Variation in Dilated Cardiomyopathy as Surveyed by Clinical DNA Sequencing. *Genet Med*. 2014;16(8):601-8. doi: 10.1038/gim.2013.204.
2. Alfares AA, Kelly MA, McDermott G, Funke BH, Lebo MS, Baxter SB, et al. Results of Clinical Genetic Testing of 2,912 Proband with Hypertrophic Cardiomyopathy: Expanded Panels Offer Limited Additional Sensitivity. *Genet Med*. 2015;17(11):880-8. doi: 10.1038/gim.2014.205.
3. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New Perspectives on the Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(12):1249-54. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.019.
4. Ho CY, Day SM, Ashley EA, Michels M, Pereira AC, Jacoby D, et al. Genotype and Lifetime Burden of Disease in Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHARe). *Circulation*. 2018;138(14):1387-98. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033200.
5. Furquim SR, Lipari LFVP, Andrade FA, Correia VM, Olivetti NQS, Pires LVL, et al. Genetic Testing in Cardiomyopathy: Decoding Molecular Underpinnings and Influencing Treatment Decisions. *Int J Cardiovasc Sci*. 2024;37:e20230153. doi: 10.36660/ijcs.20230153.
6. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the Management of Cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3503-626. doi: 10.1093/eurheartj/ehad194.
7. Kayvanpour E, Sedaghat-Hamedani F, Gi WT, Tugrul OF, Amr A, Haas J, et al. Clinical and Genetic Insights Into Non-Compaction: A Meta-Analysis and Systematic Review on 7598 Individuals. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(11):1297-308. doi: 10.1007/s00392-019-01465-3.
8. Jaenicke T, Diederich KW, Haas W, Schleich J, Lichter P, Pfordt M, et al. The Complete Sequence of the Human Beta-Myosin Heavy Chain Gene and a Comparative Analysis of its Product. *Genomics*. 1990;8(2):194-206. doi: 10.1016/0888-7543(90)90272-v.
9. Liew CC, Sole MJ, Yamauchi-Takahara K, Kellam B, Anderson DH, Lin LP, et al. Complete Sequence and Organization of the Human Cardiac Beta-Myosin Heavy Chain Gene. *Nucleic Acids Res*. 1990;18(12):3647-51. doi: 10.1093/nar/18.12.3647.
10. Taylor KC, Buvoli M, Korkmaz EN, Buvoli A, Zheng Y, Heinze NT, et al. Skip Residues Modulate the Structural Properties of the Myosin Rod and Guide Thick Filament Assembly. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(29):E3806-15. doi: 10.1073/pnas.1505813112.
11. Korkmaz EN, Taylor KC, Andreas MP, Ajay G, Heinze NT, Cui Q, et al. A Composite Approach Towards a Complete Model of the Myosin Rod. *Proteins*. 2016;84(1):172-89. doi: 10.1002/prot.24964.
12. Kelly MA, Caleshu C, Morales A, Buchan J, Wolf Z, Harrison SM, et al. Adaptation and Validation of the ACMG/AMP Variant Classification Framework for MYH7-Associated Inherited Cardiomyopathies: Recommendations by ClinGen's Inherited Cardiomyopathy Expert Panel. *Genet Med*. 2018;20(3):351-9. doi: 10.1038/gim.2017.218.
13. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30.
14. Gao Y, Peng L, Zhao C. MYH7 in Cardiomyopathy and Skeletal Muscle Myopathy. *Mol Cell Biochem*. 2024;479(2):393-417. doi: 10.1007/s11010-023-04735-x.
15. Fernandes F, Simões MV, Correia EB, Marcondes-Braga FG, Coelho-Filho OR, Mesquita CT, et al. Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy – 2024. *Arq Bras Cardiol*. 2024;121(7):e202400415. doi: 10.36660/abc.20240415i.
16. Ommen SR, Ho CY, Asif IM, Balaji S, Burke MA, Day SM, et al. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024;149(23):e1239-e1311. doi: 10.1161/CIR.0000000000001250.
17. Toste A. Advances in Hypertrophic Cardiomyopathy: What the Cardiologist Needs to Know. *Rev Port Cardiol*. 2022;41(6):499-509. doi: 10.1016/j.repc.2021.05.015.
18. Schultheiss HP, Fairweather D, Caforio ALP, Escher F, Hershberger E, Lipshultz SE, et al. Dilated Cardiomyopathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):32. doi: 10.1038/s41572-019-0084-1.
