

МУВРС3-ассоциированная кардиомиопатия: особенности течения и перспективы специфической терапии

Нефедова Д. А., Мясников Р. П., Куликова О. В., Драпкина О. М.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России.
Москва, Россия

Генетически детерминированные кардиомиопатии (КМП) — это группа заболеваний, характеризующихся патологией миокарда, не обусловленной артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, врожденными и приобретенными пороками. Благодаря развитию методов визуализации и молекулярно-генетической диагностики, к настоящему времени стало очевидно, что традиционная фенотипическая классификация не отвечает в полной мере современным потребностям из-за наличия клинкоморфологического и генотипического "перекреста" КМП. В то же время, в последние годы были получены данные о том, что генетический субстрат обладает существенно большей прогностической ценностью по сравнению с фенотипом и играет значимую роль в стратификации риска и выборе тактики ведения пациентов, а также проведении семейного скрининга. В совокупности это привело к смещению фокуса внимания с фенотипических особенностей в сторону генотипа как основы для современных классификаций КМП. Одним из примеров такого генотип-специфического подхода является выделение КМП, ассоциированной с вариантами гена *MYBPC3*, как самостоятельной нозологической единицы. Целью статьи является описание роли гена *MYBPC3* и кодируемого им сердечного миозин-связывающего белка С в функционировании кардиомиоцитов, представление актуальных литературных данных о механизмах патогенеза, особенностях клинического течения

и развивающихся стратегиях терапии МУВРС3-КМП, а также освещение текущих проблем и направлений будущих исследований в данной сфере.

Ключевые слова: *MYBPC3*, сMyBP-C, сердечный миозин-связывающий белок С, гипертрофическая кардиомиопатия, кардиомиопатия, фиброз, сердечная недостаточность, желудочковая тахикардия, внезапная сердечная смерть, генная терапия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 06/11-2024

Рецензия получена 04/12-2024

Принята к публикации 15/12-2024



Для цитирования: Нефедова Д. А., Мясников Р. П., Куликова О. В., Драпкина О. М. МУВРС3-ассоциированная кардиомиопатия: особенности течения и перспективы специфической терапии. 2024;23(12):4257. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4257. EDN FJXOAI

MYBPC3-associated cardiomyopathy: features of the course and prospects for specific therapy

Nefedova D. A., Myasnikov R. P., Kulikova O. V., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Genetic cardiomyopathies (CMP) are a group of diseases characterized by myocardial pathology not caused by hypertension, coronary artery disease, congenital and acquired defects. Development of imaging methods and molecular genetic diagnostics showed that the traditional phenotypic classification does not fully meet modern needs due to the presence of clinical, morphological and genotypic "crossing" of CMP. At the same time, in recent years, data have been obtained showing that the genetic substrate has a significantly higher prognostic value compared to the phenotype and plays a significant role in risk stratification and the choice of patient management tactics, as well as in family screening. Taken together, this has led to a shift in focus from phenotypic features to genotype as the basis for modern classifications of cardiomyopathy. One

example of such a genotype-specific approach is the identification of cardiomyopathy associated with *MYBPC3* gene variants as an independent entity. The aim of the article was to describe the role of *MYBPC3* gene and the cardiac myosin-binding protein C encoded by it in cardiomyocyte function, to present current literature data on pathogenesis, clinical features and developing strategies for *MYBPC3*-cardiomyopathy treatment, as well as to highlight current problems and directions for future research in this area.

Keywords: *MYBPC3*, сMyBP-C, cardiac myosin-binding protein C, hypertrophic cardiomyopathy, cardiomyopathy, fibrosis, heart failure, ventricular tachycardia, sudden cardiac death, gene therapy.

Relationships and Activities: none.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: da_nefedova@mail.ru

[Нефедова Д. А.* — лаборант-исследователь лаборатории персонализированной диагностики, профилактики и терапии некоронарогенных заболеваний сердца Института персонализированной терапии и профилактики, отдела клинической кардиологии, ORCID: 0009-0000-3777-143X, Мясников Р. П. — к.м.н., руководитель лаборатории персонализированной диагностики, профилактики и терапии некоронарогенных заболеваний сердца Института персонализированной терапии и профилактики, в.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-9024-5364, Куликова О. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории персонализированной диагностики, профилактики и терапии некоронарогенных заболеваний сердца Института персонализированной терапии и профилактики, отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-3138-054X, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, директор, академик РАН, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Nefedova D. A. * ORCID: 0009-0000-3777-143X, Myasnikov R. P. ORCID: 0000-0002-9024-5364, Kulikova O. V. ORCID: 0000-0002-3138-054X, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: da_nefedova@mail.ru

Received: 06/11-2024

Revision Received: 04/12-2024

Accepted: 15/12-2024

For citation: Nefedova D. A., Myasnikov R. P., Kulikova O. V., Drapkina O. M. *MYBPC3-associated cardiomyopathy: features of the course and prospects for specific therapy. Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(12):4257. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4257. EDN FJXOAI

АТФ-аза — аденозинтрифосфатаза, ВСС — внезапная сердечная смерть, ВЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, КВД — кардиовертер-дефибриллятор, КМП — кардиомиопатия, КМЦ — кардиомиоциты, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, НРС — нарушения ритма сердца, ПНГ — позднее накопление гадолиния, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография, AAV9 — adeno-associated virus serotype 9 (аденоассоциированный вирус серотипа 9), cMyBP-C — cardiac myosin-binding protein C (сердечный миозин-связывающий белок C), MYBPC3 — cardiac myosin-binding protein C (ген, кодирующий сердечный миозин-связывающий белок C), MYH7 — ген, кодирующий β -изоформу тяжелой цепи миозина.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Патогенные и вероятно-патогенные варианты гена *MYBPC3* выступают основной причиной гипертрофической кардиомиопатии (КМП) (~50% случаев), а также могут лежать в основе развития других кардиальных фенотипов.
- Выделение *MYBPC3*-ассоциированной КМП как отдельной нозологической единицы является одним из примеров современного генотип-специфического подхода к классификации наследственной патологии миокарда. Однако до настоящего момента аспекты ведения таких пациентов остаются неоднозначными.

Что добавляют результаты исследования?

- В статье представлен обзор актуальных литературных данных об этиологии и патогенезе, особенностях клинического течения и перспективных стратегиях лечения *MYBPC3*-ассоциированной КМП.
- Подчеркнута необходимость применения персонализированного генотип-специфического подхода к стратификации риска, определению прогноза и выбору тактики ведения пациентов с *MYBPC3*-ассоциированной КМП, особенно учитывая развивающееся направление генной терапии заболевания.

Key messages

What is already known about the subject?

