

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
КАТЕДРА ПО МЕДИЦИНСКА ХИМИЯ И БИОХИМИЯ

.....

ПЕТЯ ПЛАМЕНОВА АНГЕЛОВА

**Молекулярно-генетични характеристики при пациенти с
кардиомиопатия в България**

ДИСЕРТАЦИЯ

за присъждане на образователна и научна степен

„ДОКТОР“

**Област на висше образование: 4. Природни науки, математика и
информатика**

Професионално направление: 4.3. Биологически науки

Докторска програма: Молекулярна биология

НАУЧНИ РЪКОВОДИТЕЛИ:

Акад. проф. д-р Ваньо Иванов Митев, дм, дбн

Проф. Албена Първанова Годорова – Георгиева, дбн

София, 2025

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита от Катедра по медицинска химия и биохимия на Медицински факултет, Медицински университет – София.

Настоящото проучване е финансирано частично от Съвета по медицинска наука на Медицински университет – София, грантове №Д-125/2021 год., №Д-184/2022 год. и №Д-325/2022 год.

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения.....	4
Резюме.....	5
Summary.....	6
Въведение.....	7
1. Литературен обзор	7
1.1. Хипертрофична кардиомиопатия (ХКМП).....	7
1.1.1. Молекулярно-генетични основи на ХКМП.....	8
1.1.2. Типове мутации и патофизиологични механизми на възникване на ХКМП.....	11
1.1.3. Предиктори за положителен генетичен тест при пациенти с ХКМП.....	12
1.1.4. Генотип-фенотипни корелации при ХКМП.....	12
1.1.5. Данни от сравнителни кохортни проучвания.....	24
1.1.6. Генетични модификатори на фенотипната изява.....	24
1.1.7. Генокопия и фенокопия на ХКМП.....	25
1.2. Дилатативна кардиомиопатия (ДКМП).....	26
1.2.1. Молекулярно-генетични основи на ДКМП.....	27
1.2.2. Типове мутации при пациенти с ДКМП.....	32
1.2.3. Предиктори за положителен генетичен тест при пациенти с ДКМП.....	33
1.2.4. Генотип-фенотипни асоциации при ДКМП.....	33
1.2.5. Данни от сравнителни кохортни проучвания.....	40
1.2.6. Синдромни заболявания, свързани с ДКМП.....	41
1.3. Аритмогенна кардиомиопатия (АКМП).....	42
1.3.1. Молекулярно-генетични основи на АКМП.....	43
1.3.2. Типове мутации при пациенти с АКМП.....	45
1.3.3. Генотип-фенотипни корелации при АКМП.....	46
1.3.4. Данни от сравнително кохортно проучване.....	49
1.4. Левокамерна некомпактна кардиомиопатия (ЛНКМП).....	50
1.4.1. Молекулярно-генетични основи на ЛНКМП.....	51
1.4.2. Типове мутации при пациенти с ЛНКМП.....	52
1.4.3. Генотип-фенотипни асоциации при ЛНКМП.....	53
1.4.4. Данни от сравнителни кохортни проучвания.....	55
1.5. Рестриктивна кардиомиопатия (РКМП).....	55
1.5.1. Молекулярно-генетични основи на РКМП.....	56
1.5.2. Генотип-фенотипни асоциации при РКМП.....	57
1.6. Актуални клинични препоръки за приложението на генетични изследвания при пациенти с кардиомиопатия.....	58
2. Цел и задачи.....	60
2.1. Цел.....	60
2.2. Задачи.....	60
3. Материали и методи.....	61
3.1. Материали.....	61
3.1.1. Биологичен материал.....	61
3.2. Методи.....	62

3.2.1. Преданалитична обработка на материала.....	62
3.2.2. Аналитична обработка на материала.....	63
3.2.3. Интерпретация на резултатите за определяне на честотата на установените мутации и генетични варианти.....	67
3.2.4. Статистически анализ за определяне на генотип-фенотипните корелации при пациентите с ХКМП.....	68
3.2.5. Сравняване на резултатите с публикуваните данни в световната научна литература и тяхното отразяване в международните бази данни.....	68
4. Резултати и обсъждане.....	69
4.1. Резултати от проведените генетични изследвания при индексните пациенти с кардиомиопатия.....	69
4.2. Генотип-фенотипни корелации при възрастни пациенти с ХКМП.....	103
4.3. Резултати от проведените сегрегационни анализи при пациенти с ХКМП.....	138
4.4. Клиничен случай на пациент с <i>GTPBP3</i> -кардиомиопатия.....	152
4.5. Клиничен случай на пациент с ХКМП и преживян инсулт на 41-годишна възраст.....	163
4.6. Резултати от проведените сегрегационни анализи при пациенти с ДКМП.....	167
4.7. Резултати от проведения сегрегационен анализ при пациентка с неуточнена кардиомиопатия.....	178
5. Изводи.....	184
6. Приноси.....	185
7. Публикации, научни прояви и награда във връзка с дисертационния труд.....	186
7.1. Публикации във връзка с дисертационния труд.....	186
7.2. Научни прояви във връзка с дисертационния труд.....	187
7.3. Награда във връзка с дисертационния труд.....	187
8. Използвана литература.....	188

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

- АДКМП – Аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия
- АКМП – Аритмогенна кардиомиопатия
- АЛКМП – Аритмогенна левокамерна кардиомиопатия
- АТФ – Аденозин трифосфат
- АХ – Артериална хипертония
- ВСС – Внезапна сърдечна смърт
- ГТФ – Гуанозин трифосфат
- ДКМП – Дилатативна кардиомиопатия
- ЕКГ – Електрокардиограма
- ЛК – Лява камера/левокамерна (-о, -и)
- ЛКХ – Левокамерна хипертрофия
- ЛНКМП – Левокамерна некомпактна кардиомиопатия
- ПМ – Предсърдно мъждене
- РКМП – Рестриктивна кардиомиопатия
- СН – Сърдечна недостатъчност
- ФИ – Фракция на изтласкване
- ХКМП – Хипертрофична кардиомиопатия
- АСМГ/АМР – Американския колеж по Медицинска Генетика и Геномика/Асоциацията по Молекулярна Патология
- AV – Атриовентрикуларен
- СОХРD23 – Комбиниран дефицит на окислителното фосфорилиране тип 23 (Combined oxidative phosphorylation deficiency type 23)
- GTPBP3 – Гуанозин трифосфат (ГТФ)-свързващ протеин 3 (GTP-binding protein 3)
- ICD – Имплантируем кардиовертер дефибрилатор (Implantable cardioverter-defibrillator)
- LP/P вариант – Вероятно патогенен/патогенен вариант (Likely pathogenic/pathogenic variant)
- MLVWT – Максималната дебелина на стена на лява камера
- NGS – Секвениране от ново поколение (Next generation sequencing)
- NYHA – New York Heart Association
- OXPHOS – Окислително фосфорилиране
- SERCA2a – Ca²⁺-АТФаза на сърдечния саркоплазмен ретикулум
- VUS – Вариант с неясно значение (Variant of uncertain significance)
- WES – Цялостно екзомно секвениране (Whole exome sequencing)

РЕЗЮМЕ

Кардиомиопатиите представляват хетерогенна група заболявания от клинична и от генетична гледна точка, които се характеризират с разнообразни модели на унаследяване, непълна пенетрантност и вариабилна експресия. Генетичните изследвания при индексните пациенти имат ключово значение за потвърждаване на генетичната диагноза, като идентифицираните генетични варианти могат да послужат за провеждането на каскаден скрининг с цел определянето на близки родственици в риск от развитие на заболяването или изключването на този риск при други членове на семейството в съответствие с актуалните клинични препоръки. При двойките във фертилна възраст е възможно провеждането на репродуктивна консултация.

Настоящият дисертационен труд предоставя първите обобщени данни по отношение на молекулярно-генетичните характеристики при пациенти с кардиомиопатия в България, както и данни относно генотип-фенотипни корелации. Получените резултати от WES и проведения молекулярно-генетичен анализ при 80 български пациенти с кардиомиопатия показват наличието на генетични находки при 85% от тях, както и висока честота на новооткрити варианти, които не са докладвани в съвременните бази данни, която достига ~30%.

Вероятно патогенни/патогенни варианти се установяват при ~46% от пациентите с ХКМП без данни за фамилна анамнеза, при ~53% от пациентите с ХКМП с данни за фамилна анамнеза, при 50% от пациентите със спорадична ДКМП, като честотата достига 80% при пациентите с ДКМП с положителна фамилна анамнеза, а също и при пациентка с неуточнена кардиомиопатия. При пациентите с РКМП в изследваната група не се установяват генетични находки във връзка с изявената клинична симптоматика. Сегрегационни анализи чрез директно секвениране по Sanger бяха проведени в 14 от засегнатите семейства.

В проучваната група се установява статистически значима разлика по отношение на по-ранна възраст на откриване на заболяването при пациентите, носители на LP/P варианти и пациентите, носители на LP/P варианти в саркомерни гени спрямо пациентите без идентифицирани генетични находки.

Известни генотип-фенотипни корелации могат да имат роля в персонализирания подход по отношение на оценка на риска и определяне на поведението при пациентите с кардиомиопатия.

Получените резултати от проучванията в рамките на дисертационния труд са в подкрепа на приложението на генетични изследвания и медико-генетично консултиране при пациентите и засегнатите семейства с кардиомиопатия в България.

SUMMARY

Cardiomyopathies are a heterogeneous group of diseases from a clinical and genetic point of view, characterized by diverse inheritance patterns, incomplete penetrance and variable expression. Genetic studies in index patients are of key importance for confirming the genetic diagnosis, as the identified genetic variants can be used for conducting cascade screening in order to determine close relatives at risk of developing the disease or to exclude this risk in other family members in line with current clinical guidelines. Reproductive counseling may be provided to couples of fertile age.

This dissertation provides for the first time pooled data on molecular-genetic characteristics in patients with cardiomyopathy in Bulgaria, as well as data on genotype-phenotype correlations. The results of WES and molecular genetic analysis in 80 Bulgarian patients with cardiomyopathy show the presence of genetic findings in 85% of them, as well as a high frequency of newly discovered variants that have not been reported in contemporary databases, reaching ~30%.

Likely pathogenic/pathogenic variants are found in ~46% of patients with HCM without family history, in ~53% of patients with HCM with family history, in 50% of patients with sporadic DCM, the frequency reaching 80% in patients with DCM with a positive family history, and also in a patient with unspecified cardiomyopathy. In patients with RCM in the studied group, no genetic findings were identified related to the clinical symptoms. Segregation analyses by direct Sanger sequencing were performed in 14 of the affected families.

In the studied group, a statistically significant difference was found in terms of an earlier age of disease detection in patients carrying LP/P variants and patients carrying LP/P variants in sarcomeric genes compared to patients without identified genetic findings.

Known genotype-phenotype correlations may have a role in the personalized approach to risk assessment and management of patients with cardiomyopathy.

The results obtained from the studies within the dissertation work support the application of genetic testing and medical-genetic counseling in patients and affected families with cardiomyopathy in Bulgaria.

ВЪВЕДЕНИЕ

Кардиомиопатиите са клинично и генетично хетерогенна група заболявания на сърцето, които се свързват със значителна заболеваемост и смъртност. Характеризират се с механична и/или електрическа дисфункция на миокарда, водеща до развитието на дилатативен, хипертрофичен, рестриктивен или аритмогенен фенотип в резултат на различни причини, които често са генетични. Генетичните основи на кардиомиопатиите се характеризират с изключително разнообразие, като са установени приблизително 100 асоциирани гени. Хипертрофичната кардиомиопатия (ХКМП) се причинява основно от мутации в саркомерните гени, аритмогенната кардиомиопатия (АКМП) – от мутации в гените за десмозомните протеини, рестриктивната кардиомиопатия (РКМП) – от мутации както в гените за саркомера, така и в цитоскелетните гени, а молекулярно-генетичните основи на дилатативната кардиомиопатия (ДКМП) включват дефекти в множество клетъчни компоненти и метаболитни пътища. Характерна особеност при тези заболявания е значителното припокриване на засегнатите гени, което представлява предизвикателство при интерпретацията на резултатите от генетичните изследвания на пациентите. Вариабилната експресия и непълната пенетрантност на кардиомиопатиите могат да бъдат обяснени с влиянието на фактори на околната среда и други регулаторни механизми върху фенотипната изява. Изясняването на генетичните причини за кардиомиопатиите може да има важно значение за пациентите и техните семейства от клинична гледна точка.

1. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

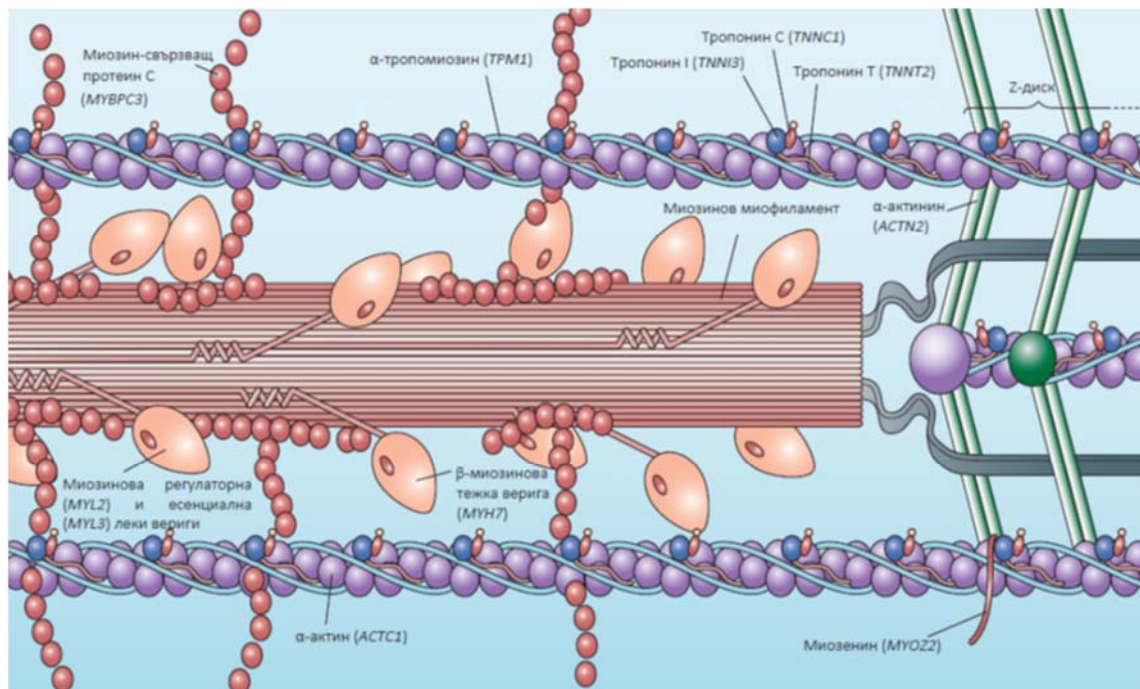
1.1. Хипертрофична кардиомиопатия (ХКМП)

ХКМП (ОМIM: # 192600) е генетично заболяване, характеризиращо се със сложна патофизиология, разнообразни клинични прояви и ход на заболяването (Maron and Maron, 2013). Хистопатологичните особености на ХКМП включват хипертрофия и дезорганизация на миоцитите, промени в интрамуралните коронарни артерии, както и наличието на фиброза (Marian and Braunwald, 2017; Sen-Chowdhry et al., 2016). ХКМП е най-честото наследствено сърдечно заболяване със заболеваемост от 1:500 до 1:200 в общата популация, според данните от съвременни проучвания (Maron et al., 1995; Semsarian et al., 2015). Високата честота на ХКМП е причина да заема водещо място за смъртност от внезапна сърдечна смърт (ВСС) в сравнение с други наследствени заболявания на сърцето, като по-голямата част от случаите на ВСС се установяват при юноши и млади възрастни (Ackerman et al., 2011; Maron et al., 2000). Сърдечната недостатъчност (СН) и инсултът са сред другите чести причини за смъртност при пациентите с ХКМП (Maron et al., 2000; Maron et al., 2015). ХКМП е заболяване, разпространено в страни в целия свят, което засяга различни етнически групи, раси и двата пола поравно, като не се установяват значими разлики в генетичните мутации и фенотипната изява на заболяването в зависимост от демографските характеристики на пациентите (Maron, 2018). Левокамерната хипертрофия (ЛКХ) често е асиметрична и засяга в най-голяма степен базалната част на междукамерната преграда, като

съществуват множество фенотипни модели, които могат да се различават дори при родствениците от първа степен (Marian and Braunwald, 2017; Maron, 2018). Данните от кохортни проучвания показват, че 30 до 40% от пациентите получават нежелани събития, сред които ВСС, която може да бъде първа проява на заболяването, симптоми, свързани с обструкция на изходящия тракт или диастолна дисфункция, симптоми на СН, свързани със систолна дисфункция, и предсърдно мъждене (ПМ) с риск от инсулт (Ommen et al., 2020). При приблизително 5% от пациентите с ХКМП се установява рядка прогресия на заболяването, свързана с висока честота на усложнения и смъртност ('burnt out' ХКМП) (Olivotto et al., 2012; Sen-Chowdhry et al., 2016). Клиничните прояви на ХКМП и хода на заболяването могат да варират значително при различните пациенти, като много от пациентите не проявяват клинично значими симптоми, не получават нежелани събития и при тях не се налагат големи сърдечни интервенции (Maron, 2018). ХКМП се характеризира с непълна пенетрантност, което може да доведе до изявата на ЛКХ след третата декада при някои пациенти (Maron et al., 2011). Счита се, че липсата на симптоми и слабо-изразената клинична или морфологична експресия на заболяването са сред причините голяма част от пациентите с ХКМП да остават недиагностицирани (Maron and Maron, 2013; Maron et al., 2018). В основата на разнообразната фенотипна експресия и непълната пенетрантност на ХКМП е взаимодействието на различни фактори, сред които възрастта, генетични варианти от други локуси и епигенетични регулаторни механизми (Pora-Fotea et al., 2019).

1.1.1. Молекулярно-генетични основи на ХКМП

ХКМП може да се причинява от патогенни варианти в поне 20 гени, кодиращи протеиновите компоненти на дебелите и тънките съкратителни миофиламенти и Z-дискете на саркомера, основната двигателна единица на кардиомиоцита (**фигура 1**) (Gerull et al., 2019). В началото на 90-те години на XX век, при фамилия от френско-канадски произход е доказана първата патогенна мутация p.Arg403Gln в *MYH7* гена за β -миозиновата тежка верига, за която е установено, че причинява ХКМП (Geisterfer-Lowrance et al., 1990). В съвременната литература са докладвани повече от 2000 варианти, свързани с ХКМП, а честота на възникване на спонтанни или *de novo* мутации остава неизяснена (Geske et al., 2018; Maron, 2018; Maron et al., 2012, J Am Coll Cardiol.). ХКМП е моногенно заболяване с автозомно-доминантен модел на унаследяване, като при приблизително 60% от пациентите се установява фамилност, но в редки случаи е възможно автозомно рецесивно, X-свързано или митохондриално унаследяване (Marian and Braunwald, 2017).



Фигура 1. Структура на сърдечния саркомер. В скоби са отбелязани гените за съответните протеини, които причиняват хипертрофична кардиомиопатия. (Фигурата е модифицирана по Maron and Maron, 2013)

Мутации в гените *MYH7* и *MYBPC3*, кодиращи съответно β -миозиновата тежка верига и миозин свързващия протеин С на дебелите миофиламенти, са най-честите причини за заболяването и се установяват при приблизително 75-84% от пациентите с ХКМП с положителен резултат от генетично изследване, последвано от мутации в гените за тропонин Т2 (*TNNT2*), тропонин I (*TNNI3*) и α -тропомиозин (*TPM1*) на тънките миофиламенти, които се идентифицират при около 13-23% от пациентите с ХКМП (таблица 1). Патогенни варианти също така са докладвани в гените за тропонин С (*TNNC1*), регулаторна миозинова лека верига (*MYL2*), есенциална миозинова лека верига (*MYL3*), α -актин (*ACTC1*), както и за LIM свързващ домен 3 (*LDB3*), алфа киназа 3 (*ALPK3*) и formin homology-2 domain-containing protein 3 (*FHOD3*). Мутации в гените *MYH6* (α -миозинова тежка верига), *FLNC* (филамин С), *TTN* (титин), *ACTN2* (α -актинин 2), *MYOZ2* (миозенин 2), *CSR3* (мускулен LIM протеин), *TCAP* (телетонин), *VCL* (винкулин), *ANKRD1* (анкирин повторен домен 1), гени, свързани с метаболизма на калция, както и други гени са докладвани рядко, при под 1% от пациентите с положителен резултат.

Таблица 1. Молекулярно-генетични основи на хипертрофична кардиомиопатия (ХКМП)

Протеин	Ген	Хромозомна локализация	ОММ	Честота (%) от положителните находки
Мутации в саркомерните гени				
Мутации в гени на дебелия миофилamenti				
β-миозинова тежка верига	<i>MYH7</i>	14q11.2	160760	40-44%
Миозин-свързващ протеин С, сърдечен тип	<i>MYBPC3</i>	11p11.2	600958	35-40%
Миозинова регулаторна лека верига 2, камерна/сърдечно мускулна изоформа	<i>MYL2</i>	12q24.11	160781	1-2%
Миозинова лека верига 3	<i>MYL3</i>	3p21.31	160790	1%
α-миозинова тежка верига	<i>MYH6</i>	14q11.2	160710	Рядка
Титин	<i>TTN</i>	2q31.2	188840	Рядка
Мутации в гени на тънките миофилamenti				
Тропонин Т, сърдечен мускул	<i>TNNT2</i>	1q32.1	191045	5-15%
Тропонин I, сърдечен мускул	<i>TNNI3</i>	19q13.42	191044	5%
Тропомозинова алфа-1 верига	<i>TPMI</i>	15q22.2	191010	3%
Актин, алфа сърдечен мускул 1	<i>ACTC1</i>	15q14	102540	1%
Тропонин С, сърдечен мускул	<i>TNNC1</i>	3p21.1	191040	<1%
Мутации в гени на Z-диска				
LIM-свързващ домен 3	<i>LDB3</i>	10q23.2	605906	1-5%
Миопаладин	<i>MYPN</i>	10q21.3	608517	1-2%*
α-актинин 2	<i>ACTN2</i>	1q43	102573	<1%
Мускулен LIM протеин	<i>CSRP3</i>	11p15.1	600824	<1%
Телетонин	<i>TCAP</i>	17q12	604488	<1%
Винкулин	<i>VCL</i>	10q22.2	193065	<1%
Миозенин 2	<i>MYOZ2</i>	4q26	605602	<1%
Нексилин, F-актин-свързващ протеин	<i>NEXN</i>	1p31.1	613121	<1%
Анкирин повторен домен 1	<i>ANKRD1</i>	10q23.31	609599	<1%

Небулет	<i>NEBL</i>	10p12.31	605491	Рядка
Мутации в гени, свързани с метаболизма на калция				
Junctophilin-2	<i>JPH2</i>	20q13.12	605267	<1%
Phospholamban	<i>PLN</i>	6q22.31	172405	<1%
Calsequestrin 2	<i>CASQ2</i>	1p13.1	114251	<1%
Calreticulin 3	<i>CALR3</i>	19p13.11	611414	<1%
Мутации в саркомер-свързани гени				
Formin homology-2 domain-containing protein 3	<i>FHOD3</i>	18q12.2	609691	1-2%*
Алфа киназа 3	<i>ALPK3</i>	15q25.3	617608	1-2%*
Филамин С	<i>FLNC</i>	7q32.1	102565	<1%
Кавеолин 3	<i>CAV3</i>	3p25.3	601253	Рядка
Myosin light chain kinase 2	<i>MYLK2</i>	20q11.21	606566	Рядка

*Докладваната честота е от случаите на ХКМП.

Използвани съкращения: ХКМП, хипертрофична кардиомиопатия.

Източници: Akhtar and Elliott, 2018; Davis et al., 2001; Hayashi et al., 2004; Lopes et al., 2021; Ochoa et al., 2018; Perrot et al., 2016; Purevjav et al., 2012.

1.1.2. Типове мутации и патофизиологични механизми на възникване на ХКМП

Приблизително 90% от патогенните варианти, които причиняват ХКМП, са missense мутации, а в литературата са докладвани инсерции/делеции и мутации, водещи до промяна в рамката на четене при *MYBPC3* гена, както и редки случаи на делеции в гените *MYH7* и *TNNT2* (Carrier et al., 1997; Harris et al., 2011; Marian et al., 1992; Maron et al., 2012; Richard et al., 2003; Watkins et al., 1996). Голямата част от мутациите в *MYH7* гена са missense и водят до несинонимни замени на аминокиселини в полипептидната последователност на протеина, за разлика от мутациите в *MYBPC3* гена, повечето от които са nonsense и се свързват с образуването на увреден транскрипт или протеин в резултат на инсерции/делеции, промяна в splice site или изместване на рамката на четене с възникване на преждевременен стоп кодон (Akhtar and Elliott, 2018). Счита се, че има два основни механизма, по които мутациите в саркомерните протеини причиняват ХКМП (Lopes and Elliott, 2014). Повечето missense мутации могат да имат доминантно негативен ефект върху структурата и функцията на саркомера в резултат на нарушено взаимодействие между мутантния протеин и този, кодиран от дивия тип алел, което да доведе до развитието на фенотип на заболяването. Основният механизъм, за който се смята, че има роля в патогенезата на ХКМП при наличието на nonsense мутации, е недостатъчното количество протеин, образуван от дивия тип алел, при което се нарушава стехиометричното отношение между протеините в саркомерната структура.

Данните от проведено кохортно проучване при пациенти с ХКМП показват, че варианти, свързани с броя копия, дефинирани като делеции и дупликации с размер >1 kb, се установяват едва при 0,8% от изследваните пациенти (открити са една голяма делеция в *MYBPC3* гена, една голяма делеция в *PDLIM3* гена, една дупликация на целия *TNNT2* ген и една голяма дупликация в *LMNA* гена), като са необходими данни от допълнителни проучвания за изясняване на патогенната роля на тези варианти (Lopes et al., 2015).

ХКМП се причинява от редки мутации с честота <1%, които често са специфични за единични семейства (Alfares et al., 2015; Marian and Braunwald, 2017). Въпреки че не са известни специфични локуси с по-висока честота на възникване на мутации (т.нар. „mutation hot spots”) в нито един от гените, които причиняват ХКМП, съществуват няколко изключения (Marian and Braunwald, 2017). Мутацията p.Arg502Trp в *MYBPC3* гена се открива при 2,4% от пациентите с ХКМП от предимно европейски произход, като повече от половината от носителите на варианта развиват ХКМП преди 45-годишна възраст (Saltzman et al., 2010). Мутацията c.2373insG (p.Gln791fs) в *MYBPC3* се открива при 23% от случаите на ХКМП в Нидерландия, а мутацията p.Val762Asp в същия ген е докладвана при 3,9% от пациентите в японската популация (Alders et al., 2003; Hodatsu et al., 2014).

Важно е да се отбележи, че патогенните варианти, които причиняват ХКМП се откриват при почти всички големи семейства със заболяването и само в по-малко от половината от случаите при малки семейства (Marian, 2021). Това се дължи в голяма степен на малкия до средно голям ефект на патогенните варианти, непълната пенетрантност на ХКМП и възникването на *de novo* варианти. При 40% до приблизително 65% от пациентите с ХКМП не може да се установи генетична причина за заболяването при провеждането на генетично изследване, което може да се дължи на неизяснената роля на всички гени, които могат да участват в патогенезата на ХКМП или липсата на определени гени от тестовия панел (Bos et al., 2014; Ingles et al., 2017).

1.1.3. Предиктори за положителен генетичен тест при пациенти с ХКМП

Сред добре известните предиктори за положителен генетичен тест при пациентите с ХКМП са: фамилната анамнеза за ХКМП, фамилната анамнеза за ВСС, женският пол, максималната дебелина на левокамерната (ЛК) стена (MLVWT), наличието на reverse curve тип морфология, установена при ехокардиография, както и ранната възраст на диагностициране на заболяването (Bos et al., 2014; Gruner et al., 2013; Ingles et al., 2013; Lopes et al., 2013). Артериалната хипертония (АХ) има отрицателна предиктивна стойност.

1.1.4. Генотип-фенотипни корелации при ХКМП

Данните от различни проучвания при пациенти с ХКМП показват, че не се установява ясна зависимост между тежестта и хода на заболяването и мутациите в саркомерните гени, което се дължи до голяма степен на влиянието на фактори на околната среда и други регулаторни механизми, оказващи влияние върху фенотипната

изява. От друга страна, мутациите в саркомерни гени не могат да обяснят напълно някои фенотипни особености на заболяването като увеличен размер на митралната клапа, микросъдови нарушения или ЛКХ от сегментен тип (Maron and Maron, 2013). Фенотипната експресия и ходът на заболяването могат да варират значително, както при пациенти, при които е установена една и съща генетична мутация, така и при родственици от едно семейство (Akhtar and Elliott, 2018; Pora-Fotea et al., 2019). Също така, фенотипните прояви на ХКМП при пациенти с мутации в гените *MYH7* или *MYBPC3* могат да не се различават (Viswanathan et al., 2017). По тази причина, наличието на единични мутации при пациентите не е сигурен предиктор за оценка на индивидуалната прогноза, включително по отношение на определянето на риска от ВСС (Bonaventura et al., 2024). Очакванията за възможността определени мутации да бъдат класифицирани като „патогенни“ или „непатогенни“ при пациенти с ХКМП не се потвърждават, тъй като не се установява възпроизводимост в резултатите между проведените първоначални и допълнителни проучвания (Ackerman et al., 2002; Landstrom and Ackerman, 2010; van Driest et al., 2002).

Въпреки това, данните показват, че пациентите с ХКМП, носители на мутация в саркомерен ген, по-често се подлагат на големи сърдечни интервенции, имат по-ранна изява на заболяването, както и по-висока честота на ВСС, аритмии, сърдечна недостатъчност и обща смъртност в сравнение с пациентите без установени патогенни варианти (Ho et al., 2018; Lafreniere-Roula et al., 2019; Michels et al., 2009; Olivotto et al., 2008; van Driest et al., 2002). Също така, при 5% и 0,8% от пациентите с ХКМП се установява наличието съответно на два (двойни хетерозиготи по един ген, двойни хетерозиготи по два гена или хомозиготи) или три патогенни варианти в един или повече гени, което се свързва с по-тежка фенотипна изява спрямо пациентите с единични генетични мутации (Girolami et al., 2010; Ingles et al., 2005; Kelly and Semsarian, 2009).

В **таблица 2** обобщено са представени данните по отношение на известните генотип-фенотипни корелации при пациенти с ХКМП.

Таблица 2. Генотип-фенотипни корелации при хипертрофична кардиомиопатия (ХКМП)

Ген	Протеин	Тип мутации	Фенотип
Мутации в саркомерните гени			
<i>MYH7</i>	β -миозинова тежка верига	Missense мутации	Лека или тежка ХКМП
<i>MYBPC3</i>	Миозин-свързващ протеин С, сърдечен тип	Преждевременно терминаращи или рядко missense мутации	Лека или тежка ХКМП, възможно е късно начало на заболяването
<i>MYL2</i>	Миозинова регулаторна лека верига 2, камерна/сърдечно мускулна изоформа	Missense мутации	Mid-cavity ЛКХ и скелетна миопатия или типичен фенотип на ХКМП
<i>MYL3</i>	Миозинова лека верига 3	Missense мутации	Mid-cavity ЛКХ и скелетна миопатия или типичен фенотип на ХКМП. Ранно начало на заболяването при хомозиготни носители
<i>MYH6</i>	α -миозинова тежка верига	Missense мутации	Ранно начало на заболяването с тежка хипертрофия, прогресия

			към дилатация, левокамерна дисфункция и рефрактерна СН или късно начало на заболяването
<i>TTN</i>	Титин	Missense мутации	Типичен фенотип на ХКМП
<i>TNNT2</i>	Тропонин Т, сърдечен мускул	Преждевременно терминаращи или missense мутации	Лека хипертрофия, висок риск от ВСС в ранна възраст
<i>TNNI3</i>	Тропонин I, сърдечен мускул	Missense мутации	Хетерогенна клинична експресия, дори между родственици от едно семейство
<i>TPM1</i>	Тропомиозинова алфа-1 верига	Missense мутации	Различна прогноза, риск от ВСС
<i>ACTC1</i>	Актин, алфа сърдечен мускул 1	Missense мутации	Апикална хипертрофия
<i>TNNC1</i>	Тропонин С, сърдечен мускул	Missense мутации	Типичен фенотип на ХКМП
Мутации в гени на Z-диска			
<i>LDB3</i>	LIM-свързващ домен 3	Missense мутации	Предимно сигмоиден тип ХКМП
<i>MYPN</i>	Миопаладин	Преждевременно терминаращи или missense мутации	Хетерогенна клинична експресия
<i>ACTN2</i>	α-актинин 2	Missense мутации	Хетерогенна клинична експресия, дори между родственици от едно семейство
<i>CSRP3</i>	Мускулен LIM протеин	Missense мутации	Типичен фенотип на ХКМП
<i>TCAP</i>	Телетонин	Missense мутации	Типичен фенотип на ХКМП
<i>VCL</i>	Винкулин	Missense мутации	Тежка обструктивна, mid-cavity хипертрофия
<i>MYOZ2</i>	Миозенин 2	Missense мутации	Ранно начало на заболяването, аритмии
<i>NEXN</i>	Нексилин, F-актин-свързващ протеин	Missense мутации	Типичен фенотип на ХКМП
<i>ANKRD1</i>	Анкирин повторен домен 1	Missense мутации	Разнообразен фенотип на ХКМП
<i>NEBL</i>	Небулет	Missense мутации	Типичен фенотип на ХКМП
Мутации в гени, свързани с метаболизма на калция			
<i>JPH2</i>	Junctophilin-2	Missense мутации	Типичен фенотип на ХКМП
<i>PLN</i>	Phospholamban	Преждевременно терминаращи мутации или мутации в промоторния регион	Типичен фенотип на ХКМП
<i>CASQ2</i>	Calsequestrin 2	Missense мутации	Неизяснена роля в патогенезата на ХКМП
<i>CALR3</i>	Calreticulin 3	Missense мутации	Неизяснена роля в патогенезата на ХКМП
Мутации в саркомер-свързани гени			
<i>FHOD3</i>	Formin homology-2 domain-containing protein 3	Преждевременно терминаращи или missense мутации	Късно начало на заболяването

<i>ALPK3</i>	Алфа киназа 3	Преждевременно терминаращи или missense мутации	Хомозиготни носители с тежка ХКМП и/или ДКМП <i>in utero</i> или в ранна детска възраст. Хетерозиготни носители с късно начало на заболяването и тежка клиника с прогресия към СН
<i>FLNC</i>	Филамин С	Преждевременно терминаращи или missense мутации	Риск от ВСС
<i>CAV3</i>	Кавеолин 3	Missense мутации	Лека ХКМП
<i>MYLK2</i>	Myosin light chain kinase 2	Missense мутации	Дигенна ХКМП, ранно начало на заболяването

Използвани съкращения: ВСС, внезапна сърдечна смърт; ДКМП, дилатативна кардиомиопатия; ЛКХ, левокамерна хипертрофия; СН, сърдечна недостатъчност; ХКМП, хипертрофична кардиомиопатия.

Източници: Almomani et al., 2016; Andersen et al., 2012; Arimura et al., 2009; Carniel et al., 2005; Chiu et al., 2007, 2010; Flavigny et al., 1998; Geier et al., 2003, 2008; Hayashi et al., 2004; Herkert et al., 2020; Keren et al., 2008; Lopes et al., 2021; Niimura et al., 2002; Ochoa et al., 2018; Olson et al., 2002; Osio et al., 2007; Perrot et al., 2016; Poetter et al., 1996; Purevjav et al., 2012; Valdés-Mas et al., 2014; Wang et al., 2010.

1.1.4.1. *МУН7*-асоциирани корелации

Мутациите в *МУН7* гена могат да се свързват с разнообразни клинични прояви, начало на заболяването в ранна възраст, висока пенетрантност и умерено тежка до тежка хипертрофия (Marian et al., 1995; Watkins et al., 1992). Прогнозата и рискът от ВСС при тези пациенти може да варира значително, като при носителите на мутациите p.Arg403Gln и p.Arg453Cys се установява тежка хипертрофия, почти пълна пенетрантност (~100%) на заболяването, висока честота на ВСС и други усложнения, както и по-кратка продължителност на живота от средно 33 години, спрямо носителите на варианта p.Val606Met, които имат умерено тежка хипертрофия и около нормалната продължителност на живот. Друга мутация в *МУН7* гена, свързана с неблагоприятна прогноза е p.Arg719Trp, при която се установява висока честота на преждевременна смъртност със средна продължителност на живота от 38 години при засегнатите пациенти (Anan et al., 1994). Данните от проучване, проведено от Fananapazir and Epstein, показват че мутацията p.Val606Met може да се свързва с висок риск от ВСС в някои семейства, както и че при носители на мутацията p.Arg403Gln в семейство от корейски произход не се установяват случаи на синкоп или ВСС, което предполага ролята на модификатори и негенетични фактори в експресията на заболяването (Fananapazir and Epstein, 1994). Също така данните показват, че не се установява ясна зависимост между локализацията на мутациите във функционалните домени на протеина и тежестта на клиничния фенотип при пациентите: например мутациите p.Arg403Gln и p.Phe513Cys, които засягат глобуларната глава на β -миозиновата тежка верига могат да се свързват със съответно по-тежък и по-лек клиничен фенотип (Anan et al., 1994; Watkins et al., 1992). Докладвани са и фамилии с мутации в *МУН7* гена (p.Leu908Val и p.Gly256Glu), при които се установява ниска пенетрантност и благоприятна прогноза (Fananapazir and Epstein, 1994; Fananapazir et al., 1993). При приблизително 1/3 от възрастните носители на варианта p.Leu908Val не се установява ЛКХ, като промени в електрокардиограмата (ЕКГ) са докладвани само при 1/6 от тях, а 44% от възрастните носители на варианта

p.Gly256Glu нямат ехокардиографски данни за ХКМП. Характерна особеност на заболяването, свързано с мутации в *MYH7*, е по-слабо изразената хетерогенност на клиничните прояви при родствениците от засегнатите семейства - например висока пенетрантност на p.Arg403Gln варианта при носителите от едно семейство и липсата на роднини с по-тежка клинична симптоматика при носителите на варианта p.Phe513Cys (Keren et al., 2008).

1.1.4.2. *MYBPC3*-асоциирани корелации

При пациентите с мутации в *MYBPC3* гена за миозин свързващия протеин С, ХКМП може да се свързва с късно начало на заболяването след третата декада, непълна пенетрантност, лека хипертрофия и добра прогноза (Charron et al., 1998; Niimura et al., 1998). Данните от проведено проучване от Niimura и съавт. показват, че само 58% от носителите на мутация имат изявена ЛКХ под 50-годишна възраст, като пенетрантността остава непълна до шестата декада от живота (Niimura et al., 1998). Установено е, че заболяването има кумулативна честота на преживяемост от 90% на 50-годишна възраст спрямо 42% при носителите на мутацията p.Arg403Gln в *MYH7* гена. Въпреки непълната пенетрантност на ХКМП при пациенти с мутации в *MYBPC3* гена, когато заболяването се развие, може да има тежка клиника, свързана с висока честота на ВСС, необходимост от приложението на интервенции или прогресия до 'burnt out' ХКМП, характеризираща се с ЛК систолна дисфункция и необратима СН (Calore et al., 2015; Kubo et al., 2005; Michels et al., 2009). За разлика от резултатите, публикувани от Niimura и съавт., данните от проучване, проведено от van Driest и съавт. сочат, че пациентите с мутации в *MYBPC3* и *MYH7* имат сходен клиничен фенотип (van Driest et al., 2004). Резултатите от проучването показват, че не се установяват статистически значими разлики между носителите на мутации в *MYBPC3* и носителите на мутации в *MYH7* и *MYL2* гените, кодиращи протеини на дебелия миофиламенти на саркомера по отношение на възрастта на диагностициране на заболяването (37.6 ± 15 години спрямо 33.0 ± 17 години), дебелината на ЛК стена (22.5 ± 5 mm спрямо 23.5 ± 7 mm), честотата на миектомия (35% спрямо 56%) и честотата на поставяне на имплантируем кардиовертер дефибрилатор (implantable cardioverter-defibrillator, ICD) (29% спрямо 21%), като резултатите от анализа на данните при пациентите с мутации само в *MYH7* гена са в съответствие с основните резултати. Най-честата мутация, установена при кохортно проучване на пациенти с ХКМП с предимно европейски произход – p.Arg502Gln в *MYBPC3* гена се характеризира със значителни разлики по отношение на възрастта на диагностициране на пациентите (между 5 и 80 години, съответно), разнообразни типове хипертрофия, както и различна прогноза (Saltzman et al., 2010). Големи нежелани сърдечни събития се докладват при приблизително 1/3 от носителите на варианта до 50-годишна възраст, като пациентите с мутация в друг саркомерен ген са по-често засегнати, включително в ранна възраст - при 75% от носителите на варианта p.Arg502Gln в *MYBPC3* гена в комбинация с генетичен вариант в друг саркомерен ген са установени нежелани сърдечни събития до 20-годишна възраст спрямо 10% от носителите на варианта самостоятелно. Данните също така показват, че не се установява статистически значима разлика по отношение на

фенотипа и тежестта на заболяването, както и нежеланите събития в зависимост от типа мутация в *MYBPC3* гена (Helms et al., 2020).

1.1.4.3. *TNNT2*-асоциирани корелации

Мутациите в *TNNT2* гена се свързват с висок риск от ВСС в ранна възраст при наличието на лека хипертрофия или липсата на такава (Moolman et al., 1997; Watkins et al., 1995). Средната докладвана продължителност на живота при носителите на мутации в *TNNT2* гена е 35 години и е сравнима с тази, установена при пациенти с ХКМП с мутации в *MYH7* гена, които се свързват с неблагоприятна прогноза, като p.Arg403Gln, p.Arg453Gln или p.Arg719Trp (Watkins et al., 1995). Данните от същото проучване показват, че при пациентите с мутации в *TNNT2* гена се установява статистически значимо по-ниска степен на хипертрофия (16.7 +/- 5.5 mm) в сравнение с пациентите с мутации в гена за β -миозиновата тежка верига (23.7 +/- 7.7 mm, P<0.001), както и изчислена пенетрантност на заболяването от 75% спрямо 95% при мутациите, асоциирани с неблагоприятна прогноза в *MYH7*. В друго проведено проучване е докладвано, че мутацията p.Arg92Trp в *TNNT2* гена се свързва с минимална степен на хипертрофия, ниска пенетрантност (40% според ехокардиографски критерии) и висока честота на ВСС при средна възраст на пациентите от 17 години (Moolman et al., 1997). Мутацията p.Ser179Phe в гена за тропонин Т води до развитието на тежка форма на ХКМП, свързана с деснокамерна и ЛК хипертрофия, и смъртност в юношеска възраст в хомозиготно състояние, за разлика от благоприятната прогноза при носителите на варианта в хетерозиготно състояние (Ho et al., 2000). В литературата е описан и случай на пациент с мутация в *TNNT2* с късно начало на заболяването в средна възраст (Elliott et al., 1994). По-високата честота на ВСС при пациентите с ХКМП с мутации в *TNNT2* гена може да се обясни с възникването на проаритмогенен субстрат в резултат на хистопатологичните особености на сърцето, които включват по-ниска степен на хипертрофия и фиброза, но по-висока степен на дезорганизация на миоцитите, в сравнение с пациентите с ХКМП без мутации в *TNNT2* (Varnava et al., 2001).

1.1.4.4. *TNNI3*-асоциирани корелации

Мутациите в *TNNI3* гена се характеризират с хетерогенна клинична експресия, която може да се различава както между отделни семейства, така и при родствениците от едно семейство. В литературата са описани случаи на пациенти с типична ХКМП, както и с апикална ХКМП – рядкосрещана форма на ХКМП, която не се свързва с неблагоприятна прогноза (Arad et al., 2005; Kimura et al., 1997). Двете форми на заболяването могат да се причиняват от различни мутации в *TNNI3* гена, както и от една и съща мутация (p.Lys183del) при родственици от едно семейство (Kimura et al., 1997). Данните от проведено проучване при 748 фамилии с ХКМП показват, че пациентите с мутации в *TNNI3* са диагностицирани между втората и осмата декада от живота, като пенетрантността на заболяването е ~50% (Mogensen et al., 2004). Морфологичните особености на ХКМП при тези пациенти могат да включват асиметрична хипертрофия, апикална хипертрофия, mid-cavity обструкция, тежка бивентрикулна хипертрофия, ‘burnt

out' ХКМП, както и развитието на РКМП при някои от тях. Освен четирима носители на мутации, които са загинали внезапно, в проучването са докладвани и два случая на деца на клинично незасегнати носители, които са ресусцитирани след сърдечен арест.

1.1.4.5. *TPM1*-асоциирани корелации

Мутациите в гена за α -тропомиозин при пациенти с ХКМП могат да се свързват с непълна пенетрантност, разнообразна експресия и неблагоприятна прогноза, свързана с висок риск от ВСС, включително в ранна възраст (Jongbloed et al., 2003; Karibe et al., 2001; van Driest et al., 2002, Am J Cardiol.). Мутацията p.Val95Ala се свързва с непълна пенетрантност и лека хипертрофия, но неблагоприятна прогноза, подобна на тази при носителите на варианта p.Arg403Gln в *MYH7* гена (Karibe et al., 2001). Генетичният вариант p.Glu180Val в *TPM1* гена се свързва с развитието на рядка прогресия на ХКМП към дилатативен фенотип (van Driest et al., 2002, Am J Cardiol.).

1.1.4.6. *MYL2* и *MYL3*-асоциирани корелации

При носители на мутации в гените за миозиновата регулаторна лека верига (*MYL2*) и за миозиновата есенциална лека верига (*MYL3*) се установява рядък фенотип на хипертрофия, т. нар. mid-cavity ЛКХ и скелетна миопатия (Poetter et al., 1996). За разлика от това, мутациите p.Phe18Leu и p.Arg58Gln в *MYL2* гена могат да се свързват с типичен фенотип на ХКМП (Flavigny et al., 1998). Установено е също така, че мутациите p.Glu22Lys и p.Arg58Gln в *MYL2* гена могат да се свързват с умерено тежка хипертрофия, но различна прогноза – съответно късно начало на проявите на заболяването и благоприятна прогноза при носителите на варианта p.Glu22Lys, за разлика от ранно начало на заболяването и преждевременна ВСС при носителите на варианта p.Arg58Gln (Kabaeva et al., 2002). Olson и съавт. установяват наличието на хомозиготна мутация p.Glu143Lys в *MYL3* гена при проучване на трима родственици от семейство с близкородствени отношения с ХКМП с ранно начало, характеризираща се с mid-cavity хипертрофия и рестриктивен тип физиология (Olson et al., 2002). Резултатите показват, че роднините, носители на 1 мутантен алел, имат нормални данни от проведени ехокардиографски и ЕКГ изследвания, докато тези с 2 мутантни алела развиват тежка кардиомиопатия в детска възраст, което е в съответствие с автозомно-рецесивен модел на унаследване в семейството. По-голямата част от мутациите в *MYL3* гена, като p.Ala57Gly и p.Met149Val, се свързват с риск от ВСС в ранна възраст (Hernandez et al., 2007). Късно начало на заболяването и лека хипертрофия са докладвани при носители на варианта p.Val79Ile в *MYL3* гена (Andersen et al., 2012). При носители на мутацията p.Asp166His в *MYL2* гена, открита при семейство с ХКМП, е докладвана висока честота на рестриктивен фенотип, както и на ПМ (Bartoli et al., 2020).

1.1.4.7. *ACTC1*-асоциирани корелации

Мутации в *ACTC1* гена за сърдечния α -актин са докладвани при пациенти със спорадична или фамилна ХКМП, като при по-голямата част от пациентите се установява

апикална хипертрофия (Olson et al., 2000). Мутацията p.Ala295Ser се свързва с разнообразен фенотип, различна възраст на начало на ХКМП, както и висока пенетрантност при 12 от общо 13 носители на мутантния алел, въпреки че при по-голямата част от засегнатите пациенти не са докладвани симптоми на заболяването (Mogensen et al., 1999). Докладвани са и мутации, като p.Glu101Lys, които се свързват с развитието само на апикална хипертрофия (Arad et al., 2005).

1.1.4.8. *TNNC1*-асоциирани корелации

Мутации в *TNNC1* гена са докладвани при пациенти с ХКМП с типичен фенотип, като според данните от едно проучване, тяхната честота (~0.4%) е сравнима с тази на мутациите в гените за α -тропомиозин и за α -актин (Landstrom et al., 2008). При дете на 5-годишна възраст с множество епизоди на камерна тахикардия и абортирана ВСС е установена мутацията p.Ala31Ser в гена за тропонин С, като се счита че този генетичен вариант може да има роля в патогенезата на фатален аритмогенен тип ХКМП (Parvatiyar et al., 2012).

1.1.4.9. *MYN6*-асоциирани корелации

Мутации в *MYN6* гена са докладвани в редки случаи при пациенти с ХКМП или ДКМП, като α -миозиновата тежка верига представлява ~7% от общото количество МУН протеин и се експресира основно в предсърдията, за разлика от β -миозиновата тежка верига, която е основният структурен протеин (>95%) в камерните миокардни клетки (Miyata et al., 2000). Тези мутации могат да се свързват с късно начало на заболяването при пациентите с ДКМП, докато фенотипът при ХКМП се характеризира с прогресия към дилатация, ЛК дисфункция и рефрактерна СН (Carniel et al., 2005). При проучване на 18 жени и 13 мъже, диагностицирани с ХКМП с късно начало на заболяването (първоначални симптоми на възраст 59.3 (\pm 12.3) години и поставена диагноза на възраст 62.8 (\pm 10.8) години) и без данни за фамилност, е установена мутацията p.Arg795Gln в *MYN6* гена при 1 пациент (Niimura et al., 2002).

1.1.4.10. *TTN*-асоциирани корелации

Мутациите в гена за титин представляват рядка причина за ХКМП, като при проучване, проведено от Satoh и съвт., мутацията p.Arg740Leu е открита при 1 пациент с типичен фенотип на заболяването от общо 82 участници в него (Satoh et al., 1999).

1.1.4.11. *LDB3*-асоциирани корелации

В проучване при 239 пациенти с ХКМП са открити мутации в гените за Z-диск протеините при 5,9% (общо 13 пациенти с единични мутации) от тях: *LDB3* (6), *ACTN2* (3), *TCAP* (1), *CSRP3* (1) и *VCL* (2), като при по-голямата част от пациентите се установява сигмоиден тип ХКМП (при 85%) спрямо апикална ХКМП (при 15%) (Theis et al., 2006).

1.1.4.12. *MYRN*-асоциирани корелации

Патогенни missense и преждевременно терминаращи варианти в гена за миопападин са установени при 1,66% от случаите в голямо проучване, включващо 900 пациенти с ХКМП, ДКМП и РКМП (Purevjav et al., 2012). Вариантът p.Tyr20Cys в *MYRN* гена се свързва с развитието на ХКМП или ДКМП, докато вариантът p.Gln529Ter води до развитието на фамилна РКМП. Мутацията p.Gln529Ter е открита при брат и сестра от азиатски произход, диагностицирани с РКМП на 7 и 8-годишна възраст, съответно, които също така имат клинични характеристики на ХКМП. Тяхната майка, която е носител на мутацията, има аортна регургитация без РКМП. И двете деца са подложени на сърдечна трансплантация, съответно на 11 и на 9-годишна възраст.