19. Maron BJ. Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(7):655-68. doi: 10.1056/NEJMr1710575.
20. Correia VM, Oliveira LH, Madrini V Jr, Rocha RG, Leguizamón JAGO, Costa LMA, et al. Dilated Cardiomyopathy: A New Era of Treatment. *Cardiol Cardiovasc Med*. 2024;8(4):362-78. doi: 10.26502/ccm.92920397.
21. Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, Wolff MR, Porcu M, Frenneaux M, et al. Missense Mutations in the Rod Domain of the Lamin A/C Gene as Causes of Dilated Cardiomyopathy and Conduction-System Disease. *N Engl J Med*. 1999;341(23):1715-24. doi: 10.1056/NEJM19991203412302.
22. Kamisago M, Sharma SD, De Palma SR, Solomon S, Sharma P, Mc Donough B, et al. Mutations in Sarcomere Protein Genes as a Cause of Dilated Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;343(23):1688-96. doi: 10.1056/NEJM200012073432304.
23. Gerull B, Gramlich M, Atherton J, Mc Nabb M, Trombitás K, Sasse-Klaassen S, et al. Mutations of TTN, Encoding the Giant Muscle Filament Titin, Cause Familial Dilated Cardiomyopathy. *Nat Genet*. 2002;30(2):201-4. doi: 10.1038/ng815.
24. Brauch KM, Karst ML, Herron KJ, Andrade M, Pellikka PA, Rodeheffer RJ, et al. Mutations in Ribonucleic acid Binding Protein Gene Cause Familial Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(10):930-41. doi: 10.1016/j.jacc.2009.05.038.
25. Norton N, Li D, Rieder MJ, Siegfried JD, Rampersaud E, Züchner S, et al. Genome-Wide Studies of Copy Number Variation and Exome Sequencing Identify Rare Variants in BAG3 as a Cause of Dilated Cardiomyopathy. *Am J Hum Genet*. 2011;88(3):273-82. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.01.016.
26. Hershberger RE, Hedges DJ, Morales A. Dilated Cardiomyopathy: The Complexity of a Diverse Genetic Architecture. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10:531-47. doi: 10.1038/nrcardio.2013.105.
27. Mestroni L, Maisch B, Mc Kenna WJ, Schwartz K, Charron P, Tesson F, et al. Guidelines for the Study of Familial Dilated Cardiomyopathies. Collaborative Research Group of the European Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 1999;20(2):93-102. doi: 10.1053/euhj.1998.1145.
28. Mazzarotto F, Tayal U, Buchan RJ, Midwinter W, Wilk A, Whiffin N, et al. Reevaluating the Genetic Contribution of Monogenic Dilated Cardiomyopathy. *Circulation*. 2020;141(5):387-98. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.037661.

29. Jordan E, Peterson L, Ai T, Asatryan B, Bronicki L, Brown E, et al. Evidence-Based Assessment of Genes in Dilated Cardiomyopathy. *Circulation*. 2021;144(1):7-19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053033.
30. Lanfear DE, Reza N. Myosin-Related Dilated Cardiomyopathy: Another Elephant Emerges from Darkness. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(15):1462-4. doi: 10.1016/j.jacc.2022.08.749.
31. Debold EP, Schmitt JP, Patlak JB, Beck SE, Moore JR, Seidman JG, et al. Hypertrophic and Dilated Cardiomyopathy Mutations Differentially Affect the Molecular Force Generation of Mouse Alpha-Cardiac Myosin in the Laser Trap Assay. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(1):H284-91. doi: 10.1152/ajpheart.00128.2007.
32. Schmitt JP, Debold EP, Ahmad F, Armstrong A, Frederico A, Conner DA, et al. Cardiac Myosin Missense Mutations Cause Dilated Cardiomyopathy in Mouse Models and Depress Molecular Motor Function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(39):14525-30. doi: 10.1073/pnas.0606383103.
33. Madan N, Kalra D. Clinical Evaluation of Infiltrative Cardiomyopathies Resulting in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Rev Cardiovasc Med*. 2020;21(2):181-90. doi: 10.31083/j.rcm.2020.02.65.
34. Muchtar E, Blauwet LA, Gertz MA. Restrictive Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res*. 2017;121(7):819-37. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.310982.
35. Correia VM, Madrini V Jr, Ramires FJA. Uncompacted Myocardium: A Disease or a Phenotype? *ABC Heart Fail Cardiomyop*. 2023;3(1):e20230047. doi: 10.36660/abchf.20230047.
