

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Temas de actualidad

Selección de lo mejor del año 2022 en cardiopatías familiares y genética cardiovascular



Juan Jiménez-Jáimez^{a,b,*}, Eduardo Villacorta^{c,d}, Esther Zorio-Grima^{e,f},
Tomás Ripoll-Vera^{g,h}, Rosa Macías-Ruiz^{a,b}, Francisco Bermúdez-Jiménez^{a,b}
y Javier Limeres-Freire^{e,i}

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

^b Instituto de Investigación Biosanitaria (ibs.GRANADA), Granada, España

^c Servicio de Cardiología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL), Salamanca, España

^d Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España

^e Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

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

^g Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma de Mallorca, Illes Balears, España

^h Fundació Institut d'Investigació Sanitària Illes Balears (IdISBa), Palma de Mallorca, Illes Balears, España

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

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de octubre de 2022

Aceptado el 2 de noviembre de 2022

On-line el 6 de diciembre de 2022

Palabras clave:

Muerte súbita

Miocardopatía

Canalopatía

Amiloidosis

Genética

RESUMEN

Las cardiopatías familiares han experimentado un crecimiento exponencial en los últimos años que obligan a la actualización permanente. De la producción científica del último año destacan no solo artículos originales, sino manuscritos de posicionamiento, consenso de expertos y comunicaciones breves de ensayos *in vivo* de terapia génica. Son notables las contribuciones asimismo en mecanismos moleculares de enfermedad procedentes de grupos de investigación básica y series longitudinales amplias sobre miocardiopatías debidas a mutaciones en genes concretos que permiten extraer conclusiones pronósticas. En el presente artículo se sintetizan los hallazgos más relevantes de 2021 y 2022 con un especial énfasis en los avances clínicos y en la investigación traslacional.

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

Abbreviations: ATTR, amiloidosis por transtirretina; ATTRv, amiloidosis por transtirretina hereditaria; FV, fibrilación ventricular; MCA, miocardiopatía arritmogénica; MCD, miocardiopatía dilatada; SBr, síndrome de Brugada.

* Autor para correspondencia.

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



@ArritmiasGr

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2022.11.001>

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

Selection of the best of 2022 in familial heart disease and cardiovascular genetics

A B S T R A C T

Keywords:

Sudden death
Cardiomyopathy
Channelopathy
Amyloidosis
Genetics

Inherited heart diseases have experienced an exponential growth in recent years and a permanent updating is required. From the scientific production of the last year, not only original articles stand out, but also position papers, expert consensus and brief communications of in vivo gene therapy trials. Also noteworthy are the contributions in the molecular mechanisms of disease from basic research groups and extensive longitudinal series on cardiomyopathies due to mutations in specific genes that allow prognostic conclusions to be drawn. This article summarizes the most relevant findings of 2021 and 2022 with a special emphasis on clinical advances and translational research.

ATTR: amiloidosis por transtirretina; ATTRv: amiloidosis por transtirretina hereditaria; FV: fibrilación ventricular; MCA: miocardiopatía arritmogénica; MCD: miocardiopatía dilatada; SBr: síndrome de Brugada.

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

Amiloidosis por transtirretina y otras fenocopias

En el ensayo ATTR-ACT, los pacientes con amiloidosis hereditaria por transtirretina (ATTRv) tratados con placebo, en comparación con los pacientes con amiloidosis por transtirretina (ATTR) *wild-type*, tuvieron una enfermedad más grave¹. No obstante, un subanálisis del ATTR-ACT demostró la eficacia en reducción de mortalidad y mejoría funcional de tafamidis tanto en ATTRv como en ATTR *wild-type*². Asimismo, el estudio de extensión con tafamidis 61 mg mostró que, tras una media de seguimiento de 58 meses de tratamiento, siguió una reducción significativa de la mortalidad, que fue mejor en el grupo con tafamidis al inicio del estudio, que en aquellos que recibieron placebo inicialmente³.

Es de destacar el primer registro de ATTRv en España, con datos de 26 centros y 181 pacientes. La mutación más frecuente fue la Val50Met, incluso en las zonas no endémicas, seguido de la Val142Ile. La afectación extracardiaca fue frecuente, y el pronóstico malo principalmente por las complicaciones cardiacas⁴.