1.1.4.13. *ACTN2*-асоциирани корелации

Характерно за някои мутации в гените за Z-диск протеините е наличието на плейотропен ефект, който се свързва с развитието на различни типове кардиомиопатия при родственици от едно семейство (Bos and Ackerman, 2010). Данните от проведено проучване на 23 родственици от голямо австралийско семейство с клинично хетерогенна ХКМП, при което се установява патогенен вариант p.Ala119Thr в *ACTN2* гена, показват че при хетерозиготни носители на варианта се докладват аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия (АДКМП) при един роднина, както и апикална хипертрофия, трабекулации и деснокамерна хипертрофия при друг от тях (Chiu et al., 2010). При по-голямата част от носителите на мутацията се установява лека хипертрофия, която може да засяга септума, но също така са докладвани апикална, концентрична и деснокамерна хипертрофия. Освен това, при засегнатите пациенти са докладвани ВСС, ресусцитиран сърдечен арест по време на бременност, както и прогресия на заболяването към дилатативен фенотип, свързан с тежка СН. Мутацията p.Ala119Thr в *ACTN2* гена е установена също така и при друго семейство от Австралия, което се характеризира със значителна клинична хетерогенност, която включва ДКМП, ЛК некомпактност, идиопатична камерна тахикардия и внезапна необяснима смърт (Bagnall et al., 2014).

1.1.4.14. *VCL*-асоциирани корелации

В проучване, проведено при 389 пациенти с ХКМП, Vasile и съавт. откриват генетичния вариант p.Arg975Trp във *VCL* гена при един пациент с тежка обструктивна, mid-cavity и апикална хипертрофия, като този вариант е свързан предходно с ДКМП (Vasile et al., 2006, Mol Genet Metab.). Важно е да се отбележи, че мутацията p.Arg975Trp е локализирана в 19 екзон на *VCL* гена, който подлежи на алтернативен сплайсинг и има тъканно-специфична експресия, като засяга метавинкулин - изоформа, която се експресира в мускулните клетки за разлика от винкулин, който се експресира във всички тъкани и органи. Авторите определят тази находка като първия описан случай на „фенотипна пластичност“ при кардиомиопатиите, при които две различни кардиомиопатии могат да се дължат на един и същи генетичен дефект. При проучване на

228 пациенти с ХКМП, мутацията p.Leu277Met във *VCL* гена е докладвана при пациент с тежка обструктивна, mid-cavity хипертрофия (Vasile et al., 2006, Biochem Biophys Res Commun.).

1.1.4.15. *CSRP3*-асоциирани корелации

Мутациите в *CSRP3* гена се характеризират с ХКМП с типични клинични прояви и различна степен на хипертрофия. Въпреки, че при по-голямата част от пациентите е докладвана асиметрична септална хипертрофия, при други е установена концентрична, апикална или mid-cavity хипертрофия (Geier et al., 2003, 2008).

1.1.4.16. *TCAP*-асоциирани корелации

Мутации в гена *TCAP* са докладвани както при пациенти с ХКМП, така и с ДКМП, като вариантите се характеризират с непълна пенетрантност (Hayashi et al., 2004).

1.1.4.17. *MYOZ2*-асоциирани корелации

Мутациите в *MYOZ2* гена са рядка причина за ХКМП (1:250) (Osio et al., 2007). Мутацията p.Ser48Pro е установена в семейство със 6 засегнати роднини, като фенотипно се характеризира с ранно начало на заболяването, значима хипертрофия и възникването на сърдечни аритмии.

1.1.4.18. *NEXN*-асоциирани корелации

Две мутации p.Gln131Glu и p.Arg279Cys в *NEXN* гена, които ко-сегрегират със заболяването, са докладвани при 2 семейства с типичен фенотип на ХКМП (Wang et al., 2010).

1.1.4.19. *ANKRD1*-асоциирани корелации

Missense мутации в *ANKRD1* гена с честота <1% са установени при пациенти с ХКМП с разнообразен фенотип (Arimura et al., 2009).

1.1.4.20. *NEBL*-асоциирани корелации

Мутации в *NEBL* гена, кодиращ Z-диск протеина небулет, са докладвани при пациенти както с ХКМП, така и с ДКМП, и левокамерна некомпактна кардиомиопатия (ЛНКМП) (Perrot et al., 2016).

1.1.4.21. *JPH2*-асоциирани корелации

Мутации в *JPH2* гена са докладвани при пациенти с ХКМП с типичен фенотип (Landstrom et al., 2007).

1.1.4.22. *PLN*-асоциирани корелации

При пациенти с ХКМП, в гена за phospholamban е докладвана мутацията p.Leu39Ter, водеща до възникването на преждевременен стоп кодон, която се свързва с късно начало на заболяването и непълна пенетрантност (Chiu et al., 2007; Landstrom et al., 2011). Същата мутация в *PLN* гена е открита и при две семейства с идиопатична ДКМП (Haghighi et al., 2003). Интересно е да се отбележи, че в това проучване, хомозиготните носители на мутацията развиват тежка ДКМП, налагаща сърдечна трансплантация в ранна възраст (на 16 и 27 години), докато хетерозиготните носители са незасегнати, имат ЛКХ или развиват ДКМП. В допълнение, генетични варианти в промоторния регион и 5'-нетранслиращия се регион на *PLN* гена с ненапълно изяснено клинично значение са установени, съответно, при пациенти с ХКМП с късно начало и при пациенти с ДКМП (Haghighi et al., 2008; Medin et al., 2007; Minamisawa et al., 2003).

1.1.4.23. *CASQ2*-асоциирани корелации

Мутациите в някои гени имат неизяснена роля в патогенезата на ХКМП, като например p.Asp63Glu вариантът в *CASQ2* гена, установен при пациент с ХКМП, който също така е носител на две мутации в *MYBPC3* гена (p.Arg326Gln и p.Gln1233Ter) (Chiu et al., 2007). Резултатите от изследванията на общо 4 родственици от първа степен, които не са засегнати от заболяването, показват че нито един от тях не е носител на вариантите в *MYBPC3* или в *CASQ2* гена.

1.1.4.24. *CALR3*-асоциирани корелации

Генетични варианти в *CALR3* гена са докладвани при двама пациента с ХКМП, като единият от тях също така е носител на два missense варианта в *MYBPC3* гена (Chiu et al., 2007). Тъй като липсват данни за клиничния и генетичен статус на родствениците от двете семейства, наличните резултати не позволяват да се определи дали calreticulin 3 участва в патогенезата или представлява модификатор на заболяването.

1.1.4.25. *ALPK3*-асоциирани корелации

Хомозиготни преждевременно терминаращи мутации в *ALPK3* гена са установени при 5 пациенти с тежка хипертрофична и/или дилатативна кардиомиопатия *in utero*, при раждане или в ранна възраст, като 3 загиват от СН през първата седмица от техния живот (Almomaní et al., 2016). Откритите хетерозиготни мутации в проучването проявяват непълна пенетрантност и могат да се свързват с ХКМП с атипична хипертрофия при някои от носителите. Данните от проучване при 19 хомозиготни или двойно хетерозиготни носители на мутации в *ALPK3* гена, показват, че при 17 от тях се установява кардиомиопатия с начало на заболяването в детска възраст, която в приблизително половината от случаите се проявява като ДКМП и преминава в ЛКХ на по-късен етап (Herkert et al., 2020). При 7 от пациентите са докладвани ритъмни и

проводни нарушения. *ALPK3* кардиомиопатията се характеризира с бърза прогресия, свързана със смъртност или трансплантация при 6 пациенти. При повечето пациенти са съобщени системни прояви на заболяването, включително контрактури, сколиоза, цепнато небце и лицев дисморфизъм. При пациенти с ХКМП са докладвани хетерозиготни преждевременно терминаращи мутации в *ALPK3* гена, които се характеризират с късно начало на заболяването (56 ± 15.9 години), апикална/концентрична хипертрофия и тежка клиника с прогресия към СН. Пенетрантността е непълна до 75-годишна възраст, когато достига >95% при мъжете и 80% при жените (Lopes et al., 2021).

1.1.4.26. *FHOD3*-асоциирани корелации

В голямо проучване, включващо 3189 пациенти с ХКМП и 2777 контроли без данни за кардиомиопатия, патогенни или вероятно патогенни варианти във *FHOD3* гена са установени при 70 пациенти с ХКМП (1-2% от случаите на ХКМП) (Ochoa et al., 2018). По-голямата част от пациентите с ХКМП, носители на мутации във *FHOD3* гена, са диагностицирани след 30-годишна възраст (средно 46.1 ± 18.7 години), като 2/3 (66%) са мъже. Асиметрична хипертрофия на септума е установена при 82% от пациентите, фракция на изтласкване (ФИ) <50% при 14% и хипертрабекулация при 16% от тях. Нежеланите събития са редки преди 30-годишна възраст, с годишна честота на сърдечно-съдова смъртност от 1% по време на проследяването, като най-честата докладвана причина е ВСС. При носителите на мутации се установява непълна пенетрантност, като на 70-годишна възраст 15% от мъжете и 32% от жените са незасегнати.

1.1.4.27. *FLNC*-асоциирани корелации

Хетерозиготни missense и nonsense мутации във *FLNC* гена са докладвани при пациенти с фамилна ХКМП, като данните показват, че при носителите на мутация се установява по-висока честота на ВСС спрямо пациентите без мутация (Valdés-Mas et al., 2014). Вариантите в този ген се свързват с висока пенетрантност (>87%) след 40-годишна възраст. Двама от носителите на мутация са подложени на сърдечна трансплантация поради СН, вследствие на диастолна дисфункция.

1.1.4.28. *CAV3*-асоциирани корелации

Мутацията p.Thr63Ser в гена за кавеолин-3 е докладвана при едно семейство, като е открита при индексния пациент с лека ХКМП и неговия брат с подобна симптоматика. Тяхната майка няма изявена ЛКХ и не е носител на мутацията, а бащата, който също е диагностициран с ХКМП, е загинал внезапно на 41 годишна възраст и не е изследван за носителство (Hayashi et al., 2004).

1.1.4.29. *MYLK2*-асоциирани корелации

Мутациите в *MYLK2* и *MYH7* гените представляват рядка причина за дигенна ХКМП, която е докладвана при 13-годишно момче с изявена mid-cavity хипертрофия (Davis et al., 2001).

1.1.5. Данни от сравнителни кохортни проучвания

При проучване, проведено от van Driest и съавт. при 389 пациенти с ХКМП е установено, че пациентите с мутации в *MYBPC3* не се различават статистически значимо по отношение на възрастта на диагностициране на заболяването, степента на хипертрофия, морфологичните характеристики, честотата на миектомия, честотата на поставяне на ICD и фамилна анамнеза за ХКМП или ВСС от пациентите, носители на мутации в гените, кодиращи протеини на дебелия миофиламенти (*MYH7* и *MYL2*), но също така и на тънките миофиламенти (*TPM1*, *TNNT2*, *TNNI3* и *ACTC1*) (van Driest et al., 2004). Пациентите, при които не се установяват мутации в саркомерен ген, имат статистически значимо по-късна възраст на диагностициране на заболяването спрямо пациентите с идентифицирани мутации, статистически значимо по-ниска степен на хипертрофия спрямо пациентите с мутации в *MYH7* и *MYL2* гените и пациентите, при които е открита повече от 1 мутация в саркомерен ген, както и тенденция към по-ниска степен на хипертрофия в сравнение с пациентите с мутации в *MYBPC3* гена. Пациентите, при които е открита повече от 1 мутация в саркомерен ген, са диагностицирани на статистически значимо по-ранна възраст в сравнение с пациентите в останалите групи и имат най-тежки клинични прояви на заболяването.

Данните от проучване с 389 участници, проведено от Vos и съавт. показват, че фенотипът на ХКМП при пациенти с мутации в гените *CSRP3* или *TCAP* е сходен на този при пациенти с мутации в гените, кодиращи протеините на миофиламентите (Vos et al., 2006). Резултатите също така показват, че клиничните прояви на заболяването са по-тежки при пациентите с ХКМП, които са носители на мутация, в сравнение с пациентите без установена мутация. Тъй като при голяма част от докладваните случаи, освен мутациите в гените *CSRP3* и *TCAP* са открити и мутации в гените *MYH7*, *MYBPC3* и *TNNI3* (при 7 от общо 16 случаи), авторите провеждат допълнителен анализ, който показва че фенотипът на носителите на мутация в ген за Z-диск протеин не се различава значимо от този на носителите на мутация в ген за Z-диск протеин и миофиламентен ген по отношение на степента на хипертрофия, степента на обструкция или възрастта на диагностициране на пациентите.

1.1.6. Генетични модификатори на фенотипната изява

В проучване, проведено с участието на общо 223 пациенти с ХКМП, при 96 от тях са открити 44 генетични варианти в гени, свързани с АКМП, както и 50 варианти в гени за йонни канали, като за приблизително половината от тях се предполага, че имат биологичен ефект. Също така е установено, че 57 от пациентите са носители на варианти в саркомерни или саркомер-свързани гени, което затруднява интерпретацията на

получените резултати, а авторите считат, че предходно докладваните патогенни варианти в *RYR2*, *ANK2*, *CAV3* и *SCN5A* гените могат да се разглеждат като модификатори на заболяването (Lopes et al., 2013). Данните от голямо проучване, проведено при 874 пациенти с ХКМП показват, че по-голяма част от пациентите с редки варианти в *ANK2* гена имат тежка хипертрофия (MLVWT ≥ 30 mm). Наличието на редки варианти в *SCN5A* гена се свързва с по-голяма вероятност от увеличен размер на лявото предсърдие при последния преглед на пациента, както и по-висока честота на обструкция на изходящия тракт, докато вариантите в *PLN* гена се свързват с по-висока честота на непродължителна камерна аритмия (Lopes et al., 2015). Тези резултати е необходимо да бъдат валидирани в допълнителни проучвания.

1.1.7. Генокопия и фенокопия на ХКМП

„Генокопията“ и „фенокопията“ представляват наследствени и ненаследствени заболявания, на които се дължат 5 до 10% от случаите на ХКМП (Coats and Elliott, 2013; Elliott et al., 2014). Тези заболявания могат да се разделят на: метаболитни заболявания, митохондриални кардиомиопатии, малформативни синдроми, невромускулни заболявания, инфилтративни заболявания, ендокринни нарушения и др. (таблица 3) (Elliott et al., 2014). Клиничният ход, терапевтичните стратегии и прогнозата при генокопията и фенокопията могат да се различават значително от тези при ХКМП, причинена от саркомерни мутации, затова генетичните изследвания в съвременната клинична практика имат ключова роля за изясняване на генетичната диагноза при клинична несигурност (Arbelo et al., 2023; Ommen et al., 2024).

Таблица 3. Генокопия на хипертрофична кардиомиопатия

Заболяване	Ген	Протеин	Хромозомна локализация	Модел на унаследяване
Метаболитни и лизозомни миокардни заболявания на натрупването				
Болест на Fabry	<i>GLA</i>	α -галактозидаза А	Xq22.1	X-свързано
Болест на Pompe	<i>GAA</i>	α -1,4-глюкозидаза	17q25.3	АР
<i>PRKAG2</i> кардиомиопатия	<i>PRKAG2</i>	Регулаторна γ -субединица на аденозин монофосфат-активираната протеин киназа	7q36.1	АД
Болест на Danon	<i>LAMP2</i>	Лизозомно-асоцииран мембранен протеин 2	Xq24	X-свързано
Дефицит на дълговерижна ацил-КоА дехидрогеназа	<i>ACADVL</i>	Дълговерижна ацил-КоА дехидрогеназа	17p13.1	АР

Малформативни синдроми				
Синдром на Noonan	<i>PTPN11, RAF1, KRAS, NRAS, BRAF, SOS1</i>	Протеини от Ras/митоген активирана протеин-киназа (МАРК) сигналния път	12q24.13, 3p25.2, 12p12.1, 1p13.2, 7q34, 2p22.1	АД, АД, АД, АД, АД, АД
Синдром на Costello	<i>HRAS</i>	Протеин от Ras/МАРК сигналния път	11p15.5	АД
Синдром на Noonan с пигментни невуси (LEOPARD синдром)	<i>PTPN11</i>	Протеин от Ras/МАРК сигналния път	12q24.13	АД
Невромускулни заболявания				
Атаксия на Friedreich	<i>FXN</i>	Фратаксин	9q21.11	АР
Митохондриални заболявания				
Дефицити на комплексите на дихателните вериги	Ядрени или митохондриални гени	Протеинови комплекси и други фактори, участващи в изграждането на дихателните вериги	–	–

Използвани съкращения: АД, автозомно доминантно; АР, автозомно рецесивно; МАРК, митоген активирана протеин-киназа.

Източници: Coats and Elliott, 2013.

1.2. Дилатативна кардиомиопатия (ДКМП)

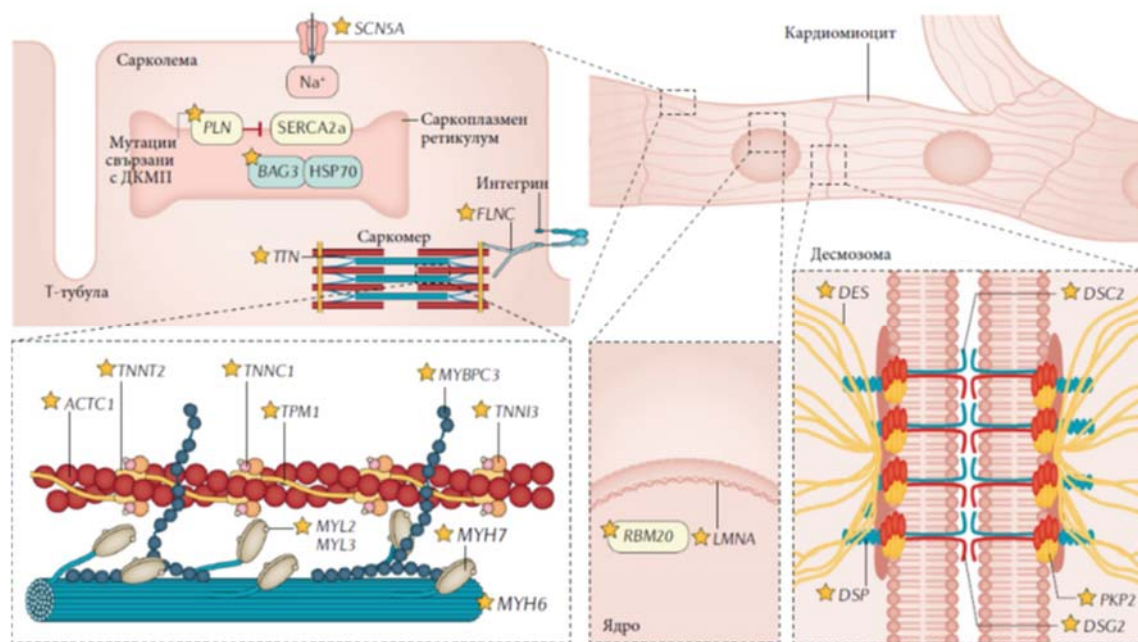
ДКМП (ОМIM: #115200) е често сърдечно заболяване с честота $\geq 1:250$ в общата популация, като 30-35% от случаите се дължат на генетични причини (Hershberger et al., 2010; 2013). Заболяването обикновено се проявява между 40 и 60-годишна възраст, но е възможно да има начало в ранна възраст, като представлява ~60% от случаите на кардиомиопатия при деца, с най-висока честота при кърмачетата до 12-месечна възраст (Weintraub et al., 2017). ДКМП е водеща причина за СН, както и най-честата причина за сърдечни трансплантации, включително при педиатрични пациенти (Pietra et al., 2012; Seferović et al. 2019). Характеризира се с висока честота на заболяемост, смъртност и хоспитализации, като изчислената годишна смъртност при пациентите е 5-10%, а до 50% от смъртните случаи могат да се дължат на ВСС (Grimm and Maisch, 2002; Mestroni et al., 2014). ДКМП се свързва с разнородна етиология и може да се дължи както на генетични мутации, така и на исхемична или струкурна болест на сърцето, инфекции, възпаление, автоимунни заболявания, експозиция на токсини, метаболитни или ендокринни нарушения и невромускулни заболявания (Hershberger et al., 2013; Schultheiss et al., 2019). При животински моделни организми е установено, че патологичните механизми на заболяването включват ремоделиране и фиброза, свързани с развитието на ЛК

дилатация (Schultheiss et al., 2019). Случаите с неизвестна етиология се класифицират като идиопатична ДКМП, която представлява диагноза на изключване (Hershberger et al., 2010). Докладвано е, че при систематичен скрининг на роднини от първа степен на пациенти с новодиагностицирана идиопатична ДКМП се открива фамилност при 20-35% от тях (Hershberger and Siegfried, 2011). Фамилната ДКМП се определя при наличието на диагностични критерии за идиопатична ДКМП при поне двама близки родственици (роднини от 1-ва или 2-ра степен). Установено е, че пациентите с фамилна ДКМП имат по-неблагоприятна прогноза, като рискът от големи сърдечни събития (ВСС и смъртност, свързана със СН) е приблизително 4 пъти по-висок в сравнение с пациентите без фамилна анамнеза (Marume et al., 2020). В голямо проучване при пациенти с ДКМП от Европа, проведено от Asselbergs и съавт., е установено, че генетични находки се откриват при ~50% от пациентите с фамилно заболяване и при около 20% от спорадичните случаи (Asselbergs et al., 2021). Трябва да се отбележи, че липсват данни от големи проспективни проучвания по отношение на разликите в генетичните находки, пенетрантността и експресията на фамилната ДКМП в сравнение със спорадичната идиопатична ДКМП (Hershberger and Siegfried, 2011). Тъй като идиопатичната ДКМП може да протича безсимптомно в продължение на месеци или години, често проявите на заболяването настъпват късно в клиничния ход и включват сериозно и/или животозастрашаващо заболяване като СН, ВСС или инсулт (Hershberger et al., 2010). Въпреки приложението на съвременни терапевтични стратегии при пациентите с ДКМП, смъртността остава значителна (Schultheiss et al., 2019). В тази връзка, съществуват ограничени данни по отношение на сегрегацията на редки генетични варианти в големи семейства с ДКМП, което затруднява интерпретацията на тяхното клинично значение. От друга страна, данните показват, че при пациенти с ДКМП, секвенирането на гени с доказана или предполагаема роля в етиологията на заболяването може да доведе до идентифицирането на редки варианти, като повече от половината от тях са уникални (Norton et al., 2012). ДКМП се характеризира с непълна пенетрантност, свързана с възрастта, като роднините от едно семейство, носители на един и същ генетичен вариант, могат да имат разнообразни клинични прояви и ход на заболяването (Hershberger et al., 2010). Вариабилната експресия при пациентите с ДКМП включва разлики по отношение на пола, възрастта на начало на заболяването, скоростта на прогресия, риска от развитие на изявена СН, както и от ВСС (Schultheiss et al., 2019). Смята се, че върху фенотипната изява на ДКМП могат да оказват влияние модификатори (включително протективни варианти), фактори на околната среда, както и епигенетични механизми (Hershberger et al., 2013). В литературата са описани случаи на перипартална, алкохолна и химиотерапия-индуцирана кардиомиопатия, за които се счита че се дължат на взаимодействието на генетични причини и фактори на околната среда (Garcia-Pavia et al., 2019; Ware et al., 2016, 2018).

1.2.1. Молекулярно-генетични основи на ДКМП

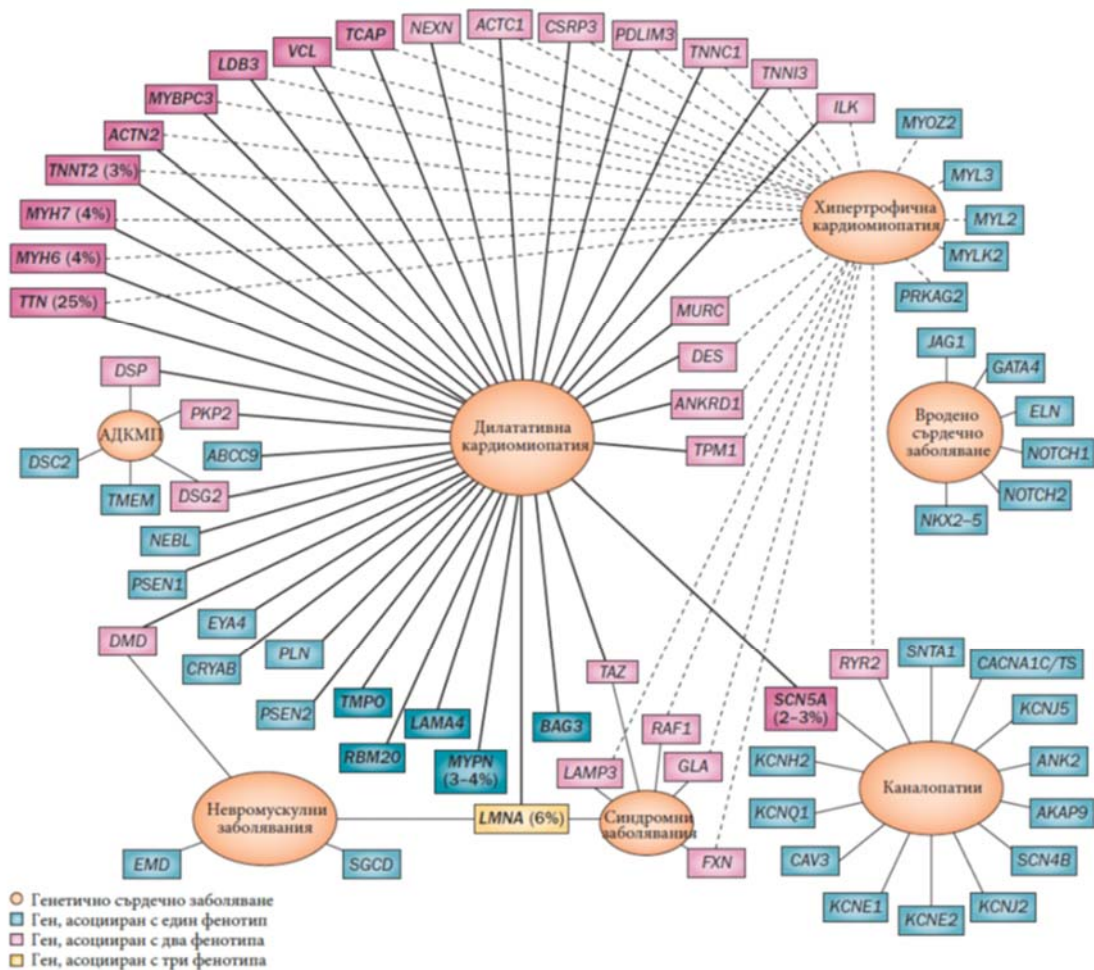
ДКМП се причинява от мутации в повече от 30 гени, които засягат протеини на различни клетъчни структури като саркомера, ядрената обвивка, цитоскелета, митохондриите, сарколемата и междуклетъчните контакти (**фигура 2**) (Hershberger et al.,

2013; Mestroni et al., 2014). Въпреки това се счита, че редките варианти в тези гени могат да обяснят едва 40% от случаите на ДКМП с генетична етиология (Hershberger et al., 2013). Мутации в някои от тези гени се свързват също с други кардиомиопатии, каналопатии, мускулна дистрофия или синдромни заболявания (фигура 3). ДКМП най-често се унаследява по автозомно-доминантен модел, въпреки че е възможно автозомно ресесивно, Х-свързано или митохондриално унаследяване (Weintraub et al., 2017).



Фигура 2. Генетични причини за дилатативна кардиомиопатия (ДКМП). Хипотезата за „дефектното предаване на сила“ постулира, че цитоскелетът осигурява предаването на сила от саркомера към екстрацелуларния матрикс, както и защита на миоцита от влиянието на външен механичен стрес. По този начин, като намаляват предаването на сила и/или резистентността към механичен стрес, дефектите в цитоскелетните протеини могат да допринесат за развитието на ДКМП. Контракtilната дисфункция на миофибрилите има централна роля в инициацията и прогресията на ДКМП. Протеините, при които е установена генетична мутация, свързана с ДКМП, са отбелязани с жълта звездичка. Саркомерът представлява сложна структура, изградена от множество протеини, като мутации в някои от кодиращите гени се свързват с ДКМП, включително *MYH7*, *MYBPC3*, *ACTC1*, *MYL2*, *MYL3*, *MYH6* и *TPM1*. Мутации във *FLNC* гена (кодиращ филамин С) са рядка причина за ДКМП. Мутации в гените, кодиращи сърдечните тропонини (*TNNT2*, *TNNC1* и *TNNI3*) също се свързват с нарушено генериране на сила. Мутации в *TTN* гена, кодиращ най-големия протеин, който се експресира в сърцето, титин, свързващ миозиновите филаменти със Z-дисконите, се откриват при ~25% от пациентите с ДКМП. Мутации в протеина, кодиран от *BAG3* гена, функциониращ като кошпаперон на heat shock protein 70 (HSP70) и HSP70-свързаните протеини, могат да индуцират дефекти в клетъчните сигнализационни пътища, които модифицират сърдечния отговор. Мутации във phospholamban (кодиран от гена *PLN*), който представлява ключов регулаторен протеин за втъркелетъчния метаболизъм на калция, се свързват с абнормна контракtilна функция. Генетични варианти в десмозомните гени *DSC2* (кодиращ десмоколин 2), *DSG2* (кодиращ десмоглеин 2), *DSP* (кодиращ десмоплакин), *PKP2* (кодиращ плакофилин 2) и *JUP* (кодиращ junction plakoglobin), както и в *DES* гена, кодиращ десмин, ключов протеин на интермедиерните филаменти, могат да причиняват аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия, но също така се свързват с ДКМП. Десмозомните сутруктури участват в предаването на сила по време на мускулното съкращение. Мутациите в *LMNA* гена, кодиращ ламин А/С, компонент на ядрената ламина, асоциирана с вътрешната ядрена мембрана, се свързват с висока честота на заболяване на проводната система, камерни аритмии и внезапна сърдечна смърт. При пациенти с ДКМП са докладвани мутации в *RBM20*, кодиращ сплайсинг фактор, участващ в регулацията на превключването на изоформите на *TTN*. (Фигурата е модифицирана по Hershberger et al., 2013)

Използвани съкращения: ДКМП, дилатативна кардиомиопатия; SERCA2a, Ca²⁺-АТФаза 2a на саркоплазмен/ендоплазмен ретикулум.



Фигура 3. Взаимовръзки между гените, асоциирани с кардиомиопатии и свързаните с тях фенотипове. Представени са гените, които причиняват определени генетични сърдечни заболявания. Линиите свързват всеки фенотип с гените, които имат роля в етиологията на заболяването. Гените, които се свързват с фамилна дилатативна кардиомиопатия са по-тъмни и са удебелени, ако причиняват заболяване при $\geq 1\%$ от пациентите, като е добавена информация за тяхната честота, ако причиняват заболяване при $\geq 3\%$ от пациентите. (Фигурата е модифицирана по Hershberger et al., 2013)

Използвани съкращения: АДКМП, аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия.

Патогенни варианти, свързани с преждевременно терминиране на *TTN* гена, кодиращ най-големия протеин в сърцето – титин, съставен от $\sim 35\,000$ аминокиселини, са честа причина за ДКМП и се установяват при $\sim 20\text{-}25\%$ от пациентите (**таблица 4**) (Herman et al., 2012). От друга страна, ролята на missense вариантите в *TTN* гена в патогенезата на заболяването не е добре изяснена (Norton et al., 2012). Редки варианти в гена *LMNA*, кодиращ ламин А и С, са докладвани при приблизително 6% от пациентите с ДКМП (Hershberger et al., 2013). Ламините са протеини на ядрената мембрана, които имат участие в процеса на репликация и транспорта между ядрото и цитоплазмата. Друг ключов ген, който има роля в патогенезата на ДКМП е *RBM20*. Мутации в *RBM20* се установяват при 1-3% от пациентите. Генът кодира сплайсинг фактор, участващ в регулацията на превключването на изоформите на *TTN* гена. Патогенни генетични находки при пациенти с ДКМП също така са докладвани в гени, които кодират

саркомерните протеини, протеини на Z-диска, цитоскелета, саркоплазмения ретикулум, йонните канали, митохондриите, транскрипционни фактори и други клетъчни компоненти, като мутациите във всеки един от останалите гени, които се свързват с ДКМП, изглежда че причиняват <5% от случаите на заболяването – напр. *MYH7*, *MYBPC3*, *TNNT2*, *MYPN*, *SCN5A* и *PLN*. Важно е да се отбележи, че при около 38% от пациентите с ДКМП се установяват повече от една мутация (двойни хетерозиготи по един или повече гени), а при ~12% от тях се установяват 3 или повече мутации (Haas et al., 2015). Тези данни показват, че ДКМП е краен фенотип, който може да се причинява от нарушения в различни клетъчни и метаболитни пътища (Bowles et al., 2000; Ganesh et al., 2013).

Таблица 4. Молекулярно-генетични основи на дилатативна кардиомиопатия (ДКМП)

Протени	Ген	Хромозомна локализация	ОМIM	Честота (%) при пациентите с ДКМП
Мутации в саркомерните гени				
Титин	<i>TTN</i>	2q31.2	188840	25%
β-миозинова тежка верига	<i>MYH7</i>	14q11.2	160760	4%
α-миозинова тежка верига	<i>MYH6</i>	14q11.2	160710	4%
Тропонин Т, сърдечен мускул	<i>TNNT2</i>	1q32.1	191045	3%
Миозин-свързващ протеин С, сърдечен тип	<i>MYBPC3</i>	11p11.2	600958	2%
Актин, алфа сърдечен мускул 1	<i>ACTC1</i>	15q14	102540	<1%
Тропонин I, сърдечен мускул	<i>TNNI3</i>	19q13.42	191044	<1%
Тропонин С, сърдечен мускул	<i>TNNC1</i>	3p21.1	191040	<1%
Тропомозинова алфа-1 верига	<i>TPM1</i>	15q22.2	191010	<1%
Мутации в гени на Z-диска				
Миопаладин	<i>MYPN</i>	10q21.3	608517	3-4%
Телетонин	<i>TCAP</i>	17q12	604488	1%
α-актинин 2	<i>ACTN2</i>	1q43	102573	1%

LIM-свързващ домен 3	<i>LDB3</i>	10q23.2	605906	1%
Винкулин	<i>VCL</i>	10q22.2	193065	1%
Мускулен LIM протеин	<i>CSRP3</i>	11p15.1	600824	<1%
Нексилин, F-актин-свързващ протеин	<i>NEXN</i>	1p31.1	613121	<1%
Небулет	<i>NEBL</i>	10p12.31	605491	<1%
Muscle-restricted coiled-coil protein	<i>MURC</i>	9q31.1	617714	<1%
Анкирин повторен домен 1	<i>ANKRD1</i>	10q23.31	609599	Рядка
Мутации в гени на ядрената мембрана				
Ламин А/С	<i>LMNA</i>	1q22	150330	6%
Тимопоетин	<i>TMPO</i>	12q23.1	188380	1%
Мутации в гени на сплайсозомата				
РНК-свързващ мотив протеин 20	<i>RBM20</i>	10q25.2	613171	2%
Мутации в цитоскелетните гени				
Филамин С	<i>FLNC</i>	7q32.1	102565	2.2%
Ламинин, алфа-4	<i>LAMA4</i>	6q21	600133	1%
Десмин	<i>DES</i>	2q35	125660	<1%
Интегрин-свързана киназа	<i>ILK</i>	11p15.4	602366	<1%
PDZ и LIM домен протеин 3	<i>PDLIM3</i>	4q35.1	605889	<1%
Мутации в гени на дистрофиновия комплекс				
Саркогликан, делта	<i>SGCD</i>	5q33.2-q33.3	601411	<1%
Дистрофин	<i>DMD</i>	Xp21.2-p21.1	300377	Рядка
Мутации в гени на йонните канали				
Sodium voltage-gated channel, alpha subunit 5	<i>SCN5A</i>	3p22.2	600163	2-3%
ATP-binding cassette, subfamily C, member 9	<i>ABCC9</i>	12p12.1	601439	<1%

Мутации в гени, свързани с метаболизма на калция				
Phospholamban	<i>PLN</i>	6q22.31	172405	<1%
Мутации в десмозомните гени				
Десмоплакин	<i>DSP</i>	6p24.3	125647	<1%
Плакофилин 2	<i>PKP2</i>	12p11.21	602861	<1%
Десмоколин 2	<i>DSC2</i>	18q12.1	125645	Рядка
Десмоглеин 2	<i>DSG2</i>	18q12.1	125671	Рядка
Мутации в други гени				
Vcl2-associated athanogene 3	<i>BAG3</i>	10q26.11	603883	2.8%
Пресенилин 1	<i>PSEN1</i>	14q24.2	104311	<1%
Пресенилин 2	<i>PSEN2</i>	1q42.13	600759	<1%
Кристалин, алфа-В	<i>CRYAB</i>	11q23.1	123590	<1%
ЕУА транскрипционен коактиватор и фосфатаза 4	<i>EYA4</i>	6q23.2	603550	Рядка

Използвани съкращения: ДКМП, дилатативна кардиомиопатия.

Източници: Arimura et al., 2011; Begay et al., 2018; Hershberger et al., 2013.

1.2.2. Типове мутации при пациенти с ДКМП

Данните от проучване, проведено от Herman и съавт., при 203 пациенти с ДКМП, 231 с ХКМП и 249 контроли показват, че честотата на мутации (nonsense мутации, splice site мутации, мутации с изместване рамката на четене и мутации, свързани с броя копия) в *TTN* гена е статистически значимо по-висока при пациентите с ДКМП (27%) в сравнение с тези с ХКМП (1%), както и в сравнение с контролите (3%) (Herman et al., 2012). Мутациите в *TTN* гена са честа причина за ДКМП и се откриват при ~25% от фамилните и при 18% от спорадичните случаи в проучването, като преобладават в А-линията и отсъстват в участъците на Z-диска и М-линията на титина. Генетичните варианти, установени при пациентите с ХКМП и при контролите са локализирани в А-линията на титина (40% спрямо 84% за мутациите при пациентите с ДКМП) и включват варианти в Z-линията (20% спрямо 0%). Също така е установено, че при някои от пациентите с ХКМП с мутации в *TTN* гена се откриват мутации в *MYH7* или *MYBPC3* гените. От друга страна, са докладвани преждевременно терминаращи варианти в гена за титин, които не сегрегират със заболяването, както и други с висока честота в контролни популации (Herman et al., 2012; Norton et al., 2012). Резултатите от проучване при пациенти с ДКМП от 17 фамилии в сравнение с данните от референтни популации, показват, че се открива висока честота на missense варианти в *TTN* гена и в двете изследвани групи - приблизително 23 варианти на участник (Norton et al., 2012). Тези

данни налагат внимателната оценка на ролята на установените генетични находки в гена за титин в патогенезата на ДКМП.

В проучване, проведено от Norton и съавт., е докладвано, че ~90% от вариантите, установени при пациенти с фамилна или спорадична ДКМП, представляват единични нуклеотидни замени (93% missense, 5% nonsense и 2% splice site варианти), а ~10% от тях са инсерции/делеции с размер 1 до 4 бази, водещи до изместване на рамката на четене в кодиращите последователности при 86% от случаите (Norton et al., 2012). Данните също така показват, че ~90% от вариантите са уникални за единични фамилии, а останалите се съобщават при 2-4 индексни пациенти с ДКМП.

Резултатите от голямо проучване при 639 европейски пациенти със спорадична или фамилна ДКМП с приложението на секвениране от ново поколение (NGS, next generation sequencing) на 84 гени, показват, че мутации, които са докладвани в базата данни HGMD, се установяват при общо 46% от пациентите, а генетични варианти са открити при ~73% от тях (Haas et al., 2015). Най-голям брой мутации, докладвани в базата данни HGMD, са открити в гените *PKP2*, *MYBPC3* и *DSP*, а най-голям брой недокладвани генетични варианти са установени в гените *TTN*, *PKP2*, *MYBPC3*, *DSP*, *RYR2*, *DSC2*, *DSG2* и *SCN5A*. В проучването е установено също, че голяма част от пациентите са двойни хетерозиготи по един (7%) или по различни гени (38%), както и че 12,8% от пациентите са носители на 3 или повече варианти. Важно е да се отбележи, че значителна част от откритите патогенни варианти, докладвани в базата данни HGMD, при пациенти с ДКМП в проучването могат да се свързват с АДКМП (31%), ХКМП (16%) или каналопатии (6%). Мутации в саркомерните гени са докладвани при най-голям брой пациенти (14%), последвано от пациентите с варианти в гените за йонни канали (13%), Z-диск/цитоскелетни протеини (12%), интеркалиращите дискове (11%), ядрените протеини (6%) и протеини на клетъчната мембрана (2%).

Големи делеции са докладвани рядко в гените *LMNA*, *EYA4* и *BAG3* (Gupta et al., 2010; Norton et al., 2011; Schönberger et al., 2005).

1.2.3. Предиктори за положителен генетичен тест при пациенти с ДКМП

За целите на определяне на вероятността за положителен генетичен тест при пациентите с ДКМП е създадена скалата „The Madrid Genotype Score”, която включва независимите предиктори: фамилна анамнеза за ДКМП, нисък волтаж в периферните отвеждания при ЕКГ, наличието на скелетна миопатия, липсата на АХ и липсата на ляв бедрен блок. Скалата определя вероятност за положителен генетичен тест от 3%, когато не присъства нито един от изброените фактори до 79%, когато присъстват 4 или повече фактори (Escobar-Lopez et al., 2022).

1.2.4. Генотип-фенотипни асоциации при ДКМП

Трябва да се отбележи, че взаимовръзките между пенетрантността на заболяването, алелната честота, ефекта от наличието на различни генетични варианти, влиянието на фактори на околната среда и клиничния фенотип на ДКМП не са добре изяснени (Hershberger et al., 2013). В подкрепа на това твърдение са данните от проведено

проучване при пациенти с идиопатична или фамилна ДКМП, в което при 6 от 19 семейства с варианти в *LMNA* гена, които повлияват структурата на протеина, поне един роднина със заболяване не е носител на генетичния вариант (Parks et al., 2008). Провеждането на молекулярно-генетичен анализ след цялостно екзомно секвениране (WES, whole exome sequencing) при засегантите роднини показва, че в 5 от тези семейства се открива поне един допълнителен рядък вариант в известен ген, свързан с ДКМП (Cowan et al., 2018). Данните показват, че двойнолинеен тип унаследяване се установява или се предполага в 3 от семействата и е възможно в останалите 2. Чрез използването на статистически модел е установено, че тези допълнителни варианти се свързват с по-тежък клиничен фенотип след коригиране на изходните характеристики по пол, възраст и наличието/липсата на несегрегирания *LMNA* вариант в семейството. Тези резултати са в подкрепа на мултигенната етиология на ДКМП. Поради тази причина се счита, че при ДКМП с генетична етиология не съществуват добре характеризирани генотип-фенотипни корелации, с няколко изключения (Hershberger et al., 2010).

1.2.4.1. Асоциации, свързани с мутации в *TTN* гена

Преждевременно терминиращите мутации в *TTN* гена при пациентите с ДКМП се характеризират с висока пенетрантност от >95% след 40-годишна възраст (Herman et al., 2012). Между носителите на мутации в гена за титин и пациентите с ДКМП без открити мутации в *TTN* гена не се установяват разлики по отношение на възраст на диагностициране на заболяването, краен диастолен размер, ФИ, честота на сърдечна трансплантация, имплантация на ЛК асистиращо устройство и смъртност по сърдечни причини. Също така е установено, че при носителите на мутации в *TTN* гена, честотата на нежелани събития, включително сърдечни трансплантации, имплантация на ЛК асистиращо устройство и смъртност по сърдечни причини, не се различава в зависимост от типа мутация, но при мъжете с мутации са докладвани нежелани събития на по-ранна възраст спрямо жените в проучването (средна възраст 68 ± 5 години при жените и 56 ± 3 години при мъжете ($P = 4 \times 10^{-5}$)). Данните от проучване при две големи фамилии с мутации в *TTN* гена показват, че засегантите роднини развиват ДКМП със СН с различна възраст на начало на заболяването, без проводни нарушения и мускулоскелетно заболяване (Gerull et al., 2002). Мутацията p.Ala743Val в *TTN* гена, установена при баща и дъщеря с фамилна ДКМП, се свързва с изявата на сърдечни аритмии, преди развитието на ДКМП или СН (Itoh-Satoh et al., 2002).

1.2.4.2. Асоциации, свързани с мутации в *RBM20* гена

Мутациите в *RBM20* се свързват с ДКМП с агресивен клиничен ход (Brauch et al., 2009; Li et al., 2010). При общо 39 носители на мутация в *RBM20* гена с ДКМП от 8 семейства е докладвана по-ранна възраст на диагностициране на заболяването в сравнение с пациенти със спорадична или фамилна ДКМП, подложени на фамилен скрининг (средно 35.9 години спрямо 45.2 години), съобщени са 11 смъртни случая (средна възраст 45.2 години), 4 сърдечни трансплантации (средна възраст 28.5 години) и 8 ICD имплантации (Brauch et al., 2009). При 9 носители на мутация в *RBM20* гена в

проучването е докладвана камерна тахикардия, а 5 от носителите не изпълняват диагностичните критерии за ДКМП.

1.2.4.3. Асоциации, свързани с мутации в *LMNA* гена

Открити първоначално при пациенти с автозомно-доминантна мускулна дистрофия тип Емери-Драйфус, мутации в *LMNA* гена са докладвани при пациенти с ДКМП без ставни контрактури или скелетна миопатия, както и при пациенти с мускулна дистрофия пояс-крайник тип 1В (Lu et al., 2011). Мутациите в гена за ламин А/С могат да са причина за ДКМП с проводно заболяване, ПМ и камерни аритмии (Brodth et al., 2013; Fatkin et al., 1999). Мутациите, които се установяват при пациенти с ДКМП се локализиращат в пръчковидния домен на *LMNA* и се характеризират с висока пенетрантност, свързана с изява на заболяването до четвъртата декада от живота, за разлика от мутациите, свързани с мускулната дистрофия тип Емери-Драйфус, които се откриват в главата и опашката на протеина (Fatkin et al., 1999). Най-честата причина за смъртност при носителите на мутации в *LMNA* гена, която се установява в 46% от случаите, е ВСС (van Berlo et al., 2005). В проучване при 269 носители на *LMNA* мутации от Европа е докладвано, че животозастрашаващи камерни аритмии се установяват само при тези с поне 2 от следните независими рискови фактори: камерна тахикардия, ФИ <45% при първи клиничен преглед, мъжки пол и наличието на non-missense мутации (инсерции/делеции, splice site или преждевременно терминиращи мутации) (van Rijsingen et al., 2012). При проучване на 23 индексни пациенти и 35 роднини, носители на мутацията p.Arg331Gln в *LMNA* гена, са докладвани статистически значимо благоприятни резултати (по отношение на комбинираната крайна цел животозастрашаващи камерни аритмии, СН в краен стадий или смъртност) в сравнение с носителите на други мутации в *LMNA* гена. Фенотипът при пациентите и роднините се свързва с наличието на атриовентрикуларни (AV) проводни нарушения (61% и 44%, съответно), суправентрикуларни тахиаритмии (69% и 52%, съответно) и ДКМП (74% и 14%, съответно) (Hoorntje et al., 2017). Мутации в *LMNA* гена могат да са причина също за Hutchinson-Gilford прогерия, фамилна парциална липодистрофия, мандибулоакрална дисплазия, болест на Charcot-Marie-Tooth тип 2В1 и други системни заболявания.

1.2.4.4. Асоциации, свързани с мутации в *TMPPO* гена

Мутацията p.Arg690Cys в *TMPPO* гена е съобщена при двама братя с тежка ДКМП, но се открива с висока честота при здрави контроли, което предполага, че не представлява патогенен вариант (Taylor et al., 2005).

1.2.4.5. Асоциации, свързани с мутации в саркомерните гени

Данните от проучване, проведено от Merlo и съавт., показват, че редки мутации в гените *MUN7*, *MUN6*, *MUBPC3*, *TNNT2* и *TTN* при пациенти с ДКМП се свързват с тежък клиничен фенотип, както и по-неблагоприятна прогноза (прогресия към смърт или трансплантация) след 50-годишна възраст в сравнение с пациентите, които не са

носителите на мутации в тези гени (Merlo et al., 2013). В друго проучване е установено, че ~10% от случаите на фамилна ДКМП се дължат на патогенни варианти в саркомерен ген (Kamisago et al., 2000). В 4 от проучените семейства са установени missense мутациите p.Ser532Pro и p.Phe764Leu в *MYH7* гена и делеция в *TNNT2* гена, като фенотипът при носителите на мутации се свързва с ранно начало на ЛК дилатация и дисфункция. При 17 носители на варианта p.Ser532Pro в *MYH7* гена с ДКМП е докладван 1 случай на хоспитализация на 2-годишна възраст поради СН, СН и ВСС при 1 пациент на 20-годишна възраст, 1 случай на трансплантация на 23-годишна възраст и 1 случай на пациент, насочен за трансплантация на 32-годишна възраст. Мутацията p.Phe764Leu в *MYH7* гена е установена при 3 пациенти с ДКМП от едно семейство, при което е съобщен случай на ВСС на кърмаче (при него липсват данни от генетично изследване). Мутацията p.Lys210del в *TNNT2* гена, открита при две фамилии в проучването, се свързва с внезапна смърт при 2 кърмачета с кардиомиопатия и 3 млади възрастни в едно от семействата, както и с три смъртни случая, свързани със СН, при пациенти под 20-годишна възраст във второто семейство. Мутацията p.Arg141Trp в *TNNT2* гена, установена при проучване на голямо семейство с фамилна ДКМП, се свързва с непълна пенетрантност, различна възраст на начало на заболяването, както и различна тежест на ДКМП (Li et al., 2001). При проучване на пациенти с фамилна ДКМП е установено, че мутации в *TNNT2* и *TNNC1* гените се откриват при ~5% от случаите и се свързват с пълна пенетрантност и тежка клиника (Mogensen et al., 2004). При общо 21 носители на мутации е докладвано, че 6 са подложени на сърдечна трансплантация, 5 загиват от СН, а 4 загиват внезапно на средна възраст от 29 години. Menon и съвт. съобщават мутацията p.Phe79Asn в *TNNT2* гена при семейство с автозомно-доминантно сърдечно заболяване и вариабилна клинична експресия (Menon et al., 2008). Двама от носителите на мутацията са диагностицирани с РКМП, трима с необструктивна ХКМП, двама с ДКМП, един с кардиомиопатия от смесен тип и един с лека концентрична ЛКХ, като независимо от морфологичните особености се установява лека до тежка рестриктивна физиология с ранно развитие на ремоделиране и висока честота на предсърдна тахикардия. Missense мутациите p.Lys36Gln и p.Asn185Lys в *TNNI3* гена, открити при проучване на 96 пациенти с ДКМП, се свързват с тежко фамилно заболяване с ранно начало, налагащо трансплантация при 3 от общо 5 носители на мутация на възраст 6, 15, и 24 години (Carballo et al., 2009). Мутации в гена за тропонин I могат да се свързват с автозомно-рецесивна форма на ДКМП (Murphy et al., 2004). Вариантът p.Ala2Val в *TNNI3* е докладван в хомозиготно състояние при брат и сестра с ДКМП, докато техните незасегнати родители и друга сестра са хетерозиготни носители на варианта.

1.2.4.6. Асоциации, свързани с мутации в *MYPN* гена

При проучване на пациенти с ДКМП от европейски произход (65 фамилни и 49 спорадични случаи), Duboscq-Bidot и съвт. установяват мутации в *MYPN* гена при 3-4% от случаите, които се свързват с непълна пенетрантност (Duboscq-Bidot et al., 2008).

1.2.4.7. Асоциации, свързани с мутации в *ACTN2* гена

Мутацията p.Gln9Arg е открита при 7-годишно момиче, което загива вследствие на ДКМП. Бащата на момичето е починал вследствие на идиопатична ДКМП на 42-годишна възраст без налични данни от проведено генетично изследване, но е съобщено, че майката не е носител на варианта (Mohapatra et al., 2003).

1.2.4.8. Асоциации, свързани с мутации в *LDB3* гена

Патогенни варианти в *LDB3* гена са докладвани както при пациенти с ДКМП, със или без ЛК некомпактност, така и при пациенти с ЛНКМП (Arimura et al., 2004; Vatta et al., 2003; Xing et al., 2006).