36. D'Silva A, Jensen B. Left Ventricular Non-Compaction Cardiomyopathy: How Many Needles in the Haystack? *Heart*. 2021;107(16):1344-52. doi: 10.1136/heartjnl-2020-316945.
37. Petersen SE, Jensen B, Aung N, Friedrich MG, Mc Mahon CJ, Mohiddin SA, et al. Excessive Trabeculation of the Left Ventricle: JACC: Cardiovascular Imaging Expert Panel Paper. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2023;16(3):408-25. doi: 10.1016/j.jcmg.2022.12.026.
38. Klaassen S, Probst S, Oechslin E, Gerull B, Krings G, Schuler P, et al. Mutations in Sarcomere Protein Genes in Left Ventricular Noncompaction. *Circulation*. 2008;117(22):2893-901. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.746164.
39. van Waning JJ, Caliskan K, Hoedemaekers YM, van Spaendonck-Zwarts KY, Baas AF, Boekholdt SM, et al. Genetics, Clinical Features, and Long-Term Outcome of Noncompaction Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(7):711-22. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.019.
40. Fiorillo C, Astrea G, Savarese M, Cassandrini D, Brisca G, Trucco F, et al. MYH7-Related Myopathies: Clinical, Histopathological and Imaging Findings in a Cohort of Italian Patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):91. doi: 10.1186/s13023-016-0476-1.
41. Lamont PJ, Udd B, Mastaglia FL, Visser M, Hedera P, Voit T, et al. Late Onset Distal Myopathy: Slow Myosin Defect with Variable Abnormalities on Muscle Biopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(2):208-15. doi: 10.1136/jnnp.2005.073825.
42. Zhang Y, Wang Q, Zhu T, Chen H. Identification of Cigarette Smoking-Related Novel Biomarkers in Lung Adenocarcinoma. *Biomed Res Int*. 2022;2022:9170722. doi: 10.1155/2022/9170722.
43. Sun J, Li S, Wang F, Fan C, Wang J. Identification of Key Pathways and Genes in PTEN Mutation Prostate Cancer by Bioinformatics Analysis. *BMC Med Genet*. 2019;20(1):191. doi: 10.1186/s12881-019-0923-7.
44. Mahapatra S, Bhuyan R, Das J, Swarnkar T. Integrated Multiplex Network Based Approach for Hub Gene Identification in Oral Cancer. *Heliyon*. 2021;7(7):e07418. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e07418.
45. Huang YH, Zhang CZ, Huang QS, Yeong J, Wang F, Yang X, et al. Clinicopathologic Features, Tumor Immune Microenvironment and Genomic Landscape of Epstein-Barr Virus-Associated Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2021;74(4):838-49. doi: 10.1016/j.jhep.2020.10.037.
46. Jansen M, Brouwer R, Hassanzada F, Schoemaker AE, Schmidt AF, Kooijman-Reuerman MD, et al. Penetrance and Prognosis of MYH7 Variant-Associated Cardiomyopathies: Results from a Dutch Multicenter Cohort Study. *JACC Heart Fail*. 2024;12(1):134-47. doi: 10.1016/j.jchf.2023.07.007.
47. Frutos F, Ochoa JP, Navarro-Peñalver M, Baas A, Bjerre JV, Zorio E, et al. Natural History of MYH7-Related Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(15):1447-61. doi: 10.1016/j.jacc.2022.07.023.
48. Naito S, Higo S, Kameda S, Ogawa S, Tabata T, Akazawa Y, et al. End-stage Hypertrophic Cardiomyopathy with Advanced Heart Failure in Patients Carrying MYH7 R453 Variants: A Case Series. *Intern Med*. 2023;62(21):3167-73. doi: 10.2169/internalmedicine.1497-22.
49. Colegrave M, Peckham M. Structural Implications of β -Cardiac Myosin Heavy Chain Mutations in Human Disease. *Anat Rec*. 2014;297(9):1670-80. doi: 10.1002/ar.22973.
50. Homburger JR, Green EM, Caleshu C, Sunitha MS, Taylor RE, Ruppel KM, et al. Multidimensional Structure-Function Relationships in Human β -Cardiac Myosin from Population-Scale Genetic Variation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113(24):6701-6. doi: 10.1073/pnas.1606950113.
51. 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;138(4):228-37. doi: 10.1159/000478900.