Otro estudio enfatizó 2 factores pronósticos en estas fases precoces: los niveles de péptidos natriuréticos (NT-proBNP) y el uso de diuréticos⁵.

Recientemente un documento comparó el posicionamiento de 5 sociedades médicas (europea, americana, canadiense, japonesa y alemana), en referencia a los algoritmos diagnósticos, las banderas rojas, la estratificación de riesgo y el tratamiento. Coincidieron en lo sustancial, salvo pequeñas diferencias, fruto de la escasa evidencia existente en algunos aspectos⁶.

Otro artículo constató que en 405 pacientes con ATTR y amiloidosis primaria, necesitaron marcapasos un 8,9% dentro de los 3 primeros años desde el diagnóstico, e identificó 3 predictores de la necesidad de estimulación cardiaca: historia de fibrilación auricular, un intervalo PR > 200 ms y un complejo QRS > 120 ms⁷. Otro estudio multicéntrico con 1.191 pacientes

con ATTR encontró una prevalencia del 16% de embolias sistémicas, y confirmó la utilidad del tratamiento anticoagulante administrado de forma precoz, sin hallar diferencias en la eficacia entre tipos de anticoagulantes. Se confirmó la futilidad de la escala CHA2DS2-VASc en esta patología⁸.

Se publicaron unas nuevas guías sobre tratamiento y seguimiento de ATTRv, basadas en consenso de expertos⁹, así como 2 excelentes revisiones sobre ATTR^{10,11}.

En enfermedad de Fabry destacan 2 artículos que ejemplarizan la utilidad del mapeo en T1 para el diagnóstico precoz de afectación cardiaca, y que pensamos que debe incorporarse en el tratamiento de portadores de variantes en el gen GLA^{12,13}.

En enfermedades neuromusculares, destaca la publicación del documento de consenso de expertos de la Heart Rhythm Society sobre el tratamiento del riesgo arritmico¹⁴, una revisión sobre la distrofia miotónica tipo 1¹⁵, y un estudio en 154 pacientes con distrofia miotónica tipo 1, que demuestra que un electrocardiograma normal no excluye conducción infrahisiana alterada, promoviendo la realización de estudios electrofisiológicos para guiar la indicación de estimulación cardiaca¹⁶.

Recomendamos, por último, un artículo de revisión sobre rasopatías¹⁷.

Genética y terapias avanzadas

La llegada de la tecnología del complejo CRISPR-Cas9 y la posibilidad de realizar una corrección genética mediante la administración de componentes con edición de genes *in vivo* representan una frontera terapéutica emocionante¹⁸. Una limitación para su aplicación clínica es asegurar su acción en tejidos diana específicos, y se está resolviendo paulatinamente mediante la utilización de un sistema de liberación tipo nanopartícula lipídica, con tropismo por el órgano diana. Se han publicado los resultados del ensayo en fase 1 del fármaco NTLA-2001: la administración única por vía intravenosa de NTLA-2001, una nanopartícula capaz de modificar el gen TTR

mediante tecnología CRISPR-Cas9, en pacientes con ATTRv con neuropatía, produjo una disminución en las concentraciones séricas de proteína TTR¹⁹.

Una hipótesis de la miocardiopatía dilatada (MCD) por mutaciones en LMNA es que existe una fragilidad nuclear secundaria al estrés mecánico y otras fuerzas de tensión transmitidas desde el citoplasma al núcleo celular a través del complejo proteico LINC (Linker of Nucleoskeleton and Cytoskeleton). De este modo, en un modelo murino con una delección específica en LMNA, la utilización de un vector vírico cardioprotector (Adenovirus Associated Virus 9 [AAV9]) que modifica proteínas del complejo LINC, previene la progresión de la miocardiopatía²⁰.

La tecnología CRISPR-Cas9 ha reabierto la investigación en los xenotrasplantes. Actualmente se pueden modificar los órganos de animales previniendo la respuesta inmunitaria innata mediante la eliminación de genes de antígenos de superficie específicos de especie, la expresión de proteínas humanas reguladoras del complemento y la eliminación de incompatibilidad entre especies relacionada con las vías de coagulación²¹. Una limitación actual es la reactivación de retrovirus interespecie y que podría ser solucionada mediante la misma tecnología CRISPR-Cas9²².

