

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Temas de actualidad

Selección de lo mejor del año 2021 en cardiopatías familiares y genética cardiovascular



Juan Jiménez-Jáimez^{a,*}, Javier Limeres Freire^b, Esther Zorio Grima^c, Tomás Ripoll-Vera^d, Eduardo Villacorta^e, Francisco Bermúdez-Jiménez^a y Roberto Barriales-Villa^f

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona, España

^c Servicio de Cardiología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^d Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Son Llàtzer, Fundació Institut d'Investigació Sanitària Illes Balears (IdISBa), Palma de Mallorca, España

^e Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^f Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de septiembre de 2021

Aceptado el 19 de octubre de 2021

On-line el 10 de enero de 2022

Palabras clave:

Cardiopatías familiares

Muerte súbita cardíaca

Genética

RESUMEN

Las cardiopatías familiares son un campo en constante evolución y desarrollo. Existen novedades en el ámbito diagnóstico y terapéutico con la incorporación de compleja tecnología que hace imprescindible la actualización permanente del conocimiento. Continúa ampliándose el espectro de genes causales en miocardiopatías hipertrófica y arritmogénica, mientras que en miocardiopatías por depósito destacan trabajos de consenso y revisiones de gran nivel científico. Por otro lado, en canalopatías son significativos los avances en el empleo de la inteligencia artificial en el diagnóstico de síndrome de QT largo, mientras que en genética e investigación básica en tratamientos avanzados en cardiopatías familiares siguen apareciendo prometedores avances en terapia génica.

© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Selection of the best of 2021 in familial heart disease and cardiovascular genetics

ABSTRACT

Inherited cardiovascular diseases are a constantly-evolving field. There are novel and emerging diagnostic and therapeutical aspects with complex technology which deserves a permanent knowledge update. It continues to grow the number of new genes related with hypertrophic and arrhythmogenic cardiomyopathy, while on deposit cardiomyopathies

Keywords:

Inherited cardiovascular diseases

Sudden cardiac death

Genetics

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jimenez.jaimez@gmail.com (J. Jiménez-Jáimez).

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2021.10.005>

2605-1532/© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

some review papers and position statement works have aroused. On the other hand, in cardiac channelopathies there are significant advances in the field of artificial intelligence applied to diagnosis in long QT syndrome, while in genetics and advanced therapies there are promising advances with gene therapy.

© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Miocardopatías

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) ha dado pie a importantes publicaciones en la primera mitad de 2021. Entre ellas, la más destacable es la actualización diagnóstica y terapéutica de las guías americanas¹. A nivel arritmico, se abren las puertas para que determinados pacientes con MCH puedan beneficiarse de un potencial tratamiento electrofisiológico sobre las fibras de Purkinje como origen de fibrilación ventricular², y se ha desarrollado y validado un algoritmo de riesgo de desarrollo de fibrilación auricular³. A nivel terapéutico, en línea con el prometedor efecto del mavacamten en el EXPLORER-HCM, un subestudio del mismo demuestra una importante mejora en calidad de vida con un número de pacientes necesarios para tratar de solo 5⁴. Las bases genéticas de la MCH siguen expandiéndose tras la identificación de RBM20 como gen candidato⁵ o confirmando el papel patogénico de los truncamientos en ALPK3, con tendencia a patrones concéntricos/apicales y presencia de intervalo PR corto en una serie multinacional con 44 portadores⁶. Se recomienda considerar situaciones infrecuentes como: a) mutaciones en el ADN mitocondrial como causa de MCH en el 0,4% de casos con estudios genéticos (en ADN nuclear) negativos, pudiendo existir o no rasgos sugestivos de enfermedad mitocondrial⁷; b) variantes que afectan al corte-empalme identificadas con secuenciación del transcriptoma en cardiomiocitos derivados de iPS desapercibidas con estudios genéticos convencionales, circunstancia que abre las puertas a un potencial tratamiento con oligonucleótidos antisentido⁸, y c) variantes con comportamiento diferente, como es la existencia de mutaciones radicales patogénicas en MYH7 dando lugar a un producto 4 aminoácidos más corto que no es degradado por mecanismos de RNA-decay⁹.