1.2.4.9. Асоциации, свързани с мутации във *VCL* гена

В проучване, проведено от Olson и съавт. при 350 пациенти с ДКМП, са съобщени мутациите p.Arg975Trp и p.Leu954del в екзон 19 на *VCL* гена, кодиращ изоформите с тъканно-специфична експресия винкулин и метавинкулин (Olson et al., 2002). Метавинкулин, който включва в структурата си екзон 19 на *VCL* гена, се експресира в сърдечните и мускулните клетки, за разлика от винкулин, който има повсеместна експресия. В кардиомиоцитите, метавинкулин и винкулин се локализируют в областта на интеркалиращите дискове и костамерите, като получените данни от проучването са в подкрепа на хипотезата, че ДКМП може да се причинява в резултат на дефекти в механизмите на предаване на сила.

1.2.4.10. Асоциации, свързани с мутации в *CSRP3* гена

Missense мутации в *CSRP3* гена са докладвани при пациенти с ДКМП (Hershberger et al., 2008; Knöll et al., 2002). Понастоящем, значението на мутацията p.Trp4Arg в *CSRP3* гена в патологията на заболяването не е известна, тъй като в литературата са докладвани противоречиви данни относно нейната патогенност (Bos et al., 2006; Geier et al., 2008).

1.2.4.11. Асоциации, свързани с мутации в *ANKRD1* гена

Мутации в *ANKRD1* гена са съобщени при пациенти със спорадична или фамилна ДКМП (Duboscq-Bidot et al., 2009).

1.2.4.12. Асоциации, свързани с мутации в *NEXN* гена

Хетерозиготни и хомозиготни мутации в *NEXN* гена са докладвани при пациенти с ДКМП (Bruyndonckx et al., 2021; Hassel et al., 2009). Хомозиготните мутации могат да се свързват с тежка ДКМП в неонаталния период (Bruyndonckx et al., 2021).

1.2.4.13. Асоциации, свързани с мутации в *MURC* гена

Missense мутации в *MURC* гена са съобщени при пациенти с ДКМП с прогресивна СН, проводни нарушения и аритмии (Rodriguez et al., 2011).

1.2.4.14. Асоциации, свързани с мутации във *FLNC* гена

Преждевременно терминаращи мутации в гена за филамин С с висока пенетрантност са докладвани при семейства с аритмогенна ДКМП и висока честота на ВСС (Begay et al., 2016, 2018). В голямо проучване при 1150 пациенти с кардиомиопатия (700 ХКМП, 300 ДКМП, 50 РКМП и 100 ЛНКМП), преждевременно терминаращи мутации във *FLNC* гена са открити само при пациентите с ДКМП, докато наличието на missense мутации или in-frame инсерции/делеции се свързва с другите фенотипове (Ader et al., 2019). При носителите на преждевременно терминаращи мутации във *FLNC* гена е установена значимо по-висока честота на ВСС или фамилна анамнеза за ВСС спрямо носителите на missense мутации (70% спрямо 19%, $P = 0.01$).

1.2.4.15. Асоциации, свързани с мутации в *DES* гена

Мутациите в *DES* гена могат да се свързват със спектър от различни фенотипове, който включва скелетна миопатия, мускулоскелетно и сърдечно заболяване (“десмин миопатия”), и кардиомиопатия (Mestroni et al., 2014). При носителите на мутации в гена за десмин е характерно наличието на проводно заболяване (Mestroni et al., 2007). Мутацията p.Arg406Trp в *DES* гена е установена както при пациенти с десмин миопатия, така и при баща и син с РКМП, като наличието на миопатия се съобщава само при сина (Arbustini et al., 2006; Dalakas et al., 2000; Olive et al., 2004; Park et al., 2000). Проводни нарушения са докладвани при всички пациенти с генетичния вариант. Мутацията p.Leu451Met в *DES* гена е докладвана при пациенти с фамилна ДКМП и при спорадични случаи без данни за мускулоскелетно заболяване, но също и при семейство с десмин миопатия (Dalakas et al., 2000; Li et al., 1999).

1.2.4.16. Асоциации, свързани с мутации в *LAMA4* и *ILK* гените

Патогенни варианти в *LAMA4* и *ILK* гените са установени при пациенти с тежка ДКМП (Knöll et al., 2007).

1.2.4.17. Асоциации, свързани с мутации в *PDLIM3* гена

Мутация в гена *PDLIM3* е докладвана при 1 пациентка с ДКМП по време на бременност, която загива една година по-късно преди да се подложи на сърдечна трансплантация (Arola et al., 2007). Майката на пациентката има установен ляв бедрен блок на ЕКГ и гранични данни за кардиомиопатия, като фамилната анамнеза и проведените ЕКГ и ехокардиографски изследвания за ДКМП или други кардиомиопатии при роднините от първа степен са негативни.

1.2.4.18. Асоциации, свързани с мутации в *SGCD* гена

Хетерозиготни мутации в гена за δ -саркогликан са установени при пациенти със спорадична или фамилна ДКМП, без данни за мускулоскелетно засягане (Tsubata et al., 2000).

1.2.4.19. Асоциации, свързани с мутации в *SCN5A* гена

Мутации в *SCN5A* гена се откриват при 2,6% от пациентите с ДКМП и се свързват с ранно начало на заболяването, проводни нарушения и аритмии, като проявяват непълна пенетрантност (Hershberger et al., 2008; McNair et al., 2004, 2011; Olson et al., 2005).

1.2.4.20. Асоциации, свързани с мутации в *ABCC9* гена

Мутации в *ABCC9* гена са докладвани при пациенти с ДКМП със СН и камерна тахикардия (Bienengraeber et al., 2004).

1.2.4.21. Асоциации, свързани с мутации в *PLN* гена

Мутацията p.Arg9Cys в *PLN* гена е докладвана при семейство с автозомно-доминантна ДКМП с тежка СН, налагаща трансплантация при 4 от засегнатите роднини. Съобщената средна възраст на смърт при пациентите е 25.1 ± 12.7 години (Schmitt et al., 2003). Мутацията p.Arg14del в *PLN* гена, установена при голямо проучване на 1203 пациенти с ДКМП, се свързва с развитието до средна възраст на ЛК дилатация, контрактилна дисфункция и епизодични камерни аритмии, както и изявена СН при някои от носителите (Haghighi et al., 2006). За разлика от това, данните от проучване, проведено от DeWitt и съвт., показват че мутацията p.Arg14del може да се свързва с лека ДКМП с късно начало през седмата декада от живота (DeWitt et al., 2006).

1.2.4.22. Асоциации, свързани с мутации в десмозомните гени

В проучване при 89 пациенти с ДКМП, подложени на трансплантация, е докладвано, че патогенни варианти в десмозомните гени (*PKP2*, *DSP*, *DSC2*, *DSG2* и *JUP*) се откриват при 13% от участниците (García-Pavía et al., 2011). При 7 пациенти са установени мутации, които са съобщени предходно при пациенти с АДКМП, но нито един от пациентите в проучването не изпълнява диагностичните критерии за АДКМП. Данните показват, че пенетрантността при носителите на патогенни варианти в семействата на пациентите е едва 14% (съобщени са 4 засегнати роднини от 27 носители). Патогенни варианти в *PKP2* и *DSP* гените са докладвани при 5% от пациентите с идиопатична ДКМП според данните от друго проучване (Elliott et al., 2010). Мутацията p.His679Tyr в *PKP2* гена в хомозиготно състояние е открита при голямо семейство с ДКМП и 3 случая на внезапна смърт в ранна детска възраст от турски произход. Три носители на варианта са подложени на сърдечна трансплантация в юношеска възраст, докато при 1 носител на 18-годишна възраст не се установяват признаци на сърдечно заболяване (Klauke et al., 2017).

1.2.4.23. Асоциации, свързани с мутации в *BAG3* гена

Патогенни варианти в *BAG3* гена се откриват при около 2,8% от пациентите с фамилна ДКМП от Япония и се свързват с късно начало на заболяването (Arimura et al., 2011). Данните от друго проучване показват, че медианата на възрастта на начало/диагностициране на заболяването при носители на редки варианти в *BAG3* гена е 44 години (диапазон 21-64 години) със значителна вариабилност по отношение на клиничната тежест при пациентите - 8 от общо 17 носители на варианти са подложени на трансплантация или загиват вследствие на СН, докато други имат минимална или липса на изява на ДКМП (Norton et al., 2011).

1.2.4.24. Асоциации, свързани с мутации в *PSEN1* и *PSEN2* гените

Мутации в гените *PSEN1* и *PSEN2* са установени при проучване на 311 индексни пациенти с ДКМП (Li et al., 2006). Вариантът p.Asp333Gly в *PSEN1* гена проявява пълна пенетрантност и се свързва с прогресивно заболяване, налагащо трансплантация или водещо до смърт, за разлика от варианта p.Ser130Leu в *PSEN2* гена, който има непълна пенетрантност и се свързва с по-благоприятна прогноза.

1.2.4.25. Асоциации, свързани с мутации в *CRYAB* гена

При носители на мутации в *CRYAB* гена е докладвана лека ДКМП с късно начало на заболяването (Inagaki et al., 2006; Pilotto et al., 2006).

1.2.4.26. Асоциации, свързани с мутации в *EYA4* гена

Делеция в *EYA4* гена се съобщава при едно семейство с автозомно-доминантно заболяване, свързано със сензориневрална загуба на слуха и ДКМП (Schönberger et al., 2000, 2005). Мутацията се характеризира с непълна пенетрантност и може да се свързва с умерено тежка до тежка загуба на слуха до късно юношество и развитието на ЛК дисфункция с прогресивна СН след четвъртата декада от живота при носителите на генетичния вариант.

1.2.5. Данни от сравнителни кохортни проучвания

Данните от проучване, проведено от Jansweijer и съавт., при индексни пациенти с ДКМП и техните роднини с установени преждевременно терминаращи варианти в *TTN* гена (n = 45, n = 73), варианти в *LMNA* гена (n = 28, n = 29) и пациенти без установени варианти в двата гена (n = 60), с медиана на проследяване от поне 2,5 години във всяка група, показват че в групата на носителите на варианти в *TTN* гена се установява по-късна възраст на диагностициране на заболяването в сравнение с носителите на варианти в *LMNA* гена, по-нисък риск от развитие на намалена ФИ <35%, както и смърт на по-късна възраст (Jansweijer et al., 2017). При носителите на варианти в *TTN* гена е докладван също по-нисък риск по отношение на комбинирания резултат за малигнена камерна аритмия, сърдечна трансплантация или смъртност (индексни пациенти HR 0.09, P < 0.001;

роднини HR 0.21, P = 0.02) в сравнение с носителите на мутации в *LMNA* гена и пациентите без установени мутации в двата гена (HR 0.36, P = 0.07).

Данните от проведено проучване с 40 участници показват, че се установява по-висока честота на продължителни камерни аритмии при носителите на мутации в *RBM20* гена в сравнение с носителите на мутации в *TTN* гена (44% спрямо 5%, P=0.006) (van den Hoogenhof et al., 2018).

В голямо проучване, проведено с участието на 487 пациенти с ДКМП, е установено, че генетичните варианти в десмозомните гени и в *LMNA* гена се свързват с висок риск от ВСС или животозастрашаващи аритмии (ВСС/камерна тахикардия/камерно мъждене), независимо от тежестта на ЛК дисфункция (Gigli et al., 2019).

Резултатите от проведен мета-анализ по отношение на генотип-фенотипните асоциации при повече от 8000 пациенти с ДКМП с мутации в гените *LMNA*, *PLN*, *RBM20*, *MYBPC3*, *MYH7*, *TNNT2* и *TNNI3* показват, че средната честота на открити мутации в изследваните гени е между 1 и 5% (Kavvarpour et al., 2017). При носителите на мутации в гените *LMNA* и *PLN* се установява по-висока честота на ВСС, камерни аритмии или сърдечна трансплантация в сравнение с носителите на мутации в саркомерните гени. Честотата на сърдечни трансплантации е най-висока при носителите на варианти в *LMNA* гена, докато данните показват, че носителите на варианти в *RBM20* гена се подлагат на трансплантация на най-ранна възраст (средно 28.5 години). При носителите на варианти в *LMNA* гена се съобщава също по-висока честота на проводни нарушения (при 73%) и на надкамерни тахиаритмии (при 61%) в сравнение с носителите на мутации в останалите гени.

1.2.6. Синдромни заболявания, свързани с ДКМП

Невромускулните заболявания предствляват важна група заболявания, причинени от мутации в различни гени, които могат да са свързани с ДКМП. Обикновено, мутациите при пациентите с ДКМП, които имат невромускулно заболяване, се унаследяват по автозомно-рецесивен или X-свързан модел. Мутации в гена за дистрофин могат да причиняват мускулна дистрофия тип Дюшен, мускулна дистрофия тип Бекер, както и ДКМП с X-свързано унаследяване, свързана със субклинично или липсата на мускулно засягане (Mestroni et al., 2014). Мускулните дистрофии тип Дюшен и тип Бекер обикновено се проявяват в детска възраст с преобладаващ мускулоскелетен фенотип. ДКМП често се проявява през втората декада от живота при пациентите с мускулна дистрофия тип Дюшен след развитието на мускулоскелетна миопатия, докато сърдечно засягане се установява при част от пациентите с мускулна дистрофия тип Бекер, обикновено в по-късна възраст. ДКМП с X-свързано унаследяване се характеризира с ранно начало на заболяването през втората декада от живота, тежка клиника и бърза прогресия (Towbin et al., 1993). Патогенни варианти в *EMD* гена, кодиращ протеина емерин, могат да причиняват мускулна дистрофия тип Емери-Драйфус, която се характеризира с развитието на кардиомиопатия по време на юношеския период (Mestroni et al., 2007). Мутациите в *EMD* гена могат да се свързват с

развитието на проводно заболяване, аритмии и риск от ВСС, а генетичните варианти в *DMD* гена - със специфични проводни дефекти.

В **таблица 5** са представени синдромни заболявания, които могат да се свързват с ДКМП.

Таблица 5. Синдромни заболявания, свързани с дилатативна кардиомиопатия

Заболяване	Ген	Протеин	Хромозомна локализация	Модел на унаследяване
Невромускулни и други системни заболявания				
Миофибрилна миопатия тип 1	<i>DES</i>	Десмин	2q35	АД или АР
Мускулна дистрофия тип Дюшен, Мускулна дистрофия тип Бекер	<i>DMD</i>	Дистрофин	Xp21.2-p21.1	X-свързано, X-свързано
Мускулна дистрофия Емери-Драйфус тип 2/тип 3, Синдром сърце-ръка, словенски тип, Malouf синдром	<i>LMNA</i>	Ламин А/С	1q22	АД или АР, АД, АД
Мускулна дистрофия Емери-Драйфус тип 1	<i>EMD</i>	Емерин	Xq28	X-свързано
Митохондриални заболявания				
Barth синдром	<i>TAZ</i>	Тафазин, фосфолипид-лизофосфолипид трансацилаза	Xq28	X-свързано
Заболявания, свързани с метаболизма на мастните киселини				
Карнитинов дефицит, системен, първичен	<i>SLC22A5</i>	Solute carrier family 22 (organic cation transporter), member 5	5q31.1	АР
Скелетно-мускулни заболявания				
Laing дистална миопатия	<i>MYH7</i>	β-миозинова тежка верига	14q11.2	АД
Синдромни заболявания				
Синдром на Alström	<i>ALMS1</i>	ALMS1 centrosome and basal body associated protein	2p13.1	АР
Cantú синдром	<i>ABCC9</i>	ATP-binding cassette, subfamily C, member 9	12p12.1	АД

Използвани съкращения: АД, автозомно доминантно; АР, автозомно рецесивно.

Източници: Hershberger et al., 2013; Mestroni et al., 2007.

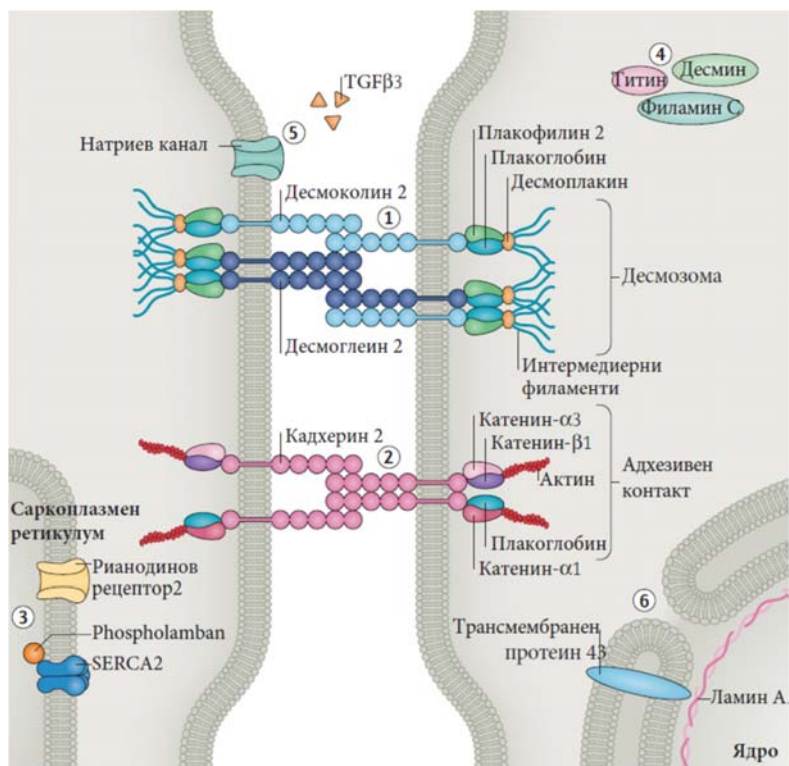
1.3. Аритмогенна кардиомиопатия (АКМП)

АКМП (ОМIM: #115200) е прогресивно, наследствено заболяване на миокарда, което представлява водеща причина за камерна аритмия и ВСС при млади хора ≤35-годишна възраст (Ackerman et al., 2011). Етиологично АКМП може да се дължи на генетични причини, придобити (напр. инфекциозни и инфламаторни) или системни заболявания (напр. саркоидоза) (Towbin et al., 2019). АКМП може да засяга предимно дясна камера (АДКМП), предимно лява камера (АЛКМП) или и двете камери на сърцето

(McKenna and Judge, 2021). Патолофизиологичните особености на АКМП включват загубата на миокардна тъкан и замяната ѝ с фиброзна и мастна тъкан, която може да представлява субстрат за развитието на аритмии, както и наличието на апоптоза и възпаление (James et al., 2020; Wilcox and Hershberger, 2018). Заболеваемостта от АДКМП се оценява на 1:5000 и по-висока в кохорти с италиански и германски произход (1:2000) (Wilcox and Hershberger, 2018). Чести прояви на АДКМП включват палпитации, синкоп при физическо усилие, камерна аритмия или ВСС (Thiene et al., 1988). Тъй като ВСС може да бъде първа проява на заболяването, се счита, че вероятно 30% от пациентите остават недиагностицирани (Corrado et al., 2017; Thiene et al., 1988). Подобно на ХКМП и ДКМП, АКМП се характеризира с непълна, свързана с възрастта пенетрантност и вариабилна експресия (Towbin et al., 2019). Фенотипната изява на АДКМП може да се дължи на взаимодействието на различни генетични фактори и фактори на околната среда в патогенезата на заболяването, като данните от проучване при носители на мутации в десмозомните гени показват, че физическата активност се свързва с по-висока пенетрантност на заболяването, риск от продължителна камерна аритмия и от развитието на СН (James et al., 2013). АДКМП е единствената кардиомиопатия, при която наличието на известен патогенен вариант е част от диагностичните критерии според определението на Работната група от 2010 год. (Marcus et al., 2010).

1.3.1. Молекулярно-генетични основи на АКМП

При приблизително 50% от пациентите с АДКМП се установяват патогенни варианти в десмозомните гени, включително *PKP2*, *DSP*, *DSG2*, *DSC2* и *JUP* (Wilde et al., 2022) (**фигура 4**). С най-висока честота са докладвани мутации в *PKP2* гена, кодиращ протеина плакофилин 2 – при 20-46% от случаите (**таблица 6**) (James et al., 2020). АДКМП се унаследява основно по автозомно-доминантен модел, а автозомно рецесивните форми са редки и се свързват основно с кардиокутанните синдроми на Naxos и Carvajal, които се причиняват от хомозиготни мутации в гените *JUP* и *DSP*, съответно (Ackerman et al., 2011; Protonotarios and Tsatsopoulou, 2004). Най-често установените мутации при пациенти с АДКМП са в *DSP* гена, кодиращ десмоплакин (Castelletti et al., 2017; Sen-Chowdhry et al., 2008). Данните показват, че патогенни варианти в цитоскелетните гени *FLNC* и *DES* могат да се свързват с АДКМП при липсата на изявена скелетна миопатия (Bermúdez-Jiménez et al., 2018; Ortiz-Genga et al., 2016). Мутации в гена *TTN* се съобщават при $\leq 10\%$ от пациентите с АКМП, докато патогенни варианти във всеки от гените *LMNA*, *TMEM43*, *SCN5A* и *PLN* са докладвани при $\leq 5\%$ от случаите (James et al., 2020). В проучване при 501 пациенти с АДКМП е установено, че по-голямата част от мутациите (75.6%) се откриват при повече от един пациент, което предполага ефект на родоначалника (founder effect), докато *de novo* вариантите имат ниска честота (установени са само при 1,4% от пациентите) (van Lint et al., 2019). Първоначалните данни за асоциация на *RYR2* гена с АДКМП не се подкрепят от резултатите от по-нови изследвания в тази насока (Wilde et al., 2022).



Фигура 4. Клетъчни компоненти, свързани с аритмогенна кардиомиопатия (АКМП). Мутации в гените за клетъчните компоненти на интеркалиращите дискове, както и на други вътреклетъчни структури, се свързват с АКМП. На фигурата са означени групите протеини с открити мутации, които могат да причиняват АКМП. (1) Компоненти на десмозомните структури, включително десмоколин 2, десмоглеин 2, десмоплакин, плакофилин 2 и junction plakoglobin. (2) Компоненти на адхезивния контакт, включително кадхерин 2 and катенин-α3. (3) Протеини, свързани с метаболизма на калция - phospholamban и рианодинов рецептор 2, локализиран в мембраната на саркоплазмения ретикулум. (4) Вътреклетъчни структурни протеини, включително десмин, титин и филамин С. (5) Натриев канал и трансформиращ растежен фактор-β3 (TGFβ3). (6) Протеини на ядрената мембрана – трансмембранен протеин 43 и ламин А. (Фигурата е модифицирана по Austin et al., 2019)

Използвани съкращения: АКМП, аритмогенна кардиомиопатия; SERCA2, Ca²⁺-АТФаза 2а на саркоплазмен/ендоплазмен ретикулум.

Таблица 6. Молекулярно-генетични основи на аритмогенна кардиомиопатия (АКМП)

Протени	Ген	Хромозомна локализация	ОМIM	Честота (%) при пациентите с АКМП
Мутации в десмозомните гени				
Плакофилин 2	<i>PKP2</i>	12p11.21	602861	20-46%
Десмоплакин	<i>DSP</i>	6p24.3	125647	3-20%
Десмоглеин 2	<i>DSG2</i>	18q12.1	125671	3-20%
Десмоколин 2	<i>DSC2</i>	18q12.1	125645	1-15%
Junction plakoglobin	<i>JUP</i>	17q21.2	173325	0-1% (по-висока честота на о-в Наксос, Гърция)

Мутации в саркомерните гени				
Титин	<i>TTN</i>	2q31.2	188840	0-10%
Мутации в цитоскелетните гени				
Филамин С	<i>FLNC</i>	7q32.1	102565	0-3%
Десмин	<i>DES</i>	2q35	125660	0-3%
Мутации в гени на ядрената мембрана				
Трансмембранен протеин 43	<i>TMEM43</i>	3p25.1	612048	0-2% (по-висока честота на о-в Нюфаундленд, Канада)
Ламин А/С	<i>LMNA</i>	1q22	150330	0-4%
Мутации в гени на йонните канали				
Sodium voltage-gated channel, alpha subunit 5	<i>SCN5A</i>	3p22.2	600163	2%
Мутации в гени, свързани с метаболизма на калция				
Phospholamban	<i>PLN</i>	6q22.31	172405	0-4% (12% в Нидерландия)

Използвани съкращения: АКМП, аритмогенна кардиомиопатия.

Източници: James et al., 2020.

1.3.2. Типове мутации при пациенти с АКМП

АДКМП се причинява основно от мутации в десмозомните гени, като вариантите, водещи до загуба на функция на протеина (nonsense варианти, варианти, свързани с изместване на рамката на четене и splice site варианти) имат най-силна асоциация със заболяването, а интерпретацията на ролята на missense вариантите и in-frame инсерциите и делециите в патогенезата на заболяването може да предствлява предизвикателство (Wilde et al., 2022). Данните от проведено проучване при пациенти с АДКМП от Нидерландия и здрави контроли с приложението на секвениране на екзонните и сплайсинг участъците на гените *PKP2*, *DSP*, *DSG2*, *DSC2* и *TMEM43*, показват, че при контролите се установява висока честота на редки мутации (16% спрямо 58% при пациентите с АДКМП) (Kapplinger et al., 2011). Важно е да се отбележи, че 43% от мутациите, установени при пациентите с АДКМП предствляват in-frame и frameshift инсерции и делеции, splice site и nonsense варианти, за разлика от само 0,5% при контролите. За сравнение, missense мутации са докладвани при 21% от пациентите с АДКМП спрямо 16% при контролите, което налага извършването на внимателна и детайлна оценка на тяхната роля в патогенезата на заболяването. В подкрепа на тези резултати са и данните от проучване при пациенти с АДКМП, които показват, че голяма част от мутациите в *PKP2* гена (84% от тях) представляват преждевременно терминаращи или splice site варианти (Gerull et al., 2004). Големи делеции са съобщени при 4% от пациентите с АДКМП, според данните от проучване, проведено от van Lint и

съавт., включително делеции на цели гени (2 на гена *PKP2* и 1 на гена *DSP*) (van Lint et al., 2019). Важна особеност при пациентите с АДКМП е наличието на висока честота на двойни хетерозиготи (по един или два гена), които са докладвани при приблизително 20% от случаите, като за сравнение тяхната честота е около 5% от пациентите с ХКМП (Hershberger et al., 2018). Установено е, че носителите на двойни хетерозиготни варианти в десмозомните гени са с 3.7 пъти по-висок доживотен риск от животозастрашаващи аритмии и ВСС (Rigato et al., 2013).

1.3.3. Генотип-фенотипни корелации при АКМП

В **таблица 7** обобщено са представени данните по отношение на известните генотип-фенотипни корелации при пациенти с АКМП.

Таблица 7. Генотип-фенотипни корелации при аритмогенна кардиомиопатия (АКМП)

Ген	Протеин	Тип мутации	Фенотип/Синдром
Мутации в десмозомните гени			
<i>PKP2</i>	Плакофилин 2	Преждевременно терминаращи и рядко missense мутации; възможни големи делеции	АДКМП
<i>DSP</i>	Десмоплакин	Преждевременно терминаращи и missense мутации; възможни големи делеции	АЛКМП; хомозиготни мутации причиняват синдром на Carvajal
<i>DSG2</i>	Десмоглеин 2	Преждевременно терминаращи и missense мутации	АКМП; възможно е рецесивно унаследяване
<i>DSC2</i>	Десмоколин 2	Преждевременно терминаращи и missense мутации	АКМП; възможно е рецесивно унаследяване
<i>JUP</i>	Junction plakoglobin	Преждевременно терминаращи и missense мутации	Хомозиготни мутации причиняват синдром на Naxos
Мутации в саркомерните гени			
<i>TTN</i>	Титин	Missense мутации	АДКМП с тежка бивентрикулна дисфункция, проводно заболяване и ВСС
Мутации в цитоскелетните гени			
<i>FLNC</i>	Филамин С	Преждевременно терминаращи и рядко missense мутации	АКМП; припокриващ се фенотип на ДКМП и АЛКМП с висок риск от преждевременна внезапна смърт
<i>DES</i>	Десмин	Преждевременно терминаращи и missense мутации	АКМП; АДКМП със или без миопатия; бивентрикулна АКМП; АЛКМП с висока честота на ВСС

Мутации в гени на ядрената мембрана			
<i>TMEM43</i>	Трансмембранен протеин 43	Missense мутации	АДКМП; мутацията p.Ser358Leu проявява висока пенетрантност и се свързва с висока честота на ВСС и смъртност, както и по-неблагоприятна прогноза при мъжете спрямо жените
<i>LMNA</i>	Ламин А/С	Missense мутации	Тежка АДКМП, проводни нарушения
Мутации в гени на йонните канали			
<i>SCN5A</i>	Sodium voltage-gated channel, alpha subunit 5	Преждевременно терминаращи и missense мутации	АДКМП
Мутации в гени, свързани с метаболизма на калция			
<i>PLN</i>	Phospholamban	Делеции	АКМП; мутацията p.Arg14del причинява „аритмогенна кардиомиопатия“, припокриващ се фенотип на АДКМП и ДКМП

Използвани съкращения: АДКМП, аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия; АЛКМП, аритмогенна левокамерна кардиомиопатия; АКМП, аритмогенна кардиомиопатия; ВСС, внезапна сърдечна смърт; ДКМП, дилатативна кардиомиопатия.

Източници: Bermúdez-Jiménez et al., 2018; Groeneweg et al., 2015; Hedberg et al., 2012; James et al., 2020; Merner et al., 2008; Ortiz-Genga et al., 2016; Otten et al., 2010; Quarta et al., 2011; Taylor et al., 2011; van der Zwaag et al., 2012.

1.3.3.1. Корелации, свързани с мутации в десмозомните гени

АДКМП, причинена от мутации в десмозомните гени, се характеризира с ниска пенетрантност, като резултатите от проучване при фамилии с носители на патогенни варианти показват, че около 1/3 от носителите изпълняват диагностичните критерии за АДКМП, 1/3 имат прояви на заболяването, а ~1/3 нямат данни за заболяване (Quarta et al., 2011). Данните показват, че не се установява статистически значима разлика по отношение на пенетрантността на АДКМП при носителите на патогенни варианти в зависимост от типа мутация (66.7% при носителите на преждевременно терминаращи варианти спрямо 50.0% при носителите на missense варианти; P=0.29), но роднините, при които се открива повече от 1 генетичен вариант в десмозомен ген имат ~5 пъти по-висок риск от развитие на клинично изявено заболяване. Мутациите в гена за плакофилин 2 при пациенти с АДКМП могат да се свързват с по-ранно начало на симптомите и аритмия в сравнение с пациентите без установени патогенни находки в *PKP2* гена (Dalal et al., 2006). От друга страна, при кохортно проучване на носители на мутации в *PKP2* и *DSP* гените е установено, че АЛКМП се открива единствено при носителите на мутации в *DSP* гена, докато АДКМП е докладвана при 14 % от носителите на мутации в *DSP* гена и при 40% от носителите на мутации в *PKP2* гена (Smith et al., 2020). В проучването не се съобщава статистически значима разлика по отношение на честотата на комбинираната крайна цел за непродължителна камерна тахикарди, ВСС или приложение на ICD между двете групи пациенти.

1.3.3.2. *TTN*-асоциирани корелации

Редки мутации в гена за титин са докладвани при проучване на 38 фамилии с АДКМП, като данните показват, че мутацията p.Thr2896Ile ко-сегрегира напълно със заболяването при едно семейство (Taylor et al., 2011). Фенотипът на носителите на мутации в *TTN* гена се свързва с тежка бивентрикулна дисфункция, проводно заболяване и ВСС, а установената пенетрантност е 86%.

1.3.3.3. *FLNC*-асоциирани корелации

В голямо проучване с участието на 28 фамилии е докладвано, че преждевременно терминаращи мутации във *FLNC* гена могат да се свързват с припокриващ се фенотип на ДКМП и АЛКМП с висок риск от преждевременна внезапна смърт (Ortiz-Genga et al., 2016). Мутациите имат висока пенетрантност от >97% при носители над 40-годишна възраст.

1.3.3.4. *DES*-асоциирани корелации

Мутацията p.Pro419Ser в *DES* гена е докладвана при голямо семейство от Швеция с миопатия и АДКМП (Hedberg et al., 2012). При проучване, проведено от Otten и съавт., мутациите p.Asn342Asp и p.Arg454Trp в *DES* гена са открити при 2 семейства (Otten et al., 2010). Данните показват, че вариантът p.Asn342Asp се свързва с миопатия и АДКМП-подобен фенотип, докато вариантът p.Arg454Trp се свързва с тежка бивентрикулна АКМП. Мутацията p.Ser13Phe в гена за десмин се свързва с висока пенетрантност и разнообразен фенотип, характеризиращ се с проводно заболяване в ранна възраст и деснокамерно засягане, включително десен бедрен блок и/или камерни тахикардии с произход от дясна камера (van Tintelen et al., 2009). Двама от носителите на варианта p.Ser13Phe изпълняват диагностичните критерии за АДКМП от 2010 год. Неврологично заболяване е докладвано при някои от носителите на мутацията. Вариантът p.Leu115Ile в гена за десмин се свързва с бивентрикулна АКМП, ЛК дисфункция и наличието на камерни аритмии (Protonotarios et al., 2021). Мутацията p.Glu401Asp в *DES* гена, докладвана при едно семейство от Испания, проявява пълна пенетрантност, като се свързва с АЛКМП с вариабилна експресия и висока честота на ВСС (Bermúdez-Jiménez et al., 2018). Мутацията p.Glu114del, открита при проучване на голямо семейство от уругвайски произход с десмин миопатия, се свързва с тежка кардиомиопатия, аритмии, проводно заболяване и внезапна смърт, при което само двама от 8 пациенти преживяват след 46-годишна възраст (Vernengo et al., 2010).

1.3.3.5. *TMEM43*-асоциирани корелации

Мутацията p.Ser358Leu в *TMEM43* гена, открита в региона на Нюфаундленд, проявява висока пенетрантност и се свързва с неблагоприятна прогноза с медиана на средната продължителност на живота от 41 години при мъжете и 71 години при жените (Merner et al., 2008).

1.3.3.6. LMNA-асоциирани корелации

Мутации в *LMNA* гена се съобщават при пациенти с тежка АДКМП и проводни нарушения (Quarta et al., 2011).

1.3.3.7. SCN5A-асоциирани корелации

Мутации в *SCN5A* гена се откриват при ~2% от пациентите с АДКМП, самостоятелно или в комбинация с варианти в десмозомните гени (Te Riele et al., 2017). При носителите на мутации в *SCN5A* гена в проучването са съобщени удължена продължителност на QRS комплекса и наличието на структурни промени при образно изследване.

1.3.3.8. PLN-асоциирани корелации

При проучване на пациенти с АДКМП или ДКМП от Нидерландия, мутацията p.Arg14del в *PLN* гена е докладвана при 12% и 15% от индексните случаи, съответно, като пациентите с ДКМП проявяват аритмогенен фенотип (van der Zwaag et al., 2012). Данните от проведен разширен анализ, включващ 403 индексни пациенти и роднини, носители на мутацията, показват, че при тях се установява висок риск от животозастрашаващи камерни аритмии и от СН в краен стадий, който е свързан с наличието на ФИ <45% и на продължителна или непродължителна камерна тахикардия като независими предиктори (van Rijsingen et al., 2014). При носителите на мутацията p.Arg14del в проучването също се съобщава висока смъртност (най-висок риск е докладван между 25 и 34-годишна възраст), както и неблагоприятна прогноза в широк възрастов диапазон между 20 и 74-годишна възраст. Фенотипът на заболяването, причинен от мутацията p.Arg14del в *PLN* гена, е описан в литературата като „аритмогенна кардиомиопатия“, като са необходими данни от допълнителни проучвания за характеризиране на неговите специфични хистопатологични особености.

1.3.3.9. Гени с неизяснена роля в патогенезата на АКМП

В литературата са описани редки мутации в гените *CDH2*, *CTNNA3*, *TJP1*, *ANK2* и *TP63* при единични фамилии с АКМП, за които липсват данни за потвърждение от големи кохортни проучвания (James et al., 2020). Ролята на трансформирания растежен фактор-β3, кодиран от *TGFβ3* гена, в патогенезата на АКМП е неизяснена (Austin et al., 2019).

1.3.4. Данни от сравнително кохортно проучване

При проучване на 439 пациенти с АДКМП е докладвано, че мутации се откриват при 63% от тях, а при 4% се установяват мутации в повече от 1 ген (Groeneweg et al., 2015). Най-често са установени мутации в *PKP2* гена (при 46% от случаите), както и в останалите десмозомни гени *DSG2* (4%), *DSP* (3%), *DSC2* (1%) и *JUP* (0.5%). Мутации в недесмозомните гени *PLN* и *TMEM43* са открити при 5% и 0.2% от пациентите, съответно.

В проучването не се установяват разлики по отношение на клиничните характеристики и резултатите при пациентите със или без мутации, както и при тези с фамилно или спорадично заболяване. Въпреки това в групата на пациентите с мутации е докладвано по-ранно начало на заболяването (средна възраст 34 ± 14 спрямо 38 ± 14 години; $P < 0.001$), както и по-ранна проява на симптоми (средна възраст 33 ± 14 спрямо 37 ± 15 години; $P = 0.002$) и продължителна камерна аритмия (средна възраст 36 ± 14 спрямо 40 ± 14 години; $P = 0.001$) в сравнение с пациентите без установени мутации. Съобщено е също така, че само 40% от 385 роднини с патогенен вариант, идентифициран при каскаден скрининг, изпълняват диагностичните критерии според определението от 2010 год. за АДКМП. При роднините, носители на патогенен вариант се установява по-висока честота на продължителна камерна аритмия (11% спрямо 1%) и смъртност (2% спрямо 0%) в сравнение с роднините, които не са носители на мутация.

1.4. Левокамерна некомпактна кардиомиопатия (ЛНКМП)

ЛНКМП (OMIM: #604169) се характеризира с наличието на множество трабекулации в левокамерния миокард, най-често в областта на апекса на сърцето (Captur and Nihoyannopoulos, 2010; Towbin et al., 2015). Обикновено засяга сърдечната лява камера, но са докладвани случаи на изолирано деснокамерно или бивентрикулно засягане (Fazio et al., 2010). Счита се, че ЛНКМП се дължи на арест на миокардната компактизация в късен етап от феталното развитие на сърцето, но също така може да бъде придобита – освен фамилните и спорадични форми, се установява при тренирани атлети, пациенти със сърповидно-клетъчна болест и при бременни (Weintraub et al., 2017). Клиничните прояви на ЛНКМП могат да включват животозастрашаващи аритмии, СН, системен тромбоемболизъм и ВСС (Ichida, 2020). Ходът на заболяването може да варира значително, като при някои пациенти има продължителен асимптоматичен период, докато при други се изяснява с бързо влошаване на систолната функция, което налага трансплантация или води до смърт. (Captur and Nihoyannopoulos, 2010). ЛНКМП се свързва с висока смъртност, като ~50% от възрастните пациенти (и 75% от симптоматичните пациенти) загиват за период от 6 години след изясването на заболяването (Towbin et al., 2015). Докладваната заболеваемост при възрастни пациенти, реферирани за ехокардиография, е в границите 0,05% и 0,26% и достига 3-4% при пациентите със СН, според данните от различни източници (Towbin et al., 2015). При 5-годишно проследяване на педиатрични пациенти, ЛНКМП е докладвана при 9,5% от случаите на кардиомиопатия (Pignatelli et al., 2003). Фенотипно ЛНКМП може да се характеризира с разнообразна клинична експресия, включително наличието на изолирани левокамерни трабекулации без ЛК дисфункция, изяснява с други кардиомиопатии като ХКМП, ДКМП, РКМП или смесен фенотип, както и във връзка с други сърдечни (напр. проводно заболяване) или системни заболявания (напр. метаболитни, митохондриални или невромускулни заболявания) (Finsterer et al., 2008; Towbin et al., 2015; Wilde et al., 2022). ЛНКМП също е докладвана при пациенти с почти всички вродени сърдечни заболявания, като може да се свързва с миокардна дисфункция или аритмии, или и двете (Towbin et al., 2015). При педиатрични пациенти с ЛНКМП е описан рядък фенотип на заболяването (т.нар. “undulating phenotype”), свързан с преминаването от ДКМП към ХКМП (Pignatelli

et al., 2003). Фамилно заболяване се установява при поне 20–40% от пациентите, като в някои фамилии всички засегнати роднини фенотипно проявяват ЛНКМП, за разлика от други семейства, в които при засегнати роднини може да се открива ХКМП, ДКМП или РКМП (Ackerman et al., 2011; Ichida, 2020).

1.4.1. Молекулярно-генетични основи на ЛНКМП

Най-често докладваните мутации при пациенти с ЛНКМП са в саркомерните гени, включително *MYH7*, *MYBPC3* и *TTN*, като честотата им е между 17% и 41% (таблица 8) (Wilde et al., 2022). Мутации в гени, които причиняват генетични синдроми, свързани с ЛНКМП, са установени в *TAZ* (Barth синдром), *NKX2.5* (атриални септални дефекти и проводна болест) и *TBX5* (Holt-Oram синдром) гените (Cosson et al., 2012; Dalal et al., 2024; Ouyang et al., 2011; Ross et al., 2018). Честотата, с която се откриват мутации във всеки един от тези гени при пациентите с ЛНКМП е 1-2% (Wilde et al., 2022). При пациентите с ЛНКМП с честота $\leq 5\%$ също са докладвани патогенни варианти в гените *LDB3*, *LMNA*, *DSP*, *RYR2*, *PRDM16* и *HCN4*, както и редки мутации в гените *SCN5A*, *RBM20*, *DTNA* и *MIB1*. ЛНКМП се унаследява най-често по автозомно-доминантен и X-свързан модел, но са известни редки случаи на автозомно рецесивно или митохондриално унаследяване (Towbin et al., 2015).

Таблица 8. Молекулярно-генетични основи на левокамерна некомпактна кардиомиопатия (ЛНКМП)

Протенин	Ген	Хромозомна локализация	ОММ	Честота (%) при пациентите с ЛНКМП
Мутации в саркомерните гени				
β -миозинова тежка верига	<i>MYH7</i>	14q11.2	160760	10-15%
Миозин-свързващ протеин С, сърдечен тип	<i>MYBPC3</i>	11p11.2	600958	5-15%
Титин	<i>TTN</i>	2q31.2	188840	5-10%
Актин, алфа сърдечен мускул 1	<i>ACTC1</i>	15q14	102540	1-5%
Тропомозинова алфа-1 верига	<i>TPM1</i>	15q22.2	191010	3%
Тропонин Т, сърдечен мускул	<i>TNNT2</i>	1q32.1	191045	2%
Мутации в гени на Z-диска				
СЛМ-свързващ домен 3	<i>LDB3</i>	10q23.2	605906	1-2%
Мутации в гени на ядрената мембрана				
Ламин А/С	<i>LMNA</i>	1q22	150330	5%

Мутации в десмосомните гени				
Десмоплакин	<i>DSP</i>	6p24.3	125647	4%
Мутации в гени, свързани с метаболизма на калция				
Рианодинов рецептор 2	<i>RYR2</i>	1q43	180902	1-2%
Мутации в гени на транскрипционни фактори				
T-box транскрипционен фактор 5	<i>TBX5</i>	12q24.21	601620	1-2%
NK2 homeobox 5	<i>NKH2.5</i>	5q35.1	600584	1-2%
PR домен-съдържащ протеин 16	<i>PRDM16</i>	1p36.32	605557	1-2%
Мутации в митохондриални гени				
Тафазин, фосфолипид-лизофосфолипид трансацилаза	<i>TAZ</i>	Xq28	300394	1-2%
Мутации в гени на йонните канали				
Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated potassium channel 4	<i>HCN4</i>	15q24.1	605206	1-2%
Sodium voltage-gated channel, alpha subunit 5	<i>SCN5A</i>	3p22.2	600163	Рядка
Мутации в гени на сплайсозомата				
РНК-свързващ мотив протеин 20	<i>RBM20</i>	10q25.2	613171	Рядка
Мутации в цитоскелетните гени				
α -dystrobrevin	<i>DTNA</i>	18q12.1	601239	Рядка
Мутации в други гени				
Mindbomb E3 ubiquitin protein ligase 1	<i>MIB1</i>	18q11.2	608677	Рядка

Използвани съкращения: ЛНКМП, левокамерна некомпактна кардиомиопатия.

Източници: Ichida et al., 2001; Luxán et al., 2013; Probst et al., 2011; Sedaghat-Hamedani et al., 2017; Shan et al., 2008; Wilde et al., 2022.

1.4.2. Типове мутации при пациенти с ЛНКМП

При проучване на пациенти с ЛНКМП са открити 43 патогенни варианти (39 missense, 1 делеция, 1 nonsense и 2 splice site варианти) в 16 гени при 38% от участниците (Wang et al., 2017). Мутации в саркомерните гени представляват 63% от установените находки, докато 12% са варианти, свързани с каналопатии. Двойни хетерозиготни мутации са съобщени при ~4% от изследваните пациенти. В проучване при 95 пациенти с изолирана ЛНКМП, Richard и съатв. докладват патогенни варианти при 42% от тях (10

преждевременно терминаращи варианти в *TTN* гена, 1 in-frame делеция, 35 missense, 3 frameshift, 1 splice site и 1 nonsense мутации, както и делеция на екзон 3 на *RYR2* гена), с висока честота на новооткрити варианти (~80%) (Richard et al., 2019).

1.4.3. Генотип-фенотипни асоциации при ЛНКМП

В литературата са описани редки случаи на генотип-фенотипни асоциации при пациентите с ЛНКМП.

1.4.3.1. Асоциации, свързани с мутации в саркомерните гени

В проучване при възрастни пациенти с изолирана ЛНКМП, проведено от Probst и съавт., мутации в саркомерните гени са докладвани при 29% от тях, като най-често се откриват мутации в гените *MYH7* и *MYBPC3*, съответно при 13 и 8% от пациентите (Probst et al., 2011). Честотата на мутациите в останалите идентифицирани гени е 3% в *TPM1*, 3% в *ACTC1* и 2% в *TNNT2*. При нито един от докладваните пациенти не е установена повече от 1 мутация. Данните показват, че не се установяват значими разлики между носителите на патогенен вариант и пациентите, при които не се установява мутация, по отношение на фенотипа, включително средната възраст на пациентите, сърдечната функция, както и наличието на СН или тахиаритмии при изява на заболяването или при проследяването.

При 3 индексни пациенти с ЛНКМП и ЛК дисфункция, Dellefave и съавт. установяват мутациите p.Gln1259fs и p.Leu1200Pro в *MYBPC3* гена *in trans*, които се свързват с тежка клинична изява в неонаталния период, p.Arg369Gln в *MYH7* гена при пациент в ранна детска възраст, както и p.Arg1250Trp в *MYH7* гена при пациент с късно начало на заболяването, след 50-годишна възраст (Dellefave et al., 2009).

Мутации в *MYH7* гена са докладвани при пациенти с аномалия на Ебщайн, свързана с ЛНКМП (Postma et al., 2011).

1.4.3.2. Асоциации, свързани с мутации в *LMNA* гена

Мутацията p.Arg190Trp в *LMNA* гена е съобщена при един роднина от семейство с тежка фамилна ДКМП (Hermida-Prieto et al., 2004).

1.4.3.3. Асоциации, свързани с мутации в *DSP* гена

При кохортно проучване на пациенти с ЛНКМП, мутации в *DSP* гена са съобщени при 4% от пациентите (Sedaghat-Hamedani et al., 2017).

1.4.3.4. Асоциации, свързани с мутации в *RYR2* гена

Мутацията p.Leu4855Met в *RYR2* гена се свързва с рядък припокриващ се фенотип на ЛНКМП и атипична катехоламинергична полиморфна ЛК тахикардия (Roston et al., 2017).

1.4.3.5. Асоциации, свързани с мутации в *TBX5* гена

Мутации в гена *TBX5* са докладвани при две семейства с Holt-Oram синдром, свързан с ЛНКМП (Ross et al., 2018).

1.4.3.6. Асоциации, свързани с мутации в *NKX2.5* гена

При фамилия с атриални септални дефекти, левокамерна некомпактност, AV блок, синкоп и ВСС е открита мутация в *NKX2.5* гена (Ouyang et al., 2011).

1.4.3.7. Асоциации, свързани с мутации в *PRDM16* гена

Мутации в *PRDM16* гена могат да се свързват с несиндромна ЛНКМП, както и с ДКМП (Arndt et al., 2013).

1.4.3.8. Асоциации, свързани с мутации в *TAZ* гена

Първите генетични находки, съобщени при деца с фамилна ЛНКМП с X-свързано рецесивно унаследяване без данни за вродено сърдечно заболяване, са открити в гена за тафазин (Bleyl et al., 1997). Мутации в *TAZ* гена също могат да причиняват Barth синдром, който често се свързва с ЛНКМП (Cosson et al., 2012; Dalal et al., 2024).

1.4.3.9. Асоциации, свързани с мутации в *HCN4* гена

Мутации в *HCN4* гена са докладвани при фамилии с брадикардия и ЛНКМП (Milano et al., 2014).

1.4.3.10. Асоциации, свързани с мутации в *SCN5A* гена

Мутации в *SCN5A* гена могат да се свързват с ЛНКМП и аритмия (Shan et al., 2008).

1.4.3.11. Асоциации, свързани с мутации в *RBM20* гена

Вариантът p.Arg634Leu в *RBM20* гена, установен при кохортно проучване на пациенти с ЛНКМП, се свързва с агресивен ход на заболяването при едно семейство (Sedaghat-Hamedani et al., 2017).

1.4.3.12. Асоциации, свързани с мутации в *DTNA* гена

Мутация в *DTNA* гена за цитоскелетния протеин α -dystrobrevin е съобщена при пациент с ЛНКМП, свързана с вродено сърдечно заболяване (Ichida et al., 2001).

1.4.3.13. Асоциации, свързани с мутации в *MIB1* гена

При 2 семейства с автозомно-доминантна ЛНКМП са докладвани мутациите p.Val943Phe and p.Arg530Ter в *MIB1* гена (Luxán et al., 2013).

1.4.4. Данни от сравнителни кохортни проучвания

При проучване, включващо 102 пациенти с ЛНКМП, патогенни варианти са съобщени при 39 от участниците, като най-чести са мутациите в *MYH7* и *TAZ* гените (Wang et al., 2017). При пациентите с патогенни мутации се установява по-ранно начало на заболяването, по-ниска ФИ, както и по-неблагоприятна прогноза (26% от пациентите с патогенен вариант са подложени на трансплантация или имплантация на ICD, или загиват) в сравнение с пациентите без мутации. Пациентите с двойни хетерозиготни варианти имат най-неблагоприятна прогноза, като развиват СН във феталния или неонаталния период и загиват до 1-вата година от живота. Установено е, че наличието на застойна СН и на патогенен вариант представляват независими рискови фактори за нежелани събития.

В проучване при 327 пациенти с ЛНКМП, проведено от van Waning и съавт., патогенни варианти са докладвани при 32% от пациентите, като мутации в *MYH7*, *MYBPC3* или *TTN* гените представляват 71% от положителните находки, а при 11% се установяват мутации в гените *ACTC1*, *ACTN2*, *MYL2*, *TNNC1*, *TNNT2* или *TPM1* (van Waning et al., 2018). Установено е, че рискът от ЛК систолна дисфункция е по-висок при пациентите с установени мутации, спрямо тези с положителна фамилна анамнеза и без открити мутации и спорадичните случаи без данни за фамилна анамнеза и без открити мутации, като най-висок е рискът при пациентите с повече от 1 мутация и мутации в *TTN* гена. В проучването, мутации са установени по-често при деца, отколкото при възрастни (44% спрямо 30%) и се свързват с големи нежелани сърдечни събития, особено при наличието на повече от 1 мутация в *MYBPC3* гена (HR: 5.20; 95% CI, 1.62-16.50; p=0.006). Високият риск от сърдечни събития при деца и възрастни се свързва със систолната дисфункция при носителите на мутации, но не и при спорадичните случаи. При пациентите с мутации в *MYH7* гена се съобщава нисък риск от големи нежелани сърдечни събития.

В проучване, проведено от Sedaghat-Hamedani и съавт. при 95 пациенти с ЛНКМП, е установено, че мутациите в гените *TTN*, *LMNA* и *RBM20* се свързват с неблагоприятни клинични резултати (Sedaghat-Hamedani et al., 2017).