Recientemente, se han publicado los resultados de un nuevo fármaco para la ATTR basado en la tecnología de silenciamiento génico, en el que se incrementa la periodicidad de administración del fármaco de forma trimestral²³.

La secuenciación por nanoporos es una nueva técnica de secuenciación genética descrita como una plataforma de secuenciación de alta fidelidad y rendimiento y que puede realizar pruebas de secuenciación ultrarrápidas (menos de 8 h)²⁴.

Investigación básica

Se ha mejorado el desarrollo de modelos preclínicos que permiten estudiar la fisiopatología de las enfermedades cardíacas humanas^{25,26}. Se han generado nuevos modelos de animales transgénicos^{27,28} para distintas enfermedades cardíacas monogénicas, que permiten salvar las diferencias en la función cardíaca, electrofisiológicas y mecánicas, mediante la microinyección pronuclear, el sistema de transposones y nuevos métodos de edición del genoma (Nucleasas de dedos de cinc y CRISPR/Cas9). En esta línea, en un modelo murino, se ha identificado el regulador del tráfico de proteínas MOG1 (que es una chaperona) como potencial diana de terapia génica en síndrome de Brugada (SBr) con variantes patogénicas en SCN5A²⁹. La terapia génica con AAV9-Mog1 aumentó los niveles del canal de sodio Nav1.5 en la superficie celular y corrigió las características del SBr en el modelo.

Se han descrito nuevas proteínas implicadas en diferentes vías de señalización celular, lo que ha permitido identificar nuevos objetivos terapéuticos. Así, por ejemplo, Henry et al.³⁰ han identificado 44 proteínas circulantes que se asociaron con la miocardiopatía dilatada, de las cuales 8 mostraron evidencia de una relación causal. Liu et al.³¹ identificaron a la proteína YAP como un regulador de la vía del factor de crecimiento transformante beta implicado en la rigidez arterial; o Reisqs et al.³² quienes vincularon la activación de PPAR γ con la acumulación de lípidos en cardiomiocitos y cambios en el perfil

electrofisiológico. También, en pacientes con miocardiopatía arritmogénica (MCA) y mutaciones con pérdida de función en PKP2, se ha propuesto una rotura de la envoltura nuclear, que conduce a una disfunción mitocondrial y a un exceso de producción de oxidantes, señalando la reducción de la producción de oxidantes como un potencial objetivo terapéutico³³.

Se ha profundizado en el conocimiento de los mecanismos del calcio en la generación de arritmias y otros procesos como la calcificación de la válvula aórtica. Todo ello mediante el aumento de la entrada de calcio a través de CaV1.2. También cómo la proteína cotransportadora SERCA2 modifica la expresión génica de la respiración oxidativa y participa en el desarrollo del corazón^{34,35}.

La tecnología single-cell RNA-seq nos permite profundizar en la expresión génica a nivel de célula única y conocer su biología de forma aislada de la heterogeneidad del tejido cardíaco. Recientemente, Chaffin et al.³⁶ realizaron single-cell RNA-seq en núcleos aislados de muestras del ventrículo izquierdo de individuos con insuficiencia cardíaca y MCD o miocardiopatía hipertrófica o de corazones sanos. Los autores identificaron un perfil transcripcional común en las últimas fases de ambas enfermedades.

Miocardiopatías

Hemos aprendido de la MCD por mutaciones en MYH7, que se inicia en la adolescencia, con alta penetrancia y progresión frecuente a insuficiencia cardíaca³⁷. Gracias a la creación de grandes colecciones en biobancos, distintos estudios identificaron porcentajes variables de individuos que, sin saberlo, portaban mutaciones en genes de miocardiopatía³⁸, o aisladamente en LMNA³⁹, y que esto conllevaba un riesgo significativamente elevado de arritmias, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular y mortalidad global.

En MCD, se puede predecir la obtención de un resultado genético concluyente con una puntuación de 4 factores (historia familiar, bajos voltajes electrocardiográficos, miopatía y ausencia de bloqueo de rama izquierda) oscilando entre un 3% (todos ausentes) y un 79% (todos presentes)⁴⁰. En terapéutica, destaca que el fármaco PF-07265803 predestinado a pacientes con MCD sintomática por mutaciones en LMNA interrumpió el ensayo fase 3 tras un análisis intermedio de futilidad. Simultáneamente se publicaron resultados positivos en mejora de NT-proBNP, test de los 6 minutos y cuestionario Kansas City en la extensión del ensayo fase 2⁴¹.

En cuanto a MCA, mediante muestras de biobanco se describió que los truncamientos en PKP2 existen en población general y pueden ser bien tolerados, a excepción de p. Arg79*⁴². Por otra parte, se confirmó un fenotipo más proarrítmico para PKP2, una mayor afección de fracción de eyección del ventrículo izquierdo para DSC2/DSG2/DSP y un fenotipo más grave en varones⁴³. Es llamativa la agresividad de la MCA descrita en varias series infantiles de 62-80 casos, con eventos graves a edades precoces sugiriendo adelantar la edad del inicio del cribado familiar⁴⁴. Por otro lado, el strain circunferencial del ventrículo izquierdo y longitudinal del ventrículo derecho, en resonancia magnética, se encontraron reducidos en pacientes MCA con arritmias ventriculares, pero sin valor añadido a la estratificación de riesgo por función sistólica, y la calculadora

de riesgo⁴⁵. Finalmente, en un modelo murino PKP2-deficiente se demostró cómo el deporte acelera la progresión de MCA a nivel estructural y transcriptómico⁴⁶.

Respecto a la miocardiopatía hipertrófica, en correlaciones genotipo-fenotipo destaca la caracterización del fenotipo de 15 pacientes con mutaciones *missense* en el *rod2 domain* de *FLNC* que se comportan como miocardiopatía hipertrófica o miocardiopatía restrictiva asociando hipertrabeculación con morfología de dientes de sierra e insuficiencia cardíaca⁴⁷. También varias series reportan resultados a largo plazo del tratamiento invasivo de la obstrucción. Así, los pacientes miectomizados presentaron un riesgo perioperatorio muy bajo (0,6%), >90% mejoró su disnea, redujeron significativamente y de forma duradera los gradientes⁴⁸, así como la incidencia de fibrilación auricular⁴⁹, con discrepancias en la mortalidad^{50,51}.

Canalopatías y muerte súbita

En SBr han surgido nuevos datos en cuanto a la estratificación pronóstica: una cohorte española multicéntrica confirma el valor del patrón tipo 1 espontáneo y del síncope de origen desconocido, quedando en entredicho el valor de la inducibilidad mediante estimulación programada en sujetos con SBr asintomáticos y aparentemente de bajo riesgo. La prevalencia de eventos graves a largo plazo en la población general con SBr, y en particular en asintomáticos, es extremadamente baja⁵². En cuanto a la eliminación de *triggers* de arritmia, continúan apareciendo trabajos que destacan el valor de la ablación epicárdica, e incluso endocárdica, en la eliminación de potenciales fragmentados del tracto de salida del ventrículo derecho como un mecanismo de alivio de las arritmias ventriculares en el seguimiento⁵³.

Se han publicado unas recomendaciones específicas sobre el implante de dispositivos en población pediátrica con especial énfasis en las canalopatías cardíacas⁵⁴. En ellas destacan las recomendaciones en síndrome de QT largo y taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica, en las que se aconseja la realización de una simpatectomía izquierda como paso a previo al implante del desfibrilador en casos sintomáticos a pesar del tratamiento farmacológico. Por otro lado, un trabajo canadiense⁵⁵ sugiere que la fibrilación ventricular (FV) de acoplamiento corto debería ser tratada como una entidad clínica independiente con tendencia a las recurrencias de FV en el seguimiento. Ciertamente, en la práctica diaria parecen tener un curso clínico diferente, aunque no se hipotetiza ningún mecanismo etiopatogénico para hacer diferente a este grupo. Además, los autores reportan una alta tasa de eficacia de la quinidina para prevenir nuevos episodios. Sin embargo, es importante recordar el papel clave en estos casos de la ablación con catéter. También el grupo de Burdeos comunicó sus resultados de una serie de paciente con FV idiopática o secundaria a canalopatías originada en la red de Purkinje⁵⁶, y apreciaron diferencias entre sexos con ectopia inductora de FV: procedente del ventrículo izquierdo en mujeres, y predominantemente de la red de Purkinje del ventrículo derecho en varones. En cualquier caso, en la FV inducida por extrasistolia se confirma el origen focal en la red de Purkinje, lo que aporta una nueva opción terapéutica.