- Pathogenic and likely pathogenic variants of the *MYBPC3* gene are the main cause of hypertrophic cardiomyopathy (CMP) (~50% of cases), and can also underlie the development of other cardiac phenotypes.
- The identification of *MYBPC3*-associated CMP as a separate entity is one example of a modern genotype-specific approach to the classification of hereditary myocardial pathology. However, to date, aspects of managing such patients remain ambiguous.

What might this study add?

- The article presents an overview of current literature data on the etiology and pathogenesis, clinical features and promising treatment strategies for *MYBPC3*-associated cardiomyopathy.
- The need for a personalized genotype-specific approach to risk stratification, prognosis determination and choice of management tactics for patients with *MYBPC3*-associated cardiomyopathy is emphasized, especially given the developing direction of gene therapy for the disease.

Введение

Генетически детерминированные кардиомиопатии (КМП) представляют собой группу заболеваний сердца, которые характеризуются патологией миокарда с его структурными и/или функциональными нарушениями и не могут быть обусловлены артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, врожденными и приобретенными пороками. До настоящего момента традиционной остается классификация на основе фенотипа, согласно которой КМП подразделяют на гипертрофическую (ГКМП), дилатационную, рестриктивную, аритмогенную и некомпактную [1-4]. Однако с течением

времени, благодаря широкому распространению визуализирующих методик (прежде всего, магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием) и молекулярно-генетической диагностики, классификация была существенно расширена, но также обнаружила свою недостаточность в связи с наличием фенотипического и генотипического "перекреста". Стало очевидным, что КМП со сходными клинико-морфологическими характеристиками являются генетически гетерогенными, тогда как варианты в различных генах могут быть связаны с разнообразными фенотипами наследственной патологии миокарда [3-6].

Необходимость создания оптимальной и практико-ориентированной классификации КМП привела к тому, что в последние годы было проведено множество исследований в данной сфере, которые были акцентированы, в первую очередь, на изучении роли генетического субстрата. Более глубокое понимание этиологии и патофизиологии первичных КМП позволило сделать вывод о том, что генотип обладает существенно большей прогностической ценностью по сравнению с фенотипом, поскольку выступает основой и определяет базовые механизмы развития заболевания сердца [1-4, 6]. Установление генетической причины у каждого пациента обеспечивает более точную оценку течения болезни, в т.ч. вероятности развития таких осложнений как прогрессирующая сердечная недостаточность (СН), жизнеугрожающие нарушения ритма сердца (НРС) и внезапная сердечная смерть (ВСС) [4, 6]. Наряду с этим, понимание молекулярной основы заболевания открывает перспективные возможности для разработки новых методов лечения КМП, что также усиливает персонализацию в ведении пациентов [2]. Помимо этого, рутинное генетическое тестирование может быть использовано для семейного скрининга, чтобы выявить пациентов на ранних стадиях, включая бессимптомную и преморфологическую, и улучшить прогноз заболевания [2-4, 7]. В совокупности, полученные данные привели к смещению фокуса внимания с фенотипических особенностей в сторону генотипа как основы для современных классификаций КМП [3, 4].

Одним из примеров подобного генотип-специфического подхода является нозологическое выделение КМП, ассоциированной с вариантами гена *MYBPC3*, которые наблюдаются приблизительно в половине случаев гипертрофического фенотипа и при других морфологических видах наследственной патологии миокарда [8-11].

Цель данной работы — описание роли гена *MYBPC3* и кодируемого им сердечного миозин-связывающего белка С в функционировании кардиомиоцитов (КМЦ), а также механизмов патогенеза, особенностей клинического течения и прогноза, направлений терапии *MYBPC3*-КМП, развивающихся в настоящее время.

Методологические подходы

Проведен поиск актуальной информации за последние 5 лет в электронных базах данных eLibrary, PubMed по ключевым словам: "*MYBPC3*", "сердечный миозин-связывающий белок С", "гипертрофическая кардиомиопатия", "кардиомиопатия", "сердечная недостаточность", "внезапная сердечная смерть", "генная терапия". Поиск проводился по заголовкам, содержанию аннотаций, ключевым словам. Всего проанализировано 64 публикации. По-

сле тщательного отбора в качестве источников литературы выбрано 46 статей.

Результаты

Этиология и патогенез

В поперечно-полосатой мускулатуре имеет место экспрессия трех генов семейства *MYBPC*: первый из них — *MYBPC1* — расположен на хромосоме 12q23.3 и кодирует медленную скелетную изоформу белка, второй — *MYBPC2* — локализован на хромосоме 19q33.3 и кодирует быструю скелетную изоформу протеина и, наконец, третий ген — *MYBPC3* — расположен на хромосоме 11p11.2 и отвечает за продукцию сердечного миозин-связывающего белка С (сМуВР-С), наблюдаемую исключительно в миокарде [8, 12-18].

Впервые структура и последовательность гена *MYBPC3* были описаны Carrier L, et al. в 1997г [12]. Кодируемый им протеин сМуВР-С содержит восемь иммуноглобулин-подобных и три фибронектин-подобных доменов и является одним из важнейших компонентов саркомера — основной сократительной единицы КМЦ [8, 17]. сМуВР-С представляет собой гибкий стержнеобразный белок, расположенный поперечно в саркомерных А-дисках и связывающий между собой тяжелую цепь миозина в толстых филаментах, актин тонких филаментов и титин эластичных нитей, что способствует поддержанию структурной целостности саркомера, а также порядка и длины волокон [8, 17-19]. Кроме того, считается, что протеин сМуВР-С играет решающую роль в регуляции взаимодействия между актином и миозином, а, соответственно, и в кинетике мышечного сокращения. Фосфорилирование белка сМуВР-С изменяет чувствительность филаментов к ионам кальция и приводит к ограничению подвижности головок миозина, следствием чего является уменьшение количества образующихся поперечных мостиков, снижение силы сокращения и улучшение расслабления [8, 14, 17-19].

В подавляющем большинстве случаев патогенные и вероятно-патогенные варианты саркомерных генов относятся к миссенс-вариантам, при которых белковый продукт синтезируется в полном объеме, однако его структура и функция изменены [9, 18]. Иная ситуация имеет место с вариантами гена *MYBPC3*, среди которых преобладают нонсенс-варианты, варианты, приводящие к сдвигу рамки считывания, и варианты в сайтах сплайсинга, составляющие, по различным данным, от 60 до 91% [8, 9, 13, 14, 16, 18, 20]. В совокупности подобные варианты гена *MYBPC3* приводят к возникновению стоп-кодона и преждевременной терминации синтеза протеина сМуВР-С. Вследствие этого образуются укороченные молекулы рибонуклеиновой кислоты, которые подвергаются быстрой деградации и на основе которых не происходит синтеза

белка сМуВР-С [9, 14, 16]. В случае более частых гетерозиготных вариантов наблюдается аллельный дисбаланс, при котором имеется один нефункциональный аллель и второй полноценный аллель гена *MYBPC3*. Кроме того, отмечается гаплонедостаточность, поскольку экспрессия сохранного аллеля не позволяет поддерживать достаточный уровень протеина сМуВР-С в КМЦ [8-9, 17, 18]. В свою очередь, более редкие миссенс-варианты гена *MYBPC3* приводят к неправильному сворачиванию субдоменов белка сМуВР-С, который может встраиваться в структуру саркомера и нарушать его функцию или подвергаться быстрому разрушению [8, 13, 20].