En cuanto a la miocardiopatía arritmogénica (MCA), se ha mejorado la calculadora de riesgo de 2019 tras una ampliación de la serie internacional¹⁰, y subrayamos el alto riesgo asociado a los truncamientos de FLNC aun con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) tan solo ligera-moderadamente reducida¹¹. El deporte facilita las recurrencias de arritmias ventriculares en pacientes ablacionados¹² y se asocia a peor FEVI basal en una serie clínica sobre MCA y deporte en la que progresaron más los portadores de mutaciones en DSP (poco representados en estudios previos), y esta circunstancia incrementó el riesgo arritmico¹³. El empleo de técnicas de *strain* global y regional mediante ecocardiografía en portadores de la mutación PLN p.Arg14del¹⁴ muestra una potencial utilidad en el diagnóstico en etapas subclínicas. Por otro lado, 2 trabajos abren las puertas a utilizar enalapril¹⁵ o nitratos y diuréticos¹⁶ para retrasar o mejorar

la afectación eléctrica o estructural. Sobre la genética de MCA, en 2021 se ahonda en la prevalencia y en los hallazgos clínicos asociados a mutaciones en CDH2¹⁷, se pide prudencia a la hora de otorgar un papel patogénico o probablemente patogénico a mutaciones en PKP2 identificadas en sujetos sin fenotipo en cribado¹⁸, así como precaución al catalogar variantes en sujetos con MCA que afecten a genes distintos de los desmosómicos más TMEM43, PLN y DES¹⁹.

Canalopatías y muerte súbita

En el campo de la muerte súbita (MS) por fibrilación ventricular se ha publicado un documento de consenso para guiar la investigación etiológica en familiares con una aplicación sistemática y secuencial de pruebas diagnósticas, en las que destaca el valor del estudio genético en cascada una vez que una mutación patogénica se ha identificado en el probando²⁰. Esto contrasta con otra reciente publicación donde se reflejan los datos de una encuesta sobre la atención en vida real a pacientes con cardiopatías familiares y familiares de MS, donde se describe que tan solo un tercio de las familias con mutación causal identificada en el probando se sometía a estudio dirigido en cascada a familiares²¹. Es interesante que el nivel de recomendación de la llamada «autopsia molecular» en casos de MS inexplicada es elevado si el paciente fallece, mientras que en casos de fibrilación ventricular idiopática reanimados no se aconseja estudio genético sistemático en el probando, o se hace con un nivel de recomendación débil.

Respecto al síndrome de QT largo, destacan trabajos de la Clínica Mayo que investigan la utilidad de la inteligencia artificial aplicada al diagnóstico y tratamiento clínico²². Un modelo basado en redes neuronales artificiales fue capaz de discriminar con precisión los electrocardiogramas de pacientes portadores de mutación causal de síndrome de QT largo, pero con intervalo QT corregido en límites normales respecto a una cohorte de sujetos sanos sin mutación. Este podría ser el primer paso para establecer estrategias poblacionales de cribado en esta enfermedad, de cara a una valiosa detección precoz. Desde un punto de vista terapéutico, destacan 2 trabajos: por un lado, se demuestra la amplia variabilidad entre pacientes en la respuesta a la dosis de nadolol, evaluado mediante test de esfuerzo²³, lo que sugiere la necesidad de individualizar la misma tras la primera ergometría. Una vez seleccionada la dosis inicial, existe escasa variabilidad intraindividual, lo que permite un mantenimiento indefinido de la misma dosis sin necesidad de ergometrías de control. Por otro lado, se ha estudiado el valor de la estimulación auricular a una frecuencia media de 78 latidos por minuto para reducir eventos graves como síncope, arritmia ventricular sostenida

o parada cardíaca, con un resultado significativo sobre todo en pacientes con síndrome de QT largo tipo 2²⁴. Este trabajo, si bien aporta valor por estudiar un recurso terapéutico poco habitual, debe ser tomado con cautela por los sesgos derivados de su diseño.

Establecer el riesgo arritmico en el síndrome de Brugada sigue siendo un reto. Destacan 2 trabajos que validan herramientas clínicas y electrocardiográficas, como el patrón tipo 1 espontáneo o la presencia de repolarización precoz, que deben ser interpretadas de forma individual en cada caso^{25,26}. La importancia de la historia familiar de MS es mayor si dichos eventos ocurrieron en sujetos jóvenes (<40 años), según un reciente estudio²⁷. Sin embargo, la utilidad de la aplicación sistemática de escalas de Sieira y Shangai de predicción de riesgo no ha sido replicada en un amplio estudio prospectivo francés, siendo especialmente imprecisa en los sujetos asintomáticos de riesgo bajo o intermedio, que es donde más necesaria se hace una estimación adecuada del riesgo²⁸.