52. Wang L, Zuo L, Hu J, Shao H, Lei C, Qi W, et al. Dual LQT1 and HCM Phenotypes Associated with Tetrad Heterozygous Mutations in KCNQ1, MYH7, MYLK2, and TMEM70 Genes in a Three-Generation Chinese Family. *Europace*. 2016;18(4):602-9. doi: 10.1093/europace/euv043.
53. Rodríguez-López R, García-Planells J, Martínez-Matilla M, Pérez-García C, Banacloy AG, Luján CG, et al. Homozygous Pro1066Arg MYBPC3 Pathogenic Variant in a 26Mb Region of Homozygosity Associated with Severe Hypertrophic Cardiomyopathy in a Patient of an Apparent Non-Consanguineous Family. *Life*. 2022;12(7):1035. doi: 10.3390/life12071035.
54. Hsieh J, Becklin KL, Givens S, Komosa ER, Lloréns JEA, Kamdar F, et al. Myosin Heavy Chain Converter Domain Mutations Drive Early-Stage Changes in Extracellular Matrix Dynamics in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:894635. doi: 10.3389/fcell.2022.894635.
55. Richard P, Isnard R, Carrier L, Dubourg O, Donatien Y, Mathieu B, et al. Double Heterozygosity for Mutations in the Beta-Myosin Heavy Chain and in the Cardiac Myosin Binding Protein C Genes in a Family with Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Med Genet*. 1999;36(7):542-5.
56. Suzuki T, Saito K, Yoshikawa T, Hirono K, Hata Y, Nishida N, et al. A Double Heterozygous Variant in MYH6 and MYH7 Associated with Hypertrophic Cardiomyopathy in a Japanese Family. *J Cardiol Cases*. 2021;25(4):213-7. doi: 10.1016/j.jccase.2021.09.011.
57. Hougs L, Havndrup O, Bundgaard H, Køber L, Vuust J, Larsen LA, et al. One Third of Danish Hypertrophic Cardiomyopathy Patients with MYH7 Mutations have Mutations [corrected] in MYH7 Rod Region. *Eur J Hum Genet*. 2005;13(2):161-5. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201310.
58. Rani DS, Nallari P, Dhandapany PS, Rani J, Meraj K, Ganesan M, et al. Coexistence of Digenic Mutations in Both Thin (TPM1) and Thick (MYH7) Filaments of Sarcomeric Genes Leads to Severe Hypertrophic Cardiomyopathy in a South Indian FHCM. *DNA Cell Biol*. 2015;34(5):350-9. doi: 10.1089/dna.2014.2650.
59. Kolokotronis K, Kühnisch J, Klopocki E, Dartsch J, Rost S, Huculak C, et al. Biallelic Mutation in MYH7 and MYBPC3 Leads to Severe Cardiomyopathy with Left Ventricular Noncompaction Phenotype. *Hum Mutat*. 2019;40:1101-14. doi:10.1002/humu.23757.
60. Hershkovitz T, Kurolap A, Ruhrman-Shahar N, Monakier D, DeChene ET, Peretz-Amit G, et al. Clinical Diversity of MYH7-Related Cardiomyopathies: Insights into Genotype-Phenotype Correlations. *Am J Med Genet A*. 2019;179:365-72. doi:10.1002/ajmg.a.61017.

Artigo de Revisão

61. Hirano K, Hata Y, Ibuki K, Yoshimura N. Familial Ebstein's Anomaly, Left Ventricular Noncompaction, and Ventricular Septal Defect Associated with an MYH7 Mutation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(5):e223-6. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.08.049.
62. Neagoe O, Ciobanu A, Diaconu R, Mirea O, Donoiu I, Militaru C. A Rare Case of Familial Restrictive Cardiomyopathy, with Mutations in MYH7 and ABCC9 Genes. *Discoveries.* 2019;7(3):e99. doi: 10.15190/d.2019.12.
63. Dorn GW 2nd, McNally EM. Two Strikes and You're Out: Gene-Gene Mutation Interactions in HCM. *Circ Res.* 2014;115(2):208-10. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.304383.
64. Blankenburg R, Hackert K, Wurster S, Deenen R, Seidman JG, Seidman CE, et al. β -Myosin Heavy Chain Variant Val606met Causes Very Mild Hypertrophic Cardiomyopathy in Mice, but Exacerbates HCM Phenotypes in Mice Carrying Other HCM Mutations. *Circ Res.* 2014;115(2):227-37. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303178.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons