

**DETERMINACIÓN DE VARIANTES GENÓMICAS PATOGENICAS Y PROBABLEMENTE
PATOGENICAS EN GENES ASOCIADOS A MIOCARDIOPATÍAS GENÉTICAS EN PACIENTES DEL
SUROCCIDENTE COLOMBIANO**

**ANGIE LIZETH GRUESO CERÓN
BIÓLOGA**

**UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BÁSICAS
MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS – 7670**

**SANTIAGO DE CALI
2025**

**DETERMINACIÓN DE VARIANTES GENÓMICAS PATOGENICAS Y PROBABLEMENTE
PATOGENICAS EN GENES ASOCIADOS A MIOCARDIOPATÍAS GENÉTICAS EN PACIENTES DEL
SUROCCIDENTE COLOMBIANO**

**ANGIE LIZETH GRUESO CERÓN
BIÓLOGA**

**Informe final de investigación como requisito para optar por el título de:
MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS**

**DIRECTOR
JOSÉ MARÍA SATIZÁBAL SOTO M.D., M.Sc., Ph.D.**

**CO - DIRECTOR (A)
DANIELA ARTURO TERRANOVA Biol., M.Sc., Ph.D.**

**UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BÁSICAS
MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS – 7670**

**SANTIAGO DE CALI
2025**

NOTA DE ACEPTACIÓN

Presidente del Jurado

Jurado

Jurado

Santiago de Cali, _____

CONTENIDO

RESUMEN

ABSTRACT

1. INTRODUCCIÓN.....	12
2. JUSTIFICACIÓN.....	13
3. OBJETIVOS.....	14
3.1 OBJETIVO GENERAL.....	14
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
4. MARCO TEÓRICO.....	14
4.1 MIOCARDIOPATÍAS.....	16
4.2 TIPOS DE MIOCARDIOPATIAS.....	16
4.2.1 MIOCARDIOPATIA DILATADA.....	16
4.2.2 MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA.....	17
4.2.3 MIOCARDIOPATIA RESTRICTIVA.....	18
4.2.4 MIOCARDIOPATIA NO COMPACTADA DEL VENTRICULO IZQUIERDO.....	19
4.2.5 MIOCARDIOPATIA ARRITMOGÉNICA.....	19
4.2.6 MIOCARDIOPATIA NO DILATADA DEL VENTRICULO IZQUIERDO.....	20
4.3 GENÉTICA DE LAS MIOCARDIOPATÍAS.....	21
4.4 ESTRUCTURA DEL MÚSCULO CARDIACO.....	23
4.5 CONSTITUCIÓN DEL SARCÓMERO.....	23
4.6 PROCESO DE CONTRACCIÓN DEL MÚSCULO CARDIACO.....	25
5. METODOLOGIA.....	26
5.1 TIPO DE ESTUDIO.....	26
5.2 REVISIÓN DE ALCANCE.....	26
5.3 TIEMPO DE ESTUDIO.....	27
5.4 RECOLECCIÓN DE DATOS.....	27
5.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	28
5.6 ANÁLISIS BIOINFORMÁTICO.....	28
5.7 RED DE INTERACCIÓN DE GENES.....	32
6. RESULTADOS.....	32
7. DISCUSIÓN.....	48
8. CONCLUSIÓN.....	75
9. REFERENCIAS.....	76

LISTADO DE FIGURAS

FIGURA 1. Estructura del sarcómero.....	25
FIGURA 2. Representación del disco intercalado.....	26
FIGURA 3. Diagrama de revisión de alcance en bases de datos electrónicas.....	33
FIGURA 4. Distribución mundial de producción científica.....	34
FIGURA 5. Cantidad de variantes encontradas en los genes.....	37
FIGURA 6. Cantidad y tipos de cambios en la secuencia de ADN.....	38
FIGURA 7. Tipos de clasificación de variantes asociados a miocardiopatías.....	38
FIGURA 8. Esquema de la proteína ALPK3.....	49
FIGURA 9. Esquema de los dominios proteicos de ANKRD1.....	49
FIGURA 10. Esquema de los dominios proteicos de CSRP3.....	50
FIGURA 11. Esquema de los dominios proteicos de DES.....	51
FIGURA 12. Esquema de los dominios proteicos de DSP.....	51
FIGURA 13. Esquema de los dominios proteicos de EYA4.....	52
FIGURA 14. Esquema de los dominios proteicos de FHOD3.....	52
FIGURA 15. Esquema del monómero proteico de FLNC.....	53
FIGURA 16. Esquema de los dominios proteicos de la JPH2.....	53
FIGURA 17. Esquema de los dominios proteicos de JUP.....	54
FIGURA 18. Esquema de los dominios proteicos las láminas A/C.....	55
FIGURA 19. Esquema de los dominios proteicos MYBPC3.....	55
FIGURA 20. Esquema de los dominios proteicos de MyHC (MYH6).....	56
FIGURA 21. Esquema de los dominios proteicos de MYH7.....	57
FIGURA 22. Esquema de los dominios proteicos de MYL2.....	57
FIGURA 23. Esquema de los dominios proteicos de la PKP2.....	58
FIGURA 24. Esquema de los dominios proteicos de PRDM16.....	58
FIGURA 25. Esquema de los dominios proteicos de PRKAG2.....	59
FIGURA 26. Esquema de los dominios proteicos de RYR2.....	60
FIGURA 27. Esquema de los dominios proteicos de SCN5A.....	60
FIGURA 28. Esquema de los dominios proteicos de SDHA.....	61
FIGURA 29. Esquema de los dominios proteicos de TNNC1 (cTnC).....	62
FIGURA 30. Esquema de los dominios proteicos de TNNI3 (cTnI).....	62

FIGURA 31. Esquema de los dominios proteicos de TNNT3K.....	63
FIGURA 32. Esquema de los dominios proteicos de TNNT2.....	64
FIGURA 33. Esquema de los dominios proteicos de TTN.....	64
FIGURA 34. Esquema de los dominios proteicos de VCL.....	65

LISTADO DE TABLAS

TABLA 1. Listado de bases de datos de secuencias, de genomas, de enfermedades	28
TABLA 2. Listado de bases de datos poblacionales.....	29
TABLA 3. Listado de herramientas bioinformáticas de predicción.....	30
TABLA 4. Tipos de artículos encontrados en la revisión de literatura.....	33
TABLA 5. Genes asociados a miocardiopatías.....	35
TABLA 6. Variantes con reporte de patogenicidad.....	39
TABLA 7. Variantes no reportadas en bases de datos.....	41
TABLA 8. Redes de interacción de los 27 genes asociados.....	44

Abreviaturas	
Términos	Abreviatura
Autosómico dominante	AD
Autosómico recesivo	AR
Organización Mundial de la Salud	OMS
Miocardiopatía hipertrófica	MCH
Miocardiopatía dilatada	MCD
Miocardiopatía restrictiva	MCR
Miocardiopatía Arritmogénica	MCA
Miocardiopatía no dilatada del ventrículo izquierdo	MCNDVI
No compactación del ventrículo izquierdo	NCVI
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo	FEVI
Insuficiencia cardiaca	IC
Sociedad Europea de Cardiología (European Society of Cardiology)	ESC
Taquicardia ventricular sostenida	TVS
Fibrilación ventricular	FV
American College of Medical Genetics	ACMG
Variante de significado clínico incierto (Variant of Uncertain)	VUS
Secuenciación de Nueva Generación - (Next Generation sequence)	NGS
Variantes en número de copias - (Copy Number Variant)	CNV
Cardiopatía congénita	CC
Aminoácidos	aa

RESUMEN

Las miocardiopatías son un grupo de enfermedades heterogéneas caracterizadas por alteraciones del músculo miocardio, causadas principalmente por variantes genéticas, en su mayoría con patrón de herencia autosómica dominante (AD). Hasta el momento se han descubierto más de 100 genes responsables de miocardiopatías. Con el objetivo de caracterizar las variantes genómicas de los genes asociados a miocardiopatía genética se realizó un estudio retrospectivo no experimental de una base de datos de resultados moleculares de pacientes con miocardiopatía. Se realizó revisión de alcance de los genes comúnmente asociados con esta patología; se realizó revisión de resultados moleculares donde las variantes genómicas fueron analizadas en cuanto a su predicción de patogenicidad por medio de softwares bioinformáticos. Se construyó una red de interacción génica de cada uno de los genes. Como resultados, la revisión de alcance arrojó 83 genes asociados a miocardiopatía hipertrófica, 52 asociados a miocardiopatía dilatada, 39 asociados a miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho, 14 asociados a miocardiopatía restrictiva y 8 asociados a ventrículo izquierdo no compactado. Se analizaron 46 resultados moleculares de pacientes, donde se identificaron 27 genes asociados y 69 variantes genómicas, 44 clasificadas como variantes de significado clínico incierto, 20 variantes patogénicas, 15 variantes nuevas no reportadas en bases de datos. La red de interacción de genes mostró las interacciones físicas, la co-expresión, la interacción génica de cada uno de los 27 genes. Estos resultados destacan la importancia de conocer las variantes genómicas que circulan en la población y su carácter patogénico, además de los nuevos hallazgos de variantes que se generan gracias al avance en los métodos de secuenciación, así como la importancia de conocer las interacciones génicas que permitan comprender mejor la interacción con la enfermedad

Palabras clave: Genes, Miocardiopatías, Variantes genómicas, Redes génicas, Secuenciación del Exoma Completo.

ABSTRACT

Cardiomyopathies are a heterogeneous group of diseases characterized by alterations of the myocardium muscle, primarily caused by genetic variants, mostly with an autosomal dominant (AD) inheritance pattern. To date, more than 100 genes responsible for cardiomyopathies have been identified. To characterize the genomic variants of genes associated with genetic cardiomyopathy, a retrospective, non-experimental study was conducted using a database of molecular results from patients with cardiomyopathy. A scope review of the genes associated with this pathology was performed, and molecular results were reviewed, with genomic variants analyzed for their predictive potential using bioinformatics software. A gene interaction network was constructed for each gene. The scope of the review yielded 83 genes associated with hypertrophic cardiomyopathy, 52 with dilated cardiomyopathy, 39 with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, 14 with restrictive cardiomyopathy, and 8 with left ventricular non-compaction. Forty-six molecular results from patients were analyzed, identifying 27 associated genes and 69 genomic variants. Of these, 44 were classified as variants of uncertain clinical significance, 20 as pathogenic variants, and 15 as novel variants not reported in databases. The gene interaction network revealed the physical interactions, co-expression, and gene interactions of each of the 27 associated genes. These results highlight the importance of knowing the genomic variants circulating in the population and their pathogenic nature, as well as the new findings of variants generated thanks to advances in sequencing methods, and the importance of gene interactions that will allow for a better understanding of the interaction with the disease.

Keywords: Genes, Cardiomyopathies, Genomic variants, Gene networks, Whole exome sequencing.

DETERMINACIÓN DE VARIANTES GENÓMICAS PATOGENICAS Y PROBABLEMENTE PATOGENICAS EN GENES ASOCIADOS A MIOCARDIOPATÍAS GENÉTICAS EN PACIENTES DEL SUROCCIDENTE COLOMBIANO

1. INTRODUCCIÓN

Las miocardiopatías son un grupo de enfermedades heterogéneas caracterizadas por alteraciones del músculo miocardio, causadas principalmente por variantes genéticas; presentan en su mayoría un patrón de herencia autosómico dominante (AD) y una penetrancia variable, con afectación tanto en población pediátrica, como joven y adulta [1]. Las miocardiopatías son responsables de aproximadamente el 25% de muertes en deportistas jóvenes, y una prevalencia de portadores de 1/200-500 personas deportistas [2].

El descubrimiento de variantes en el gen de la cadena pesada de la beta- miosina (*MYH7*) en 1990 en una familia Francocanadiense con miocardiopatía hipertrófica (MCH) dio lugar más adelante al descubrimiento de nuevos genes no solo para MCH sino también para miocardiopatía dilatada (MCD) [3],[4]. Inicialmente todas las miocardiopatías fueron consideradas idiopáticas, es decir enfermedades del músculo cardiaco desconocidas. En el año 1996 la Organización Mundial de la Salud (OMS) las redefinió como enfermedades del miocardio asociadas con disfunción cardiaca [5].

Hasta el momento se han descubierto más de 100 genes responsables de miocardiopatías, que codifican diferentes proteínas que hacen parte del músculo cardiaco y que son responsables de la contracción muscular. Proteínas como la cadena pesada de la beta-miosina (*MYH7*) y la proteína de unión a la miosina C (*MYBPC3*) son responsables de la mayoría de las variantes para miocardiopatía hipertrófica, solo *MYBPC3* tiene más de 150 variantes asociadas a esta patología [6], [7].

Inicialmente las miocardiopatías se diagnosticaban de forma clínica, sin embargo, con el avance tecnológico de la secuenciación de nueva generación (NGS) en paneles moleculares y la secuenciación de exoma completo, es posible identificar variantes genéticas causantes de las miocardiopatías, incluso los procesos bioinformáticos de NGS pueden proporcionar información sobre las variantes del número de copias (CNV). [1], [8].

Las variantes no solo afectan el gen donde se producen y su producto proteico, sino también la interacción con otras proteínas que puedan tener la misma función, y por lo tanto pueden afectar la regulación de la expresión génica y las vías biológicas, dando como resultado que el fenotipo de las miocardiopatías en ocasiones corresponda a interacciones complejas entre distintas proteínas y de ahí su complejidad y su heterogeneidad.

Dado lo anterior, estudiar las variantes genómicas causantes de miocardiopatías en una muestra poblacional del suroccidente colombiano ayuda en la generación de conocimiento sobre la patogenicidad de las variantes dentro de la población, haciendo uso de herramientas genómicas y bioinformáticas que permitan, desde el punto de vista científico, un manejo oportuno y preventivo de estas patologías.

2. JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades cardíacas constituyen una de las principales causas de muerte a nivel mundial con un estimado de 18.6 millones de muertes hasta el 2019 [9]. Lopes de Moraes et al. (2020) refieren que según la OMS esta cifra podría aumentar a 22.2 millones en 2030 [10].

La incidencia anual general de miocardiopatías en infantes se estima en aproximadamente 1 por cada 100.000 niños, pudiendo ser mayor durante los dos primeros años de vida, aunque esta prevalencia puede variar con el tiempo, no hay registros de la incidencia anual en poblaciones adultas [11]. En niños las miocardiopatías más comunes son las MCH y MCD que constituyen el 25% y el 60%, respectivamente, de los casos infantiles [12].

Las variantes asociadas a miocardiopatía presentan una penetrancia variable, es decir que se pueden encontrar casos muy severos de la enfermedad, así como pacientes asintomáticos, además las miocardiopatías pueden presentar una aparición tardía y pueden diagnosticarse a partir de la segunda década de vida, por lo que se requiere vigilancia de por vida tanto en pacientes sintomáticos como asintomáticos para la prevención y mitigación de la enfermedad [13].

Para el 2024, el Ministerio de Salud realizó un análisis de la situación de salud en Colombia en el cual detalla que las enfermedades cardiovasculares con un 17.79% constituyen una de las primeras causas de atención en salud [14]. Sin embargo, sobre las miocardiopatías en Colombia existe poca información acerca de la prevalencia e incidencia. Las enfermedades

cardíacas continúan siendo una preocupación global, primeramente, por el riesgo de muerte súbita y segundo porque la incidencia de miocardiopatía puede variar según la edad y sexo y el tipo de trastorno.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Caracterizar las variantes genómicas de los genes asociados a miocardiopatía genética en una muestra proveniente de pacientes del suroccidente colombiano.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Realizar una revisión de alcance de los genes comúnmente asociados a miocardiopatías genéticas.
2. Identificar las variantes genómicas causantes de la patogenicidad de las miocardiopatías y su efecto en una muestra poblacional del suroccidente colombiano
3. Reconocer la significancia clínica de las variantes genómicas de genes asociados a miocardiopatía genética, encontrados en una muestra poblacional del suroccidente colombiano
4. Predecir las interacciones entre los genes asociados con las miocardiopatías genéticas y otros genes-moléculas pequeñas que modulen su expresión.

4. MARCO TEÓRICO

Las enfermedades cardíacas constituyen una de las principales causas de muerte a nivel mundial e incluyen enfermedad cardíaca congénita (CC) [15], hipertensiva, la enfermedad cardíaca pulmonar, coronaria, la arritmia, la miocardiopatía, la enfermedad pericárdica y la enfermedad de la válvula cardíaca [16].

Las miocardiopatías entonces, son un grupo heterogéneo de enfermedades asociadas principalmente a daño estructural o de la función del miocardio, cuya causa, por lo general, es de origen genético. Las miocardiopatías pueden encontrarse solas (miocardiopatías primarias), o pueden encontrarse asociadas a otros trastornos (miocardiopatías secundarias). Se ha descrito que la mayoría de las variantes genómicas causantes de estas patologías tiene una herencia AD, y algunas menos frecuentes herencias ligada al cromosoma X, autosómicas

recesivas (AR) o mitocondriales con algún grado de penetrancia [17]. La penetrancia se define como la proporción de individuos portadores de una variante patogénica que manifiestan el fenotipo asociado. En las miocardiopatías con herencia autosómica recesiva, la penetrancia suele ser alta o completa [18]. La miocardiopatía más frecuente es la miocardiopatía hipertrófica (MCH), caracterizada por hipertrofia del ventrículo izquierdo no explicada por condiciones de sobrecarga y, generalmente, por función sistólica conservada [19].

El término de miocardiopatía fue introducido por primera vez en 1957 por Wallace Brigden, cuando se refirió a una enfermedad cardíaca de etiología desconocida y agregación familiar. El primer registro de miocardiopatía hipertrófica fue realizado por el patólogo y forense británico Donald Teare, quien informó de 8 pacientes con hipertrofia septal asimétrica, describió los marcadores fisiopatológicos como hipertrofia miocárdica con desorganización de los miocitos, enfermedad de los vasos pequeños con isquemia y fibrosis, y con consecuencias clínicas que incluían disnea de esfuerzo, palpitaciones, dolor torácico, síncope, e incluso muerte súbita cardíaca. Para 1960 la MCH se denominó estenosis subaórtica hipertrófica idiopática y en 1970 con la introducción de la ecocardiografía como ayuda imagenológica, se cambió el nombre de estenosis subaórtica hipertrófica idiopática a MCH [20],[21].

El primer gen que se asoció con la miocardiopatía hipertrófica fue el gen *MHY7* que codifica para la cadena pesada de beta miosina, posteriormente fueron asociados los genes *TNNT2* y *MYBPC3*. Estos genes codifican proteínas que forman parte del sarcómero que funciona como unidad contráctil del miocardio, de estos 3 genes *MHY7* y *MYBPC3* contienen el 70% de las variantes que conllevan a una miocardiopatía [6].

Según la Sociedad Europea de Cardiopatía en la última guía (2023) sobre el manejo de las miocardiopatías, estas son definidas como una alteración del músculo miocardio el cual es estructural y funcionalmente anormal en ausencia de enfermedad de las arterias coronarias, hipertensión, valvulopatía o CC. En esta también se describen 5 fenotipos principales: miocardiopatía dilatada (MCD), miocardiopatía hipertrófica (MCH), miocardiopatía restrictiva (MCR), miocardiopatía ventricular arritmogénica (MCA) y miocardiopatía no dilatada del ventrículo izquierdo (MCNDVI). La no compactación de ventrículo izquierdo (NCVI) se

considera dentro de esta guía como un rasgo fenotípico más que como una miocardiopatía [22].

4.1 MIOCARDIOPATÍAS GENÉTICAS

4.2 TIPOS DE MIOCARDIOPATÍAS

4.2.1 Miocardiopatía dilatada (MCD)

La MCD se caracteriza por la dilatación de uno o ambos ventrículos y que puede generar disfunción sistólica global o regional. Las causas de la MCD se pueden clasificar en genéticas y adquiridas, dado que, una predisposición genética junto con el efecto de factores ambientales puede conducir a la aparición del fenotipo, entre los que destacan trastornos metabólicos, fármacos, toxinas, consumo de alcohol o agentes infecciosos [23]. Esta miocardiopatía puede presentar síntomas como disnea, fatiga, mareo, síncope, que pueden agravarse a medida que avanza la enfermedad [24], [25].

La MCD es considerada una de las principales causas de insuficiencia cardíaca con una presentación de fracción de eyección reducida y una de las principales indicaciones de trasplante cardíaco; entre el 30 al 35% de las MCD son atribuidas a defectos genéticos y principalmente se heredan de forma AD, aunque también pueden presentar un tipo de herencia AR, ligado al cromosoma X, o mitocondrial [24]. Hasta el momento se han descrito aproximadamente 60 genes asociados con MCD, de los cuales, 12, tienen una alta asociación con la enfermedad [26]

La MCD es muy diversa, con variantes en genes que codifican diferentes partes de los miocitos cardíacos, como el sarcómero (la causa más frecuente), disco Z, membrana nuclear, desmosoma, citoesqueleto, con distintas funciones entre las que se encuentran la contracción muscular, guardar la integridad estructural, formación de canales iónicos, entre otros [27] así mismo las variantes genéticas en esta patología pueden afectar la transmisión de fuerza provocando disminución de la contractilidad, la señalización, alteración de la actividad del canal iónico, disminución de la sensibilidad al calcio, entre otros. [27], [29].

Epidemiología

La prevalencia de la MCD se estima en 1:250-500 de la población general, siendo ligeramente superior en hombres comparado con las mujeres con una proporción media de 1.7:1. La MCD familiar presenta una prevalencia de entre el 30 al 50% del total de casos de MCD. Esta patología presenta una incidencia anual de muerte súbita entre el 2 y 4%, mientras que en los niños el 26% pueden presentar muerte o necesidad de trasplante de corazón durante el año posterior al diagnóstico, por lo tanto, es también la principal causa de trasplante de corazón [24] [30].

4.2.2 Miocardiopatía hipertrófica MCH

MCH es la miocardiopatía hereditaria más común en todo el mundo [31]. Es definida por una hipertrofia asimétrica del ventrículo izquierdo lo que ocasiona disfunción sistólica. Con frecuencia, la MCH puede estar asociada a una obstrucción del tracto de salida, hipertrofia del tabique interventricular y alargamiento de la válvula mitral [32], [33], [34]. La hipertrofia junto con el alargamiento de la válvula contribuye a la obstrucción del flujo sanguíneo durante la sístole y al aumento del gradiente de presión a través del tracto de salida del ventrículo izquierdo [35]. La morfología de esta patología depende del grosor y los patrones de la hipertrofia del ventrículo izquierdo. A nivel de tejido, los cardiomiocitos están separados por áreas que tienen fibrosis, lo que genera un deterioro microvascular además puede estar presente en etapas tempranas de la enfermedad antes que ocurra la hipertrofia y es un potencial contribuyente de la etiología de la enfermedad [36].

Los defectos en los genes que codifican para las proteínas sarcoméricas es la principal causa de la MCH, ya que desencadenan cambios en el miocardio causando principalmente hipertrofia y fibrosis, así como estimular el desarrollo de un ventrículo pequeño y rígido con deterioro en el rendimiento sistólico y diastólico y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) conservada [37], [38].

Entre el 40 y 50% de los pacientes son portadores de variantes patogénicas en 1 de los 8 genes sarcoméricos que presentan un patrón de herencia AD [27]. Estas variantes de genes sarcoméricos conducen alteración de la contractilidad con un alto gasto energético [29].

Si bien la MCH presenta un pronóstico relativamente favorable con bajas tasas de mortalidad cuando se utilizan opciones terapéuticas tempranas, no hay que olvidar que esta patología es una causa importante de muerte súbita tanto en adultos jóvenes como deportistas [39].

Signos y síntomas asociados

Entre los síntomas se encuentran la muerte súbita, de carácter impredecible y con frecuencia sin síntomas o señales de aviso, se da principalmente en personas jóvenes y atletas de alto rendimiento [32], insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, arritmias auriculares y ventriculares, otros pueden experimentar dolor torácico, fatiga, disnea y palpitaciones [40]. Los pacientes que presentan hipertrofia asimétrica, corren el riesgo de desarrollar síncope posterior al ejercicio físico, debido a la obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo. Algunos pacientes pueden pasar asintomáticos toda su vida y diagnosticarse de forma incidental [41].

Epidemiología

La prevalencia de esta patología oscila entre 0.02 y 0.2% en las naciones occidentales y asiáticas, con una frecuencia estimada en la población general entre 1:200-500 personas, [35], [42], y penetrancia variable, lo que quiere decir que la causa puede estar relacionada no sólo con factores genéticos, sino también ambientales [35]

4.2.3 Miocardiopatía restrictiva (MCR)

La MCR se caracteriza por la rigidez de las paredes ventriculares que conduce a disfunción diastólica con llenado ventricular disminuido, aumento de la presión diastólica y dilatación de las aurículas. Comúnmente se ha subdividido en primaria/idiopática y secundaria. La primaria puede presentarse como esporádica o familiar, teniendo un peor pronóstico que la secundaria que se origina a partir de otros trastornos como la amiloidosis y la sarcoidosis [43]. La prevalencia de esta miocardiopatía no se conoce exactamente, pero es poco frecuente. El 34% de las MCR son miocardiopatías de fenotipo mixto, la más frecuente es la MCR idiopática con un 93%, y la MCR familiar con un 14%. El 34% de las variantes genómicas que conducen a MCR están presentes en genes que codifican para el sarcómero y el citoesqueleto, otros cambios involucran variantes en genes de canales iónicos, del disco Z, y de la envoltura nuclear [44].

Las alteraciones morfológicas y hemodinámicas de la MCR pueden incluir fibrosis intersticial, hipertrofia de miocitos, aumento de rigidez miocárdica que lleva a presiones de llenado elevadas causando una disfunción sistólica. Esta enfermedad puede presentar afectación del ventrículo derecho, izquierdo o ambos [44]

Signos y síntomas asociados

Los síntomas que pueden presentar los pacientes con MCR están muy relacionados con insuficiencia cardíaca (IC) como disnea, disnea paroxística nocturna, fatiga, dolor torácico, síncope y palpitaciones, fibrilación auricular, o muerte súbita cardíaca. Se pueden encontrar casos de intolerancia al ejercicio debido al aumento de la frecuencia cardíaca que provoca una disminución significativa del llenado ventricular diastólico con gasto cardíaco [43].

4.2.4 Miocardiopatía no compactada del ventrículo izquierdo (MCNCVI)

Esta patología es una enfermedad rara que se caracteriza por presentar un patrón de las trabéculas en forma de malla y recesos intertrabeculares que se comunican con la cavidad del ventrículo izquierdo. Al parecer el origen de esta miocardiopatía radica en una alteración del desarrollo embrionario, donde se desarrolla un ventrículo con trabeculaciones anormales y conduce a un ventrículo esponjoso y dilatado, más prominentemente hacia el ápice del ventrículo y luego otras partes principalmente del ventrículo izquierdo. [45]

Esta miocardiopatía puede aparecer tanto esporádica como familiar, y pueden encontrarse junto con otras enfermedades cardíacas o de forma aislada; se han identificado por lo menos 8 fenotipos diferentes de NCVI; benigna, dilatada, con arritmias, dilatada, hipertrófica, dilatada hipertrófica, restrictivo y ventricular derecha o biventricular [46]. No existe un consenso en cuanto a la prevalencia de esta patología, un estudio realizado por Ross et al (2019) encontraron una prevalencia más alta de la esperada para una enfermedad que se considera rara, y que existen factores que pueden incidir en los resultados como lo son el tipo de imagen usada para el diagnóstico, las características de la cohorte estudiada y los criterios de diagnóstico [47].

Signos y síntomas asociados

Clínicamente NCVI se asocia con disfunción ventricular izquierda, arritmias (que pueden ir desde fibrilación auricular hasta taquicardia ventricular sostenida), muerte súbita y accidente

cerebrovascular debido a los trombos que puedan generarse dentro de las trabéculas ventriculares, estos eventos pueden darse tanto en pacientes pediátricos como en adultos [48], [45], [49].

4.2.5 Miocardiopatía arritmogénica (MCA)

Esta miocardiopatía se caracteriza por la pérdida de cardiomiocitos que genera la disfunción ventricular derecha, y arritmias, que conlleva a infiltración progresiva de grasa fibrosa en el ventrículo derecho, y que puede afectar o no el ventrículo izquierdo, o ambos ventrículos conocida como la forma biventricular, ya que la tasa de generación de nuevos cardiomiocitos es extremadamente baja [48]. La fibrosis miocárdica está presente principalmente en el tracto de salida del ventrículo derecho, y la pared del ventrículo derecho [50].

Las arritmias cardíacas son comunes entre las miocardiopatías, sin embargo, en MCA las arritmias inician de manera más temprana que en otras miocardiopatías como la dilatada en donde las arritmias se manifiestan de forma más tardía. La mitad de los pacientes con la forma frecuente de MCA presenta una taquicardia ventricular sostenida y un tercio presentan la forma de taquicardia no sostenida, aunque también están presentes las arritmias auriculares en aquellos pacientes que presentan agrandamiento auricular y ventricular derecho [51].

Esta miocardiopatía es dada por la alteración del desmosoma, que provoca la sustitución de los miocitos cardíacos por tejido fibroadiposo, provocando inestabilidad eléctrica y dando como resultado arritmias ventriculares, mayor riesgo de muerte cardíaca súbita y disfunción predominante del ventrículo derecho, [52], [44]. Se le considera también como enfermedad del disco intercalado (desmosomas), debido a que esta estructura es la encargada de la unión o el contacto de los cardiomiocitos que se encargan del acoplamiento eléctrico y mecánico [51]. Los desmosomas y las uniones en hendidura son los responsables de mantener la adhesión celular, la transducción de señales y la integridad eléctrica del corazón [52].

Signos y síntomas asociados

Los síntomas de la presentación de esta patología, incluyen palpitaciones, mareos, síncope y muerte súbita, puede presentarse como una enfermedad leve con alteraciones estructurales pequeñas, así como enfermedad avanzada que puede presentarse con dilatación biventricular. La prevalencia es de 1: 5000 personas, con mayor presentación en la segunda

década de vida, con una mayor afectación en hombres, con un inicio más temprano que las mujeres [53].

4.2.6 Miocardiopatía no dilatada del ventrículo izquierdo (MCNDVI):

La MCNDVI es una patología relativamente nueva que se caracteriza por la presencia de cicatrización no isquémica del ventrículo izquierdo, sin que se presente dilatación del ventrículo izquierdo con o sin disfunción sistólica regional o global del ventrículo izquierdo, o hipocinesia global aislada del ventrículo izquierdo sin cicatrización [54].

Su reciente introducción dentro de la categorización de las miocardiopatías hace escasa la información, sin embargo, algunos estudios recientes han tratado de establecer criterios para su diagnóstico. En un estudio reciente de Alessio *et al* (2025) se realizó el diagnóstico de una cohorte de pacientes con sospecha de MCNDVI por medio de Resonancia Magnética Cardiovascular (con contraste con Gadolinio) teniendo en cuenta en los criterios establecidos en ESC (European Society of Cardiology) para evidenciar la presencia de cicatrices en el ventrículo izquierdo, mostrando que la presencia de reemplazo fibro-graso aumenta el riesgo de arritmias potencialmente mortales [55]. Así mismo Aimo *et al* (2025) estudiaron pacientes con diagnóstico de MCNDVI llegando a la conclusión de que estos paciente tiene un mayor riesgo de eventos arrítmicos como la como la taquicardia ventricular sostenida (TVS) y la fibrilación ventricular (FV) que pueden llevar a muerte súbita a los pacientes (aun así el riesgo de arritmias es menor que los pacientes con MCD), también encontraron que el 24% de los pacientes presentaban variantes patogénicas o probablemente patogénicas, siendo las variantes en genes desmosómicos y en LMNA los más frecuentes [57].

4.3 GENÉTICA DE LAS MIOCARDIOPATÍAS

Desde el descubrimiento del gen *MYH7*, como el primer gen causante de la miocardiopatía hipertrófica, se han relacionado más de 100 genes causantes de miocardiopatías [57], [58].

Las miocardiopatías son causadas principalmente por variantes patogénicas, aunque pueden ser también la expresión de un trastorno metabólico o neuromuscular adyacente, o bien como resultado de un agente infeccioso o tóxico. Por ejemplo entre el 25 y el 35 % de todos los niños con un fenotipo de miocardiopatía hipertrófica presentan errores innatos del metabolismo u otros fenotipos sindrómicos como rasopatías (síndrome de Noonan),

trastornos mitocondriales o neuromusculares (distrofia muscular de Duchenne y Becker) u otras miopatías y ataxias [12], [11]. Por lo general las miocardiopatías se heredan de forma AD, ya sea por una variante de novo, o por variante heredada familiar, aunque pueden presentarse con herencia AR como es el caso de la MCA, en donde la enfermedad puede presentarse con un fenotipo más avanzado [59].

Se han descrito más de 50 genes asociados con MCH y más de 1500 variantes asociadas a esta patología de las cuales el 90% se encuentran en genes que codifican para las proteínas que componen el sarcómero. Entre los genes asociados a MCH se encuentran, *MYBPC3*, *TPM1*, *TNNT2*, *TNNI3*, *MYH7*, *ACTC1*, *MYL2* y *MYL3* [37]; siendo *MYH7* y *MYBPC3* quienes contienen aproximadamente el 70% de las variantes que han sido identificadas, seguidos de variantes en los genes *TNNT2* y *TNNI3*. Las variantes patogénicas en *MYH7* se han relacionado con formas graves de la enfermedad [18], [60], [61], [62].

Se han descubierto más de 40-60 genes causantes de MCD y Wang et al (2023) señalan 12 genes que presentan una fuerte asociación con MCD, siendo estos, *TTN*, *LMNA*, *DSP*, *DES*, *MYH7*, *BAG3*, *FLNC*, *PLN*, *RBM20*, *SCN5A*, *TNNC1*, *TNNT2*, de los cuales el gen *TTN* que codifica para la proteína gigante de titina es la causa más frecuente de MCD y MCH, y el menos frecuente es *MYBPC3* [18], [44], [63] [64]. De los genes sarcoméricos causantes de MCD, se han asociado aproximadamente el 12-25% al gen *TTN*, del 3-5% de los casos corresponden a *MYH7*, del gen de membrana celular *LMNA* entre el 5-10% y del canal de sodio *SCN5A* del 2-3% [65]

Las variantes genómicas asociadas con MCR se encuentran en los genes *TNNT2*, *ACTC*, *MYBPC3*, *TPM1*, *MYL2* y *MYL3*, y para MCNCVI se han identificado variantes en los genes *MYH7*, *ACTC*, *TNNT2*, *TPM1*, *ZASP* [6],[19] en su mayoría genes que codifican para el sarcómero y que afectan los filamentos delgados, grueso y filamentos de titina [66].