Fenocopias-enfermedades de depósito

En amiloidosis cardíaca (AC) cabe destacar en primer lugar el documento de posicionamiento de la Sociedad Europea de Cardiología sobre diagnóstico y tratamiento, con liderazgo y participación española, donde se incide en creciente identificación, se proponen 2 métodos diagnósticos (invasivo y no-invasivo), se incluye un práctico algoritmo diagnóstico y se dan pautas claras de tratamiento respecto al seguimiento y al tratamiento, tanto específico como de las complicaciones²⁹.

Recientemente se ha descrito que los pacientes con amiloidosis por transtirretina (ATTR) con COVID-19 tienen un mayor riesgo de mortalidad, debido a la edad y a otras comorbilidades, como hipertensión y diabetes. Es necesario considerar trombopprofilaxis en estos pacientes, dada la propensión a trombosis intracardiaca y al estado protrombótico provocado por la infección³⁰.

Recientemente se ha descrito una prevalencia mediante gammagrafía de AC por ATTR del 9,3% en pacientes con IC con FEVI reducida de origen inexplicado. Estos pacientes presentan un peor pronóstico que los que no tenían ATTR³¹. Por otra parte, se ha reportado una prevalencia del 5,2% en pacientes con IC con FEVI conservada y sin hipertrofia del ventrículo izquierdo (<12 mm) (todos ellos *wild-type*). Este hallazgo sugiere plantear el diagnóstico en pacientes con IC y FEVI conservada, independientemente del grosor miocárdico, especialmente si son de edad avanzada³².

Otro trabajo evaluó mediante gammagrafía a 407 pacientes con estenosis aórtica degenerativa grave. Se diagnosticó ATTR en el 11,8%. La mortalidad a un año fue peor en pacientes con estenosis aórtica y AC que en aquellos con estenosis aórtica aislada (24,5% frente al 13,9%; $p=0,05$). El reemplazo valvular mejoró la supervivencia, en comparación con el tratamiento clínico, y la supervivencia postintervención no difirió de la de estenosis aórtica aislada³³.

Por último, el ensayo ATTR-ACT ha demostrado que tafamidis, 80 y 20 mg, reduce la mortalidad y las hospitalizaciones cardiovasculares. La dosis de 80 mg (reformulada actualmente a 61 mg) se establece como la preferida para tratar la afectación cardíaca, por su mayor reducción de mortalidad a 51 meses,

mayor estabilización de la transtirretina y mayor reducción de la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (tipo B), sin comprometer la seguridad³⁴.

Respecto a la enfermedad de Fabry, destacar 2 artículos de referencia: una revisión completa³⁵ y un documento de consenso de expertos europeos en el tratamiento de las manifestaciones cardiovasculares de la enfermedad de Fabry, en el que además se aportan niveles de recomendación y de evidencia. Se incide en la importancia del diagnóstico precoz para mejorar la efectividad de los tratamientos de reemplazo enzimático o chaperonas, así como para prevenir las complicaciones³⁶.

Por último, destacamos un excelente artículo colaborativo europeo, con representación española, sobre el fenotipo y la historia natural de una serie amplia de pacientes con mutaciones en el gen PRKAG2, que produce una grave miocardiopatía a edades precoces con alta frecuencia de fibrilación auricular, trastornos de la conducción, insuficiencia cardíaca y arritmias malignas³⁷.

Avances en genética cardiovascular

La mayor disponibilidad para realizar estudios genéticos mediante secuenciación de nueva generación ha impulsado nuestro conocimiento del fundamento genético de las cardiopatías familiares. En este campo, un trabajo demuestra que el gen TRIM63 es una causa poco frecuente de MCH, con patrón de herencia recesiva, y también tiene un fenotipo característico (hipertrofia concéntrica, presencia de fibrosis en resonancia y un mayor porcentaje de disfunción ventricular)³⁸.

Hay que destacar varios trabajos colaborativos en los que se describen los eventos de la miocardiopatía dilatada por variantes genéticas sin sentido en el gen TTN³⁹, así como la confirmación del mal pronóstico que confieren las variantes cambio de sentido en el gen LMNA⁴⁰. Esta información queda reflejada en las guías de práctica clínica con el cambio en las recomendaciones actuales en la estrategia de prevención de MS, incluso con FEVI superiores al 35%. Se especifican los genotipos LMNA, RBM20, PLN y FLN⁴¹.