До настоящего времени механизмы, посредством которых недостаточный синтез протеина сМуВР-С вызывает сократительную дисфункцию саркомера, остаются не до конца изученными [8, 14, 18]. Согласно литературным данным последних лет, было обнаружено, что снижение уровня белка сМуВР-С в КМЦ приводит к нарушению конформационных изменений миозина, а именно повышению его аденозинтрифосфатазной (АТФ-азной) активности с увеличением количества поперечных мостиков, которые стойко сохраняются длительное время и не позволяют саркомеру перейти в состояние расслабления. Вследствие этого наблюдаются гиперконтрактильность, а также ухудшение релаксации КМЦ, лежащие в основе патогенеза *MYBPC3*-ассоциированной КМП [8, 14, 15, 18]. Кроме того, недостаточный уровень протеина сМуВР-С в фибробластах миокарда приводит к повышению их активности с развитием выраженных и прогрессирующих фиброзных изменений сердечной мышцы [21].

Особенности клинического течения

Фенотипическая гетерогенность. Для КМП, связанной с вариантами гена *MYBPC3*, характерна выраженная фенотипическая гетерогенность, которая проявляется широким спектром клинических проявлений: от отсутствия структурной и функциональной патологии миокарда и малосимптомного фенотипа до тяжелой КМП с ранним дебютом, прогрессирующей СН, жизнеугрожающими НРС и ВСС [8, 9, 16, 18, 19, 22-24]. Значительная вариабельность пенетрантности и экспрессивности заболевания наблюдается не только у пациентов с различными вариантами гена *MYBPC3*, но и у членов одной семьи, которые имеют один и тот же патогенный или вероятно-патогенный вариант [8, 9]. Например, в систематическом обзоре ведущего американского эксперта по ГКМП Maron BJ, et al. (2022) был представлен клинический случай семьи с гипертрофическим фенотипом и вариантом гена *MYBPC3*: отец 62 лет имел апикальную аневризму левого желудочка (ЛЖ), в связи с чем в возрасте 58 лет ему был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор (КВД); сын 37 лет перенес сеп-

тальную миоэктомию в возрасте 33 лет по причине симптомной обструкции выносящего тракта ЛЖ (ВТЛЖ); старшей дочери 33 лет в связи с массивной гипертрофией миокарда (>30 мм) в возрасте 25 лет был имплантирован КВД с доставкой шоковой терапии в возрасте 31 года; младшая дочь 29 лет была клинически здорова (так называемый, генотип+/фенотип-) [23]. Помимо этого, в работе Rodríguez Junquera M, et al. (2022) были описаны три пары монозиготных близнецов, которые являлись носителями вариантов гена *MYBPC3* и демонстрировали различную клиническую картину, в т.ч. в одной из пар первый близнец в возрасте 89 лет перенес септальную алкогольную абляцию в связи с тяжелой обструктивной формой ГКМП, тогда как второй брат 80 лет имел малосимптомный фенотип [8, 25].

Принимая во внимание тот факт, что пациенты, имеющие идентичные варианты гена *MYBPC3*, отличаются значимой гетерогенностью клинико-морфологических проявлений, характеристики фенотипа, вероятно, обусловлены сложным взаимодействием различных детерминант. Несмотря на то, что вариант гена *MYBPC3* является ключевым фактором и основой для развития КМП, на особенности течения и прогноза заболевания могут оказывать влияние иные аспекты, такие как генетический фон, в частности, наличие патогенных и вероятно-патогенных вариантов других генов, а также эпигенетические причины, факторы окружающей среды и неизвестные модификаторы [8, 26].

Имеющиеся в настоящее время данные не позволяют полноценно объяснить столь высокую вариабельность фенотипа *MYBPC3*-ассоциированной КМП, что существенно затрудняет прогнозирование течения заболевания и персонализацию терапевтического подхода [8, 9]. Ранее проведенные исследования с попытками установить более четкую корреляцию между генотипом и фенотипом были ограничены небольшими когортами пациентов и чрезмерной представленностью конкретных вариантов гена *MYBPC3*, в т.ч. уникальных [9, 13]. В совокупности, это формирует потребность в проведении дальнейших исследований в данной области [8, 9, 13].

Модификаторы фенотипа. Несмотря на то, что в целом КМП, связанная с вариантами гена *MYBPC3*, имеет неблагоприятный клинический прогноз, вероятно, существуют различные факторы, которые определяют более тяжелое течение заболевания [8, 9, 24]. Прежде всего, к таковым маркерам фенотипа можно отнести возраст пациентов, поскольку варианты гена *MYBPC3* ассоциированы с преимущественно поздним дебютом КМП [8, 24]. В связи с этим особую важность приобретают ранние диагностика и терапевтические вмешательства для замедления прогрессирования заболевания и улучшения прогноза [18].

Иным модификатором фенотипа являются гендерные особенности *MYBPC3*-ассоциированной КМП. Согласно литературным данным, более высокая пенетрантность, ранняя манифестация симптоматики и неблагоприятные клинические исходы характерны для пациентов мужского пола [8]. В частности, Adalsteinsdottir B, et al. (2020) были опубликованы результаты обсервационного исследования, где изучалась когорта пациентов, состоящая из 60 пробандов и 225 родственников первой степени родства, которые имели один и тот же вариант гена *MYBPC3*. Было продемонстрировано, что КМП чаще дебютирует в молодом возрасте у мужчин, однако риск развития заболевания в течение жизни не зависит от пола, а для женщин были характерны более тяжелые проявления на момент постановки диагноза [8, 27]. Аналогично, в работе Field E, et al. (2022) был проведен анализ данных 62 пациентов с ГКМП и вариантами гена *MYBPC3*, показавший, что более ранняя манифестация и худшие клинические исходы заболевания наблюдались у пациентов мужского пола [8, 28].