Se ha reportado que aproximadamente el 60 % de los pacientes con MCA presentan variantes patogénicas en genes codificantes de proteínas desmosómicas tales como la placofilina 2 (*PKP2*), desmogleína (*DSG2*) y desmocolina-2 (*DSC2*), placo globina (*JUP*) y desmoplaquina (*DSP*), de los cuales el más común causante de MCA del ventrículo derecho es *PKP2* que representa aproximadamente el 43% de los casos y se ha asociado junto con *DSG2* con la forma biventricular, mientras que *DSP* se ha asociado con MCA ventrículo izquierdo [59]. Los

pacientes que presentan variantes en genes desmosómicos tienden a presentar un inicio más temprano de la enfermedad con alta incidencia de arritmias ventriculares y auriculares [51]. También se han reportado genes no desmosómicos causantes de MCA, como la laminina o la transmembrana 43, pertenecientes a la envoltura nuclear [53], [67].

Las variantes genómicas asociada a esta NCVI afecta principalmente genes que codifican proteínas sarcoméricas, del disco Z, del citoesqueleto y la mitocondria, entre ellos están, la proteína de unión al dominio LIM 3 (ZASP), la α -distrobrevina (DTNA), la tafazzina (TAZ/G4.5). Los genes que codifican el sarcómero como *MYH7*, *ACTC1*, *TNNT2*, *MYBPC3*, *TPM1* y *TNNI3* parecen ser responsables del 20 % o más de NCVI, siendo los de mayor frecuencia *MYH7* y *MYBPC3* [45].

4.4 ESTRUCTURA DEL MÚSCULO CARDIACO

El músculo cardíaco, conocido también como miocardio, hace parte de las 3 categorías de músculo del cuerpo humano junto con el músculo liso y el músculo esquelético, tiene una estructura similar a una red, y está compuesta por cardiomiocitos que son células especializadas del corazón cuya principal función es la de generar la contracción muscular, ya que tienen la capacidad de contraerse de forma espontánea y de generar una contracción rítmica entre ellas. Los cardiomiocitos están conformados por sarcómeros que son unidades contráctiles repetidas que tienen una forma cilíndrica alargada, compuestos por filamentos gruesos o filamentos de miosina y filamentos delgados o filamentos de actina, posicionados en un patrón reticular hexagonal, con seis filamentos delgados rodeando un filamento grueso de miosina, los que a su vez forman una miofibrilla [68], [69].

4.5 CONSTITUCIÓN DEL SARCÓMERO

El sarcómero es la unidad básica del músculo estriado y está rodeado por el sarcolema que se proyecta como una invaginación y conforma los túbulos transversos a quien se le une también el retículo sarcoplásmico, esta estructura está compuesta principalmente por actina y miosina con una subdivisión que va desde un disco Z a otro disco Z, de una banda I, banda A y línea media (M).

El filamento delgado está compuesto por actina, tropomiosina (Tm) y troponina (Tn), a su vez la troponina está constituida por tres subunidades, la troponina C (TnC) que es la encargada de regular la unión de Ca^{2+} , la troponina I (TnI) es una subunidad inhibidora y por último la troponina T (TnT) encargada de la unión con Tm [69], [70].

Por otro lado, la miosina está conformada por dos cadenas pesadas y cuatro cadenas ligeras o livianas, las dos cadenas pesadas se encuentran unidas en forma de hélice alfa helicoidal, denominado dominio de cola, en uno de los extremos estas dos cadenas no se encuentran unidas y a cada una de ellas se unen dos cadenas livianas dando lugar a cabezas globulares de miosina [71].

Las cabezas de miosina son ATPasas que van a interactuar con la actina del filamento delgado, las cabezas de miosina se pueden encontrar en dos estados, el primero es la forma activa cuando se encuentran libres para interactuar con la actina y generar una contracción, o inactiva, cuando las cabezas de miosina se encuentran unidas entre sí, esta última es cuando el músculo se encuentra en un estado relajado [71], [72].

Los discos Z se encuentran a los extremos de cada sarcómero, la banda A corresponde a los filamentos gruesos de miosina y las bandas I corresponden a los filamentos delgados que se encuentran unidos a los sarcómeros vecinos por la ayuda de la alfa actina, la banda H se ubica en el centro de la banda A (cuando el sarcómero se encuentra relajado) y contiene solo el filamento de miosina sin la actina y la línea M o línea media que contiene la proteína miomesina y que sirve de anclaje para el filamento de miosina, desde el centro del sarcómero también se extiende la titina hasta los discos Z en donde interactúa con la alfa actina (figura 1) [73], [74], [75].

Cada miocito requiere de acoplarse para mantener su estructura y la tensión mecánica, por ende, los discos intercalares son quienes ayudan en esta función, siendo estos, estructuras especializadas que mantienen unidos los cardiomiocitos con ayuda de uniones mecánicas y eléctricas, los desmosomas, las uniones adherentes y las uniones tipo gap (figura 2) [76] [77] los desmosomas son estructuras que la adhesión intercelular, compuestos por al menos 3 tipos de familias de proteínas diferentes, entre las que están proteínas tipo cadherinas de la subfamilia desmogleína (Dsg) y desmocolina (Dsc), las proteínas tipo armadillo como las placoglobina (Pg) y placofilina (PKP2) y desmoplaquina (Dp) miembro de la familia de las plaquinas [78], otro componente importante para el mantenimiento de su estructura son las uniones adherentes que consisten en cadherinas clásicas que unen el disco intercalado al

citoesqueleto de actina, mientras que las uniones gap son uniones de hendiduras encargados de modular tanto las señales eléctricas como químicas para unificar el ritmo cardíaco contráctil; las uniones gap están compuestas por conexinas (en el corazón las más comunes son Cx40, Cx43 y Cx45) que forman un poro hexamérico que es capaz de unirse a otro poro de otro cardiomiocito adyacente para permitir el paso de pequeñas moléculas como iones y segundos mensajeros. [77], [79]

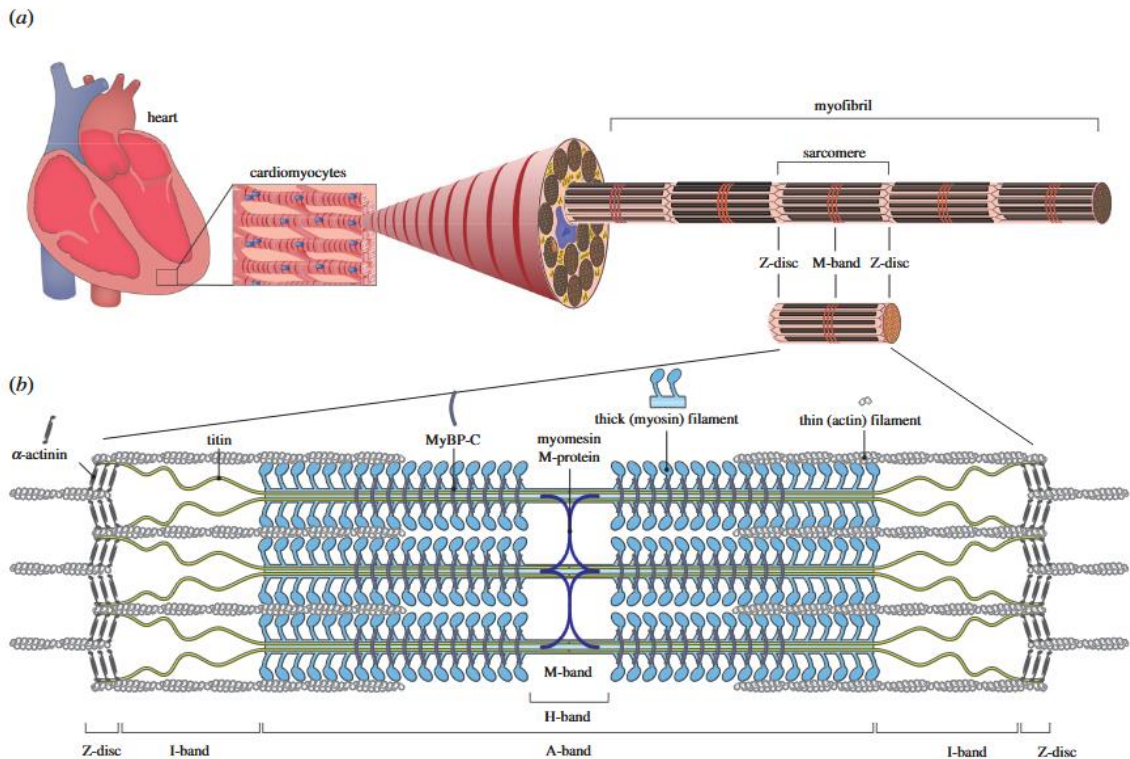


Figura 1. Estructura del sarcómero. (a) Esquema jerárquico de las estructuras cardíacas. Los cardiomiocitos generan la fuerza cardíaca. Un haz de miofibrillas forma la fibra muscular en un solo cardiomiocito. Las miofibrillas están compuestas por repeticiones de sarcómeros. Las contracciones y relajaciones sincrónicas de los sarcómeros causan los latidos cardíacos. (b) Estructura de un sarcómero. Ambos extremos del sarcómero son discos Z, y los filamentos delgados, hechos de actina, están reticulados con los sarcómeros adyacentes a través de la α -actinina. Los filamentos gruesos están compuestos principalmente de miosina. La titina, una de las proteínas más grandes de los humanos, se extiende desde el centro del sarcómero hasta el disco Z, donde interactúa con la α -actinina. Microscópicamente, la banda A oscura corresponde a los filamentos gruesos, mientras que la banda brillante consta solo de los filamentos delgados y la titina. Tomado de Ahmed et al. 2022 [81]

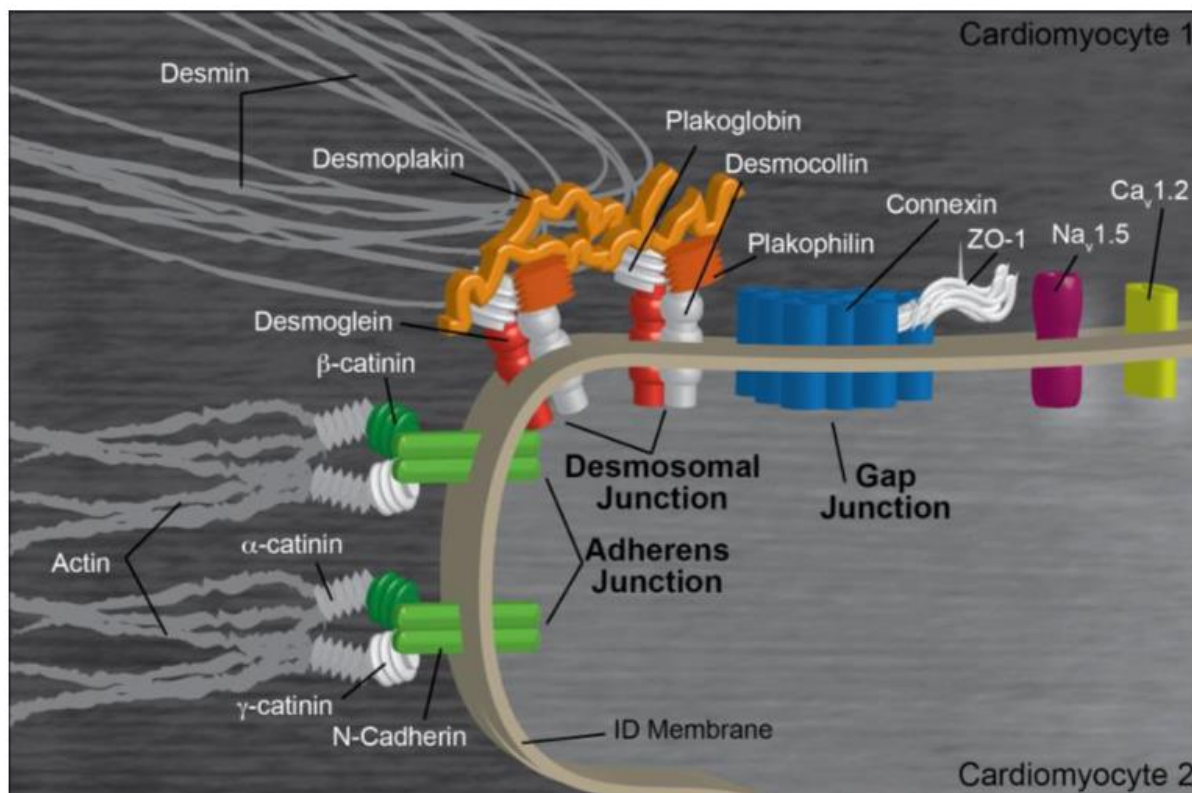


Figura 2. El disco intercalado que une dos cardiomiocitos y las principales proteínas relacionadas. El disco intercalado, representado en beige, conecta cardiomiocitos adyacentes (gris claro y gris oscuro) a través de tres complejos de unión característicos: uniones en hendidura, uniones adherentes y uniones desmosómicas. Tomado de Yoder et al. 2023 [77]

4.6 PROCESO DE CONTRACCIÓN DEL MÚSCULO CARDIACO

El proceso de contracción inicia cuando el Ca^{2+} liberado del retículo sarcoplásmico se une a la TnC, que inmediatamente cambia su conformación y permite que la Tm se desplace y el sitio activo de la actina quede libre para que se formen puentes cruzados con las cabezas de miosina previamente activada por la unión del ATP y su hidrólisis a ADP y fosfato inorgánico, y así pueda unirse. En el momento en que se unen el fosfato inorgánico se libera y fortalece la unión, posteriormente libera el ADP haciendo que la cabeza de miosina desplace el filamento de la actina hacia la línea media del sarcómero y luego otro ATP se une a la cabeza de miosina que debilita su unión con la actina y se libera para comenzar de nuevo el proceso [75], [80].

5 METODOLOGÍA

5.1 TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio retrospectivo no experimental de análisis bioinformático, utilizando una base de datos de recolección de resultados moleculares de pacientes con miocardiopatía en el suroccidente colombiano.

5.2 REVISIÓN DE ALCANCE

Para esta revisión se utilizaron fuentes primarias: artículos originales publicados que fueron resultado de investigaciones; y fuentes secundarias: revisiones existentes acerca del tema previamente descrito. Se realizó una búsqueda completa para identificar la literatura publicada: 1) revisión en bases de datos BVS, Redalyc, Google Scholar y Ovid, con términos clave DeCS/MeSH: miocardiopatía, hipertrófica, dilatada, restrictiva, arritmogénica ventricular derecha, displasia ventricular derecha arritmogénica, genética, genes, prevalencia, en todos los idiomas, con un rango de búsqueda entre los años 2020 y 2024.

A partir del análisis de los resultados de esta primera búsqueda, se identificaron palabras clave adicionales que fueron las más utilizadas en los estudios relevantes que cumplían con los criterios de exclusión como tipo de estudio, idioma, periodo de publicación, pertinencia temática y calidad metodológica. Posteriormente, se llevó a cabo una segunda búsqueda utilizando todas las palabras clave identificadas en el paso anterior, ampliando esta vez el alcance a otras bases de datos (LILACS, SciELO y PubMed).

Se tuvo en cuenta el límite temporal definido para la búsqueda y se incluyeron artículos publicados en inglés, portugués y español. Para realizar la búsqueda, se definieron palabras clave organizadas según la pregunta PICO: ¿Cuál es el estado del conocimiento de las miocardiopatías alrededor del mundo? P (Población): Paciente con diagnóstico molecular de miocardiopatía. I (Intervención): Estudios experimentales, descriptivos, observacionales, revisiones sistemáticas, reporte de casos. C (Comparación): Países en donde más se publica el tema, años con mayor número de publicaciones. O (Resultados): Base de datos de artículos científicos enfocada en las miocardiopatías y su aplicación mundial. Esta pregunta permitió crear una ecuación de búsqueda con los principales descriptores y calificadores estructurados en el Thesaurus, logrando así un mayor grado de precisión en la localización de los términos

vinculados en los artículos incluidos en las bases de datos bibliográficas de interés para la revisión.

La ecuación general utilizada fue la siguiente:

("Cardiomyopathy") AND ("genes" OR "genetics" OR "dilated cardiomyopathy" OR "hypertrophic cardiomyopathy" OR "restrictive cardiomyopathy" OR "left ventricular noncompaction cardiomyopathy" OR "arrhythmogenic cardiomyopathy")

La búsqueda en las bases de datos elegidas se completó manualmente con la revisión de referencias bibliográficas de los artículos hallados, para garantizar una búsqueda exhaustiva. Este proceso se realizó varias veces, para evitar pasar por alto estudios que fueran de utilidad.

5.3 TIEMPO DE ESTUDIO

El período de recolección de información para el estudio fue de aproximadamente 1 (un) año (febrero 2025 - diciembre 2025)

5.4 RECOLECCIÓN DE DATOS

Los datos de los resultados fueron recolectados por médicos especialistas en genética y cardiología en el Valle del Cauca, suroccidente de Colombia. Se recolectó la información del resultado molecular correspondiente a gen, cambio de nucleótido, cambio proteico, tipo de cambio, significancia clínica, referencia Clinvar, cigosidad, tipo de herencia y patologías asociadas. Sin restricción de edad.

5.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN

1. Pacientes con resultado molecular confirmado de miocardiopatía.
2. Pacientes que hayan firmado el respectivo consentimiento informado aceptando uso de datos.

5.6 ANÁLISIS BIOINFORMÁTICO

Las variantes que fueron encontradas en los resultados moleculares en los genes asociados a miocardiopatía, se analizaron mediante búsqueda en bases de datos de secuencia, de genomas y de enfermedades (tabla 1), bases de datos poblacionales (tabla 2), con el fin de comprobar si han sido previamente descritas. Sus implicaciones patológicas se revisaron a través de herramientas bioinformáticas, mediante tecnología *in-silico* (tabla 3), que permiten predecir las consecuencias de las variantes genéticas en la estructura y función proteicas,

además de estudiar características como cambios en propiedades físico-químicas de aminoácidos sustituidos, grado de conservación evolutiva, el entorno de la secuencia de un aminoácido afectado o la alteración en las propiedades estructurales de la proteína

5.7 BASES DE DATOS

BASES DE DATOS DE SECUENCIAS

Tabla 1. Listado de bases de datos de secuencias, de genomas, de enfermedades.

NCBI (National Center for Biotechnology Information)	plataforma pública estadounidense, referente mundial en información biomédica y genómica. Mediante la búsqueda en dbSNP se obtiene información sobre el posible efecto fisiopatológico de la variante y de su frecuencia en población europea	[82]
---	---	------

BASES DE DATOS DE GENOMAS

Ensembl Genome Browser	Anota automáticamente el genoma e integra dicha anotación con otros datos biológicos disponibles, contiene publicación en línea y gratuita	[83]
-------------------------------	--	------

BASES DE DATOS DE ENFERMEDADES

BASES DE DATOS DE ENFERMEDADES

OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)	Es un compendio completo y autorizado de genes humanos y fenotipos genéticos. Las descripciones de OMIM contienen información sobre trastornos mendelianos conocidos y más de 15.000 genes, centrándose en la relación fenotipo y genotipo.	[84]
Clinvar	Es un archivo público de acceso gratuito de informes de las relaciones entre las variaciones y fenotipos humanos; informa sobre variantes encontradas en muestras de pacientes.	[85]
Varsome	Es un motor de búsqueda de variaciones genómicas humanas que incluye información de más de 30 bases de datos y consta de más de 33 mil millones de puntos de datos que describen más de 500 millones de variantes.	[86]

BASES DE DATOS POBLACIONALES

Tabla 2. Listado de bases de datos poblacionales

BASES DE DATOS POBLACIONALES		
Proyecto 1000 genomas	El proyecto 1000 Genomas (1000GP) describe un catálogo de 84,7 millones de variantes que amplía en un 40 % el número de variantes conocidas del genoma humano. Con acceso gratuito, permite la búsqueda amigable de variantes reportadas hasta el momento en la población	[87]
EXAC (Exome Aggregation Consortium)	Es una Plataforma que busca agregar y organizar los datos de secuenciación de exoma de una variedad de proyectos de secuenciación a gran escala, y poner a disposición de la comunidad científica más amplia datos resumidos.	[88]
gnomAD (Genome Aggregation Database)	Es un recurso desarrollado por una coalición internacional de investigadores, con el objetivo de agregar y armonizar los datos de secuenciación del genoma y del exoma de una amplia variedad de proyectos de secuenciación a gran escala, y hacer estén disponibles para un público más amplio.	[89]
DECIPHER (Database of Genomic Variation and Phenotype in Humans Using Ensembl Resources)	Es una plataforma en línea diseñada para analizar y visualizar datos genómicos. Permite almacenar, compartir y analizar variantes genéticas, facilitando la interpretación de datos genómicos complejos y mejorando la identificación de asociaciones genéticas con enfermedades.	[90]

5.8 MÉTODOS *IN SILICO*

Por medio de estas herramientas bioinformáticas, es posible predecir las consecuencias de las variantes genéticas en la estructura y función proteicas.

Tabla 3. Listado de herramientas bioinformáticas de predicción.

PREDICTORES BIOINFORMÁTICOS		
ALPHAMISSENSE	Predice la patogenicidad de variantes de sentido erróneo en el proteoma humano, basándose en la herramienta AlphaFold2. Este modelo combina información sobre estructura tridimensional de las proteínas y datos de conservación evolutiva	[91]

SIFT (Sorting Intolerant From Tolerant)	Se basa en la premisa de que los cambios de aminoácidos conservados pueden afectar la función proteica. La puntuación puede variar de 0 a 1; las puntuaciones inferiores a 0,05 se consideran perjudiciales.	[92]
HSF (Human Splicing Finder)	Predice los efectos de las mutaciones en las señales de empalme e identifica motivos de empalme en cualquier secuencia humana.	[93]
DANN (deleterious annotation of genetic variants using neural networks)	Tiene una puntuación de predicción funcional basada en una red neuronal profunda. La puntuación puede oscilar entre 0 y 1, siendo los valores más altos más propensos a ser perjudiciales.	[94]
MUTPRED (Mutation Prediction)	Predice las sustituciones exónicas que alteran el splicing. Utiliza un modelo de ML entrenado con variantes conocidas, calcula una probabilidad de que la variante afecte negativamente la función de la proteína. Un score > 0.5 o 0.8 suele considerarse como "potencialmente dañino", dependiendo del umbral.	[95]
BLOSUM (Blocks Substitution Matrix)	Matriz de sustitución que compara secuencias proteicas. Cada par de aminoácidos recibe un puntaje basado en frecuencia relativa con la que uno se sustituye por otro. Los puntajes reflejan: Cambios frecuentes y conservadores (puntaje +), Cambios raros o disruptivos (puntaje -)	[96]
EIGEN	Modelo de aprendizaje automático (ML) que predice la deleteriedad de variantes genéticas. Identifica patrones comunes entre las anotaciones y derivar en una puntuación que estima qué tan probable es que una variante altere la función biológica.	[97]
DEOGEN (Deleteriousness prediction using Ontologies and GENe-level features)	Herramienta de predicción de patogenicidad de variantes missense, basada en ML. Entrenado con variantes de ClinVar o HGMD. Cada una se evalúa considerando el impacto del cambio de aminoácido y el contexto global del gen. Devuelve una probabilidad de patogenicidad (0 y 1): Cercano a 1: Alta probabilidad de ser patogénica. Cercano a 0: Alta probabilidad de ser benigna.	[98]
MUTATION TASTER	Utiliza un clasificador bayesiano para predecir el potencial patológico de una alteración. Predice las alteraciones intrónicas y sinónimas, de inserción y/o deleciones cortas (indel) y límites intrón-exón. La puntuación puede variar de 0 a 1, siendo los valores más altos los más propensos a ser perjudiciales.	[99]
MUTATION ASSESSOR	Predice el impacto funcional de las sustituciones de aminoácidos en proteínas, el impacto funcional se evalúa con base en la conservación evolutiva del aminoácido afectado en homólogos proteicos.	[100]

Clasificación de variantes de acuerdo con American College of Medical Genetics (ACMG)

El Colegio Americano de Genética Médica (ACMG por sus siglas en inglés) ha instaurado un sistema de clasificación dependiendo de las investigaciones reportadas en diferentes estudios, análisis familiares, *in-silico* y predicciones sistemáticas que permitan un acuerdo de interpretación en variantes [102].

El sistema del ACMG se ha empleado para obtener información sobre la significancia clínica de la siguiente manera:

- **Patogénica:** variantes que tienen evidencia fuerte de asociación con enfermedad.
- **Probablemente Patogénica:** variantes probablemente implicadas con enfermedad, ya que el cambio nucleotídico presenta una probabilidad de más del 90% de ser patogénica.
- **De significado incierto (VUS):** variantes con posibles cambios funcionales, pero con evidencia contradictoria o insuficiente. Es decir, no se puede definir si es patogénica o no.
- **Probablemente benigna:** variantes con evidencia que sugiere benignidad, pero con datos débiles en la literatura que no descartan impacto biológico y eventualmente clínico. El cambio nucleotídico presenta una probabilidad de más del 90% de no ser patogénica.
- **Benigna:** variantes genéticas que no alteran funcionalidad.

5.9 RED DE INTERACCIÓN DE GENES

Se construyó una red de interacción de cada uno de los genes asociados con miocardiopatía con el programa GeneMANIA. Este es un sitio web flexible y fácil de usar para generar hipótesis sobre la función de genes, predicción de su función. Dado un solo gen de consulta, GeneMANIA encuentra genes que probablemente compartan funciones en relación con sus interacciones, tiene en cuenta solamente la evidencia encontrada de experimentos, bases de datos proceso biológico, función molecular, ruta o dominio de la proteína que se veía alterada y co-expresión con un nivel de confianza de 0.900 para determinar interacción entre genes cercanos. [103]

6 RESULTADOS

REVISIÓN DE ALCANCE

Mediante las ecuaciones específicas de búsqueda se identificaron inicialmente 293 estudios en bases de datos electrónicas como BVS (n = 85), Redalyc (n = 35), Google Scholar (n = 143) y Ovid (n = 30), empleando términos DeCS/MeSH relacionados con diferentes tipos de miocardiopatías y genética, en un rango de tiempo comprendido entre 2020 y 2024.

Posteriormente, se realizó una segunda búsqueda más específica en bases como PubMed (n = 187), SciELO (n = 40) y LILACS (n = 30), incluyendo palabras clave adicionales identificadas en los artículos relevantes de la búsqueda inicial.

Una vez combinadas ambas búsquedas, se examinó un total de 550 registros. De estos, se eliminaron 115 registros duplicados y se excluyeron 255 registros por no cumplir los criterios de exclusión previamente definidos.

Finalmente, se seleccionaron 180 estudios para la lectura a texto completo. Mediante la aplicación rigurosa de las ecuaciones de búsqueda definidas y de todos los criterios de exclusión previamente establecidos —como el tipo de estudio, idioma, periodo de publicación, pertinencia temática y calidad metodológica— se depuraron los resultados. Esta evaluación exhaustiva permitió excluir 90 artículos que no cumplieran con los requisitos establecidos. Como resultado, 90 estudios fueron considerados pertinentes y constituyeron el corpus final del análisis bibliográfico (Figura 3).

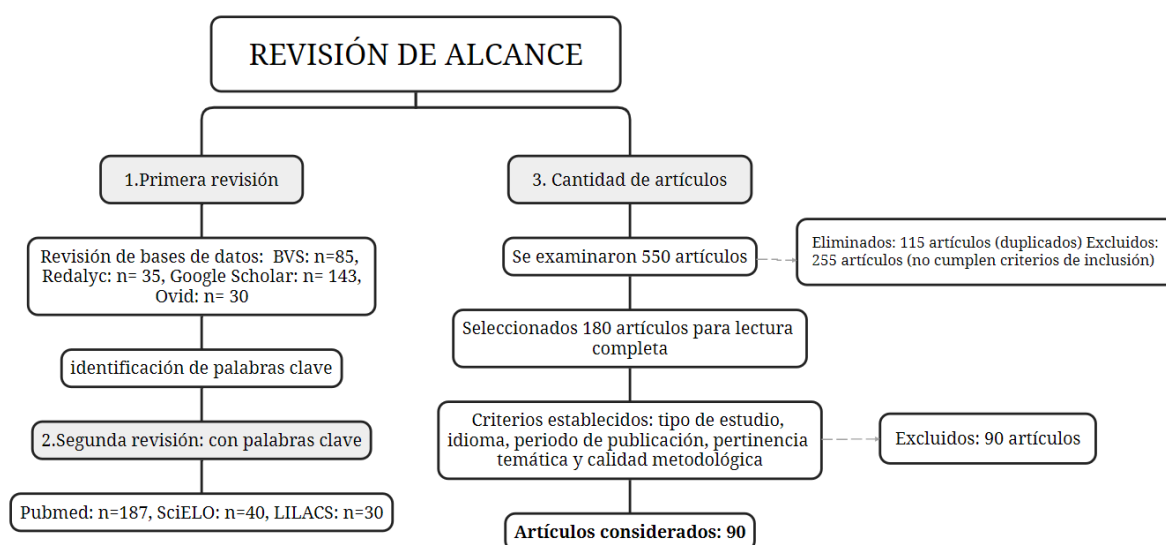


Figura 3. Diagrama de revisión de alcance en bases de datos electrónicas.

El 25,56 % (23/90) de los estudios correspondió a revisiones de tema y/o revisiones sistemáticas, seguido por un 23,33 % (21/90) de estudios descriptivos y un 17,78 % (16/90) de reportes de caso. Un 13,33 % (12/90) fueron estudios experimentales.

El restante 20 % (18/90) estuvo compuesto por estudios prospectivos, observacionales, retrospectivos y transversales. Dentro de este grupo, los diseños prospectivos no aleatorizados y abiertos fueron los menos frecuentes en la literatura incluida (Tabla 4).

Tabla 4. Tipos de artículos encontrados en la revisión de literatura asociada a miocardiopatía.

Tipo de artículos	Cantidad
Revisiones de tema y/o revisiones sistemáticas	23/90 (25,56%)
Estudios descriptivos	21/90 (23,33%)
Reportes de caso	16/90 (17,78%)
Estudios experimentales	12/90 (13,33%)
Estudios prospectivos, observacionales, retrospectivos y transversales	18/90 (20%)

Los 90 estudios incluidos en el análisis fueron publicados en revistas científicas distribuidas en diversos países, incluyendo: Estados Unidos, Reino Unido, Brasil, México, Argentina, España, Alemania, Italia, Francia, Países Bajos, Canadá, India, Japón, China, Australia, Turquía, Chile y Colombia (Figura 4).

Los cinco países con mayor número de publicaciones fueron:

- Estados Unidos (n = 18; 20 %),
- Italia (n = 13; 14,44 %),
- Brasil (n = 9; 10 %),
- Reino Unido (n = 7; 7,78 %),
- España (n = 6; 6,67 %).

Estos cinco países concentraron más del 58 % de la producción científica relevante incluida en esta revisión.

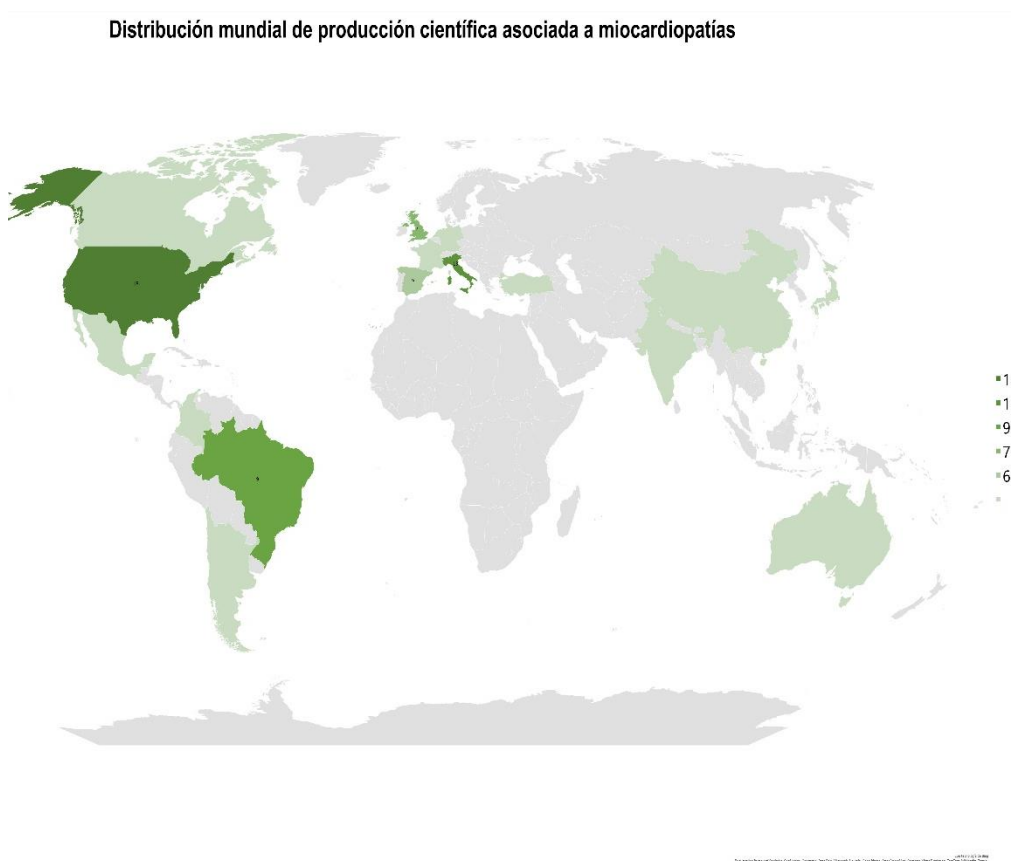


Figura 4. Distribución mundial de producción científica asociada a miocardiopatías. En el gráfico se muestran los 5 países con mayor producción científica.

De los 90 estudios incluidos, el año con mayor número de publicaciones fue 2023, con aproximadamente 28 artículos (31 %). Le siguen en orden 2022 (24 artículos, 27 %), 2021 (20 artículos, 22 %), y 2020 (11 artículos, 12 %), mientras que los años anteriores a 2020 representaron alrededor del 6 % restante.

En cuanto a los títulos de los estudios de 2023, predominan los enfoques genéticos en miocardiopatías: se utilizaron términos como “genetics”, “variants”, “mutations” e “hypertrophic/dilated cardiomyopathy”, y muchos artículos se centran en biomarcadores, fenotipos, precisión clínica y terapias dirigidas. Esto refleja la tendencia actual hacia estudios avanzados en genética cardiovascular.

IDENTIFICACIÓN DE GENES ASOCIADOS A MIOCARDIOPATIA

De los artículos considerados en la revisión de alcance se identificaron los siguientes genes asociados a cada una de las miocardiopatías.

Tabla 5. Genes asociados a cada una de las miocardiopatías.