En cuanto a la muerte súbita cardíaca, un interesante trabajo muestra la rentabilidad genética de la autopsia molecular en casos de muerte súbita inexplicada en población africana, concluyendo un 20% de resultados positivo (mutaciones patogénicas o posiblemente patogénicas). Resultado similar a los clásicos ya comunicados en otras poblaciones. Llama la atención la alta tasa de positividad en genes de miocardiopatías, tratándose de corazones estructuralmente normales. Ello sugiere la presencia de una fase eléctrica de la enfermedad con potencial riesgo arritmico, y refuerza la necesidad de establecer un adecuado cribado en cascada tras la identificación de la mutación⁵⁷.

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. Nativi-Nicolau J, Judge DP, Hoffman JE, et al. Natural history and progression of transthyretin amyloid cardiomyopathy: Insights from ATTR-ACT. *ESC Heart Fail.* 2021;8:3875–3884.
2. Rapezzi C, Elliott P, Damy T, et al. Efficacy of tafamidis in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy. Further analyses from ATTR-ACT. *JACC Heart Fail.* 2021;9:115–123.
3. Elliott P, Drachman BM, Gottlieb SS, et al. Long-term survival with tafamidis in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2022, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008193>.
4. Álvarez Rubio J, Manóvil Sánchez AJ, González-Costello J, et al. Caracterización de la amiloidosis cardíaca hereditaria por transtirretina en España. *Rev Esp Cardiol.* 2022;75:488–495.
5. Law S, Bezard M, Petrie A, et al. Characteristics and natural history of early-stage cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J.* 2022;43:2622–2632.
6. Rapezzi C, Aimo A, Serenelli M, et al. Critical comparison of documents from scientific societies on cardiac amyloidosis: JACC State-of-the-Art review. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:1288–1303.
7. Porcari A, Rossi M, Cappelli F, et al. Incidence and risk factors for pacemaker implantation in light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail.* 2022;24:1227–1236.
8. Vilches S, Fontana M, Gonzalez-Lopez E, et al. Systemic embolism in amyloid transthyretin cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2022;24:1387–1396.
9. Ando Y, Adams D, Benson MD, et al. Guidelines and new directions in the therapy and monitoring of ATTRv amyloidosis. *Amyloid.* 2022;29:143–155.