До настоящего момента единого мнения о том, насколько тип варианта гена *MYBPC3* влияет на клинико-морфологические проявления КМП, не существует [9, 13]. С одной стороны, имеются отдельные сообщения, свидетельствующие о более неблагоприятном прогнозе при наличии нонсенс-варианта гена по сравнению с миссенс-вариантами [8]. Напротив, в работах других исследователей подчеркивается, что миссенс-варианты гена *MYBPC3* также могут приводить к тяжелому течению заболевания с высокой частотой осложнений. В частности, это отражено в результатах международного исследования Thompson AD, et al. (2021), в которое были включены 120 пациентов с ГКМП и миссенс-вариантами гена *MYBPC3* [8, 20]. Кроме того, значимую роль в развитии фенотипа играет степень недостаточности белка сМуВР-С в КМЦ. К настоящему времени имеются наблюдения, которые демонстрируют, что пациенты со сложными гетерозиготными или гомозиготными вариантами гена *MYBPC3*, как правило, отличаются более ранним дебютом заболевания, его прогрессирующим течением и высокими показателями смертности [8, 16].

Перспективным направлением исследований также является поиск новых модификаторов фенотипа, в т.ч. биохимических маркеров. В последние годы были получены данные о том, что у пациентов с *MYBPC3*-ассоциированной КМП изменяется множество обменных процессов, в частности, метаболизм жирных кислот и стероидных гормонов, реакции протеолиза, что приводит к повышению в крови уровня таких биомаркеров как ацилкарнитины, гистидин, лизин и пурин [8, 29]. В недавно опубликованной работе Jansen M, et al. (2023) были обнаружены восемь циркулирующих ацилкарнитин-

нов, уровень которых напрямую коррелировал с тяжестью течения ГКМП, связанной с идентичным вариантом гена *MYBPC3* [22]. В совокупности, выявленные биомаркеры кажутся многообещающими детерминантами фенотипа и стратификации риска, однако для определения их прогностической ценности необходимы дальнейшие исследования [8, 22, 29].

Морфологические проявления. Преимущественным морфологическим выражением патогенных и вероятно-патогенных вариантов гена *MYBPC3* является ГКМП. При этом в случае данного фенотипа варианты гена *MYBPC3* наблюдаются приблизительно в 50% случаев, выступая основным этиологическим фактором [8-11, 13-16, 18, 23, 24, 26, 30-33]. Впервые вариант гена *MYBPC3* был описан при ГКМП Watkins H, et al. в 1995г [19, 34]. Однако, учитывая гетерогенность проявлений, в последующем идентичные варианты гена *MYBPC3* были верифицированы и при других кардиальных фенотипах. Согласно различным данным, варианты гена *MYBPC3* обнаруживаются при дилатационной КМП с частотой от <1 до 2% случаев, тогда как преобладающими при данном виде ремоделирования являются варианты гена *TTN*, кодирующего белок титин (15-20% случаев), а также варианты генов *LMNA* (кодирует протеин преламин А), *MYH7* и *MYH6* (кодируют β- и α-изоформы тяжелой цепи миозина, соответственно), *FLNC* (кодирует белок филламин С) (в среднем 4-6% случаев) [7, 35]. Тем не менее, в 2015г Haas J, et al. были опубликованы результаты многоцентрового исследования, в котором изучалась когорта из 639 пациентов с дилатационным фенотипом, при этом варианты гена *MYBPC3* были вторыми по частоте среди всех генетических причин [8]. Кроме того, нельзя исключить, что дилатационный паттерн может являться не только независимым видом ремоделирования при вариантах гена *MYBPC3*, но и выступать как этап клинического континуума заболевания, при котором первично развивается гипертрофия миокарда, а затем, вследствие гибели КМЦ и заместительного фиброза, сердце становится гипокинетическим и далее дилатированным. Помимо этого, с меньшей вероятностью варианты гена *MYBPC3* могут наблюдаться при рестриктивной КМП, а также синдроме некомпактного миокарда ЛЖ, характеризующегося значимой генетической гетерогенностью (варианты генов *MYH7*, *ACTC1* (кодирует белок α-актин), *TNNT2* (кодирует тропонин Т), *MYBPC3*, *TPM1* (кодирует α-1-цепь белка тропомиозина) и *TNNI3* (кодирует тропонин I) в совокупности составляют >20% случаев) [7, 8, 19, 35, 36].

Наряду с этим, для вариантов гена *MYBPC3* может быть характерно наличие дефектов межпредсердной и межжелудочковой перегородок (МЖП), тогда как клапанная патология менее типична по