TIPO DE MIOCARDIOPATIA	GENES ASOCIADOS A MIOCARDIOPATIA ENCONTRADOS EN LITERATURA	CANTIDAD DE GENES
Miocardiopatía hipertrófica (MCH)	<i>ABCC9, ACTC, ACTC1, ACTC2, ACTN1, ACTN2, ALPK3, ANKRD1, BAG3, CALR3, CAV3, CRYAB, CSRP3, DES, DMD, DTNA, DSP, EMD, EYA4, FHL1, FHL2, FHOD3, FKTN, FLNC, GATAD1, GLA, ILK, JPH2, JUP, KLF10, LAMP2, LAMA4, LDB3, LMNA, LMNA4, LRRC10, MIB1, MTO1, MYBPC3, MYH6, MYH7, MYL2, MYL3, MYLK2, MYOM1, MYOZ2, MYPN, NEXN, NEBL, NKX2-5, NPPA, OBSCN, PDLIM3, PKP2, PLB, PLN, PRDM16, PRKAG2, PSEN1, PSEN2, RBM20, RYR2, SAGD, SCN5A, SGCD, TBX20, TCAP, TAZ, TGFB3, TIEG1, TNNI3, TNNI3K, TNNC1, TNNT2, TPM1, TRIM55, TRIM63, TTN, TTR, VCL, DSG2, DSG3, TMEM43</i>	83
Miocardiopatía dilatada (MCD)	<i>ABCC9, ACTC1, ACTN2, ANKRD1, BAG3, CSRP3, CTF1, DES, DSG2, DSP, DTNA, EYA4, FLNC, GATAD1, ILK, JPH2, LAMA4, LDB3, LMNA, LRRC10, MIB1, MYBPC3, MYH6, MYH7, MYL2, MYL3, MYPN, NEXN, NEBL, NKX2-5, NPPA, OBSCN, PDLIM3, PKP2, PLEKHM2, PLN, PRDM16, PSEN1, PSEN2, RBM20, SCN5A, SGCD, TBX20, TCAP, TMEM43, TNNC1, TNNI3, TNNI3K, TNNT2, TPM1, TTN, VCL</i>	52
Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (MCA)	<i>ACTC1, ACTN2, BAG3, CDH2, CTNNA3, DES, DSC2, DSG2, DSP, FLNC, ILK, JUP, LDB3, LEMD2, LMNA, MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, NKX2, NKX2.5, OBSCN, PKP2, PLB, PLN, RBM20, RYR2, SCN5A, SORBS2, TGFB3, TJP1, TMEM43, TNNI3, TNNC1, TNNT2, TPM1, TP63, TTN, TGFβ3</i>	39
Miocardiopatía restrictiva (MCR)	<i>ACTC1, BAG3, DES, FLNC, LMNA, MPN, MYBPC3, MYH7, MYL2, TNNI3, TNNC1, TNNT2, TPM1, TTN</i>	14
Miocardiopatía no compactada del ventrículo izquierdo (MCNCVI)	<i>ACTC1, LMNA, MYBPC3, MYH7, TNNI3, TNNT2, TPM1, TTN</i>	8

Dentro de este estudio no se consideró la MNCDVI, debido a su reciente inclusión dentro de las guías sobre el manejo de las miocardiopatías, pero sí se incluyó la MCNCVI.

IDENTIFICACION DE VARIANTES ASOCIADAS A MIOCARDIOPATIA DE ACUERDO CON EL COLEGIO AMERICANO DE GENETICA MEDICA Y GENOMICA

Se registró un total de 46 resultados de pacientes con variantes genómicas en genes asociados a miocardiopatía en los cuales se identificaron 27 genes asociados con 69 variantes genómicas, de las cuales las variantes c.2163-1G>A (*MYH7*) se encontró en 2 pacientes, c.23C>T (*TNNC1*) se encontró en 3 pacientes, las variantes c.66958C>T y c.62035C>T representan la misma variante con rs772361876 (*TTN*) se encontraron en 2 pacientes, y c.23854G>A (*TTN*) se encontró también en 2 pacientes, para un total de 64 variantes únicas. El gen con mayor cantidad de variantes fue *TTN*, seguido de *MYBPC3*, *MYH7* y *TNNC1*; (Figura

5). Se encontraron 47 cambios missense, 5 duplicaciones, 3 frameshift, 3 nonsense, 2 intrónicas, 2 splice acceptor, 1 delección y una 5'UTR (Figura 6). Se identificaron 44 variantes de clasificación VUS, 11 variantes probablemente patogénicas, 5 variantes patogénicas, 1 variantes patogénica/probablemente patogénica, 2 Probablemente patogénica/VUS y 1 variante VUS/Conflicto de interpretación, (Figura 7). Se encontraron 20 variantes patogénicas, 19 variantes encontradas pertenecen a los genes *DES*, *LMNA*, *MYBPC3*, *MYH7*, *PKP2*, *SNC5*, *SDHA*, *TNNC1*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TTN*, y una variante (c.1643C>T) del gen *PRKAG2* se clasifica como patogénica en las bases de datos, pero como VUS en el resultado (tabla 6). Se registraron 15 variantes que no se encontraron reportadas en las bases de datos, ClinVar, GnomAD, Decipher, algunas fueron encontradas en Varsome (Tabla 7) [ANEXO1](#)

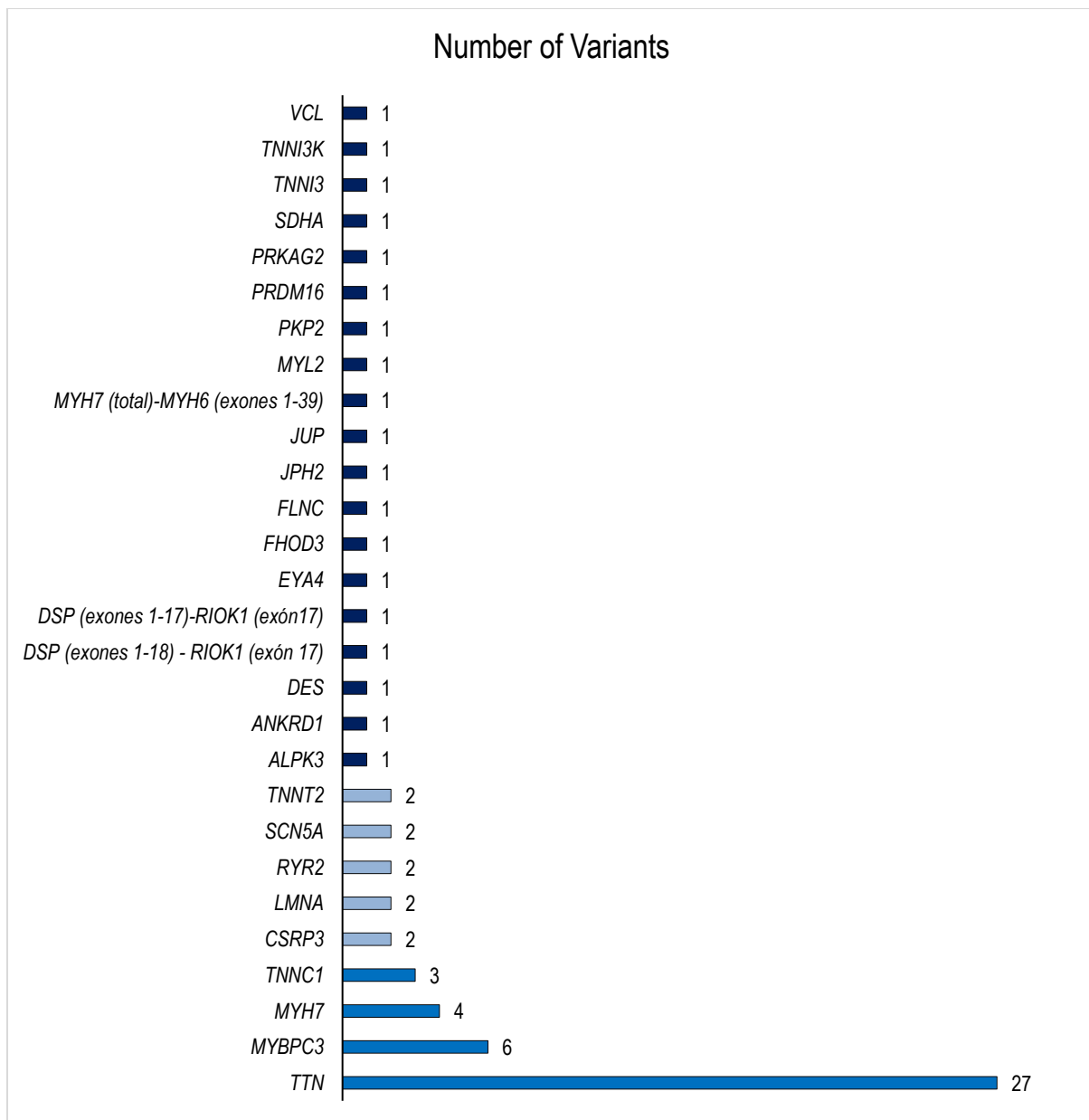


Figura 5. Cantidad de variantes encontradas en los 27 genes asociados a miocardiopatía, con 69 variantes en total.

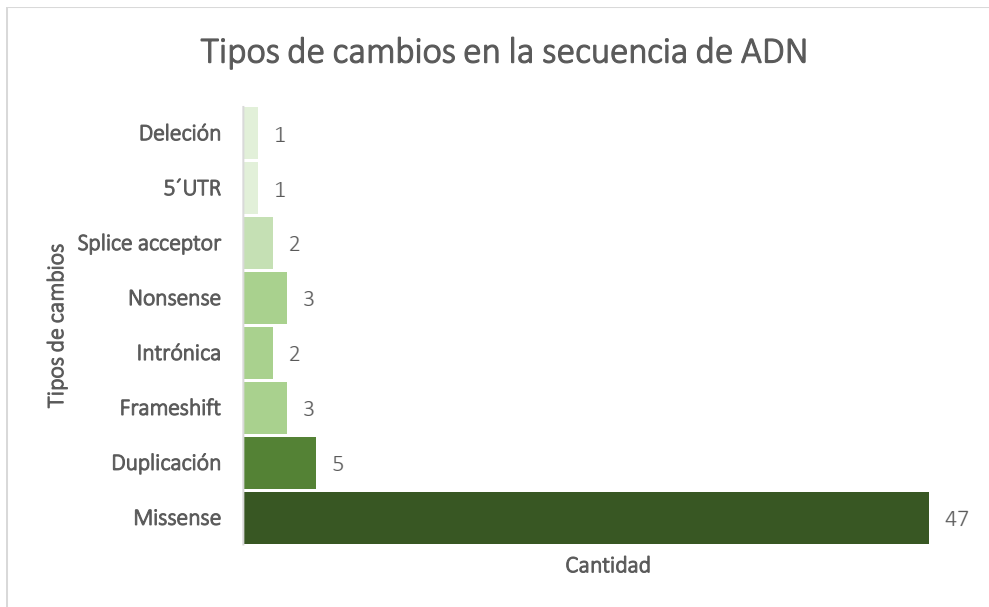


Figura 6. Cantidad y tipos de cambios en la secuencia de ADN.

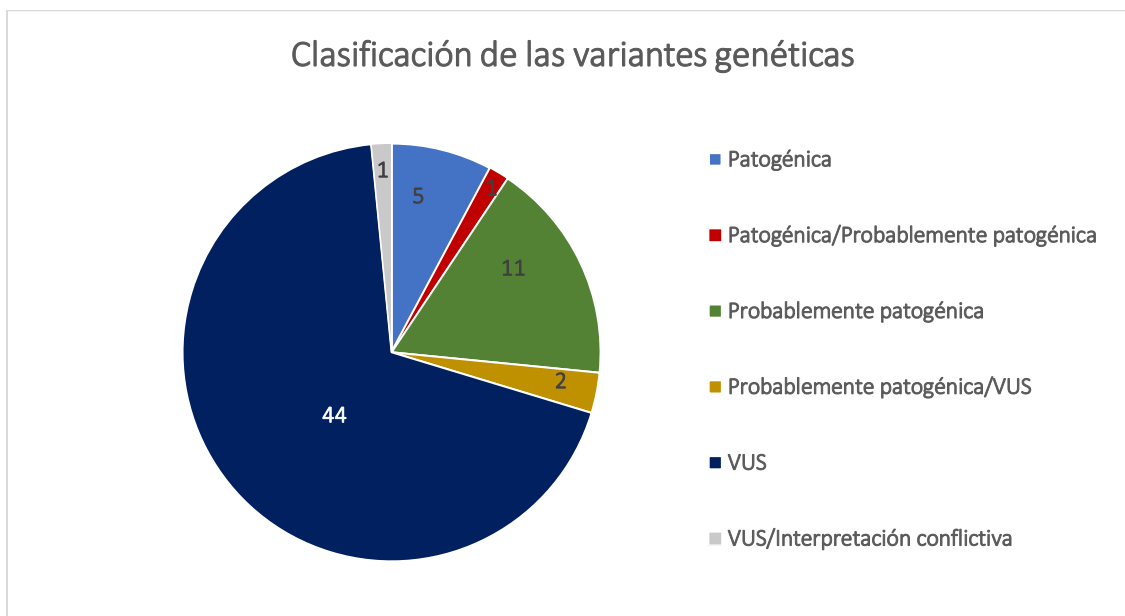


Figura 7. Tipo de clasificación de variantes asociadas a miocardiopatía.

Tabla 6. Variantes con reporte de patogenicidad.

Gen	Cambio de nucleótido	Cambio de aminoácido	Cambio de aminoácido	Exón	Intrón	rs	Tipo de cambio	Resultado en prueba	Clinvar
<i>DES</i>	c.338A>C	p.Gln113Pro	Q113P	1	-	NR	Missense	PP	NR
<i>LMNA</i>	c.1130G>T	p.Arg377Leu	R377L	6	-	rs61672878	Missense	PP	P / PP
<i>LMNA</i>	c.988G>A	p.Val442Met	V442MM	7	-	rs368542816	Missense	PP / VUS	CCP
<i>MYBPC3</i>	c.772G>A	P.Glu258Lys	E258K	6	-	rs397516074	Missense	P	P / PP
<i>MYBPC3</i>	c.3307C>T	p.Gln1103*	Q1103*	30	-	NR	Nonsense	P	NR
<i>MYBPC3</i> (exones 19-20)	g.47362551_47362810del	p.?	p.?	19-20	-	NR	Deleción	PP	NR
<i>MYH7</i>	c.2163-1G>A	p.?	p.?	-	19	rs606231334	Splice acceptor	P	P
<i>MYH7</i>	c.5740G>A	p.Glu1914Lys	E1914K	39	-	rs397516254	Missense	P	PP
<i>MYH7</i>	c.3814G>A	p.Asp1272Asn	D1272N	28		rs730880906	Missense	PP / VUS	CCP
<i>PKP2</i>	c.2490-1G>A	p.?	p.?	-	12	NR	Splice acceptor	PP	NR
<i>PRKAG2</i>	c.1643C>T	p.Ser548Leu	S548L	15	-	rs1563131309	Missense	VUS	PP
<i>SCN5A</i>	c.5350G>A	p.Glu1784Lys	E1783K	28	-	rs137854601	Missense	PP	P / PP

<i>SDHA</i>	c.1753C>T	p.Arg585Trp	R585W	13	-	rs200397144	Missense	P/PP	PP
<i>TNNC1</i>	c.23C>T	p.Ala8Val	A8V	1	-	rs267607125	Missense	PP	P / PP
<i>TNNI3</i>	c.470C>T	p.Ala157Val	A157V	7	-	rs397516353	Missense	P	P / PP
<i>TNNT2</i>	c.305G>A	p.Arg102Gln	R102Q	10	-	rs121964856	Missense	P / PP	P / PP
<i>TTN</i>	c.85172G>A	p.Trp28391Ter	W28391*	326	-	rs1553563519	Nonsense	PP	PP
<i>TTN</i>	c.100196_100203dupCAACTATT	p.Thr33402Glnfs*44	T33402Qfs*44	357	-	NR	Frameshift	PP	NR
<i>TTN</i>	c.100339delA	p.Ile33447Phefs*8	I33447Ffs*8	357	-	NR	Frameshift	PP	NR
<i>TTN</i>	c.26596delG	p.Asp8866Metfs*5	D8866Mfs*5	92	-	NR	Frameshift	PP	NR

Tabla 7. Variantes no reportadas en bases de datos.

GEN	Cambio de nucleótido	Cambio de aminoácido	Cambio de aminoácido	Exón	intrón	rs	Tipo de cambio	Resultado en prueba	Clinvar	gnomAD	Decipher
CSRP3	c.290A>G	p.Lys97Arg	K97R	4	-	NR	Missense	VUS	NR	NR	NR
DES	c.338A>C	p.Gln113Pro	Q113P	1	-	NR	Missense	PP	PP	NR	NR
DSP (exones 1-18)- RIOK1 (exón 17)	DUP:chr6:7417563- 7575722	p.?	p.?	1 - 18.	-	NR	Duplicación	VUS	NR	NR	NR
DSP (exones 1-17)- RIOK1 (exón17)	DUP:chr6:7417563- 7575028	p.?	p.?	1- 17.	-	NR	Duplicación	VUS	NR	NR	NR
MYBPC3	c.3307C>T	p.Gln1103*	Q1103*	30	-	NR	Nonsense	P	NR	NR	NR
MYBPC3 (exones 19-20)	g.47362551_4736281 Odel	p.?	p.?	19 - 20	-	NR	Deleción	PP	NR	NR	NR
MYH7*(duplicación completa) MYH6* (exones 1-39)	DUP:chr14:23851248- 23938423	p.?	p.?	Duplicación completa	-	NR	Duplicación	VUS	NR	NR	NR
PKP2	c.2490-1G>A	p.?	p.?	-	12	NR	Intrónica	PP	NR	NR	NR
TTN	c.100196_100203dup CAACTATT	p.Thr33402Glnfs *44	T33402Qfs*44	357	-	NR	Frameshift	PP	NR	NR	NR
TTN	c.36203-6T>G	p.?	p.?	-	167	NR	Intrónica	VUS	NR	NR	NR

<i>TTN</i>	c.100339delA	p.Ile33447Phefs* 8	I33447Ffs*8	357	-	NR	Frameshift	PP	NR	NR	NR
<i>TTN</i>	c.52175C>A	p.Pro17392Gln	P17392Q	274	-	NR	Missense	VUS	NR	NR	NR
<i>TTN</i>	c.26596delG	p.Asp8866Metfs *5	D8866Mfs*5	92	-	NR	Frameshift	PP	NR	NR	NR
<i>TTN (exones 113-156)</i>	DUP:chr2:179535816- 179561895	p.?	p.?	113 - 156	-	NR	Duplicación	VUS	NR	NR	NR
<i>TTN (exones 111-159)</i>	DUP: chr2:179534099- 179565930	p.?	p.?	111 - 159	-	NR	Duplicación	VUS	NR	NR	NR

NR: No Reportada; P: Patogénica; PB: Probablemente benigna; PP: probablemente patogénica; VUS: Variante de significado clínico incierto

PREDICCIÓN DE INTERACCIÓN DE GENES

Se obtuvo una red de interacción por cada uno de los 27 genes asociados a miocardiopatía con cada una de las funciones asociadas a procesos cardiacos y sus características: interacción física, co-expresión, interacción predicha, co-localización, interacción génica, interacción con rutas biológicas, y dominios compartidos, la tabla 8 y el [ANEXO2](#), muestran los genes que presentaron las mayores interacciones en cada una de las redes generadas.

Tabla 8. Redes de interacción de los 27 genes asociados a miocardiopatía, funciones asociadas y características de interacción.

GEN	FUNCIONES SELECCIONADAS	REDES DE INTERACCIÓN
ALPK3	Desarrollo de células musculares estriadas; desarrollo de células musculares; diferenciación de células musculares estriadas, diferenciación de células musculares	F: ALPK2; CE y DPC: CMYA5
ANKRD1	Sarcómero, ensamblaje de miofibrillas, miofibrilla, fibra contráctil, ensamblaje de componentes celulares involucrados en la morfogénesis, desarrollo de células musculares estriadas, desarrollo de células musculares	F: TTN, MYPN y CAPN3; IF, CE, IP: TTN; IG: TBL1XR1
CSRP3	miofibrilla, desarrollo de células musculares estriadas, desarrollo de células musculares, fibra contráctil, sarcómero, diferenciación de células musculares estriadas, diferenciación de células musculares	F: TCAP, NRAP, ACTN2, PDLIM5; IG: MYOD1 y FHL2
DES	Deslizamiento de filamentos de actina-miosina, miofibrilla, contracción celular mediada por actina, fibra contráctil, movimiento basado en filamentos de actina, contracción muscular, sarcómero	F: NEB, TTN, TACP, TMOD1, DMD, TPM2, TPM1, TNNC1, TNNI2, TNNI1, TNNC2; IF, CE, IP y DPC: SYNM, y SYNC
DSP	Unión célula-célula, proceso basado en filamentos intermedios, citoesqueleto de filamentos intermedios, organización de la unión célula-célula, potencial de acción de célula muscular cardíaca ventricular, regulación de la contracción de células musculares cardíacas, actividad mediadora de adhesión célula-célula	F: JUP, e IF, CE, IP, IG e IRB: COL17A1
EYA4	Regulación de la vía de señalización apoptótica extrínseca en ausencia de ligando, regulación de la reparación del ADN actividad de fosfatasa de fosfoproteínas, regulación positiva del proceso metabólico del ADN, regulación positiva de la respuesta al daño del ADN, regulación de la respuesta al daño del ADN, vía de señalización apoptótica extrínseca en ausencia de ligando	F: EYA1, EYA3, EYA2; IE, CE e IP: SIX1
FHOD3	Organización del citoesqueleto cortical, organización de la estructura actomiosina, unión a actina, desarrollo de células musculares cardíacas, sarcómero, desarrollo de células cardíacas, ensamblaje de miofibrillas	F: TTN y NEBL; IF, IP, IG: SQSTM1
FLNC	miofibrilla, fibra contráctil	F: ANK3, MYOT; IF, CE y CL SGCG

GEN	FUNCIONES SELECCIONADAS	REDES DE INTERACCIÓN
JPH2	Membrana del retículo sarcoplásmico, sarcoplasma, regulación del transporte de iones de calcio, regulación del transporte de iones de calcio hacia el citosol, regulación del transporte transmembrana de iones de calcio, transporte de iones de calcio, regulación de la actividad de los transportadores transmembrana de iones.	F: JPH11, JPH4, JPH3; IG: E2F4
JUP	Organización de uniones célula-célula, componente extrínseco de la membrana plasmática, componente extrínseco de la membrana, unión célula-célula, comunicación de la célula del haz de His con el miocito de Purkinje, ensamblaje de uniones célula-célula, potencial de acción de la célula muscular cardíaca ventricular	F: CTNNA1, CDH2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 18, 24; IF, CE e IRB: DSP
LMNA	Envoltura nuclear, hipertrofia muscular en respuesta al estrés, adaptación del músculo cardíaco, regulación negativa de la hipertrofia muscular	F: MLIP, IF, CE, IP, IRB, DCP: LMNB2
MYBPC3	Deslizamiento de filamentos de actina y miosina, contracción celular mediada por actina, contracción muscular, sarcómero, miofilamento, contracción cardíaca, desarrollo del tejido muscular estriado	F: TNNT2, TNNI3, TNNC1; IG: MYH7, TNNT2, TNNI3, MYL4, MYL2
MYH6	Deslizamiento de filamentos de actina y miosina, contracción celular mediada por actina, fibra contráctil, movimiento basado en filamentos de actina, contracción muscular, citoesqueleto de actina, desarrollo del ventrículo cardíaco	F: MYL3, TNNT2, TNNC1, TPM1, MYL2, TNNI3
MYH7	Deslizamiento de filamentos de actina y miosina, contracción celular mediada por actina, citoesqueleto de actina, morfogénesis del tejido muscular cardíaco, contracción cardíaca, regulación de la contracción muscular, morfogénesis del corazón	F: MYL2, MYBPC3; CO, IP, CL: TTN
MYL2	Deslizamiento de filamentos de actina y miosina, contracción celular mediada por actina, miofibrilla, contracción cardíaca, citoesqueleto de actina, organización de la estructura actomiosina, morfogénesis del tejido muscular cardíaco	F: TNNT2, TNNC1, TNNI3, MYH6, MYBPC3; IF, CE, CL, IRB, DPC: TNNC1

GEN	FUNCIONES SELECCIONADAS	REDES DE INTERACCIÓN
PKP2	Citoesqueleto de filamentos intermedios, comunicación de las células del Haz de His con el miocito de Purkinje, contracción celular mediada por actina, comunicación celular involucrada en la conducción cardíaca, potencial de acción de la célula muscular cardíaca, unión célula-célula, conducción cardíaca	F: <i>DSP, DSG2, CTNNA3, JUP</i> ; IF, CE, IP, CL: <i>DSP</i>
PRDM16	Complejo regulador de transcripción, regulación de la vía de señalización del receptor del factor de crecimiento transformante beta, respuesta celular al estímulo del factor de crecimiento transformante beta, regulación de la vía de señalización de la quinasa serina/treonina del receptor transmembrana, actividad represora de la transcripción por unión al ADN, regulación de la respuesta celular al estímulo del factor de crecimiento transformante beta, respuesta al factor de crecimiento transformante beta	F: <i>SKI, SMAD2, SMAD3, SMAD4, SMAD7</i> ; IG: <i>SMAD2 y SMAD4</i>
PRKAG2	Complejo de proteína quinasa, actividad reguladora de quinasa, regulación de la autofagia, transducción de señales mediada por la clase p53, actividad activadora de quinasa, actividad reguladora de proteína quinasa, actividad de proteína quinasa serina/treonina	F: <i>PRKAG1 y STK11</i> , IG: <i>G6PC, PRKAB1 TBC1D1</i> .
RYR2	Transporte de iones de calcio hacia el citosol, regulación positiva de la concentración de iones de calcio citosólicos, regulación de la concentración de iones de calcio citosólicos, señalización mediada por calcio, transporte de iones de calcio del retículo sarcoplásmico, retículo sarcoplásmico, contracción cardíaca	F: <i>FKBP1B, CASQ2, CASQ1, PRKACA</i> IG: <i>CAMK2D, PTPA, CD38, P2RX4</i>
SCN5A	Contracción del corazón, regulación del potencial de membrana, contracción del músculo cardíaco, regulación del transporte de iones de sodio, regulación de la contracción del corazón, potencial de acción de la célula del músculo cardíaco, contracción celular mediada por actina	F: <i>CAMK2D, FGF13, GPD1L, SNTA1, SCN3B RANGRF</i> IG: <i>ANK3</i>

GEN	FUNCIONES SELECCIONADAS	REDES DE INTERACCIÓN
SDHA	Respiración celular, cadena de transporte de electrones, complejo de oxidoreductasa, síntesis de ATP acoplada al transporte de electrones, complejo proteico mitocondrial, complejo de la cadena respiratoria, transporte de electrones acoplado a la síntesis de ATP mitocondrial	F: SDHC, SDHD, NDUFS1; IF, CE, IP, CL: FH.
TNNC1	Deslizamiento de filamentos de actina y miosina, contracción celular mediada por actina, citoesqueleto de actina, contracción cardíaca, sarcómero, miofilamento, movimiento musculoesquelético	F: TNNI3, TNNI1, TNNI2, TNNT1, TNNT2, TNNT3; IF, CE, CL, IRB: MYL4
TNNI3	Deslizamiento de filamentos de actina y miosina, contracción celular mediada por actina, contracción cardíaca, citoesqueleto de actina, movimiento musculoesquelético, morfogénesis del corazón, morfogénesis del tejido muscular cardíaco	F: TNNC1, TNNT2; IF, CE, CL, IRB: MYL2 y MYL3
TNNI3K	Contracción del corazón, regulación de la contracción del corazón, contracción del músculo cardíaco, regulación de la circulación sanguínea, contracción del músculo estriado, regulación de la contracción del músculo estriado, contracción muscular	F: TNNI3, SLC8A1; IG: FGF12, SLC4A3, C15orf41
TNNT2	Deslizamiento de filamentos de actina y miosina, contracción celular mediada por actina, sarcómero, miofibrilla, contracción cardíaca, citoesqueleto de actina, desarrollo del tejido muscular cardíaco	F: TNNI3, TNNC1, MYL3, TPM1, TACP; IF, CE, IP, CL, IRB, DPC: TNNI3
TTN	Fibra contráctil, sarcómero, deslizamiento de filamentos de actina y miosina, organización de la estructura actomiosina, contracción cardíaca, desarrollo del corazón, desarrollo celular cardíaco	F: TACP; IF, CE, CL, IRB, DPC: MYBPC1
VCL	Ensamblaje de la unión célula-sustrato; organización de la unión célula-sustrato; unión célula-célula; organización de la unión célula-célula; adhesión célula-sustrato; adhesión homotípica célula-célula	F: SORBS1; IF, CE, IP, CL, IRB, DPC: TLN1

F: funciones; IF: Interacción física; CE: Co-expresión; IP: Interacción Predicha; CL: Co-Localización; IG: Interacción Génica; IRB: Interacción de Rutas Biológicas; DPC: Dominios Proteicos Compartidos

7 DISCUSIÓN

Miocardopatías con mayor registro de variantes en la literatura.

Las miocardopatías se definen como daños estructurales y funcionales del miocardio, que pueden estar mediadas por variantes genéticas en diferentes genes relacionados con el proceso de contracción muscular. De acuerdo con la tabla 5, la mayor cantidad de genes se encuentran asociados a MCH seguida de MCD y MCAVD, estas tres miocardopatías se caracterizan por disfunción y arritmias ventriculares provocando insuficiencia cardíaca y muerte súbita, a pesar de su similitud fenotípica, la MCAVD se genera por variantes en genes desmosómicos y mientras que MCH y MCD se generan por variantes en genes sarcoméricos. [104]. MCH es una de las cardiopatías más estudiadas desde su primera descripción hace más de 60 años y es una de las más comunes, presenta una distribución mundial reconocida en aproximadamente 125 países y afectando más de 15 millones de personas alrededor del mundo, lo que la convierte en una patología de importancia en salud pública [105], [106]. Alrededor del 40% de la MCD está genéticamente determinada, siendo *TTN* el gen más común, responsable de aproximadamente entre el 15-20% de la MCD. [107]

Genes encontrados en los resultados.

La figura 5 detalla los 27 genes asociados a miocardopatía que fueron encontrados en los resultados revisados.

ALPK3

Ubicado en el cromosoma 15q25.3, este gen codifica para la proteína Alfa quinasa 3 (muscular), contiene 14 exones y una longitud de 1705 aminoácidos (aa), pertenece a la familia de las alfa-quinasas, donde se han registrado seis miembros expresados en humanos: *TRPM6*, *TRPM7*, *eEF2K*, *ALPK1*, *ALPK2* y *ALPK3* [108].

En murinos, este gen se ha asociado con la diferenciación de cardiomiocitos durante el desarrollo cardíaco embrionario, continuando su expresión en los cardiomiocitos adultos, esta se expresa tanto en la envoltura nuclear como en la banda M del sarcómero [109], [110]. La proteína Alfa quinasa 3 es una pseudoquinasa que contiene una señal de localización nuclear con dos dominios similares a inmunoglobulinas y un dominio α -quinasa C-terminal,

esta señal le permite interactuar tanto con la envoltura nuclear como con la banda, (figura 8) [111],[112]



Figura 8. Esquema de los dominios proteicos de ALPK3. Se muestran los dominios tipo inmunoglobulinas ig (azul) y el dominio alfa quinasa (naranja). Tomado de Almomani et al (2016) [113]

ANKRD1

El dominio 1 de repetición de anquirina, se ubica en el cromosoma 10q23.31, y codifica para la proteína 1 que contiene un dominio de repetición de anquirina, dos regiones tipo PEST, dos señales de localización nuclear (NLS) y una señal de exportación nuclear (NES) (figura 9) [114]. También es conocida como proteína de repetición de anquirina cardíaca CARP, contiene 9 exones y 319 aa perteneciente a la familia de proteínas de repetición de anquirina muscular, localizada en el núcleo.[115] y en la banda I del sarcómero con sitio de unión a la titina.[116] está altamente expresada en los cardiomiocitos, funcionando como mediador de la respuesta de los cardiomiocitos a la carga hemodinámica tanto en la cardiomiogénesis como en el corazón adulto.[117] además es una proteína reguladora de la expresión de proteínas titina sarcoméricas y se cree que puede ser importante en la integridad del sarcómero al formar un complejo de unión con la miopadina [118].

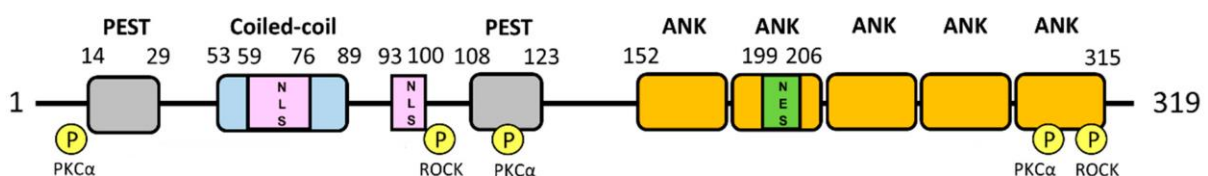


Figura 9. Esquema de los dominios proteicos de ANKRD1. Se muestran los dominios ANK, las regiones PEST y las posibles señales de NLS y NES. Tomado de Ling et al (2017) [114]

CSRP3

Ubicado en el cromosoma 11p15.1, *CSRP3* codifica para la proteína cisteína y glicina rica en proteína 3 también conocida como proteína LIM muscular perteneciente a la familia de proteínas ricas en cisteína (PRC) que contiene a CRP1, CRP2, CSRP3; contiene 6 exones y una longitud de 194 aa, donde se ubican dos dominios, LIM y una secuencia de NLS (Figura 10). Este gen se localiza en el músculo estriado (muscular o cardíaco) en las regiones sarcoméricas del disco Z/banda I del músculo cardíaco en especies como humanos, ratón y *Drosophila*, aunque también se ha registrado en otros sistemas como el vascular y sistema nervioso central.[119]. Dentro de las funciones de esta proteína se encuentran la regulación transcripcional, la determinación del destino celular, la adhesión y motilidad celular, la organización del citoesqueleto y la transducción de señales [120], [121] en el disco Z sarcomérico ayuda en la detección del estiramiento mecánico y la remodelación de los filamentos cardíacos [122].