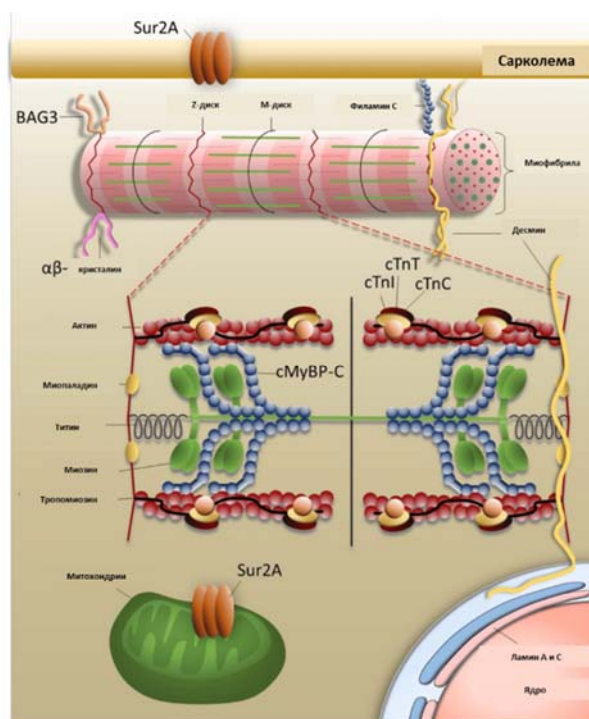
1.5. Рестриктивна кардиомиопатия (РКМП)

РКМП (ОММ: #115210) е рядка кардиомиопатия, която може да се причинява от генетични или негенетични фактори (напр. химиотерапия), или да се свързва със системни заболявания, включително системна склероза, саркоидоза, карциноид, хемохроматоза, псевдоксантома еластикум, болест на Фабри, болест на Danon, синдром на Noonan, невромускулни и други заболявания (Rapezzi et al., 2022; Stöllberger and Finsterer, 2007). При педиатрични пациенти, РКМП често се проявява с тежка СН и има

лоша прогноза, а при възрастни пациенти, проявите на заболяването включват СН и животозастрашаващи аритмии (Wilde et al., 2022). Фенотипният спектър на РКМП е разнообразен и може да се обясни с комбинирането на общия морфологичен и функционален фенотип с характерните особености на всяко заболяване (Rapezzi et al., 2022). При някои пациенти могат да се установяват прояви както на хипертрофичен или дилатативен, така и на рестриктивен фенотип, което поставя допълнителни предизвикателства пред клиницистите по отношение на определяне на клиничната класификация. Възможно е роднините в едно семейство с фамилна РКМП да проявяват различни фенотипове, като ХКМП при наличието на патогенни варианти в *MYH7* или *TNNT3* гените, включително AV блок и/или скелетна миопатия (McKenna and Judge, 2021).

1.5.1. Молекулярно-генетични основи на РКМП

РКМП с генетична етиология се причинява основно от мутации в саркомерните и цитоскелетните гени (фигура 5). С най-висока честота при пациентите се съобщават патогенни варианти в *MYH7*, *TNNI3*, *TNNT2*, *ACTC1*, *TTN*, и *FLNC* гените (таблица 9) (Wilde et al., 2022). В редки случаи са съобщени и мутации в гените *MYL2*, *MYL3*, *DES*, *MYPN*, *LMNA*, *BAG3* и *CRYAB*. Унаследяването при РКМП може да е автосомно доминантно, автосомно рецесивно, X-свързано или митохондриално (Wilde et al., 2022).



Фигура 5. Организация на съкратителния апарат. Кардиомиоцитите са плътно организирани със съкратителни елементи, миофибрилите, които са свързани помежду си, както и чрез цитоскелета с извънклетъчния матрикс, и с ядрото. Миофибрилите са изградени от саркомери, най-малките съкратителни единици на клетката на сърдечния мускул. Представени са протеини с установени генетични мутации, които могат да доведат до развитието на рестриктивна кардиомиопатия. (Фигурата е модифицирана по Cimiotti et al., 2021)

Използвани съкращения: cMyBP-C, миозин свързващ протеин C; cTnI, cTnT, cTnC, тропонини I, T и C; Sur2A, sulfonyleurea receptor isoform 2A; BAG3, Bcl2-associated athanogene.

Таблица 9. Молекулярно-генетични основи на РКМП

Протеин	Ген	Хромозомна локализация	OMIM	Честота (%) при пациентите с РКМП
Мутации в саркомерните гени				
β-миозинова тежка верига	<i>MYH7</i>	14q11.2	160760	10-15%
Титин	<i>TTN</i>	2q31.2	188840	5-10%
Актин, алфа сърдечен мускул 1	<i>ACTC1</i>	15q14	102540	5-10%
Тропонин I, сърдечен мускул	<i>TNNI3</i>	19q13.42	191044	5-10%
Миозинова регулаторна лека верига 2, камерна/сърдечно мускулна изоформа	<i>MYL2</i>	12q24.11	160781	Рядка
Миозинова лека верига 3	<i>MYL3</i>	3p21.31	160790	Рядка
Мутации в цитоскелетните гени				
Филамин С	<i>FLNC</i>	7q32.1	102565	1-5%
Десмин	<i>DES</i>	2q35	125660	Рядка
Мутации в гени на Z-диска				
Миопаладин	<i>MYPN</i>	10q21.3	608517	Рядка
Мутации в гени на ядрената мембрана				
Ламин А/С	<i>LMNA</i>	1q22	150330	Рядка
Мутации в други гени				
Bcl2-associated athanogene 3	<i>BAG3</i>	10q26.11	603883	Рядка
Кристалин, алфа-В	<i>CRYAB</i>	11q23.1	123590	Рядка

Използвани съкращения: РКМП, рестриктивна кардиомиопатия.

Източници: Bartoli et al., 2020; Brodehl et al., 2017; Olson et al., 2002; Paller et al., 2018; Purevjav et al., 2012; Schänzer et al., 2018; Wilde et al., 2022.

1.5.2. Генотип-фенотипни асоциации при РКМП

Данните по отношение на известните генотип-фенотипни асоциации при пациентите с РКМП са ограничени.

1.5.2.1. Асоциации, свързани с мутации във *FLNC* гена

Патогенни варианти във *FLNC* гена могат да се свързват с РКМП с тежка СН, налагаща трансплантация, както и с РКМП, вродени сърдечни дефекти и висока честота на ПМ, според данните от различни проучвания (Brodehl et al., 2016; Tucker et al., 2017).

1.5.2.2. Асоциации, свързани с мутации в *DES* гена

Хомозиготни и хетерозиготни мутации в гена за десмин се свързват с развитието на РКМП и AV блок (Arbustini et al., 2006; Brodehl et al., 2019).

1.5.2.3. Асоциации, свързани с мутации в *LMNA* гена

Frameshift мутация в *LMNA* гена е открита при 53-годишен пациент с РКМП и проводно заболяване, който е подложен на трансплантация 2 години по-късно (Paller et al., 2018).

1.5.2.4. Асоциации, свързани с мутации в *BAG3* гена

Мутацията p.Pro209Leu в *BAG3* гена е докладвана при 8-годишно момче с миофибрилна миопатия и тежка РКМП, налагаща трансплантация (Schänzer et al., 2018).

1.5.2.5. Асоциации, свързани с мутации във *CRYAB* гена

Missense мутация в *CRYAB* гена е установена при семейство с РКМП и миопатия с ранно начало на заболяването (Brodehl et al., 2017).

1.5.2.6. Гени с неизяснена роля в патогензата на РКМП

Тъй като мутация p.Arg1186Gln в *ABCC9* гена е докладвана при един пациент с РКМП в комбинация с вариант в *MYH7* гена, нейната роля в патогенезата на заболяването остава неизяснена (Neagoe et al., 2019).

1.6. Актуални клинични препоръки за приложението на генетични изследвания при пациенти с кардиомиопатия

Комплексният подход в съвременната грижа за пациентите с кардиомиопатия и техните семейства включва провеждането на генетично консултиране и генетични изследвания според клиничните ръководства за диагностициране, оценка на риска и лечение (Arbelo et al., 2023; Heidenreich et al., 2022; McDonagh et al., 2021; Ommen et al., 2024; Wilde et al., 2022; Zeppenfeld et al., 2022). В дискусия с пациента, генетичната основа на заболяването и възможността за унаследяване в семейството трябва да бъде обсъдена на ранен етап, както и ролята на генетичното изследване за изясняване на причината за заболяването. При провеждането на генетична консултация също така се снемат фамилната анамнеза на пациента и се изясняват моделите на унаследяване в семейството, обсъждат се резултатите от изследването и тяхното клинично значение, както и значението за роднините на пациента. Актуалните ръководства на Европейското

Кардиологично Дружество (ESC) и Американския Колеж по Кардиология (ACC)/Американската Сърдечна Асоциация (AHA) препоръчват приложението на генетично изследване при пациенти с кардиомиопатия с цел установяване на роднини в риск от развитие на заболяването чрез каскаден скрининг (Arbelo et al., 2023; Ommen et al., 2024). Провеждането на генетично изследване при деца в семейството може да бъде обмислено, като се вземат предвид всички съпътстващи фактори, включително типа кардиомиопатия, данните от фамилната анамнеза и очакваната възраст на начало на заболяването (Arbelo et al., 2023; Wilde et al., 2022). При пациентите с кардиомиопатия, които са носители на вариант с неясно значение (VUS, variant of uncertain significance), може да се обмисли приложението на каскаден скрининг в семейството с цел изясняване на патогенната роля на варианта (Arbelo et al., 2023). Друго важно приложение на генетичните изследвания в клиничната практика при пациенти с кардиомиопатия е за потвърждаване на диагнозата при клинична несигурност (Arbelo et al., 2023; Ommen et al., 2024). Навременната и точна клинична оценка и провеждането на генетични изследвания е от ключово значение за разпознаването на фенокопията, което е свързано с определяне хода и прогнозата на заболяването, възможностите за лечение и клиничното поведение, както и за определяне на риска от унаследяване в семейството. Трябва да се отбележи, че според ръководството на ESC от 2023 год., ЛНКМП не се приема за отделен тип кардиомиопатия, а за фенотипна характеристика, която се проявява изолирано или във връзка с други заболявания (Arbelo et al., 2023).

2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

2.1. Цел

Целта на настоящия дисертационен труд е изясняване на молекулярно-генетичните характеристики на кардиомиопатиите при български пациенти и изследване на генотип-фенотипни корелации.

2.2. Задачи

- Изолиране на ДНК от венозна кръв на български пациенти, диагностицирани с кардиомиопатия
- Секвениране от ново поколение (цялостно екзомно секвениране; WES, whole exome sequencing) на изолираната пациентска ДНК
- Анализ на данните от WES посредством специфичен софтуер
- Директно секвениране по Sanger за потвърждение на патогенните находки
- Интерпретация на резултатите за определяне на честотата на установените мутации и генетични варианти
- Статистически анализ за определяне на генотип-фенотипните корелации при пациентите с ХКМП
- Сравняване на резултатите с публикуваните данни в световната научна литература и тяхното отразяване в международните бази данни

3. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

3.1. Материали

3.1.1. Биологичен материал

За целите на настоящия дисертационен труд бяха изследвани общо 111 пациенти, диагностицирани с кардиомиопатия от България и техните роднини, както следва:

- 80 индексни пациенти и 31 роднини.

От индексните пациенти бяха изследвани:

- 68 пациенти с ХКМП, включително 2-ма педиатрични пациента;
- 9 пациенти с ДКМП, от които 2-ма педиатрични пациента;
- 2-ма пациента с РКМП, както и
- 1 пациентка с неуточнена кардиомиопатия.

Демографските и клинични данни на пациентите бяха установени от придружаващата медицинска документация. Пробите с венозна кръв бяха събрани по време на хоспитализация или на рутинно проследяване на пациентите в клиниката по “Кардиология” към УМБАЛ „Св.Анна“, гр. София или в други университетски, или клинични центрове в страната.

В рамките на дисертационния труд са включени данни от проучвания, одобрени от Комисията по етика към Медицински университет – София с протоколи №14/13.05.2021 год., №13/03.06.2022 и №17/16.12.2022г. Писмени информирани съгласия са получени от всички изследвани пациенти или техните настойници, както и от всички изследвани роднини. Молекулярно-генетичните изследвания на по-голямата част от пациентите, представляващи обект на настоящия дисертационен труд, са финансирани от Медицински университет – София, грантове №Д-125/2021 год., №Д-184/2022 год. и №Д-325/2022 год.

Молекулярно-генетичните изследвания бяха проведени с използване на високомолекулна ДНК, изолирана от левкоцити от венозна или капилярна кръв. Необходимото количество кръв е 3-6 ml в епруветка с антикоагулант етилен диамин тетраацетат – натриева сол (ЕДТА). Биологичният материал е възможно да се съхранява при температура +4°C за период до 48 часа, докато започне процесът по изолиране на ДНК.

3.2. Методи

3.2.1. Преданалитична обработка на материала

3.2.1.1. Изолиране на високомолекулна ДНК от периферна кръв по солеви метод

Изолирането на ДНК от венозна кръв на български пациенти, диагностицирани с кардиомиопатия, е посредством стандартна процедура чрез изсолване. Методът включва няколко стъпки: разрушаване на еритроцитите, утаяване на ядрените клетки и последващото им разрушаване, последвано от преципитация на белтъците като следващата стъпка за изолиране на високомолекулна ДНК. Последната стъпка от метода включва преципитацията на ДНК материала. Изолираната ДНК е използвана за целите на настоящия дисертационен труд и се съхранява в ДНК банка за бъдещи научни проучвания.

При процедурата, към взетата кръв в стерилна пластмасова епруветка от 50 ml се добавя 30 ml студен лизиращ буфер (pH=7.4, NH₄Cl – 155mM, KHCO₃ - 10mM, Na₂EDTA – 0.1mM). Епруветката се разклаща добре и се инкубира на лед за приблизително 30 мин. Следва центрофугиране за 15 мин. при 3000 rpm, след което супернатантата се отлива и се изхвърля. Към получената утайка се добавя 10 ml студен лизиращ буфер, като отново се разбърква добре. Следва потворно центрофугиране при същите условия, като получената супернатанта отново се отлива. Получената утайка съдържа ядрени клетки и към нея се добавя 5 ml SE (нуклеолизиращ) буфер (pH=8.0, NaCl – 75mM, Na₂EDTA – 25 mM). Прибавят се също така 50 µl протеиназа K (10mg/ml) и 400 µl 10% натриев додецил сулфат (SDS). Следва вортексиране и инкубиране на 37oC за цяла нощ. След това се преминава се към утаяване на белтъците. За тази цел, към епруветката се добавя 2 ml преситен 6 M натриев хлорид и се вортексира добре. Центрофугира се за 15 min на 3000 rpm при стайна температура, което води до утаяване на белтъците на дъното. Следващата стъпка включва преципитация на ДНК. Супернатантата, получена при предходното центрофугиране, се отлива внимателно в друга стерилна пластмасова епруветка от 50 ml, като към нея се добавят 2 обема ледено студен абсолютен етанол. При това, ДНК преципитира и се издига на повърхността, след което се събира със стерилен накрайник за пипета и се промива със 70% етанол. След изсушаване на въздух, ДНК се разтваря в стерилен TE буфер (pH=7.4, TRIS/HCl (pH=7.4) – 10mM, EDTA (pH=8.0) – 1mM). Използваните апарати при процедурата по изолиране на ДНК са: центрофуга Hermle, Germany, центрофуга MiniSpin Eppendorf, вортекс Heidolph Reax Top, термостат Memmert, Germany.

3.2.1.2. Оценка на качеството на изолираната ДНК

Оценката на качеството на изолираната ДНК се осъществява чрез директна спектрофотометрия. За тази цел, в пластмасова кювета с размер 10 mm на 2 mm се измерва абсорбцията при дължина на вълната 260 nm и 280 nm спрямо контрола TE

буфер. Отношението $\lambda_{260}/\lambda_{280}$ показва качеството на ДНК, което трябва да е със стойности между 1.8 и 2.0.

Стойности на отношението <1.8 показват наличието на примеси от белтъци, а тези >2.0 – на примеси от РНК. Апаратурата, която се използва при оценката на качеството на изолираната ДНК е спектрофотометър BioPhotometer, Eppendorf.

3.2.2. Аналитична обработка на материала

3.2.2.1. Секвениране от ново поколение (цялостно екзомно секвениране; WES, whole exome sequencing) на изолираната пациентска ДНК

Секвенирането от ново поколение (WES) на изолираната ДНК беше проведено в партньорска лаборатория „Admera Health, LLC“, САЩ, с приложението на технологията секвениране чрез синтез на Illumina. Методът включва фрагментиране на ДНК на участъци с дължина около 200 бази, закачане на адапторни последователности в двата края на получените фрагменти и създаването на секвенционна библиотека. Процесът на секвениране се извършва в т.нар. поточни клетки (“flow cells”), при което фрагментите се прикрепят към тази повърхност. Следва провеждането на полимеразна верижна реакция (PCR) или т.нар. мостова амплификация (“bridge amplification”), в резултат на която се генерират фрагментни клъстери на повърхността на поточната клетка. Секвенирането чрез синтез (“sequencing by synthesis”) представлява последна стъпка в този процес.

Данните от WES бяха получени във формат, подходящ за провеждането на анализ със софтуер.

3.2.2.2. Анализ на данните от WES посредством специфичен софтуер

Молекулярно-генетичен анализ на данните от WES беше извършен със специфичен софтуер GensearchNGS, PhenoSystems SA. Получените секвенции се подравняват спрямо референтния човешки геном GRCh37. Софтуерът позволява интерпретация на данните по фенотип на заболяването. За целите на настоящия дисертационен труд беше зададен фенотип „Кардиомиопатия“. В програмата беше използван филтър с избор на разширен панел от 242 гени, свързани с кардиомиопатия и допълнителни таргетни панели според изявената клинична симптоматика при пациентите – съответно панел от 20 гени, асоциирани с наследствена амилоидоза, при 2 от пациентите; панел от 496 гени, асоциирани с нефрологични заболявания при 1 пациент и панел от 467 гени, асоциирани с невромускулни заболявания при 1 пациент. Бяха зададени следните критерии по отношение на:

- Алелна честота - 0,2;
- Баланс на варианта и баланс на позицията > 0 ;

- Изключване на некодиращите участъци, на 5' и 3' нетранслиращите се региони;
- Популационна алелна честота < 0.01;
- Разстояние от екзон-интрон сплайсинг участъците - 50 бази.

3.2.2.3. Полимеразна верижна реакция (PCR, polymerase chain reaction)

Таргетните региони от човешкия геном, където попадат генетични варианти, открити при WES, бяха намножени чрез PCR.

❖ Протокол за амплификация на региони от гените *MYBPC3*, *MYH7*, *LAMP2*, *MYH6*, *IL31RA*, *HRAS*, *MYPN*, *TTN*, *SCN5A*, *TAZ*, *NDUFB11*, *TNNI3*, *GTPBP3* и *POLG*, в които попадат идентифицираните чрез NGS генетични варианти, в хода на провеждане на сегрегационните анализи в засегнатите семейства

Дизайнът на праймерите, необходими за амплификация на специфични региони от гените, е създаден чрез програмата In-Silico PCR (<https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgPcr>).

Условията за провеждане на PCR са оптимизирани за всеки от регионите. Оптимизацията включваше промяна в концентрацията на компонентите на реакционната смес, температурата и времето за хибридизация на праймерите, както и времето за синтез на специфичния продукт. Оптималната концентрация на компонентите, необходими за провеждането на PCR, е представена в **таблица 10**.

Таблица 10. Концентрация на компонентите, участващи в PCR за намножаване на региони от гените *MYBPC3*, *MYH7*, *LAMP2*, *MYH6*, *IL31RA*, *HRAS*, *MYPN*, *TTN*, *SCN5A*, *TAZ*, *NDUFB11*, *TNNI3*, *GTPBP3* и *POLG*

Компонент на реакционната смес	Обем (μl)
Високомолекулна ДНК	1
Праймер Forward (10 pmol/μl)	1
Праймер Reverse (10 pmol/μl)	1
Дезоксинуклеотидтрифосфати, dNTPs (5mM) (deoxynucleotide triphosphates) (GENET BIO, Chungnam, Korea)	2
10x Prime Taq буфер (GENET BIO, Chungnam, Korea)	2.5
Термостабилна полимераза Prime Taq (GENET BIO, Chungnam, Korea)	0.1
Дестилирана вода	17.4

За получаване на специфичен продукт, условията за провеждане на PCR бяха оптимизирани. В **таблица 11** е представена програмата за провеждане на PCR.

Таблица 11. Програма за провеждане на PCR за получаване на специфични продукти на региони от гените *MYBPC3*, *MYH7*, *LAMP2*, *MYH6*, *IL31RA*, *HRAS*, *MYPN*, *TTN*, *SCN5A*, *TAZ*, *NDUFB11*, *TNNI3*, *GTPBP3* и *POLG*

Етап	Температура	Време	Брой цикли
Начална денатурация	94°C	5 мин.	1
Денатурация	94°C	30 сек.	30
Хибридизация на праймерите	60°C	30 сек.	
Синтез на нова верига	72°C	1 мин.	
Краен синтез	72°C	5 мин.	1

3.2.2.4. Електрофореза в агарозен гел

Количеството и качеството на амплификационните продукти, получени чрез PCR, се анализира с помощта на агарозна гел-електрофореза. За тази цел се използва 2-3% агарозен гел и хоризонтална електрофорезна система. Пробите се анализират спрямо молекулен маркер, за да се определи дължината на амплифицираните фрагменти. Разделянето на фрагментите е в зависимост от тяхната молекулна маса. В агарозния гел има разтворен етидиев бромид, който се прилага, за да послужи за визуализирането на ДНК след облъчване с UV светлина. Използваните буфери са 1 x TBE буфер: TRIS – 90 mmol/l; борна киселина – 90 mmol/l; Na₂EDTA – 1 mmol/l; буфер за нанасяне на пробите: 0.25% бромфенол блу; 25% фикол. Необходимата апаратура, която използвахме за изготвяне на агарозен гел, включва микровълнова фурна, нивелирна масичка, ваничка за изливане на агарозен гел с размери 2500 x 1800 mm, стартови гребени с размер 2 x 22 cm и размери на ямките 5 x 4 x 1 mm. За провеждане на електрофорезата е използван апарат за хоризонтална подводна гел-електрофореза A. Hartenstein, Wuerzburg, Germany и токоизправител Consort EV222, Turnhout, Belgium. Визуализирането на пробите беше осъществено посредством трансилюминатор LKB Bromma 2011 Macrovue, LKB Vertriebs GmbH, Vienna, Austria. Всички агарозни гелове бяха архивирани с помощта на фотодокументационна система Alpha DigiDoc Pro, Alpha Innotech, Cell Biosciences, Inc., Santa Clara, CA, USA.

3.2.2.5. Директно секвениране по Sanger с флуоресцентно белязани дидезоксинуклеотиди за потвърждаване на патогенните находки

Секвенирането по Sanger представлява ензимен метод за определяне на нуклеотидната последователност на таргетен регион от ДНК. С помощта на ДНК полимеразата се провежда реакция за синтез на ДНК вериги върху едноверижна матрица. Полимеразната реакция започва на точно определено място, на което праймерите хибридизират с матрицата. Синтезът на ДНК се осъществява *in vitro* чрез PCR с помощта

на ензима Thermo Sequenase II ДНК-полимераза. Включването на флуоресцентно белязани нуклеотидни аналози (2', 3' дидезоксинуклеотид 5'-трифосфати (ddNTPs; 2', 3' dideoxynucleotide 5'-triphosphates)) на случаен принцип по време на реакцията не позволява удължаването на растящата верига, тъй като при тях липсва 3'-хидроксилна група, което води до прекратяване на реакцията на различни места. В резултат на това, се получават различни по дължина фрагменти с еднакво начало и различен край, определен от включването на един от четирите типа ddNTPs. Получените продукти се разделят електрофоретично на принципа на капилярната гел-електрофореза, посредством автоматичен секвенатор ABI Prism 3130 Sequence Genetic Analyzer (Applied Biosystems). Стъпките за провеждане на секвенирането включват:

1. Амплификация на таргетния ДНК фрагмент посредством PCR.
2. Ензимно пречистване на амплифицирания продукт с приложението на реагента ExoSAP. Целта на тази стъпка е пречистване на намножения продукт от останалите в пробата несвързани dNTPs, праймери и неспецифични продукти, които биха повлияли на следващите стъпки от процеса на секвениране. За тази цел в епруветка от 0.2 ml се смесват 2 µl амплификационен продукт и 1 µl ExoSAP. Следва инкубиране на 37°C за 30 мин., след което реакцията се прекъсва чрез инактивиране на ензимите на 80°C за 15 мин.
3. Секвенционна реакция се осъществява с помощта на кит за секвениране BigDye® Terminator v.3.1 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA), включващ ДНК-полимераза, небелязани нуклеотиди и флуоресцентно белязани дидезоксинуклеотиди. Към ензимно пречистената матрица се добавят следните компоненти: 0.3 µl праймер с концентрация 10 pM/µl, 2 µl 5x секвенционен буфер, 1 µl от кита за секвениране и дестилирана вода до краен обем 10 µl. В **таблица 12** е представен протоколът за провеждане на секвенционната реакция.

Таблица 12. Протокол за провеждане на секвенционната реакция.

Етап	Температура	Време	Брой цикли
Начална денатурация	96°C	20 сек.	1
Денатурация	96°C	10 сек.	25
Хибридизация на праймерите	50°C	5 сек.	
Синтез на нова верига	60°C	4 мин.	

4. Отстраняване на несвързаните при реакцията нуклеотиди посредством преутаяване на секвенционния продукт чрез преципитация с етанол. Към секвенционната проба се добавят по 1/10 от обема 1.5 М натриев ацетат с pH>8 и 250 mM ЕДТА буфер, след което се хомогенизира добре чрез неколккратно

пипетиране. Добавя се 80 µl студен абсолютен етанол и се вортексира. Следва центрофугиране на стайна температура за 15 мин. при 12 000 rpm. Супернатантата се отстранява внимателно чрез изсмукване на вакуум. На следваща стъпка, получената утайка се промива с 200 µl 80% етанол, вортексира се и се центрофугира отново за 10 мин. на 12 000 rpm при стайна температура. Супернатантата се премахва чрез изсмукване на вакуум, след което утайката се оставя за изсушаване на стайна температура и на тъмно.

5. Подготовката на секвенционния продукт за електрофоретично разделяне включва разтваряне на утайките, получените след преутаяване, в 20 µl Hi-Di Formamide (Applied Biosystems) и вортексиране. Следва денатурация за 5 мин. на 94°C и инкубация на лед за 5 мин. Пробите се вортексират и центрофугират за кратко с цел събиране на цялото количество на дъното, след което се прехвърлят в 96-ямкова плака и се подават на апарата за анализ.
6. Визуализирането на резултата се осъществява чрез лазерна детекция, тъй като използваните при секвенционната реакция терминиращи дидезоксинуклеотиди са флуоресцентно белязани. Получените данни бяха обработени автоматично от програма ABI3130 Data Collection Software и получени в готов вид под формата на електрофореграма със софтуер Sequencing Analysis v.5.1.1.

3.2.3. Интерпретация на резултатите за определяне на честотата на установените мутации и генетични варианти

Интерпретацията на откритите генетични варианти е извършена според класификационните критерии на ръководството на Американския колеж по Медицинска Генетика и Геномика/Асоциацията по Молекулярна Патология (ACMG/AMP), като се вземат предвид клиничните прояви при пациентите и резултатите от проведените сегрегационни анализи в засегнатите семейства (Richards et al., 2015).

За определяне на честотата на носителството на установените генетични варианти е използвана базата данни gnomAD v 2.1.1 (<https://gnomad.broadinstitute.org/>).

За *in silico* оценка на ефекта на генетичните варианти върху протеиновата структура бяха използвани предикторите PolyPhen2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>), SIFT (<https://sift.bii.a-star.edu.sg/>) и Mutation Taster (<https://www.mutationtaster.org/>).

Протеиновите модели на новооткритите missense варианти в *GTPBP3* гена бяха създадени с програмата AlphaFold2 (Jumper et al., 2021) от Иван Туртуриков.

Честотата на установените мутации и генетични варианти е определена посредством статистически методи.

3.2.4. Статистически анализ за определяне на генотип-фенотипните корелации при пациентите с ХКМП

Статистическият анализ за определяне на генотип-фенотипните корелации е проведен по метода independent-samples t-test. Корелациите са изразени с Pearson's r. Всички анализи бяха извършени от Кристиан Георгиев със софтуер R v.4.3.0.

3.2.5. Сравняване на резултатите с публикуваните данни в световната научна литература и тяхното отразяване в международните бази данни

Всички генетични варианти, които бяха открити в хода на изработване на настоящия дисертационен труд, бяха сравнени с публикувани данни от други автори, както и с различни бази данни, описани в раздел „РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ“. Установените генетични находки бяха отразени в международната база данни ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>).

4. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

В рамките на дисертационния труд бяха изследвани общо 111 участници, от които 80 индексни пациенти с кардиомиопатия и 31 роднини. Сегрегационни анализи по метода на директно секвениране по Sanger бяха проведени в 14 от засеганатите семейства.

4.1. Резултати от проведените генетични изследвания при индексните пациенти с кардиомиопатия

В рамките на настоящето проучване бяха изследвани 80 индексни пациенти, диагностицирани с кардиомиопатия: 68 пациенти с ХКМП, включително 2 педиатрични пациента, 9 пациенти с ДКМП, от които 2ма педиатрични пациента, 2ма пациента с РКМП и 1 пациентка с неуточнена кардиомиопатия. Установените генетични находки при проучваната група са представени в **таблица 13**, както следва: пациенти №1-66 са възрастни пациенти с ХКМП; пациенти №67 и №68 са педиатрични пациенти с ХКМП; пациенти №69-75 са възрастни пациенти с ДКМП; пациенти №76 и №77 са педиатрични пациенти с ДКМП; пациенти №78 и №79 са с РКМП, докато пациент №80 е с неуточнена кардиомиопатия. Клиничните данни и резултатите от генетичните изследвания на 20 от тези пациенти са публикувани от нашата работна група в списание Българска кардиология (Ангелова и съавт., 2024).

Резултатите от проведените изследвания при 80 български пациенти показват наличието на генетични варианти при 68 от тях, като изчислената честота на установените генетични находки, която включва вероятно патогенни/патогенни (LP/P; likely pathogenic/pathogenic) и VUS варианти в тази пациентска група е 85%. Честотата на новооткритите генетични находки, които не са докладвани в базата данни ClinVar или литературните източници, при проучваната група пациенти е ~30%. Около една четвърт от новооткритите варианти могат да бъдат класифицирани като LP/P според критериите на ACMG/AMP или ~7% от всички идентифицирани находки при пациентите. Генетичните находки при изследваните пациенти могат да се класифицират, съответно като:

- LP/P варианти при 37 пациенти (~46%);
- VUS при 31 пациенти (~39%).

При 12 от проучените пациенти не се установяват генетични находки, свързани с изявената клинична симптоматика (15%), съответно: при 8 от пациентите с ХКМП, 2 от пациентите с ДКМП и при изследваните 2ма пациента с РКМП. LP/P варианти се откриват при ~44% от пациентите с ХКМП и ~67% от пациентите с ДКМП, както и при пациентката с неуточнена кардиомиопатия. Изчислената честота на LP/P варианти в изследваната група е ~31% от всички открити варианти, като честотите при пациентите с ХКМП и ДКМП са съответно ~30% и ~38%.

Таблица 13. Генетични варианти, установени при изследваните пациенти с кардиомиопатия. Генетичните варианти, които са подчертани в таблицата, са новооткрити (не са докладвани в ClinVar или в литературните източници).

Идентификация на пациента	Ген	Вариант (UCSC, hg19); Промяна на ниво транскрипт; Промяна на ниво аминокиселини	Тип на варианта	Алелна честота (брой хомозиготни носители), докладвани в базата данни gnomAD v2.1.1.	<i>In silico</i> предиктори	ACMG/AMP критерии	Зиготност
Пациент № 1	<u>GTPBP3</u>	<u>chr19:g.17448944G>C;</u> <u>NM_032620.4:c.181G>C;</u> <u>p.(Ala61Pro)</u>	Missense	-	PolyPhen2: Possibly damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PM2, PP3)	Хетерозигот (майчин произход)
	<u>GTPBP3</u>	<u>chr19:g.17452077C>T;</u> <u>NM_032620.4:c.1199C>T;</u> <u>p.(p.Thr400Met)</u>	Missense	0.000004158 (0)	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PM2, PP3)	Хетерозигот (бащин произход)
	<i>POLG</i>	chr15:g.89873415G>A; NM_002693.3:c.752C>T; p.(Thr251Ile)	Missense	0.001535 (1)	PolyPhen2: Benign; SIFT: Tolerated; Mutation Taster: Disease causing	Патогенен (категории: PP5, PS3, PM2, BP4)	Хетерозигот (бащин произход)
	<i>POLG</i>	chr15:g.89868870G>A; NM_002693.3:c.1760C>T; p.(Pro587Leu)	Missense	0.00154 (1)	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	Патогенен (категории: PP5, PS3, PM2, PP3)	Хетерозигот (бащин произход)

Пациент № 2	<i>ACTC1</i>	chr15:g.35085591G>T; NM_005159.5:c.309C>A; p.(His103Gln)	Missense	-	PolyPhen2: Possibly damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	Вероятно патогенен (категории: PP3, PM5, PM2, PP2)	Хетерозигот
	<i>PLN</i>	chr6:g.118880200T>G; NM_002667.5:c.116T>G; p.(Leu39Ter)	Nonsense	0.00001592 (0)	Mutation Taster: Disease causing	Патогенен (категории: PVS1, PP5, PM2)	Хетерозигот
	<i>SCN5A</i>	<u>chr3:g.38591874G>A;</u> <u>NM_001160161.2:c.5827C>T;</u> <u>p.(His1943Tyr)</u>	Missense	-	PolyPhen2: Benign; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Polymorphism	VUS (категория: PM2)	Хетерозигот
Пациент № 3	<i>JPH2</i>	chr20:g.42744616G>A; NM_020433.5:c.1699C>T; p.(His567Tyr)	Missense	0.00001082 (0)	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PM2, BP1)	Хетерозигот
	<i>PKP2</i>	chr12:g.33031026G>A; NM_004572.4:c.788C>T; p.(Thr263Met)	Missense	0.00002389 (0)	PolyPhen2: Possibly damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Polymorphism	VUS (категории: PM2, BP1)	Хетерозигот
Пациент № 4	<i>TTN</i>	chr2:g.179587893T>C; NM_001267550.2:c.21841A>G; p.(Thr7281Ala)	Missense	0.000008063 (0)	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Tolerated; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PM2, BP1)	Хетерозигот

	<i>TTN</i>	chr2:g.179545902T>C; NM_001267550.2:c.33248-4A>G	Splice site	0.000008625 (0)	Splice AI: Donor loss (Δ score 0,01)/Acceptor gain (Δ score 0,09)/Donor gain (Δ score 0,03)	VUS (категории: PM2, BP4)	Хетерозигот
Пациент № 5	<i>GATA4</i>	chr8:g.11615875C>G; NM_002052.5:c.1220C>G; p.(Pro407Arg)	Missense	0.0000676 (0)	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PM5, PP3, BS2)	Хетерозигот
	<i>MYLK2</i>	chr20:g.30419860C>T; NM_033118.4:c.1631C>T; p.(Ala544Val)	Missense	-	PolyPhen2: Possibly damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PM2, BP1)	Хетерозигот
Пациент № 6	<i>MYBPC3</i>	chr11:g.47357437G>T; NM_000256.3:c.2728C>A; p.(Pro910Thr)	Missense	0.0001449 (0)	PolyPhen2: Benign; SIFT: Tolerated; Mutation Taster: Polymorphism	VUS (категории: PM1, PM2, BP4)	Хетерозигот
	<i>MYRF</i>	chr11:g.61537864C>T; NM_013279.4:c.580C>T; p.(Arg194Trp)	Missense	0.000006409 (0)	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категория: PM2)	Хетерозигот
Пациент № 7	Не се откриват генетични находки.						
Пациент № 8	<i>TTN</i>	chr2:g.179395699T>G; NM_001267550.2:c.105643A>C; p.(Thr35215Pro)	Missense	0.00001607 (0)	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PM2, BP1)	Хетерозигот

	<i>ANK2</i>	<u>chr4:g.114278874A>G;</u> <u>NM_001148.6:c.9100A>G;</u> <u>p.(Ile3034Val)</u>	Missense	0.00000399 (0)	PolyPhen2: Benign; SIFT: Tolerated; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PM2, BP1)	Гетерозигот
Пациент № 9	<i>PKP2</i>	chr12:g.32974345T>C; NM_001005242.3:c.1958A>G; p.(Tyr653Cys)	Missense	0.000007955 (0)	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Tolerated; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PM2, BP1)	Гетерозигот
Пациент № 10	<i>RYR2</i>	chr1:g.237811774C>T; NM_001035.3:c.7373C>T; p.(Ala2458Val)	Missense	0.00001462 (0)	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категория: PM2)	Гетерозигот
Пациент № 11	<i>MYBPC3</i>	chr11:g.47372934T>C; NM_000256.3:c.148A>G; p.(Ser50Gly)	Missense	0.00002915 (0)	PolyPhen2: Benign; SIFT: Tolerated; Mutation Taster: Polymorphism	VUS (категории: PM2, PP2, BP4)	Гетерозигот
	<i>PLEKHM2</i>	chr1:g.16058977G>A; NM_015164.4:c.2758G>A; p.(Asp920Asn)	Missense	0.00005600 (0)	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PM2, BP1)	Гетерозигот
Пациент № 12	<i>VCL</i>	chr10:g.75871668C>T; NM_014000.3:c.2747C>T; p.(Pro916Leu)	Missense	0.00001592 (0)	PolyPhen2: Benign; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PM2, BP1)	Гетерозигот

Пациент № 13	Не се откриват генетични находки.						
Пациент № 14	Не се откриват генетични находки.						
Пациент № 15	<i>TNNT2</i>	chr1:g.201328373G>A; NM_001001431.3:c.823C>T; p.(Arg275Cys)	Missense	0.0003556 (0)	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PM5, PP2, PP3, PP5, BS2)	Хетерозигот
	<i>CTNNA3</i>	chr10:g.67680208delT; NM_013266.4:c.2568del; p.(Lys856AsnfsTer3)	Frameshift	-	Mutation Taster: Disease causing	Вероятно патогенен (категории: PVS1, PM2)	Хетерозигот
Пациент № 16	<i>FLNC</i>	chr7:g.128490958C>T; NM_001458.5:c.5500C>T; p.(His1834Tyr)	Missense	0.00007124 (0)	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Tolerated; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PM1, PM5, BS2)	Хетерозигот
	<i>KCNQ1</i>	chr11:g.2606518C>T; NM_000218.3:c.1109C>T; p.(Ala370Val)	Missense	0.0001451 (1)	PolyPhen2: Possibly damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PM1, PM5, BS2)	Хетерозигот

Пациент № 17	Не се откриват генетични находки.						
Пациент № 18	<u>TTN</u>	<u>chr2:g.179613353C>A;</u> <u>NM_133379.5:c.13774G>T;</u> <u>p.(Glu4592Ter)</u>	Nonsense	0.000004007 (0)	Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PVS1, PM2)	Хетерозигот
	<u>TTN</u>	<u>chr2:g.179568942G>C;</u> <u>NM_001267550.2:c.30155C>G;</u> <u>p.(Ala10052Gly)</u>	Missense	-	PolyPhen2: Possibly damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PM2, BP1)	Хетерозигот
	<u>APOA1</u>	<u>chr11:g.116706712T>C;</u> <u>NM_000039.3:c.616A>G;</u> <u>p.(Lys206Glu)</u>	Missense	-	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Polymorphism	VUS (категории: PM1, PM2)	Хетерозигот
Пациент № 19	<u>MYBPC3</u>	<u>chr11:g.47362763_47362764insGT;</u> <u>NM_000256.3:c.1821_1822dupAC;</u> <u>p.(Pro608HisfsTer56)</u>	Frameshift	-	Mutation Taster: Disease causing	Вероятно патогенен (категории: PVS1, PM2)	Хетерозигот
	<u>TPM1</u>	<u>chr15:g.63335923G>A;</u> <u>NM_001018020.2:c.133G>A;</u> <u>p.(Ala45Thr)</u>	Missense	-	PolyPhen2: Benign; SIFT: Tolerated; Mutation Taster: Polymorphism	VUS (категории: PM2, PP2, BP4)	Хетерозигот

Пациент № 20	<i>MYBPC3</i>	chr11:g.47354442C>G; NM_000256.3:c.3413G>C; p.(Arg1138Pro)	Missense	-	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	Вероятно патогенен (категории: PM5, PM2, PP2, PP3)	Хетерозигот
Пациент № 21	<i>RBM20</i>	<u>chr10:g.112572361A>G;</u> <u>NM_001134363.3:c.2206A>G;</u> <u>p.(Lys736Glu)</u>	Missense	-	PolyPhen2: Possibly damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Polymorphism	VUS (категории: PM2, BP1)	Хетерозигот
Пациент № 22	<i>PKP2</i>	chr12:g.33049482>T; NM_001005242.3:c.184C>A; p.(Gln62Lys)	Missense	0.000168 (0)	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Tolerated; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PS3, BP1)	Хетерозигот
	<i>ACTN4</i>	<u>chr19:g.39191660C>T;</u> <u>NM_004924.6:c.296C>T;</u> <u>p.(Pro99Leu)</u>	Missense	-	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	Вероятно патогенен (категории: PM1, PM2, PP3)	Хетерозигот
	<i>PKD1</i>	chr16:g.2150460G>A; NM_001009944.3:c.9505C>T; p.(Arg3169Trp)	Missense	0.00002849 (0)	PolyPhen2: Possibly damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Polymorphism	VUS (категории: PM2, BP1)	Хетерозигот

	<i><u>DNAH11</u></i>	<u>chr7:g.21789960C>T;</u> NM_001277115.2:c.8918C>T; <u>p.(Ala2973Val)</u>	Missense	-	PolyPhen2: Benign; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Polymorphism	VUS (категории: PM1, PM2)	Гомозигот
Пациент № 23	<i>MYBPC3</i>	chr11:g.47360169G>A; NM_000256.3:c.2210C>T; <u>p.(Thr737Met)</u>	Missense	0.0000749 (0)	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PM1, PM2, PP3)	Гетерозигот
	<i>VCL</i>	chr10:g.75874000G>A; NM_014000.3:c.3008G>A; <u>p.(Arg1003Gln)</u>	Missense	-	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Tolerated; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PM2, BP1)	Гетерозигот
Пациент № 24	<i><u>JPH2</u></i>	<u>chr20:g.42788410delGCinsAA;</u> NM_020433.5:c.1016_1017delGCinsTT; <u>p.(Gly339Val)</u>	Substitution	-	Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PM2, BP1)	Гетерозигот
	<i>FLNC</i>	chr7:g.128491631C>T; NM_001458.5:c.5791C>T; <u>p.(Arg1931Cys)</u>	Missense	0.00004599 (0)	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PM2, BP1)	Гетерозигот
	<i><u>TTN</u></i>	<u>chr2:g.179459243A>C;</u> NM_001267550.2:c.57978T>G; <u>p.(Ile19326Met)</u>	Missense	0.000008043 (0)	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Tolerated; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PM2, BP1)	Гетерозигот

	<i>TTN</i>	chr2:g.179448571G>A; NM_001267550.2:c.65338C>T; p.(Arg21780Cys)	Missense	0.00001473 (0)	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PM2, BP1)	Гетерозигот
Пациент № 25	<i>MYH6</i>	chr14:g.23868075C>T; NM_002471.4:c.1753G>A; p.(Gly585Ser)	Missense	0.000145 (0)	PolyPhen2: Possibly damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PP3, PM2)	Гетерозигот
Пациент № 26	<i>CPT2</i>	chr1:g.53676857C>T; NM_000098.3:c.1511C>T; p.(Pro504Leu)	Missense	0.00003238 (0)	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	Вероятно патогенен (категории: PP5, PP3, PP2, PM2, PS3)	Гетерозигот
	<i>TPM1</i>	chr15:g.63335146T>C; NM_001018005.2:c.114+4T>C	Splice site	-	Splice AI: Donor gain (Δ score 0,01)	VUS (категория: PM2)	Гетерозигот
Пациент № 27	<i>DSC2</i>	chr18:g.28654870C>A; NM_024422.6:c.1667G>T; p.(Gly556Val)	Missense	-	PolyPhen2: Possibly damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PM2, BP1)	Гетерозигот
	<i>TTN</i>	chr2:g.179560853A>G; NM_001267550.2:c.30946T>C; p.(Ser10316Pro)	Missense	-	PolyPhen2: Benign; SIFT: Tolerated; Mutation Taster: Polymorphism	VUS (категории: PM2, BP1, BP4)	Гетерозигот

	<i>RYR2</i>	chr1:g.237806753G>A; NM_001035.3:c.7342+6G>A	Splice site	-	Splice AI: No effect	VUS (категории: PM2, BP4)	Гетерозигот
Пациент № 28	<i>MYH7</i>	chr14:g.23896866C>T; NM_000257.4:c.1816G>A; p.(Val606Met)	Missense	0.00000707 (0)	PolyPhen2: Possibly damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	Патогенен (категории: PP5, PP3, PM1, PM2, PM5, PS3)	Гетерозигот
	<i>DES</i>	chr2:g.220283434G>A; NM_001927.4:c.250G>A; p.(Gly84Ser)	Missense	0.0001234 (0)	PolyPhen2: Possibly damaging; SIFT: Tolerated; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PM2, PP2)	Гетерозигот
	<i><u>TTN</u></i>	<u>chr2:g.179467129A>G;</u> <u>NM_001267550.2:c.55000T>C;</u> <u>p.(Cys18334Arg)</u>	Missense	-	PolyPhen2: Possibly damaging; SIFT: Tolerated; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PM2, BP1)	Гетерозигот
	<i>CRYAB</i>	chr11:g.111779555C>T; NM_001289808.2:c.461G>A; p.(Gly154Asp)	Missense	-	PolyPhen2: Possibly damaging; SIFT: Tolerated; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PM1, PM2, PM5)	Гетерозигот

Пациент № 29	<i>MYBPC3</i>	chr11:g.47353650G>A; NM_000256.3:c.3787C>T; p.(Arg1263Trp)	Missense	0.00009655 (0)	PolyPhen2: Possibly damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Polymorphism	VUS (категории: PM1, PM2)	Хетерозигот
	<i>DSC2</i>	chr18:g.28648886T>C; NM_024422.6:c.2482A>G; p.(Ser828Gly)	Missense	-	PolyPhen2: Possibly damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Polymorphism	VUS (категории: PM2, BP1)	Хетерозигот
	<i>RYR2</i>	chr1:g.237791172C>T; NM_001035.3:c.6232C>T; p.(Pro2078Ser)	Missense	0.00002816 (0)	PolyPhen2: Possibly damaging; SIFT: Tolerated; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PP3, BS2)	Хетерозигот
	<i>TPM1</i>	chr15:g.63354880A>G; NM_001407325.1:c.808A>G; p.(Met270Val)	Missense	0.00001062 (0)	PolyPhen2: Benign; SIFT: Tolerated; Mutation Taster: Polymorphism	VUS (категории: PP2, PM2, BP3, BP4)	Хетерозигот
Пациент № 30	<i>FHOD3</i>	chr18:g.34232864A>G; NM_001281740.3:c.1618A>G; p.(Lys540Glu)	Missense	-	PolyPhen2: Possibly damaging; Mutation Taster: Polymorphism	VUS (категории: PM2, BP1)	Хетерозигот
Пациент № 31	Не се откриват генетични находки.						