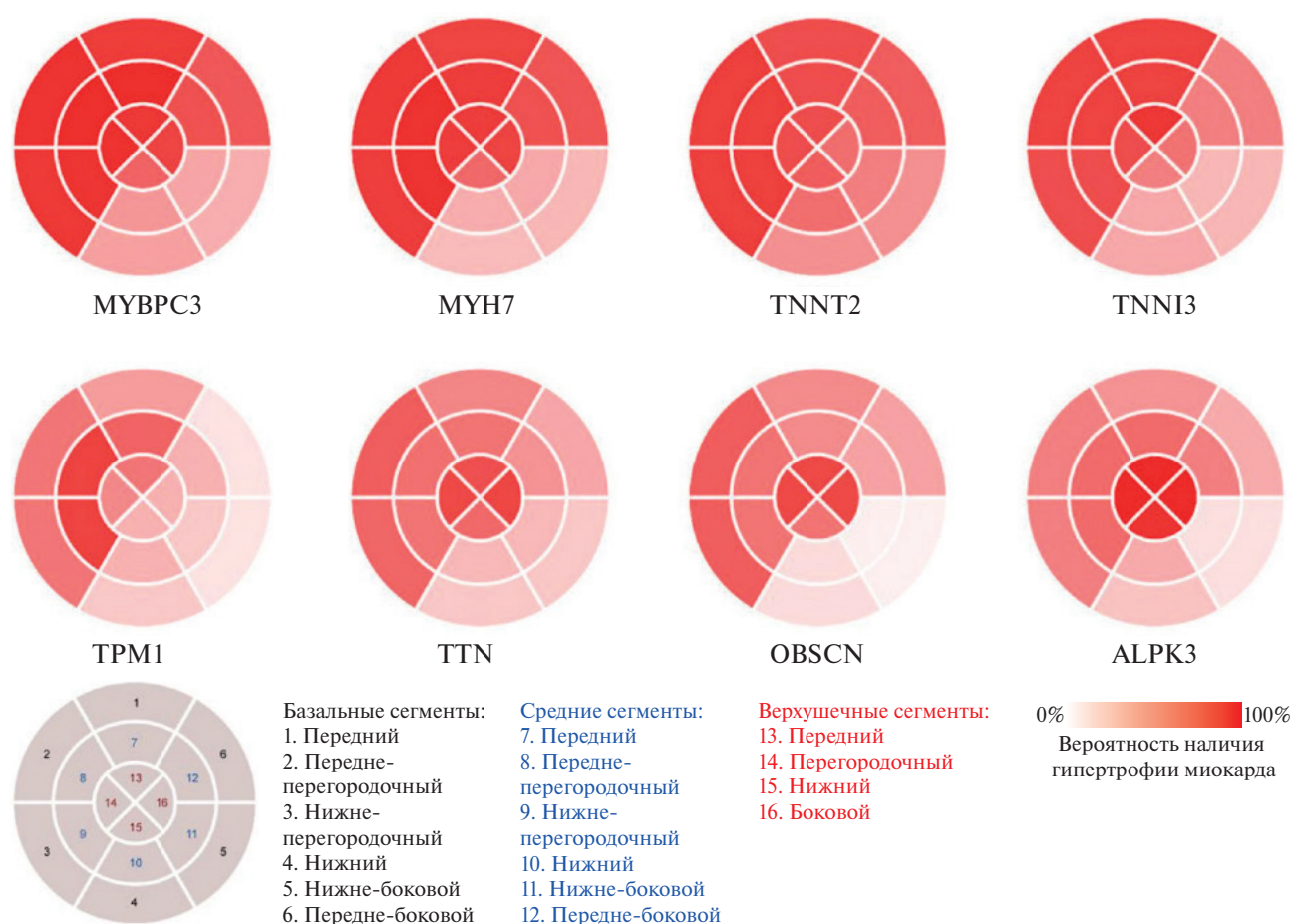


Рис. 1 Паттерн гипертрофии миокарда по данным ЭхоКГ в зависимости от генетического субстрата КМП. Адаптировано из работы Zhou N, et al. (2023) [37].

Примечание: КМП — кардиомиопатия, ЭхоКГ — эхокардиография.

сравнению с вариантами гена *MYH7*, второго по частоте этиологического фактора ГКМП (~33% случаев) [8, 11, 15, 18, 23, 26, 30-33]. Данные различия были продемонстрированы Velicki L, et al. (2020) в сравнительном исследовании, где участвовали 63 пациента с ГКМП (48 — с вариантами гена *MYBPC3* и 15 — с вариантами гена *MYH7*): в случаях вариантов гена *MYBPC3* отмечались менее высокая пенетрантность, тяжесть течения заболевания и более поздний возраст постановки диагноза, а также меньшая частота аномалий митрального клапана (19 vs 40%) и передне-систолического движения митральных створок (10 vs 33%) [8, 32].

Традиционно считается, что характеристики гипертрофии миокарда при вариантах генов *MYBPC3* и *MYH7* крайне схожи [30, 37]. Тем не менее, на основе литературных данных последних лет можно выделить некоторые различия в морфологическом паттерне, что представляет ценную диагностическую информацию и способствует более персонализированному ведению пациентов с ГКМП [37]. В подавляющем большинстве случаев для вариантов гена *MYBPC3* характерна менее выраженная гипертрофия миокарда [8]. В исследовании

Zhou N, et al. (2023) были проанализированы данные эхокардиографии (ЭхоКГ) и молекулярно-генетические тесты в 392 семьях, страдающих ГКМП (85 пациентов с вариантами гена *MYBPC3* и 52 пациента с вариантами гена *MYH7*). Полученные результаты свидетельствуют о том, что для вариантов в обоих генах типична асимметричная гипертрофия миокарда МЖП, передней и боковой стенок ЛЖ, однако варианты гена *MYBPC3* были ассоциированы с преимущественным утолщением средней части МЖП и более выраженной гипертрофией передней стенки ЛЖ. Кроме того, при вариантах гена *MYBPC3* была зарегистрирована значимо меньшая частота обструкции ВТЛЖ (23,53 vs 48,08%) [30, 37] (рисунок 1).

В связи с особенностями патогенеза, для КМП, связанной с вариантами гена *MYBPC3*, характерно наличие выраженных фиброзных изменений миокарда [8, 38]. De Frutos F, et al. (2023) были опубликованы результаты многоцентрового исследования по оценке МРТ сердца с контрастированием 577 пациентов с дилатационной КМП (11 пациентов с вариантами гена *MYBPC3* и 15 пациентов с вариантами гена *MYH7*). При анализе были получены



Рис. 2 Паттерн ПНГ в миокарде по данным МРТ сердца с контрастированием в зависимости от генетического субстрата КМП. Адаптировано из работы De Frutos F, et al. (2023) [39].

Примечание: КМП — кардиомиопатия, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПНГ — позднее накопление гадолиния.

данные, показавшие, что позднее накопление гадолиния (ПНГ) при вариантах гена *MYBPC3* отмечалось в 45,5% случаев и проявлялось неспецифическим паттерном контрастирования: 18,2% пациентов имели линейное срединное накопление, 18,2% — вовлечение правого желудочка и 9,1% — субэпикардальное контрастирование. Напротив, при вариантах гена *MYH7* ПНГ фиксировалось значительно реже (в 20% случаев) [39] (рисунк 2).

Иные особенности течения. Наблюдаемый прогрессирующий фиброз миокарда является морфологическим субстратом для развития систолической дисфункции ЛЖ и клиники СН при патогенных и вероятно-патогенных вариантах гена *MYBPC3* [8, 17, 37]. Так, в ранее упомянутой работе Velicki L, et al. (2020) среди пациентов с вариантами гена *MYBPC3* наиболее распространенным симптомом являлась одышка (44% случаев), тогда как у пациентов с вариантами гена *MYH7* — сердцебиение (33% случаев) [32]. Помимо этого, в систематическом обзоре Beltrami M, et al. (2023) были проанализированы в динамике результаты ЭхоКГ 402 пациентов с ГКМП (251 — с вариантами гена *MYBPC3* и 151 — с вариантами гена *MYH7*). Получены данные о том, что первично пациенты с вариантами гена *MYBPC3* имели более низкую фракцию выброса (ФВ) ЛЖ по сравнению с вариантами гена *MYH7* (66 ± 8 vs $68 \pm 8\%$). Кроме того, вероятность развития систолической дисфункции с течением времени также была значительно выше в группе вариантов гена *MYBPC3* (15 vs 5%). Таким образом, варианты гена *MYBPC3* выступали как независимый предиктор снижения ФВ ЛЖ наравне с фибрилляцией предсердий и возрастом [30]. Аналогично, Miller RJN, et al. (2019) были опубликованы результаты исследования по оценке МРТ сердца с контрастированием 273 пациентов с ГКМП. При этом пациенты с вариантами гена *MYBPC3* чаще имели систолическую дисфункцию в сравнении с вариантами гена *MYH7*, что подчеркивает различия в патофизиологии прогрессирования заболевания в данных группах [8, 30, 38].