Figura 10. Esquema de los dominios proteicos de CSRP3. Se muestran los dominios LIM ricos en glicina y la secuencia de localización nuclear NLS. Tomada de Zhou et al (2020) [123]

DES

DES se localiza en el cromosoma 2q35, y codifica para desmina un miembro de la familia de proteínas del filamento intermedio tipo III, contiene 9 exones y 470 aa. Se expresa en tanto en células cardíacas esqueléticas y el músculo liso. Está presente en el sistema de conducción cardíaca (nodo sinoatrial, auriculoventricular y el sistema His-Purkinje) [124], [125], [126]. Es el encargado de conectar y anclar diferentes estructuras creando ensamblajes fuertes que conectan los discos Z sarcoméricos con los desmosomas, la envoltura nuclear y el costámero, [127], [128], [129]. Consta de 3 dominios, un dominio de cabeza (NH₂), un dominio central ROD que a su vez se divide en cuatro segmentos 1A, 1B, 2A, 2B, es en el segmento 2B donde se presentan la mayoría de las variantes patogénicas y un dominio de cola (COOH) (Figura 11) [130].

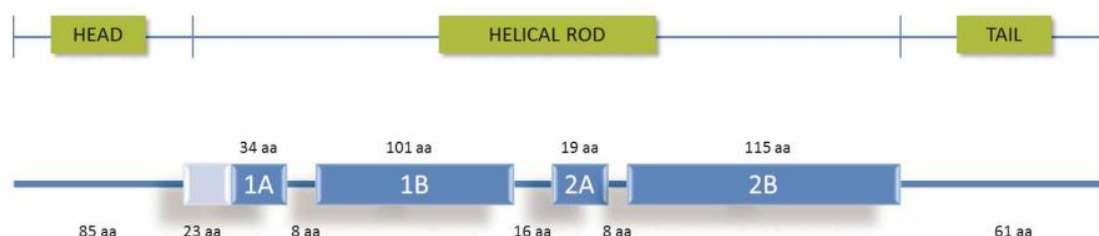


Figura 11. Esquema de los dominios proteicos de DES. Se muestran dos dominios terminales de cabeza y cola y un dominio central ROD. Tomado de Mazurca et al, (2018) [130]

DSP

DSP está ubicado en el cromosoma 6p24.3, y codifica para la proteína desmoplakina, perteneciente a la superfamilia de las plaquinas. Está compuesto de 24 exones y 2871 aa, se localiza en los desmosomas cardiacos, donde forma un enlace que conecta las cadherinas transmembrana y las proteínas asociadas al citoesqueleto, lo que la convierte en una proteína importante en la transmisión de fuerza cardiaca; [131] además interactúa con la placoglobina y placofilina, para regular la conducción cardiaca [132], [133].

La desmoplakina está compuesta por un dominio de plaquina globular N-terminal importante para la localización e interacción con otras proteínas como PKP2, un dominio central de ROD alfa-helicoidal en espiral involucrado en la dimerización de proteínas y un dominio de cola C-terminal que contiene tres dominios de repetición PDR, A, B y C, y un dominio de enlace LD que interactúa directamente con los filamentos intermedios (Figura 12) [134]. El splicing alternativo de *DSP* produce 3 isoformas, DSP-I (isoforma larga), DSP-Ia (isoforma intermedia) y DSP-II (isoforma corta) [135].



Figura 12. Esquema de los dominios proteicos de DSP. Se muestran los dominios de plaquina en la región NH2, un dominio central ROD y tres dominios repetidos PDR. Tomado de Mohammed et al, (2022),[136]

EYA4

Este gen se encuentra en el cromosoma 6q23.2 codifica para la proteína fosfatasa EYA4, contiene 22 exones y 639 aa, es miembro de la familia eya en los vertebrados, y funciona

como activador transcripcional en el desarrollo de algunos órganos como el corazón, el oído interno, riñón músculo y ojo [137].

EYA4 consta de 2 dominios, una región variable N-terminal divergente (eyaVR) con funciones transactivadoras y actividad de serina/treonina fosfatasa, y una región C-terminal altamente conservada (eyaHR) con actividad de tirosina fosfatasa que interactúa con la familia SIX de factores de transcripción que promueve la translocación nuclear (Figura 13) [138], [139].

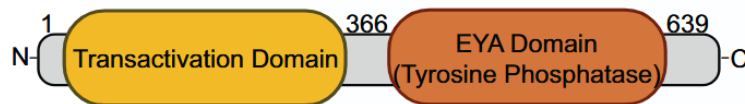


Figura 13. Esquema de los dominios proteicos de EYA4. Se muestran dos dominios N y C terminal de transactivación y de tirosina fosfatasa. Tomado de Nelson et al (2024), [140]

FHOD3

Este gen se encuentra en el cromosoma 18q12.2, codifica para la proteína que contiene el dominio formina de homología 2 tipo 3, consta de 33 exones y 1422 aa, pertenece a la familia de proteínas forminas. Contiene 3 dominios FH, un dominio de unión a GTPasa (GBD), un dominio auto inhibitorio diáfano (DID) en la región FH3 y un dominio de autorregulación diáfano (DAD) en el extremo C-terminal (Figura 14) [141]. Estos dominios conservados y motivos funcionales son capaces de regular la dinámica de la actina, *FHOD3* es importante en la regulación de la organización del sarcómero, miofibrillogénesis y la contractilidad de los cardiomiocitos [142].



Figura 14. Esquema de los dominios proteicos de FHOD3. Se muestran los 3 dominios FH, GBD, DID, DAD. Tomada de Ochoa et al (2018) [143].

FLNC

Este gen se ubica en el cromosoma 7q32.1, codifica para la proteína filamina C, contiene 48 exones y 2725 aa, y pertenece a la familia de las filaminas. Esta es una proteína estructural de unión a la actina que se localiza alrededor del disco Z, el sarcolema, la unión miotendinosa y los discos intercalados, por lo que es importante en el mantenimiento la integridad de las

estructuras celulares entre el sarcómero, citoesqueleto y la membrana celular [144], [145], [146]. Consta de un dominio de unión a actina (ABD) compuesto por dos dominios de homología de calponina (CH), 24 dominios de inmunoglobulina (Ig) divididos en un subdominio ROD1 y ROD2, y un dominio de dimerización C-terminal [147].

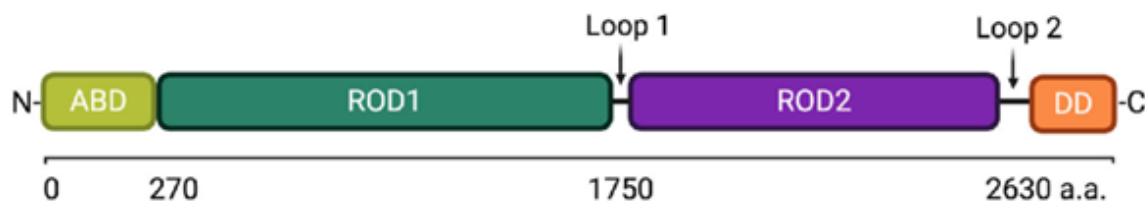


Figura 15. Esquema del monómero proteico de FLNC. Se muestra los dominios ABD, ROD1 y 2, y DD. Tomada de Goliusova et al (2024), [148].

JPH2

Este gen se encuentra ubicado en el cromosoma 20q13.12, codifica para la proteína junctofilina 2, con 7 exones, y 696 aa, pertenece a la familia de las junctofilinas, de esta familia JPH2 es la isoforma que se expresa en el corazón. Dentro de sus funciones está servir como puente entre la membrana plasmática y el sarcolema, además regula la cascada de liberación de calcio (Ca^{2+}) en el retículo endoplásmico al interactuar con los canales de Ca^{2+} tipo L (LTCC) en los túbulos T, la caveolina-3 y RYR2, y que a su vez son inducidos por Ca^{2+} (CICR), por lo que CICR es responsable de regular la acción de excitación-contracción para generar una contracción cardíaca coordinada [149].

Esta proteína presenta 8 dominios altamente conservados de nexos de reconocimiento y ocupación de membrana (MORN) unidos por regiones de enlace y un dominio transmembrana C-terminal, el extremo amino terminal se encuentra anclado en el sarcolema de los túbulos T, mientras que el extremo carboxilo terminal se ancla al retículo sarcoplásmico [150], [151], [152], [153].

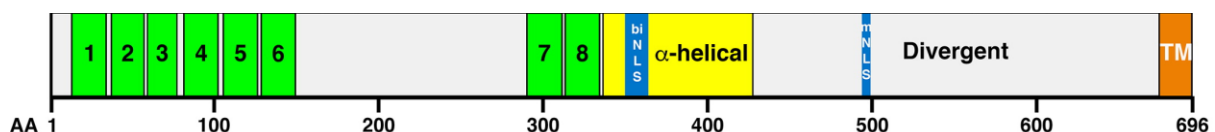


Figura 16. Esquema de los dominios proteicos de la junctofilina 2. Se muestran los dominios MORN (verde), un dominio alfa helicoidal (amarillo), un dominio divergente (gris) un

dominio transmembrana (naranja) y dos dominios de señalización nuclear (azul). Tomada de Lenhart & Wehrens (2022), [153]

JUP

Este gen se encuentra ubicado en el cromosoma 17q21.2, y codifica para la placoglobina de unión, es conocida también como placoglobina o γ -catenina, contiene 19 exones y 745 aa. Esta proteína hace parte de la familia de proteína de armadillo, y juega un papel importante para la adhesión celular, ayudando a estabilizar el citoesqueleto por medio de los desmosomas, además, es abundante en tejidos que están sometidos a estrés mecánico como el tejido cardíaco. En los cardiomiocitos, *JUP* ayuda en el anclaje miofibrilar a uniones adherentes y a la distensibilidad miofibrilar [154], [155], [156].

La placoglobina contiene un dominio central de armadillo que se compone de 12 repeticiones de “brazo” no idénticas, flanqueadas por regiones de “cabeza” y “cola” N y C terminales respectivamente, estos dominios son flexibles gracias a su sensibilidad a la proteólisis [157].



Figura 17. Esquema de los dominios proteicos de la placoglobina (JUP). Se muestran las 12 repeticiones en tipo armadillo entre los dominios de cabeza y cola. Tomada de Kowalczyk & Green (2013) [158].

LMNA

Este gen se encuentra ubicado en el cromosoma 1q22, y codifica para la proteína lamina de tipo A, que comprende las láminas A/C, contiene 20 exones, y 664 aa, y pertenece a la familia de los filamentos intermedios. LMNA es una proteína nuclear, que presenta dos isoformas generadas por el splicing alternativo del exón, del cual se genera la lámina A con 646 aa y la lámina C con 572 aa [159], las láminas constan de un dominio globular de cabeza y cola con pliegue similar a la inmunoglobulina, que se separan por un dominio de varilla helicoidal [159]. Las láminas interactúan con regiones ricas en heterocromatina en la envoltura nuclear llamadas Dominios Asociados a Laminas (DAL) cuya función es importante en la organización

de la cromatina, por lo anterior las láminas A/C son componentes claves en la conformación de la heterocromatina y la maquinaria del silenciamiento génico además de la diferenciación y proliferación celular [160], [161].

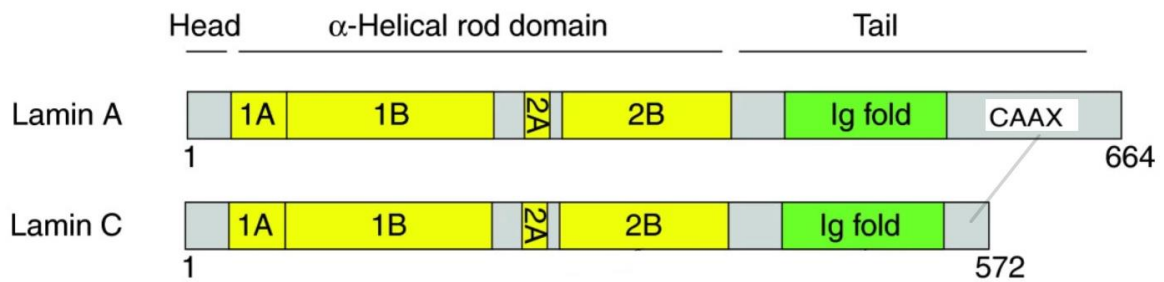


Figura 18. Esquema de los dominios proteicos las láminas A/C. Se muestran el dominio alfa Helicoidal rod (Amarillo) que comprende las regiones 1A, 1B, 2A, 2B, un dominio de tallo que comprende el dominio de inmunoglobulina (verde) y la caja CAAX conservada. Tomada de Dittmer & Misteli (2011), [162].

MYBPC3

Este gen está ubicado en el cromosoma 11p11.2 y codifica para la proteína C3 de unión a la miosina, contiene 35 exones y 1274 aa, pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas, familia de proteínas de unión a la miosina MyBP. MYBPC3 (cMyBP-C) es una proteína flexible en forma de varilla presente en la banda A del sarcómero, cuyo dominio terminal C presenta una gran afinidad por el filamento de miosina, se expresa principalmente en cardiomiocitos y en fibroblastos, por lo que es clave en el proceso de contracción cardíaca, en el soporte estructural y funcional del sarcómero [163], [164]. cMyBP-C presenta 3 isoformas en el músculo de las cuales, *MYBPC3* es la isoforma cardíaca, contiene 8 dominios similares a inmunoglobulinas (ig) y tres similares a fibronectina (FN3) una región rica en prolina/alanina (P/A) que conecta los dominios C0 y C1 y un motivo M que contiene nueve residuos (LAGGGRRIS en la secuencia humana) que conecta los dominios C1 y C2 [165], [166].

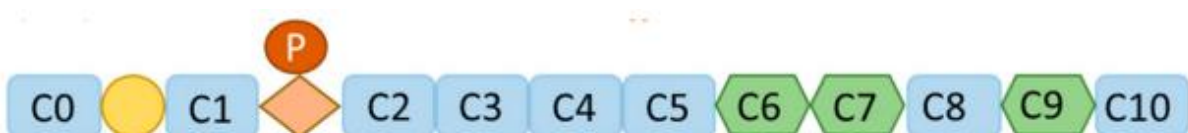


Figura 19. Esquema de los dominios proteicos MYBPC3. Se muestra en azul los dominios de inmunoglobulinas, el círculo amarillo una región rica en prolina/alanina, el rombo rosado claro el motivo de cMyBPC junto a un grupo fosfato, y en verde tres dominios de fibronectina. Tomado de Riguene et al (2023) [167].

MYH6

La miosina consta de dos subunidades de cadena pesada (α y β) dos subunidades de cadena liviana y dos subunidades reguladoras. *MYH6* se ubica en el cromosoma 14q11.2., contiene 39 exones y 1939 aa y es la encargada de codificar la subunidad alfa de la cadena pesada de miosina (MyHC), pertenece a la superfamilia de TRAFAC de las ATP-asas de miosina/quinesina, familia de las miosinas. Forma parte del filamento grueso, componente importante del sarcómero y ayudante del sistema de contracción cardiaco, se expresa principalmente en el ventrículo humano en desarrollo y en la aurícula adulta; también se han descrito otras funciones en la que se incluyen la organización y estabilización del citoesqueleto de actina, tráfico de membrana, endocitosis e incluso se han encontrado en las células ciliadas del oído interno. Cuenta con dominios de cabeza, domino de cuello y cola, este último cuenta dos secciones una globular y otra en espiral capaz de estabilizar la miosina y hace que el dominio de cabeza pueda generar fuerza gracias a su interacción con la actina [168], [169], [170]. La MyHC está dividida en 2 fragmentos, el primero HMM (meromiosina pesada) que contiene la región de la cabeza (S1) y una porción de secuencia formadora de hélice superenrollada (S2) y el segundo LMM (meromiosina liviana) que es el dominio C-terminal [171].

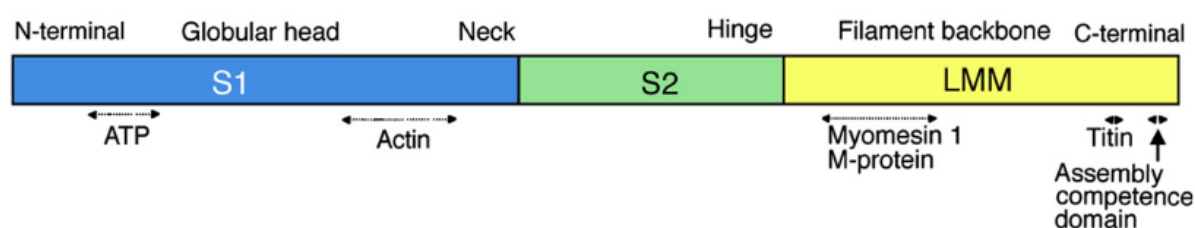


Figura 20. Esquema de los dominios proteicos de MyHC. Se muestran los dominios S1 y S2 de la región N-terminal y la región LMM de la región C-terminal. Tomada de Oldfors (2007), [171].

MYH7

MYH7 se encuentra en el cromosoma 14q11.2, y codifica para la cadena pesada beta de miosina 7, cuenta con 40 exones y 1935 aa, hace parte de la superfamilia TRAFAC de las ATPasas de miosina/quinesina, familia de las miosinas. Este se expresa en el ventrículo

izquierdo del corazón adulto, y en las fibras musculares esqueléticas tipo II, jugando un papel importante el proceso de contracción cardíaca, [172].

Esta miosina 7 consta de un dominio de cabeza (dominio motor de cabeza- S1), un dominio S2 que contiene el cuello flexible y la bisagra, y el dominio de cola (región espiral) [173]



Figura 21. Esquema de los dominios proteicos de MYH7. Se muestran los dominios, S1, S2 y LMM. Tomada de Fiorillo et al (2016), [174]

MYL2

MYL2 se encuentra ubicado en el cromosoma 12q24.11 y codifica para la cadena ligera de miosina 2 (también llamada cadena ligera reguladora de miosina), contiene 8 exones, y 166 aa, está presente en el filamento delgado del músculo estriado de mamíferos, se expresa en las fibras esqueléticas lentas tipo 1, y el músculo ventricular, ayudando el proceso de contracción cardíaca, la unión y sensibilidad al calcio y en la cinética del ciclo de los puentes cruzados de miosina [175], [176], [177]. *MYL2* en compañía de *MYL3* ayuda a estabilizar el “brazo de palanca” de la cabeza de miosina, esta proteína cuenta con tres dominios principales, un dominio EF-Hand de unión a Ca^{2+} en el extremo N-terminal y dos dominios similares a EF-Hand en el extremo C-terminal [178].

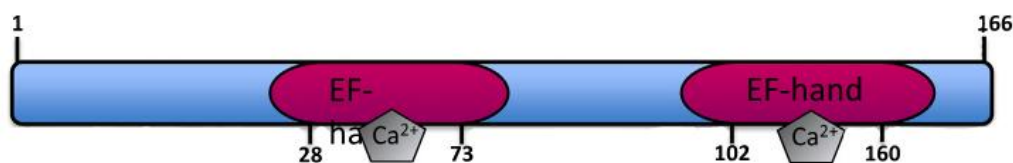


Figura 22. Esquema de los dominios proteicos de MYL2. Se muestran los dominios tipo EF-hand con unión a Ca^{2+} . Tomado de Sheikh et al (2015), [179].

PKP2

PKP2 se encuentra ubicado en el cromosoma 12p11.21, y codifica para la proteína placofilina-2, contiene 15 exones y 881 aa, que se expresa tanto en cardiomiocitos y no cardiomiocitos,

así como en células progenitoras cardíacas y miocitos maduros [180]. Esta proteína hace parte del componente de los desmosomas para la conexión celular cardíaca, la coordinación de la contracción cardíaca y su rendimiento cardíaco, PKP2 tiene por función proporcionar fuerza estabilizadora para permitir el ensamblaje del filamento intermedio desmosómico. Se han descubierto también otras funciones no mecánicas, como regulación de la señalización intercelular, regulación electrofisiológica y control de procesos de transcripción,[181], [182]. Estructuralmente presenta 8 repeticiones tipo armadillo, el dominio R en su extremo N terminal y varios dominios funcionales conocidos [183].

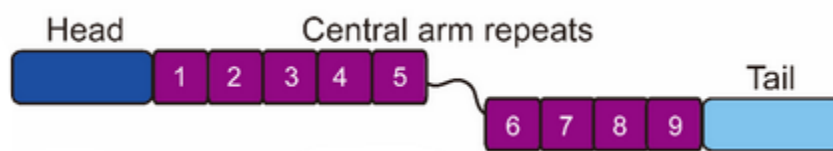


Figura 23. Esquema de los dominios proteicos de la placofilina 2. Se muestran los dominios de cabella y cola, y un dominio central de repeticiones armadillo. Tomado de Bass-Zubek et al (2009), [184].

PRDM16

Este gen se encuentra ubicado en el cromosoma 1p36.32, y codifica para el miembro número 16 de la familia PRDM (PR domain-containing), contiene 17 exones, y 1276 aa. Pertenece a la familia de genes del dominio regulador positivo (PRDM), una subfamilia de productos de genes de dedo de zinc tipo Kruppel. Dentro de sus funciones se encuentran la diferenciación celular, la elección del destino celular en el desarrollo cardíaco y otros procesos de regulación de la identidad y la función de la grasa parda/beige, regulación del estrés oxidativo en las células madre hematopoyéticas y neurales y participa en el proceso de palatogénesis [185], [186], [187]. PRDM16 es un factor de transcripción que contiene seis dominios funcionales principales: Dominio PR/SET (PR dominio PRDF1 (factor de unión al dominio regulador positivo I), exclusivo de la familia PRDM, con potencial actividad metiltransferasa, Dedo de Zinc 1 (ZF-1) Región reguladora proximal (PRR) Dominio de represión (RD) Dedo de Zinc 2 (ZF-2) Dominio de activación ácido (AD) [188]



Figura 24. Esquema de los dominios proteicos de PRDM16. Se muestran los dominios PR, dominios dedos de zinc (ZF), PRR y AD. Tomado de Ishibashi & Seale (2015) [189].

PRKAG2

Este gen se encuentra ubicado en el cromosoma 7q36.1 y codifica para la proteína de la subunidad gamma 2 no catalítica activada por AMP de proteína quinasa, contiene 22 exones, y 569 aa, y es miembro de la familia de subunidades gamma AMPK. Esta subunidad (gamma) potencia la actividad de la subunidad alfa, perteneciente también como una subunidad de la proteína AMPK, que se expresa en diferentes tejidos, cardíaco, musculo esquelético, cerebro, placenta, riñones, y páncreas. En el tejido cardíaco AMPK es capaz de regular la captación, almacenamiento y uso de glucosa y ácidos grasos [190]. por lo que es importante para el metabolismo energético celular y la función cardíaca.

PRKAG2 es un complejo heterotrimérico α , β , y γ de las cuales, α es un componente catalítico, mientras que las otras dos subunidades cumplen funciones reguladoras [191]. Contiene cuatro dominios consecutivos de tipo CBS (cystathionine-beta-synthase), conocidos también como dominios Bateman, y son característicos de las subunidades gamma de AMPK y están implicados en la unión de nucleótidos (AMP, ADP, ATP) para la regulación de la actividad enzimática [192].



Figura 25. Esquema de los dominios proteicos de PRKAG2. Se muestran los 4 dominios CBS.

Tomada de Hu et al (2020), [193].

RYR2

Este gen se encuentra ubicado en el cromosoma 1q43 y codifica para el receptor 2 de rianodina, con 107 exones, y 4967 aa, pertenece a la familia de receptores de rianodina; estos receptores se ubican en el retículo sarcoplásmico y se activan gracias a la entrada y aumento de calcio para iniciar la contracción cardíaca, funciona entonces como un regulador del acoplamiento cardíaco de excitación-contracción y la homeostasis del calcio intracelular. RYR es un complejo canal de calcio compuesto de 4 subunidades idénticas, presenta 3 isoformas de las cuales RYR2 se expresa principalmente en musculo cardíaco [194], [195], [196].

RYR2 consta de los dominios, NTD, SPRY1, SPRY2, SPRY3, dominio control, dominio helicoidal 1 (HD1), dominio central, TMD (Dominio transmembrana), CTD (Dominio C-terminal), de estos CTD tiene un dedo de zinc y contiene un Zn^{2+} en el dominio, involucrado también en la unión de Ca^{2+} . [197], [198], [199]



Figura 26. Esquema de los dominios proteicos de RYR2. Se muestran los múltiples dominios, NTD SPRY1,2,3, Handel, helicoidal, central, TMD, y CTD. Tomada de Steinberg et al (2023), [195].

SCN5A

SCN5A se ubica en el cromosoma 3p22.2 que codifica para la subunidad Alfa 5 del canal dependiente de voltaje de sodio, cuenta con 29 exones y 2016 aa, pertenece a la familia de los canales de sodio dependientes de voltaje (canales Nav). Es el principal canal de sodio en el corazón, y expresa en la región del disco intercalado permite la generación y propagación de potenciales de acción en células excitables, permitiendo la entrada de sodio al cardiomiocito [200], [201]. Esta entrada de sodio es la fase inicial de la despolarización rápida desde la cual se inicia la cascada de acoplamiento de excitación-contracción y la adecuada conducción del impulso eléctrico cardiaco, esta entrada juega también un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis celular, la transducción de señales, la liberación de neurotransmisores, la contracción muscular, el marcapasos cardíaco, la secreción hormonal, el crecimiento y la apoptosis [202], [203].

SCN5A consta de 9 dominios, organizados de la siguiente manera, un dominio N-Terminal, dominio I, loop I-II, dominio II, loop II-III, dominio III, loop III-IV, dominio IV, y un dominio C-terminal [204].

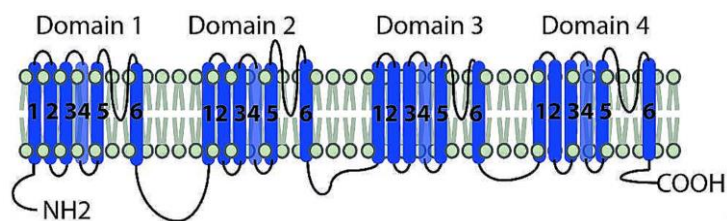


Figura 27. Esquema de los dominios proteicos de SCN5A. Se muestran los 4 dominios transmembranales. Tomada de Cadena Ullauri et al (2024) [202].

SDHA

Este gen se encuentra ubicado en el cromosoma 5p15.33 y codifica para la subunidad A de la flavoproteína del complejo succinato deshidrogenasa, contiene 17 exones y 664 aa, pertenece a la familia de genes SDHx (*SDHA*, *SDHB*, *SDHC* y *SDHD*) que codifican las subunidades del complejo II (succinato deshidrogenasa) de la cadena respiratoria mitocondrial, y que son importantes para el metabolismo energético celular [205], [206] y por tanto, útiles para la contracción muscular [207].

SDHA se encuentra ubicado hacia la parte de la matriz mitocondrial junto con SHDB, mientras que SDHC y SDHD están ancladas a la membrana. SDHA contiene 4 dominios, el dominio de unión a FAD, dominio de caperuza, un dominio helicoidal y un dominio C-terminal [208].



Figura 28. Esquema de los dominios proteicos de SDHA. Se muestran los 4 dominios, FAD, CAP, Helicoidal, y C-terminal. Tomada de Finley et al (2011), [209].

TNNC1

TNNC1 se encuentra ubicado en el cromosoma 3p21.1 que codifica para la proteína troponina C1, de tipo esquelético y cardíaco lento expresada en el filamento delgado de actina, contiene 6 exones y 161 aa, pertenece a la familia de proteínas de unión a Ca^{2+} -EF-Hand, que se encuentran tanto en los cardiomiocitos del musculo esquelético lento como en el musculo cardiaco, y que junto con *TNNC2* hace parte de la troponina C (TnC) [210], *TNNC1* es importante para la detección del calcio que genera la fuerza necesaria para la contracción cardiaca [211]. Estructuralmente *TNNC1* tiene dos dominios principales dominio N-terminal y C-terminal que se unen por un enlace flexible, cuatro motivos (I-IV) de hélice-bucle-hélice de EF-Hand como posibles sitios de unión a Ca^{2+} , tiene una inserción (V28) que inactiva el sitio I, y dos sustituciones de aminoácidos que son clave para la unión de Ca^{2+} , los dominios III – IV son los que presentan una alta afinidad al Ca^{2+} [212].



Figura 29. Esquema de los dominios proteicos de TNNC1 (cTnC). Se muestran las porciones N y C terminal y los cuatro motivos tipo EF-Hand, unidos por un enlace flexible (rojo).

Tomado de Ragusa y Caselli (2024), [213].

TNNI3

Este gen se ubica en el cromosoma 19q13.42, y codifica para la proteína troponina I3 de tipo cardiaco (cTnI), contiene 8 exones y una longitud de 210 aa, pertenece a la familia de genes de TNNI que codifican las isoformas TnC y TnT de troponina I (TnI) (subunidad inhibidora), encargadas de regular la contracción y la relajación muscular; TNNI3 se expresa exclusivamente en el corazón adulto, y regula la contracción cardiaca al obstaculizar la interacción de los puentes cruzados con la miosina y actina reduciendo la entrada de calcio permitiendo así la relajación muscular [214], [215], [25]. Por otro lado, se sabe que TNNI3 presenta un péptido de extensión único N-terminal que funciona como una estructura reguladora con dos residuos de serina diana de la proteína quinasa A (PKA) que al fosforilarse disminuyen la sensibilidad al Ca^{2+} aumentando la relajación durante la diástole [215]. Este péptido hace parte y es el primero de los 5 dominios estructurales que componen TNNI3, el segundo es el dominio de brazo IT capaz de unirse a cTnT, el dominio C-terminal está compuesto por la región del péptido inhibidor y la región del péptido interruptor [213].

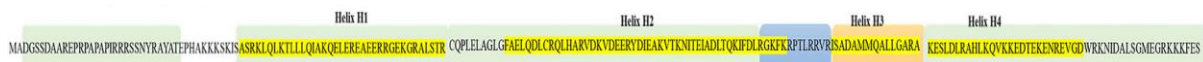


Figura 30. Esquema de los dominios proteicos de TNNI3 (cTnI). Los tres recuadros verdes corresponden a la región N-terminal, el brazo IT, y el dominio C-terminal; el recuadro azul representa la región del péptido inhibidor, y el recuadro naranja representa el péptido interruptor. Tomado de Ragusa y Caselli (2024), [213].

TNNI3K

Este gen se ubica en el cromosoma 1q31.1 y codifica para la proteína quinasa de interacción con troponina I, contiene 25 exones, y 834 aa, es una quinasa funcional de serina/treonina/tirosina perteneciente a la familia de las quinasas ligadas a integrinas (quinasa cardíaca específica) que se expresa en el corazón, en los fibroblastos ventriculares, principalmente en los núcleos y discos Z de los cardiomiocitos y en menor proporción en el

cerebro y testículos, [216], [217]. Su función es modular sus proteínas diana mediante la transferencia de un grupo fosfato del ATP al grupo hidroxilo de Ser, Thr, o Tyr. TNNT3K es importante para la contractilidad cardíaca, remodelación hipertrófica, diferenciación cardíaca, y la reparación de la lesión cardíaca mediante la supresión de cTnI, lo que facilita el mantenimiento del ritmo cardíaco y la fuerza de contracción [218]. Esta proteína se compone de cuatro dominios: un dominio superenrollado en la parte N-terminal (ANK) necesario para la autofosforilación, un dominio quinasa central flanqueado por un dominio de repetición de anquirina y un dominio rico en serina en la parte C-terminal que regula negativamente la actividad quinasa [219], [220].

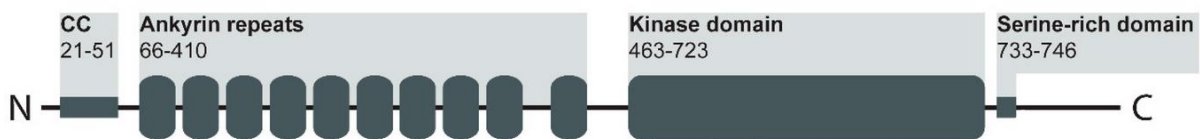


Figura 31. Esquema de los dominios proteicos de TNNT3K. Se muestra el dominio CC (dominio superenrollado), el dominio de repetición de anquirina, un dominio quinasa y un dominio C-terminal rico en serina. Tomado de Pham et al (2021), [219].

TNNT2

Este gen se ubica en el cromosoma 1q32.1, y codifica para la proteína sarcomérica troponina T2, con 17 exones y 298 aa. La troponina T2 de tipo cardíaco perteneciente a la familia de genes de la troponina T, que se compone de las isoformas TNNT1, TNNT2, Y TNNT3 de las cuales TNNT2 corresponde exclusivamente la isoforma cardíaca importante para la regulación del calcio en la contracción cardíaca [221],[222].

TNNT2 contiene tres dominios estructurales un dominio N-terminal con una alta variabilidad en las isoformas del músculo esquelético cardíaco, mientras que el dominio de unión a la tropomiosina y el dominio C-terminal son altamente conservadas [223].

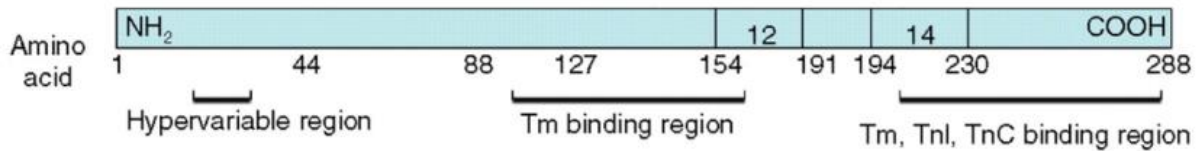


Figura 32. Esquema de los dominios proteicos de TNNT2. Se muestra la región hipervariable y los sitios de unión a Tm, Tnl, y TnC. Tomado de Gaze & Collison (2008), [224].

TTN

Este se ubica en el cromosoma 2q31.2, y codifica para la proteína titina, contiene 364 exones con 34350 aa, pertenece a la familia de las proteínas sarcoméricas gigantes (línea M y Z). Titina es una proteína gigante que abarca la mitad del sarcómero y es la tercera proteína más abundante del músculo estriado después de la miosina y actina, y es esencial para mantener la integridad y función del sarcómero (unidad funcional del cardiomiocito). Esta proteína presenta tres isoformas generadas por splicing alternativo, las isoformas N2B y N2BA en adultos, y la isoforma de titina cardíaca fetal (FCT) [225], [226], [227]. Titina es una proteína compleja que se compone de 4 dominios estructurales, el dominio N-terminal conocido (disco Z) banda I, banda A, dominio C-terminal (línea M) y regiones de repetición de inmunoglobulina y fibronectina tipo III [228].