Пациент № 32	<i>MYBPC3</i>	chr11:g.47367930C>T; NM_000256.3:c.927-9G>A	Splice site	0.000009205 (0)	Splice AI: Acceptor loss (Δ score 0,28)/Donor loss (Δ score 0,01)/Acceptor gain (Δ score 0,11)	Патогенен (категории: PP5, PP3, PM2, PS3)	Хетерозигот
Пациент № 33	<i>TNNI3K</i>	chr1:g.74808591A>G; NM_001112808.3:c.1051A>G; p.(Ile351Val)	Missense	0.00001593 (0)	PolyPhen2: Benign; SIFT: Tolerated; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PM2, BP1)	Хетерозигот
Пациент № 34	<i>LAMP2</i>	<u>chrX:g.119581754_119581755insCA;</u> <u>NM_001122606.1:c.681_682dup;</u> <u>p.(Gly228ValfsTer15)</u>	Frameshift	-	Mutation Taster: Disease causing	Вероятно патогенен (категории: PVS1, PM2)	Хемизигот
Пациент № 35	Не се откриват генетични находки.						
Пациент № 36	<i>MYH7</i>	chr14:g.23898214G>A; NM_000257.4:c.1357C>T; p.(Arg453Cys)	Missense	-	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	Патогенен (категории: PP5, PM5, PP3, PM1, PM2, PS2, PS3)	Хетерозигот (<i>de novo</i>)
	<i>MYBPC3</i>	chr11:g.47364282C>T; NM_000256.3:c.1471G>A; p.(Val491Met)	Missense	0.0000562 (0)	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PM1, PM2, PP3)	Хетерозигот (майчин произход)

	<i>CREB3L3</i>	chr19:g.4168364_4168365insG; NM_032607.3:c.732dup; p.(Lys245GlufsTer130)	Frameshift	0.0004469 (0)	Mutation Taster: Disease causing	Патогенен (категории: PVS1, PS3, PP3, PP5)	Хетерозигот
Пациент № 37	<i>MYBPC3</i>	chr11:g.47367930C>T; NM_000256.3:c.927-9G>A	Splice site	0.000009205 (0)	Splice AI: Acceptor loss (Δ score 0,28)	Патогенен (категории: PP3, PS4, PP5, PM2, PS3)	Хетерозигот
	<i>MYBPC3</i>	chr11:g.47370080C>T; NM_000256.3:c.667G>A; p.(Glu223Lys)	Missense	0.00009364 (0)	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PM1, PM2, PP3)	Хетерозигот
	<i>RBM20</i>	<u>chr10:g.112540580G>C;</u> <u>NM_001134363.3:c.213G>C;</u> <u>p.(Lys71Asn)</u>	Missense	-	PolyPhen2: Possibly damaging; SIFT: Tolerated; Mutation Taster: Polymorphism	VUS (категории: PM2, BP1)	Хетерозигот
Пациент № 38	<i>MYBPC3</i>	chr11:g.47364376C>T; NM_000256.3:c.1457+5G>A	Splice site	-	Splice AI: Donor loss (Δ score 0,73)	Вероятно патогенен (категории: PP5, PP3, PM2, PS1)	Хетерозигот
	<i>LAMA4</i>	<u>chr6:g.112508770G>A;</u> <u>NM_001105206.3:c.848C>T;</u> <u>p.(Ala283Val)</u>	Missense	0.000009205 (0)	PolyPhen2: Benign; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Polymorphism	VUS (категории: PM2, BP1)	Хомозигот

	<i>PKP2</i>	chr12:g.32945621T>A; NM_001005242.3:c.2402A>T; p.(Tyr801Phe)	Missense	-	PolyPhen2: Benign; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Polymorphism	VUS (категории: PM2, BP1)	Хетерозигот
Пациент № 39	<i>LAMP2</i>	chrX:g.119576454C>T; NM_001122606.1:c.928G>A; p.(Val310Ile)	Missense	-	PolyPhen2: Benign; SIFT: Tolerated; Mutation Taster: Disease causing	Патогенен (категории: PM2, PM5, PM6, PP3, PP5, PS2, PS3)	Хетерозигот (<i>de novo</i>)
Пациент № 40	Не се откриват генетични находки.						
Пациент № 41	<i>CTNNA3</i>	chr10:g.69281660delGGTTTCT; NM_013266.4:c.512_519del; p.(Gln171LeufsTer30)	Frameshift	-	Mutation Taster: Disease causing	Вероятно патогенен (категории: PVS1, PM2)	Хетерозигот
Пациент № 42	<i>MYBPC3</i>	chr11:g.47353708delG; NM_000256.3:c.3729del; p.(Cys1244AlafsTer87)	Frameshift	0.000004013 (0)	Mutation Taster: Disease causing	Вероятно патогенен (категории: PVS1, PM2)	Хетерозигот
Пациент № 43	<i>TNNT2</i>	chr1:g.201328372C>G; NM_001276345.2:c.863G>C; p.(Arg288Pro)	Missense	-	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Tolerated; Mutation Taster: Disease causing	Патогенен (категории: PM5, PM2, PP5, PP2, PS3)	Хетерозигот

	<i>FLNC</i>	<u>chr7:g.128470749G>A;</u> <u>NM_001458.5:c.58G>A;</u> <u>p.(Glu20Lys)</u>	Missense	-	PolyPhen2: Benign; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PM2, BP1)	Хетерозигот
Пациент № 44	Не се откриват генетични находки.						
Пациент № 45	<i>FBN1</i>	chr15:g.48712971G>T; NM_000138.5:c.7732C>A; p.(Gln2578Lys)	Missense	0.000003987 (0)	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Tolerated; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PP3, PM2, PM1)	Хетерозигот
	<i>ANK2</i>	chr4:g.114276307T>A; NM_001148.6:c.6533T>A; p.(Phe2178Tyr)	Missense	-	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Polymorphism	VUS (категории: PM2, BP1)	Хетерозигот
Пациент № 46	<i>TPM1</i>	chr15:g.63356332T>C; NM_001365779.1:c.842T>C; p.(Met281Thr)	Missense	0.000003988 (0)	PolyPhen2: Benign; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	Вероятно патогенен (категории: PP5, PP3, PP2, PM2, PS3)	Хетерозигот
	<i>ACTN2</i>	<u>chr1:g.236925864G>C;</u> <u>NM_001103.4:c.2630G>C;</u> <u>p.(Gly877Ala)</u>	Missense	-	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PP3, PM2, BP1)	Хетерозигот

Пациент № 47	<i>TNNT2</i>	chr1:g.201328385T>C; NM_001276345.2:c.852-2A>G	Splice site	-	Splice AI: Acceptor loss (Δ score 0,91)/Acceptor gain (Δ score 0,47)	Вероятно патогенен (категории: PVS1, PM2)	Хетерозигот
Пациент № 48	<i>MYH7</i>	chr14:g.23893238C>T; NM_000257.4:c.2800G>A; p.(Ala934Thr)	Missense	-	PolyPhen2: Benign; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	Вероятно патогенен (категории: PM1, PM2, PM5, PP3)	Хетерозигот
Пациент № 49	<i>ABCC9</i>	chr12:g.22005391G>A; NM_020297.4:c.2554C>T; p.(Gln852Ter)	Nonsense	0.00001595 (0)	Mutation Taster: Disease causing	Вероятно патогенен (категории: PVS1, PM2)	Хетерозигот
Пациент № 50	<i>DSP</i>	chr6:g.7583764A>G; NM_004415.4:c.6269A>G; p.(Glu2090Gly)	Missense	0.00002387 (0)	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PP3, PM2, BP1)	Хетерозигот
Пациент № 51	<i>TTN</i>	chr2:g.179447685T>C; NM_001267550.2:c.65845A>G; p.(Ile21949Val)	Missense	0.000004725 (0)	PolyPhen2: Benign; SIFT: Tolerated; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PM2, BP1)	Хетерозигот
	<i>CACNB2</i>	chr10:g.18828607G>A; NM_000724.4:c.1772G>A; p.(Arg591Gln)	Missense	0.00002 (0)	PolyPhen2: Possibly damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PM2, BP1)	Хетерозигот

Пациент № 52	<i>MYBPC3</i>	chr11:g.47362686C>T; NM_000256.3:c.1897+3G>A	Splice site	0.00001399 (0)	Splice AI: Donor loss (Δ score 0,01)/Donor gain (Δ score 0,02)	VUS (категория: PM2)	Хетерозигот
Пациент № 53	<i>TNNI3</i>	chr19:g.55665477G>A; NM_000363.5:c.470C>T; p.(Ala157Val)	Missense	-	PolyPhen2: Possibly damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	Патогенен (категории: PM1, PM2, PP3, PP5, PS3)	Хетерозигот
Пациент № 54	<i>MYH7</i>	chr14:g.23893268C>T; NM_000257.4:c.2770G>A; p.(Glu924Lys)	Missense	-	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	Патогенен (категории: PM1, PM2, PM5, PP3, PP5, PS3)	Хетерозигот
	<i><u>AKAP9</u></i>	<u>chr7:g.91711839A>C;</u> <u>NM_005751.5:c.8023A>C;</u> <u>p.(Thr2675Pro)</u>	Missense	-	PolyPhen2: Benign; SIFT: Tolerated; Mutation Taster: Polymorphism	VUS (категории: PM2, BP1)	Хетерозигот
Пациент № 55	<i>SGCD</i>	chr5:g.155771586C>T; NM_000337.6:c.91C>T; p.(Arg31Trp)	Missense	0.00002068 (0)	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PP3, PM2, BP1)	Хетерозигот
	<i><u>SCN5A</u></i>	<u>chr3:g.38591976G>A;</u> <u>NM_000335.5:c.5884C>T;</u> <u>p.(Pro1962Ser)</u>	Missense	-	PolyPhen2: Benign; SIFT: Tolerated; Mutation Taster: Polymorphism	VUS (категории: PP2, PM2, BP4)	Хетерозигот

Пациент № 56	<i>TCAP</i>	chr17:g.37822171G>C; NM_003673.4:c.313G>C; p.(Glu105Gln)	Missense	0.00051 (0)	PolyPhen2: Possibly damaging; SIFT: Tolerated; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PM2, PP2, BP4)	Гетерозигот
	<i>KCNH2</i>	chr7:g.150642476G>A; NM_000238.4:c.3457C>T; p.(His1153Tyr)	Missense	0.0000483 (0)	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PP2, PP5, BS2)	Гетерозигот
	<i>KCNA5</i>	chr12:g.5153573G>A; NM_002234.4:c.260G>A; p.(Arg87Gln)	Missense	0.0003216 (0)	PolyPhen2: Benign; SIFT: Tolerated; Mutation Taster: Polymorphism	VUS (категория: BP4)	Гетерозигот
	<i><u>TTN</u></i>	<u>chr2:g.179647724G>A;</u> <u>NM_001267550.2:c.2909C>T;</u> <u>p.(Pro970Leu)</u>	Missense	-	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PM2, PP3, BP1)	Гетерозигот
Пациент № 57	<i>TTN</i>	chr2:g.179613376_179613379delTTTA; NM_133379.5:c.13748_13751del; p.(Ile4583AsnfsTer5)	Frameshift	0.00001203 (0)	Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PVS1, PM2)	Гетерозигот
	<i>TTN</i>	chr2:g.179416834G>A; NM_001267550.2:c.90793C>T; p.(Arg30265Trp)	Missense	0.00009286 (0)	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PM2, BP1)	Гетерозигот

	<i>CACNA1C</i>	chr12:g.2797824C>T; NM_001167623.2:c.5996C>T; p.(Thr1999Ile)	Missense	0.00005381 (0)	PolyPhen2: Benign; SIFT: Tolerated; Mutation Taster: Polymorphism	VUS (категория: BP4)	Гетерозигот
Пациент № 58	<i>MYBPC3</i>	chr11:g.47369975C>T; NM_000256.3:c.772G>A; p.(Glu258Lys)	Missense	0.00002199 (0)	PolyPhen2: Possibly damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	Патогенен (категории: PM2, PP2, PP3, PP5, PS3; PS4)	Гетерозигот
	<i>MYBPC3</i>	chr11:g.47364607C>T; NM_000256.3:c.1316G>A; p.(Gly439Asp)	Missense	0.000008102 (0)	PolyPhen2: Benign; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PM1, PM2)	Гетерозигот
Пациент № 59	<i>TNNI3</i>	chr19:g.55665462C>T; NM_000363.5:c.485G>A; p.(Arg162Gln)	Missense	0.00004016 (0)	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	Патогенен (категории: PM1, PM2, PM5, PP5, PS3)	Гетерозигот
	<i>LAMA4</i>	chr6:g.112463412G>A; NM_001105206.3:c.2576C>T; p.(Thr859Met)	Missense	0.00001989 (0)	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PP3, BP1)	Гетерозигот
	<i>LAMA4</i>	chr6:g.112506534T>C; NM_001105206.3:c.982A>G; p.(Arg328Gly)	Missense	0.000003978 (0)	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Tolerated; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PM2, BP1)	Гетерозигот

Пациент № 60	<i>LDLR</i>	chr19:g.11231092G>T; NM_000527.5:c.2034G>T; p.(Gln678His)	Missense	-	PolyPhen2: Possibly damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PM1, PM2)	Хетерозигот
Пациент № 61	<i>MYBPC3</i>	<u>chr11:g.47353708delG; NM_000256.3:c.3729del; p.(Cys1244AlafsTer87)</u>	Frameshift	0.000004013 (0)	Mutation Taster: Disease causing	Вероятно патогенен (категории: PVS1, PM2)	Хетерозигот
Пациент № 62	<i>DSP</i>	chr6:g.7581384T>C; NM_004415.4:c.4961T>C; p.(Leu1654Pro)	Missense	0.00003191 (1)	PolyPhen2: Possibly damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PP3, PM2, BP1)	Хетерозигот
	<i>TTN</i>	<u>chr2:g.179403447A>G; NM_001267550.2:c.99109T>C; p.(Tyr33037His)</u>	Missense	0.0002433 (0)	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Tolerated; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PM2, BP1)	Хетерозигот
Пациент № 63	<i>MYBPC3</i>	chr11:g.47353740G>A; NM_000256.3:c.3697C>T; p.(Gln1233Ter)	Nonsense	0.000008024 (0)	Mutation Taster: Disease causing	Патогенен (категории: PVS1, PM2, PP5)	Хетерозигот
Пациент № 64	<i>MYBPC3</i>	chr11:g.47354782C>T; NM_000256.3:c.3293G>A; p.(Trp1098Ter)	Nonsense	-	Mutation Taster: Disease causing	Патогенен (категории: PVS1, PM2, PP5)	Хетерозигот

Пациент № 65	<i>MYH7</i>	chr14:g.23893245_23893247delCTC; NM_000257.4:c.2791_2793del; p.(Glu931del)	In-frame делеция	-	Mutation Taster: Disease causing	Патогенен (категории: PP1, PP4, PP5, PM1, PM2, PS3, PP3)	Хетерозигот (майчин произход)
Пациент № 66	<i>MYH6</i>	chr14:g.23852501C>T; NM_002471.4:c.5594G>A; p.(Arg1865Gln)	Missense	0.00006768 (0)	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PP3, BS2)	Хетерозигот
	<i><u>IL31RA</u></i>	<u>chr5:g.55147420T>C;</u> <u>NM_139017.7:c.22T>C;</u> <u>p.(Phe8Leu)</u>	Missense	0.00000406 (0)	PolyPhen2: Benign; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Polymorphism	VUS (категории: PM2, BP4)	Хетерозигот
Пациент № 67	<i>HRAS</i>	chr11:g.534289C>T; NM_005343.4:c.34G>A; p.(Gly12Ser)	Missense	-	PolyPhen2: Possibly damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	Патогенен (категории: PM1, PM2, PM5, PP2, PP3, PS3)	Хетерозигот
Пациент № 68	<i>MYBPC3</i>	chr11:g.47353626G>A; NM_000256.3:c.3811C>T; p.(Arg1271Ter)	Nonsense	0.000008126 (0)	Mutation Taster: Disease causing	Патогенен (категории: PVS1, PM2, PP3, PP5)	Хетерозигот (бащин произход)
	<i><u>MYPN</u></i>	<u>chr10:g.69934073T>C;</u> <u>NM_001256267.2:c.2224T>C;</u> <u>p.(Ser742Pro)</u>	Missense	-	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категория: PM2)	Хетерозигот (бащин произход)

Пациент № 69	<i>MYBPC3</i>	chr11:g.47362758C>G; NM_000256.3:c.1828G>C; p.(Asp610His)	Missense	0.00006442 (0)	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	Вероятно патогенен (категории: PM1, PM2, PP3, PP5)	Хетерозигот
	<i>TTN</i>	chr2:g.179665289C>T; NM_001267550.2:c.416G>A; p.(Arg139Gln)	Missense	0.00002388 (0)	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Tolerated; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PM2, BP1)	Хомозигот
	<i>ANK2</i>	chr4:g.114276826_ 114276831delAAGGTC; NM_001148.6:c.7054_7059del; p.(Gly2352_Gln2353del)	In-frame делеция	0.00009566 (0)	Mutation Taster: Polymorphism	VUS (категория: PM4)	Хетерозигот
Пациент № 70	<i>ILK</i>	chr11:g.6631386G>C; NM_004517.4:c.1086G>C; p.(Gln362His)	Missense	0.00001591 (0)	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PM2, BP1)	Хетерозигот
	<i>CDH2</i>	chr18:g.25565036C>G; NM_001792.5:c.2137G>C; p.(Asp713His)	Missense	0.00006365 (0)	PolyPhen2: Possibly damaging; SIFT: Tolerated; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категория: PM1)	Хетерозигот
Пациент № 71	<i>TTN</i>	chr2:g.179392218G>A; NM_001267550.2:c.107635C>T; p.(Gln35879Ter)	Nonsense	0.00001205 (0)	Mutation Taster: Disease causing	Патогенен (категории: PVS1, PM2, PP3, PP5)	Хетерозигот (майчин произход)

	<i>TTN</i>	<u>chr2:g.179641163_179641164insC;</u> <u>NM_001267550.2:c.5427dup;</u> <u>p.(Arg1810GlufsTer8)</u>	Frameshift	-	Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PVS1, PM2)	Хетерозигот (бащин произход)
	<i>SCN5A</i>	chr3:g.38655290G>A; NM_000335.5:c.647C>T; p.(Ser216Leu)	Missense	0.0006575 (1)	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PM1, PP2, PP3)	Хетерозигот (бащин произход)
	<i>SCN5A</i>	chr3:g.38592121C>A; NM_000335.5:c.5739G>T; p.(Arg1913Ser)	Missense	-	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Tolerated; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PM1, PM2, PP2)	Хетерозигот (майчин произход)
Пациент № 72	<i>FLNC</i>	<u>chr7:g.128470829C>A;</u> <u>NM_001458.5:c.138C>A;</u> <u>p.(Cys46Ter)</u>	Nonsense	-	Mutation Taster: Disease causing	Вероятно патогенен (категории: PVS1, PM2)	Хетерозигот
	<i>TTN</i>	chr2:g.179446909C>G; NM_001267550.2:c.66187G>C; p.(Val22063Leu)	Missense	0.0000649 (0)	PolyPhen2: Possibly damaging; SIFT: Tolerated; Mutation Taster: Disease causing	VUS (категории: PM2, BP1)	Хетерозигот
Пациент № 73	<i>DSP</i>	chr6:g.7577219C>T; NM_004415.4:c.2821C>T; p.(Arg941Ter)	Nonsense	-	Mutation Taster: Disease causing	Патогенен (категории: PVS1, PM2, PP5, PS3)	Хетерозигот

	<i>TRPM4</i>	chr19:g.49674673A>G; NM_017636.4:c.856A>G; p.(Thr286Ala)	Missense	0.0001733 (0)	PolyPhen2: Benign; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Polymorphism	VUS (категория: PM2)	Хетерозигот
	<i>TRPM4</i>	chr19:g.49686416_49686418dup; NM_017636.4:c.1690_1692dup; p.(Leu564dup)	In-frame дубликация	0.0001981 (0)	Mutation Taster: Disease causing	VUS (категория: PM4)	Хетерозигот
Пациент № 74	Не се откриват генетични находки.						
Пациент № 75	Не се откриват генетични находки.						
Пациент № 76	<i>TAZ</i>	<u>chrX:g.153648376G>T;</u> <u>NM_000116.5:c.589G>T;</u> <u>p.(Gly197Trp)</u>	Missense	-	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	Вероятно патогенен (категории: PM1, PM2, PM5, PP2, PP3)	Хемизигот (майчин произход)
Пациент № 77	<i>NDUFB11</i>	<u>chrX:g.47004076C>T;</u> <u>NM_019056.6:c.3G>A;</u> <u>p.(Met11le)</u>	Start loss	-	PolyPhen2: Possibly damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	Патогенен (категории: PVS1, PM2, PM6)	Хетерозигот (<i>de novo</i>)
Пациент № 78	Не се откриват генетични находки.						

Пациент № 79	Не се откриват генетични находки.						
Пациент № 80	<i>TNNI3</i>	chr19:g.55663224C>T; NM_000363.5:c.611G>A; p.(Arg204His)	Missense	-	PolyPhen2: Probably damaging; SIFT: Damaging; Mutation Taster: Disease causing	Патогенен (категории: PM1, PM2, PP2, PP3, PP5, PS2, PS3)	Хетерозигот (<i>de novo</i>)

Използвани съкращения: ACMG/AMP, Американски колеж по Медицинска Генетика и Геномика/Асоциация по Молекулярна Патология; VUS, вариант с неясно значение; UCSC, Калифорнийски университет Santa Cruz.

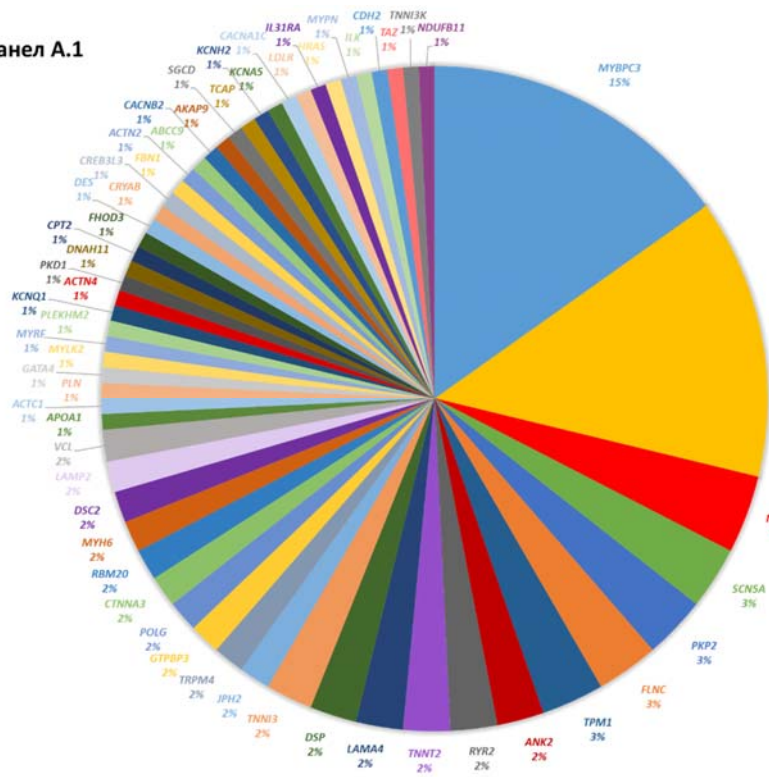
По отношение на типовете открити генетични варианти при всички пациенти, с най-висока честота се установяват missense варианти (~76%), а по-рядко се откриват варианти с изместване на рамката на четене и nonsense варианти (по ~7%), splice site варианти (~6%), in-frame дупликация/делеции (~2%), както и substitution, и start loss варианти (по ~1%). Честотите при пациентите с ХКМП, ДКМП и неуточнена кардиомиопатия са разпределени, както следва:

- ХКМП – missense варианти ~80%; варианти с изместване на рамката на четене и splice site варианти ~7% за всеки тип; nonsense варианти ~5%; substitution вариант и in-frame делеция ~1% за всеки тип;
- ДКМП – missense варианти ~56%; nonsense варианти ~19%; in-frame дупликация/делеция ~13%; вариант с изместване на рамката на четене и start loss вариант ~6% за всеки тип;
- неуточнена кардиомиопатия – missense вариант.

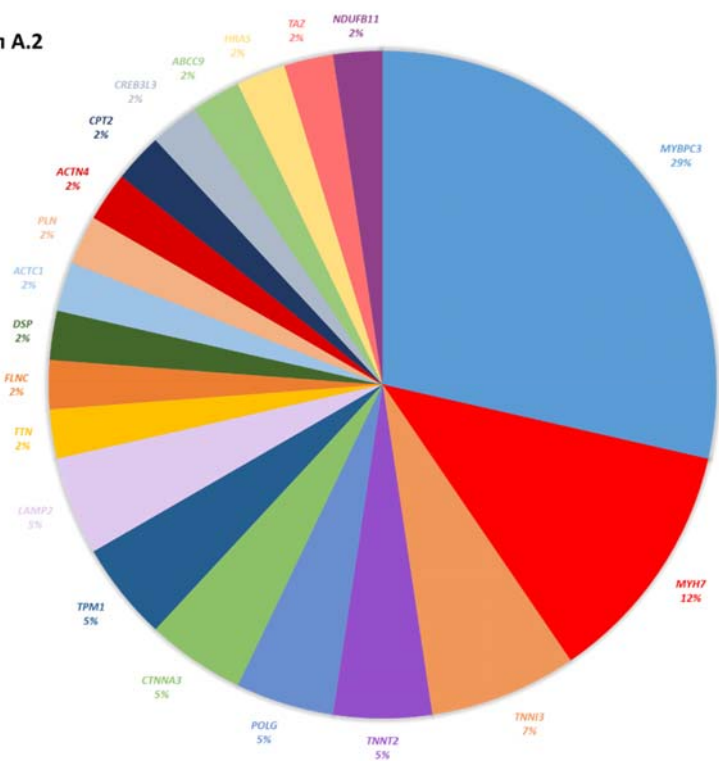
На **фигура 6** са представени получените резултати по отношение на честотата на LP/P и VUS варианти, както и само на LP/P варианти при изследваната група пациенти, а също и резултатите от анализа при подгрупите на пациентите с ХКМП и ДКМП. Получените резултати за честотата на генетичните варианти (общо LP/P и VUS варианти), установени при българските пациенти с кардиомиопатия, показват че най-често се засягат саркомерните гени (*MYBPC3*, *MYH7*, *TTN*, *TNNI3*, *TNNT2*, *MYH6*, *ACTC1*, *TPM1*) – в повече от 40% от случаите, гени за йонни канали (*SCN5A*, *KCNA5*, *KCNH2*, *CACNA1C*, *ABCC9*, *KCNQ1*, *CACNB2*, *TRPM4*), цитоскелетни гени (*LAMA4*, *ILK*, *FLNC*, *DES*, *ACTN4*), гени за Z-диска (*TCAP*, *MYPN*, *VCL*, *ACTN2*), гени, свързани с метаболизма на калция (*PLN*, *JPH2*, *RYR2*), гени за митохондриални протеини (*TAZ*, *NDUFB11*, *POLG*, *GTPBP3*, *CPT2*), гени, свързани с лизозомната локализация и функция (*LAMP2*, *PLEKHM2*), гени, свързани с липидния метаболизъм (*APOA1*), саркомер-свързани гени (*FHOD3*, *MYLK2*, *TNNI3K*), гени на сплайсозомата (*RBM20*), гени на дистрофиновия комплекс (*SGCD*), гени на екстрацелуларния матрикс (*FBN1*), но също така и гени за клетъчно-адхезионни протеини (*CDH2*, *CTNNA3*), десмозомните структури (*DSP*, *PKP2*, *DSC2*), транскрипционни фактори (*GATA4*, *CREB3L3*, *MYRF*), клетъчен мембранен протеин (*ANK2*), моторен протеин (*DNAH11*), heat-shock протеин (*CRYAB*) и за специфични рецепторни (*LDLR*, *IL31RA*), сигнални (*HRAS*) и регулаторни (*AKAP9*, *PKD1*) молекули (**фигура 6, панел А.1**). LP/P варианти се установяват с най-висока честота в *MYBPC3* гена (29%), последвано от находките в гените за β -миозиновата тежка верига (12%), тропонин I (7%) и тропонин T (5%) (**фигура 6, панел А.2**). Резултатите от анализа за честотата на генетичните находки в подгрупата на пациентите с ХКМП показват, че 43% от откритите LP/P и VUS варианти, и ~2/3 от установените LP/P варианти засягат саркомерните гени (**фигура 6, панели В.1 и В.2**). В подгрупата на пациентите с ДКМП, LP/P и VUS варианти се установяват най-често в *TTN* гена (27%) и *TRPM4* гена (13%) (**фигура 6, панел С.1**). LP/P варианти при пациентите с ДКМП се откриват в гени за протеини, участващи в саркомерната, цитоскелетната и десмозомната структура, както и във функцията на митохондриите (**фигура 6, панел С.2**). При

изследваната пациентка с неуточнена кардиомиопатия открихме патогенен вариант в гена за тропонин I.

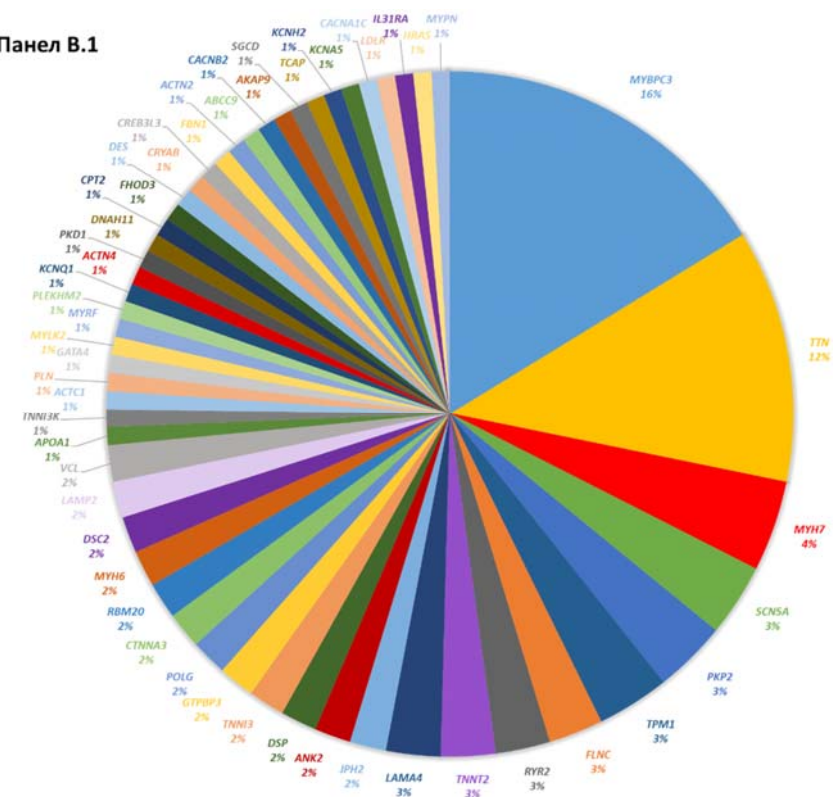
Панел А.1



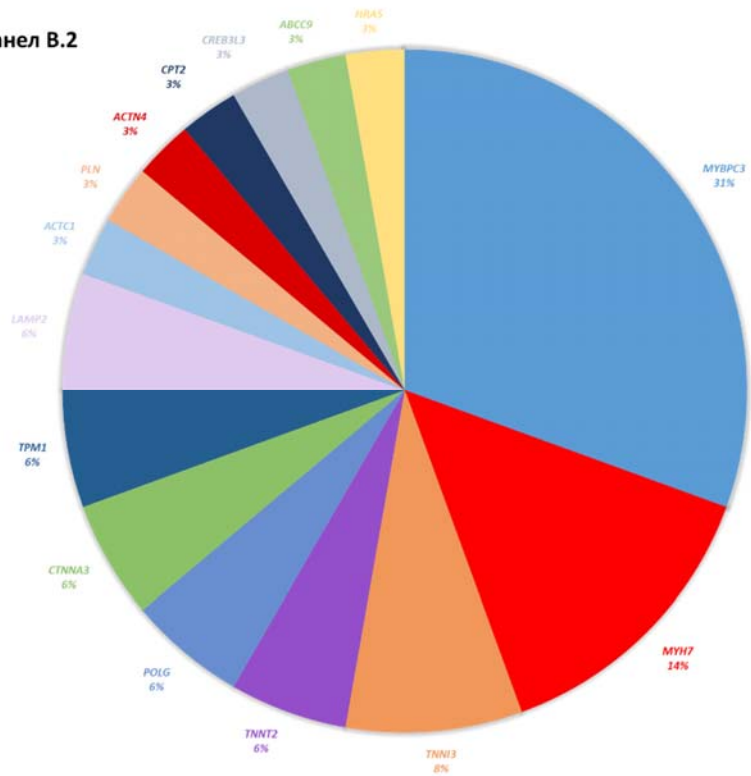
Панел А.2

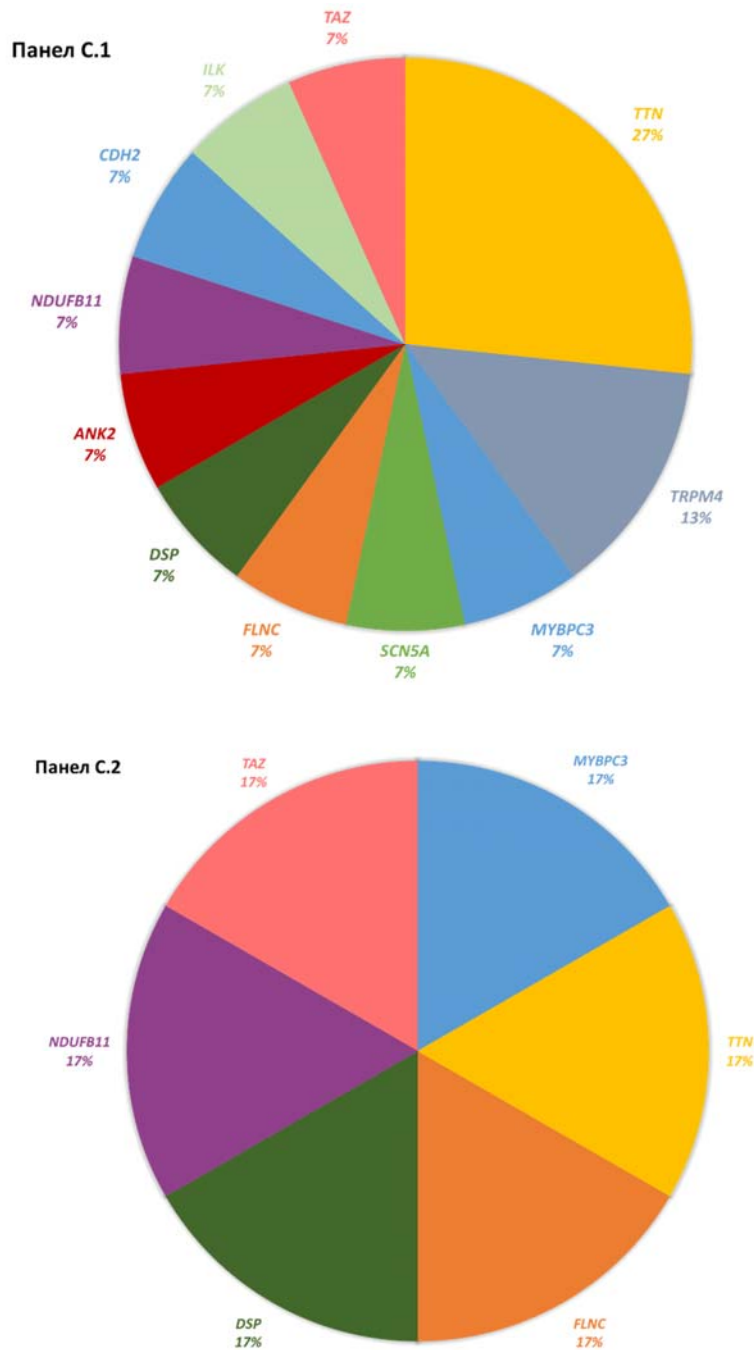


Панел В.1



Панел В.2

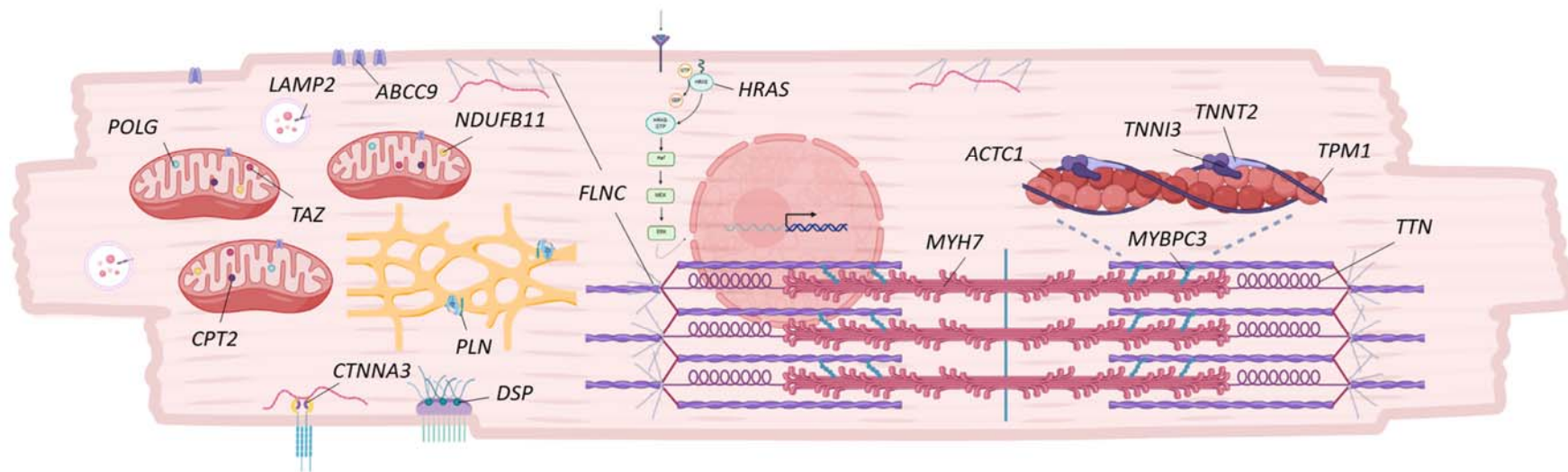




Фигура 6. Честота на вероятно патогенни/патогенни варианти (LP/P) и варианти с неясно значение (VUS), както и на LP/P варианти при изследваните пациенти. Резултатите по отношение на честотата на LP/P и VUS варианти (панел А.1, панел В.1 и панел С.1) и LP/P варианти (панел А.2, панел В.2 и панел С.2) при всички изследвани пациенти в проучването са представени на панел А, в подгрупата на пациентите с хипертрофична кардиомиопатия на панел В, а в подгрупата на пациентите с дилатативна кардиомиопатия на панел С.

Използвани съкращения: LP/P, вероятно патогенен/патогенен; VUS, вариант с неясно значение.

Клетъчните компоненти, които са засегнати от мутациите, установени при изследваните пациенти в рамките на дисертационния труд, са представени на **фигура 7**.



Фигура 7. Клетъчни компоненти, които са засегнати от мутациите, установени при изследваните пациенти. Вероятно патогенни/патогенни варианти, открити в изследваната пациентска група, засягат саркомерната (*MYH7*, *MYBPC3*, *TNNI3*, *TNNI3*, *TPM1*, *ACTC1*, *TTN*), цитоскелетната (*FLNC*), десмозомната (*DSP*) и клетъчно-адхезионната (*CTNNA3*) структури, както и митохондриални протеини (*TAZ*, *NDUFB11*, *CPT2*, *POLG*), йонен канал (*ABCC9*), лизозомен мембранно-асоцииран протеин (*LAMP2*), протеин, свързан с калциевия метаболизъм (*PLN*) и протеин, участващ в клетъчната сигнализация (*HRAS*).

В изследваната група от 80 пациенти, диагностицирани с кардиомиопатия в България, установената честота на LP/P и VUS варианти е 85%, която е по-висока в сравнение с докладваните в литературата данни, като при ~44% от пациентите с ХКМП и ~67% от пациентите с ДКМП се откриват LP/P варианти, както и при пациентката с неуточнена кардиомиопатия. В проучване, проведено от Alfares и съавт. при 2912 пациенти с ХКМП с приложението на директно секвениране по Sanger на 10 или 11 гени, или NGS с таргетен панел от 18, 46 или 51 гени, положителни генетични находки са докладвани при ~32% от пациентите в проучването, а непотвърдени резултати при допълнителни ~15% от тях (Alfares et al., 2015). Данните от голямо изследване при 4591 пациенти с ХКМП, от които 2763 генотипирани, показват наличието на LP/P и VUS варианти в саркомерните гени при съответно 46,3% и 9,5% от пациентите (Ho et al., 2018). Резултатите от проучване, проведено при 766 пациенти с ДКМП, показват че положителни генетични находки се установяват при около 37% от изследваните пациенти, като честотата на непотвърдени случаи (случаи само с VUS) се увеличава от 4.6-6.5% до 51-61% с увеличаването на размера на тестовия панел от 5 до 46 гени, което се дължи основно на вариантите, открити в гена за титин, добавен в по-големия панел (Pugh et al., 2014). Данните от проведено изследване при 151 педиатрични пациенти с кардиомиопатия (66 пациенти с ХКМП, 64 пациенти с ДКМП, 8 пациенти с РКМП и 13 пациенти с ЛНКМП) с приложението на таргетен или разширен панел от съответно 47 или 104 гени, показват, че положителни генетични находки се установяват при 26% от пациентите, 42% имат открити само VUS, а 32% имат отрицателни резултати (Ouellette et al., 2018). Докладвана е по-висока честота на откритите VUS с приложението на разширен спрямо таргетен панел (87% спрямо 30%, $P < 0.0001$). Високата честота на положителни генетични находки при проучваната група пациенти може да бъде обяснена с избора на метод за изследване – WES и провеждането на молекулярно-генетичен анализ с приложението на разширен панел от 242 гени, свързани с кардиомиопатия, както и приложението на допълнителни таргетни панели от 20 гени, асоциирани с наследствена амилоидоза при двама от пациентите (пациенти №66 и №70), от 496 гени, асоциирани с нефрологични заболявания при 1 пациент (пациент №22) и от 467 гени, асоциирани с невромускулни заболявания при 1 пациент (пациент №77). Друга важна предпоставка за получения резултат е извършването на детайлна клинична оценка, включваща данните за фамилна анамнеза от лекуващите лекари при определянето на пациенти за насочване за генетично изследване. Приблизително 1/4 от пациентите, включени в рамките на дисертационния труд имат фамилна анамнеза за ВСС или кардиомиопатия – ~24% от пациентите с ХКМП и ~56% от пациентите с ДКМП; пациентката с неуточнена кардиомиопатия има отрицателна фамилна анамнеза. Според данните в литературните източници, LP/P варианти при пациентите с ХКМП се установяват при ~60% от фамилните и ~30% от спорадичните случаи, докато при пациентите с ДКМП положителни генетични находки са докладвани при 25-40% от пациентите с фамилна анамнеза за заболяването и при 10-30% от тези без данни за фамилна анамнеза (Heidenreich et al., 2022; Ommen et al., 2020). За разлика от публикуваните литературни данни, получените резултати при българските пациенти показват, че LP/P варианти се откриват при ~46% от пациентите с ХКМП без данни за фамилна анамнеза, при ~53% от пациентите с ХКМП с данни за фамилна анамнеза, както

и при 1/2 от пациентите със спорадична ДКМП, а честотата достига 80% при пациентите с ДКМП с положителна фамилна анамнеза. Наличието на две или три патогенни мутации в един или повече гени при пациенти с ХКМП е докладвано рядко - при съответно 5% и 0.8% от случаите, докато данните от проучване при европейски пациенти със спорадична или фамилна ДКМП показват, че голяма част от пациентите са двойни хетерозиготи по един (7%) или по различни гени (38%), както и че 12,8% от пациентите са носители на 3 или повече варианти (Girolami et al., 2010; Haas et al., 2015; Ingles et al., 2005). В изследваната група повече от 1 LP/P генетични варианти се установяват при ~3% от пациентите с ХКМП и при нито един от пациентите с ДКМП. Тези разлики могат да се дължат на малкия брой изследвани пациенти, специално в групата на пациентите с ДКМП. В съответствие с литературните данни, установените варианти при българските пациенти с кардиомиопатия, представляват редки варианти, които се откриват при единични пациенти или фамилии (Alfares et al., 2015; Marian and Braunwald, 2017; Norton et al., 2012).

Приблизително 90% от патогенните мутации, които причиняват ХКМП, според литературните данни, са missense мутации (Marian and Braunwald, 2017). Инсерции/делеции и мутации, водещи до промяна в рамката на четене са докладвани при *MYBPC3* гена, както и редки случаи на делеции в гените *MYH7* и *TNNT2*. В проучване, проведено от Norton и съавт. е докладвано, че ~90% от вариантите, установени при пациенти с фамилна или спорадична ДКМП, представляват единични нуклеотидни замени (93% missense, 5% nonsense, и 2% splice site варианти), а ~10% от тях са инсерции/делеции с размер 1 до 4 бази, водещи до изместване на рамката на четене в кодиращите последователности при 86% от случаите (Norton et al., 2012). Разпределението по типове варианти в проучваната група пациенти показва, че се установява съответно 2 и 4,5 пъти по-висока честота на преждевременно терминиращи варианти в сравнение с честотите, докладвани в литературата, както при пациентите с ХКМП, така и при пациентите с ДКМП. Въпреки този висок процент, missense мутациите остават водещи, като се откриват по-често и в двете пациентски подгрупи. По-голямата част от LP/P преждевременно терминиращи варианти при пациентите с ХКМП от изследваната група се откриват в *MYBPC3* гена. Докато данните от голямо проведено проучване при 4756 пациенти с ХКМП показват, че не се установява статистически значима разлика по отношение на фенотипа и тежестта на заболяването, както и нежеланите събития в зависимост от типа мутация в *MYBPC3* гена, изясняването на засегнатия ген и типа мутация може да има важно клинично значение при определени пациенти с ДКМП по отношение на оценката на риска от аритмии (Helms et al., 2020). Данните от проучване, проведено с участието на 487 пациенти с ДКМП, показват, че генетичните варианти в десмозомните гени, включително *DSP* гена, се свързват с висок риск от ВСС или животозастрашаващи аритмии (ВСС/камерна тахикардия/камерно мъждене), подобно на мутациите в *LMNA* гена, независимо от тежестта на ЛК дисфункция (Gigli et al., 2019). От друга страна, преждевременно терминиращи мутации в гена за филамин С с висока пенетрантност са докладвани при семейства с аритмогенна ДКМП и висока честота на ВСС (Begay et al., 2016, 2018). Данните от голямо проучване при 1150 пациенти с кардиомиопатия (700 ХКМП, 300 ДКМП, 50 РКМП и 100 ЛНКМП),

показват, че преждевременно терминаращи мутации във *FLNC* гена са открити само при пациентите с ДКМП, докато missense или in-frame инсерции/делеции се свързват с другите фенотипове (Ader et al., 2019). При носителите на преждевременно терминаращи варианти е установена значимо по-висока честота на ВСС или фамилна анамнеза за ВСС спрямо носителите на missense мутации (70% спрямо 19%, $P = 0.01$).

При пациентите с ХКМП в нашата група, с най-висока честота се откриват LP/P варианти в *MYBPC3* (31%) и *MYH7* (14%) гените, а ДКМП се характеризира с разнообразен генетичен профил, като данните показват, че *TTN* генът се засяга в $\sim 1/5$ от случаите, което най-общо е в съответствие с докладваните литературни данни (Akhtar and Elliott, 2018; Hershberger et al., 2013). Разликите в честотите в сравнение с литературните източници за останалите установени LP/P находки може да се обясни с относително малкия брой изследвани пациенти в двете подгрупи.

В подгрупите на пациентите с ХКМП и с ДКМП, съответно, генетичните находки в *HRAS* гена, кодиращ ключов протеин от HRAS-сигналната каскада, както и в *NDUFB11* и *TAZ* гените, кодиращи протеини със специфична роля в митохондриалния метаболизъм, се свързват с тежка клинична изява при педиатрични пациенти в първите дни на постнаталния период. В тази връзка, провеждането на генетични изследвания и изясняването на генетичната диагноза при тези пациенти може да има ключово значение за определяне хода и прогнозата на заболяването, клиничното поведение и терапевтичната стратегия, както и риска от унаследяване в семейството.

Получените резултати в рамките на настоящия дисертационен труд с приложението на WES и провеждането на молекулярно-генетичен анализ при 80 български пациенти с кардиомиопатия показват наличието на генетични находки при 85% от изследваните участници. При проучваната група пациенти се установява висока честота на новооткрити варианти, които не са докладвани в базата данни ClinVar или литературните източници, която достига $\sim 30\%$, като около $1/4$ от тези варианти могат да бъдат класифицирани като LP/P. LP/P варианти се установяват при 37 от изследваните пациенти ($\sim 46\%$), докато при 12 (15%) не се откриват генетични находки, свързани с изявената клинична симптоматика. В проучваната група се установява съответно 2 и 4,5 пъти по-висока честота на преждевременно терминаращи варианти в сравнение с докладваните около 10% в литературата, както при пациентите с ХКМП, така и при пациентите с ДКМП. Важно е да се отбележи, че при пациенти с ДКМП, изясняването на засегнатия ген и типа мутация може да има важно клинично значение по отношение на оценката на риска от аритмии. При пациентите с ХКМП в изследваната група, с най-висока честота се откриват LP/P варианти в *MYBPC3* (31%) и *MYH7* (14%) гените, докато ДКМП се характеризира с разнообразен генетичен профил. Генетичните варианти, установени в *HRAS*, *NDUFB11* и *TAZ* гените, се свързват с тежка клинична изява в първите дни на постнаталния период.

4.2. Генотип-фенотипни корелации при възрастни пациенти с ХКМП

За да изследваме генотип-фенотипните корелации при пациенти с кардиомиопатия от България, проведехме статистически анализ за сравнение на клиничните характеристики при най-голямата проучвана група в рамките на дисертационния труд - възрастните пациенти, диагностицирани с ХКМП, която включва 66 участници. По-голямата част от пациентите са мъже (~65% от участниците), като средната възраст е ~49 години (диапазон от 18 до 76 години). Повечето от изследваните пациенти са от български етнос (4/5 от тях), но са изследвани и пациенти от турски, ромски и арменски етнос. При ~74% от пациентите се установява обструктивна ХКМП, като ~55% от тях са били подложени на алкохолна аблация или реаблация на септума, или миектомия. Приблизително 15% от пациентите имат имплантиран ICD, а ~20% имат поставен пейсмейкър. Асиметрична ЛКХ се открива при по-голямата част от изследваните пациенти – при ~73%, докато ~9% имат данни за деснокамерна хипертрофия. При изследваната група пациенти, средната дебелина на междукамерната преграда е 20.41 mm (диапазон 14-32 mm), средната дебелина на задна стена на ЛК е 14.71 mm (диапазон 9-26 mm), средната ФИ е 61.24% (диапазон 44-79%), средният теледиастолен обем е 94.03 ml (диапазон 47-198 ml), средният телесистолен обем е 37.24 ml (диапазон 12-105 ml), като диастолен дисфункция се установява при ~38% от пациентите, а средният размер на лявото предсърдие е 46.55 mm (диапазон 30-64 mm). Наличието на митрална регургитация се установява при ~85% от пациентите, симптоматична СН - при ~65% от тях, АХ - при ~61%, докато ПМ се открива при ~26%. Средната възраст на откриване на заболяването в изследваната група е 44.06 години (диапазон 18-67 години). Позитивна фамилен анамнеза за кардиомиопатия или ВСС е установена при ~25% от пациентите. Детайли относно демографските и клинични характеристики на изследваните пациенти са представени в **таблица 14**.

Резултатите показват, че генетични находки, включително LP/P и VUS варианти се откриват при ~88% от участниците (58 пациенти), LP/P варианти – при ~42% от участниците (28 пациенти), като по-голямата част от LP/P вариантите са установени в саркомерни гени - при ~33% от участниците (22 пациенти). Генетични находки във връзка с изявената клинична симптоматика не се откриват при ~12% от пациентите (8 участници). Изчислената честота на новооткрити генетични варианти в изследваната пациентска група е ~31%.

Таблица 14. Демографски и клинични характеристики на изследваните възрастни пациенти с хипертрофична кардиомиопатия

Идентификация на пациента	Пол	Възраст, години	Етническа принадлежност	КМП, тип	Тип ЛК хипертрофия	Алкохолна аблация/реаблация на септума или миектомия	Импантиран ICD, индикация	Импантиран пейсмейкър, индикация	Дебелина на междукамерна преграда (mm)	Дебелина на задна стена на лява камера (mm)	Фракция на изтласкване на лява камера (%)	Теледиастолен обем на лява камера (ml)	Телесистолен обем на лява камера (ml)	Диастолен дисфункция на лява камера, степен
Пациент №1	М	25	Българска	ХКМП, необструктивна	Концентрична		Да, непродължителна камерна тахикардия		26 mm	26 mm	48%	102 ml	54 ml	
Пациент №2	М	45	Българска	ХКМП, необструктивна	Асиметрична				19 mm	14 mm	44%	153 ml	87 ml	
Пациент №3	М	52	Българска	ХКМП, обструктивна	Апикална	Да, перкутанна аблация на септума			18mm	12 mm	60%	84 ml	30 ml	
Пациент №4	М	55	Българска	ХКМП, обструктивна	Апикална	Да, перкутанна аблация на септума			17 mm	15 mm	63%	119 ml	55 ml	II-III ст.
Пациент №5	М	41	Българска	ХКМП, обструктивна	Асиметрична	Да, перкутанна аблация на септума			21 mm	14 mm	57%	90 ml	41 ml	

Използвани съкращения: AV, атриовентрикуларен; ВСС, внезапна сърдечна смърт; DES, медикамент-излъчващ стент; ДББ, десен бедрен блок; ДК, дясна камера; ИБС, исхемична болест на сърцето; ICD, имплантируем кардиовертер дефибрилатор; КМП, кардиомиопатия; LAD, лява предна низходяща артерия; ЛББ, ляв бедрен блок; LCx, лява циркумфлексна артерия; ЛНКМП, левокамерна некомпактна кардиомиопатия; ЛК, лява камера/левокамерна; MAS синдром, синдром на Morgagni-Adams-Stokes; NYHA, New York Heart Association; ОКС, остър коронарен синдром; PCI, перкутанна коронарна интервенция; ПМ, предсърдно мъждене; RCA, дясна коронарна артерия; СН, сърдечна недостатъчност; ХКМП, хипертрофична кардиомиопатия; ХОКМП, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия.

Таблица 14. Продължение

Идентификация на пациента	Ляво предсърдие, предно-заден размер (mm)	Деснокамерна хипертрофия, дебелина на деснокамерна стена (mm)	Митрална регургитация, степен	Сърдечна недостатъчност, клас по NYHA	Артериална хипертония, степен	Предсърдно мъждане, тип	Възраст на откриване на заболяването, години	Фамилна анамнеза за КМП или ВСС	Други клинични характеристики
Пациент №1	38 mm						21	Негативна	Преексцитация. Фасцикуло-вентрикуларна допълнителна проводна връзка.
Пациент №2	50 mm	Да, 7 mm	0-1 ст.	Да, III клас по NYHA	Да, III ст.	Да, дълготрайно персистиращо	25	Негативна	Ритъмно-проводни нарушения. Преживян исхемичен мозъчен инсулт на 41-годишна възраст. Майка с перманентно ПМ от средата на тридесетте ѝ години.
Пациент №3	50 mm		I ст.	Да, III клас по NYHA		Да, перманентно	51	Негативна	
Пациент №4	52 mm		I ст.	Да, III клас по NYHA	Да, II ст.	Да, персистиращо	43	Негативна	ИБС. Едноклонова коронарна болест. Състояние след PCI - стентирание на RCA. Дислипидемия.
Пациент №5	48 mm		II ст.	Да, II клас по NYHA			33	Негативна	ДББ.