Относительно выраженности диастолической дисфункции ЛЖ при вариантах гена *MYBPC3* до настоящего времени единого мнения не существует. Ухудшение релаксации КМЦ и выраженный фиброз миокарда, лежащие в основе патогенеза, бесспорно, могут приводить к нарушению расслабления ЛЖ [8, 14, 15, 18, 21]. В ранее указанной работе Beltrami M, et al. (2023) распространенность диастолической дисфункции II/III ст. была сопоставима у пациентов с вариантами генов *MYBPC3* и *MYH7* [30]. Напротив, Velicki L, et al. (2020) была описана разница в соотношении E/e' (отношение ранней диастолической скорости потока митрального клапана к средней ранней диастолической скорости движения митрального кольца) между группами вариантов в генах *MYBPC3* и *MYH7* ($8,8 \pm 3,3$ и $13,9 \pm 6,9$, соответственно) [32]. Исходя из этого, существует необходимость в дальнейшем изучении данного аспекта в будущих исследованиях.

Помимо прочего, прогрессирующие фиброзные изменения при *MYBPC3*-ассоциированной КМП являются основой для электрической нестабильности миокарда и часто приводят к развитию НРС, в т.ч. потенциально жизнеугрожающих желудочковых аритмий. Множество научных публикаций последних лет свидетельствуют о том, что варианты гена *MYBPC3* связаны с более высоким риском ВСС по сравнению с вариантами в других саркомерных генах, а также данные пациенты значимо чаще подвергаются имплантации КВД [8, 17, 38–40]. В частности, это было продемонстрировано в исследовании Robyns T, et al. (2020), где участвовали 378 неродственных пациентов с ГКМП (80 пациентов с вариантами гена *MYBPC3*, 27 пациентов с вариантами гена *MYH7* и 24 пациента с вариантами генов тропонинового комплекса): у носителей вариантов гена *MYBPC3* чаще наблюдались желудочковые НРС и ВСС [8, 41]. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что выявление патогенного или вероятно-патогенного варианта гена *MYBPC3* играет существенную роль в стратификации риска, определении прогноза и выборе инди-

видуального подхода к тактике ведения пациентов, в т.ч. профилактике ВСС [4, 8, 39]. Иная ситуация обстоит с суправентрикулярными аритмиями. Так, например, в ранее описанной работе Velicki L, et al. (2020) было обнаружено, что частота возникновения фибрилляции предсердий у пациентов с вариантами гена *MYBP3* значительно ниже, чем при вариантах гена *MYH7* (35 vs 60%) [8, 32].

Перспективные стратегии лечения

В последние годы большое количество научных исследований было посвящено разработке высокоэффективных методик терапии КМП, которые позволили бы модифицировать клиническое течение и прогноз заболевания на этиопатогенетическом уровне. В первую очередь это относится к изучению возможностей специфической генной терапии. В частности, в 2023г биотехнологической компанией Terna Therapeutics (Сан-Франциско, США) было инициировано первое в мире нерандомизированное открытое исследование по изучению безопасности и эффективности заместительной генной терапии при *MYBP3*-ассоциированной ГКМП (MyPEAK-1)¹. В качестве лекарственного препарата всем пациентам будет проводиться однократная внутривенная инфузия TN-201 — рекомбинантного аденоассоциированного вируса серотипа 9 (AAV9), который содержит функциональную копию гена *MYBP3* и обладает тропностью к сердечной ткани. Пациенты будут разделены на две когорты в зависимости от дозы препарата: 3E13 вг (векторных геномов)/кг или 6E13 вг/кг. Среди критериев включения в исследование, помимо наличия варианта гена *MYBP3*, были определены неструктурная форма ГКМП, II/III функциональный класс по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA — New York Heart Association), ФВ ЛЖ $\geq 50\%$, уровень NT-proBNP (N-концевого промозгового натрийуретического пептида) ≥ 300 пг/мл, возраст 18–65 лет, наличие имплантированного КВД и титр нейтрализующих антител к AAV9 < 10 . В качестве первичных конечных точек после 5 лет наблюдения планируется оценка общего количества и тяжести нежелательных явлений, а также количества серьезных неблагоприятных реакций, связанных с исследуемым препаратом. Вторичной конечной точкой выбрано изменение балла по Канзасскому опроснику для больных КМП (KCCQ-CSS) к 52-й неделе наблюдения. Кроме того, запланирован анализ иных конечных точек, таких как уровень экспрессии векторного генома, рибонуклеиновой кислоты и белка сMyBP-C в образцах биопсии МЖП, динамика уровня NT-proBNP и тропонина I, процент пациентов с изме-

нением функционального класса и динамика выраженности гипертрофии миокарда и диастолической дисфункции по данным ЭхоКГ. Первый пациент получил инфузию препарата в октябре 2023г, а в настоящее время продолжается набор пациентов для участия в исследовании. В ноябре 2024г на конгрессе Американской Ассоциации Сердца (AHA — American Heart Association) ожидается представление первичных результатов исследования [17, 23].

Помимо технологии внедрения функциональной копии гена в организм, существует иное направление генной терапии — редактирование генома при помощи системы CRISPR-Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR)-CRISPR associated protein 9). К настоящему моменту указанная методика была испытана на мышах и нечеловекообразных приматах, в результате чего получены доклинические данные, свидетельствующие об эффективности и значимом потенциале технологии в лечении наследственных заболеваний сердца [17]. Nie J, et al. (2023) опубликовали результаты исследования, в рамках которого была создана крысиная модель с ГКМП и вариантом гена *MYBP3*. На третий день после рождения части крысят была введена система CRISPR-Cas9 с помощью вирусного вектора AAV9. При анализе через полгода отмечалось, что коррекция генома привела к восстановлению уровня белка сMyBP-C в КМЦ и сохранению нормального фенотипа по сравнению с крысами, не подверженными указанному вмешательству [10].

Наравне с этиотропным аспектом терапии, в последние годы активно развивается направление патогенетического лечения КМП. В работе Helms AS, et al. (2020) было показано, что КМЦ, имеющие гетерозиготный вариант гена *MYBP3*, обладают способностью замедлять скорость деградации протеина сMyBP-C, поддерживая его более высокий уровень, несмотря на аллельный дисбаланс и гаплонедостаточность. Таким образом, модуляция деградации белка сMyBP-C и экспрессии гена *MYBP3* могут являться перспективными подходами к лечению *MYBP3*-ассоциированной КМП [9, 14]. Кроме того, на данный момент в мире зарегистрирован препарат MYK-461 (мавакамтен), являющийся ингибитором миозиновой АТФ-азы. Его действие направлено на уменьшение количества поперечных мостиков, что сопряжено со снижением сократимости саркомера и улучшением релаксации КМЦ. Согласно опубликованным результатам исследований EXPLORER-HCM (Clinical Study to Evaluate Mavacamten (MYK-461) in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy) и VALOR-HCM (Study to Evaluate Mavacamten in Adults With Symptomatic Obstructive HCM Who Are Eligible for Septal Reduction Therapy), препарат достоверно уменьшал массу миокарда,

¹ Study of Safety and Tolerability of TN-201 in Adults With Symptomatic *MYBP3* Mutation-associated HCM (MyPEAK-1). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05836259?cond=Hypertrophic%20Cardiomyopathy&intr=TN-201&rank=1> (29.10.2024).