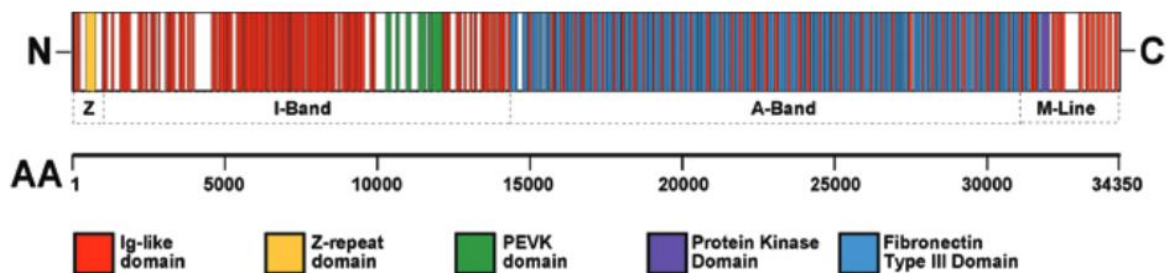


Figura 33. Esquema de los dominios proteicos de TTN. Se muestra los sitios de unión al sarcómero y en colores cada uno de los dominios de esta proteína. Tomada de Golbus et al (2012), [229].

VCL

VCL está ubicado en el cromosoma 10q22.2 y codifica para la proteína vinculina, contiene 22 exones y 1134 aa, pertenece a la familia de proteínas de adhesión focal. VCL es una proteína

citoesquelética que promueve la adhesión célula-matriz o célula-célula al citoesqueleto basado en actina, que en el corazón se encarga de la mecano-sensación de los cardiomiocitos por medio de la adhesión focal [230], [231].

Esta proteína contiene tres dominios, un dominio N-terminal de unión a talina y α -actinina, un dominio central de unión a actina y un dominio C-terminal de autorregulación y de unión a otras proteínas de adhesión focal [232].

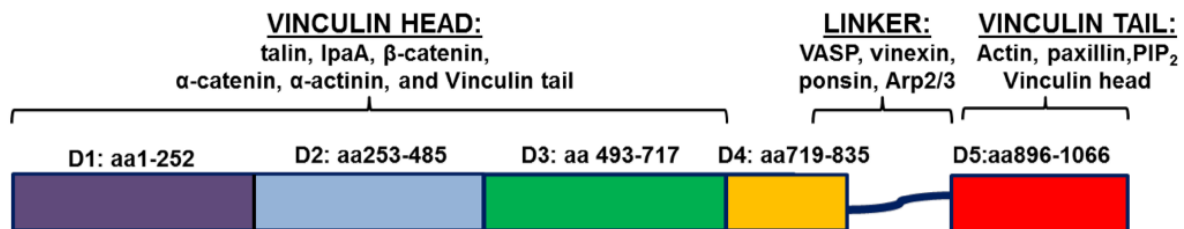


Figura 34. Esquema de los dominios proteicos de VCL. Se muestran los 5 dominios α -helicoidales que conforman la cabeza y el tallo de la proteína y otras proteínas de unión con la vinculina. Tomada de Bays & DeMali (2017) [233].

Genes con mayor cantidad de variantes

La figura 5 detalla los genes que presentaron la mayor cantidad de variantes, se describe entonces los genes *TTN*, *MYBPC3*, *MYH7*, *TNNC1* con 27, 6, 4, 3 variantes respectivamente.

En el caso de *TTN* se han reportado 27199 variantes según Clinvar. Las investigaciones de Ghaffari et al (2024) y Young-gon et al, (2022) refieren que los exones 326 y 327 contenidos en la banda A, son puntos críticos en *TTN*, se sabe que las variantes truncantes de la titina (*TTN*tv) se localizan en exones que hacen parte de la banda A que es el lugar donde *TTN* interactúa con las colas de la cadena pesada de la beta-miosina y están fuertemente asociadas con MCD [227], [228]. La banda A comprende los exones 253-358 [234] y es la región más larga del gen y comprende el 49.8% de su región codificante. Trece variantes se encuentran en la banda A, de las cuales, 3 son tipo truncante, W28391*(nonsense) T33402Qfs*44 y I33447Ffs*8 (frameshift) clasificadas con probablemente patogénicas y se ubican en los exones 326, y 357 y 357 respectivamente (tabla 6). Una cuarta variante truncante de clasificación probablemente patogénica D8866Mfs*5 [235], se encuentra en el exón 92 que se encuentra en la banda I. Dado que el gran tamaño de la proteína titina es posible encontrar

gran cantidad de variantes, muchas de ellas no reportadas o VUS como se encontró en este estudio, 23/27 se clasifican como VUS, 7/27 no se reportan en bases de datos [236], [229].

Como se ha mencionado, los genes *MYBPC3* y *MYH7* fueron de los primeros genes asociados a miocardiopatía y son la causa principal del 75% de los casos de MCH. *MYH7* es la segunda causa de MCH y la tercera de MCD, con más de 2000 variantes reportadas. El hotspot de este gen está localizado entre los aminoácidos 167 y 931, la mayoría de las variantes asociadas con miocardiopatías se han reportado en el dominio de la cabeza globular (85-778 aa), lo que podría afectar los sitios de unión de la actina. De las 5 variantes encontradas en *MYH7*, c.2163-1G>A se encuentra en el dominio de cabeza, E1914K y D1272N se localizan en el dominio de cola (839 – 1935 aa) [237] [174].

MYBPC3 es un gen sarcomérico encargado del ensamblaje de filamentos gruesos uniendo miosina y titina, importante en la contracción cardíaca. Hasta la fecha se han reportado en Clinvar 4386 variantes, 824 patogénicas y 402 probablemente patogénicas, [238], de las cuales 350 se han reportado como patogénicas asociadas a MCH representando un 44% de los casos, la mayoría de las variantes encontradas en el dominio carboxilo terminal que es el sitio de unión de la miosina y la titina, afectan dicha unión [239], [240]. Los tipos de variantes más frecuentes en *MYBPC3* son variantes tipo frameshift (aproximadamente un 60%), nonsense y que afectan el sitio de empalme, es decir variantes que provocan una terminación prematura y pérdida de función de la proteína [241], [242]. En este trabajo se encontró una nonsense (Q1103*), una delección y 4 missense.

TNNC1 hace parte del complejo de troponinas, su actividad en el filamento delgado sarcomérico es causa poco frecuente tanto de MCH como de MCD [243]. El hallazgo de la cantidad de variantes en este gen radica más en la frecuencia de la variante ya que para este gen se encontró la misma variante (p.A8V) en 3 pacientes diferentes. A pesar de que *TNNC1* ha sido poco frecuente en MCH, estudios funcionales han revelado a p.A8V como una variante causante de esta patología y que lo sugiere con un gen con susceptibilidad a MCH, otros estudios han mostrado su efecto y patogenicidad en MCD [244], [245].

Cambios en la secuencia de ADN

La figura 6 detalla los tipos de cambios encontrados en la secuencia de ADN, siendo las variantes missense las que más se encontraron con un 73.9% (51/69), este es uno de los cambios más frecuentes en la secuencia del ADN, y se debe a un cambio puntual de un nucleótido por otro, esta sustitución puede o no generar un efecto patogénico en el producto proteico, por lo cual, muchas variantes se clasifican como inciertas y se requieren estudios funcionales que validen la patogenicidad de cada variante. De las variantes missense encontradas solo 13 presentaron una clasificación de patogenicidad, es decir menos del 50% cuentan con estudios que validen su efecto en la proteína, mientras que de las 27 variantes de *TTN*, 19 son missense y todas presentan clasificación incierta. En la población general se han registrado un 5.2% las variantes missense y en un 2% las variantes truncantes.

Diferentes estudios de variantes tipo missense se han realizado en genes como *MYBPC3* y *MYH7*. Armanious et al, (2024) sugieren que algunas variantes que se clasifican como VUS o como probablemente benignas pueden presentar cambios estructurales y funcionales que influyen directamente con la susceptibilidad a desarrollar miocardiopatía, principalmente en individuos que presentan otras variantes patogénicas [246], [247], [248], [249], [250].

A diferencia de las variantes tipo missense, las variantes truncantes (frameshift, nonsense, splice acceptor, intrónicas, 5'UTR, duplicaciones, deleciones) alteran el marco de lectura y pueden generar un codón de parada prematuro, por lo que estas se consideran principalmente como causantes de patogenicidad, ya que son capaces de generar cambios que conduzcan a errores en empalmes, en la actividad enzimática o la interacción proteína-proteína [251], [228].

Variantes patogénicas

Las variantes patogénicas (tabla 6) en diferentes genes que son participantes del proceso de contracción muscular son la principal causa de miocardiopatías genéticas ya que estas alteran la estructura y función de proteínas, sitios de anclaje, sitios de fosforilación, e interacción entre proteínas generando una alteración anatómica del miocardio y su correcto funcionamiento [104].

DES es el principal componente de los filamentos intermedios que tienen función en la miogénesis, y la contracción muscular [254]. La variante p.Q113P del gen no se encuentran

registrados en las bases de datos, sin embargo, se le adjudica la clasificación de patogenicidad. La glicina es un aminoácido que no contiene una cadena lateral lo cual le confiere flexibilidad a la cadena peptídica, mientras que la prolina contiene cadena lateral compuesta por un anillo pirrólico de 5 carbonos, sin carbono quiral, que hace que la estructura proteica generada sea más rígida. Este cambio de una estructura flexible por una estructura que permite menor flexibilidad podría causar anomalías estructurales al perturbarse su estabilidad, este cambio dificulta incluso los métodos de predicción según lo reportado por Hayes & Brooks (2021) quienes simularon las variantes que contenían glicina y prolina, en donde la dificultad para simular las predicciones con prolina radican en la reducción de la flexibilidad de la cadena proteica dificultando la posibilidad de captar los cambios, además de la limitación en tiempo (40 ns) de la técnica utilizada MS λ D (Multi-Site λ -Dynamics, que predice cambios de energía libre en variantes de proteínas) que puede no estar capturando los procesos de relajación conformacional [253], [254]. Lo anterior brinda un acercamiento a la posible explicación de la patogenicidad de la variante en ausencia de estudios funcionales.

Las variantes patogénicas en *LMNA* están asociadas a multiples enfermedades llamadas laminopatías y que incluyen la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, tipo 2B1 (AR) (CMT), distrofia muscular de Emery-Dreifuss 2 (AD) (DMED) distrofia muscular de Emery-Dreifuss 3 (AR) (DMED), y en términos cardiacos se asocia con MCD (AD) [255], esta última conlleva a una alta tasa de trasplante cardiaco, insuficiencia cardiaca congestiva y mayor riesgo de muerte súbita [159], [256]. En este estudio se encontraron las variantes p.R377L y p.V442M con efecto patogénico en *LMNA*, ubicadas en el exón 6 y 7 respectivamente, el primero hace parte del dominio de varilla α -helicoidal y es uno de los aminoácidos altamente conservados de los filamentos intermedios, y el segundo hace parte del dominio tail, p.R377L fue reportado en un estudio familiar en países bajos en familias que presentaron DMED sin afectación cardiaca [257], sin embargo, un estudio en pacientes coreanos han relacionado a p.R377L no solo con distrofia muscular de cintura tipo 1B (DMC1B o LGMD1B por sus siglas en inglés) sino con afectación cardiaca, asociada a una alteración en la conducción cardiaca y MCD [258]. Passoti et al (2008) reportó que, si bien esta variante fue encontrada en dos sujetos con fenotipo de MCD y bloqueo auriculoventricular no fue probada en términos de su relación clínica definitiva, pero si refieren que puede ser causal de la enfermedad con mayor riesgo de muerte súbita [259]. Se han reportado otros casos de esta variante en paciente con LGMD1B y MCD, bloqueo auriculoventricular y taquicardia auricular, uno de ellos reportado en

Colombia en 2015 con LGMD1B, MCD severa en VI y moderada en VD, además de insuficiencia mitral y disminución de la FEVI en 21% [260], [261].

La variante p.V442M ha sido reportada en población con baja frecuencia en EXAC, no existen ensayos funcionales que respalden la patogenicidad de la variante, sin embargo, esta se encuentra en el dominio Ig-fold, un dominio conservado estructuralmente [262]. Los aminoácidos valina y metionina tiene un carácter hidrofóbico, el cambio de valina por metionina puede conferirle a la proteína una mayor flexibilidad debido a que no presenta una cadena lateral ramificada como si lo tiene la valina [263].

MYBPC3 está altamente asociado a MCH aunque también puede generar otras miocardiopatías como MCD y MCNCVI según lo reportado en OMIM [264]. cMyBP-C es considerada una proteína multidominio cuyas regiones y dominios cumplen diferentes funciones al enlazar otras proteínas durante la contracción muscular [265]. La variante p.E258K se encuentra localizada en el exón 6, dominio C1, que hace parte de la región N-terminal que comprende los dominios C0-C2, que interactúa con miosina S2, por lo que es un dominio importante para la regulación de la contracción cardíaca, esta variante interrumpe un enlace de hidrógeno clave entre los dominios C1-C2 de *MYBPC3* y S2 de *MYH7*, provocando disfunción sistólica [266], [267], [268]. Esta variante se ha reportado en la literatura como una variante fundadora en pacientes con diagnóstico confirmado de MCH en una cohorte italiana con un 14% de los pacientes estudiados [269], también ha sido reportada como una variante fundadora encontrada en 93 individuos provenientes del noreste de Toscana-Italia. Pioner et al (2023) sugieren que esta variante reduce la expresión de cMyBP-C, produciendo MCH [270]. También se ha reportado en dos pacientes con MCH de una población india de 242 participantes con miocardiopatía [271], hasta el momento esta variante no se ha reportada en pacientes colombianos.

Las variantes p.Q1103* y la delección g.47362551_47362810del no se encuentran registradas en bases de datos (tabla 7), sin embargo, p.Q1103* es una variante nonsense y se clasifica dentro de las variantes truncantes que afectan la cadena de aminoácidos generando un codón de parada prematuro, y por ende alterando la funcionalidad de la proteína. Este tipo de variantes se consideran patogénicas, aunque no existan estudios funcionales que respalden la patogenicidad [272]. El exón 30 donde se encuentra localizada p.Q1103*, hace parte del dominio C-terminal C9 y funciona como sitio de anclaje a la titina, importante para estabilizar el sarcómero [273], [242].

Las variantes genómicas tipo indels comprenden, junto con las variantes frameshift y las de sitios de splicing el 3% del total las variantes de *MYBPC3*. A los cambios generados en el dominio central de esta proteína se le atribuyen la mayorías de la variantes que causa MCH, además se ha encontrado una reducción del 24% de la expresión de la proteína en portadores de variantes de truncamiento [265], [274]. La variante g.47362551_47362810del no reportada en bases de datos (tabla 7) pero clasificada como probablemente patogénica (tabla 6), comprende la delección de los exones 19 y 20 (259 pb según el reporte de resultado) que puede llevar a un corrimiento en el marco de lectura generando una proteína truncada. Estos exones estos hacen parte de la región central de la proteína; el primero comprendido dentro del dominio C4 y el segundo funciona como puente o enlace entre los dominios C4 y C5 formado por los aminoácidos VKIDFVPRE que permite un movimiento tipo bisagra entre ambos dominios para la conformación de la proteína [275] [265].

MYH7 es importante para la actividad motriz de la proteína. La variante c.2163-1G>A, produce un cambio de una guanina por adenina en la primera posición del intrón 19, el dinucleótido AG comprende las posiciones -2 y -1 en sentido 3' del intrón 19, respectivamente y corresponden al sitio aceptor de empalme. Este dinucleótido es una secuencia altamente conservada y crítica para el correcto proceso de splicing, por lo tanto, este cambio generado altera esta secuencia causando una inhibición del splicing [276], [277]. c.2163-1G>A conocida anteriormente como (IVS19-1G) G>A, fue encontrada en 4/137 pacientes indios con diagnóstico de MCD uno de ellos con historia familiar de muerte súbita [278]. Esta variante tuvo una frecuencia de 2/69 en este estudio y no se ha reportado en pacientes colombianos. p.E194K se ubica en el exón 39, último exón codificante que hace parte del dominio LMM (meromiosina ligera), se ha reportado que las variantes genéticas en esta región pueden modificar la capacidad de *MYH7* para formar filamentos gruesos funcionales y estables, debido a que la miosina es el componente principal de estos filamentos y que sirve como sitios de anclaje a *MYBPC3* y *TTN* [174] [279], p.E194K fue estudiada en una cohorte de pacientes con MCNCVI, en la cual fue encontrada en 1 paciente con miocardiopatía y en 2 pacientes control, por lo cual sugieren un efecto protector y el requerimiento de la realización de nuevos estudios para confirmar o su efecto protector o patogénico [280].

p.D1272N ubicada en el exón 28, hace parte del dominio S2, específicamente en la región de bisagra [279], presenta un cambio de un ácido aspártico por asparagina ambos polares. Hasta

el momento no se encontraron estudios funcionales que puedan demostrar si esta variante puede o no causar una alteración de tipo patogénico. Lo que podría explicar el conflicto de interpretación dada por Clinvar.

PKP2 participa en la regulación de la señalización celular y uniones intercelulares [281], la variante c.2490-1G>A, genera un cambio en un sitio aceptor de splicing altamente conservado, este cambio de guanina por adenina y su patogenicidad fue mencionado en el cambio c.2163-1G>A de *MYH7*, para el caso de *PKP2* es una variante que no se encuentra reportada en bases de datos, ni se han registrado en la literatura en pacientes con miocardiopatía, pero que su patogenicidad está explicada por el cambio del dinucleótido.

SCN5A permite la corriente de entrada de sodio en los cardiomiocitos con lo cual inicia el potencial de acción y por ende la contracción muscular [282]. p.E1783K conocida también como p.E1784K ha sido asociada con el síndrome de QT largo, síndrome de superposición (overlap syndrome) [283], [284], [285], a pesar de esta asociación, *SCN5A* puede asociarse también con miocardiopatía dilatada según OMIM.

SDHA es una de las subunidades del succinato en la cadena transportadora de electrones, y es importante porque vincula al ciclo de Krebs como la fosforilación oxidativa [286]. p.R585W se encontró en un grupo control sano de un estudio de pacientes con paraganglioma, por lo que podría decirse que presenta una baja penetrancia para explicar un fenotipo [287]. En cuanto a su asociación con miocardiopatía, se requiere que la variante se encuentre en estado homocigoto, ya que el tipo de herencia de la miocardiopatía dilatada IGG es autosómica recesiva.

TNNC1 funciona como proteína reguladora que activa la contracción cardíaca en respuesta al Ca^{2+} . La proteína cTnC tiene 9 hélice alfa en su estructura y está conformada por 2 dominios: N-cTnC (1-85 aminoácidos, hélices: N, A, B, C, D) y C-cTnC (93-161 aminoácidos, hélices: E, F, G, H) y cuatro sitios (I, II, III, IV); los sitios I y II del dominio N se unen específicamente al Ca^{2+} con una baja afinidad, mientras que los sitios III, IV tienen una alta afinidad tanto a Ca^{2+} como a Mg^{2+} . [288], [289]. p.A8V fue una de las variantes más frecuentes de este estudio (3/69), esta presenta un cambio de alanina por valina en la posición 8, la valina presenta un grupo R

un poco grande que la alanina lo que puede alterar el empaquetamiento de las cadenas laterales en el interior de la proteína, ya que se genera un reordenamiento de estas. Takeda et al modeló esta variante en pymol en la estructura cristalina y mostró que el cambio a valina podría cambiar la relación entre la hélice N y D. Estudios funcionales han demostrado que este cambio genera una sensibilidad al Ca^{2+} lo que le confiere más fuerza de unión y por lo tanto una lenta disociación, manteniendo por más tiempo al corazón en sístole, provocando disfunción diastólica [290], [244], [291].

TNNI3 hace parte del complejo de troponina, cuya función es mediar la interacción entre la miosina y la actina durante la contracción y relajación muscular [292]. p.A157V ha sido reportada en pacientes con MCH, con una alta incidencia de muerte súbita según los reportes de Curila et al (2009), y Mogensen et al (2004), [293], [294], esta variante se encuentra en la región C-terminal y es el primer sitio de unión de la troponina C [295].

TNNT2 permite la regulación del calcio en la contracción cardíaca. La proteína p.R102Q anteriormente conocida como p.R92Q se asocia a muerte súbita en jóvenes y fenotipo de hipertrofia ventricular izquierda leve, Arg102 es un aminoácido conservado entre todas las secuencias conocidas de cTnT y se localiza en una región importante para controlar la activación de los miofilamentos, asociado al aumento de la sensibilidad del Ca para la activación de la fuerza [296], [297].

Las proteínas truncantes en *TTN* se localizan principalmente en la banda A del sarcómero, lugar donde *TTN* interactúa las colas de las cadenas pesadas de la beta-miosina, las variantes frameshift p.T33402Qfs*44 y p.I33447Ffs*8 se encuentran en esta banda, mientras que p.D8866Mfs*5 se ubica en la banda I que sirve como anclaje al disco Z [235] [74]. p.W28391* genera un codón de parada prematuro, como ya se mencionó las variantes nonsense se consideran patogénicas. La posición 28391 se encuentra dentro del dominio de fibronectina tipo III (106-107) ubicados exclusivamente en la banda A del sarcómero, lugar donde ocurre la contracción muscular [298], [299]. Hasta el momento, no se han reportado casos de pacientes con miocardiopatía asociada a estas variantes.

PRKAG2 contiene diferentes sitios de unión a ATP/AMP para la actividad de AMPK que ejerce un efecto cardioprotector al acelerar el proceso de glucólisis [300]. i bien la variante p.S548L no ha sido reportada en fenotipos cardíacos, la posición S548 ha sido reportada con el cambio

p.S548P y asociada a miocardiopatía hipertrófica, defecto de la conducción auriculoventricular y glucogenosis del musculo esquelético, esta posición es altamente conservada entre las especies, y está ubicada en el cuarto dominio CBS, *PRKAG2* contiene 4 dominios CBS que regulan la actividad de la AMPK, que se activa por AMP y se inhibe por ATP, las variantes patogénicas en este dominio aumenta la actividad enzimática de AMPK, alterando la glucólisis y aumentando la presencia de la glucógeno sintasa, que fomenta el acumulo de glucógeno en los cardiomiocitos [301], [302], [303].

Variantes no reportadas

El uso cada vez mayor de las pruebas moleculares en el diagnóstico clínico, abre una puerta al descubrimiento de nuevas variantes genéticas de las cuales en la mayoría de los casos no se conoce su patogenicidad, el hallazgo de estas variantes en este trabajo permite realizar un primer análisis sobre su posible impacto en la proteína, dejando el camino abierto para nuevos análisis (por ejemplo, de segregación y funcionales) que permitan brindar una nueva clasificación [304].

Las variantes no reportadas que presentaban una clasificación de patogenicidad fueron tratadas en el apartado anterior.

CSRP3 una proteína muscular que se ha asociado tanto al citoesquelético como al sarcómero, en este último se ha investigado que junto con la titina y la teletonina actúa como un sensor de estiramiento [305]. 271 de 422 registradas en Clinvar están clasificadas como VUS, p.K97R cambia una lisina por una arginina, dos aminoácidos polares, la posición K97 se ubica en el dominio que interactúa con cofilina 2 (CFL2). Papalouka et al (2009) evidenciaron experimentalmente una relación directa entre CSRP3/CFL2, (este último regula la despolimerización de la F-actina) y sugieren que este complejo puede desempeñar una función importante tanto en el musculo cardiaco como en el musculo esquelético y que por lo tanto alguna afectación en este complejo puede desencadenar un evento patogénico [306]. Se ha registrado otro cambio en la posición K97 (K97E) también clasificado como VUS.

DSP es un componente desmosómico importante en la transmisión de la fuerza cardiaca, la duplicación de los exones 1-17 y 1-18, afectan a los dominios de plaquina encargada de la organización del desmosoma, y el dominio Rod [307] sin embargo, no existe evidencia funcional que permita describir esta duplicación causa una ganancia o pérdida de función.

MYH7 se encarga de la función contráctil del corazón, este se encuentra aguas arriba de *MYH6* lo que puede explicar la afectación de ambos genes. Singer et al (2021), reportaron un paciente con una duplicación parcial de los genes *MYH6/MYH7* chr14:23859337-23889071 con diagnóstico clínico de MCH, y refieren a una familiar con una duplicación similar con MCH [308], [309].

c.36203-6T>G es una variante intrónica identificada en *TTN*, según Human Splicing Finder (HSF) no se observa un impacto significativo en las señales de empalme de esta variante, por lo que precisa de estudios funcionales de variantes que puedan afectar el sitio de splicing.

p.P17392Q se ubica en el exón 274, que según Uniprot (Q8WZ42) hace parte de un dominio de fibronectina III 26 de la banda A del sarcómero que es el sitio donde se da el ensamblaje de los filamentos gruesos de miosina [310]. No se han reportado casos asociados a esta variante.

Para las variantes DUP:chr2:179535816-179561895 y DUP:chr2:179534099-179565930 comprenden los exones 113-156 Y 111-159 respectivamente, no se han reportado en bases de datos ni se han registrado casos de pacientes con miocardiopatía en estas regiones.

Un estudio realizado en 1425 participantes con miocardiopatía, reportó variantes tipo CNVs en 9/1425 clínicamente relevantes, de las cuales solo 2 fueron duplicaciones de genes completos en *NEXN* y *PKP2*. Este estudio identificó 5 duplicaciones y 1 delección, ninguna reportada en bases de datos, pero solo la delección presentó clasificación probablemente patogénica, las lo anterior describe tanto la rareza de este tipo de variantes en las miocardiopatías y la necesidad de evaluar sus implicaciones dentro de la función proteica [311].

Redes de interacción génica.

Una red de interacción génica es un conjunto de genes que se presentan como nodos y que se conectan entre sí a través de aristas, para representar funciones que tiene en común [312]. Es ampliamente conocido que los genes y/o sus productos proteicos no trabajan de forma individual, procesos como las cascadas de señalización, el desarrollo embrionario, rutas metabólicas requieren de la interacción de muchas proteínas para un fin común.

Maron et al (2021) realizaron redes de interacción proteína-proteína en pacientes diagnosticados con MCH mostrando conexiones funcionales y físicas, en donde encontraron

heterogeneidad en las redes generadas de cada paciente y concluyen que el análisis de estas redes pueden ayudar a comprender mejor una patología y destaca la importancia de la medicina personalizada. [313].

La tabla 8 presenta las mayores interacciones que puede presentar cada proteína, con respecto a las funciones cardíacas seleccionadas, muestra interacción con otros genes que representan elementos esenciales para que el proceso cardíaco se lleve a cabo, tanto la tabla como en el anexo 2, muestran que hay genes que se han estudiado en gran medida y otros que requieren de mayor estudio para el entendimiento, tanto de la función de contracción y relajación muscular como para predecir los efectos que se pueden generar cuando se presenta una variante genética.

8 CONCLUSIÓN

La miocardiopatía es una enfermedad mundialmente conocida y se caracteriza por generar un daño estructural en el miocardio, y que presenta una alta mortalidad sin que se presente un rango de edad específico, afectando desde neonatos hasta personas adultas mayores,

En Colombia las miocardiopatías han sido poco estudiadas, y no se cuenta con datos precisos de prevalencia, por lo que este trabajo representa un gran avance en el conocimiento de las variantes genéticas que se encuentran en la población, su efecto patogénico y su reporte.

Esta enfermedad presenta un gran desafío debido a la gran cantidad de genes asociados y que pueden desencadenar diferentes miocardiopatías, por lo que es indispensable la presentación clínica del paciente para su correcta interpretación.

El avance en los métodos de secuenciación brinda la oportunidad de conocer gran cantidad de variantes en estos genes, sin embargo, muchas de estas pueden no estar reportadas o bien se desconoce su impacto en la proteína y por lo tanto se clasifican como VUS. En este estudio el porcentaje de variantes no reportadas fue del 21.7%, mientras que las VUS fue del 68.1%.

Así como se resalta la importancia de conocer las variantes causantes de miocardiopatías también es importante conocer las interacciones génicas que permitan comprender mejor la interacción con la enfermedad, permitiendo así continuar con el avance de la medicina personalizada.

9 REFERENCIAS

1. Fatkin D, Calkins H, Elliott P, James CA, Peters S, Kovacic JC. Contemporary and Future Approaches to Precision Medicine in Inherited Cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol*. Mayo de 2021; 77(20):2551-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.072>
2. Verwijs SM, Pinto YM, Kuster DW, van der Velden J, Limpens J, van Hattum JC, van der Crabben SN, Lekanne Deprez RH, Wilde AA, Jørstad HT. Beneficial Effects of Cardiomyopathy-Associated Genetic Variants on Physical Performance: A Hypothesis-Generating Scoping Review. *Cardiology*. 27 de octubre de 2021;147(1):90-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000520471>
3. Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, Tanigawa G, Vosberg HP, McKenna W, Seidman CE, Seidman JG. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: A β cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell*. Septiembre de 1990;62(5):999-1006. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(90\)90274-i](https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90274-i)
4. Marian AJ. Hypertrophic cardiomyopathy: from genetics to treatment. *Eur J Clin Invest*. Abril de 2010;40(4):360-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2010.02268.x>
5. McKenna WJ, Maron BJ, Thiene G. Classification, Epidemiology, and Global Burden of Cardiomyopathies. *Circ Res*. 15 de septiembre de 2017;121(7):722-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/circresaha.117.309711>
6. KUBO T, KITAOKA H. Genetic Testing for Cardiomyopathy in Japan 2022: Current Status and Issues of Precision Medicine. *J Card Fail*. Mayo de 2023;29(5):805-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2022.11.017>
7. Maron BA, Wang RS, Carnethon MR, Rowin EJ, Loscalzo J, Maron BJ, Maron MS. What Causes Hypertrophic Cardiomyopathy? *Am J Cardiol*. Julio de 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.06.017>
8. Das K J, Ingles J, Bagnall RD, Semsarian C. Determining pathogenicity of genetic variants in hypertrophic cardiomyopathy: importance of periodic reassessment. *Genet Med*. 10 de octubre de 2013;16(4):286-93. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/gim.2013.1387>
9. Kim SJ, Mesquita FC, Hochman-Mendez C. New Biomarkers for Cardiovascular Disease. *Tex Heart Inst J*. 16 de octubre de 2023;50(5). Disponible en: <https://doi.org/10.14503/thij-23-8178>
10. de Moraes JL, de Oliveira TL, Rocha MX, Vasconcelos GG, de Alexandria AR. Stratification of cardiopathies using photoplethysmographic signals. *Inform Med Unlocked*. 2020;20:100417. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.imu.2020.100417>
11. Rath A, Weintraub R. Overview of Cardiomyopathies in Childhood. *Front Pediatr*. 23 de julio de 2021;9. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.708732>

12. Tsatsopoulou A, Protonotarios I, Xylouri Z, Papagiannis I, Anastasakis A, Germanakis I, Patrianakos A, Nyktari E, Gavras C, Papadopoulos G, Meditskou S, Lazarou E, Miliou A, Lazaros G. Cardiomyopathies in Children: An overview. *Hell J Cardiol*. Marzo de 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2023.02.007>
13. Barefield DY, Alvarez-Arce A, Araujo KN. Mechanisms of Sarcomere Protein Mutation-Induced Cardiomyopathies. *Curr Cardiol Rep*. 15 de abril de 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11886-023-01876-9>
14. Jaramillo Martínez GA, Martínez Saldarriaga LA, Urrego Rodríguez JH, Salas Figueroa RE, Suárez Rodríguez CM. Análisis de Situación de Salud Colombia. 2024 [Internet]. 2024. Conservado en: Análisis de Situación de Salud Colombia. 2024, Bogotá. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/asis-colombia-2024.pdf>
15. Grueso Cerón AL, Arturo-Terranova D, Satizábal Soto JM. Characterization of genomic variants associated with congenital heart disease in patients from southwestern Colombian. *Heliyon*. Diciembre de 2023:e23678. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e23678>
16. Li X, Yin Z, Ling F, Zheng Q, Li X, Qi W, Liang F. The application of acupuncture in cardiopathy: A bibliometric analysis based on Web of Science across ten recent years. *Front Cardiovasc Med*. 6 de septiembre de 2022;9. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.920491>
17. Ciarambino T, Menna G, Sansone G, Giordano M. Cardiomyopathies: An Overview. *Int J Mol Sci* . 19 de julio de 2021;22(14):7722. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms22147722>
18. Voinescu OR, Ionac A, Sosdean R, Ionac I, Ana LS, Kundnani NR, Morariu S, Puiu M, Chirita-Emandi A. Genotype-Phenotype Insights of Inherited Cardiomyopathies—A Review. *Medicina*. 27 de marzo de 2024;60(4):543. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/medicina60040543>
19. Vio R, Angelini A, Basso C, Cipriani A, Zorzi A, Melacini P, Thiene G, Rampazzo A, Corrado D, Calore C. Hypertrophic Cardiomyopathy and Primary Restrictive Cardiomyopathy: Similarities, Differences and Phenocopies. *J Clin Med*. 1 de mayo de 2021;10(9):1954. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm10091954>
20. Autore C, Musumeci MB. The natural history of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Suppl*. 1 de noviembre de 2020;22(Supplement_L):L11—L14. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suaa125>
21. Barefield DY, Alvarez-Arce A, Araujo KN. Mechanisms of Sarcomere Protein Mutation-Induced Cardiomyopathies. *Curr Cardiol Rep*. 15 de abril de 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11886-023-01876-9>
22. Sociedad Española de Cardiología. Guía ESC 2023 sobre el manejo de las miocardiopatías; . Disponible en:

<https://secardiologia.es/publicaciones/catalogo/guias/14716-guia-esc-2023-miocardiotopias>

23. Orphanou N, Papatheodorou E, Anastasakis A. Dilated cardiomyopathy in the era of precision medicine: latest concepts and developments. *Heart Fail Rev*. 14 de julio de 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10139-0>
24. Wang S, Zhang Z, He J, Liu J, Guo X, Chu H, Xu H, Wang Y. Comprehensive review on gene mutations contributing to dilated cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med*. 1 de diciembre de 2023;10. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1296389>
25. Sorrentino U, Gabbiato I, Canciani C, Calosci D, Rigon C, Zuccarello D, Cassina M. Homozygous *TNNI3* Mutations and Severe Early Onset Dilated Cardiomyopathy: Patient Report and Review of the Literature. *Genes*. 19 de marzo de 2023;14(3):748. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/genes14030748>
26. Stroeck SL, Lunde IG, Hellebrekers DM, Claes GR, Wakimoto H, Gorham J, Krapels IP, Vanhoutte EK, van den Wijngaard A, Henkens MT, Raafs AG, Sikking MA, Broers JL, Nabben M, Jones EA, Heymans SR, Brunner HG, Verdonchot JA. Prevalence and Clinical Consequences of Multiple Pathogenic Variants in Dilated Cardiomyopathy. *Circulation*. 27 de marzo de 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/circgen.122.003788>
27. Helms AS, Thompson AD, Day SM. Translation of New and Emerging Therapies for Genetic Cardiomyopathies. *JACC*. Enero de 2022;7(1):70-83. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2021.07.012>
28. Eldemire R, Mestroni L, Taylor MR. Genetics of Dilated Cardiomyopathy. *Annu Rev Med*. 3 de octubre de 2023;75(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-052422-020535>
29. Lukas Laws J, Lancaster MC, Ben Shoemaker M, Stevenson WG, Hung RR, Wells Q, Marshall Brinkley D, Hughes S, Anderson K, Roden D, Stevenson LW. Arrhythmias as Presentation of Genetic Cardiomyopathy. *Circ Res*. 27 de mayo de 2022;130(11):1698-722. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/circresaha.122.319835>
30. Wilsbacher LD. Clinical Implications of the Genetic Architecture of Dilated Cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep*. 10 de octubre de 2020;22(12). Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01423-w>
31. Hayashi T. Hypertrophic Cardiomyopathy: Diverse Pathophysiology Revealed by Genetic Research, Toward Future Therapy. *Keio J Med*. 2020;69(4):77-87. Disponible en: <https://doi.org/10.2302/kjm.2019-0012-0a>
32. Campos AG, Domínguez MP, González-Juanatey BD. Miocardiopatías. Miocardiopatía hipertrófica. *Med Programa Form Medica Contin Acreditado*. Octubre de 2021; 13(42):2433-46. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.med.2021.09.020>
33. Gartzonikas IK, Naka KK, Anastasakis A. Current and emerging perspectives on pathophysiology, diagnosis and management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Hell J*