Таблица 14. Продължение

Идентификация на пациента	Пол	Възраст, години	Етническа принадлежност	КМП, тип	Тип ЛК хипертрофия	Алкохолна аблация/реаблация на септума или миксотомия	Импантиран ICD, индикация	Импантиран пейсмейкър, индикация	Дебелина на междукамерна преграда (mm)	Дебелина на задна стена на лява камера (mm)	Фракция на изтласкване на лява камера (%)	Теледиастолен обем на лява камера (ml)	Телесистолен обем на лява камера (ml)	Диастолен дисфункция на лява камера, степен
Пациент №6	Ж	73	Българска	ХКМП, обструктивна	Асиметрична	Да, перкутанна аблация на септума			17 mm	11 mm	70%	95 ml	30 ml	
Пациент №7	Ж	67	Българска	ХКМП, обструктивна	Асиметрична	Да, перкутанна аблация на септума		Да, постпроцедурен пълен AV блок след проведена перкутанна аблация на септума	22 mm	10 mm	74%	77 ml	23 ml	
Пациент №8	М	61	Българска	ХКМП, обструктивна	Асиметрична	Да, перкутанна аблация на септума		Да, постпроцедурен пълен AV блок и преходен ЛББ след проведена перкутанна аблация на септума	16 mm	12 mm	51%	111 ml	54 ml	
Пациент №9	М	69	Българска	ХКМП, обструктивна	Асиметрична	Да, перкутанна аблация на септума			19 mm	13 mm	65%	90 ml	32 ml	
Пациент №10	М	58	Ромска	ХКМП, обструктивна	Асиметрична	Да, перкутанна аблация на септума			23 mm	17 mm	53%	143 ml	68 ml	III ст.

Таблица 14. Продължение

Идентификация на пациента	Ляво предсърдие, предно-заден размер (mm)	Деснокамерна хипертрофия, дебелина на деснокамерна стена (mm)	Митрална регургитация, степен	Сърдечна недостатъчност, клас по NYHA	Артериална хипертония, степен	Предсърдно мъждене, тип	Възраст на откриване на заболяването, години	Фамилна анамнеза за КМП или ВСС	Други клинични характеристики
Пациент №6	35 mm			Да, III клас по NYHA	Да, II ст.		63	Негативна	ИБС - микроваскуларна форма.
Пациент №7	40 mm			Да, III клас по NYHA	Да, III ст.		62	Позитивна – майка с ХКМП	Състояние след проведена емболизация на септален клон с микросфери. ДББ. Дислипидемия.
Пациент №8	46 mm		I-II ст.	Да, I клас по NYHA	Да, II ст.		56	Негативна	Постоперативен хипотиреоидизъм. Захарен диабет тип II.
Пациент №9	49 mm		I ст.	Да, III клас по NYHA	Да, III ст.		63	Негативна	ИБС. Стенокардия. Състояние след ОКС без ST-елевация и PCI на LAD с 3xDES. Дилатирана ДК. Лява долна моноареза. Състояние след операция по повод артериовенозна малформация и артериовенозна фистула на ниво Th11-Th12. Полип на колон трансверзум (тубуларен аденом) и последвала полипектомия. Хистологично потвърден тубуларен плосък аденом на стомаха. Еритемо-ексулативен гастрит. Състояние след фасциотомия, лаваж и дренаж на лява подбедрица по повод флегмон. Състояние след възпаление и операция на лява колянна става. Анемичен синдром. Абсолютна еозинофилия. Хронично бъбречно заболяване I степен. Захарен диабет тип II.
Пациент №10	43 mm		I ст.	Да, III клас по NYHA	Да, III ст.		52	Негативна	Състояние след синкоп. ДББ. Захарен диабет тип II.

Таблица 14. Продължение

Идентификация на пациента	Пол	Възраст, години	Етническа принадлежност	КМП, тип	Тип ЛК хипертрофия	Алкохолна аблация/реаблация на септума или микстомия	Импантиран ICD, индикация	Импантиран пейсмейкър, индикация	Дебелина на междукамерна преграда (mm)	Дебелина на задна стена на лява камера (mm)	Фракция на изтласкване на лява камера (%)	Теледиастолен обем на лява камера (ml)	Телесистолен обем на лява камера (ml)	Диастолическа дисфункция на лява камера, степен
Пациент №11	М	52	Българска	ХКМП, обструктивна	Асиметрична	Да, перкутанна аблация на септума			21 mm	14 mm	59%	80 ml	31 ml	II ст.
Пациент №12	М	18	Българска	ХКМП, обструктивна	Асиметрична				22 mm	16 mm	65%	72 ml	25 ml	
Пациент №13	М	70	Българска	ХКМП, обструктивна	Асиметрична	Да, перкутанна аблация на септума			17 mm	13 mm	57%	94 ml	41 ml	
Пациент №14	Ж	66	Българска	ХКМП, обструктивна	Асиметрична	Да, перкутанна аблация на септума			16 mm	17.8 mm	79%	68 ml	12 ml	III ст.
Пациент №15	Ж	60	Българска	ХКМП, обструктивна	Концентрична	Да, перкутанна аблация на септума		Да, рецидив на вятрекамерния градиент	15 mm	15 mm	65%	95 ml	30 ml	

Таблица 14. Продължение

Идентификация на пациента	Ляво предсърдие, предно-заден размер (mm)	Деснокамерна хипертрофия, дебелина на деснокамерна стена (mm)	Митрална регургитация, степен	Сърдечна недостатъчност, клас по NYHA	Артериална хипертония, степен	Предсърдно мъждене, тип	Възраст на откриване на заболяването, години	Фамилна анамнеза за КМП или ВСС	Други клинични характеристики
Пациент №11	56 mm		I-II ст.	Да, I клас по NYHA	Да, II ст.		50	Позитивна – дядо по бащина линия, починал на 69-годишна възраст внезапно	Захарен диабет тип II.
Пациент №12	35 mm		0-I ст.	Да, I клас по NYHA	Да, II ст.		18	Негативна	Надкамерна тахикардия. Единични предсърдни екстрасистоли.
Пациент №13	47 mm		I ст.	Да, I клас по NYHA	Да, III ст.	Да, пристъпно	67	Негативна	ИБС. Състояние след PCI - стентиране на LAD. ДББ. Състояние след мелена - ерозивен булбит. Състояние след резекция на колон десцентенс.
Пациент №14	51.4 mm		I ст.	Да, III -IV клас по NYHA	Да, III ст.	Да, пристъпно	60	Негативна	ИБС. Дислипидемия. Хиперурикемия.
Пациент №15	34 mm		I ст.		Да, II ст.	Да, пристъпно	58	Негативна	Дислипидемия.

Таблица 14. Продължение

Идентификация на пациента	Пол	Възраст, години	Етническа принадлежност	КМП, тип	Тип ЛК хипертрофия	Алкохолна аблация/реаблация на септума или миектомия	Имплантиран ICD, индикация	Имплантиран пейсмейкър, индикация	Дебелина на междукамерна преграда (mm)	Дебелина на задна стена на лява камера (mm)	Фракция на изгласкване на лява камера (%)	Теледиастолен обем на лява камера (ml)	Телесистолен обем на лява камера (ml)	Диастолен дисфункция на лява камера, степен
Пациент №16	Ж	55	Българска	ХКМП, обструктивна	Асиметрична	Да, миектомия и перкутанна аблация на септума		Да, рецидив на вътрекамерния градиент	18 mm	12 mm	68%	90 ml	30 ml	
Пациент №17	М	39	Ромска	ХКМП, обструктивна	Апикална	Да, перкутанна аблация на септума		Да, постпроцедурен интермитентен пълен AV блок след проведена перкутанна аблация на септума	20 mm	13 mm	65%	100 ml	33 ml	
Пациент №18	М	42	Българска	ХКМП, обструктивна	Асиметрична	Да, перкутанна аблация на септума			21 mm	14 mm	59%	114 ml	50 ml	
Пациент №19	Ж	39	Българска	ХКМП, обструктивна	Асиметрична	Да, перкутанна аблация на септума	Да, рецидивиращи камерни тахикардии		25 mm	14 mm	70%	47 ml	14 ml	
Пациент №20	Ж	55	Арменска	ХКМП, обструктивна	Асиметрична	Да, перкутанна аблация на септума		Да, тахи-бради синдром	17 mm	13 mm	45%	92 ml	47 ml	III ст.

Таблица 14. Продължение

Идентификация на пациента	Ляво предсърдие, предно-заден размер (mm)	Деснокамерна хипертрофия, дебелина на деснокамерна стена (mm)	Митрална регургитация, степен	Сърдечна недостатъчност, клас по NYHA	Артериална хипертония, степен	Предсърдно мъждене, тип	Възраст на откриване на заболяването, години	Фамилна анамнеза за КМП или ВСС	Други клинични характеристики
Пациент №16	50 mm			Да, III клас по NYHA			47	Позитивна – дядо по майчина линия, починал на около 70-годишна възраст с "уголемено сърце"; майка, починала на 56-годишна възраст с "уголемено сърце" и синдром на Кушинг	Състояние след митрално клапно протезиране с механична протеза и миктомия. Ревматизъм. Умерена митрална регургитация. Сестра на баща ѝ със сърдечен порок, починала на около 70-годишна възраст.
Пациент №17	44 mm		II ст.		Да, III ст.		37	Негативна	Захарен диабет тип II. Баща, починал на 56-годишна възраст, леля, починала на 46-годишна възраст и дядо, починал на 42-годишна възраст от сърдечно-съдови заболявания.
Пациент №18	64 mm		II-III ст.	Да, III клас по NYHA	Да, III ст.	Да, пристъпно	34	Няма данни за фамилна анамнеза за КМП или ВСС, пациентът е осиновен	ИБС. Едноклонова коронарна болест. Състояние след стентиране на RCA с 1xDES. Дислипидемия.
Пациент №19	38 mm		III ст.				28	Негативна	Септалният клон, на който е направена алкохолна аблация, излиза от RCA, което е рядък анатомичен вариант.
Пациент №20	48 mm		II ст.	Да, III клас по NYHA	Да, II ст.	Да, перистиращо	46	Негативна	Състояние след кардиална астма. Плеврален излив (в дясно). Редуване на нодален ритъм със синусов ритъм с AV блок I ст. Екстрасистолна аритмия - надкамерна и камерна. Умерена трикуспидална инсуфициенция. Пулмонална хипертония. Варици на подбедриците. Рецидивиращи еризипели. Тотална хистеректомия при миома.

Таблица 14. Продължение

Идентификация на пациента	Пол	Възраст, години	Етническа принадлежност	КМП, тип	Тип ЛК хипертрофия	Алкохолна аблация/реаблация на септума или миктомия	Имплантиран ICD, индикация	Имплантиран пейсмейкър, индикация	Дебелина на междукамерна преграда (mm)	Дебелина на задна стена на лява камера (mm)	Фракция на изтласкване на лява камера (%)	Теледиастолен обем на лява камера (ml)	Телесистолен обем на лява камера (ml)	Диастолен дисфункция на лява камера, степен
Пациент №21	М	58	Българска	ХКМП, необструктивна	Асиметрична				20.4 mm	14.9 mm	67%	121 ml	39.8 ml	I ст.
Пациент №22	М	41	Българска	ХКМП, обструктивна	Концентрична				18 mm	9 mm	70%	72 ml	22 ml	
Пациент №23	Ж	64	Българска	ХКМП, обструктивна	Асиметрична	Да, перкутанна аблация на септума			22 mm	13 mm	57%	61 ml	25 ml	
Пациент №24	М	43	Българска	ХКМП, обструктивна	Асиметрична	Да, перкутанна реаблация на септума			20 mm	13 mm	61%	86 ml	33 ml	
Пациент №25	Ж	76	Българска	ХКМП, обструктивна	Концентрична	Да, перкутанна аблация на септума			20 mm	16 mm	62%	114 ml	43 ml	III ст.

Таблица 14. Продължение

Идентификация на пациента	Ляво предсърдие, предно-заден размер (mm)	Деснокамерна хипертрофия, дебелина на деснокамерна стена (mm)	Митрална регургитация, степен	Сърдечна недостатъчност, клас по NYHA	Артериална хипертония, степен	Предсърдно мъждене, тип	Възраст на откриване на заболяването, години	Фамилна анамнеза за КМП или ВСС	Други клинични характеристики
Пациент №21	55 mm					Да, III ст.	50	Негативна	Дилатирани десни кухини. Дислипидемия.
Пациент №22	33 mm	Да, 6.9 mm	I ст.	Да, III клас по NYHA	Да, II ст.		40	Няма данни за фамилна анамнеза за КМП или ВСС, пациентът е осигурен	Вродена анатомична аномалия на отделителната система с рецидивиращи уронинфекции. Състояние след бъбречна трансплантация. Състояние след обострен пиелонефрит на трансплантиран бъбрек. Хронична бъбречна недостатъчност. Апендектомия.
Пациент №23	50 mm		II ст.	Да, III клас по NYHA	Да, II ст.		59	Негативна	
Пациент №24	53 mm		0-I ст.	Да, III клас по NYHA			38	Негативна	Дислипидемия.
Пациент №25	59 mm		I ст.	Да, III клас по NYHA	Да, II ст.		64	Негативна	Хронична обструктивна белодробна болест. Пулмонална артериална хипертония.

Таблица 14. Продължение

Идентификация на пациента	Пол	Възраст, години	Етническа принадлежност	КМП, тип	Тип ЛК хипертрофия	Алкохолна аблация/реаблация на септума или микстомия	Импантиран ICD, индикация	Импантиран пейсмейкър, индикация	Дебелина на междукамерна преграда (mm)	Дебелина на задна стена на лява камера (mm)	Фракция на изтласкване на лява камера (%)	Теледиастолен обем на лява камера (ml)	Телесистолен обем на лява камера (ml)	Диастолен дисфункция на лява камера, степен
Пациент №26	М	56	Българска	ХКМП, обструктивна	Концентрична	Да, перкутанна аблация на септума			20 mm	18 mm	65%	97 ml	30 ml	II ст.
Пациент №27	М	57	Българска	ХКМП, обструктивна	Mid-cavity				20 mm	14 mm	66%	140 ml	42 ml	
Пациент №28	М	50	Българска	ХКМП, обструктивна	Асиметрична	Да, перкутанна аблация на септума	Да, данни за висок клас камерни екстрасистоли, краткотрайни епизоди на камерна тахикардия		20 mm	14 mm	45%	125 ml	69 ml	III ст.
Пациент №29	Ж	64	Българска	ХКМП, обструктивна	Концентрична				15 mm	13.5 mm	71%	49 ml	13 ml	I ст.
Пациент №30	М	51	Българска	ХКМП, обструктивна	Асиметрична	Да, перкутанна аблация на септума			21 mm	13 mm	66%	130 ml	37 ml	

Таблица 14. Продължение

Идентификация на пациента	Ляво предсърдие, предно-заден размер (mm)	Деснокамерна хипертрофия, дебелина на деснокамерна стена (mm)	Митрална регургитация, степен	Сърдечна недостатъчност, клас по NYHA	Артериална хипертония, степен	Предсърдно мъждене, тип	Възраст на откриване на заболяването, години	Фамилна анамнеза за КМП или ВСС	Други клинични характеристики
Пациент №26	52 mm		II ст.		Да, II ст.		42	Негативна	ДББ. Дислипидемия.
Пациент №27	61 mm		I ст.	Да, III-IV клас по NYHA	Да, II ст.		57	Негативна	
Пациент №28	42 mm		I-II ст.	Да, III-IV клас по NYHA	Да, II ст.	Да, перманентно	45	Позитивна – син, починал на 15-годишна възраст вследствие на ВСС и брат с ХОКМП	ИБС. Нестабилна стенокардия. Многократни синкопи. Микроваскуларна атероматоза. Високостепенна белодробна хипертония. Хронична обструктивна белодробна болест. Малък левостранен плеврален излив. ЛББ. Синдром на Пикуик.
Пациент №29	42 mm		I-II ст.	Да, III клас по NYHA	Да, III ст.		64	Позитивна – първа братовчедка по бащина линия с ХКМП	ИБС. Нестабилна ангина пекторис. Бъбречно-каменна болест. Състояние след операция по повод миома.
Пациент №30	30 mm		II ст.	Да, III клас по NYHA	Да, II ст.	Да, пристъпно	47	Негативна	Състояние след тромбоза на темпорален клон на дясна ретинална артерия.

Таблица 14. Продължение

Идентификация на пациента	Пол	Възраст, години	Етническа принадлежност	КМП, тип	Тип ЛК хипертрофия	Алкохолна аблация/реаблация на септума или миктомия	Импантиран ICD, индикация	Импантиран пейсмейкър, индикация	Дебелина на междукamera преграда (mm)	Дебелина на задна стена на лява camera (mm)	Фракция на изтласкване на лява camera (%)	Теледиастолен обем на лява camera (ml)	Телесистолен обем на лява camera (ml)	Диастолен дисфункция на лява camera, степен
Пациент №31	Ж	66	Българска	ХКМП, необструктивна	Асиметрична		Да, два синкопа, вероятно вследствие на камерни аритмии		20 mm	15 mm	52%	61 ml	29 ml	
Пациент №32	М	27	Българска	ХКМП, необструктивна	Концентрична				20 mm	20 mm	64%	79 ml	28 ml	
Пациент №33	М	52	Българска	ХКМП, необструктивна	Асиметрична				18 mm	12 mm	50%	113 ml	58 ml	III ст.
Пациент №34	М	20	Турска	ХКМП, необструктивна	Концентрична				21 mm	18 mm	58%	75 ml	31 ml	II ст.
Пациент №35	М	62	Българска	ХКМП, необструктивна	Асиметрична				22 mm	14 mm	47%	198 ml	105 ml	

Таблица 14. Продължение

Идентификация на пациента	Ляво предсърдие, предно-заден размер (mm)	Деснокамерна хипертрофия, дебелина на деснокамерна стена (mm)	Митрална регургитация, степен	Сърдечна недостатъчност, клас по NYHA	Артериална хипертония, степен	Предсърдно мъждане, тип	Възраст на откриване на заболяването, години	Фамилна анамнеза за КМП или ВСС	Други клинични характеристики
Пациент №31	34 mm		0-I ст.		Да, III ст.		63	Позитивна – дъщеря, починала внезапно на 42-годишна възраст	ИБС. Едноклонова коронарна болест. Състояние след PCI - стентиране на LAD. Състояние след PCI - балонна дилатация на инстенг рестоноза.
Пациент №32	38 mm						26	Негативна	
Пациент №33	50 mm		0-I ст.	Да, III клас по NYHA		Да, пристъпно	51	Негативна	ИБС - микроваскуларна форма. Белодробна венозна хипертония, асоциирана с хиповентиляционен синдром. Парализа на диафрагмата. Декомпенсирана хронична дихателна недостатъчност. Двустранни плеврални изливи. Дилатиран мастен перикард. Непълн ДББ. Медиастинална липоматоза. Неубедителни данни за нарушено нервно-мускулно предаване в нервуc улнарис в десно и съмнение за синдром на Итън-Ламберт.
Пациент №34	30 mm	Да, 7 mm	0-I ст.				20	Негативна	Wolf-Parkinson-White синдром.
Пациент №35	51 mm				Да, III ст.		60	Негативна	ИБС. ОКБ без ST-елевация, PCI + DESx1 на LAD и PCI + DEBx1 на LAD при едноклонова коронарна болест. Състояние след 2 синкопа в условия на COVID пневмония. Единични много редки предсърдни екстрасистоли, един залп от четири групирани предсърдни екстрасистоли и един много кратък период на предсърдна бигеминия. Камерни екстрасистоли - 3-4 с две различни морфологии, без групирани. Болест на Paget.

Таблица 14. Продължение

Идентификация на пациента	Пол	Възраст, години	Етническа принадлежност	КМП, тип	Тип ЛК хипертрофия	Алкохолна аблация/реаблация на септума или микстомия	Импантиран ICD, индикация	Импантиран пеймейкър, индикация	Дебелина на междукламерна преграда (mm)	Дебелина на задна стена на лява камера (mm)	Фракция на изтласкване на лява камера (%)	Теледиастолен обем на лява камера (ml)	Телесиастолен обем на лява камера (ml)	Диастолен дисфункция на лява камера, степен
Пациент №36	Ж	35	Турска	ХКМП, необструктивна	Концентрична				15,3 mm	14,2 mm	50%	164 ml	82 ml	III ст.
Пациент №37	М	24	Българска	ХКМП, необструктивна	Асиметрична				19 mm	14 mm	77%	81 ml	19 ml	
Пациент №38	М	48	Ромска	ХКМП, обструктивна	Асиметрична				27 mm	14 mm	57%	75 ml	32 ml	II ст.
Пациент №39	Ж	20	Българска	ХКМП, необструктивна	Асиметрична				20 mm	16 mm	69%	68 ml	21 ml	
Пациент №40	М	31	Ромска	ХКМП, обструктивна	Асиметрична	Да, перкутанна реаблация на септума	Да, профилактика на ВСС		24 mm	14 mm	66%	54 ml	19 ml	

Таблица 14. Продължение

Идентификация на пациента	Ляво предсърдие, предно-заден размер (mm)	Деснокамерна хипертрофия, дебелина на деснокамерна стена (mm)	Митрална регургитация, степен	Сърдечна недостатъчност, клас по NYHA	Артериална хипертония, степен	Предсърдно мъждане, тип	Възраст на откриване на заболяването, години	Фамилна анамнеза за КМП или ВСС	Други клинични характеристики
Пациент №36	48.3 mm		I ст.	Да, III клас по NYHA			35 год.	Негативна	Плеврален излив, неклассифициран.
Пациент №37	30 mm						24	Негативна	Баща, починал на 56-годишна възраст от сърдечно заболяване.
Пациент №38	46 mm	Да, 10 mm		Да, II клас по NYHA			34	Негативна	
Пациент №39	40 mm		I ст.	Да, III клас по NYHA			20	Негативна	
Пациент №40	47 mm		I ст.				30	Позитивна – данни за ВСС в семейството	Обструктивна ХКМП с двукратен рецидив на вътрекамерния градиент. Ляв преден хемиблок.

Таблица 14. Продължение

Идентификация на пациента	Пол	Възраст, години	Етническа принадлежност	КМП, тип	Тип ЛК хипертрофия	Алкохолна аблация/реаблация на септума или миктомия	Импантиран ICD, индикация	Импантиран пейсмейкър, индикация	Дебелина на междукамерна претграда (mm)	Дебелина на задна стена на лява камера (mm)	Фракция на изтласкване на лява камера (%)	Теледиастолен обем на лява камера (ml)	Телесистолен обем на лява камера (ml)	Диастолен дисфункция на лява камера, степен
Пациент №41	Ж	63	Българска	ХКМП, обструктивна	Концентрична	Да, перкутанна реаблация на септума		Да, симптоматична СН (импантиран постоянен пейсмейкър като допълващо лечение към септум-редуциращата терапия)	22 mm	14 mm	64%	70 ml	25 ml	
Пациент №42	М	55	Българска	ХКМП, обструктивна	Асиметрична	Да, перкутанна аблация на септума		Да, високочестотно ПМ без възможност за медикаментозен контрол	17 mm	10 mm	47%	59 ml	32 ml	
Пациент №43	М	35	Българска	ХКМП, обструктивна	Асиметрична				20 mm	11 mm	71%	131 ml	38 ml	
Пациент №44	Ж	64	Българска	ХКМП, обструктивна	Асиметрична				20 mm	12 mm	62%	107 ml	41 ml	III ст.
Пациент №45	М	62	Българска	ХКМП, обструктивна	Концентрична				18 mm	18 mm	59%	121 ml	49 ml	III ст.

Таблица 14. Продължение

Идентификация на пациента	Ляво предсърдие, предно-заден размер (mm)	Деснокамерна хипертрофия, дебелина на деснокамерна стена (mm)	Митрална регургитация, степен	Сърдечна недостатъчност, клас по NYHA	Артериална хипертония, степен	Предсърдно мъждене, тип	Възраст на откриване на заболяването, години	Фамилна анамнеза за КМП или ВСС	Други клинични характеристики
Пациент №41	50 mm		II ст.	Да, III клас по NYHA	Да, III ст.		57	Негативна	ИБС. Двуклонова коронарна болест. Състояние след PCI - стентирание /DES/ на LAD. Умерена трикуспидална регургитация. Анемичен синдром. Ишемичен колит. Захарен диабет тип 2 - инсулин-зависим тип.
Пациент №42	49 mm		I-II ст.	Да, III клас по NYHA	Да, III ст.	Да, перманентно	40	Позитивна – майка с ДКМП починала на 78-годишна възраст	ИБС. Нестабилна ангина пекторис. Коронарна атеросклероза - нестенозираща. Състояние след радиофреквентна аблация на AV възел. Състояние след синкопи. Мозъчно-съдова болест. Състояние след ишемичен мозъчен инсулт в територията на дясна средна мозъчна артерия. Състояние след преживяна тромбоза на вена централис ретине дясно. Хронична каротидо-вертебро-базиларна съдова недостатъчност. Състояние след холецистектомия по повод хроничен изострен холецистит. Хроничен ерозивен гастрит. Подагра. Дислипидемия.
Пациент №43	42 mm		I-II ст.				31	Негативна	
Пациент №44	41 mm		I ст.		Да, III ст.		64	Липсват сигурни данни за фамилна анамнеза	Неконтролирано артериално налягане, достигало до 280/150 mm Hg стълб. ИБС. Нестабилна стенокардия. Необструктивна коронарна атероматоза. Дислипидемия.
Пациент №45	55 mm		II-III ст.			Да, пристъпно	60	Негативна	Пристъпно предсърдно трептене. Радиофреквентна аблация с изграждане на линия на митрален истмус и box лезия на задната стена на ляво предсърдие с помощта на 3D mapping система. Типично предсърдно трептене. Състояние след аблация на кавотрикуспидален истмус. Състояние след конверсия в синусов ритъм. Пристъпно ПМ. Състояние след криоизолация на белодробни вени. ДББ. Ляв преден хемиблок. Непродължителна камерна тахикардия. Дислипидемия. Захарен диабет тип II. Пулмонална хипертония.

Таблица 14. Продължение

Идентификация на пациента	Пол	Възраст, години	Етническа принадлежност	КМП, тип	Тип ЛК хипертрофия	Алкохолна аблация/реаблация на септума или миектомия	Импантиран ICD, индикация	Импантиран пейсмейкър, индикация	Дебелина на междукамерна преграда (mm)	Дебелина на задна стена на лява камера (mm)	Фракция на изтласкване на лява камера (%)	Теледиастолен обем на лява камера (ml)	Телесистолен обем на лява камера (ml)	Диастолен дисфункция на лява камера, степен
Пациент №46	М	32	Турска	ХКМП, обструктивна	Асиметрична		Да, рецидивираща камерна тахикардия		32 mm	14 mm	63%	84 ml	26 ml	III ст.
Пациент №47	Ж	31	Българска	ХКМП, необструктивна	Концентрична				14 mm	14 mm	72%	68 ml	12 ml	
Пациент №48	Ж	32	Българска	ХКМП, необструктивна	Асиметрична				26 mm	13 mm	64%	111 ml	50 ml	
Пациент №49	М	45	Българска	ХКМП, обструктивна	Асиметрична				17 mm	12 mm	61%	94 ml	32 ml	
Пациент №50	М	60	Турска	ХКМП, обструктивна	Mid-cavity			Да, симптоматична СН (импантиран постоянен пейсмейкър като допълващо лечение към медикаментозното)	23 mm	22 mm	55%	95 ml	40 ml	III ст.

Таблица 14. Продължение

Идентификация на пациента	Ляво предсърдие, предно-заден размер (mm)	Деснокамерна хипертрофия, дебелина на деснокамерна стена (mm)	Митрална регургитация, степен	Сърдечна недостатъчност, клас по NYHA	Артериална хипертония, степен	Предсърдно мъждене, тип	Възраст на откриване на заболяването, години	Фамилна анамнеза за КМП или ВСС	Други клинични характеристики
Пациент №46	62 mm		I ст.	Да, III клас по NYHA		Да, пристъпно	28	Позитивна – баща с КМП, починал на 56-годишна възраст	
Пациент №47	37,5 mm		I ст.				25	Позитивна – баща с ДКМП, починал на 44-годишна възраст	
Пациент №48	45 mm		I ст.				19	Негативна	Сърдечен шум, установен в ранна детска възраст.
Пациент №49	48 mm		II-III ст.	Да, III клас по NYHA			45	Негативна	ИБС. Стабилна ангина пекторис. PCI на LAD с имплантация на DES. Двуклонова коронарна болест. Дислипидемия.
Пациент №50	49 mm		I ст.	Да, III клас по NYHA	Да, III ст.		55	Липсват сигурни данни за фамилна анамнеза	ИБС. Състояние след PCI на LCx с имплантация на DES. Дислипидемия. Захарен диабет тип II. Хронична обструктивна белодробна болест. Обструктивна сънна апния. Обезитас.

Таблица 14. Продължение

Идентификация на пациента	Пол	Възраст, години	Етническа принадлежност	КМП, тип	Тип ЛК хипертрофия	Алкохолна аблация/реаблация на септума или миктомия	Имплантиран ICD, индикация	Имплантиран пеймейкър, индикация	Дебелина на междукамерна преграда (mm)	Дебелина на задна стена на лява камера (mm)	Фракция на изтласкване на лява камера (%)	Теледиастолен обем на лява камера (ml)	Телесистолен обем на лява камера (ml)	Диастолен дисфункция на лява камера, степен
Пациент №51	Ж	40	Ромска	ХКМП, обструктивна	Асиметрична	Да, перкутанна аблация на септума			28 mm	17 mm	59%	74 ml	30 ml	III ст.
Пациент №52	Ж	64	Българска	ХКМП, необструктивна	Асиметрична			Да, пеймейкърът е имплантиран на 57-годишна възраст като терапия при ХОКМП. Пациентката е имала добър отговор, но после е излязла в предсърдно трептене и е направена аблация на AV възела.	20 mm	14 mm	68%	60 ml	19 ml	
Пациент №53	М	34	Българска	ХКМП, обструктивна	Асиметрична	Да, перкутанна реаблация на септума	Да, комплексна камерна ектопия, непродължителна камерна тахикардия		23 mm	12 mm	59%	76 ml	31 ml	
Пациент №54	М	52	Арменска	ХКМП, обструктивна	Асиметрична	Да, миктомия		Да, пълен AV блок	23.5 mm	12.3 mm	54%	113 ml	50 ml	
Пациент №55	М	58	Българска	ХКМП, обструктивна	Асиметрична	Да, перкутанна аблация на септума	Да, рецидивираща камерна тахикардия		21 mm	14 mm	51%	132 ml	71 ml	III ст.

Таблица 14. Продължение

Идентификация на пациента	Ляво предсърдие, предно-заден размер (mm)	Деснокамерна хипертрофия, дебелина на деснокамерна стена (mm)	Митрална регургитация, степен	Сърдечна недостатъчност, клас по NYHA	Артериална хипертензия, степен	Предсърдно мъждене, тип	Възраст на откриване на заболяването, години	Фамилна анамнеза за КМП или ВСС	Други клинични характеристики
Пациент №51	49 mm	Да, 11 mm	II-III ст.	Да, III клас по NYHA	Да, II ст.		38	Липсват сигурни данни за фамилна анамнеза	Захарен диабет II тип. Дислипидемия.
Пациент №52	49 mm		0-I ст.		Да, II ст.		57	Негативна	Подмяна на генератора на електрокардиостимулатора поради спад на заряда.
Пациент №53	49 mm		II-III ст.	Да, III клас по NYHA	Да, I ст.		31	Позитивна – баща с ХОКМП и дяля с ВСС	Ляв заден хемиблок. ДББ. Захарен диабет II тип. Син на 11-годишна възраст с "шум на сърцето".
Пациент №54	39 mm				Да, II ст.		40	Позитивна – брат с КМП и син, починал внезапно на 19-годишна възраст	Състояние след инфекция на ложето на постоянен електрокардио-стимулатор и екстракция на деснопредсърден и деснокамерен електрод. Състояние след имплантация на постоянен електрокардио-стимулатор (40-годишна възраст) и реимплантация (48-годишна възраст) поради изчерпване на батерията. Митрално клапно протезиране с механична клапна протеза. Дислипидемия. Баща, починал на 49-годишна възраст вследствие на белодробен емболизъм.
Пациент №55	48 mm		II ст.			Да, пристъпно	45	Позитивна – майка, починала вследствие на ВСС	

Таблица 14. Продължение

Идентификация на пациента	Пол	Възраст, години	Етническа принадлежност	КМП, тип	Тип ЛК хипертрофия	Алкохолна аблация/реаблация на септума или микстомия	Имплантиран ICD, индикация	Имплантиран пейсмейкър, индикация	Дебелина на междукамерна претрада (mm)	Дебелина на задна стена на лява камера (mm)	Фракция на изтласкване на лява камера (%)	Теледиастолен обем на лява камера (ml)	Телесистолен обем на лява камера (ml)	Диагностна дисфункция на лява камера, степен
Пациент №56	М	57	Българска	ХКМП, необструктивна	Асиметрична		Да, рецидивираща камерна тахикардия		15 mm	13 mm	45%	149 ml	80 ml	
Пациент №57	Ж	60	Българска	ХКМП, обструктивна	Концентрична	Да, перкутанна аблация на септума		Да, симптоматична сърдечна недостатъчност	19 mm	15 mm	65%	48 ml	17 ml	III ст.
Пациент №58	М	41	Българска	ХКМП, обструктивна	Асиметрична	Да, перкутанна аблация на септума			21 mm	14 mm	73%	128 ml	34 ml	
Пациент №59	М	66	Българска	ХКМП, обструктивна	Асиметрична	Да, перкутанна аблация на септума			19 mm	13 mm	62%	64 ml	25 ml	
Пациент №60	М	60	Българска	ХКМП, обструктивна	Асиметрична	Да, перкутанна аблация на септума		Да, пълен AV блок и клинични прояви на MAS синдром	22 mm	16 mm	65%	85 ml	30 ml	III ст.

Таблица 14. Продължение

Идентификация на пациента	Ляво предсърдие, предно-заден размер (mm)	Деснокамерна хипертрофия, дебелина на деснокамерна стена (mm)	Митрална регургитация, степен	Сърдечна недостатъчност, клас по NYHA	Артериална хипертония, степен	Предсърдно мъждене, тип	Възраст на откриване на заболяването, години	Фамилна анамнеза за КМП или ВСС	Други клинични характеристики
Пациент №56	51 mm		II ст.	Да, III клас по NYHA	Да, II ст.		55	Негативна	Електрическа буря. Успешна алкохолна аблация на субстрат на камерна тахикардия. Неуспешна радиочестотна аблация на аритмогенен субстрат от ендокарда на латералната страна на ЛК. Фиброза горнолатерално на лява камера. Умерена трикуспидална инсуфициенция. Пулмонална хипертония. Необструктивна коронарна болест. Състояние след двустранна симпатикоектомия. Състояние след подмяна на генератор на ICD. Камерен отказ. Летален изход.
Пациент №57	47 mm		I ст.	Да, III клас по NYHA	Да, III ст.		59	Негативна	Състояние след синкопи. Несигнификантна каротидна атероматоза. Мозъчно-съдова болест. Състояние след хистеректомия. Имплантиран постоянен пеймейкър като допълващо лечение към септум-редуциращата терапия.
Пациент №58	57 mm		I ст.				34	Негативна	Епизод на ПМ. Баща, починал на 56-годишна възраст от сърдечно заболяване.
Пациент №59	50 mm		II-III ст.	Да, III клас по NYHA	Да, III ст.		61	Негативна	Захарен диабет тип II. Баща, починал на 37-годишна възраст от сърдечно заболяване.
Пациент №60	53 mm		0-I ст.	Да, II-III клас по NYHA	Да, III ст.	Да, пристъпно	52	Негативна	Дислипидемия. Холелитиаза.

Таблица 14. Продължение

Идентификация на пациента	Пол	Възраст, години	Етническа принадлежност	КМП, тип	Тип ЛК хипертрофия	Алкохолна аблация/реаблация на септума или микстомия	Импантиран ICD, индикация	Импантиран пейсмейкър, индикация	Дебелина на междукамерна преграда (mm)	Дебелина на задна стена на лява камера (mm)	Фракция на изтласкване на лява камера (%)	Теледиастолен обем на лява камера (ml)	Телесистолен обем на лява камера (ml)	Диастолен дисфункция на лява камера, степен
Пациент №61	Ж	45	Българска	ХКМП, обструктивна	Асиметрична				17 mm	22 mm	66%	48 ml	17 ml	
Пациент №62	Ж	63	Турска	ХКМП, обструктивна	Асиметрична	Да, перкутанна аблация на септума			24 mm	19 mm	54%	85 ml	40 ml	III ст.
Пациент №63	М	28	Турска	ХКМП, обструктивна	Асиметрична		Да, профилактика на ВСС		24 mm	22 mm	52%	58 ml	28 ml	III ст.
Пациент №64	М	34	Българска	ХКМП, обструктивна	Асиметрична	Да, перкутанна аблация на септума			23 mm	16 mm	67%	98 ml	26 ml	
Пациент №65	М	33	Българска	ХКМП, необструктивна	Асиметрична				17 mm	12 mm	77%	81 ml	24 ml	
Пациент №66	Ж	41	Турска	ХКМП, необструктивна	Асиметрична				29 mm	24 mm	70%	88 ml	26 ml	III ст.

Таблица 14. Продължение

Идентификация на пациента	Ляво предсърдие, предно-заден размер (mm)	Деснокамерна хипертрофия, дебелина на деснокамерна стена (mm)	Митрална регургитация, степен	Сърдечна недостатъчност, клас по NYHA	Артериална хипертония, степен	Предсърдно мъждене, тип	Възраст на откриване на заболяването, години	Фамилна анамнеза за КМП или ВСС	Други клинични характеристики
Пациент №61	46 mm		II-III ст.	Да, II клас по NYHA	Да, II ст.		44	Негативна	Силно трабекуларизирана ЛК.
Пациент №62	50 mm		II ст.	Да, III клас по NYHA			60	Негативна	
Пациент №63	56 mm		II ст.			Да, персистиращо	21	Позитивна – леля с ВСС	Перикарден излив - хемодинамично незначим. Умерена трикуспидална инсуфициенция. Пулмонална хипертония. Тахикардия при предсърдно мъждене с давност около 10 дни. Тромбоза в левопредсърдното ухо.
Пациент №64	49 mm		I-II ст.	Да, III клас по NYHA			30	Негативна	Синкопи при усилие. Дилатирано дясно предсърдие. Майката на пациента е починала на 54-годишна възраст, бащата - на 53-годишна, неговата сестра - на 50-годишна, а неговия брат - на 49-годишна възраст.
Пациент №65	47 mm		I ст.				33	Позитивна – майка с ЛНКМП	
Пациент №66	44 mm	Да, 11 mm	I ст.	Да, III клас по NYHA	Да, II ст.		41	Негативна	Перикарден излив без компресия на кухини. Съмнение за инфилтративна кардиомиопатия. Редки единични камерни екстрасистоли с 2 различни морфологии, кратък епизод на неправилна ширококомплексна тахикардия, без сигнификантни паузи, траен бедрен блок. Анемичен синдром. Миома на матката. Сестрата на пациентката е с ИБС и тиреодит на Хашимото.

За целите на статистическия анализ, създадохме 3 групи на сравнение – пациенти с LP/P варианти или VUS спрямо пациенти без открити генетични находки; пациенти с LP/P варианти спрямо пациенти без открити генетични находки и пациенти с LP/P варианти само в саркомерни гени спрямо пациенти без открити генетични находки. Обобщените данни от проведения статистически анализ са представени в **таблица 15**.

Таблица 15. Генотип-фенотипни корелации при проучваните възрастни пациенти с хипертрофична кардиомиопатия (ХКМП)

Пациенти с LP/P + VUS варианти спрямо негативни	Пациенти с LP/P варианти спрямо негативни	Пациенти с LP/P варианти в саркомерни гени спрямо негативни
ХКМП, тип		
p=1.00	p=1.00	p=1.00
Дебелина на междукамерна преграда (mm)		
p=0.9835	p=0.4564	p=0.4963
Дебелина на задна стена на лява камера (mm)		
p=0.3085	p=0.2066	p=0.3659
Фракция на изтласкване на лява камера (%)		
p=0.6004	p=0.9389	p=0.9544
Теледиастолен обем на лява камера (ml)		
p=0.9344	p=0.58	p=0.6939
Телесистолен обем на лява камера (ml)		
p=0.9199	p=0.5598	p=0.666
Ляво предсърдие, предно-заден размер (mm)		
p=0.4091	p=0.9944	p=0.8378

Възраст на откриване на заболяването, години		
p=0.1588	p=0.00002434*	p=0.00002063*

Пациент №22 е анализиран в групата на пациентите, носители на VUS.

*Статистически значимите разлики при сравненията се запазват и след приложението на тест за множествоно сравнение (multiple comparisons test; $p < 0.0071$).

Използвани съкращения: LP/P, вероятно патогенен/патогенен; VUS, вариант с неясно значение; ХКМП, хипертрофична кардиомиопатия.

Резултатите от проведения анализ показват, че не се установяват статистически значими разлики между групите на сравнение по отношение на типа ХКМП, дебелината на междукамерна преграда, дебелината на задна стена на ЛК, ФИ на ЛК, теледиастолния и телесистолния обем, както и размера на ЛП, но открихме статистически значима разлика по отношение на по-ранна възраст на откриване на заболяването при сравнението на пациентите с открити LP/P варианти (32.96 ± 4.21 години спрямо 55.38 ± 9.57 години, 95% CI, \pm SD; $p = 2.434 \times 10^{-5}$) и пациентите с LP/P варианти в саркомерните гени (32.63 ± 4.29 години спрямо 55.38 ± 9.57 години, 95% CI, \pm SD; $p = 2.063 \times 10^{-5}$) спрямо пациентите без открити генетични находки.

Резултатите от статистическия анализ, изключващ данните на пациенти №10 и №60, при които се откриват генетични варианти, които не могат напълно да обяснят изявената клинична симптоматика, са в съответствие с данните от основния анализ.

В **таблица 16** са представени резултатите от проведените сравнения по отношение на останалите изследвани клинични характеристики между групите според наличието и типа на идентифицирани генетични находки.

Таблица 16. Сравнение на изследваните клиничните характеристики според наличието и типа на идентифицирани генетични находки при проучваните възрастни пациенти с хипертрофична кардиомиопатия

Клинични характеристики при пациентите	Пациенти с LP/P + VUS варианти (58 пациенти)	Пациенти с LP/P варианти (28 пациенти)	Пациенти с LP/P варианти в саркомерни гени (22 пациенти)	Пациенти без открити генетични находки (8 пациенти)
Тип ЛК хипертрофия				
Асиметрична	70.69%	75%	86.36%	87.5%
Концентрична	22.41%	25%	13.64%	-

Апикална	3.43%	-	-	12.15%
Mid-cavity	3.43%	-	-	-
Алкохолна аблация/реаблация на септума или миектомия				
Да	53.43%	39.29%	40.91%	62.5%
Не	46.55%	60.71%	59.09%	37.5%
Импантиран ICD				
Да	13.79%	21.43%	22.73%	25%
Не	86.21%	78.57%	77.27%	75%
Импантиран пейсмейкър				
Да	18.97%	14.29%	13.64%	25%
Не	81.03%	85.71%	86.36%	75%
Диастолна дисфункция на лява камера, степен				
I степен	3.45%	-	-	-
II степен	8.63%	10.74%	4.55%	-
III степен	27.59%	17.86%	22.73%	25%
Не	60.34%	71.43%	72.73%	75%
Деснокамерна хипертрофия				
Да	10.34%	10.71%	9.09%	-
Не	89.66%	89.29%	90.91%	100%

Митрална регургитация, степен				
0-I степен	55.17%	50%	50%	62.5%
II-III степен	31.03%	32.14%	27.27%	12.5%
Не	13.79%	17.86%	18.18%	25%
Сърдечна недостатъчност, клас по NYHA				
Клас I	5.17%	3.57%	4.55%	12.5%
Клас II	6.9%	7.14%	9.09%	-
Клас III-IV	56.9%	42.86%	40.91%	25%
Не	31.03%	46.43%	45.45%	62.5%
Артериална хипертония, степен				
I степен	1.72%	3.57%	4.55%	-
II степен	34.48%	21.43%	22.73%	-
III степен	20.69%	14.29%	13.64%	87.5%
Не	43.10%	60.71%	59.09%	12.5%
Предсърдно мъждене, тип				
Пристъпно	13.79%	3.75%	4.55%	25%
Персистиращо	6.9%	10.71%	13.64%	-
Перманентно	5.17%	7.14%	9.09%	-
Не	74.14%	78.57%	72.73%	75%

Фамилна анамнеза за КМП или ВСС				
Да	22.22%*	28.57%	36.36%	42.86%**
Не	77.78%	71.43%	63.64%	57.14%

Пациент №22 е анализиран в групата на пациентите, носители на VUS.

*В групата са анализирани 54 пациенти, вместо 58, тъй като липсват данни за фамилна анамнеза при 4 пациенти поради различни причини, описани в **таблица 14**.

**В групата са анализирани 7 пациенти, вместо 8, тъй като липсват сигурни данни за фамилна анамнеза при 1 пациент.

Използвани съкращения: ВСС, внезапна сърдечна смърт; ICD, имплантируем кардиовертер дефибрилатор; КМП, кардиомиопатия; ЛК, левокамерна; LP/P, вероятно патогенен/патогенен; NYHA, New York Heart Association; VUS, вариант с неясно значение; ХКМП, хипертрофична кардиомиопатия.

Резултатите от проведените сравнения между пациентските групи според наличието и типа установени генетични варианти показват, че при пациентите с LP/P варианти и LP/P варианти в саркомерни гени се установява само асиметричен или концентричен тип хипертрофия, докато при нито един от пациентите без открити генетични варианти не е установена концентрична ЛКХ, както и наличието на деснокамерна хипертрофия. При пациентите с LP/P варианти и LP/P варианти в саркомерни гени се установява по-ниска честота на проведена аблация/реаблация на септума или миектомия, както и на поставяне на пейсмейкър устройства, но по-висока честота на умерено тежка до тежка митрална регургитация и на симптоматична СН в сравнение с пациентите без открити генетични находки. Изглежда, че не се установяват значими разлики между групите по отношение на честотата на поставяне на ICD и наличието на диастолна дисфункция. При пациентите без установени генетични находки се установява ~5.5 пъти по-висока честота на АХ III степен в сравнение с пациентите, носители на LP/P варианти и LP/P варианти в саркомерни гени. Също така, при пациентите без установени генетични находки се открива единствено пароксизмално ПМ за разлика от пациентите, носители на генетични варианти, при които се установява персистиращо или перманентно ПМ. В групата на пациентите без открити генетични находки се установява най-висока честота на позитивна фамилна анамнеза.

Изясняването на генотип-фенотипните корелации при ХКМП може да представлява предизвикателство, тъй като данните от различни проучвания при пациенти с ХКМП показват, че не се установява ясна зависимост между тежестта и хода на заболяването и мутациите в саркомерните гени. Данните от епидемиологични проучвания, въпреки че са ограничени в някои региони, не показват значими корелации между наличието на генетични мутации, клиничните прояви и сърдечния фенотип при пациентски популации от целия свят. Фенотипната експресия и клиничният ход на заболяването могат да варират значително, както при пациенти, при които е установена една и съща генетична мутация, така и при родственици от едно семейство. До голяма степен това се дължи на взаимодействието на различни фактори на околната среда и други регулаторни механизми, оказващи влияние върху фенотипната изява. При

изследваните възрастни пациенти с ХКМП в настоящия дисертационен труд, открихме статистически значима разлика по отношение на по-ранна възраст на откриване на заболяването при сравнението на пациентите, носители на LP/P варианти (32.96 ± 4.21 години спрямо 55.38 ± 9.57 години) и пациентите, носители на LP/P варианти в саркомерни гени (32.63 ± 4.29 години спрямо 55.38 ± 9.57 години) спрямо пациентите без идентифицирани генетични варианти, като получените резултати са в съответствие с литературните данни (Bonaventura et al., 2024; Bos et al., 2014; Gruner et al., 2013; Ho et al., 2018; Ingles et al., 2013; Lopes et al., 2015; van Driest et al., 2004). Наличието на по-голяма MLVWT при пациентите с ХКМП, носители на мутации в саркомерни гени, в сравнение с пациентите без установени мутации е докладвано многократно в различни проучвания, както и в резултатите от публикуван мета-анализ, като разликата при сравнението на групите не достига статистическа значимост в едно проучване, проведено от Olivotto и съавт. (Bos et al., 2014; Gruner et al., 2013; Ho et al., 2018; Ingles et al., 2013; Lopes et al., 2013, 2015; Olivotto et al., 2008; van Driest et al., 2004, 2005). Данните от проучване, проведено от Gruner и съавт., показват, че се установяват статистически значими разлики по отношение на дебелината на междукламерната преграда и дебелината на задна стена на ЛК при носителите на генетични мутации спрямо пациентите без открити мутации (съответно 18 ± 5 mm спрямо 17 ± 4 mm, $P < 0.001$ и 10 ± 2 mm спрямо 11 ± 2 mm, $P < 0.001$), които не се потвърждават в изследваната пациентска група, тъй като при проведения статистически анализ не се откриват разлики при сравненията между отделните групи според генотипния статус. В съответствие с публикуваните данни в литературните източници, получените резултати от настоящето проучване показват, че не се установяват статистически значими разлики между групите на сравнение по отношение на типа ХКМП, ФИ и размера на ЛП (Bos et al., 2014; Gruner et al., 2013; Olivotto et al., 2008; van Driest et al., 2004, 2005). Въпреки това, данните от други проучвания показват, че при пациентите с ХКМП, носители на мутации, се открива по-ниска ФИ и по-голям размер на ЛП, както и по-висока честота на обструктивна ХКМП при пациентите без установени мутации (Bonaventura et al., 2024; Gruner et al., 2013; Ho et al., 2018). В нашето изследване не установихме значими разлики между групите според генотипния статус по отношение на честотата на имплантиране на ICD, което се потвърждава от някои литературни данни, докато резултатите от други проучвания показват, че при пациентите, носители на мутации се открива по-висока честота на поставяне на ICD (Bonaventura et al., 2024; Bos et al., 2014; García-Castro et al., 2009; Ho et al., 2018; Lopes et al., 2015; Olivotto et al., 2008; van Driest et al., 2004, 2005). Интересно е да се отбележи, че при пациентите с LP/P варианти и LP/P варианти в саркомерни гени в настоящото проучване установихме по-ниска честота на проведена аблация/реаблация на септума или миектомия, както и на имплантиране на пейсмейкър устройства в сравнение с пациентите без открити генетични варианти, докато в литературата са докладвани сходни честоти между групите (Bonaventura et al., 2024; Bos et al., 2014; García-Castro et al., 2009; Olivotto et al., 2008). По-висока честота на миектомия се установява при носителите на повече от една мутация в саркомерен ген при едно проучване (van Driest et al., 2004). В проучване, проведено от Olivotto и съавт., не са докладвани разлики по отношение на клиничните и ехографските характеристики между пациентите, носители на мутации в гените за миофиламентите и пациентите, при

които не се откриват генетични находки, включително наличието на обструктивна ХКМП, размера на ЛП, ФИ, както и по отношение на честотите на аблация, миектомия и поставяне на ICD по време на 5-годишното проследяване, но при пациентите, носители на мутации, се установява по-висок риск от тежка ЛК систолна и/или диастолна дисфункция ($P=0.02$) (Olivotto et al., 2008). В проучването не се установява по-висока честота на ПМ между двете групи, но се открива по-висока честота на хронично ПМ спрямо пароксизмално ПМ при пациентите, носители на мутации в гените за миофиламентите, като тези данни са в съответствие с резултатите от нашето проучване. При голямата част от изследваните пациенти с открити LP/P варианти (75%) и LP/P варианти в саркомерни гени (~86%) установихме наличието на асиметричен тип хипертрофия, като получените резултати са сходни на данните от проучване, проведено от Lopes и съавт., в което е докладвано, че при пациентите с мутации в саркомерните гени по-често се установява асиметрична отколкото концентрична или апикална хипертрофия (Lopes et al., 2015). В същото проучване е установена асоциация между наличието на мутации в *TNNI3* гена и развитието на деснокамерна хипертрофия при пациентите, докато мутации в *TNNI3* гена не се откриват при нито един от пациентите с данни за деснокамерна хипертрофия в настоящето изследване. Данните по отношение на наличието на корелация между генотипния статус и степента на митрална регургитация при пациентите с ХКМП са ограничени, но данните от едно проучване в Германия показват, че мутациите в *MYP7* гена могат да се свързват с по-висока степен на митрална регургитация, както при пациенти с ХКМП, така и пациенти с ДКМП (Waldmüller et al., 2011). При по-голяма част от пациентите без установени генетични варианти в проучването се открива наличието на АХ, като в сравнение с пациентите с LP/P варианти и LP/P варианти в саркомерни гени се установява ~5.5 пъти по-висока честота на АХ III степен. Тези резултати са в съответствие с публикуваните данни в литературата, които също така показват, че АХ има отрицателна предиктивна стойност за наличието на положителен генетичен тест при пациенти с ХКМП (Bos et al., 2014; Gruner et al., 2013). При носителите на генетични находки в нашето проучване установихме по-висока честота на симптоматична СН, включително СН клас III-IV по NYHA (New York Heart Association), в съответствие с данните от друго изследване, проведено от García-Castro и съавт., докато в литературата са публикувани и данни от други проучвания, при които не се установяват подобни разлики на изходно ниво (Bonaventura et al., 2024; García-Castro et al., 2009; Gruner et al., 2013; Olivotto et al., 2008).