выраженность обструкции ВТЛЖ и повышал толерантность к физической нагрузке у пациентов с ГКМП [7, 8, 18, 42-45]. Другой ингибитор миозиновой АТФ-азной активности — СК-274 (афикамтен) — в настоящее время проходит клинические испытания. Однако, по результатам исследования второй фазы REDWOOD-HCM (Dose-finding Study to Evaluate the Safety, Tolerability, PK, and PD of СК-3773274 in Adults With HCM) препарат также был эффективен и безопасен у пациентов с ГКМП независимо от наличия обструкции ВТЛЖ [7, 45, 46]. Полученные данные легли в основу исследования третьей фазы ACACIA-HCM (Aficamten Compared To Placebo In Adults With Symptomatic Non-Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy), первые результаты которого ожидаются летом 2026г².

В совокупности, внедрение описанных методов терапии может позволить персонализировать тактику ведения пациентов, уменьшая и даже полностью редуцируя проявления ГКМП. В то же время, развитие указанных направлений лечения даст возмож-

ность снизить заболеваемость у носителей вариантов гена *MYBPC3* на ранних стадиях, предотвращая прогрессирование болезни. Таким образом, данные методы воздействия на этиопатогенез КМП, связанной с вариантами гена *MYBPC3*, выступают как многообещающие стратегии терапии прежде неизлечимого заболевания сердца и являются основой для будущих исследований [8, 9, 17, 18, 23].

Заключение

Выделение *MYBPC3*-ассоциированной КМП как отдельной нозологической единицы является одним из примеров генотип-специфического подхода к классификации наследственной патологии миокарда. Акцентирование внимания на этиологии первичных КМП в перспективе будет способствовать лучшему пониманию патофизиологии развития болезни, а, следовательно, позволит персонализировать стратификацию риска и выбор тактики ведения пациентов, особенно в эпоху прогрессивно развивающейся генной терапии наследственных КМП.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

² Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Aficamten Compared to Placebo in Adults With Symptomatic nHCM (ACACIA-HCM). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06081894> (29.10.2024).

Литература/References

- Miles C, Fanton Z, Tome M, et al. Inherited cardiomyopathies. *BMJ*. 2019;365:11570. doi:10.1136/bmj.11570.
- Hassoun R, Budde H, Mügge A, et al. Cardiomyocyte Dysfunction in Inherited Cardiomyopathies. *Int J Mol Sci*. 2021;22(20):11154. doi:10.3390/ijms222011154.
- Wang Y, Jia H, Song J. Accurate Classification of Non-ischemic Cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep*. 2023;25(10):1299-317. doi:10.1007/s11886-023-01944-0.
- Myasnikov RP, Kuzina NN, Nefedova DA, et al. Desmoplakin and features of desmoplakin cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(11):5648. (In Russ.) Мясников Р.П., Кузина Н.Н., Неведова Д.А. и др. Десмоплакин и особенности течения десмоплакиновой кардиомиопатии. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(11):5648. doi:10.15829/1560-4071-2023-5648.
- McKenna WJ, Judge DP. Epidemiology of the inherited cardiomyopathies. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(1):22-36. doi:10.1038/s41569-020-0428-2.
- Paldino A, Dal Ferro M, Stolfo D, et al. Prognostic Prediction of Genotype vs Phenotype in Genetic Cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(21):1981-94. doi:10.1016/j.jacc.2022.08.804.
- Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3503-626. doi:10.1093/eurheartj/ehad194.
- Tudurachi BS, Zăvoi A, Leonte A, et al. An Update on *MYBPC3* Gene Mutation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Int J Mol Sci*. 2023;24(13):10510. doi:10.3390/ijms241310510.
- Glazier AA, Thompson A, Day SM. Allelic imbalance and haploinsufficiency in *MYBPC3*-linked hypertrophic cardiomyopathy. *Pflugers Arch*. 2019;471(5):781-93. doi:10.1007/s00424-018-2226-9.
- Nie J, Han Y, Jin Z, et al. Homology-directed repair of an *MYBPC3* gene mutation in a rat model of hypertrophic cardiomyopathy. *Gene Ther*. 2023;30(6):520-7. doi:10.1038/s41434-023-00384-3.
- Ingles J, Goldstein J, Thaxton C, et al. Evaluating the Clinical Validity of Hypertrophic Cardiomyopathy Genes. *Circ Genom Precis Med*. 2019;12(2):e002460. doi:10.1161/CIRCGEN.119.002460.
- Carrier L, Bonne G, Bährend E, et al. Organization and sequence of human cardiac myosin binding protein C gene (*MYBPC3*) and identification of mutations predicted to produce truncated proteins in familial hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Res*. 1997;80(3):427-34. doi:10.1161/01.res.0000435859.24609.b3.
- Helms AS, Thompson AD, Glazier AA, et al. Spatial and Functional Distribution of *MYBPC3* Pathogenic Variants and Clinical Outcomes in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med*. 2020;13(5):396-405. doi:10.1161/CIRCGEN.120.002929.
- Helms AS, Tang VT, O'Leary TS, et al. Effects of *MYBPC3* loss-of-function mutations preceding hypertrophic cardiomyopathy. *JCI Insight*. 2020;5(2):e133782. doi:10.1172/jci.insight.133782.
- Marian AJ. Molecular Genetic Basis of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Res*. 2021;128(10):1533-53. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318346.
- Carrier L. Targeting the population for gene therapy with *MYBPC3*. *J Mol Cell Cardiol*. 2021;150:101-8. doi:10.1016/j.yjmcc.2020.10.003.
- Sheridan C. Genetic medicines aim straight for the heart. *Nat Biotechnol*. 2023;41(4):435-7. doi:10.1038/s41587-023-01745-4.
- Toepfer CN, Wakimoto H, Garfinkel AC, et al. Hypertrophic cardiomyopathy mutations in *MYBPC3* dysregulate myosin. *Sci Transl Med*. 2019;11(476):eaat1199. doi:10.1126/scitranslmed.aat1199.
- Myasnikov RP, Kulikova AV, Meshkov AN, et al. The combination of left ventricular non-compaction and hypertrophic cardiomyopathy in one family with a pathogenic variant in the *MYBPC3* gene (rs397516037). *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4115. (In Russ.) Мясников Р.П., Куликова О.В., Мешков А.Н. и др. Сочетание некомпактного миокарда левого желудочка и гипертрофической кардиомиопатии в одной семье с пато-