Otro tipo de trabajos son los estudios genéticos de asociación del genoma completo a un gran número de pacientes (GWAS, *genome-wide association study*), y su finalidad es realizar un análisis de una variación genética a lo largo de todo el genoma humano con el objetivo de identificar su asociación a un rasgo observable. Un ejemplo es un trabajo relacionado con el síndrome de insuficiencia cardíaca, en el que los GWAS pueden proporcionar información sobre las vías predominantes de su patogenia, lo que proporcionará información sobre el pronóstico de la enfermedad. Además, los GWAS también pueden asociar eficazmente loci genómicos con fenotipos de interés y utilizando herramientas informáticas en el que las técnicas de inteligencia artificial pueden ser de gran utilidad y se pueden localizar genes candidatos con el fenotipo que posteriormente hay que confirmar. Podemos encontrar ejemplos de GWAS que se han realizado con éxito recientemente en patologías con alta prevalencia, como la miocardiopatía dilatada⁴².

Recientemente han aparecido nuevas técnicas de secuenciación genética, denominadas métodos de tercera generación o lectura larga. Además, estas tecnologías pueden detectar directamente modificaciones epigenéticas en el ADN nativo y permiten la secuenciación de la transcripción completa sin necesidad de ensamblaje. Su aplicabilidad en estudios preimplantacionales es ya una realidad⁴³.

Investigación básica y tratamientos avanzados

En investigación básica en cardiopatías familiares se ha profundizado en el conocimiento de la fisiopatología de este grupo de enfermedades. En MCA se han dado pasos en el conocimiento de los mecanismos por los cuales los componentes desmosómicos controlan la función de los cardiomiocitos. La eliminación de la proteína SORBS2, una proteína de unión de adhesión al desmosoma localizada principalmente en el disco intercalado, da lugar a fenotipos característicos de MCA, que incluyen dilatación y disfunción del ventrículo derecho, taquicardia ventricular espontánea y muerte prematura, definiéndose como un nuevo gen candidato⁴⁴. Se han definido nuevas vías de regulación de la adhesión intercelular, demostrando que la adhesión de los cardiomiocitos se puede modificar y estabilizar mediante la manipulación de diferentes dianas en la vía de señalización ERK1/2 y plakoglobina⁴⁵.

Las asociaciones entre mitocondrias, retículo sarco o endoplásmico y mecanismos de control oxidativo han despertado un gran interés debido al papel que este eje desempeña en la regulación de las diferentes funciones celulares, y en consecuencia, en el desarrollo de cardiopatías familiares. Recientemente se ha demostrado que este eje es fundamental en el desarrollo y la cronificación de la fibrilación auricular en las miocardiopatías a través del daño oxidativo en el ADN consecuencia de la activación excesiva de la poli-ADP-ribosa polimerasa 1 (PARP1) y la dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD⁺)⁴⁶. Aunque los modelos animales son empleados con frecuencia en investigación, en ocasiones solo reproducen un fenotipo cardíaco particular o sutil, incluso después de someterlos a tratamientos prolongados. Este problema se ha resuelto parcialmente tras la descripción de un nuevo modelo animal denominado «quimiogenético». Este modelo utiliza una enzima de levadura recombinante que puede manipularse de forma rápida, selectiva y reversible permitiendo la generación quimiogenética de radicales de peróxido de hidrógeno (H₂O₂), que desencadenan el desarrollo de miocardiopatía dilatada⁴⁷.

Se ha explorado la utilidad de los microARN como biomarcadores o como dianas terapéuticas. Aleshcheva et al.⁴⁸ han descrito su valor para el diagnóstico no invasivo de inflamación intramiocárdica y persistencia viral a partir de una única muestra de suero, independientemente del tratamiento prescrito en los pacientes, lo que permite identificar a candidatos para la realización de una biopsia endomiocárdica.

Finalmente, un metanálisis de 12 ensayos clínicos sobre los efectos del autotrasplante de células madre en pacientes con insuficiencia cardíaca ha demostrado que este tratamiento puede mejorar la supervivencia, la capacidad de ejercicio y la FEVI en la miocardiopatía dilatada, sugiriendo su potencial como tratamiento⁴⁹.

Financiación

Ninguna.