- Cardiol. Noviembre de 2022. Disponible en:
<https://doi.org/10.1016/j.hjc.2022.11.002>
34. Christian S, Cirino A, Hansen B, Harris S, Murad AM, Natoli JL, Malinowski J, Kelly MA. Diagnostic validity and clinical utility of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart* [Internet]. 2022;9:e001815. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/openhrt-2021-001815>
 35. Zaromytidou M, Savvatis K. The weight of obesity in hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Med*. Julio de 2023;23(4):357-63. Disponible en:
<https://doi.org/10.7861/clinmed.2023-0194>
 36. Schlittler M, Pramstaller PP, Rossini A, De Bortoli M. Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy: A Perspective from Fibroblasts. *Int J Mol Sci*. 2 de octubre de 2023;24(19):14845. Disponible en:
<https://doi.org/10.3390/ijms241914845>
 37. Streitenberger G, Reyes GR, Velazco MP, Pasquevich V, De Santos M, Granillo Fernández M, Potito M, Kociubinski P, Mariani J. Estudio preliminar de correlación fenotipo-genotipo en miocardiopatías de pacientes derivados a un centro de alta complejidad del conurbano bonaerense. *Rev Argent Cardiol*. 23 de febrero de 2023;91(1):55-69. Disponible en: <https://doi.org/10.7775/rac.es.v91.i1.20598>
 38. Allouba M, Walsh R, Afify A, Hosny M, Halawa S, Galal A, Fathy M, Theotokis PI, Boraey A, Ellithy A, Buchan R, Govind R, Whiffin N, Anwer S, ElGuindy A, Ware JS, Barton PJ, Yacoub M, Aguib Y. Ethnicity, consanguinity, and genetic architecture of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 11 de julio de 2023. Disponible en:
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad372>
 39. Harikrishnan S, Koshy L, Ganapathi S, Jeemon P, Madhuma M, Vysakh Y, Lakshmikanth L. Sarcomeric gene variants among Indians with hypertrophic cardiomyopathy: A scoping review. *Indian J Med Res*. 2023;158(2):119. Disponible en: https://doi.org/10.4103/ijmr.ijmr_3567_21
 40. Matthia EL, Setteducato ML, Elzeneini M, Vernace N, Salerno M, Kramer CM, Keeley EC. Circulating Biomarkers in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 16 de noviembre de 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/jaha.122.027618>
 41. Glavaški M, Velicki L, Vučinić N. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetic Foundations, Outcomes, Interconnections, and Their Modifiers. *Medicina*. 4 de agosto de 2023;59(8):1424. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/medicina59081424>
 42. Tudurachi BS, Zăvoi A, Leonte A, Țăpoi L, Ureche C, Bîrgoan SG, Chiuariu T, Anghel L, Radu R, Sascău RA, Stătescu C. An Update on *MYBPC3* Gene Mutation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Int J Mol Sci*. 22 de junio de 2023;24(13):10510. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms241310510>
 43. Gowda SN, Ali HJ, Hussain I. Overview of Restrictive Cardiomyopathies. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2022;18(2):4-16. Disponible en:
<https://doi.org/10.14797/mdcvj.1078>

44. Wang Y, Jia H, Song J. Accurate Classification of Non-ischemic Cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep*. 15 de septiembre de 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11886-023-01944-0>
45. Ichida F. Left ventricular noncompaction – Risk stratification and genetic consideration –. *J Cardiol*. Enero de 2020;75(1):1-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijcc.2019.09.011>
46. Zhang J, Han X, Lu Q, Feng Y, Ma A, Wang T. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy associated with the *PRKAG2* mutation. *BMC Med Genom*. 11 de octubre de 2022;15(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12920-022-01361-2>
47. Ross SB, Jones K, Blanch B, Puranik R, McGeechan K, Barratt A, Semsarian C. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of left ventricular non-compaction in adults. *Eur Heart J*. 29 de mayo de 2019;41(14):1428-36. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz317>
48. Cimiotti D, Budde H, Hassoun R, Jaquet K. Genetic Restrictive Cardiomyopathy: Causes and Consequences—An Integrative Approach. *Int J Mol Sci*. 8 de enero de 2021;22(2):558. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms22020558>
49. Demir E, Bayraktaroğlu S, Çinkooğlu A, Candemir A, Candemir YB, Öztürk RO, Dadaş ÖF, Orman MN, Zoghi M, Akıllı A, Ceylan N, Gürgün C, Nalbantgil S. Characteristics and long-term survival of patients with left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*. 16 de septiembre de 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ehf2.14081>
50. Schlittler M, Pramstaller PP, Rossini A, De Bortoli M. Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy: A Perspective from Fibroblasts. *Int J Mol Sci*. 2 de octubre de 2023;24(19):14845. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms241914845>
51. Marian AJ, Asatryan B, Wehrens XH. Genetic basis and molecular biology of cardiac arrhythmias in cardiomyopathies. *Cardiovasc Res*. 29 de abril de 2020;116(9):1600-19. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa116>
52. Wang W, James CA, Calkins H. Diagnostic and therapeutic strategies for arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy patient. *EP Eur*. 23 de abril de 2018;21(1):9-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/europace/euy063>
53. Costa S, Cerrone M, Saguner AM, Brunckhorst C, Delmar M, Duru F. Arrhythmogenic cardiomyopathy: an in-depth look at molecular mechanisms and clinical correlates. *Trends Cardiovasc Med*. Julio de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.07.006>
54. Tkaczyszyn M. Dilated versus non-dilated left ventricular cardiomyopathy: Same same but different? *ESC Heart Fail*. 9 de julio de 2024. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ehf2.14923>
55. Gueli IA, Aimo A, Alderotti B, Trimarchi G, Bellisario I, Todiere G, Grigoratos C, De Gori C, Clemente A, Fabiani I, Botto N, Vittorini S, Panichella G, Vergaro G, Giannoni A, Aquaro GD, Passino C, Emdin M, Barison A. Arrhythmic risk prediction in

- non-dilated left ventricular cardiomyopathy: The role of overlap with arrhythmogenic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* Julio de 2025; 431:133224. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2025.133224>
56. Aimo A, Gueli IA, Alderotti B, Bellisario I, Todiere G, Grigoratos C, De Gori C, Clemente A, Panichella G, Vergaro G, Giannoni A, Botto N, Vittorini S, Passino C, Aquaro GD, Cademartiri F, Emdin M, Barison A. A prognostically meaningful definition of non-dilated left ventricular cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc.* 31 de julio de 2025. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10554-025-03474-y>
 57. Ding Y, Bu H, Xu X. Modeling Inherited Cardiomyopathies in Adult Zebrafish for Precision Medicine. *Front Physiol.* 19 de noviembre de 2020;11. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.599244>
 58. Herkert JC, Verhagen JM, Yotti R, Haghighi A, Phelan DG, James PA, Brown NJ, Stutterd C, Macciocca I, Leong KE, Bulthuis ML, van Bever Y, van Slegtenhorst MA, Boven LG, Roberts AE, Agarwal R, Seidman J, Lakdawala NK, Fernández-Avilés F, Burke MA, Pierpont ME, Braunlin E, Çağlayan AO, Barge-Schaapveld DQ, Birnie E, van Osch-Gevers L, van Langen IM, Jongbloed JD, Lockhart PJ, Amor DJ, Seidman CE, van de Laar IM. Expanding the clinical and genetic spectrum of *ALPK3* variants: Phenotypes identified in pediatric cardiomyopathy patients and adults with heterozygous variants. *Am Heart J.* Julio de 2020;225:108-19. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.03.023>
 59. Patel V, Asatryan B, Siripanthong B, Munroe PB, Tiku-Owens A, Lopes LR, Khanji MY, Protonotarios A, Santangeli P, Muser D, Marchlinski FE, Brady PA, Chahal CA. State of the Art Review on Genetics and Precision Medicine in Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Int J Mol Sci.* 10 de septiembre de 2020;21(18):6615. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms21186615>
 60. Yamada T, Nomura S. Recent Findings Related to Cardiomyopathy and Genetics. *Int J Mol Sci.* 20 de noviembre de 2021;22(22):12522. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms222212522>
 61. Topriceanu CC, Pereira AC, Moon JC, Captur G, Ho CY. Meta-analysis of Penetrance and Systematic Review on Transition to Disease in Genetic Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation.* 6 de noviembre de 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.123.065987>
 62. Herrera-Rodríguez DL, Totomoch-Serra A, Rosas-Madrigal S, Luna-Limón C, Marroquín-Ramírez D, Carnevale A, Rosendo-Gutiérrez R, Villarreal-Molina MT, Márquez-Murillo MF. Genes frecuentemente asociados con muerte súbita en miocardiopatía hipertrófica primaria. *Arch Cardiol Mex.* 27 de enero de 2020;90(1). Disponible en: <https://doi.org/10.24875/acm.19000294>
 63. Tsabedze N, Ramsay M, Krause A, Wells Q, Mpanya D, Manga P. The genetic basis for adult-onset idiopathic dilated cardiomyopathy in people of African descent. *Heart Fail Rev.* 14 de marzo de 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10741-023-10302-9>

64. Chen SN, Mestroni L, Taylor MR. Genetics of dilated cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol*. 23 de marzo de 2021;36(3):288-94. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/hco.0000000000000845>
65. Tetyana K. Zenodo. Genetic screening and prognostic markers of the risk of development in patients with dilated cardiomyopathy based on the analysis of the results of modern studies; 21 de octubre de 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.5281/zenodo.10030035>
66. Brodehl A, Gerull B. Genetic Insights into Primary Restrictive Cardiomyopathy. *J Clin Med*. 8 de abril de 2022;11(8):2094. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm11082094>
67. Gao S, Puthenvedu D, Lombardi R, Chen SN. Established and Emerging Mechanisms in the Pathogenesis of Arrhythmogenic Cardiomyopathy: A Multifaceted Disease. *Int J Mol Sci*. 31 de agosto de 2020;21(17):6320. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms21176320>
68. Li J, Sundnes J, Hou Y, Laasmaa M, Ruud M, Unger A, Kolstad TR, Frisk M, Norseng PA, Yang L, Setterberg IE, Alves ES, Kalakoutis M, Sejersted OM, Lanner JT, Linke WA, Lunde IG, de Tombe PP, Louch WE. Stretch Harmonizes Sarcomere Strain Across the Cardiomyocyte. *Circ Res*. 4 de julio de 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/circresaha.123.322588>
69. Yamada Y, Namba K, Fujii T. Cardiac muscle thin filament structures reveal calcium regulatory mechanism. *Nat Commun*. 9 de enero de 2020;11(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-14008-1>
70. Ojima K. Myosin: Formation and maintenance of thick filaments. *Anim Sci J*. 27 de mayo de 2019;90(7):801-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/asj.13226>
71. AL-Khayat HA, Morris EP, Kensler RW, Squire JM. Myosin filament 3D structure in mammalian cardiac muscle. *J Struct Biol*. Agosto de 2008;163(2):117-26. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2008.03.011>
72. Luther PK, Marston SB. Complex architecture of cardiac muscle thick filaments revealed. *Trends Pharmacol Sci*. Enero de 2024. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2024.01.006>
73. Ahmed RE, Tokuyama T, Anzai T, Chanthra N, Uosaki H. Sarcomere maturation: function acquisition, molecular mechanism, and interplay with other organelles. *Philos Trans R Soc B*. 3 de octubre de 2022;377(1864). Disponible en: <https://doi.org/10.1098/rstb.2021.0325>
74. Wang Z, Grange M, Wagner T, Kho AL, Gautel M, Raunser S. The molecular basis for sarcomere organization in vertebrate skeletal muscle. *Cell*. Abril de 2021;184(8):2135-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.047>
75. Metzger JM. The road to physiological maturation of stem cell-derived cardiac muscle runs through the sarcomere. *J Mol Cell Cardiol*. Junio de 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2022.06.005>

76. Nielsen MS, van Opbergen CJ, van Veen TA, Delmar M. The intercalated disc: a unique organelle for electromechanical synchrony in cardiomyocytes. *Physiol Rev* . 2 de febrero de 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1152/physrev.00021.2022>
77. Yoder MW, Wright NT, Borzok MA. Calpain Regulation and Dysregulation—Its Effects on the Intercalated Disk. *Int J Mol Sci*. 21 de julio de 2023;24(14):11726. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms241411726>
78. Yeruva S, Waschke J. Structure and regulation of desmosomes in intercalated discs: Lessons from epithelia. *J Anat*. 6 de febrero de 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/joa.13634>
79. Palatinus JA, Rhett JM, Gourdie RG. The connexin43 carboxyl terminus and cardiac gap junction organization. *Biochim Biophys Acta (BBA) Biomembr*. Agosto de 2012;1818(8):1831-43. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2011.08.006>
80. Tamborrini D, Wang Z, Wagner T, Tacke S, Stabrin M, Grange M, Kho AL, Rees M, Bennett P, Gautel M, Raunser S. Structure of the native myosin filament in the relaxed cardiac sarcomere. *Nature*. 1 de noviembre de 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06690-5>
81. Ahmed RE, Tokuyama T, Anzai T, Chanthra N, Uosaki H. Sarcomere maturation: function acquisition, molecular mechanism, and interplay with other organelles. *Philos Trans R Soc B*. 3 de octubre de 2022;377(1864). Disponible en: <https://doi.org/10.1098/rstb.2021.0325>
82. Sayers EW, Bolton EE, Brister JR, Canese K, Chan J, Comeau DC, Connor R, Funk K, Kelly C, Kim S, Madej T, Marchler-Bauer A, Lanczycki C, Lathrop S, Lu Z, Thibaud-Nissen F, Murphy T, Phan L, Skripchenko Y, Tse T, Wang J, Williams R, Trawick BW, Pruitt KD, Sherry ST. Database resources of the national center for biotechnology information. *Nucleic Acids Res*. 1 de diciembre de 2021;50(D1):D20—D26. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/nar/gkab1112>
83. Stalker J. The Ensembl Web Site: Mechanics of a Genome Browser. *Genome Res*. 1 de mayo de 2004;14(5):951-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/gr.1863004>
84. Hamosh A, Scott AF, Amberger J, Valle D, McKusick VA. Online Mendelian Inheritance In Man (OMIM). *Hum Mutat*. Enero de 2000;15(1):57-61. Disponible en: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1098-1004\(200001\)15:1%3C57::aid-humu12%3E3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/(sici)1098-1004(200001)15:1%3C57::aid-humu12%3E3.0.co;2-g)
85. Landrum MJ, Lee JM, Benson M, Brown G, Chao C, Chitipiralla S, Gu B, Hart J, Hoffman D, Hoover J, Jang W, Katz K, Ovetsky M, Riley G, Sethi A, Tully R, Villamarin-Salomon R, Rubinstein W, Maglott DR. ClinVar: public archive of interpretations of clinically relevant variants. *Nucleic Acids Res*. 17 de noviembre de 2015;44(D1):D862—D868. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1222>
86. Kopanos C, Tsiolkas V, Kouris A, Chapple CE, Albarca Aguilera M, Meyer R, Massouras A. VarSome: the human genomic variant search engine. *Bioinformatics*. 30 de

- octubre de 2018;35(11):1978-80. Disponible en:
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty897>
87. 1000 Genomes | A Deep Catalog of Human Genetic Variation [Internet]. 1000 Genomes | A Deep Catalog of Human Genetic Variation; Disponible en:
<https://www.internationalgenome.org/>.
 88. Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, Samocha KE, Banks E, Fennell T, O'Donnell-Luria AH, Ware JS, Hill AJ, Cummings BB, Tukiainen T, Birnbaum DP, Kosmicki JA, Duncan LE, Estrada K, Zhao F, Zou J, Pierce-Hoffman E, Berghout J, Cooper DN, Deflaux N, DePristo M, Do R, Flannick J, Fromer M, Gauthier L, Goldstein J, Gupta N, Howrigan D, Kiezun A, Kurki MI, Moonshine AL, Natarajan P, Orozco L, Peloso GM, Poplin R, Rivas MA, Ruano-Rubio V, Rose SA, Ruderfer DM, Shakir K, Stenson PD, Stevens C, Thomas BP, Tiao G, Tusie-Luna MT, Weisburd B, Won HH, Yu D, MacArthur DG. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature*. Agosto de 2016;536(7616):285-91. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature19057>
 89. Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, Cummings BB, Alföldi J, Wang Q, Collins RL, Laricchia KM, Ganna A, Birnbaum DP, Gauthier LD, Brand H, Solomonson M, Watts NA, Rhodes D, Singer-Berk M, England EM, Seaby EG, Kosmicki JA, Walters RK, Tashman K, Farjoun Y, Banks E, Poterba T, Wang A, Seed C, Whiffin N, Chong JX, Samocha KE, Pierce-Hoffman E, Zappala Z, O'Donnell-Luria AH, Minikel EV, Weisburd B, Lek M, Ware JS, Vittal C, Armean IM, Bergelson L, Cibulskis K, Connolly KM, Covarrubias M, Donnelly S, Ferriera S, Gabriel S, Gentry J, Gupta N, Jeandet T, Kaplan D, MacArthur DG. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature*. Mayo de 2020;581(7809):434-43. Disponible en:
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2308-7>
 90. Foreman J, Perrett D, Mazaika E, Hunt SE, Ware JS, Firth HV. DECIPHER: Improving Genetic Diagnosis Through Dynamic Integration of Genomic and Clinical Data. *Annu Rev Genom Hum Genet*. 7 de junio de 2023;24(1). Disponible en:
<https://doi.org/10.1146/annurev-genom-102822-100509>
 91. Kopanos C, Tsiolkas V, Kouris A, Chapple CE, Albarca Aguilera M, Meyer R, Massouras A. VarSome: the human genomic variant search engine. *Bioinformatics*. 30 de octubre de 2018;35(11):1978-80. Disponible en:
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty897>
 92. Kumar P, Henikoff S, Ng PC. Predicting the effects of coding non-synonymous variants on protein function using the SIFT algorithm. *Nat Protoc*. 25 de junio de 2009;4(7):1073-81. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nprot.2009.86>
 93. Desmet FO, Hamroun D, Lalande M, Collod-Bérout G, Claustres M, Bérout C. Human Splicing Finder: an online bioinformatics tool to predict splicing signals. *Nucleic Acids Res*. 1 de abril de 2009;37(9):e67-e67. Disponible en:
<https://doi.org/10.1093/nar/gkp215>
 94. Rentzsch P, Witten D, Cooper GM, Shendure J, Kircher M. CADD: predicting the deleteriousness of variants throughout the human genome. *Nucleic Acids Res*. 29 de

octubre de 2018;47(D1):D886—D894. Disponible en:

<https://doi.org/10.1093/nar/gky1016>

95. Mort M, Sterne-Weiler T, Li B, Ball EV, Cooper DN, Radivojac P, Sanford JR, Mooney SD. MutPred Splice: machine learning-based prediction of exonic variants that disrupt splicing. *Genome Biol.* 2014;15(1):R19. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/gb-2014-15-1-r19>
96. Henikoff S, Henikoff JG. Amino acid substitution matrices from protein blocks. *Proc Natl Acad Sci.* 15 de noviembre de 1992;89(22):10915-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.89.22.10915>
97. Rastogi R, Chung R, Li S, Li C, Lee K, Woo J, Kim DW, Keum C, Babbi G, Martelli PL, Savojardo C, Casadio R, Chennan K, Weber T, Poch O, Ancien F, Cia G, Pucci F, Raimondi D, Vranken W, Rooman M, Marquet C, Olenyi T, Rost B, Andreoletti G, Kamandula A, Peng Y, Bakolitsa C, Mort M, Cooper DN, Bergquist T, Pejaver V, Liu X, Radivojac P, Brenner SE, Ioannidis NM. Critical assessment of missense variant effect predictors on disease-relevant variant data. *Hum Genet.* 21 de marzo de 2025. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00439-025-02732-2>
98. Raimondi D, Tanyalcin I, Ferte J, Gazzo A, Orlando G, Lenaerts T, Rooman M, Vranken W. DEOGEN2: prediction and interactive visualization of single amino acid variant deleteriousness in human proteins. *Acids Res.* 12 de mayo de 2017;45(W1):W201—W206. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/nar/gkx390>
99. Schwarz JM, Cooper DN, Schuelke M, Seelow D. MutationTaster2: mutation prediction for the deep-sequencing age. *Nat.* 28 de marzo de 2014;11(4):361-2. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nmeth.2890>
100. Reva B, Antipin Y, Sander C. Predicting the functional impact of protein mutations: application to cancer genomics. *Acids Res.* 3 de julio de 2011;39(17):e118-e118. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/nar/gkr407>
101. Shihab HA, Rogers MF, Gough J, Mort M, Cooper DN, Day IN, Gaunt TR, Campbell C. An integrative approach to predicting the functional effects of non-coding and coding sequence variation. *Bioinformatics.* 11 de febrero de 2015;31(10):1536-43. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btv009>
102. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL. 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.* 5 de marzo de 2015 ;17(5):405-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
103. Franz M, Rodriguez H, Lopes C, Zuberi K, Montojo J, Bader GD, Morris Q. GeneMANIA update 2018. *Nucleic Acids Res.* 15 de junio de 2018;46(W1):W60—W64. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/nar/gky311>
104. Bourfiss M, van Vugt M, Alasiri AI, Ruijsink B, Setten JV, Schmidt AF, Dooijes D, Puyol-Antón E, Velthuis BK, Tintelen JP, te Riele AS, Baas AF, Asselbergs FW. Prevalence

- and Disease Expression of Pathogenic and Likely Pathogenic Variants Associated With Inherited Cardiomyopathies in the General Population. *Circulation*. 20 de octubre de 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/circgen.122.003704>
105. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, Spirito P, Rakowski H, Towbin JA, Rowin EJ, Maron MS, Sherrid MV. Diagnosis and Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. Febrero de 2022 ;79(4):372-89. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.002>
 106. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, Spirito P, Rakowski H, Towbin JA, Dearani JA, Rowin EJ, Maron MS, Sherrid MV. Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. Febrero de 2022;79(4):390-414. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.021>
 107. Stava TT, Leren TP, Bogsrud MP. Molecular genetics in 4 408 cardiomyopathy probands and 3 008 relatives in Norway: 17 years of genetic testing in a national laboratory. *Eur J Prev Cardiol*. 2 de junio de 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac102>
 108. Lopes LR, Garcia-Hernández S, Lorenzini M, Futema M, Chumakova O, Zateyshchikov D, Isidoro-Garcia M, Villacorta E, Escobar-Lopez L, Garcia-Pavia P, Bilbao R, Dobarro D, Sandin-Fuentes M, Catalli C, Gener Querol B, Mezcua A, Garcia Pinilla J, Bloch Rasmussen T, Ferreira-Aguar A, Revilla-Martí P, Basurte Elorz MT, Bautista Paves A, Ramon Gimeno J, Figueroa AV, Franco-Gutierrez R, Fuentes-Cañamero ME, Martinez Moreno M, Ortiz-Genga M, Piqueras-Flores J, Analía Ramos K, Rudzitis A, Ruiz-Guerrero L, Stein R, Triguero-Bocharán M, de la Higuera L, Ochoa JP, Abu-Bonsrah D, Kwok CY, Smith JB, Porrello ER, Akhtar MM, Jager J, Ashworth M, Syrris P, Elliott DA, Monserrat L, Elliott PM. Alpha-protein kinase 3 (ALPK3) truncating variants are a cause of autosomal dominant hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J*. 15 de julio de 2021;42(32):3063-73. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab424>
 109. Ryu SW, Jeong WC, Hong GR, Cho JS, Lee SY, Kim H, Jang JY, Lee SH, Bae DH, Cho JY, Kim JH, Kim KH, Son JW, Han B, Seo GH, Lee H. High prevalence of ALPK3 premature terminating variants in Korean hypertrophic cardiomyopathy patients. *Front Cardiovasc Med*. 5 de julio de 2024;11. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1424551>
 110. Dai J, Li K, Huang M, Sun Y, Liu H, Li Z, Chen P, Wang H, Wu D, Chen Y, Xiao L, Wei H, Li R, Peng L, Yu T, Wang Y, Wang DW. The Involvement of ALPK3 in Hypertrophic Cardiomyopathy in East Asia. *Front Med*. 15 de junio de 2022;9. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.915649>
 111. Agarwal R, Wakimoto H, Paulo JA, Zhang Q, Reichart D, Toepfer C, Sharma A, Tai AC, Lun M, Gorham J, DePalma SR, Gygi SP, Seidman JG, Seidman CE. Pathogenesis of Cardiomyopathy Caused by Variants in *ALPK3* , an Essential Pseudokinase in the Cardiomyocyte Nucleus and Sarcomere. *Circulation*. 2 de noviembre de 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.122.059688>

112. Feng W, Bogomolovas J, Wang L, Li M, Chen J. ALPK3 Functions as a Pseudokinase. *Circulation*. 5 de diciembre de 2023;148(23):1911-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.123.065993>
113. Almomani R, Verhagen JM, Herkert JC, Brosens E, van Spaendonck-Zwarts KY, Asimaki A, van der Zwaag PA, Frohn-Mulder IM, Bertoli-Avella AM, Boven LG, van Slegtenhorst MA, van der Smagt JJ, van IJcken WF, Timmer B, van Stuijvenberg M, Verdijk RM, Saffitz JE, du Plessis FA, Michels M, Hofstra RM, Sinke RJ, van Tintelen JP, Wessels MW, Jongbloed JD, van de Laar IM. Biallelic Truncating Mutations in ALPK3 Cause Severe Pediatric Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. Febrero de 2016;67(5):515-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.093>
114. Ling S, Chen YT, Wang J, Richards A, Liew O. Ankyrin Repeat Domain 1 Protein: A Functionally Pleiotropic Protein with Cardiac Biomarker Potential. *Int J Mol Sci*. 26 de junio de 2017;18(7):1362. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms18071362>
115. Bogomolovas J, Brohm K, Čelutkienė J, Balčiūnaitė G, Bironaitė D, Bukelskienė V, Daunoravičius D, Witt CC, Fielitz J, Grabauskienė V, Labeit S. Induction of Ankrd1 in Dilated Cardiomyopathy Correlates with the Heart Failure Progression. *BioMed Res Int*. 2015;2015:1-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2015/273936>
116. Zhang N, Xie XJ, Wang JA. Multifunctional protein: cardiac ankyrin repeat protein. *J Zhejiang Univ Sci B*. Mayo de 2016;17(5):333-41. Disponible en: <https://doi.org/10.1631/jzus.b1500247>
117. Piroddi N, Pesce P, Scellini B, Manzini S, Ganzetti GS, Badi I, Menegollo M, Cora V, Tiso S, Cinquetti R, Monti L, Chiesa G, Bleyl SB, Busnelli M, Dellera F, Bruno D, Caicci F, Grimaldi A, Taramelli R, Manni L, Sacerdoti D, Tesi C, Poggesi C, Ausoni S, Acquati F, Campione M. Myocardial overexpression of ANKRD1 causes sinus venosus defects and progressive diastolic dysfunction. *Cardiovasc Res*. 5 de noviembre de 2019;116(8):1458-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz291>
118. Zhong L, Chiusa M, Cadar AG, Lin A, Samaras S, Davidson JM, Lim CC. Targeted inhibition of ANKRD1 disrupts sarcomeric ERK-GATA4 signal transduction and abrogates phenylephrine-induced cardiomyocyte hypertrophy. *Cardiovasc Res*. 13 de marzo de 2015;106(2):261-71. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvv108>
119. Germain P, Delalande A, Pichon C. Role of Muscle LIM Protein in Mechanotransduction Process. *Int J Mol Sci*. 2022;23(17). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms23179785>
120. Vafiadaki E, Arvanitis DA, Sanoudou D. Muscle LIM Protein: Master regulator of cardiac and skeletal muscle functions. *Gene*. Julio de 2015;566(1):1-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.04.077>
121. Buyandelger B, Ng KE, Miodic S, Piotrowska I, Gunkel S, Ku CH, Knöll R. MLP (muscle LIM protein) as a stress sensor in the heart. *Pflugers Arch Eur J Physiol*. 13 de abril de 2011;462(1):135-42. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00424-011-0961-2>
122. Riaz M, Park J, Sewanan LR, Ren Y, Schwan J, Das SK, Pomianowski PT, Huang Y, Ellis MW, Luo J, Liu J, Song L, Chen IP, Qiu C, Yazawa M, Tellides G, Hwa J, Young LH,

- Yang L, Marboe CC, Jacoby DL, Campbell SG, Qyang Y. Muscle LIM Protein Force-Sensing Mediates Sarcomeric Biomechanical Signaling in Human Familial Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 19 de abril de 2022;145(16):1238-53. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.121.056265>
123. Zhou DR, Miller KA, Greenwood M, Boucher E, Mandato CA, Greenwood MT. Correcting an instance of synthetic lethality with a pro-survival sequence. *Biochim Biophys Acta (BBA) Mol Cell Res*. Septiembre de 2020;1867(9):118734. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2020.118734>
124. Su W, van Wijk SW, Brundel BJ. Desmin variants: Trigger for cardiac arrhythmias? *Front Cell Dev Biol*. 9 de septiembre de 2022;10. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.986718>
125. Brodehl A, Gaertner-Rommel A, Milting H. Molecular insights into cardiomyopathies associated with desmin (DES) mutations. *Biophys Rev*. 20 de junio de 2018;10(4):983-1006. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12551-018-0429-0>
126. Su W, van Wijk SW, Brundel BJ. Desmin variants: Trigger for cardiac arrhythmias? *Front Cell Dev Biol*. 9 de septiembre de 2022;10. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.986718>
127. Bermudez-Jimenez FJ, Protonotarios A, García-Hernández S, Pérez Asensio A, Rampazzo A, Zorio E, Brodehl A, Arias MA, Macías-Ruiz R, Fernández-Armenta J, Remior Perez P, Muñoz-Esparza C, Pilichou K, Bauce B, Merino JL, Moliner-Abós C, Ochoa JP, Barriales-Villa R, Garcia-Pavia P, Lopes LR, Syrris P, Corrado D, Elliott PM, McKenna WJ, Jimenez-Jaimez J. Phenotype and Clinical Outcomes in Desmin-Related Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *JACC*. Mayo de 2024. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2024.02.031>
128. Capetanaki Y, Papathanasiou S, Diokmetzidou A, Vatsellas G, Tsikitis M. Desmin related disease: a matter of cell survival failure. *Curr Opin Cell Biol*. Febrero de 2015;32:113-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2015.01.004>
129. Abou Ziki MD, Bhat N, Neogi A, Driscoll TP, Ugwu N, Liu Y, Smith E, Abboud JM, Chouairi S, Schwartz MA, Akar JG, Mani A. Epistatic interaction of PDE4DIP and DES mutations in familial atrial fibrillation with slow conduction. *Hum Mutat*. 29 de julio de 2021;42(10):1279-93. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/humu.24265>
130. Marzuca-Nassr GN, Vitzel KF, Mancilla-Solorza E, Márquez JL. Sarcomere Structure: The Importance of Desmin Protein in Muscle Atrophy. *Int J Morphol*. Junio de 2018;36(2):576-83. Disponible en: <https://doi.org/10.4067/s0717-95022018000200576>
131. Carrick RT, Gasperetti A, Protonotarios A, Murray B, Laredo M, van der Schaaf I, Dooijes D, Syrris P, Cannie D, Tichnell C, Gilotra NA, Cappelletto C, Medo K, Saguner AM, Duru F, Hylin RJ, Abrams DJ, Lakdawala NK, Cadrin-Tourigny J, Targetti M, Olivetto I, Graziosi M, Cox M, Biagini E, Charron P, Compagnucci P, Casella M, Conte G, Tondo C, Yazdani M, Ware JS, Prasad SK, Calò L, Smith ED, Helms AS, Hespe S, Ingles J, Tandri H, Ader F, Peretto G, Peters S, Horton A, Yao J,

- Schulze-Bahr E, Dittman S, Carruth ED, Young K, Qureshi M, Haggerty C, James CA. A novel tool for arrhythmic risk stratification in desmoplakin gene variant carriers. *Eur Heart J*. 16 de julio de 2024. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae409>
132. Selgrade DF, Fullenkamp DE, Chychula IA, Li B, Dellefave-Castillo L, Dubash AD, Ohiri J, Monroe TO, Blancard M, Tomar G, Holgren C, Burrridge PW, George Jr AL, Demonbreun AR, Puckelwartz M, George SA, Efimov IR, Green KJ, McNally EM. Susceptibility to innate immune activation in genetically-mediated myocarditis. *J Clin Investig*. 16 de mayo de 2024. Disponible en: <https://doi.org/10.1172/jci180254>
 133. Yuan P, Cheedipudi SM, Rouhi L, Fan S, Simon L, Zhao Z, Hong K, Gurha P, Marian AJ. Single-Cell RNA Sequencing Uncovers Paracrine Functions of the Epicardial-Derived Cells in Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circulation*. Junio de 2021;143(22):2169-87. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.052928>
 134. Celeghin R, Risato G, Beffagna G, Cason M, Bueno Marinas M, Della Barbera M, Facchinello N, Giuliadori A, Brañas Casas R, Caichiolo M, Vettori A, Grisan E, Rizzo S, Dalla Valle L, Argenton F, Thiene G, Tiso N, Pilichou K, Basso C. A novel DSP zebrafish model reveals training- and drug-induced modulation of arrhythmogenic cardiomyopathy phenotypes. *Cell Death Discov*. 6 de diciembre de 2023;9(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01741-2>
 135. Yuan ZY, Cheng LT, Wang ZF, Wu YQ. Desmoplakin and clinical manifestations of desmoplakin cardiomyopathy. *Chin Med J*. 2 de agosto de 2021;134(15):1771-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000001581>
 136. Mohammed F, Odintsova E, Chidgey M. Missense Mutations in Desmoplakin Plakin Repeat Domains Have Dramatic Effects on Domain Structure and Function. *Int J Mol Sci*. 4 de enero de 2022;23(1):529. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms23010529>
 137. Mi Y, Liu D, Zeng B, Tian Y, Zhang H, Chen B, Zhang J, Xue H, Tang W, Zhao Y, Xu H. Early truncation of the N-terminal variable region of EYA4 gene causes dominant hearing loss without cardiac phenotype. *Mol Genet Amp Genom Med*. 10 de diciembre de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1569>
 138. Ahmadmehrabi S, Li B, Park J, Devkota B, Vujkovic M, Ko YA, Van Wagoner D, Tang WH, Krantz I, Ritchie M, Brant J, Ruckenstein MJ, Epstein DJ, Rader DJ. Genome-first approach to rare EYA4 variants and cardio-auditory phenotypes in adults. *Hum Genet*. 21 de marzo de 2021;140(6):957-67. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00439-021-02263-6>
 139. Williams T, Hundertmark M, Nordbeck P, Voll S, Arias-Loza PA, Oppelt D, Mühlfelder M, Schraut S, Elsner I, Czolbe M, Seidlmayer L, Heinze B, Hahner S, Heinze K, Schönberger J, Jakob P, Ritter O. Eya4 Induces Hypertrophy via Regulation of p27 kip1. *Circulation*. Diciembre de 2015;8(6):752-64. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/circgenetics.115.001134>