10. Porcari A, Fontana M, Gillmore JD. Transthyretin cardiac amyloidosis. *Cardiovasc Res*. 2022; <http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvac119>.
11. Antonopoulos AS, Panagiotopoulos I, Kouroutzoglou A, et al. Prevalence and clinical outcomes of transthyretin amyloidosis: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2022;24:1677–1696.
12. Oliveira L, Brito D, Abecasis J. Miocardiopatía de Fabry: ¿qué más puede revelar el mapeo paramétrico? *Rev Esp Cardiol*. 2022;75:262–263.
13. Ruiz Pizarro V, Alvarez Rubio J, Soletto Roncero MJ, Ripoll-Vera T. Fabry cardiomyopathy: Parametric mapping adds even more. *Rev Esp Cardiol*. 2022;75:845–847.
14. Groh WJ, Bhakta D, Tomaselli GF, et al. 2022 HRS expert consensus statement on evaluation and management of arrhythmic risk in neuromuscular disorders. *Heart Rhythm*. 2022;19:e61–e120.
15. Gossios TD, Providencia R, Creat A, et al. An overview of heart rhythm disorders and management in myotonic dystrophy type 1. *Heart Rhythm*. 2022;19:497–504.
16. Creta A, Providencia R, Gossios T, et al. A normal electrocardiogram does not exclude infra-Hisian conduction disease in patients with myotonic dystrophy type 1. *JACC Clin Electrophysiol*. 2021;7:1038–1048.
17. Lioncino M, Monda E, Verrillo F, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in rasopathies: diagnosis, clinical characteristics, prognostic implications, and management. *Heart Fail Clin*. 2022;18:19–29.
18. Nishiyama T, Bassel-Duby R, Olson EN. Toward CRISPR therapies for cardiomyopathies. *Circulation*. 2021;144:1525–1527.
19. Gillmore JD, Gane E, Taubel J, et al. CRISPR-Cas9 in vivo gene editing for transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2021;385:493–502.
20. Chai RJ, Werner H, Li PY, et al. Disrupting the LINC complex by AAV mediated gene transduction prevents progression of Lamin induced cardiomyopathy. *Nat Commun*. 2021;12:4722.
21. Pierson RN. Progress toward pig-to-human xenotransplantation. *N Engl J Med*. 2022;386:1871–1873.
22. Pierson RN, Fishman JA, Lewis GD, et al. Progress toward cardiac xenotransplantation. *Circulation*. 2020;142:1389–1398.
23. Adams D, Tournev IL, Taylor MS, et al. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: A randomized clinical trial. *Amyloid*. 2022;23:1–9.
24. Gorzynski JE, Goenka SD, Shafin K, et al. Ultrarapid nanopore genome sequencing in a critical care setting. *N Engl J Med*. 2022;386:700–702.
25. Zhang F, Meier AB, Sinnecker D, et al. Generation of heterozygous (MRli003-A-5) and homozygous (MRli003-A-6) voltage-sensing knock-in human iPSC lines by CRISPR/Cas9 editing of the AAVS1 locus. *Stem Cell Res*. 2022; <http://dx.doi.org/10.1016/j.scr.2022.102785>.
26. Mittal N, Dave J, Harakalova M, et al. Generation of human induced pluripotent stem cell (iPSC) lines derived from five patients carrying the pathogenic phospholamban-R14del (PLN-R14del) variant and three non-carrier family members. *Stem Cell Res*. 2022; <http://dx.doi.org/10.1016/j.scr.2022.102737>.
27. Hornyik T, Rieder M, Castiglione A, et al. Transgenic rabbit models for cardiac disease research. *Br J Pharmacol*. 2022;179:938–957.
28. Sohn J, Milosevic J, Brouse T, et al. A new murine model of Barth syndrome neutropenia links TAFazzin deficiency to increased ER stress-induced apoptosis. *Blood Adv*. 2022;6:2557–2577.
29. Yu G, Chakrabarti S, Tischenko M, et al. Gene therapy targeting protein trafficking regulator MOG1 in mouse models of Brugada syndrome, arrhythmias, and mild cardiomyopathy. *Sci Transl Med*. 2022; <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.abf3136>.
30. Henry A, Gordillo-Marañón M, et al. Therapeutic targets for heart failure identified using proteomics and mendelian randomization. *Circulation*. 2022;145:1205–1217.
31. Liu Y, Li M, Lv X, et al. Yes-associated protein targets the transforming growth factor β pathway to mediate high-fat/high-sucrose diet-induced arterial stiffness. *Circ Res*. 2022;130:851–867.
32. Reissq JB, Moreau A, Charrabi A, et al. The PPAR γ pathway determines electrophysiological remodelling and arrhythmia risks in DSC2 arrhythmogenic cardiomyopathy. *Clin Transl Med*. 2022; <http://dx.doi.org/10.1002/ctm2.748>.
33. Pérez-Hernández M, van Opbergen CJM, Bagwan N, et al. Loss of nuclear envelope integrity and increased oxidant production cause DNA damage in adult hearts deficient in PKP2: A molecular substrate of ARVC. *Circulation*. 2022;146:851–867.
34. Matsui M, Bouchareb R, Storto M, et al. Increased Ca $^{2+}$ influx through Cav1.2 drives aortic valve calcification. *JCI Insight*. 2022; <http://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.155569>.
35. Lin J, Chen Z, Yang L, et al. Cas9/AAV9-mediated somatic mutagenesis uncovered the cell-autonomous role of sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase 2 in murine cardiomyocyte maturation. *Front Cell Dev Biol*. 2022; <http://dx.doi.org/10.3389/fcell.2022.864516>.
36. Chaffin M, Papangelis I, Simonson B, et al. Single-nucleus profiling of human dilated and hypertrophic cardiomyopathy. *Nature*. 2022;608:174–180.
37. De Frutos F, Ochoa JP, Navarro-Peñalver M, et al. Natural history of MYH7-related dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:1447–1461.
38. Patel AP, Dron JS, Wang M, et al. Association of pathogenic DNA variants predisposing to cardiomyopathy with cardiovascular disease outcomes and all-cause mortality. *JAMA Cardiol*. 2022;7:723–732.
39. Lazarte J, Jurgens SJ, Choi SH, et al. LMNA variants and risk of adult-onset cardiac disease. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:50–59.
40. Escobar-Lopez L, Ochoa JP, Royuela A, et al. Clinical risk score to predict pathogenic genotypes in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:1115–1126.
41. Judge DP, Lakdawala NK, Taylor MRG, et al. Long-term efficacy and safety of ARRY-371797 (PF-07265803) in patients with Lamin A/C-related dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2022; <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.08.001>.
42. Hyland RJ, Pereira AC, Quiat D, et al. Population prevalence of premature truncating variants in plakophilin-2 and association with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: A UK Biobank analysis. *Circ Genom Precis Med*. 2022; <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCGEN.121.003507>.
43. Christensen AH, Platonov PG, Jensen HK, et al. Genotype-phenotype correlation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy-risk of arrhythmias and heart failure. *J Med Genet*. 2022;59:858–864.
44. Smedsrud MK, Chivulescu M, Forså MI, et al. Highly malignant disease in childhood-onset arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2022; <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehac485>.
45. Bourfiss M, Prakken NHJ, James CA, et al. Prognostic value of strain by feature-tracking cardiac magnetic resonance in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022; <http://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jeac030>.
46. Cerrone M, Marrón-Liñares GM, van Opbergen CJM, et al. Role of plakophilin-2 expression on exercise-related progression of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: A translational study. *Eur Heart J*. 2022;43:1251–1264.