Contribución de los autores

Todos los autores han contribuido significativamente a la concepción, diseño, redacción, revisión del manuscrito y han aprobado su envío.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:e159-e240.
2. Hocini M, Ramirez FD, Szumowski L, et al. Purkinje triggers of ventricular fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021. <http://dx.doi.org/10.1111/jce.15231>.
3. Carrick RT, Maron MS, Adler A, et al. Development and validation of a clinical predictive model for identifying hypertrophic cardiomyopathy patients at risk for atrial fibrillation: The HCM-AF score. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021;14:e009796.
4. Spertus JA, Fine JT, Elliott P, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): Health status analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397:2467-2475.
5. Dai J, Li Z, Huang W, et al. RBM20 is a candidate gene for hypertrophic cardiomyopathy. *Can J Cardiol*. 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2021.07.014>.
6. Lopes LR, Garcia-Hernández S, Lorenzini M, et al. Alpha-protein kinase 3 (ALPK3) truncating variants are a cause of autosomal dominant hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2021;42:3063-3073.
7. Lopes LR, Murphy D, Bugiardini E, et al. Iterative reanalysis of hypertrophic cardiomyopathy exome data reveals causative pathogenic mitochondrial DNA variants. *Circ Genom Precis Med*. 2021. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCGEN.121.003388>.
8. Holliday M, Singer ES, Ross SB, et al. Transcriptome sequencing of patients with hypertrophic cardiomyopathy reveals novel splice-altering variants in MYBPC3. *Circ Genom Precis Med*. 2021. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCGEN.120.003202>.
9. Aguib Y, Allouba M, Walsh R, et al. New variant with a previously unrecognized mechanism of pathogenicity in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2021;144:754-757.
10. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Wang W, et al. Sudden cardiac death prediction in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCEP.120.008509>.
11. Akhtar MM, Lorenzini M, Pavlou M, et al. Association of left ventricular systolic dysfunction among carriers of truncating variants in filamin C with frequent ventricular arrhythmia and end-stage heart failure. *JAMA Cardiol*. 2021;6:891-901.