140. Nelson CB, Rogers S, Roychoudhury K, Tan YS, Atkinson CJ, Sobinoff AP, Tomlinson CG, Hsu A, Lu R, Dray E, Haber M, Fletcher JJ, Cesare AJ, Hegde RS, Pickett HA. The Eyes Absent family members EYA4 and EYA1 promote PLK1 activation and successful mitosis through tyrosine dephosphorylation. *Nat Commun.* 15 de febrero de 2024;15(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-024-45683-4>
141. Lorenzi P, Sangalli A, Fochi S, Dal Molin A, Malerba G, Zipeto D, Romanelli MG. RNA-binding proteins RBM20 and PTBP1 regulate the alternative splicing of FHOD3. *Int J Biochem Amp Cell Biol.* Enero de 2019;106:74-83. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2018.11.009>
142. Wu G, Ruan J, Liu J, Zhang C, Kang L, Wang J, Zou Y, Song L. Variant Spectrum of Formin Homology 2 Domain-Containing 3 Gene in Chinese Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Assoc.* 2 de marzo de 2021;10(5). Disponible en: <https://doi.org/10.1161/jaha.120.018236>
143. Ochoa JP, Sabater-Molina M, García-Pinilla JM, Mogensen J, Restrepo-Córdoba A, Palomino-Doza J, Villacorta E, Martínez-Moreno M, Ramos-Maqueda J, Zorio E, Peña-Peña ML, García-Granja PE, Rodríguez-Palomares JF, Cárdenas-Reyes IJ, de la Torre-Carpente MM, Bautista-Pavés A, Akhtar MM, Cicerchia MN, Bilbao-Quesada R, Mogollón-Jimenez MV, Salazar-Mendiguchía J, Mesa Latorre JM, Arnaez B, Olavarri-Miguel I, Fuentes-Cañamero ME, Lamounier A, Pérez Ruiz JM, Climent-Payá V, Pérez-Sánchez I, Trujillo-Quintero JP, Lopes LR, Repáraz-Andrade A, Marín-Iglesias R, Rodríguez-Vilela A, Sandín-Fuentes M, Garrote JA, Cortel-Fuster A, Lopez-Garrido M, Fontalba-Romero A, Ripoll-Vera T, Llano-Rivas I, Fernandez-Fernandez X, Isidoro-García M, Garcia-Giustiniani D, Barriales-Villa R, Ortiz-Genga M, García-Pavía P, Elliott PM, Gimeno JR, Monserrat L. Formin Homology 2 Domain Containing 3 (FHOD3) Is a Genetic Basis for Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* Noviembre de 2018;72(20):2457-67. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.001>
144. Song S, Shi A, Lian H, Hu S, Nie Y. Filamin C in cardiomyopathy: from physiological roles to DNA variants. *Fail Rev.* 17 de septiembre de 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10172-z>
145. Qin X, Li P, Qu HQ, Liu Y, Xia Y, Chen S, Yang Y, Huang S, Wen P, Zhou X, Li X, Wang Y, Tian L, Hakonarson H, Wu Y, Zhuang J. *FLNC* and *MYLK2* Gene Mutations in a Chinese Family with Different Phenotypes of Cardiomyopathy. *Int Heart J.* 30 de enero de 2021;62(1):127-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1536/ihj.20-351>
146. Ortiz-Genga MF, Cuenca S, Dal Ferro M, Zorio E, Salgado-Aranda R, Climent V, Padrón-Barthe L, Duro-Aguado I, Jiménez-Jáimez J, Hidalgo-Olivares VM, García-Campo E, Lanzillo C, Suárez-Mier MP, Yonath H, Marcos-Alonso S, Ochoa JP, Santomé JL, García-Giustiniani D, Rodríguez-Garrido JL, Domínguez F, Merlo M, Palomino J, Peña ML, Trujillo JP, Martín-Vila A, Stolfo D, Molina P, Lara-Pezzi E, Calvo-Iglesias FE, Nof E, Calò L, Barriales-Villa R, Gimeno-Blanes JR, Arad M, García-Pavía P,

- Monserat L. Truncating FLNC Mutations Are Associated With High-Risk Dilated and Arrhythmogenic Cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol*. Diciembre de 2016;68(22):2440-51. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.927>
147. Verdonschot JA, Vanhoutte EK, Claes GR, Helderma-van den Enden AT, Hoeijmakers JG, Hellebrekers DM, Haan A, Christiaans I, Lekanne Deprez RH, Boen HM, Craenenbroeck EM, Loeys BL, Hoedemaekers YM, Marcelis C, Kempers M, Brusse E, Waning JI, Baas AF, Dooijes D, Asselbergs FW, Barge-Schaapveld DQ, Koopman P, Wijngaard A, Heymans SR, Krapels IP, Brunner HG. A mutation update for the FLNC gene in myopathies and cardiomyopathies. *Hum Mutat*. 20 de marzo de 2020;41(6):1091-111. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/humu.24004>
148. Goliusova DV, Sharikova MY, Lavrenteva KA, Lebedeva OS, Muranova LK, Gusev NB, Bogomazova AN, Lagarkova MA. Role of Filamin C in Muscle Cells. *Biochem (Mosc)*. Septiembre de 2024;89(9):1546-57. Disponible en: <https://doi.org/10.1134/s0006297924090025>
149. Landstrom AP, Weisleder N, Batalden KB, Martijn Bos J, Tester DJ, Ommen SR, Wehrens XH, Claycomb WC, Ko JK, Hwang M, Pan Z, Ma J, Ackerman MJ. Mutations in JPH2-encoded junctophilin-2 associated with hypertrophic cardiomyopathy in humans. *J Mol Cell Cardiol*. Junio de 2007;42(6):1026-35. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2007.04.006>
150. Parker LE, Kramer RJ, Kaplan S, Landstrom AP. One gene, two modes of inheritance, four diseases: A systematic review of the cardiac manifestation of pathogenic variants in JPH2-encoded junctophilin-2. *Trends Cardiovasc Med*. Diciembre de 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2021.11.006>
151. Roberts R. JPH2 Mutant Gene Causes Familial Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC*. Febrero de 2017;2(1):68-70. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2016.11.007>
152. Valtonen J, Prajapati C, Cherian RM, Vanninen S, Ojala M, Leivo K, Heliö T, Koskenvuo J, Aalto-Setälä K. The Junctophilin-2 Mutation p.(Thr161Lys) Is Associated with Hypertrophic Cardiomyopathy Using Patient-Specific iPS Cardiomyocytes and Demonstrates Prolonged Action Potential and Increased Arrhythmogenicity. *Biomedicines*. 27 de mayo de 2023;11(6):1558. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11061558>
153. Lehnart SE, Wehrens XH. The role of junctophilin proteins in cellular function. *Physiol Rev*. 1 de julio de 2022;102(3):1211-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2021>
154. Ding W, Sun J, Song S, Cui Y, Chen F, Yuan Q, Shang W. Junction Plakoglobin – A Dual-Role Player in Cancer Biology. *Int J Surg*. 1 de abril de 2025. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/js9.0000000000002365>
155. Mehdizadeh K, Soveizi M, Askarinejad A, Elahifar A, Masoumi T, Fazelifar AF, Asadian S, Maleki M, Kalayinia S. Combination of FLNC and JUP variants causing arrhythmogenic cardiomyopathy in an Iranian family with different clinical features.

- BMC Cardiovasc Disord. 23 de agosto de 2024;24(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12872-024-04126-0>
156. Vahidnezhad H, Youssefian L, Faghankhani M, Mozafari N, Saeidian AH, Niaziyori F, Abdollahimajd F, Sotoudeh S, Rajabi F, Mirsafaei L, Sani ZA, Liu L, Guy A, Zeinali S, Kariminejad A, Ho RT, McGrath JA, Uitto J. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in patients with biallelic JUP-associated skin fragility. *Sci Rep*. Diciembre de 2020 [consultado el 27 de noviembre de 2025];10(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78344-9>
 157. Al-Jassar C, Bikker H, Overduin M, Chidgey M. Mechanistic Basis of Desmosome-Targeted Diseases. *J Mol Biol*. Noviembre de 2013;425(21):4006-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2013.07.035>
 158. Kowalczyk AP, Green KJ. *Progress in Molecular Biology and Translational Science* Elsevier; 2013. Structure, Function, and Regulation of Desmosomes; p. 95-118. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-394311-8.00005-4>
 159. Zahr HC, Jaalouk DE. Exploring the Crosstalk Between LMNA and Splicing Machinery Gene Mutations in Dilated Cardiomyopathy. *Front Genet*. 9 de julio de 2018;9. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00231>
 160. Lee J, Termglinchan V, Diecke S, Itzhaki I, Lam CK, Garg P, Lau E, Greenhaw M, Seeger T, Wu H, Zhang JZ, Chen X, Gil IP, Ameen M, Sallam K, Rhee JW, Churko JM, Chaudhary R, Chour T, Wang PJ, Snyder MP, Chang HY, Karakikes I, Wu JC. Activation of PDGF pathway links LMNA mutation to dilated cardiomyopathy. *Nature*. 17 de julio de 2019;572(7769):335-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1406-x>
 161. Zaragoza MV, Bui TA, Widyastuti HP, Mehrabi M, Cang Z, Sha Y, Grosberg A, Nie Q. LMNA-Related Dilated Cardiomyopathy: Single-Cell Transcriptomics during Patient-Derived iPSC Differentiation Support Cell Type and Lineage-Specific Dysregulation of Gene Expression and Development for Cardiomyocytes and Epicardium-Derived Cells with Lamin A/C Haploinsufficiency. *Cells*. 3 de septiembre de 2024;13(17):1479. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cells13171479>
 162. Dittmer TA, Misteli T. The lamin protein family. *Genome Biol*. 2011;12(5):222. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/gb-2011-12-5-222>
 163. Zou X, Ouyang H, Lin F, Zhang H, Yang Y, Pang D, Han R, Tang X. MYBPC3 deficiency in cardiac fibroblasts drives their activation and contributes to fibrosis. *Cell Death Amp Dis*. 10 de noviembre de 2022;13(11). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05403-6>
 164. Greer-Short A, Greenwood A, Leon EC, Qureshi TN, von Kraut K, Wong J, Tsui JH, Reid CA, Cheng Z, Easter E, Yang J, Ho J, Steltzer S, Budan A, Cho M, Chandrakumar R, Cisne-Thompson O, Feathers C, Chung TW, Rodriguez N, Jones S, Alleyne-Levy C, Liu J, Jing F, Prince WS, Lin J, Ivey KN, Tingley WG, Hoey T, Lombardi LM. AAV9-mediated MYBPC3 gene therapy with optimized expression cassette enhances

- cardiac function and survival in MYBPC3 cardiomyopathy models. *Nat Commun.* 4 de marzo de 2025;16(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-025-57481-7>
165. Tudurachi BS, Zăvoi A, Leonte A, Țăpoi L, Ureche C, Bîrgoan SG, Chiuariu T, Anghel L, Radu R, Sascău RA, Stătescu C. An Update on MYBPC3 Gene Mutation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Int J Mol Sci.* 22 de junio de 2023;24(13):10510. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms241310510>
 166. Suay-Corredera C, Alegre-Cebollada J. The mechanics of the heart: zooming in on hypertrophic cardiomyopathy and cMyBP-C. *FEBS Lett.* 28 de febrero de 2022;596(6):703-46. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/1873-3468.14301>
 167. Riguene E, Theodoridou M, Barrak L, Elrayess MA, Nomikos M. The Relationship between Changes in MYBPC3 Single-Nucleotide Polymorphism-Associated Metabolites and Elite Athletes' Adaptive Cardiac Function. *J Cardiovasc Dev Dis.* 18 de septiembre de 2023;10(9):400. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcdd10090400>
 168. Zhao T, Ma Y, Zhang Z, Xian J, Geng X, Wang F, Huang J, Yang Z, Luo Y, Lin Y. Young and early-onset dilated cardiomyopathy with malignant ventricular arrhythmia and sudden cardiac death induced by the heterozygous LDB3, MYH6, and SYNE1 missense mutations. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 5 de mayo de 2021;26(4). Disponible en: <https://doi.org/10.1111/anec.12840>
 169. Wang L, Li X, Fu W, Zhang S, Du W, Zhao J, Liu M, Wang M, Liu Y, Hu L, Ding Z, Li L, Zhao X, Dong J. Generation of an iPSC line from a patient with hypertrophic cardiomyopathy carrying a mutation in MYH6 gene. *Stem Cell Res.* Enero de 2021;50:102138. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.scr.2020.102138>
 170. Razmara E, Garshasbi M. Whole-exome sequencing identifies R1279X of MYH6 gene to be associated with congenital heart disease. *BMC Cardiovasc Disord.* 3 de julio de 2018;18(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0867-4>
 171. Oldfors A. Hereditary myosin myopathies. *Neuromuscul Disord.* Mayo de 2007;17(5):355-67. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2007.02.008>
 172. Gacita AM, Fullenkamp DE, Ohiri J, Pottinger T, Puckelwartz MJ, Nobrega MA, McNally EM. Genetic Variation in Enhancers Modifies Cardiomyopathy Gene Expression and Progression. *Circulation.* 30 de marzo de 2021;143(13):1302-16. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.050432>
 173. Bahout M, Severa G, Kamoun E, Bouhour F, Pegat A, Toutain A, Lagrange E, Duval F, Tard C, De la Cruz E, Féasson L, Jacquin-Piques A, Richard P, Méta y C, Cavalli M, Romero NB, Evangelista T, Sole G, Carlier RY, Laforêt P, Acket B, Behin A, Fernández-Eulate G, Léonard-Louis S, Quijano-Roy S, Pereon Y, Salort-Campana E, Nadaj-Pakleza A, Masingue M, Malfatti E, Stojkovic T, Villar-Quiles RN. MYH7-related myopathies: clinical, myopathological and genotypic spectrum in a multicentre French cohort. *J Neurol Neurosurg Amp.* 24 de octubre de 2024;jnnp—2024-334263. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2024-334263>

174. Fiorillo C, Astrea G, Savarese M, Cassandrini D, Brisca G, Trucco F, Pedemonte M, Trovato R, Ruggiero L, Vercelli L, D'Amico A, Tasca G, Pane M, Fanin M, Bello L, Broda P, Musumeci O, Rodolico C, Messina S, Vita GL, Sframeli M, Gibertini S, Morandi L, Mora M, Maggi L, Petrucci A, Massa R, Grandis M, Toscano A, Pegoraro E, Mercuri E, Bertini E, Mongini T, Santoro L, Nigro V, Minetti C, Santorelli FM, Bruno C. MYH7-related myopathies: clinical, histopathological and imaging findings in a cohort of Italian patients. *Orphanet J Rare Dis.* 7 de julio de 2016;11(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0476-1>
175. Marttila M, Win W, Al-Ghamdi F, Abdel-Hamid HZ, Lacomis D, Beggs AH. MYL2-associated congenital fiber-type disproportion and cardiomyopathy with variants in additional neuromuscular disease genes; the dilemma of panel testing. *Mol Case Stud.* 24 de mayo de 2019;5(4):a004184. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/mcs.a004184>
176. Zhou W, Bos JM, Ye D, Tester DJ, Hrstka S, Maleszewski JJ, Ommen SR, Nishimura RA, Schaff HV, Kim CS, Ackerman MJ. Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes from a Patient with MYL2-R58Q-Mediated Apical Hypertrophic Cardiomyopathy Show Hypertrophy, Myofibrillar Disarray, and Calcium Perturbations. *J Cardiovasc Transl Res.* 22 de febrero de 2019;12(5):394-403. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12265-019-09873-6>
177. Huang W, Liang J, Yuan CC, Kazmierczak K, Zhou Z, Morales A, McBride KL, Fitzgerald-Butt SM, Hershberger RE, Szczesna-Cordary D. Novel familial dilated cardiomyopathy mutation in MYL2 affects the structure and function of myosin regulatory light chain. *FEBS J.* 16 de abril de 2015;282(12):2379-93. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/febs.13286>
178. Manivannan SN, Darouich S, Masmoudi A, Gordon D, Zender G, Han Z, Fitzgerald-Butt S, White P, McBride KL, Kharrat M, Garg V. Novel frameshift variant in MYL2 reveals molecular differences between dominant and recessive forms of hypertrophic cardiomyopathy. *PLOS Genet.* 26 de mayo de 2020;16(5):e1008639. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008639>
179. Sheikh F, Lyon RC, Chen J. Functions of myosin light chain-2 (MYL2) in cardiac muscle and disease. *Gene.* Septiembre de 2015;569(1):14-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.06.027>
180. Cerrone M, Montnach J, Lin X, Zhao YT, Zhang M, Agullo-Pascual E, Leo-Macias A, Alvarado FJ, Dolgalev I, Karathanos TV, Malkani K, Van Opbergen CJ, van Bavel JJ, Yang HQ, Vasquez C, Tester D, Fowler S, Liang F, Rothenberg E, Heguy A, Morley GE, Coetzee WA, Trayanova NA, Ackerman MJ, van Veen TA, Valdivia HH, Delmar M. Plakophilin-2 is required for transcription of genes that control calcium cycling and cardiac rhythm. *Nat Commun.* 24 de julio de 2017;8(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00127-0>
181. Bradford WH, Zhang J, Gutierrez-Lara EJ, Liang Y, Do A, Wang TM, Nguyen L, Mataraarachchi N, Wang J, Gu Y, McCulloch A, Peterson KL, Sheikh F. Plakophilin 2

- gene therapy prevents and rescues arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in a mouse model harboring patient genetics. *Nat Cardiovasc Res*. 7 de diciembre de 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s44161-023-00370-3>
182. Novelli V, Malkani K, Cerrone M. Pleiotropic Phenotypes Associated With PKP2 Variants. *Front Cardiovasc Med*. 18 de diciembre de 2018;5. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00184>
 183. Dries AM, Kirillova A, Reuter CM, Garcia J, Zouk H, Hawley M, Murray B, Tichnell C, Pilichou K, Protonotarios A, Medeiros-Domingo A, Kelly MA, Baras A, Ingles J, Semsarian C, Bauce B, Celeghin R, Basso C, Jongbloed JD, Nussbaum RL, Funke B, Cerrone M, Mestroni L, Taylor MR, Sinagra G, Merlo M, Saguner AM, Elliott PM, Syrris P, van Tintelen JP, James CA, Haggerty CM, Parikh VN. The genetic architecture of Plakophilin 2 cardiomyopathy. *Genet Med*. 12 de junio de 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01233-7>
 184. Bass-Zubek AE, Godsel LM, Delmar M, Green KJ. Plakophilins: multifunctional scaffolds for adhesion and signaling. *Curr Opin Cell Biol*. Octubre de 2009;21(5):708-16. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2009.07.002>
 185. Bass-Zubek AE, Godsel LM, Delmar M, Green KJ. Plakophilins: multifunctional scaffolds for adhesion and signaling. *Curr Opin Cell Biol*. Octubre de 2009;21(5):708-16. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2009.07.002>
 186. Mzoughi S, Tan YX, Low D, Guccione E. The role of PRDMs in cancer: one family, two sides. *Curr Opin Genet Amp Dev*. Febrero de 2016;36:83-91. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gde.2016.03.009>
 187. Chi J, Cohen P. The Multifaceted Roles of PRDM16: Adipose Biology and Beyond. *Endocrinol Amp Metab*. Enero de 2016;27(1):11-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2015.11.005>
 188. Casamassimi A, Rienzo M, Di Zazzo E, Sorrentino A, Fiore D, Proto MC, Moncharmont B, Gazzero P, Bifulco M, Abbondanza C. Multifaceted Role of PRDM Proteins in Human Cancer. *Int J Mol Sci*. 10 de abril de 2020;21(7):2648. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms21072648>
 189. Ishibashi J, Seale P. Functions of Prdm16 in thermogenic fat cells. *Temperature*. 17 de marzo de 2015;2(1):65-72. Disponible en: <https://doi.org/10.4161/23328940.2014.974444>
 190. Porto AG, Brun F, Severini GM, Losurdo P, Fabris E, Taylor MR, Mestroni L, Sinagra G. Clinical Spectrum of PRKAG2 Syndrome. *Circulation*. Enero de 2016;9(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1161/circep.115.003121>
 191. Xie C, Zhang YP, Song L, Luo J, Qi W, Hu J, Lu D, Yang Z, Zhang J, Xiao J, Zhou B, Du JL, Jing N, Liu Y, Wang Y, Li BL, Song BL, Yan Y. Genome editing with CRISPR/Cas9 in postnatal mice corrects PRKAG2 cardiac syndrome. *Cell Res*. 30 de agosto de 2016;26(10):1099-111. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/cr.2016.101>
 192. Lang T, Yu L, Tu Q, Jiang J, Chen Z, Xin Y, Liu G, Zhao S. Molecular Cloning, Genomic Organization, and Mapping of PRKAG2, a Heart Abundant γ 2 Subunit of 5'-AMP-

- Activated Protein Kinase, to Human Chromosome 7q36. *Genomics*. Diciembre de 2000;70(2):258-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1006/geno.2000.6376>
193. Hu D, Hu D, Liu L, Barr D, Liu Y, Balderrabano-Saucedo N, Wang B, Zhu F, Xue Y, Wu S, Song B, McManus H, Murphy K, Loes K, Adler A, Monserrat L, Antzelevitch C, Gollob MH, Elliott PM, Barajas-Martinez H. Identification, clinical manifestation and structural mechanisms of mutations in AMPK associated cardiac glycogen storage disease. *EBioMedicine*. Abril de 2020;54:102723. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102723>
 194. Fowler ED, Zissimopoulos S. Molecular, Subcellular, and Arrhythmogenic Mechanisms in Genetic RyR2 Disease. *Biomolecules*. 26 de julio de 2022;12(8):1030. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/biom12081030>
 195. Steinberg C, Roston TM, van der Werf C, Sanatani S, Wayne Chen SR, Wilde AA, Krahn AD. RYR2-ryanodinopathies: from calcium overload to calcium deficiency. *EP Eur*. 2023;25(6). Disponible en: <https://doi.org/10.1093/europace/euad156>
 196. Liu Z, Zhang J, Wang R, Wayne Chen SR, Wagenknecht T. Location of Divergent Region 2 on the Three-dimensional Structure of Cardiac Muscle Ryanodine Receptor/Calcium Release Channel. *J Mol Biol*. Abril de 2004;338(3):533-45. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2004.03.011>
 197. Li Y, Wei J, Guo W, Sun B, Estillore JP, Wang R, Yoruk A, Roston TM, Sanatani S, Wilde AA, Gollob MH, Roberts JD, Tseng ZH, Jensen HK, Chen SR. Human RyR2 (Ryanodine Receptor 2) Loss-of-Function Mutations: Clinical Phenotypes and In Vitro Characterization. *Circulation*. Septiembre de 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/circep.121.010013>
 198. Sleiman Y, Lacampagne A, Meli AC. “Ryanopathies” and RyR2 dysfunctions: can we further decipher them using in vitro human disease models? *Cell Death Amp Dis*. Noviembre de 2021;12(11). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04337-9>
 199. Ogawa H, Kurebayashi N, Yamazawa T, Murayama T. Regulatory mechanisms of ryanodine receptor/Ca²⁺ release channel revealed by recent advancements in structural studies. *J Muscle Res Cell Motil*. 10 de febrero de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10974-020-09575-6>
 200. Kohli U, Sriram CS, Nayak HM. A novel familial SCN5A exon 20 deletion is associated with a heterogeneous phenotype. *J Electrocardiol*. Mayo de 2021;66:131-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2021.04.011>
 201. Veerman CC, Wilde AA, Lodder EM. The cardiac sodium channel gene SCN5A and its gene product NaV1.5: Role in physiology and pathophysiology. *Gene*. Diciembre de 2015;573(2):177-87. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.08.062>
 202. Cadena-Ullauri S, Guevara-Ramírez P, Ruiz-Pozo VA, Tamayo-Trujillo R, Paz-Cruz E, Simancas-Racines D, Ibarra-Castillo R, Laso-Bayas JL, Zambrano AK. Genomic analysis of an Ecuadorian individual carrying an SCN5A rare variant. *BMC Cardiovasc Disord*.

- 27 de julio de 2024;24(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12872-024-04049-w>
203. Li W, Yin L, Shen C, Hu K, Ge J, Sun A. SCN5A Variants: Association With Cardiac Disorders. *Front Physiol.* 9 de octubre de 2018;9. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01372>
 204. Widmark J, Sundstrom G, Ocampo Daza D, Larhammar D. Differential Evolution of Voltage-Gated Sodium Channels in Tetrapods and Teleost Fishes. *Mol Biol Evol.* 5 de octubre de 2010;28(1):859-71. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/molbev/msq257>
 205. Renkema GH, Wortmann SB, Smeets RJ, Venselaar H, Antoine M, Visser G, Ben-Omran T, van den Heuvel LP, Timmers HJ, Smeitink JA, Rodenburg RJ. SDHA mutations causing a multisystem mitochondrial disease: novel mutations and genetic overlap with hereditary tumors. *Eur J Hum Genet.* 30 de abril de 2014;23(2):202-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2014.80>
 206. Kamai T, Higashi S, Murakami S, Arai K, Namatame T, Kijima T, Abe H, Jamiyan T, Ishida K, Shirataki H, Yoshida K. Single nucleotide variants of succinate dehydrogenase A gene in renal cell carcinoma. *Sci.* 17 de junio de 2021;112(8):3375-87. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/cas.14977>
 207. Horton JL, Martin OJ, Lai L, Riley NM, Richards AL, Vega RB, Leone TC, Pagliarini DJ, Muoio DM, Bedi KC, Margulies KB, Coon JJ, Kelly DP. Mitochondrial protein hyperacetylation in the failing heart. *JCI Insight.* 25 de febrero de 2016;1(2). Disponible en: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.84897>
 208. Du Z, Zhou X, Lai Y, Xu J, Zhang Y, Zhou S, Feng Z, Yu L, Tang Y, Wang W, Yu L, Tian C, Ran T, Chen H, Guddat LW, Liu F, Gao Y, Rao Z, Gong H. Structure of the human respiratory complex II. *Proc Natl Acad Sci.* 25 de abril de 2023;120(18). Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.2216713120>
 209. Finley LW, Haas W, Desquiret-Dumas V, Wallace DC, Procaccio V, Gygi SP, Haigis MC. Succinate Dehydrogenase Is a Direct Target of Sirtuin 3 Deacetylase Activity. *PLoS ONE.* 17 de agosto de 2011;6(8):e23295. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023295>
 210. Reinoso TR, Landim-Vieira M, Shi Y, Johnston JR, Chase PB, Parvatiyar MS, Landstrom AP, Pinto JR, Tadros HJ. A comprehensive guide to genetic variants and post-translational modifications of cardiac troponin C. *J Muscle Res Cell Motil.* 11 de noviembre de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10974-020-09592-5>
 211. Rayan K, Hantz ER, Haji-Ghassem O, Y L A, Spuches AM, Petegem FV, Solaro RJ, Linder S, Tibbits GF. The effect of Mg²⁺ on Ca²⁺ binding to cardiac troponin C in hypertrophic cardiomyopathy associated TNNC1 variants. *Febs J.* 15 de julio de 2022;289(23). Disponible en: <https://doi.org/10.1111/febs.16578>
 212. Li MX, Hwang PM. Structure and function of cardiac troponin C (TNNC1): Implications for heart failure, cardiomyopathies, and troponin modulating drugs. *Gene.* Octubre de 2015;571(2):153-66. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.07.074>

213. Ragusa R, Caselli C. Focus on cardiac troponin complex: From gene expression to cardiomyopathy. *Genes Amp Dis.* Marzo de 2024;101263. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2024.101263>
214. Sheng JJ, Jin JP. TNNI1, TNNI2 and TNNI3: Evolution, regulation, and protein structure–function relationships. *Gene.* Enero de 2016;576(1):385-94. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.10.052>
215. Joyce W, Ripley DM, Gillis T, Black AC, Shiels HA, Hoffmann FG. A revised perspective on the evolution of troponin I and troponin T gene families in vertebrates. *Genome Biol Evol.* 15 de diciembre de 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/gbe/evac173>
216. Podliesna S, Delanne J, Miller L, Tester DJ, Uzunyan M, Yano S, Klerk M, Cannon BC, Khongphatthanayothin A, Laurent G, Bertaux G, Falcon-Eicher S, Wu S, Yen HY, Gao H, Wilde AA, Faivre L, Ackerman MJ, Lodder EM, Bezzina CR. Supraventricular tachycardias, conduction disease, and cardiomyopathy in 3 families with the same rare variant in TNNI3K (p.Glu768Lys). *Heart Rhythm.* Enero de 2019;16(1):98-105. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.07.015>
217. Gu Q, Orgil BO, Bajpai AK, Chen Y, Ashbrook DG, Starlard-Davenport A, Towbin JA, Lebeche D, Purevjav E, Sheng H, Lu L. Expression Levels of the Tnni3k Gene in the Heart Are Highly Associated with Cardiac and Glucose Metabolism-Related Phenotypes and Functional Pathways. *Int J Mol Sci.* 14 de agosto de 2023;24(16):12759. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms241612759>
218. Ramzan S, Tennstedt S, Tariq M, Khan S, Noor Ul Ayan H, Ali A, Munz M, Thiele H, Korejo AA, Mughal AR, Jamal SZ, Nürnberg P, Baig SM, Erdmann J, Ahmad I. A Novel Missense Mutation in TNNI3K Causes Recessively Inherited Cardiac Conduction Disease in a Consanguineous Pakistani Family. *Genes.* 21 de agosto de 2021;12(8):1282. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/genes12081282>
219. Pham C, Muñoz-Martín N, Lodder EM. The Diverse Roles of TNNI3K in Cardiac Disease and Potential for Treatment. *Int J Mol Sci.* 15 de junio de 2021;22(12):6422. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms22126422>
220. Pham C, Koopmann TT, Vinocur JM, Blom NA, Nogueira Silbiger V, Mittal K, Bootsma M, Palm KC, Clur SB, Barge-Schaapveld DQ, Hamilton RM, Lodder EM. Reduced kinase function in two ultra-rare *TNNI3K* variants in families with congenital junctional ectopic tachycardia. *Clin Genet.* 29 de febrero de 2024. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/cge.14504>
221. Migliore L, Galvagni F, Pierantozzi E, Sorrentino V, Rossi D. Allele-specific silencing by RNAi of R92Q and R173W mutations in cardiac troponin T. *Exp Biol Med.* 22 de enero de 2022;153537022110724. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/15353702211072453>
222. Pham JH, Giudicessi JR, Tweet MS, Boucher L, Newman DB, Geske JB. Tale of two hearts: a TNNT2 hypertrophic cardiomyopathy case report. *Front Cardiovasc Med.* 27 de abril de 2023;10. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1167256>

223. Wei B, Jin JP. TNNT1, TNNT2, and TNNT3: Isoform genes, regulation, and structure–function relationships. *Gene*. Mayo de 2016;582(1):1-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.01.006>
224. Gaze DC, Collinson PO. Multiple molecular forms of circulating cardiac troponin: analytical and clinical significance. *Ann Clin Biochem*. 1 de julio de 2008;45(4):349-55. Disponible en: <https://doi.org/10.1258/acb.2007.007229>
225. Hinson JT, Campbell SG. TTN truncation variants produce sarcomere-integrating proteins of uncertain functional significance. *J Clin Invest*. 16 de enero de 2024;134(2). Disponible en: <https://doi.org/10.1172/jci175206>
226. Gohlke J, Lindqvist J, Hourani Z, Heintzman S, Tonino P, Elsheikh B, Morales A, Vatta M, Burghes A, Granzier H, Roggenbuck J. Pathomechanisms of Monoallelic variants in *TTN* causing skeletal muscle disease. *Hum Mol Genet*. 15 de septiembre de 2024. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddae136>
227. Romano R, Ghahremani S, Zimmerman T, Legere N, Thakar K, Ladha FA, Pettinato AM, Hinson JT. Reading Frame Repair of *TTN* Truncation Variants Restores Titin Quantity and Functions. *Circulation*. 18 de enero de 2022;145(3):194-205. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.049997>
228. Jolfayi AG, Kohansal E, Ghasemi S, Naderi N, Hesami M, MozafaryBazargany M, Moghadam MH, Fazelifar AF, Maleki M, Kalayinia S. Exploring TTN variants as genetic insights into cardiomyopathy pathogenesis and potential emerging clues to molecular mechanisms in cardiomyopathies. *Sci Rep*. 4 de marzo de 2024;14(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-56154-7>
229. Golbus JR, Puckelwartz MJ, Fahrenbach JP, Dellefave-Castillo LM, Wolfgeher D, McNally EM. Population-Based Variation in Cardiomyopathy Genes. *Circulation*. Agosto de 2012;126(4):391-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/circgenetics.112.962928>
230. Wu C, Li W, Li P, Niu X. Identification of a hub gene VCL for atherosclerotic plaques and discovery of potential therapeutic targets by molecular docking. *BMC Med Genom*. 29 de enero de 2024;17(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12920-024-01815-9>
231. Petrusová J, Havalda R, Flachs P, Venit T, Darášová A, Hůlková L, Sztacho M, Hozák P. Focal Adhesion Protein Vinculin Is Required for Proper Meiotic Progression during Mouse Spermatogenesis. *Cells*. 23 de junio de 2022;11(13):2013. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cells11132013>
232. Nelson AC, Molley TG, Gonzalez G, Kirkland NJ, Holman AR, Masutani EM, Chi NC, Engler AJ. Vinculin haploinsufficiency impairs integrin-mediated costamere remodeling on stiffer microenvironments. *J Mol Cell Cardiol*. Enero de 2025. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2025.01.001>
233. Bays JL, DeMali KA. Vinculin in cell–cell and cell–matrix adhesions. *Cell Mol Life Sci*. 11 de abril de 2017;343(16):2999-3009. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2511-3>