- генным вариантом нуклеотидной последовательности в гене *MYBPC3* (rs397516037). Российский кардиологический журнал. 2020;25(10):4115. doi:10.15829/1560-4071-2020-4115.
20. Thompson AD, Helms AS, Kannan A, et al. Computational prediction of protein subdomain stability in *MYBPC3* enables clinical risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy and enhances variant interpretation. *Genet Med*. 2021;23(7):1281-7. doi:10.1038/s41436-021-01134-9.
21. Zou X, Ouyang H, Lin F, et al. *MYBPC3* deficiency in cardiac fibroblasts drives their activation and contributes to fibrosis. *Cell Death Dis*. 2022;13(11):948. doi:10.1038/s41419-022-05403-6.
22. Jansen M, Schmidt AF, Jans JJM, et al. Circulating Acylcarnitines Associated with Hypertrophic Cardiomyopathy Severity: an Exploratory Cross-Sectional Study in *MYBPC3* Founder Variant Carriers. *J Cardiovasc Transl Res*. 2023;16(6):1267-75. doi:10.1007/s12265-023-10398-2.
23. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, et al. Diagnosis and Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(4):372-89. doi:10.1016/j.jacc.2021.12.002.
24. Ananthamohan K, Stelzer JE, Sadayappan S. Hypertrophic cardiomyopathy in *MYBPC3* carriers in aging. *J Cardiovasc Aging*. 2024;4(1):9. doi:10.20517/jca.2023.29.
25. Rodríguez Junquera M, Salgado M, González-Urbistondo F, et al. Different Phenotypes in Monozygotic Twins, Carriers of the Same Pathogenic Variant for Hypertrophic Cardiomyopathy. *Life (Basel)*. 2022;12(9):1346. doi:10.3390/life12091346.
26. Gao J, Collyer J, Wang M, et al. Genetic Dissection of Hypertrophic Cardiomyopathy with Myocardial RNA-Seq. *Int J Mol Sci*. 2020;21(9):3040. doi:10.3390/ijms21093040.
27. Adalsteinsdottir B, Burke M, Maron BJ, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in myosin-binding protein C (*MYBPC3*) Icelandic founder mutation carriers. *Open Heart*. 2020;7(1):e001220. doi:10.1136/openhrt-2019-001220.
28. Field E, Norrish G, Acquah V, et al. Cardiac myosin binding protein-C variants in paediatric-onset hypertrophic cardiomyopathy: natural history and clinical outcomes. *J Med Genet*. 2022;59(8):768-75. doi:10.1136/jmedgenet-2021-107774.
29. Jansen M, Schuldt M, van Driel BO, et al. Untargeted Metabolomics Identifies Potential Hypertrophic Cardiomyopathy Biomarkers in Carriers of *MYBPC3* Founder Variants. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):4031. doi:10.3390/ijms24044031.
30. Beltrami M, Fedele E, Fumagalli C, et al. Long-Term Prevalence of Systolic Dysfunction in *MYBPC3* Versus *MYH7*-Related Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med*. 2023;16(4):363-71. doi:10.1161/CIRCGEN.122.003832.
31. Park J, Packard EA, Levin MG, et al. A genome-first approach to rare variants in hypertrophic cardiomyopathy genes *MYBPC3* and *MYH7* in a medical biobank. *Hum Mol Genet*. 2022;31(5):827-37. doi:10.1093/hmg/ddab249.
32. Velicki L, Jakovljevic DG, Preveden A, et al. Genetic determinants of clinical phenotype in hypertrophic cardiomyopathy. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):516. doi:10.1186/s12872-020-01807-4.
33. Burnasheva GA, Myasnikov RP, Kulikova OV, et al. Prognostic value of morphological, biochemical, molecular markers of fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(12):3839. (In Russ.) Бурнашева Г.А., Мясников Р.П., Куликова О.В. и др. Прогностическая ценность морфологических, биохимических, молекулярно-генетических маркеров фиброза у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(12):3839. doi:10.15829/1728-8800-2023-3839.
34. Watkins H, Conner D, Thierfelder L, et al. Mutations in the cardiac myosin binding protein-C gene on chromosome 11 cause familial hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet*. 1995;11(4):434-7. doi:10.1038/ng1295-434.
35. Jordan E, Peterson L, Ai T, et al. Evidence-Based Assessment of Genes in Dilated Cardiomyopathy. *Circulation*. 2021;144(1):7-19. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053033.
36. Park J, Lee JM, Cho JS. Phenotypic Diversity of Cardiomyopathy Caused by an *MYBPC3* Frameshift Mutation in a Korean Family: A Case Report. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(3):281. doi:10.3390/medicina57030281.
37. Zhou N, Weng H, Zhao W, et al. Gene-echocardiography: refining genotype-phenotype correlations in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2023;25(1):127-35. doi:10.1093/ehjci/jead200.
38. Miller RJH, Heidary S, Pavlovic A, et al. Defining genotype-phenotype relationships in patients with hypertrophic cardiomyopathy using cardiovascular magnetic resonance imaging. *PLoS One*. 2019;14(6):e0217612. doi:10.1371/journal.pone.0217612.
39. De Frutos F, Ochoa JP, Fernández AI, et al. Late gadolinium enhancement distribution patterns in non-ischaemic dilated cardiomyopathy: genotype-phenotype correlation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2023;25(1):75-85. doi:10.1093/ehjci/jead184.
40. Mori AA, Castro LR, Bortolin RH, et al. Association of variants in *MYH7*, *MYBPC3* and *TNNI2* with sudden cardiac death-related risk factors in Brazilian patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Forensic Sci Int Genet*. 2021;52:102478. doi:10.1016/j.fsigen.2021.102478.
41. Robyns T, Breckpot J, Nuyens D, et al. Clinical and ECG variables to predict the outcome of genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Med Genet*. 2020;63(3):103754. doi:10.1016/j.ejmg.2019.103754.
42. Olivetto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10253):759-69. doi:10.1016/S0140-6736(20)31792-X.
43. Desai MY, Owens A, Wolski K, et al. Mavacamten in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction: Week 56 Results From the VALOR-HCM Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2023;8(10):968-77. doi:10.1001/jamacardio.2023.3342.
44. Pioner JM, Vitale G, Steczina S, et al. Slower Calcium Handling Balances Faster Cross-Bridge Cycling in Human *MYBPC3* HCM. *Circ Res*. 2023;132(5):628-44. doi:10.1161/CIRCRESAHA.122.321956.
45. Ommen SR, Ho CY, Asif IM, et al. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(23):2324-405. doi:10.1016/j.jacc.2024.02.014.
46. Masri A, Sherrid MV, Abraham TP, et al. Efficacy and Safety of Aficamten in Symptomatic Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Results From the REDWOOD-HCM Trial, Cohort 4. *J Card Fail*. 2024;S1071-9164(24)00082-4. doi:10.1016/j.jcardfail.2024.02.020.