47. Bermúdez-Jiménez FJ, Carriel V, Santos-Mateo JJ, et al. ROD2 domain filamin C missense mutations exhibit a distinctive cardiac phenotype with restrictive/hypertrophic cardiomyopathy and saw-tooth myocardium. *Rev Esp Cardiol.* 2022, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2022.08.002>.
48. Maron MS, Rastegar H, Dolan N, et al. Outcomes over follow-up ≥ 10 years after surgical myectomy for symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2022;163:91–97.
49. Rowin EJ, Cooper C, Carrick RT, Tsoi M, Maron BJ, Maron MS. Ventricular septal myectomy decreases long-term risk for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2022;179:70–73.
50. Cui H, Schaff HV, Wang S, et al. Survival following alcohol septal ablation or septal myectomy for patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:1647–1655.
51. Bourque C, Réant P, Bernard A, et al. Comparison of surgical ventricular septal reduction to alcohol septal ablation therapy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2022;172:109–114.
52. Rodríguez-Mañero M, Baluja A, et al. Validation of multiparametric approaches for the prediction of sudden cardiac death in patients with Brugada syndrome and electrophysiological study. *Rev Esp Cardiol.* 2022;75:559–567.
53. Kamakura T, Cochet H, Juhoor M, et al. Role of endocardial ablation in eliminating an epicardial arrhythmogenic substrate in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm.* 2021;18:1673–1681.
54. Silka MJ, Shah MJ, Silva JNA, et al. 2021 PACES Expert Consensus Statement on the Indications and Management of Cardiovascular Implantable Electronic Devices in Pediatric Patients: Executive Summary. *Heart Rhythm.* 2021;18:1925–1950.
55. Steinberg C, Davies B, Mellor G, et al. Short-coupled ventricular fibrillation represents a distinct phenotype among latent causes of unexplained cardiac arrest: A report from the CASPER registry. *Eur Heart J.* 2021;42:2827–2838.
56. Surget E, Cheniti G, Ramirez FD, et al. Sex differences in the origin of Purkinje ectopy-initiated idiopathic ventricular fibrillation. *Heart Rhythm.* 2021;18:1647–1654.
57. Guo L, Torii S, Fernandez R, et al. Genetic variants associated with unexplained sudden cardiac death in adult white and African American individuals. *JAMA Cardiol.* 2021;6:1013–1022.