12. Vergara P, Pannone L, Calvo F, et al. Physical activity volume in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy is associated with recurrence after ventricular tachycardia ablation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2021. <http://dx.doi.org/10.1007/s10840-021-01019-6>.
13. Lie ØH, Chivulescu M, Rootwelt-Norberg C, et al. Left ventricular dysfunction in arrhythmogenic cardiomyopathy: Association with exercise exposure, genetic basis, and prognosis. *J Am Heart Assoc*. 2021. <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.120.018680>.
14. Taha K, te Rijdt WP, Verstraalen TE, et al. Early mechanical alterations in phospholamban mutation carriers: Identifying subclinical disease before onset of symptoms. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14:885–896.
15. Domínguez F, Lalaguna L, López-Olañeta M, et al. Early preventive treatment with enalapril improves cardiac function and delays mortality in mice with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 5. *Circ Hear Fail*. 2021. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007616>.
16. Kalantarian S, Vittinghoff E, Klein L, Scheinman MM. Effect of preload reducing therapy on right ventricular size and function in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2021;18:1186–1191.
17. Ghidoni A, Elliott PM, Syrris P, et al. Cadherin 2-related arrhythmogenic cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med*. 2021. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCGEN.120.003097>.
18. Carruth ED, Beer D, Alsaid A, et al. Clinical findings and diagnostic yield of arrhythmogenic cardiomyopathy through genomic screening of pathogenic or likely pathogenic desmosome gene variants. *Circ Genom Precis Med*. 2021. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCGEN.120.003302>.
19. James CA, Jongbloed JDH, Hershberger RE, et al. International evidence based reappraisal of genes associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using the clinical genome resource framework. *Circ Genom Precis Med*. 2021. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCGEN.120.003273>.
20. Stiles MK, Wilde AAM, Abrams DJ, et al. 2020 APHRS/HRS expert consensus statement on the investigation of decedents with sudden unexplained death and patients with sudden cardiac arrest, and of their families. *Heart Rhythm*. 2021;18:e1–e50.
21. Behr ER, Scrocco C, Wilde AAM, et al. Investigation on Sudden Unexpected Death in the Young (SUDY) in Europe: Results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace*. 2021. <http://dx.doi.org/10.1093/europace/euab176>.
22. Bos JM, Attia ZI, Albert DE, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Use of artificial intelligence and deep neural networks in evaluation of patients with electrocardiographically concealed long QT syndrome from the surface 12-lead electrocardiogram. *JAMA Cardiol*. 2021;6:532–538.
23. Anys S, Arnaud M, Minois D, et al. Dose response to nadolol in congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2021;18:1377–1383.
24. Kowligi GN, Giudicessi JR, Barake W, Bos JM, Ackerman MJ. Efficacy of intentional permanent atrial pacing in the long-term management of congenital long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32:782–789.
25. Shinohara T, Takagi M, Kamakura T, et al. Risk stratification in asymptomatic patients with Brugada syndrome: Utility of multiple risk factor combination rather than programmed electrical stimulation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;32:507–514.
26. Honarbakhsh S, Providencia R, Garcia-Hernandez J, et al. A primary prevention clinical risk score model for patients with Brugada syndrome (BRUGADA-RISK). *JACC Clin Electrophysiol*. 2021;7:210–222.
27. Rattanawong P, Kewcharoen J, Kanitsoraphan C, et al. Does the age of sudden cardiac death in family members matter in Brugada syndrome? *J Am Heart Assoc*. 2021. <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.120.019788>.
28. Probst V, Goronflot T, Anys S, et al. Robustness and relevance of predictive score in sudden cardiac death for patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J*. 2021;42:1687–1695.
29. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: A position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021;42:1554–1568.
30. Brannagan TH, Auer-Grumbach M, Berk JL, et al. ATTR amyloidosis during the COVID-19 pandemic: Insights from a global medical roundtable. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16:204.
31. Golland S, Volodarsky I, Fabricant Y, et al. Wild-type TTR amyloidosis among patients with unexplained heart failure and systolic LV dysfunction. *PLoS One*. 2021. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0254104>.
32. Devesa A, Blasco AC, Lázaro AMP, et al. Prevalence of transthyretin amyloidosis in patients with heart failure and no left ventricular hypertrophy. *ESC Heart Fail*. 2021;8:2856–2865.
33. Nitsche C, Scully PR, Patel KP, et al. Prevalence and outcomes of concomitant aortic stenosis and cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:128–139.
34. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, et al. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:277–285.
35. Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, et al. Cardiac involvement in Fabry disease: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:922–936.
36. Linhart A, Germain DP, Olivetto I, et al. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:1076–1096.
37. Lopez-Sainz A, Dominguez F, Lopes LR, et al. Clinical features and natural history of PRKAG2 variant cardiac glycogenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:186–197.
38. Salazar-Mendiguchía J, Ochoa JP, Palomino-Doza J, et al. Mutations in TRIM63 cause an autosomal-recessive form of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2020;106:1342–1348.
39. Akhtar MM, Lorenzini M, Cicerchia M, et al. Clinical phenotypes and prognosis of dilated cardiomyopathy caused by truncating variants in the TTN gene. *Circ Hear Fail*. 2020;13:496–508.
40. Barriales-Villa R, Ochoa JP, Larrañaga-Moreira JM, et al. Risk predictors in a Spanish cohort with cardiac laminopathies. The REDLAMINA registry. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74:216–224.
41. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599–3726.
42. Garnier S, Harakalova M, Weiss S, et al. Genome-wide association analysis in dilated cardiomyopathy reveals two new players in systolic heart failure on chromosomes 3p25.1 and 22q11.23. *Eur Heart J*. 2021;42:2000–2011.
43. Liu S, Wang H, Leigh D, Cram DS, Wang L, Yao Y. Third-generation sequencing: Any future opportunities for PGT? *J Assist Reprod Genet*. 2020;38:357–364.
44. Ding Y, Yang J, Chen P, et al. Knockout of SORBS2 protein disrupts the structural integrity of intercalated disc and manifests features of arrhythmogenic cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.119.017055>.
45. Shoykhet M, Trenz S, Kempf E, et al. Cardiomyocyte adhesion and hyperadhesion differentially require ERK1/2 and plakoglobin. *JCI Insight*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.140066>.

-
46. Huang JP, Cheng ML, Wang CH, et al. Therapeutic potential of cPLA2 inhibitor to counteract dilated-cardiomyopathy in cholesterol-treated H9C2 cardiomyocyte and MUNO rat. *Pharmacol Res.* 2020;160:105201.
 47. Sorrentino A, Michel T. Redox à la carte: Novel chemogenetic models of heart failure. *Br J Pharmacol.* 2020;177:3162–3167.
 48. Aleshcheva G, Pietsch H, Escher F, Schultheiss H-P. MicroRNA profiling as a novel diagnostic tool for identification of patients with inflammatory and/or virally induced cardiomyopathies. *ESC Heart Fail.* 2021;8:408–422.
 49. Xia L, Zeng L, Pan J, Ding Y. Effects of stem cells on non-ischemic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cytotherapy.* 2020;22:699–711.