Данните от редица публикувани проучвания показват, че при пациентите, носители на генетични варианти се открива по-висока честота на фамилна анамнеза за кардиомиопатия или ВСС (Bos et al., 2014; Gruner et al., 2013; Ingles et al., 2013; Lopes et al., 2015; Olivotto et al., 2008). За разлика от литературните данни, в настоящето проучване най-висока честота на позитивна фамилна анамнеза се установява в групата на пациентите без открити генетични находки, тъй като при 3 от изследваните пациенти с данни за фамилна анамнеза за кардиомиопатия или ВСС (1 с данни за фамилна анамнеза за ХКМП и 2 с фамилна анамнеза за ВСС) не установихме генетични варианти във връзка с изявената клинична симптоматика. Трябва да се отбележи, че данните от 2 проучвания показват, че при пациентите, носители на мутации, не се установява

статистически значима разлика по отношение на наличието на по-висока честота за фамилна анамнеза за ВСС (van Driest et al., 2004, 2005).

При изследваните възрастни пациенти с ХКМП от България, LP/P варианти се откриват с най-висока честота в саркомерните гени – в повече от 2/3 от случаите. В литературата са съобщени редки случаи на открити мутации в саркомерните гени при пациенти от България. Мутации в *MYH7* гена са докладвани при 4 пациенти от две български семейства с вариабилен невромускулен фенотип със или без сърдечно засягане (Atemin et al., 2021). Интересно е, че установените мутации засягат терминалния участък на LMM (light meromyosin) домена на *MYH7*, което може отчасти да обясни наблюдаваната фенотипна вариабилност при пациентите. При нито един от пациентите с установени мутации в *MYH7* гена в изследваната пациентска група не е открито невромускулно засягане. В изследваната група, установихме също така наличието на редки LP/P варианти в гените *LAMP2*, *ABCC9*, *CTNNA3* и *CPT2*. Патогенните варианти в *LAMP2* гена са доказана причина за болест на Danon [OMIM: 300257], затова генетичните изследвания имат ключова роля в съвременната клинична практика за разпознаване на генокопията на ХКМП, които могат да се свързват с различен клиничен ход и прогноза, налагащи специфичен терпапевтичен подход в сравнение с ХКМП, причинена от мутации в саркомерните гени. Данните по отношение на патогенната роля на мутациите в гените *ABCC9*, *CTNNA3* и *CPT2* при пациенти с ХКМП са ограничени. При един пациент с хипертрофия и неговата майка с ЛНКМП е докладван VUS в *ABCC9* гена (Fernlund et al., 2020). Мутацията p.Leu765del в *CTNNA3* гена е докладвана при едно семейство, като носителите на варианта са диагностицирани с АКМП (De Bartoli et al., 2017). Вариантът е докладван в комбинация с вариант в *MYH7* гена при един роднина, който не изпълнява диагностичните критерии нито за ХКМП, нито за АКМП. Мутации в *CTNNA3* и *ABCC9* гените са открити при проучване на 200 пациенти с ХКМП от Франция (Nguyen et al., 2019). В литературата са описани случаи на хомозиготни носители на дефекти в *CPT2* гена, свързани с ХКМП или ДКМП, но асоциацията на хетерозиготните мутации в *CPT2* гена и ХКМП не е добре изяснена (Bonnefont et al., 2004; Joshi et al., 2014; Wieser, 2004). Мутация в *CPT2* гена е съобщена при пациентка с рак на гърдата и перипартална кардиомиопатия (Pfeffer et al., 2019).

LP вариантът p.Pro99Leu в *ACTN4* гена, който открихме при пациент №22, представлява интересна находка. При анализа на данните от WES беше приложен допълнителен панел от гени, включително *ACTN4* гена, свързани с нефрологични заболявания, тъй като пациентът е с вродена анатомична аномалия на отделителната система. Установено е, че въпреки че почти не се експресира в сърдечната тъкан на възрастни хора, ACTN-4 се открива и участва в ремоделирането на кардиомиоцитите при пациенти с ДКМП (Setinkaya et al., 2020). Необходими са допълнителни данни от проучвания за изясняване на възможната роля на *ACTN4* в патогенезата на ХКМП.

При двама от изследваните пациенти в групата, установихме наличието на 2 LP/P варианти (пациенти №1 и №2). Пациентските случаи са описани подробно в т. 4.4. **Клиничен случай на пациент с *GTPBP3*-кардиомиопатия** (пациент №1) и т. 4.5.

Клиничен случай на пациент с ХКМП и преживян инсулт на 41-годишна възраст (пациент №2).

ХКМП е клинично и генетично хетерогенно заболяване, затова данните от проучвания на специфични пациентски популации могат да се различават значително, което е в подкрепа на провеждането на изследвания за изясняване на налични корелации. Получените резултати от настоящето проучване предоставят данни по отношение на генотип-фенотипните корелации при пациенти с ХКМП от България, които показват, че се установява статистически значима разлика по отношение на по-ранна възраст на откриване на заболяването при сравнението на пациентите, носители на LP/P варианти (32.96 ± 4.21 години спрямо 55.38 ± 9.57 години) и пациентите, носители на LP/P варианти в саркомерни гени (32.63 ± 4.29 години спрямо 55.38 ± 9.57 години) спрямо пациентите без открити генетични находки. Наличието на AX се установява при 87.5% от пациентите без установени генетични варианти, като в сравнение с пациентите с LP/P варианти и LP/P варианти в саркомерни гени се установява ~5.5 пъти по-висока честота на AX III степен. В съвременната клинична практика при пациентите с ХКМП, генетичните изследвания имат ключова роля за разпознаване на генокопията на ХКМП, както и за провеждането на каскаден скрининг за установяване на близки родственици в риск от развитие на заболяването при засегнатите семейства. Основни ограничения на проучването са липсата на данни от дългосрочно проследяване на изследваните пациенти с ХКМП, както и малкият брой анализирани пациенти, при които не се установяват генетични варианти. Данните от недобре проучени пациентски популации от различни региони в света могат да допринесат за характеризирането на комплексния генетичен профил на ХКМП.

4.3. Резултати от проведените сегрегационни анализи при пациенти с ХКМП

При изследваните пациенти с ХКМП, сегрегационни анализи бяха проведени в общо 8 от засегнатите семейства. Демографските и клинични характеристики на изследваните педиатрични пациенти с ХКМП са представени в **таблица 17**.

Таблица 17. Демографски и клинични характеристики на изследваните педиатрични пациенти с хипертрофична кардиомиопатия

Идентификация на пациента	Пол	Възраст, години	Етническа принадлежност	КМП, тип	Тип ЛК хипертрофия	Дебелина на междукамерна преграда (mm)	Дебелина на задна стена на лява камера (mm)	Фракция на изтласкване на лява камера (%)	Теледиастолен обем на лява камера (ml)	Телесистолен обем на лява камера (ml)	Диастолен дисфункция на лява камера, степен
Пациент № 67	М	0	Българска	ХКМП, обструктивна	Асиметрична	7 mm (+4 SDS)	6 mm	70%			
Пациент № 68	Ж	17	Българска	ХКМП, обструктивна	Асиметрична	19 mm	13 mm	86%	103 ml	14.6 ml	III ст.

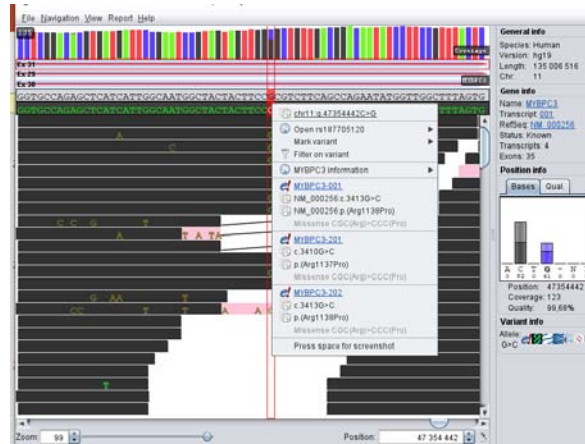
Използвани съкращения: BCC, внезапна сърдечна смърт; КМП, кардиомиопатия; ЛК, левокамерна; NYHA, New York Heart Association; SDS, стандартно отклонение; ХКМП, хипертрофична кардиомиопатия.

Таблица 17. Продължение

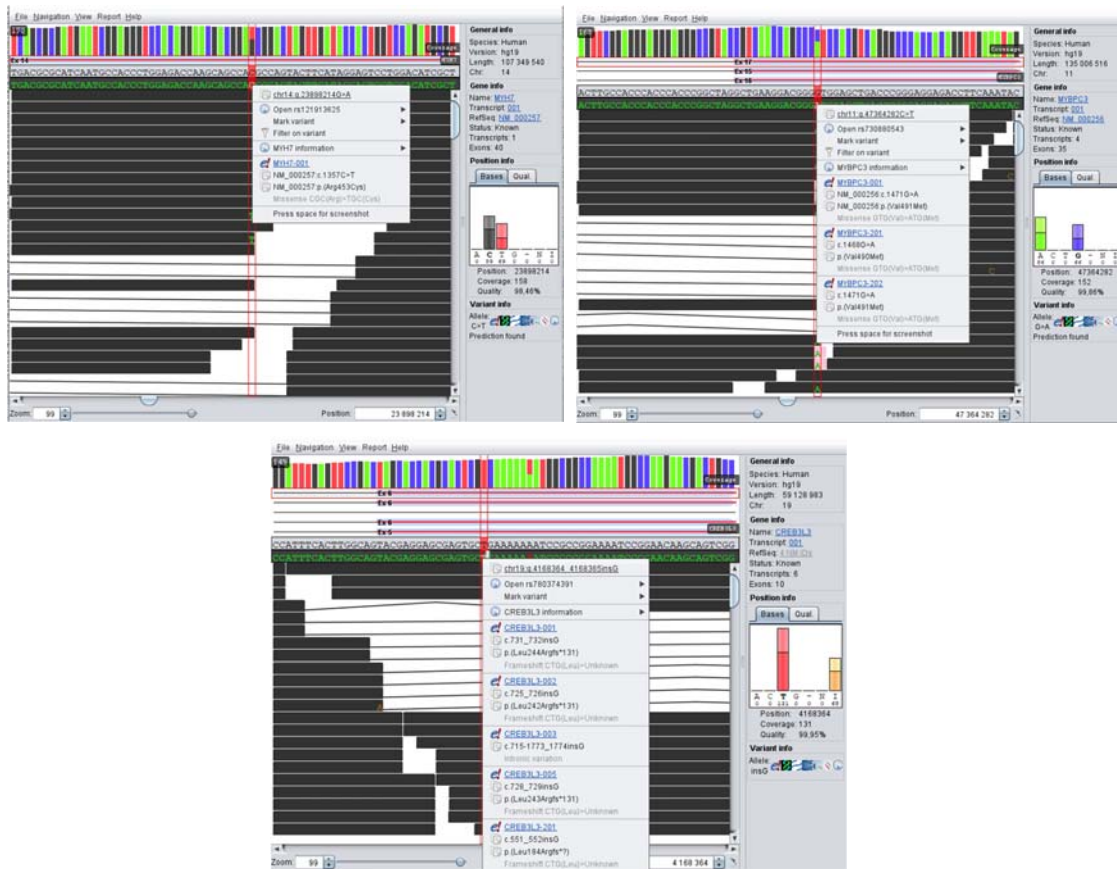
Идентификация на пациента	Ляво предсърдие, предно-заден размер (mm)	Митрална регургитация, степен	Сърдечна недостатъчност, клас по NYHA	Възраст на откриване на заболяването, години	Фамилна анамнеза за КМП или BCC	Други клинични характеристики
Пациент № 67		I ст.		0 год. (3-месечно кърмаче)	Негативна	Сърдечна недостатъчност. Диастолен дисфункция. Коарктация на аортата. Среднотрабекуларен мускулен междукамерен дефект (2 mm) без хемодинамична значимост. Летален изход на 6-месечна възраст.
Пациент № 68	57 mm	III ст.	Да, III клас по NYHA	13	Негативна	Наднормено тегло.

На фигури 8-16 са представени установените генетични находки при индексните пациенти с ХКМП, както и резултатите от проведените сегрегационни анализи при 8 от засегнатите семейства, включени в настоящия дисертационен труд.

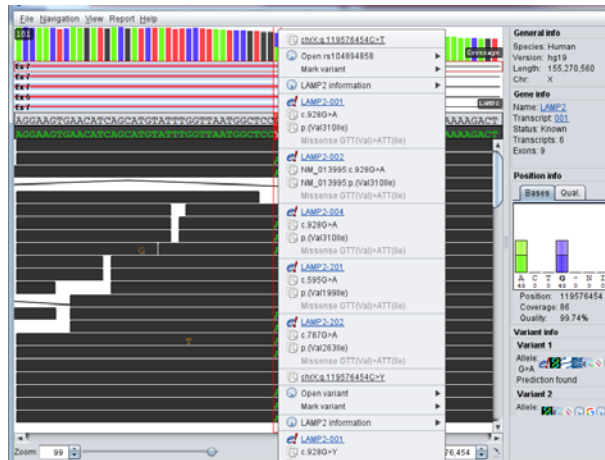
Панел А (Пациент №20)



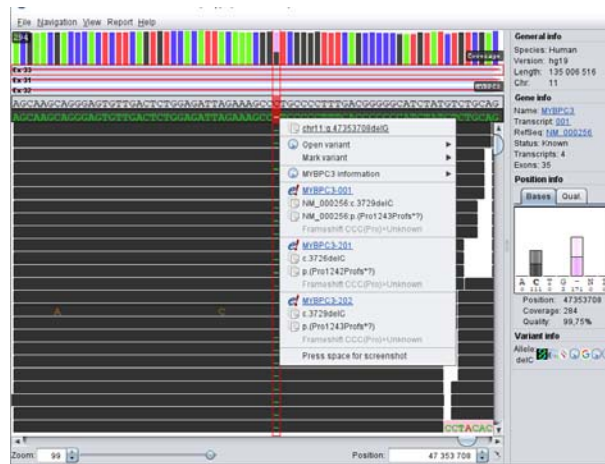
Панел В (Пациент №36)



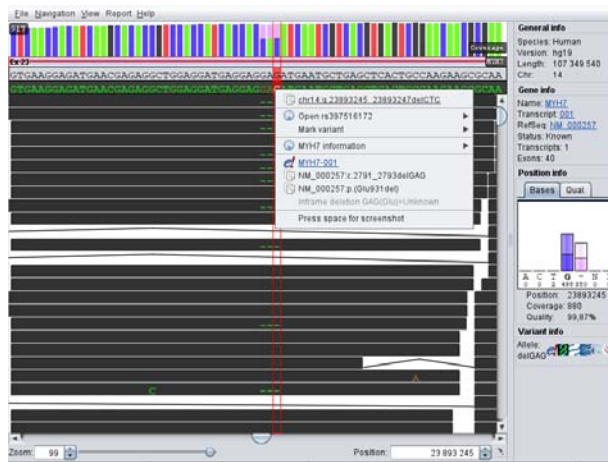
Панел С (Пациент №39)



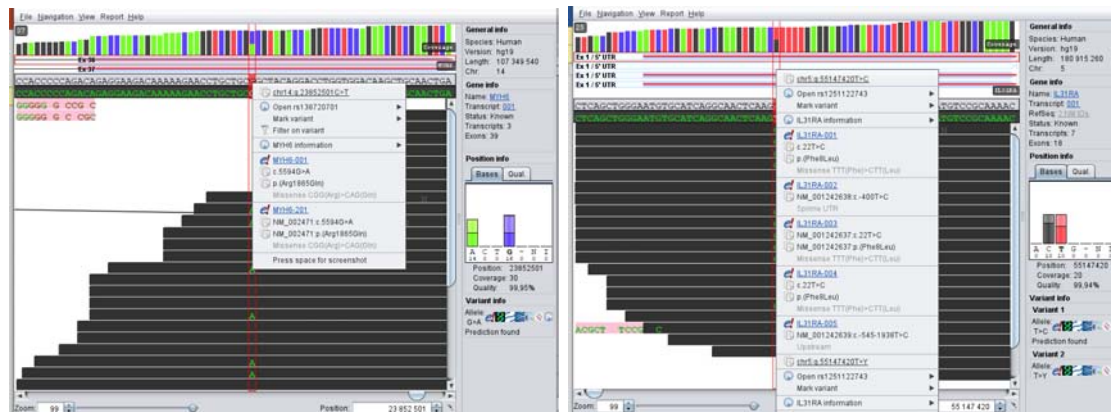
Панел D (Пациент №61)



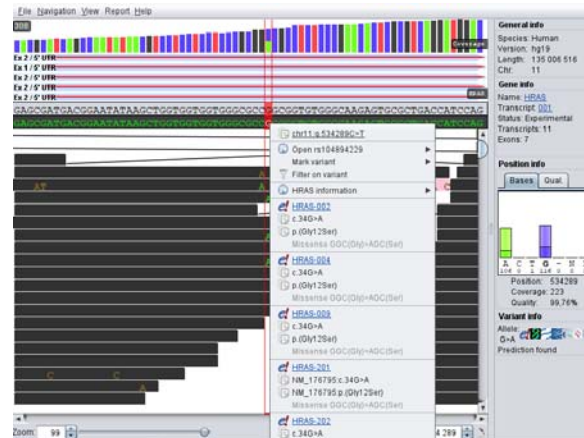
Панел E (Пациент №65)



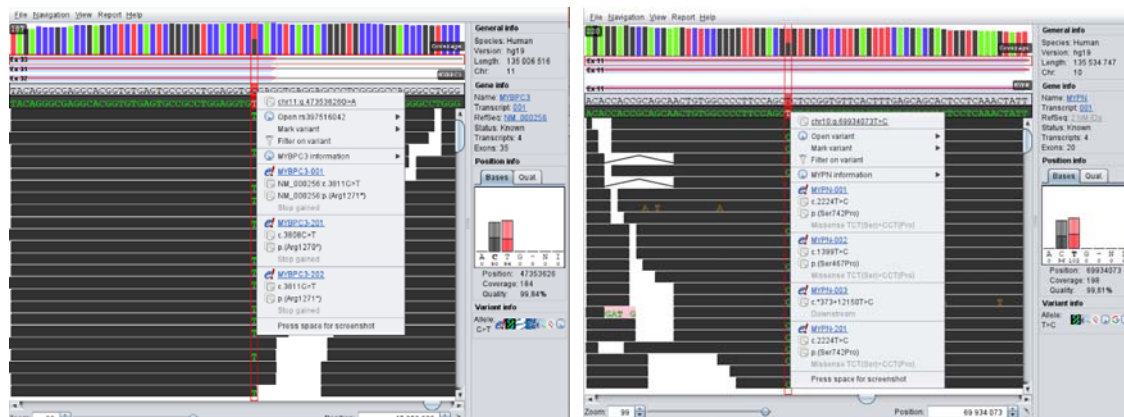
Панел F (Пациент №66)



Панел G (Пациент №67)

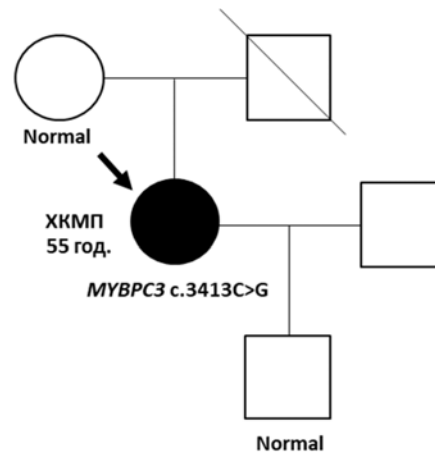


Панел H (Пациент №68)

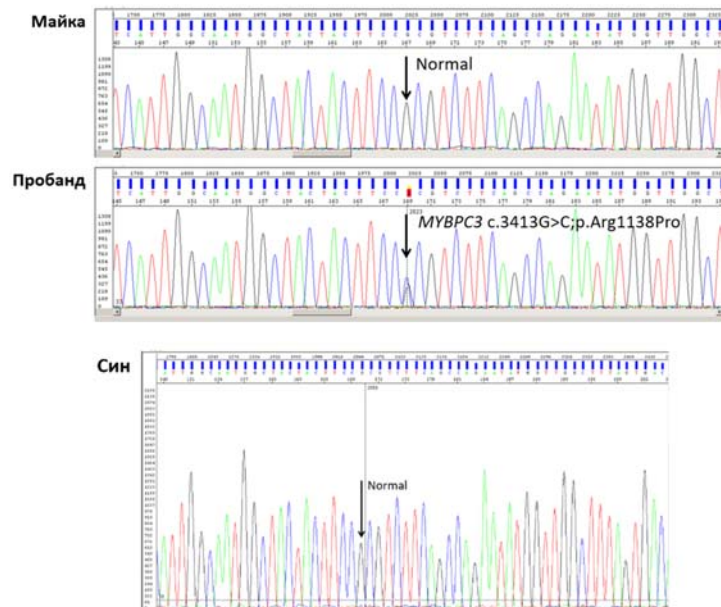


Фигура 8. Генетични находки при пациентите с хипертрофична кардиомиопатия, при които е проведен сегрегационен анализ в семейството. Генетични варианти, установени по метода на пълно екзомно секвениране при 8 от пациентите, включени в дисертационния труд, които са представени последователно на панели от А до Н.

Панел А



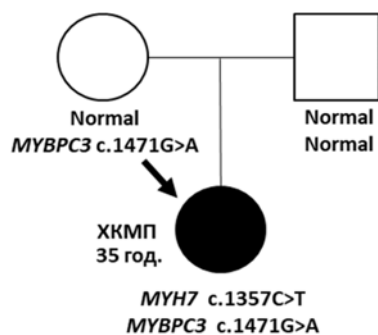
Панел В



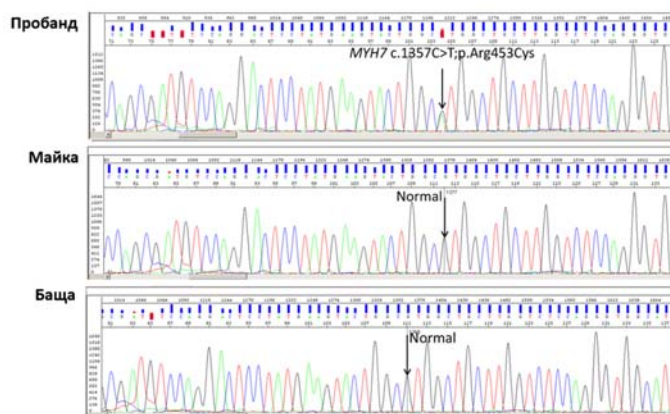
Фигура 9. Сегрегационен анализ в семейството чрез секвениране по Sanger при пациент №20. На панел А са представени резултатите от проведения сегрегационен анализ и идентифицираните варианти в семейството. Директното секвениране по Sanger при пациентката доведе до потвърждаване на варианта с.3413G>C в *MYBPC3* гена в хетерозиготно състояние (панел В). Проведеният сегрегационен анализ в семейството показва, че клинично здравата майка на пациентката и нейният син не са носители на с.3413G>C в *MYBPC3* гена. Сегрегационен анализ не е възможен при починалия баща на пациентката със сърдечно заболяване.

Идентифицираният генетичен вариант с.3413G>C в *MYBPC3* гена в хетерозиготно състояние представлява вероятната причина за наблюдаваната клинична симптоматика при пациентката.

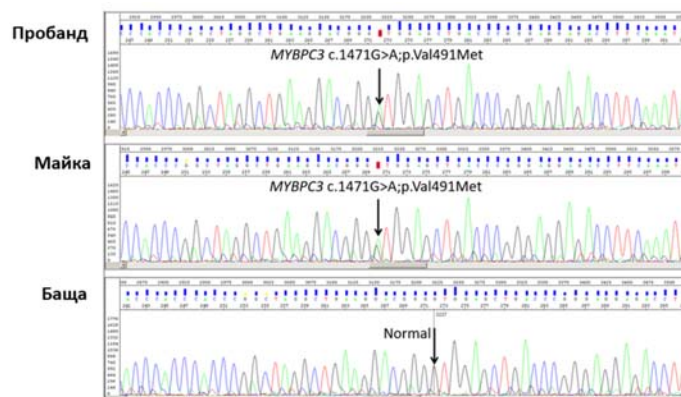
Панел А



Панел В



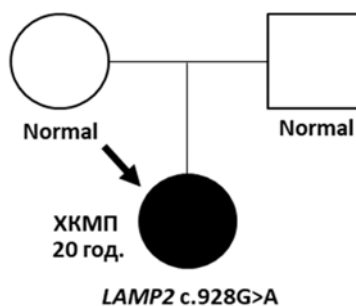
Панел С



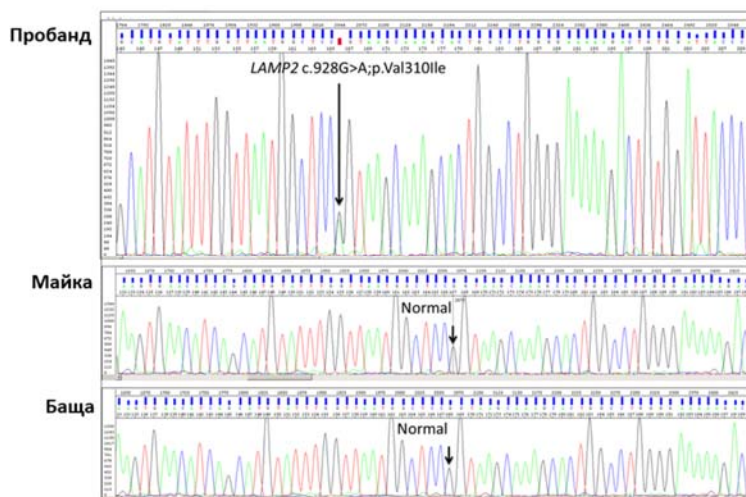
Фигура 10. Сегрегационен анализ в семейството чрез секвениране по Sanger при пациент №36. На панел А са представени резултатите от проведения сегрегационен анализ и идентифицираните варианти в семейството. Директното секвениране по Sanger при пациентката доведе до потвърждаване на вариантите c.1357C>T в *MYH7* гена (панел В) и c.1471G>A в *MYBPC3* гена (панел С) в хетерозиготно състояние. Резултатите от сегрегационния анализ в семейството показва, че вариантът c.1357C>T в *MYH7* гена е възникнал *de novo*, а вариантът c.1471G>A в *MYBPC3* гена е унаследен от майката на пациентката.

Идентифицираният генетичен вариант c.1357C>T в *MYH7* гена в хетерозиготно състояние представлява вероятната причина за наблюдаваната клинична симптоматика при пациентката. В допълнение, беше установен вариант c.1471G>A в *MYBPC3* гена с неясно клинично значение, както и вариант c.738A>T в *CREB3L3* гена.

Панел А



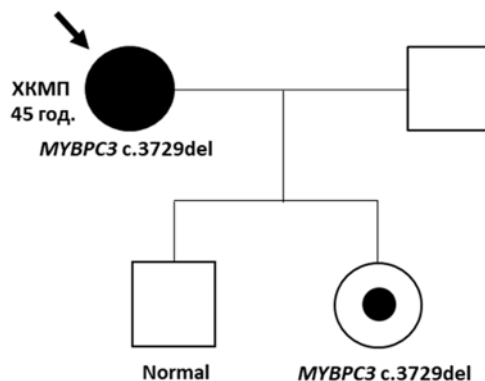
Панел В



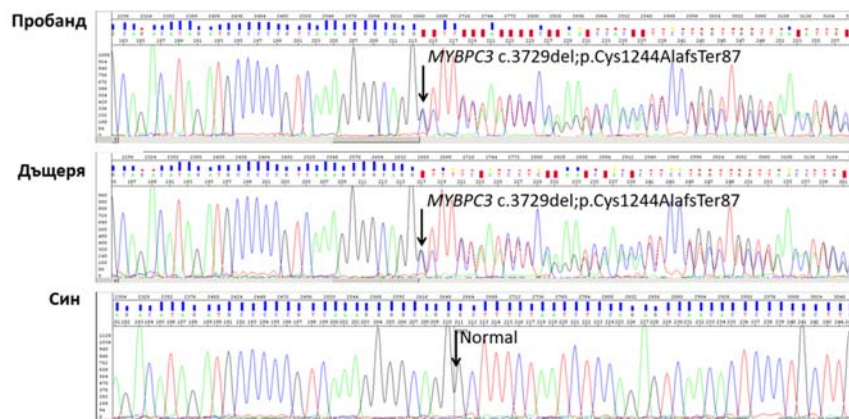
Фигура 11. Сегрегационен анализ в семейството чрез секвениране по Sanger при пациент №39. На панел А са представени резултатите от проведения сегрегационен анализ и идентифицираните варианти в семейството. Директното секвениране по Sanger при пациентката доведе до потвърждаване на варианта с.928G>А в *LAMP2* гена (панел В) в хетерозиготно състояние. Резултатите от сегрегационния анализ в семейството показват, че вариантът с.928G>А в *LAMP2* гена е възникнал *de novo* и не е унаследен от родителите на пациентката.

Идентифицираният генетичен вариант с.928G>А в *LAMP2* гена в хетерозиготно състояние представлява вероятната причина за наблюдаваната клинична симптоматика при пациентката.

Панел А



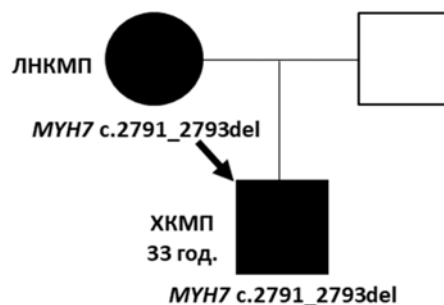
Панел В



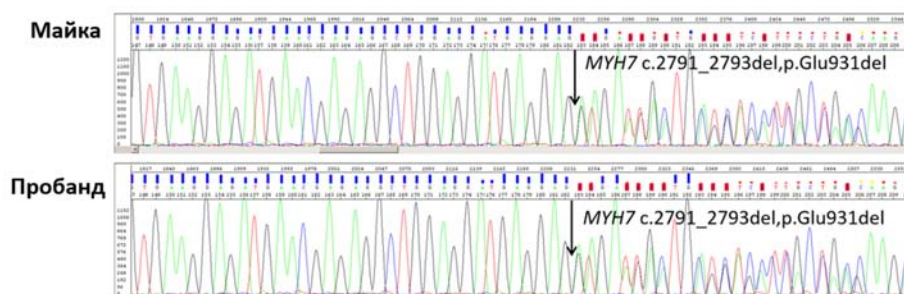
Фигура 12. Сегрегационен анализ в семейството чрез секвениране по Sanger при пациент №61. На панел А са представени резултатите от проведения сегрегационен анализ и идентифицираните варианти в семейството. Директното секвениране по Sanger при пациентката доведе до потвърждаване на варианта c.3729del в *MYBPC3* гена (панел В) в хетерозиготно състояние. Проведеният сегрегационен анализ в семейството показва, че дъщерята на пациентката е носител на идентифицирания генетичен вариант, докато нейният син не е носител на варианта.

Идентифицираният генетичен вариант c.3729del в *MYBPC3* гена в хетерозиготно състояние представлява вероятната причина за наблюдаваната клинична симптоматика при пациентката.

Панел А



Панел В

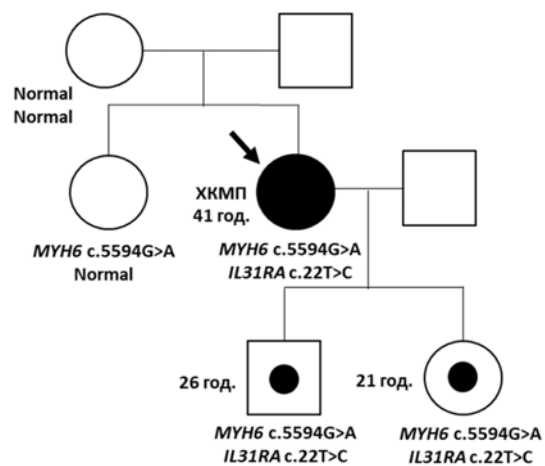


Фигура 13. Сегрегационен анализ в семейството чрез секвениране по Sanger при пациент №65. На панел А са представени резултатите от проведения сегрегационен анализ и идентифицираните варианти в семейството. Директното секвениране по Sanger при пациента доведе до потвърждаване на варианта c.2791_2793del в *MYH7* гена в хетерозиготно състояние (панел В). Майката на пациента с ЛНКМП е хетерозиготен носител на същия вариант.

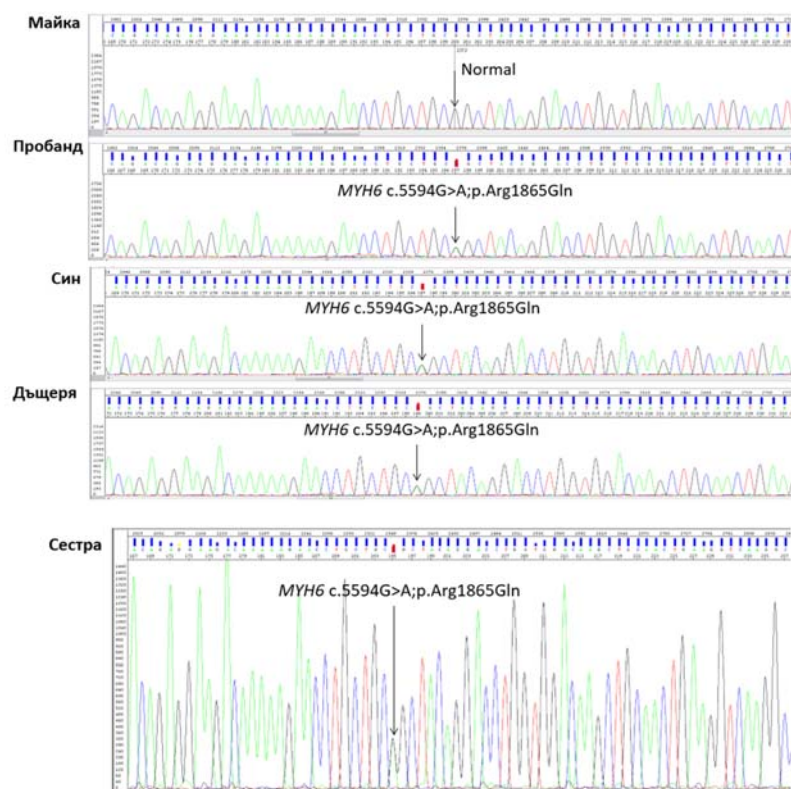
Използвани съкращения: ЛНКМП, левокамерна некомпактна кардиомиопатия; ХКМП, хипертрофична кардиомиопатия.

Идентифицираният вариант c.2791_2793del в *MYH7* гена представлява вероятната причина за наблюдаваната клинична симптоматика при пациент №65. Интересно е, че резултатите от проведения сегрегационен анализ в семейството при пациента, диагностициран с ХКМП, потвърждават наличието на варианта в *MYH7* гена в хетерозиготно състояние при неговата майка с ЛНКМП. В литературата е докладван случай на 46-годишен пациент от България с ЛК некомпактност и дилатативен фенотип с открити редки варианти в *TTN* гена (c.54703C>T, p.Arg18235Cys и c.47090G>C, p.Arg15697Pro) и във *FLNC* гена (c.5071G>A, p.Asp1691Asn) (Shumkova et al., 2021).

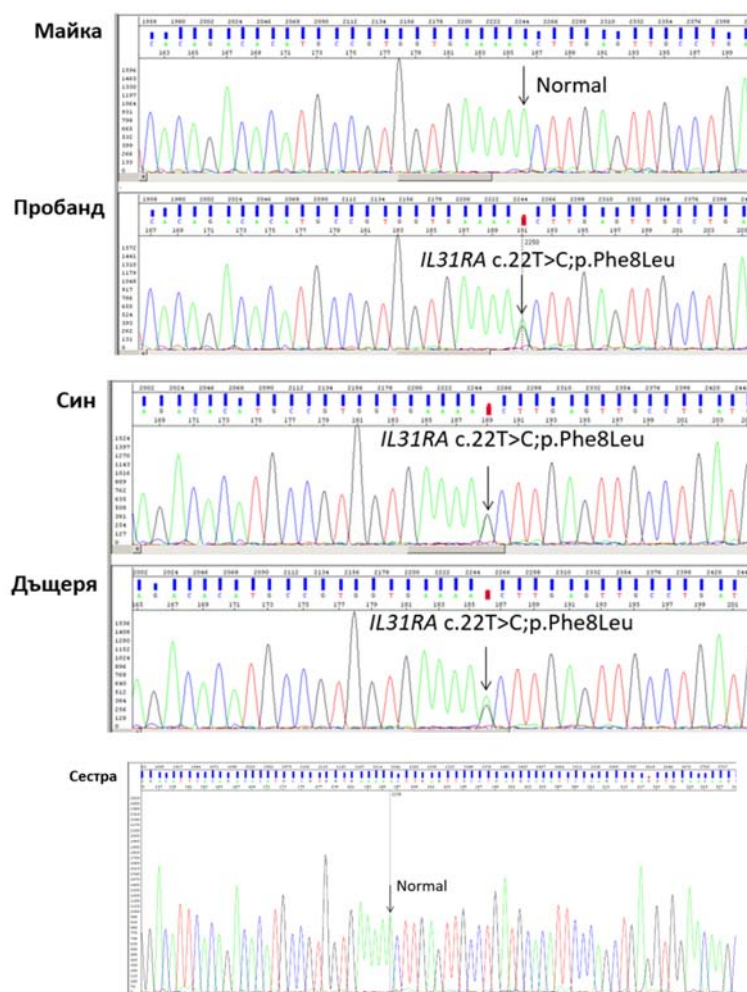
Панел А



Панел В



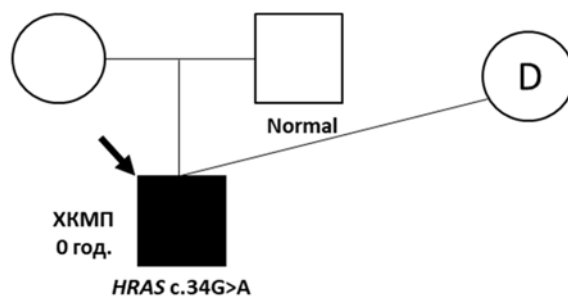
Панел С



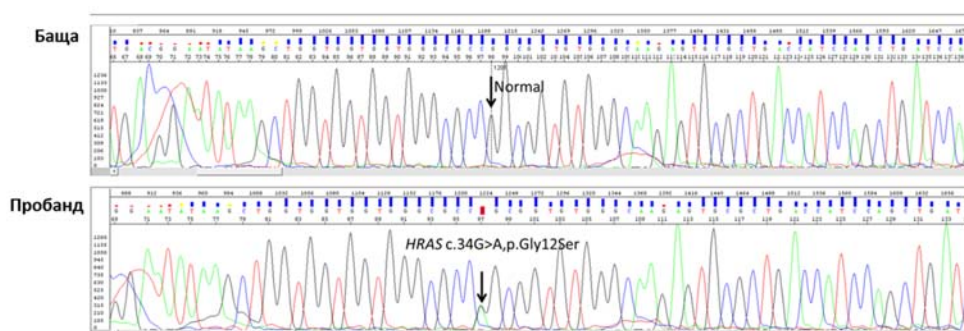
Фигура 14. Сегрегационен анализ в семейството чрез секвениране по Sanger при пациент №66. На панел А са представени резултатите от проведения сегрегационен анализ и идентифицираните варианти в семейството. Директното секвениране по Sanger при пациентката доведе до потвърждаване на вариантите с.5594G>A в *МУН6* гена (панел В) и с.22T>C в *IL31RA* гена (панел С) в хетерозиготно състояние. Проведеният сегрегационен анализ в семейството показва, че клинично здравата майка на пациентката не е носител на идентифицираните генетични находки. Синът и дъщерята на пациентката са носители на вариантите с.5594G>A в *МУН6* гена и с.22T>C в *IL31RA* гена. Сестрата на пациентката е носител на варианта с.5594G>A в *МУН6* гена и не е носител на варианта с.22T>C в *IL31RA* гена.

Не бяха установени генетични варианти в анализиранияте гени, които категорично да обяснят наблюдаваната клинична симптоматика при пациент №66. Идентифицираните генетични варианти с.5594G>A в *МУН6* гена и с.22T>C в *IL31RA* гена са с неясно клинично значение.

Панел А



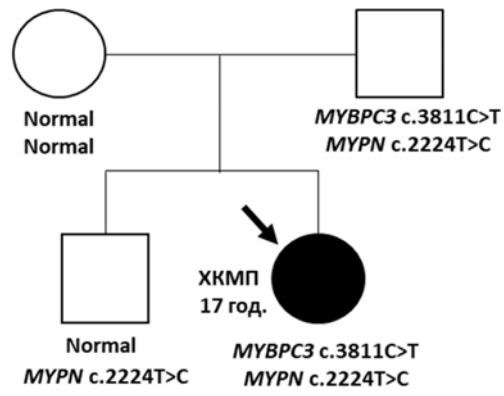
Панел В



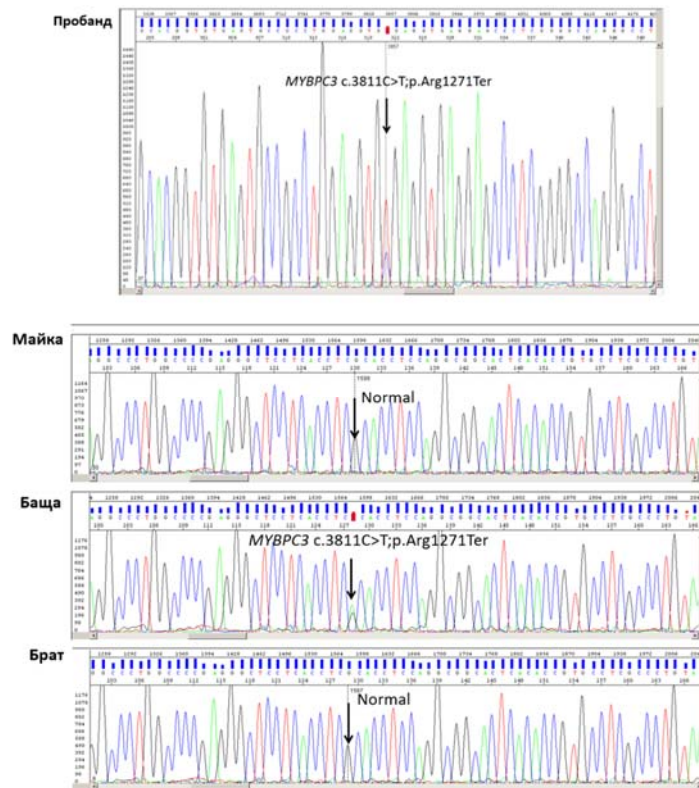
Фигура 15. Сегрегационен анализ в семейството чрез секвениране по Sanger при пациент №67. На панел А са представени резултатите от проведения сегрегационен анализ и идентифицираните варианти в семейството. Директното секвениране по Sanger при пациента доведе до потвърждаване на варианта с.34G>A в *HRAS* гена (панел В) в хетерозиготно състояние. Проведеният сегрегационен анализ в семейството показва, че бащата на пациента не е носител на идентифицираната генетична находка. Използвана е донорска яйцеклетка.

Идентифицираният генетичен вариант с.34G>A в *HRAS* гена в хетерозиготно състояние представлява вероятната причина за наблюдаваната клинична симптоматика при пациента.

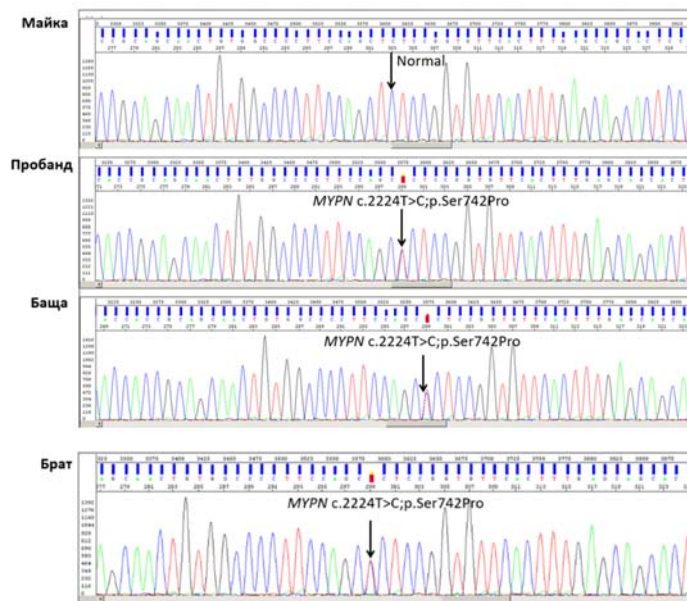
Панел А



Панел В



Панел С



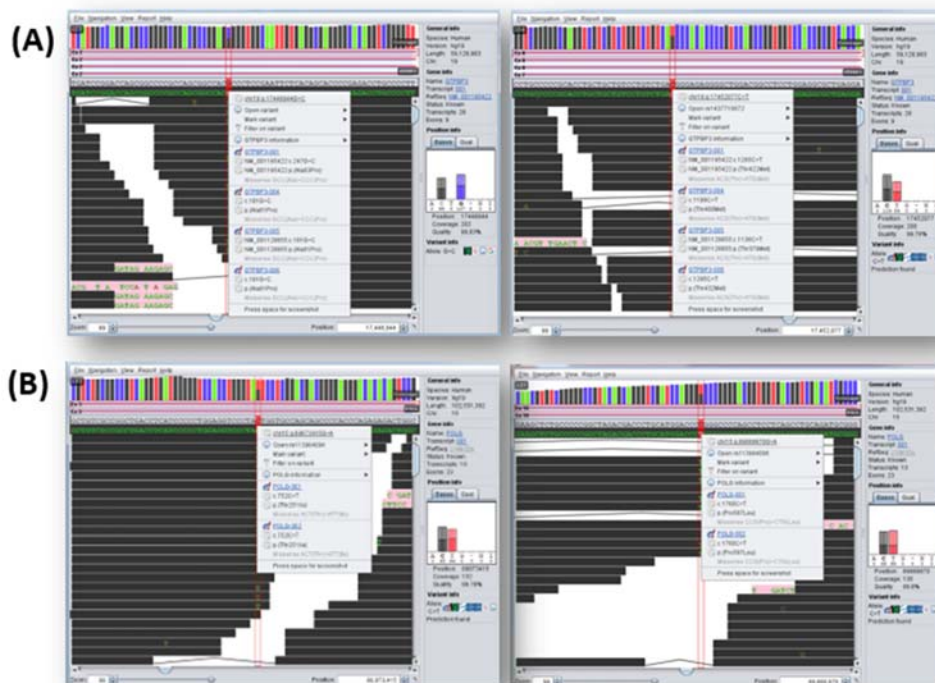
Фигура 16. Сегрегационен анализ в семейството чрез секвениране по Sanger при пациент №68. На панел А са представени резултатите от проведения сегрегационен анализ и идентифицираните варианти в семейството. Директното секвениране по Sanger при пациентката доведе до потвърждаване на варианта с.3811C>T в *MYBPC3* гена (панел В), както и варианта с.2224T>C в *MYPN* гена (панел С) в хетерозиготно състояние. Проведеният сегрегационен анализ в семейството показва, че варианта с.3811C>T в *MYBPC3* гена е унаследен от клинично здравия баща на пациентката. Майката и братът на пациентката не са носители на изследвания вариант в *MYBPC3* гена. Също така, данните от сегрегационния анализ показват, че клинично здравите баща и брат на пациентката са носители на варианта с.2224T>C в *MYPN* гена в хетерозиготно състояние, което прави неговата патогенност малко вероятна.

Идентифицираният генетичен вариант с.3811C>T в *MYBPC3* гена в хетерозиготно състояние представлява вероятната причина за наблюдаваната клинична симптоматика при пациентката. В допълнение, беше открит вариант с неясно клинично значение в *MYPN* гена.

4.4. Клиничен случай на пациент с *GTPBP3*-кардиомиопатия

Пациент №1 е мъж на 25-годишна възраст с ХКМП, преексцитация и фасцикуло-вентрикуларна допълнителна проводна връзка (Angelova et al., 2023). След генетична консултация в началото на 2020 год., пациентът взе решение за провеждане на генетично изследване. Проведеният таргетен скрининг на *PRKAG2* гена при пациента беше отрицателен. Няколко месеца по-късно, след повторна генетична консултация, беше взето решение за провеждане на WES. Разширеният молекулярно-генетичен анализ с WES и панел от 242 гени, свързани с кардиомиопатия, доведе до идентифицирането на следните 4 генетични находки при пациента: с.181G>C, p.Ala61Pro и с.1199C>T p.Thr400Met в *GTPBP3* гена, както и с.752C>T, p.Thr251Ile и с.1760C>T, p.Pro587Leu в *POLG* гена (фигура 17). Вариантите p.Ala61Pro и p.Thr400Met в *GTPBP3* гена не са докладвани преди това в ClinVar или литературните бази данни. Патогенни хомозиготни варианти в *GTPBP3* гена са докладвана причина за комбиниран дефицит на

окислителното фосфорилиране тип 23 (combined oxidative phosphorylation deficiency type 23; COXPD23) [OMIM: 616198]. Вариант p.Ala61Pro в *GTPBP3* гена не е откриван в контролните популации по проекта gnomAD v2.1.1., докато алелната честотата на варианта p.Thr400Met е оценена на 0,000004158 (без докладвани хомозиготни носители). Биоинформатичният анализ на варианта p.Ala61Pro в *GTPBP3* гена, проведен с *in silico* предикторите PolyPhen2, SIFT и Mutation Taster, го определя като увреждащ, тъй като позицията е висококонсервативна и е локализирана в N-терминалния домен на GTPBP3. Липсата на варианта в контролните популации на проекта gnomAD и получените резултати от *in silico* анализа са в подкрепа на патогенната природа на варианта. Също така, PolyPhen2, SIFT и Mutation Taster определиха втория вариант p.Thr400Met в *GTPBP3* гена, като увреждащ. Аминокиселинната промяна е локализирана в G домена на GTPBP3, като между треонин и метионин има умерена физикохимична разлика. Ниската честота на варианта и липсата на хомозиготни носители в контролните популации на проекта gnomAD, както и получените резултати от проведения биоинформатичен анализ са в подкрепа на патогенната природа на варианта.