234. Cardiovascular Genetics and Genomics. Titin Variation in Dilated Cardiomyopathy - Cardiovascular Genetics & Genomics, Imperial College London; Disponible en: https://www.cardiodb.org/titin/titin_transcripts.php
235. Kim YG, Ha C, Shin S, Park JH, Jang JH, Kim JW. Enrichment of titin-truncating variants in exon 327 in dilated cardiomyopathy and its relevance to reduced nonsense-mediated mRNA decay efficiency. *Front Genet.* 4 de enero de 2023;13. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1087359>
236. Xiao L, Li C, Sun Y, Chen Y, Wei H, Hu D, Yu T, Li X, Jin L, Shi L, Marian AJ, Wang DW. Clinical Significance of Variants in the TTN Gene in a Large Cohort of Patients With Sporadic Dilated Cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med.* 30 de abril de 2021;8. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.657689>
237. Kim OH, Kim J, Kim Y, Lee S, Lee BH, Kim BJ, Park HY, Park MH. Exploring novel MYH7 gene variants using in silico analyses in Korean patients with cardiomyopathy. *BMC Med Genom.* 5 de septiembre de 2024;17(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12920-024-02000-8>
238. National Center For Biotechnology Information [Internet]. "mybpc3"[GENE]; Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term="mybpc3"\[GENE\]&redir=gene](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=)
239. Carrier L. Targeting the population for gene therapy with MYBPC3. *J Mol Cell Cardiol.* Enero de 2021;150:101-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2020.10.003>
240. Tanjore RR, Rangaraju A, Kerkar PG, Calambur N, Nallari P. MYBPC3 gene variations in hypertrophic cardiomyopathy patients in India. *Can J Cardiol.* Febrero de 2008;24(2):127-30. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0828-282x\(08\)70568-3](https://doi.org/10.1016/s0828-282x(08)70568-3)
241. Wu Y, Zhang Y, Zheng Q, Wang Q, Fang X, Zhu Z, Lu J, Sun D. Myocardial dysfunction caused by MyBPC3 P459fs mutation in hypertrophic cardiomyopathy: evidence from multi-omics approaches and super-resolution imaging. *Front Cardiovasc Med.* 27 de febrero de 2025;12. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1529921>
242. Carrier L, Bonne G, Bahrend E, Yu B, Richard P, Niel F, Hainque B, Cruaud C, Gary F, Labeit S, Bouhour JB, Dubourg O, Desnos M, Hagege AA, Trent RJ, Komajda M, Fiszman M, Schwartz K. 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.* Marzo de 1997;80(3):427-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/01.res.0000435859.24609.b3>
243. Parvatiyar MS, Landstrom AP, Figueiredo-Freitas C, Potter JD, Ackerman MJ, Pinto JR. A Mutation in TNNC1-encoded Cardiac Troponin C, TNNC1-A31S, Predisposes to Hypertrophic Cardiomyopathy and Ventricular Fibrillation. *J Biol Chem.* 18 de julio de 2012;287(38):31845-55. Disponible en: <https://doi.org/10.1074/jbc.m112.377713>
244. Landstrom AP, Parvatiyar MS, Pinto JR, Marquardt ML, Bos JM, Tester DJ, Ommen SR, Potter JD, Ackerman MJ. Molecular and functional characterization of

- novel hypertrophic cardiomyopathy susceptibility mutations in TNNC1-encoded troponin C. *J Mol Cell Cardiol.* Agosto de 2008;45(2):281-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2008.05.003>
245. Pinto JR, Siegfried JD, Parvatiyar MS, Li D, Norton N, Jones MA, Liang J, Potter JD, Hershberger RE. Functional Characterization of TNNC1 Rare Variants Identified in Dilated Cardiomyopathy. *J Biol Chem.* 5 de agosto de 2011;286(39):34404-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1074/jbc.m111.267211>
246. Armanious GP, Lemieux MJ, Espinoza-Fonseca LM, Young HS. Missense variants in phospholamban and cardiac myosin binding protein identified in patients with a family history and clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy. *Biochim Biophys Acta (BBA) Mol Cell Res.* Febrero de 2024;119699. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2024.119699>
247. Helms AS, Thompson AD, Glazier AA, Hafeez N, Kabani S, Rodriguez J, Yob JM, Woolcock H, Mazzarotto F, Lakdawala NK, Wittekind SG, Pereira AC, Jacoby DL, Colan SD, Ashley EA, Saberi S, Ware JS, Ingles J, Semsarian C, Michels M, Olivotto I, Ho CY, Day SM. Spatial and Functional Distribution of MYBPC3 Pathogenic Variants and Clinical Outcomes in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation.* Octubre de 2020;13(5):396-405. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/circgen.120.002929>
248. Toepfer CN, Wakimoto H, Garfinkel AC, McDonough B, Liao D, Jiang J, Tai AC, Gorham JM, Lunde IG, Lun M, Lynch TL, McNamara JW, Sadayappan S, Redwood CS, Watkins HC, Seidman JG, Seidman CE. Hypertrophic cardiomyopathy mutations in MYBPC3 dysregulate myosin. *Sci Transl Med.* 23 de enero de 2019;11(476):eaat1199. Disponible en: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat1199>
249. Watkins H, Rosenzweig A, Hwang DS, Levi T, McKenna W, Seidman CE, Seidman JG. Characteristics and Prognostic Implications of Myosin Missense Mutations in Familial Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 23 de abril de 1992;326(17):1108-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejm199204233261703>
250. Friedman CE, Fayer S, Pendyala S, Chien WM, Loiben A, Tran L, Chao LS, McKinsty A, Ahmed D, Farris SD, Stempien-Otero A, Jonlin EC, Murry CE, Starita LM, Fowler DM, Yang KC. Multiplexed Functional Assessments of MYH7 Variants in Human Cardiomyocytes. *Circulation.* 16 de febrero de 2024. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/circgen.123.004377>
251. Thompson AD, Helms AS, Kannan A, Yob J, Lakdawala NK, Wittekind SG, Pereira AC, Jacoby DL, Colan SD, Ashley EA, Saberi S, Ware JS, Ingles J, Semsarian C, Michels M, Mazzarotto F, Olivotto I, Ho CY, Day SM. Computational prediction of protein subdomain stability in MYBPC3 enables clinical risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy and enhances variant interpretation. *Genet Med.* 29 de marzo de 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01134-9>

252. Agnetti G, Herrmann H, Cohen S. New roles for desmin in the maintenance of muscle homeostasis. FEBS J. 22 de abril de 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/febs.15864>
253. Hayes RL, Brooks CL. A strategy for proline and glycine mutations to proteins with alchemical free energy calculations. J Comput Chem. 12 de abril de 2021;42(15):1088-94. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jcc.26525>
254. Doig AJ. Frozen, but no accident – why the 20 standard amino acids were selected. FEBS J. 13 de enero de 2017;284(9):1296-305. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/febs.13982>
255. OMIM. LMNA; Disponible en: <https://omim.org/entry/150330?search=lmna&highlight=lmna>
256. Santos JL, Miranda JP, Lagos CF, Cortés VA. Case Report: Concurrent de novo pathogenic variants in the LMNA gene as a cause of sporadic partial lipodystrophy. Front Genet. 28 de noviembre de 2024;15. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fgene.2024.1468878>
257. van Tintelen JP, Hofstra RM, Katerberg H, Rossenbacker T, Wiesfeld AC, du Marchie Sarvaas GJ, Wilde AA, van Langen IM, Nannenberg EA, van der Kooi AJ, Kraak M, van Gelder IC, van Veldhuisen DJ, Vos Y, van den Berg MP. High yield of LMNA mutations in patients with dilated cardiomyopathy and/or conduction disease referred to cardiogenetics outpatient clinics. Am Heart J. Diciembre de 2007;154(6):1130-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.07.038>
258. Ki CS, Hong JS, Jeong GY, Ahn KJ, Choi KM, Kim DK, Kim JW. Identification of lamin A/C (LMNA) gene mutations in Korean patients with autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy and limb-girdle muscular dystrophy 1B. J Hum Genet. Mayo de 2002;47(5):225-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s100380200029>
259. Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, Marziliano N, Rapezzi C, Serio A, Mannarino S, Gambarin F, Favalli V, Grasso M, Agozzino M, Campana C, Gavazzi A, Febo O, Marini M, Landolina M, Mortara A, Piccolo G, Viganò M, Tavazzi L, Arbustini E. Long-Term Outcome and Risk Stratification in Dilated Cardiomyopathies. J Am Coll Cardiol. Octubre de 2008;52(15):1250-60. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.06.044>
260. Hong JS, Ki CS, Kim JW, Suh YL, Kim JS, Baek KK, Kim BJ, Ahn KJ, Kim DK. Cardiac Dysrhythmias, Cardiomyopathy and Muscular Dystrophy in Patients with Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy and Limb-Girdle Muscular Dystrophy Type 1B. J Korean Med Sci. 2005;20(2):283. Disponible en: <https://doi.org/10.3346/jkms.2005.20.2.283>
261. Ramírez Botero AF, Posso Gómez LJ, Castillo A, Collado C, Fernández Pedrosa V, Rodríguez Cruz O, Lois S, Gil MT, Quiñones JA, Pachajoa H. Enfoque diagnóstico molecular utilizando secuenciación exómica en las distrofias musculares cintura-cadera. Rev Fac Med. 30 de marzo de 2016;64(1):159-64. Disponible en: <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v64n1.53037>

262. Florwick A, Dharmaraj T, Jurgens J, Valle D, Wilson KL. LMNA Sequences of 60,706 Unrelated Individuals Reveal 132 Novel Missense Variants in A-Type Lamins and Suggest a Link between Variant p.G602S and Type 2 Diabetes. *Front Genet.* 15 de junio de 2017;8. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fgene.2017.00079>
263. Aledo JC. Methionine in proteins: The Cinderella of the proteinogenic amino acids. *Protein Sci.* 9 de agosto de 2019;28(10):1785-96. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pro.3698>
264. OMIM. MYBPC3; Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term="mybpc3"\[GENE\]&redir=gene](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=)
265. Doh CY, Schmidt AV, Chinthalapudi K, Stelzer JE. Bringing into focus the central domains C3-C6 of myosin binding protein C. *Front Physiol.* 29 de febrero de 2024;15. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1370539>
266. Pfuhl M, Gautel M. Structure, interactions and function of the N-terminus of cardiac myosin binding protein C (MyBP-C): who does what, with what, and to whom? *J Muscle Res Cell Motil.* 20 de abril de 2012;33(1):83-94. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10974-012-9291-z>
267. Da'as SI, Fakhro K, Thanassoulas A, Krishnamoorthy N, Saleh A, Calver BL, Safieh-Garabedian B, Toft E, Nounesis G, Lai FA, Nomikos M. Hypertrophic cardiomyopathy-linked variants of cardiac myosin-binding protein C3 display altered molecular properties and actin interaction. *Biochem J.* 14 de diciembre de 2018;475(24):3933-48. Disponible en: <https://doi.org/10.1042/bcj20180685>
268. Yang KC, Breitbart A, De Lange WJ, Hofsteen P, Futakuchi-Tsuchida A, Xu J, Schopf C, Razumova MV, Jiao A, Boucek R, Pabon L, Reinecke H, Kim DH, Ralphe JC, Regnier M, Murry CE. Novel Adult-Onset Systolic Cardiomyopathy Due to MYH7 E848G Mutation in Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cells. *JACC.* Diciembre de 2018;3(6):728-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2018.08.008>
269. Girolami F, Olivotto I, Passerini I, Zachara E, Nistri S, Re F, Fantini S, Baldini K, Torricelli F, Cecchi F. A molecular screening strategy based on β -myosin heavy chain, cardiac myosin binding protein C and troponin T genes in Italian patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med.* Agosto de 2006;7(8):601-7. Disponible en: <https://doi.org/10.2459/01.jcm.0000237908.26377.d6>
270. Pioner JM, Vitale G, Steczina S, Langione M, Margara F, Santini L, Giardini F, Lazzeri E, Piroddi N, Scellini B, Palandri C, Schuldt M, Spinelli V, Girolami F, Mazzarotto F, van der Velden J, Cerbai E, Tesi C, Olivotto I, Bueno-Orovio A, Sacconi L, Coppini R, Ferrantini C, Regnier M, Poggesi C. Slower Calcium Handling Balances Faster Crossbridge Cycling in Human MYBPC3 HCM. *Circ Res.* 6 de febrero de 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/circresaha.122.321956>
271. Rani DS, Kasala A, Dhandapany PS, Muthusami U, Kunnoth S, Rathinavel A, Ayapati DR, Thangaraj K. Novel MYBPC3 Mutations in Indian Population with Cardiomyopathies. *Pharmacogenomics Pers Med.* Septiembre de 2023;Volume 16:883-93. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/pgpm.s407179>

272. Boen HM, Alaerts M, Van Laer L, Saenen JB, Goovaerts I, Bastianen J, Koopman P, Vanduynhoven P, De Vuyst E, Rosseel M, Heidebuchel H, Van Craenenbroeck EM, Loeys B. Phenotypic spectrum of the first Belgian MYBPC3 founder: a large multi-exon deletion with a varying phenotype. *Front Genet.* 21 de mayo de 2024;15. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fgene.2024.1392527>
273. Barefield D, Sadayappan S. Phosphorylation and function of cardiac myosin binding protein-C in health and disease. *J Mol Cell Cardiol.* Mayo de 2010;48(5):866-75. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.yimcc.2009.11.014>
274. Marston S, Copeland O, Jacques A, Livesey K, Tsang V, McKenna WJ, Jalilzadeh S, Carballo S, Redwood C, Watkins H. Evidence From Human Myectomy Samples That MYBPC3 Mutations Cause Hypertrophic Cardiomyopathy Through Haploinsufficiency. *Circ Res.* 31 de julio de 2009;105(3):219-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/circresaha.109.202440>
275. Yoon Doh C, Bharambe N, Holmes JB, Dominic KL, Swanberg CE, Mamidi R, Chen Y, Bandyopadhyay S, Ramachandran R, Stelzer JE. Molecular characterization of linker and loop-mediated structural modulation and hinge motion in the C4-C5 domains of cMyBPC. *J Struct Biol.* Abril de 2022;107856. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2022.107856>
276. Wilkinson ME, Charenton C, Nagai K. RNA Splicing by the Spliceosome. *Annu Rev Biochem.* 20 de junio de 2020;89(1):359-88. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-091719-064225>
277. Rogozin IB, Carmel L, Csuros M, Koonin EV. Origin and evolution of spliceosomal introns. *Biol Direct.* 2012;7(1):11. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1745-6150-7-11>
278. Rani DS, Kumar AV, Nallari P, Sampathkumar K, Dhandapany PS, Narasimhan C, Rathinavel A, Thangaraj K. Novel mutations in β -MYH7 gene in Indian patients with dilated cardiomyopathy. *CJC Open.* Agosto de 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2021.07.020>
279. Blair E, Redwood C, de Jesus Oliveira M, Moolman-Smook JC, Brink P, Corfield VA, Östman-Smith I, Watkins H. Mutations of the Light Meromyosin Domain of the β -Myosin Heavy Chain Rod in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Res.* 22 de febrero de 2002;90(3):263-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/hh0302.104532>
280. Spałek M, Kusińska A, Spałek J, Siudak Z, Woźakowska-Kapłon B, Adamus-Białek W. Searching for genetic determinants for left ventricular non-compaction. *Quant Imaging Med Surg.* Octubre de 2024;14(10):7046-60. Disponible en: <https://doi.org/10.21037/qims-24-470>
281. Robles-Mezcua A, Ruíz-Salas A, Medina-Palomo C, Robles-Mezcua M, Díaz-Expósito A, Ortega-Jiménez MV, Gimeno-Blanes JR, Jiménez-Navarro MF, García-Pinilla JM. The Novel Variant NP_00454563.2 (p.Glu259Glyfs*77) in Gene PKP2 Associated with Arrhythmogenic Cardiomyopathy in 8 Families from Malaga, Spain.

- Genes. 19 de julio de 2023;14(7):1468. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/genes14071468>
282. Zaklyazminskaya E, Dzemeshevich S. The role of mutations in the SCN5A gene in cardiomyopathies. *Biochim Biophys Acta (BBA) Mol Cell Res.* Julio de 2016;1863(7):1799-805. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2016.02.014>
 283. Sumitomo N. E1784K Mutation in SCN5A and Overlap Syndrome. *Circ J.* 2014;78(8):1839-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1253/circj.cj-14-0564>
 284. Deschênes I. Electrophysiological characterization of SCN5A mutations causing long QT (E1784K) and Brugada (R1512W and R1432G) syndromes. *Cardiovasc Res.* Abril de 2000;46(1):55-65. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(00\)00006-7](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(00)00006-7)
 285. Bukaeva AA, Blokhina AV, Kharlap MS, Zaichenoka M, Zotova ED, Petukhova AV, Garbuzova EV, Zharikova AA, Divashuk MG, Kiseleva AV, Ershova AI, Meshkov AN, Drapkina OM. A Novel Bradycardia-Associated Variant in HCN4 as a Candidate Modifier in Type 3 Long QT Syndrome: Case Report and Deep In Silico Analysis. *Biomedicines.* 21 de abril de 2025;13(4):1008. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/biomedicines13041008>
 286. Sturrock BR, Macnamara EF, McGuire P, Kruk S, Yang I, Murphy J, Tifft CJ, Gordon-Lipkin E, Acosta MT, Adam M, Adams DR, Agrawal PB, Alejandro ME, Alvey J, Amendola L, Andrews A, Ashley EA, Azamian MS, Bacino CA, Bademci G, Baker E, Balasubramanyam A, Baldridge D, Bale J, Bamshad M, Barbouth D, Bayrak-Toydemir P, Beck A, Beggs AH, Behrens E, Bejerano G, Bennet J, Berg-Rood B, Bernstein JA, Berry GT, Bican A, Bivona S, Blue E, Bohnsack J, Bonnenmann C, Bonner D, Botto L, Boyd B, Briere LC, Brokamp E, Brown G, Burke EA, Burrage LC, Butte MJ, Zuchner S. Progressive cerebellar atrophy in a patient with complex II and III deficiency and a novel deleterious variant in SDHA: A Counseling Conundrum. *Mol Genet Amp Genom Med.* 7 de mayo de 2021;9(6). Disponible en: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1692>
 287. Korpershoek E, Favier J, Gaal J, Burnichon N, van Gessel B, Oudijk L, Badoual C, Gadessaud N, Venisse A, Bayley JP, van Dooren MF, de Herder WW, Tissier F, Plouin PF, van Nederveen FH, Dinjens WN, Gimenez-Roqueplo AP, de Krijger RR. SDHA Immunohistochemistry Detects Germline SDHA Gene Mutations in Apparently Sporadic Paragangliomas and Pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Amp Metab.* 1 de septiembre de 2011;96(9):E1472—E1476. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1043>
 288. Mahmud, Z., Hwang, P.M.. Cardiac Troponin Complex: Cardiac Troponin C (TNNC1), Cardiac Troponin I (TNNI3), and Cardiac Troponin T (TNNT2). In: Choi, S. 2018 (eds) *Encyclopedia of Signaling Molecules.* Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-67199-4_101901
 289. Zot HG, Hasbun JE, Michell CA, Landim-Vieira M, Pinto JR. Enhanced troponin I binding explains the functional changes produced by the hypertrophic

- cardiomyopathy mutation A8V of cardiac troponin C. Arch Biochem Biophys. Julio de 2016;601:97-104. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2016.03.011>
290. Takeda S, Yamashita A, Maeda K, Maeda Y. Structure of the core domain of human cardiac troponin in the Ca²⁺-saturated form. Nature. Julio de 2003;424(6944):35-41. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature01780>
291. Pinto JR, Parvatiyar MS, Jones MA, Liang J, Ackerman MJ, Potter JD. A Functional and Structural Study of Troponin C Mutations Related to Hypertrophic Cardiomyopathy. J Biol Chem. 12 de mayo de 2009;284(28):19090-100. Disponible en: <https://doi.org/10.1074/jbc.m109.007021>
292. Fujino M, Tsuda E, Hirono K, Nakata M, Ichida F, Hata Y, Nishida N, Kurosaki K. The TNNI3 Arg192His mutation in a 13-year-old girl with left ventricular noncompaction. J Cardiol Cases. Julio de 2018;18(1):33-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jccase.2018.04.001>
293. Curila K, Benesova L, Penicka M, Minarik M, Zemanek D, Veselka J, Widimsky P, Gregor P. Low Prevalence and Variable Clinical Presentation of Troponin I and Troponin T Gene Mutations in Hypertrophic Cardiomyopathy. Genet Test Mol Biomark. Octubre de 2009;13(5):647-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/gtmb.2009.0041>
294. Mogensen J, Murphy RT, Kubo T, Bahl A, Moon JC, Klausen IC, Elliott PM, McKenna WJ. Frequency and clinical expression of cardiac troponin I mutations in 748 consecutive families with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. Diciembre de 2004;44(12):2315-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.05.088>
295. Richard P, Charron P, Carrier L, Ledeuil C, Cheav T, Pichereau C, Benaiche A, Isnard R, Dubourg O, Burban M, Gueffet JP, Millaire A, Desnos M, Schwartz K, Hainque B, Komajda M. Hypertrophic Cardiomyopathy. Circulation. 6 de mayo de 2003;107(17):2227-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000066323.15244.54>
296. Ripoll-Vera T, Gámez JM, Govea N, Gómez Y, Núñez J, Socías L, Escandell Á, Rosell J. Clinical and Prognostic Profiles of Cardiomyopathies Caused by Mutations in the Troponin T Gene. Rev Espanola Cardiol (Engl Ed). Febrero de 2016;69(2):149-58. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rec.2015.06.025>
297. Chandra M, Rundell VL, Tardiff JC, Leinwand LA, de Tombe PP, Solaro RJ. Ca²⁺ activation of myofilaments from transgenic mouse hearts expressing R92Q mutant cardiac troponin T. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 1 de febrero de 2001;280(2):H705—H713. Disponible en: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2001.280.2.h705>
298. Uniprot. TTN. Disponible en: <https://www.uniprot.org/uniprotkb/Q8WZ42/entry#structure>
299. Rees M, Nikoopour R, Alexandrovich A, Pfuhl M, Lopes LR, Akhtar MM, Syrris P, Elliott P, Carr-White G, Gautel M. Structure determination and analysis of titin A-

- band fibronectin type III domains provides insights for disease-linked variants and protein oligomerisation. *J Struct Biol.* Agosto de 2023;108009. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2023.108009>
300. Chen S, Lin Y, Zhu Y, Geng L, Cui C, Li Z, Liu H, Chen H, Ju W, Chen M. Atrial Lesions in a Pedigree With PRKAG2 Cardiomyopathy: Involvement of Disrupted AMP-Activated Protein Kinase Signaling. *Front Cardiovasc Med.* 10 de marzo de 2022;9. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.840337>
 301. Lopez-Sainz A, Dominguez F, Lopes LR, Ochoa JP, Barriales-Villa R, Climent V, Linschoten M, Tiron C, Chiriatti C, Marques N, Rasmussen TB, Espinosa MÁ, Beinart R, Quarta G, Cesar S, Field E, Garcia-Pinilla JM, Bilinska Z, Muir AR, Roberts AM, Santas E, Zorio E, Peña-Peña ML, Navarro M, Fernandez A, Palomino-Doza J, Azevedo O, Lorenzini M, García-Álvarez MI, Bento D, Jensen MK, Méndez I, Pezzoli L, Sarquella-Brugada G, Campuzano O, Gonzalez-Lopez E, Mogensen J, Kaski JP, Arad M, Brugada R, Asselbergs FW, Monserrat L, Olivetto I, Elliott PM, Garcia-Pavia P, Rasmussen TB, Jensen MK, Barriales R, Larrañaga-Moreira JM, Linschoten M. Clinical Features and Natural History of PRKAG2 Variant Cardiac Glycogenosis. *J Am Coll Cardiol.* Julio de 2020;76(2):186-97. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.029>
 302. Gong X, Yu P, Wu T, He Y, Zhou K, Hua Y, Lin S, Wang T, Huang H, Li Y. Controversial molecular functions of CBS versus non-CBS domain variants of *PRKAG2* in arrhythmia and cardiomyopathy: A case report and literature review. *Mol Genet Amp Genom Med.* 19 de mayo de 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1962>
 303. Liu Y, Bai R, Wang L, Zhang C, Zhao R, Wan D, Chen X, Caceres G, Barr D, Barajas-Martinez H, Antzelevitch C, Hu D. Identification of a Novel De Novo Mutation Associated with PRKAG2 Cardiac Syndrome and Early Onset of Heart Failure. *PLoS ONE.* 31 de mayo de 2013;8(5):e64603. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064603>
 304. Mademont-Soler I, Mates J, Yotti R, Espinosa MA, Pérez-Serra A, Fernandez-Avila AI, Coll M, Méndez I, Iglesias A, del Olmo B, Riuró H, Cuenca S, Allegue C, Campuzano O, Picó F, Ferrer-Costa C, Álvarez P, Castillo S, Garcia-Pavia P, Gonzalez-Lopez E, Padron-Barthe L, Díaz de Bustamante A, Darnaude MT, González-Hevia JJ, Brugada J, Fernandez-Aviles F, Brugada R. Additional value of screening for minor genes and copy number variants in hypertrophic cardiomyopathy. *PLOS ONE.* 3 de agosto de 2017;12(8):e0181465. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181465>
 305. Geier C, Gehmlich K, Ehler E, Hassfeld S, Perrot A, Hayess K, Cardim N, Wenzel K, Erdmann B, Krackhardt F, Posch MG, Bublak A, Nägele H, Scheffold T, Dietz R, Chien KR, Spuler S, Fürst DO, Nürnberg P, Özcelik C. Beyond the sarcomere: CSRP3 mutations cause hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Mol Genet.* 27 de mayo de 2008;17(18):2753-65. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddn160>
 306. Papalouka V, Arvanitis DA, Vafiadaki E, Mavroidis M, Papadodima SA, Spiliopoulou CA, Kremastinos DT, Kranias EG, Sanoudou D. Muscle Lim Protein

- Interacts with Cofilin 2 and Regulates F-Actin Dynamics in Cardiac and Skeletal Muscle. *Mol Cell Biol.* 14 de septiembre de 2009;29(22):6046-58. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/mcb.00654-09>
307. Keller D, Stepowski D, Balmer C, Simon F, Guenthard J, Bauer F, Itin P, David N, Drouin-Garraud V, Fressart V. De novo heterozygous desmoplakin mutations leading to Naxos-Carvajal disease. *Swiss Med Wkly.* 4 de septiembre de 2012. Disponible en: <https://doi.org/10.4414/smw.2012.13670>
308. Singer ES, Ross SB, Skinner JR, Weintraub RG, Ingles J, Semsarian C, Bagnall RD. Characterization of clinically relevant copy-number variants from exomes of patients with inherited heart disease and unexplained sudden cardiac death. *Genet Med.* 25 de septiembre de 2020;23(1):86-93. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41436-020-00970-5>
309. Gao Y, Peng L, Zhao C. MYH7 in cardiomyopathy and skeletal muscle myopathy. *Mol Cell Biochem.* 20 de abril de 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11010-023-04735-x>
310. Loescher CM, Hobbach AJ, Linke WA. Titin (TTN): from molecule to modifications, mechanics, and medical significance. *Cardiovasc Res.* 18 de octubre de 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab328>
311. Ceyhan-Birsoy O, Pugh TJ, Bowser MJ, Hynes E, Frisella AL, Mahanta LM, Lebo MS, Amr SS, Funke BH. Next generation sequencing-based copy number analysis reveals low prevalence of deletions and duplications in 46 genes associated with genetic cardiomyopathies. *Mol Genet Amp Genom Med.* 16 de diciembre de 2015;4(2):143-51. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/mgg3.187>
312. Bebek, G. Identifying Gene Interaction Networks. In: Elston, R., Satagopan, J., Sun, S. 2012 (eds) *Statistical Human Genetics. Methods in Molecular Biology*, vol 850. Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-555-8_26
313. Maron BA, Wang RS, Shevtsov S, Drakos SG, Arons E, Wever-Pinzon O, Huggins GS, Samokhin AO, Oldham WM, Aguib Y, Yacoub MH, Rowin EJ, Maron BJ, Maron MS, Loscalzo J. Individualized interactomes for network-based precision medicine in hypertrophic cardiomyopathy with implications for other clinical pathophenotypes. *Nat Commun.* 8 de febrero de 2021;12(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21146-y>

OTROS ANEXOS:



Santiago de Cali 25 de febrero 2025

Señores
Comité de Ética en investigación en Salud (CEIS)
Facultad de Salud
Universidad Del Valle

Estimados Doctores,

La institución prestadora de servicios GENOMICS S.A.S es una entidad fundada para educar, promover, ayudar en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades en las cuales se recomienda el diagnóstico y tratamiento preventivo y/o precoz que permita minimizar las graves consecuencias que concomitantemente ocasionan las alteraciones genéticas moleculares. Somos una entidad especializada en la realización de pruebas bioquímicas-genéticas que cuenta con modernos equipos, de última tecnología y con el más calificado grupo de profesionales en salud especialmente entrenados para este fin.

Es de nuestro gran interés su aprobación para ser partícipes como centro de captación de la población incluyente para el desarrollo del proyecto de investigación **"DETERMINACIÓN DE VARIANTES GENÓMICAS PATOGENICAS Y PROBABLEMENTE PATOGENICAS EN GENES ASOCIADOS A MIOCARDIOPATÍAS GENÉTICAS EN PACIENTES DEL SUROCCIDENTE COLOMBIANO"** de la estudiante de maestría de Ciencias Biomédicas de la Universidad del Valle, Angie Lizeth Grueso Cerón, con tutor el Doctor José María Satizábal Soto y Cotutora la Doctora Daniela Arturo Terranova, profesores de su institución.

Este proyecto contará con datos e información de resultados de pruebas moleculares con consentimiento informado firmado por los participantes.

Como institución prestadora de servicios de salud es de vital importancia la participación en este trabajo, dado que nuestra población será beneficiada y recibirá una atención integral de acuerdo con sus necesidades. Nos ponemos a su disposición para la intervención y participación que permita complementar el desarrollo de este proyecto investigativo.

Como representante legal de Genomics S.A.S quedo atenta y a su disposición.


TRINIDAD SATIZÁBAL SOTO
Representante Legal
C.C 31.165.101 de Palmira
GENOMICS SAS



Carrera 39 No. 4 - 15 Cel: 316 317 0461 - 313 262 3752 / hola@genomics.com.co / www.genomics.com.co

	CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA TOMA DE MUESTRAS GENOMICS Carrera 39 # 4 – 15 Teléfono: 553.44.11 Cel: 316.317.04.61	GELBPT04
---	--	--------------------------------

Yo _____ Identificado con CC. (TI) _____ de _____, en el presente acto autorizo a GENOMICS la realización del procedimiento de extracción de muestra sanguínea mediante venopunción o punción capilar por el profesional y/o auxiliar a cargo, confirmo que me fue explicada de forma verbal y escrita en el presente documento la forma de Intervención y los posibles riesgos (Dolor en el sitio de punción, Hematoma, Múltiples punciones, lipotimia o desvanecimiento acompañado de vértigo, cansancio, palidez) que se pueden presentar los cuales no comprometerán mi integridad física. Lo cual probablemente permitirá a mi médico tratante definir y diagnosticar, para generar un plan de tratamiento y seguimiento. Ante el requerimiento médico no hay alternativas de tecnología. Entiendo que la toma de muestra es voluntaria y que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento antes de que me sea tomado el examen.

Mediante este consentimiento autorizo a GENOMICS el manejo de mis muestras y procesamiento. Además en caso de ser necesario autorizo el envío mediante un servicio de mensajería a alguno de sus proveedores de análisis seleccionados para el procesamiento.

Decido de manera voluntaria que se realicen las pruebas ordenadas por mi médico, dando autorización a GENOMICS para que accedan a la información suministrada por mi médico, así mismo autorizo a GENOMICS a recibir los resultados y a enviarlos al médico y/o a mí.

Autorizo el uso anónimo de la muestra y de los resultados obtenidos para investigaciones en Genómica Médica que permitan ampliar los conocimientos en este campo.

SI ☐ NO ☐

Nombre del paciente _____ Firma del paciente _____ Fecha _____

En caso de menor de edad:

Nombre del representante legal _____ Firma del representante legal _____ Fecha _____

Nombre de Aux Laboratorio _____ Firma de Aux laboratorio _____ Fecha _____

Dirección: _____ Tel: _____ Ciudad: _____

Correo: _____

Santiago de Cali, 7 de marzo de 2025

Docente Responsable

JOSÉ MARÍA SATIZÁBAL SOTO

Docente Asesor

DANIELA ARTURO TERRANOVA

Estudiante Posgrado

ANGIE LIZETH GRUESO CERÓN

Escuela de Ciencias Básicas

Facultad de Salud

Universidad del valle

Asunto: Aprobación de una propuesta sin participación directa de seres humanos

Cordial saludo.

El Comité de Ética en Investigación en Salud en sesión plenaria, deja constancia que en la propuesta **“DETERMINACIÓN DE VARIANTES GENÓMICAS PATOGÉNICAS Y PROBABLEMENTE PATOGÉNICAS EN GENES ASOCIADOS A MIOCARDIOPATÍAS GENÉTICAS EN PACIENTES DEL SUROCCIDENTE COLOMBIANO”** con código **E 008-025**, se trabajará con bases de datos y se realizará revisión de historias clínicas.

Esta propuesta fue revisada, aprobada y clasificada sin riesgo según la resolución 8430 de 1993. Se considera que no involucra la participación directa de seres humanos y cumple con los lineamientos éticos.

La presente propuesta ha sido aprobada por un periodo de un (1) año a partir de la fecha de expedición; si la duración de la propuesta es mayor a un año, una vez transcurrido este, deberán solicitar la renovación del aval.

Atentamente,



LUIS ALEXANDER LOVERA MONTILLA

Presidente

Comité de Ética en Investigación en Salud

***Este comité considera el riesgo de confidencialidad que se pueda presentar con los datos provenientes de personas.**

"Estamos en la renovación de la acreditación institucional en alta calidad 2024- 2034. ¡La vamos a lograr!"

Calle 48 N° 36 – 00 Edificio 100 oficina 221. Tel. (602) 518 56 77 eticasalud@correounivalle.edu.co Cali, Colombia