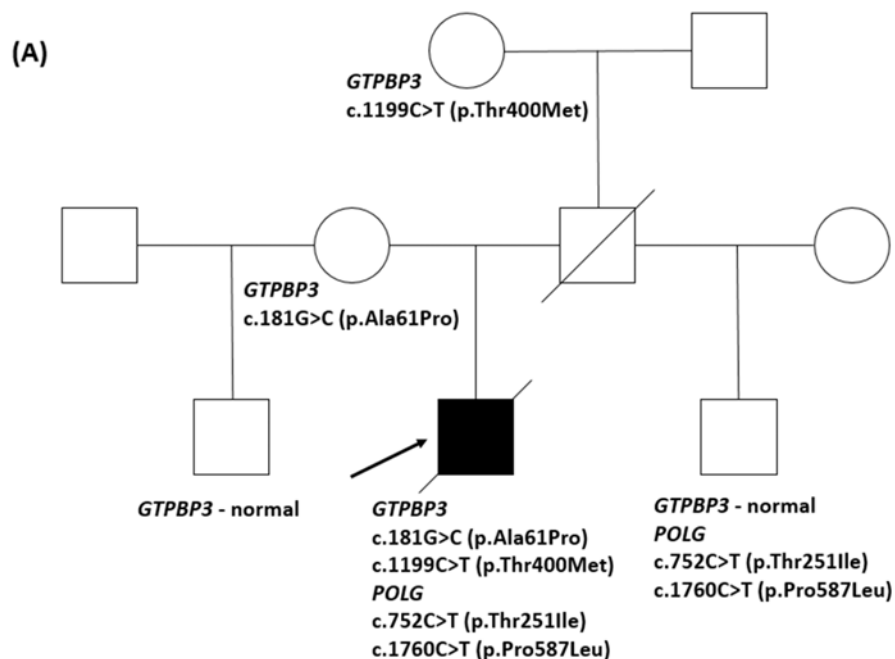


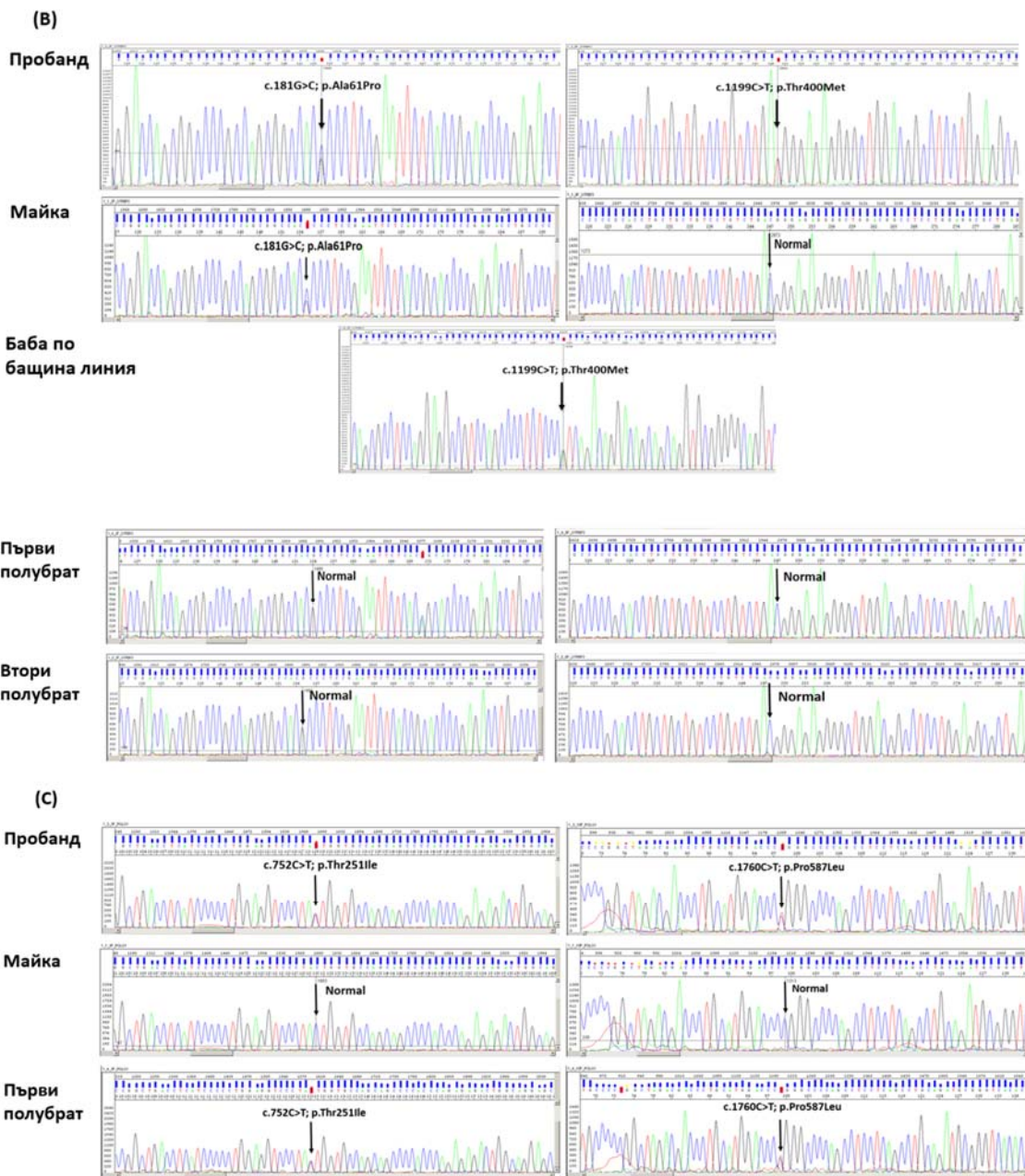
Фигура 17. Генетични находки, установени при пробанда. Молекулярно-генетичният анализ с приложението на пълно екзомно секвениране и панел от 242 гени, свързани с кардиомиопатия, откри 4 варианта при пробанда: с.181G>C (p.Ala61Pro) и с.1199C>T (p.Thr400Met) в *GTPBP3* гена (панел А), както и с.752C>T (p.Thr251Ile) и с.1760C>T (p.Pro587Leu) в *POLG* гена (панел В).

Допълнително, варианти p.Thr251Ile и p.Pro587Leu в *POLG* гена също бяха идентифицирани при проведения молекулярно-генетичен анализ при пациента. Патогенни хомозиготни варианти в *POLG* гена са съобщени при пациенти с тежки вродени синдроми на изчерпване на митохондриалната ДНК, митохондриален рецесивен атаксичен синдром и автозомно-рецесивна прогресивна външна офталмоплегия, докато

патогенни хетерозиготни варианти могат да причиняват автозомно-доминантна прогресивна външна офталмоплегия. Вариантът p.Thr251Ile в *POLG* гена има алелна честота 0,001535 (един докладван хомозиготен носител), а вариантът p.Pro587Leu в *POLG* гена има алелна честота 0,001540 (един докладван хомозиготен носител) в контролните популации по проекта gnomAD v2.1.1. Вариантът p.Thr251Ile в *POLG* гена има противоречиви данни за патогенност, според резултатите от проведен *in silico* анализ (PolyPhen2 и SIFT – непатогенен, Mutation Taster – причиняващ заболяване), като позиция 752 в *POLG* е нискоконсервативна и треонин и изолевцин имат умерена физикохимична разлика. Вариантът p.Pro587Leu в *POLG* гена се определя като увреждащ от PolyPhen2, SIFT и Mutation Taster, като промяната е на високонсервативна позиция, а между пролин и левцин има умерени физикохимична разлика.

За да се определи начина на унаследяване на заболяването и да се изясни патогенната роля на всеки един вариант, в семейството беше проведен сегрегационен анализ чрез директно секвениране по Sanger (**фигура 18, панел А**). И двата хетерозиготни варианта в *GTPBP3* гена, открити при пробанда, бяха потвърдени при секвенирането по Sanger (**фигура 18, панел В**). Резултатите от сегрегационния анализ в семейството показват, че майката на пациента е хетерозиготен носител на варианта p.Ala61Pro (майчин произход), а бабата по бащина линия на пациента е хетерозиготен носител на варианта p.Thr400Met (бащин произход) в *GTPBP3* гена. Резултатите са в съответствие с автозомно-рецесивен тип на унаследяване. Дватама здрави полубратя на пробанда не са носители на нито един от вариантите в *GTPBP3* гена. Рискът от предаване на един от вариантите в *GTPBP3* гена в потомството на пациента е 100%. Трябва да се отбележи, че резултатите от сегрегационния анализ показват, че вариантите p.Thr251Ile и p.Pro587Leu в *POLG* гена са унаследени по бащина линия при един от двамата здрави полубратя, което показва, че и двата варианта в гена *POLG* са *in cis* (на един алел) (**фигура 18, панел С**).





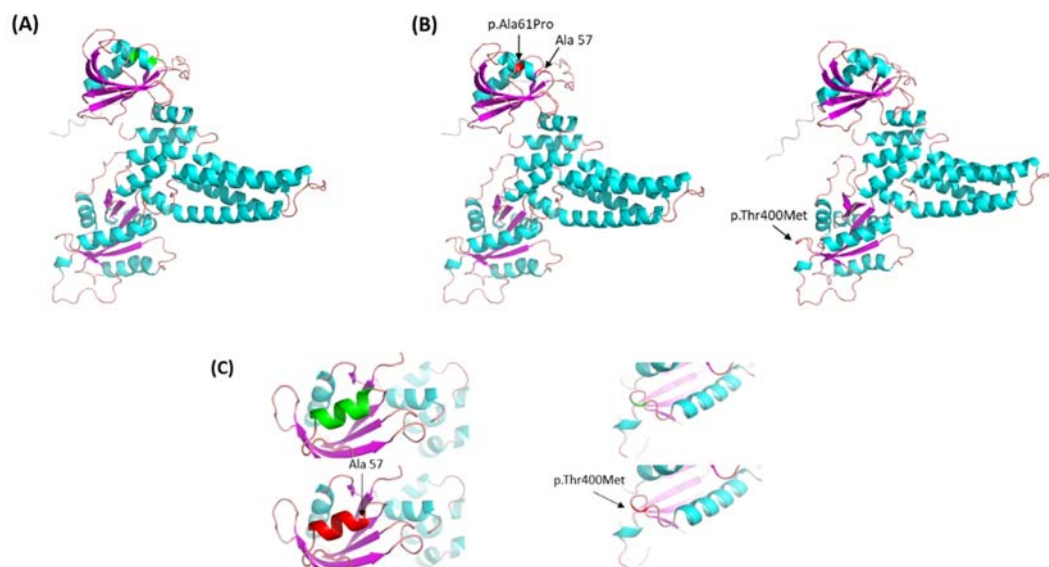
Фигура 18. Сегрегационен анализ в семейството чрез секвениране по Sanger. На панел А са представени резултатите от проведения сегрегационен анализ и идентифицираните варианти в семейството. Резултатите от сегрегационния анализ на вариантите в *GTPBP3* гена (**панел В**) показват, че вариант c.181G>C (p.Ala61Pro) е унаследен от бащата (идентифициран чрез секвенционните резултати на бабата по бащина линия), докато вариант c.1199C>T (p.Thr400Met) е унаследен от майката на пробанда. Нито един от полубратята на пробанда не е носител на който и да е вариант в *GTPBP3* гена. Резултатите от сегрегационния анализ на вариантите в *POLG* гена (**панел С**) показват, че вариантите c.752C>T (p.Thr251Ile) и c.1760C>T (p.Pro587Leu), установени при пробанда, се откриват при един от здравите полубратя на пробанда, което предполага, че те не са причина за заболяването.

Тази находка предполага, че тези варианти не са свързани със заболяването при пациента. Освен това, вариантите p.Thr251Ile и p.Pro587Leu в *POLG* гена са установени при 434 и 433 здрави контроли по проекта gnomAD, съответно, както и при хомозиготни носители. Тези доказателства, разгледани заедно с клиничните прояви при пациента,

предполагат, че вариантите p.Thr251Ile и p.Pro587Leu в *POLG* гена не са причина за заболяването.

Според критериите на ACMG/AMP, и двата варианта в *GTPBP3* гена могат да се класифицират като VUS. Двата варианта в *POLG* гена имат противоречиви данни за патогенност, според доказателствата в базата данни ClinVar и могат да се класифицират като патогенни спрямо критериите на ACMG/AMP.

С програмата AlphaFold2, създадохме *in silico* протеинови модели, показващи импакта на двата варианта, открити при нашия пациент, върху протеиновата структура на GTPBP3 (**фигура 19**). Данните показват, че вариантът p.Ala61Pro води до изключване на една аминокиселина (аланин 57) от съществуваща алфа-спирална структура, докато вариантът p.Thr400Met води до аминокиселинно заместване на позицията 400. Влиянието на тези промени трябва да бъде проучено допълнително чрез *in vivo* изследвания за потвърждаване на техния ефект върху функцията на протеина.

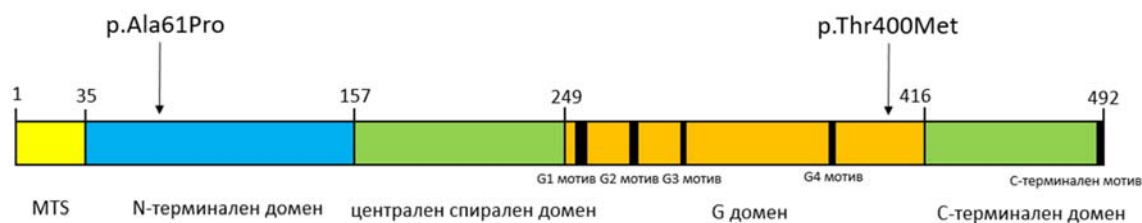


Фигура 19. *In silico* модели на GTPBP3 протеина (NM_032620.4) и структурни промени, индуцирани от генетични варианти c.181G>C (p.Ala61Pro) и c.1199C>T (p.Thr400Met) открити при нашия пробанд. На панел А е представен дивия тип GTPBP3. На панел В в червено са представени промените в протеина, в резултат на варианти c.181G>C (p.Ala61Pro) (вляво) и c.1199C>T (p.Thr400Met) (вдясно) открити при пробанда. Вариант p.Ala61Pro води до изключването на Ala 57 от алфа-спиралната структура от Ala 57 до Leu 65 (в дивия тип протеин), докато вариант p.Thr400Met води до аминокиселинна замяна на позицията 400. На панел С е представено отблизо изключването на аминокиселина Ala 57 exclusion от съществуваща алфа-спирална структура в резултат на missense вариант p.Ala61Pro вляво и аминокиселинната замяна при вариант p.Thr400Met вдясно.

GTPBP3 е ядрен ген, кодиращ митохондриалния гуанозин трифосфат (ГТФ)-свързващ протеин 3 (GTP-binding protein 3; GTPBP3). Човешкият GTPBP3 е мултидоменен протеин, който се експресира във всички тъкани и органи и има значително повишена експресия в тъканите с висока метаболитна активност. GTPBP3 се състои от три домена - N-терминален домен, участващ в димеризацията на протеина, ГТФазен домен (G домен с G1 до G4 мотиви) и спирален домен (**фигура 20**) (Peng et al.,

2021; Villarroya et al., 2008). Мутациите в *GTPBP3* гена се свързват с тежко митохондриално заболяване с начало в ранна кърмаческа възраст с клинични прояви на ХКМП, лактатна ацидоза и енцефалопатия (Корайтич et al., 2014). Частичното инактивиране на GTPBP3 чрез siРНК води до нарушено окислително фосфорилиране (ОХРНOS), свързано с намаляване на консумацията на кислород и на мембранный потенциал, както и производство на АТФ (Li and Guan, 2002). При проучване на *GTPBP3*-knockout клетки е установено около 20% намаление на синтеза и леко увеличение на разграждането на митохондриален протеин, както и повишени нива на супероксидни радикали (Корайтич et al., 2014). Изчерпването на GTPBP3 се свързва с митохондриална дисфункция и дефицит на дихателната верига, доказано от намалена скорост на консумация на кислород, дефекти в сглобяването на комплекс I и силно намаляване на неговата активност (Asano et al., 2018). При проучване на *GTPBP3*-knockout модели на zebrafish е установено повлияване на митохондриалния тРНК метаболизъм и развитието на сърдечно засягане при моделните организми, характерно за клиничния фенотип при пациенти с ХКМП, носители на мутации в *GTPBP3* гена (Chen et al., 2019). С помощта на модел за стабилно заглушаване на *GTPBP3* гена е установено, че АМПК (аденозин монофосфат (АМФ)-активирана протеин киназа; AMP-activated Protein Kinase)-зависимия сигнален път има основна роля в регулацията и потискането на експресията на MPC (mitochondrial pyruvate carrier), като същевременно повишава експресията на uncoupling protein 2, което води до нарушаване на взаимовръзката между процесите на гликолизата и ОХРНOS (Martínez-Zamora et al., 2015). Тази промяна в метаболизма, съпътствана от повишена експресия на гени, участващи в гликолизата и окислението на мастните киселини, както и ниските нива на АТФ, могат да причинят сърдечно увреждане чрез увеличаване на производството на протони и лактат в сърцето. Нашият пациент е 25-годишен мъж от кавказки произход с ХКМП и бърза прогресия до 'burnt out' фаза, усложнена от тежка систолна дисфункция и камерна тахикардия, който е носител на нови хетерозиготни варианти с.181G>C, p.Ala61Pro и с.1199C>T, p.Thr400Met в *GTPBP3* гена, открити чрез WES. Вариантът p.Ala61Pro води до замяна на Ala с Pro в N-терминалния протеинов домен, докато вариантът p.Thr400Met води до замяна на Thr с Met в G домена на протеина. Двойни хетерозиготни или хомозиготни мутации в *GTPBP3* гена са докладвани за първи път от Корайтич и съавт., асоциирани с комбиниран дефицит на окислителното фосфорилиране (Корайтич et al., 2014). При всички идентифицирани 11 пациенти от 9 семейства е докладвана лактатна ацидоза, като при девет от тях е съобщена кардиомиопатия. Енцефалопатия е открита при четири от пациентите. Значителните понижения в активността на комплекси I и IV са чести и са в съответствие с наличието на дефекти в митохондриалната транслация. Шест от тези пациенти имат тежко заболяване, водещо до ранна смърт през първата година от живота. Молекулярно-генетичният анализ при тези пациенти установява, че те са хомозиготни или двойно хетерозиготни носители на мутации, засягащи митохондриалния локализиращ сигнал, N-терминалния домен, централния спирален домен и G домена на GTPBP3. В серия от клинични случаи на трима пациенти с COXPD23 с различна тежест на заболяването от китайски произход, *GTPBP3* двойни хетерозиготни missense и преждевременно терминаращи мутации, засягащи различни функционални домени на протеина, се свързват с лактатна ацидоза, миокардно увреждане и неврологични симптоми (Yan et al.,

2021). Наскоро, двойни хетерозиготни missense мутации, които засягат централния спирален домен и С-терминалния домен на GTPBP3, съответно, са идентифицирани при 5-годишно момиче с COXPD23 с клинични прояви на ХКМП и хиперлактатемия (Wang et al., 2022). Детайлите по отношение на клиничните характеристики и генетичните находки при пациентите с докладвани варианти в *GTPBP3* гена, засягащи N-терминалния и G домените на протеина са обобщени в **таблица 18** (Elmas et al., 2019; Koprjitch et al., 2014; Yan et al., 2021). Тези данни показват, че двойните хетерозиготни или хомозиготни варианти в *GTPBP3* гена, засягащи протеиновия N-терминален домен имат тежки последици, водещи до смърт в първата година след раждането, с изключение на пациентката от китайски произход, жива на възраст от 3 години с открити missense варианти, като вторият засяга G домена на протеина. Хомозиготни или двойни хетерозиготни варианти, засягащи G домена на GTPBP3, се съобщават при повечето пациенти до сега, което е в съответствие с функционалното значение на домена. Тези варианти са асоциирани с клиничен фенотип с различна тежест, който не изглежда да е силно свързан с типа вариант или въздействието върху консервативните ГТФ-свързващи мотиви.



Фигура 20. Структурно представяне на GTPBP3 протеина и неговите функционални домени. MTS представлява митохондриалната локализираща последователност. N-терминалният домен на протеина участва в димеризацията на GTPBP3. G доменът участва в свързването на гуаниновите нуклеотиди и Mg^{2+} , хидролизата на ГТФ или регулацията на функционалното състояние чрез конформационни промени. Четирите консенсусни G1, G2, G3 и G4 мотиви, участващи в свързването и хидролизата на ГТФ са обозначени с черен цвят. Спиралният домен на GTPBP3 включва централния спирален домен от ~100 аминокиселинни остатъка и С-терминалния домен. С-терминалният консенсусен мотив в представен с черен цвят. Митохондриалната локализираща последователност (MTS) е представена в жълто, N-терминалният домен – в синьо, спиралният домен с централния спирален домен и С-терминалният домен – в зелено и G домена – в оранжево. Вариантите с.181G>C (p.Ala61Pro) и с.1199C>T (p.Thr400Met) открити при нашия пробанд са отбелязани с черни стрелки.

Използвани съкращения: MTS, митохондриална локализираща последователност.

Трябва да се отбележи, че клиничните признаци на комбинирания дефицит на ОХРНOS се проявяват рано след раждане или в детството при всички индивиди, докладвани до момента. В нашия случай, пациентът беше диагностициран с необструктивна ХКМП, първата клинична проява на заболяването, установена на 21-годишна възраст, което предполага много по-лек фенотип от описания по-рано. Непродължителна камерна тахикардия и синкоп не са докладвани при носители на мутации в *GTPBP3* гена в литературата. Интересно е, че пациентът няма анамнеза за неврологично засягане. Измервания на серумните нива на лактат не са извършени при пациента преди леталния изход.

Таблица 18. Клинични характеристики и генетични находки при пациенти с докладвани варианти в *GTPBP3* гена, засягащи N-терминален и G домените на протеина.

Идентификация на пациента, докладвана от автора	Пол	Етническа принадлежност	Близкородствени отношения	Възраст на начало на заболяването	Клинични прояви	ЯМР на мозъка	Ехокардиография	Проследяване и клинични резултати при пациентите	Генетични находки Зиготност	Влияние на варианта върху протеиновата структура на GTPBP3
Носители на <i>GTPBP3</i> варианти, засягащи протеиновия N-терминален домен										
#81471 (Korajtich et al., 2014)	Мъжки	Румънска	Не	4 седмици	Хипотермия, незадоволително хранене и наддаване на тегло, невиреене, жълтеница, рецидивираща апнея и лактатна ацидоза	Абнормна дифузия на субталамичното ядро	Концентрична ЛКХ	Загива на 5-седмична възраст, метаболитна ацидоза	c.424G>A, p.Glu142Lys Хомозигот	Засяга N-терминален домен
#83904 (Korajtich et al., 2014)	Женски	Турска	Да	1 седмица	WPW, кардиогенен шок и лактатна ацидоза	NR	ДКМП	Загива на 9-месечна възраст, ЗСН с аритмия	c.32_33delinsGTG, p.Gln11Argfs*98 Хомозигот	Засяга GTPBP3 локализираща последователност, N-терминален, централен спирален, G и C-терминален домени
#83905 (Korajtich et al., 2014)	Женски	Турска	Да	При раждане	WPW, кардиогенен шок и лактатна ацидоза	NR	ДКМП	Загива на 6-месечна възраст, ЗСН	c.32_33delinsGTG, p.Gln11Argfs*98 Хомозигот	Засяга GTPBP3 локализираща последователност, N-терминален, централен спирален, G и C-терминален домени

#1 (Yan et al., 2021)	Мъжки	Китай-ска	NR	17 часа след раждане	Хипотермия, недобър отговор към проведеното лечение, тежка цианоза, дихателна недостатъчност, кардиогенен шок и лактатна ацидоза	NR	Нормална	Загиwa на 4 дни, ЗСН	c.413C>T, p.Ala138Val; c.509_510del, p.Gln170Glyfs*42 Двоен хетерозигот	Засяга N-терминален домен; засяга GTPBP3 централен спирален, G и C-терминален домени
#3 (Yan et al., 2021)	Женски	Китай-ска	He	1 година 9 месеца	Забавяне в развитието, интелектуална недостатъчност, уморяемост и лактатна ацидоза	Двустранни лезии на мозъчния ствол, таламуса и малкия мозък	ХКМП	Жива на възраст 3 години и 9 месеца	c.424G>A, p.Glu142Lys; c.785A>C, p.Gln262Pro Двоен хетерозигот	Засяга N-терминален домен; засяга G домен
Носители на GTPBP3 варианти, засягащи протеиновия G домен										
#75191 (Kopajtich et al., 2014)	Женски	NR	He	При раждане	Незадоволително хранене, затруднен контакт, наличие на Кусмаулово дишане, тежка хипотония, дихателна недостатъчност, брадикардия и лактатна ацидоза	NR	Апикална ДКХ	Загиwa на 1 ден, асистолия	c.1009G>C, p.Asp337His Хомозигот	Засяга G домен

#75168 (Kopajtich et al., 2014)	Женски	Индийска	Да	2 години	Забавяне в развитието, епилептични припадъци, интелектуална недостатъчност и лактатна ацидоза	Двустранен хиперинтензитет, засягащ целия таламус	NR	Жива на 5-годишна възраст	c.770C>A, p.Pro257His Хомозигот	Засяга G домен (ГТФ-свързващ мотив)
#72425 (Kopajtich et al., 2014)	Женски	NR	Не	3 месеца	Незадоволително хранене, невиреене, цианоза, хипореактивност и лактатна ацидоза	Двустранен хиперинтензитет на таламуса	ДКМП	Загива на 8-месечна възраст, ЗСН	c.484G>C, p.Ala162Pro; c.673G>A, p.Glu225Lys; c.964G>C, p.Ala322Pro Двоен хетерозигот (3 варианти)	Засяга централен спирален домен; засяга централен спирален домен; засяга G домен
#66143 (Kopajtich et al., 2014)	Мъжки	Арабомюсюлманска	Не	2 години	Внезапна дихателна недостатъчност, ЗСН и лактатна ацидоза	NR	ХКМП	Жив на 5-годишна възраст	c.476A>T, p.Glu159Val; c.964G>C, p.Ala322Pro Двоен хетерозигот	Засяга централен спирален домен; засяга G домен
#76671 (Kopajtich et al., 2014)	Мъжки	NR	Не	При раждане	Незадоволително хранене, хипотония, невиреене, WPW и лактатна ацидоза	Двустранен хиперинтензитет на таламуса	ХКМП	Загива на 10-месечна възраст, ЗСН	c.665-2delA, 665-2delA; p.Ala222Gly, Asp223_Ser270del Хомозигот	Прескачане на екзон 6, който съдържа консервативен ГТФ-свързващ мотив на G домена
#82790 (Kopajtich et al., 2014)	Женски	Японска	Не	1 година	Епилептични припадъци, изоставане в развитието, тежка хипотония и	Двустранен хиперинтензитет на таламуса	Нормална	Жива на 2-годишна възраст	c.8G>T, p.Arg3Leu; c.934_957del, p.Gly312_Val319del Двоен хетерозигот	Засяга GTPBP3 локализираща последователност; загуба на 8 консервативни аминокиселини

					лактатна ацидоза					остатъка в G домена
#2 (Yan et al., 2021)	Женски	Китайска	Не	1 година	Забавяне в развитието, хипотония и лактатна ацидоза	Двустранни лезии на мозъчния ствол, таламуса и малкия мозък	NR	Жива на 2-годишна възраст	c.544G>T, p.Gly182X; c.785A>C, p.Gln262Pro Двоен хетерозигот	Засяга GTPBP3 централен спирален, G и C-терминален домени; засяга G домен (ГТФ-свързващ мотив)
#24 (Elmas et al., 2019)	Женски	Турска	Да	3 месеца	Забавяне в невропсихическото развитие, гърчове, спастичност на долните крайници, тежка интелектуална недостатъчност и тромбоцитопения	Забавена миелинизация	Нормална	Жива на 10-годишна възраст	c.932C>T, p.Pro311Leu Хомозигот	Засяга G домен
Нашият пациентски случай	Мъжки	Българска	Не	21 години	Непродължителна камерна тахикардия, синкоп, ЗСН	NR	ХКМП	Загива на 27-годишна възраст, полиорганна недостатъчност	c.181G>C, p.Ala61Pro; c.1199C>T, p.Thr400Met Двоен хетерозигот	Засяга N-терминален домен; засяга G домен

Използвани съкращения: ГТФ, гуанозин трифосфат; ДКМП, дилатативна кардиомиопатия; ЗСН, застойна сърдечна недостатъчност; ЛКХ/ДКХ, левокамерна/деснокамерна хипертрофия; NR, не е докладвано; ХКМП, хипертрофична кардиомиопатия; WPW, Wolff-Parkinson-White синдром; ЯМР, ядрено-магнитен резонанс.

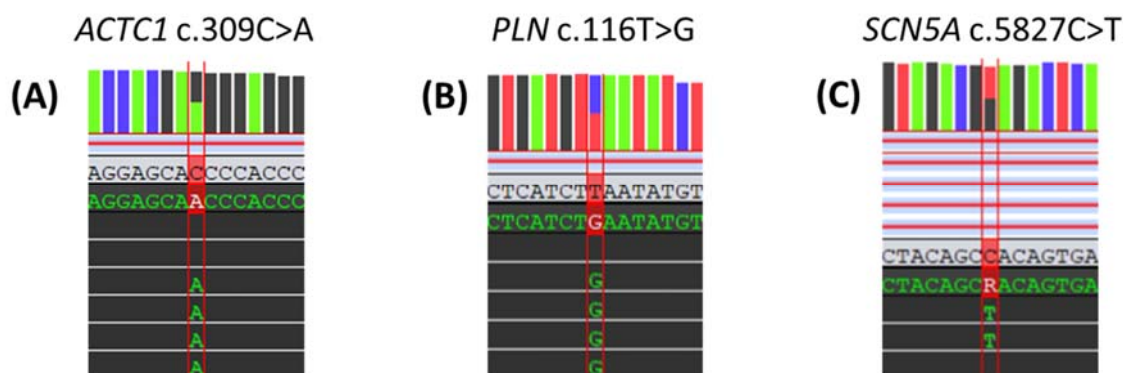
При нашия пациент на 25-годишна възраст с ХКМП и бърза прогресия до 'burnt out' фаза, усложнена от тежка систолна дисфункция и камерна тахикардия, WES с приложението на молекулярно-генетичен анализ идентифицира 2 нови хетерозиготни варианти в *GTPBP3* гена, който се свързва с COXPD23. Резултатите от проведенния сегрегационен анализ в семейството чрез директно секвениране по Sanger потвърди автозомно-рецесивния модел на унаследяване на заболяването. Генетичните находки и резултатите от проведените сегрегационен и биоинформатични анализи корелират с клиничните прояви при пациента, което е в подкрепа на патогенната природа на вариантите. За първи път докладвахме за заболяване с начало в зряла възраст с клинични прояви на ХКМП, синкоп, непродължителна камерна тахикардия и застойна СН, свързано с редки варианти в *GTPBP3* гена. Генетичната диагноза, генетичното консултиране и оценката на риска от унаследяване в семейството са от ключово значение при лечението на пациенти с митохондриална болест. Определянето на генотип-фенотипни корелации при пациенти с митохондриално заболяване представлява сериозно предизвикателство, като са необходими допълнителни данни от бъдещи изследвания в тази насока.

4.5. Клиничен случай на пациент с ХКМП и преживян инсулт на 41-годишна възраст

Пациент №2 е 45-годишен мъж с преживян инсулт на 41-годишна възраст с хипертрофия на сърцето, известна от двадесетте му години (Gencheva et al., 2024). Майката на пациента е с перманентно ПМ от средата на тридесетте й години. След генетична консултация с пациента, беше взето решение за провеждането на генетично изследване. Молекулярно-генетичният анализ с WES и приложението на панел от 242 гена, свързани с кардиомиопатия, откри следните 3 варианти: с.309C>A (p.His103Gln) в *ACTC1* гена, с.116T>G, p.Leu39Ter в *PLN* гена, както и с.5827C>T, p.His1943Tyr в *SCN5A* гена (**фигура 21**). Патогенни хетерозиготни варианти в *ACTC1* гена и в *PLN* гена са докладвана причина за ХКМП тип 11 [OMIM: 612098] и тип 18 [OMIM: 613874], съответно. Вариантите p.His103Gln в *ACTC1* гена и p.Leu39Ter в *PLN* гена са описани в ClinVar и литературните бази данни. Вариантът p.His103Gln в *ACTC1* гена не е откриван в контролните популации по проекта gnomAD v2.1.1, докато вариантът p.Leu39Ter в *PLN* гена има алелна честота 0,00001592, без докладвани хомозиготни носители. *In silico* анализ с PolyPhen2, SIFT и Mutation Taster определи варианта p.His103Gln в *ACTC1* гена като увреждащ, тъй като позиция 103 от аминокиселинната последователност на протеина е висококонсервативна, а хистидин и глутамин имат малка физикохимична разлика. Mutation Taster определи вариант p.Leu39Ter в *PLN* гена като увреждащ в съответствие с очакваната загуба на функция на протеина поради възникването на преждевременен stop кодон на позиция 39. Според критериите на ACMG/AMP, варианти p.His103Gln в *ACTC1* гена и p.Leu39Ter в *PLN* гена могат да бъдат класифицирани, съответно, като вероятно патогенен и патогенен.

Патогенни хетерозиготни и хомозиготни варианти в *SCN5A* гена могат да причиняват *SCN5A*-свързани заболявания, включително фамилно ПМ тип 10 [OMIM: 614022]. Вариантът p.His1943Tyr в *SCN5A* гена не е докладван в ClinVar и литературните

източници, както и в контролните популации по проекта gnomAD v2.1.1. Данните от *in silico* анализа показват противоречиви резултати по отношение на патогенността, като между хистидин и тирозин има умерена физикохимична разлика (PolyPhen2 – непатогенен, SIFT – увреждащ, Mutation Taster – полиморфизъм). Следователно, вариантът p.His1943Tyr в *SCN5A* гена може да бъде класифициран като VUS, според критериите на ACMG/AMP.



Фигура 21. Генетични находки, установени при пациент №2. Молекулярно-генетичен анализ чрез цялостно екзомно секвениране и приложението на тергетен панел от 242 гена, свързани с кардиомиопатия, установи наличието на 3 варианта при пробанда: с.309C>A, p.His103Gln в *ACTC1* гена (панел А), с.116T>G, p.Leu39Ter в *PLN* гена (панел В), както и с.5827C>T, p.His1943Tyr в *SCN5A* гена (панел С). Генетичните варианти на *ACTC1*, *PLN* и *SCN5A* са докладвани с RefSeq NM_005159.5, NM_002667.5 и NM_001160161.2, съответно. Съгласно критериите на ACMG/AMP, вариантът с.309C>A в *ACTC1* гена може да бъде класифициран като вероятно патогенен (категории: PP3, PM5, PM2, PP2), вариантът с.116T>G в гена *PLN* може да бъде класифициран като патогенен (категории: PVS1, PP5, PM2), а вариантът с.5827C>T в *SCN5A* гена може да бъде класифициран като VUS (категория: PM2).

Използвани съкращения: ACMG/AMP, Американски колеж по медицинска генетика и геномика/Асоциация за молекулярна патология; VUS, вариант с неясно значение.

Генът *ACTC1* кодира сърдечния α -актин, основния компонент на тънките миофиламенти на саркомера. Взаимодействайки с миозина и α -актинина на Z-дискете или интеркалиращите дискове, актинът има съществена роля в генерирането и предаването на сила, а генетичните мутации в *ACTC1* гена могат се свързват както с ХКМП, така и с ДКМП (Arad et al., 2005; Olson et al., 1998, 2000). Сърдечният актин е протеин, съставен от 2 домена, всеки от които се състои от 2 субдомена (Kabsch et al., 1990). В литературата се приема, че *ACTC1* вариантите в протеиновия субдомен 1, които имат пряко въздействие върху местата на свързване на миозина, могат да бъдат класифицирани като М-тип мутации, включително варианта p.His103Gln, открит при нашия пациент (Despond and Dawson, 2018). Трябва да се отбележи, че мутации от М-класа са открити само при пациенти с ХКМП досега. Данните показват, че вариантът p.Glu99Lys в *ACTC1* гена отслабва взаимодействието на актомиозина, като по този начин намалява свойствата на актина за генериране на сила и движение, в моделна експресионна система (Bookwalter and Trybus, 2006). Резултатите от проведени проучвания показват, че миозинът движи тънките миофиламенти с p.Glu99Lys варианта със значително по-бавна скорост в сравнение с миофиламентите от див тип, с увеличаване на консумацията на аденозин трифосфат (АТФ) и намалена ефикасност, което може да бъде свързано с развитието на ХКМП (Dahari and Dawson, 2015; Debold

et al., 2010; Song et al., 2013). Въпреки това, данните по отношение на изчислените коефициенти на работа на миозина при изследвания с човешки протеини с М-клас *ACTC1* варианти на миозиновата АТФаза активност и на *in vitro* подвижността, са разнопосочни (само вариантът p.Glu99Lys показва увеличение на коефициента на работа), което предполага участието на други механизми в патогенезата на заболяването (Liu et al., 2018). Допълнителни изследвания на p.Glu99Lys и други М-клас варианти на сърдечния актин показват повишена чувствителност на тънките миофиламенти към калциеви йони, което е в подкрепа на хипотезата, че ХКМП може да се причинява в резултат на повишената калциева чувствителност по време на миокардната контракция (Song et al., 2011; Teng et al., 2019).

Вариантът p.His103Gln в *ACTC1* гена е докладван самостоятелно в хетерозиготно състояние при един пациент с ХКМП, включен в голямо кохортно проучване, както и в комбинация с варианта p.Lys994Arg в *MYH7* гена при 33-годишна жена с MLVWT 21 mm и симптоматична СН клас I по NYHA (Murphy et al., 2016; Wang et al., 2014). Тези доказателства предполагат, че вариантът p.His103Gln в *ACTC1* гена е рядък и са необходими повече данни и дългосрочни наблюдения, за да се характеризира по-добре асоциирания фенотип.

Генът *PLN* кодира phospholamban – малък протеин, съставен от 52 аминокиселини, съществуващ както в пентамерна, така и в мономерна форма, който се експресира предимно в сърдечна, гладка и бавносъкращаваща се скелетна мускулна тъкан (Fujii et al., 1991; Koss and Kranias, 1996; MacLennan and Kranias, 2003). Phospholamban е ключов регулатор на Ca²⁺-АТФаза на сърдечния саркоплазмен ретикулум (SERCA2a), основен ензим в сърдечния Ca²⁺ метаболизъм, участващ в транспорта на повече от 70% от цитозолния Ca²⁺ в саркоплазмения ретикулум (MacLennan and Kranias, 2003). Активността на SERCA2a има критична роля за скоростта на транспортиране на Ca²⁺ и количеството съхранявани йони, които да бъдат освободени по време на следващия сърдечен удар, като по този начин функцията на SERCA2a има пряк ефект върху релаксацията на сърцето и може да повлияе на контрактилитета. Според съвременното разбиране, phospholamban се състои от два домена – хидрофилен домен (аминокиселини 1 до 30), включващ сайтове за фосфорилиране Ser¹⁶ и Thr¹⁷, които са от съществено значение за освобождаване на инхибиторния ефект на phospholamban върху SERCA2a в отговор на β-адренергична стимулация, и хидрофобен домен (аминокиселини 31 до 52), закотвящ протеина към мембраната на саркоплазмения ретикулум (Koss and Kranias, 1996). Данните показват, че мономерният PLN директно взаимодейства със SERCA2a, докато пентамерът представлява резервоар на мономерен PLN (MacLennan and Kranias, 2003). Хомозиготните преждевременно терминаращи мутации в *PLN* гена могат да се свързват с летална ДКМП (Haghighi et al., 2003). Данните от изследване на експлантирано сърце показват, че в хомозиготно състояние вариантът p.Leu39Ter в *PLN* гена води до намаляване с над 50% на *PLN* иРНК и липса на откриваем *PLN* протеин. При експресионните модели на мутацията е установена липса на стабилна експресия на phospholamban, неправилна локализация в цитозола или на плазмения мембрана, както и липсата на инхибиране на SERCA2a. Освен това, данните показват, че

мутацията p.Leu39Ter не позволява закрепването на PLN към мембраната, което значително намалява олигомеризацията и свързването към SERCA2a (Kelly et al., 2008).

Мутацията p.Leu39Ter в *PLN* гена е описана за първи път от Haghghi и съавт. при две семейства с наследствена СН (Haghghi et al., 2003). В това проучване брат и сестра, носители на варианта p.Leu39Ter в *PLN* гена в хомозиготно състояние, развиват ДКМП и СН, налагаща сърдечна трансплантация, съответно на 16 и 27-годишна възраст. Интересно е да се отбележи, че при някои от хетерозиготните носители на варианта и в двете семейства се открива хипертрофия, докато други развиват ДКМП. При някои хетерозиготни носители не се установяват значими находки при провеждането на ехокардиография, което показва непълна пенетрантност на заболяването. Вариантът p.Leu39Ter в *PLN* гена също е докладван в хетерозиготно състояние при двама пациенти от мъжки пол с ДКМП (Medeiros et al., 2011; Sanoudou et al., 2015). Първият пациент е диагностициран на 42 години с ФИ при постъпване в болница от 32% и загива на 43-годишна възраст поради кардиогенен шок (Medeiros et al., 2011). Вторият пациент е диагностициран с ДКМП на 40-годишна възраст (Sanoudou et al., 2015). На 56-годишна възраст при пациента са докладвани продължителни епизоди на камерна тахикардия, както и ПМ, като той загива на 60-годишна възраст вследствие на СН. Landstrom и съавт. съобщават мутацията p.Leu39Ter в *PLN* гена при 58-годишен мъж с ХКМП с положителна фамилна анамнеза, диагностициран на 51 години, със септална и апикална хипертрофия с MLVWT 24 mm, Wolff–Parkinson–White синдром, увеличен размер на лявото предсърдие, синусова брадикардия, проводно нарушение, камерна ектопия със симптоматична непродължителна камерна тахикардия и пароксизмално ПМ/трептене (Landstrom et al., 2011). Вариантът p.Leu39Ter в *PLN* гена също е докладван в хетерозиготно състояние при 61-годишна жена с фамилна ХКМП и анамнеза за рецидивиращо ПМ, палпитации, диспнея и пресинкоп, и в големи кохортни проучвания при пациенти с ХКМП (Alfares et al., 2015; Chiu et al., 2007; Walsh et al., 2017). Същият nonsense вариант в *PLN* гена е открит в хетерозиготно състояние при 14-годишна пациентка, оцеляла след сърдечен арест, както и при 57-годишна жена без прояви на заболяване (Mellor et al., 2017; Ng et al., 2013). Тези данни предполагат, че сърдечният фенотип, свързан с мутацията p.Leu39Ter в *PLN* гена, варира значително, като най-тежкият фенотип с най-неблагоприятни резултати е наблюдаван при хомозиготни носители на мутацията, докато при хетерозиготните носители се установява фенотип с по-лека клинична изява и непълна пенетрантност. Увеличените лузитропни и инотропни ефекти, в резултат на липсата/дисфункцията на PLN, могат да обяснят развитието на ДКМП, усложнена със СН, и ХКМП при носителите на *PLN* мутация. Въпреки това, влиянието на други недобре проучени фактори върху клиничната експресия не може да бъде изключено. Трябва да се отбележи, че ПМ се съобщава при двама от хетерозиготните носители на мутация с ХКМП и при един с ДКМП, въпреки че наличието на тази асоциация трябва да бъде допълнително изяснено в бъдещи проучвания.

Генът *SCN5A* кодира α -субединицата, съставена от 2016 аминокиселини, на сърдечен натриев канал, с четири хомоложни домена, всеки състоящ се от шест

трансмембранни α -спирални сегмента (Gellens et al., 1992). Отварянето на натриевите канали, предизвикано от деполяризация на мембраната, позволява навлизането на Na^+ от извънклетъчното пространство в цитозола, последвано от бързо инактивиране със затваряне на отворените пори (Motoike et al., 2004). Установено е, че С-терминалният домен на SCN5A, обхващащ аминокиселинни остатъци от 1773 до 2016, е част от молекулярен комплекс заедно с протеиновата III-IV бримка, който е необходим за стабилизиране на затворения канал и минимизиране на повторното отваряне на канала по време на мембранна деполяризация. Патогенните варианти, нарушаващи това взаимодействие, са свързани със забавяне на клетъчната реполяризация и разнообразен клиничен фенотип. Вариантът p.His1943Tyr в SCN5A гена, идентифициран при нашия пациент, който е локализиран в С-терминалния домен на SCN5A, не е бил докладван в ClinVar или публикуваната литературни източници, или съобщен в контролните популации на проекта gnomAD v2.1.1, затова към момента няма достатъчно доказателства за определяне на неговата патогенност.

Данни от няколко проучвания показват, че пациентите с ХКМП, носители на различни мутации в един или повече гени, имат по-ранна възраст на диагностициране на заболяването, по-голяма MLVWT, по-голям размер на ляво предсърдие, тежка прогресия на заболяването и по-висок риск от неблагоприятни събития, включително сърдечно-съдова смърт, ВСС и смърт, свързана със СН, в сравнение с пациентите, носители на единични мутации (Girolami et al., 2010; Ingles et al., 2005; Maron et al., 2012, Heart Rhythm; Wang et al., 2014). Интересно е, че при нито един от носителите на мутацията p.Leu39Ter в PLN гена в описаните подробно клинични случаи до момента, не е установено също носителството на мутация в саркомерен ген. Взети заедно, тези доказателства показват незаменимата роля на разширения панелен анализ в молекулярно-генетичните изследвания при пациенти с ХКМП и оценката на риска от унаследяване в засегнатите семейства.

WES доведе до идентифицирането на 2 хетерозиготни варианта в ACTC1 гена и в PLN гена, които представляват вероятната причина за ХКМП при пациента. Освен това, беше открит хетерозиготен вариант с неясно клинично значение в SCN5A гена, свързан с фамилно ПМ.

4.6. Резултати от проведените сегрегационни анализи при пациенти с ДКМП

При изследваните пациенти с ДКМП, сегрегационни анализи бяха проведени в общо 4 от засегнатите семейства. Демографските и клинични характеристики на изследваните пациенти възрастни и педиатрични пациенти с ДКМП са представени в **таблици 19 и 20**, съответно. При двама от изследваните пациенти с ДКМП липсват данни от проведена ехокардиография (пациенти №74 и №75).

Таблица 19. Демографски и клинични характеристики на изследваните възрастни пациенти с дилатативна кардиомиопатия

Идентификация на пациента	Пол	Възраст, години	Етническа принадлежност	КМП, тип	Импантиран ICD, индикация	Дебелина на междукамерна преграда (mm)	Дебелина на задна стена на лява камера (mm)	Фракция на изтласкване на лява камера (%)	Теледиастолен размер на лява камера (mm)	Теледиастолен обем на лява камера (ml)	Телесистолен обем на лява камера (ml)
Пациент № 69	Ж	25	Ромска	ДКМП		13 mm	11 mm	37%	59 mm	138 ml	87 ml
Пациент № 70	М	54	Българска	ДКМП/Инфилтративна кардиомиопатия, неуточнена		14 mm	10 mm	37%	54 mm	111 ml	70 ml
Пациент № 71	М	31	Българска	ДКМП		9.2 mm	10 mm	34%	59.7 mm	118 ml	78 ml
Пациент № 72	М	44	Българска	ДКМП	Да, камерна тахикардия	11 mm	9 mm	41%	59 mm	176 ml	102 ml
Пациент № 73	Ж	21	Българска	ДКМП		7 mm	8.5 mm	47%	50 mm	79 ml	41 ml

Използвани съкращения: ВСС, внезапна сърдечна смърт; ДББ, десен бедрен блок; ДКМП, дилатативна кардиомиопатия; ICD, имплантируем кардиовертер дефибрилатор; КМП, кардиомиопатия; ЛББ, ляв бедрен блок; ЛК, лява камера; NYHA, New York Heart Association; ХКМП, хипертрофична кардиомиопатия.

Таблица 19. Продължение

Идентификация на пациента	Ляво предсърдие, предно-заден размер (mm)	Митрална регургитация, степен	Сърдечна недостатъчност, клас по NYHA	Артериална хипертония, степен	Предсърдно мъждене, тип	Възраст на откриване на заболяването, години	Фамилна анамнеза за КМП или ВСС	Други клинични характеристики
Пациент № 69	46 mm	I ст.	Да, III клас по NYHA		Да, пристъпно	24	Позитивна – сестра и баща с ХКМП	Ритъмно-проводни нарушения. Състояние след синкоп. Състояние след непродължителна камерна тахикардия. Състояние след пневмония в ляво. Хиперурикемия. Желязодефицитна анемия. Летален изход на 27-годишна възраст.
Пациент № 70	43 mm	0-I ст.	Да, I клас по NYHA	Да, II ст.		53	Негативна	Ритъмно-проводни нарушения. Състояние след синкоп. Епизод на кратка камерна тахикардия. ЛББ. Състояние след COVID-19 инфекция. Хроничен вирусен В хепатит. Липоматоза. Хемангиом на черен дроб. Чичо по бащина линия с установена АА амилоидоза, които е починал вследствие на бъбречна недостатъчност и сърдечна декомпенсация.
Пациент № 71	57.7 mm	I-II ст.	Да, II-III клас по NYHA			25	Позитивна – брат, починал на 13 год. със същите симптоми	Дистална миопатия. Преживян миоперикардит. Преживян инсулт. Екстрасистолна аритмия.
Пациент № 72	31 mm	0-I ст.	Да, II-III клас по NYHA			28	Позитивна – майка с ДКМП	Два епизода на непродължителна камерна тахикардия с морфология на ДББ и полиморфни камерни екстрасистоли. Предходни 3 синкопа. Частична некомпактност на ЛК и обширни зони на фиброза в миокарда. Понижена фракция на изтласкване на дясна камера – 33,5%.
Пациент № 73	38 mm					21	Позитивна – майка с ДКМП и камерна екстрасистолия	Преживян миоперикардит. Камерна екстрасистолия. Блези на миокарден едем предимно на ниво септум. Обширни зони на миокардна некроза, ангажиращи предната миокардна стена, септума, базалните и средните долни сегменти, средните латерални сегменти. Малко количество перикарден излив по предно-долната повърхност на сърцето.

Таблица 19. Продължение

Идентификация на пациента	Пол	Възраст, години	Етническа принадлежност	КМП, тип	Фамилна анамнеза за КМП или ВСС	Други клинични характеристики
Пациент № 74	М	42	Българска	ДКМП	Позитивна – майка с ДКМП и ДББ	ДББ.
Пациент № 75	М	53	Българска	ДКМП	Негативна	Предимно сензорна смесена аксонална полиневропатия, по-тежка за краката с елементи на демиелинизация, сърдечна недостатъчност III клас по NYHA, артериална хипертония II ст., парциална резекция на ляв бъбрек по повод на карцином, ерозивен гастродуоденит, подагра, подагрозен и ревматоиден артрит.

Таблица 20. Демографски и клинични характеристики на изследваните педиатрични пациенти с дилатативна кардиомиопатия

Идентификация на пациента	Пол	Възраст, години	Етническа принадлежност	КМП, тип	Фракция на изтласкване на лява камера (%)	Митрална регургитация, степен	Възраст на откриване на заболяването, години	Фамилна анамнеза за КМП или ВСС	Други клинични характеристики
Пациент № 76	М	0	Българска	ДКМП	30%	III ст.	0 год. (14-дневно новородено)	Негативна	Сърдечна недостатъчност. Кардиогенен шок. Кардиомегалия с кардиоторакален индекс 0.7. Хепатомегалия. Инфекциозен синдром. Метаболитна ацидоза. Лява камера с глобуозна форма и индиректни данни за левокамерна некомпактност.
Пациент № 77	Ж	0	Българска	ДКМП	30%	II ст.	0 год. (3-месечно кърмаче)	Негативна	Сърдечна недостатъчност. Кардиогенен шок. Камерна тахикардия. Некомпактна лява камера. Пренатално установена надкамерна екстрасистолия в 33 г.с. С трудно овладяващи се епизоди на тяснокомплексна и ширококомплексна тахикардия от втори ден след раждането и депресия на левокамерната систолна функция. Поради изчерпване на консервативните възможности за лечение при подлежаща кардиомиопатия, при детето е осъществена сърдечна трансплантация. Детето е живо, без белези на сърдечна недостатъчност и без ритъмно-проводни нарушения.

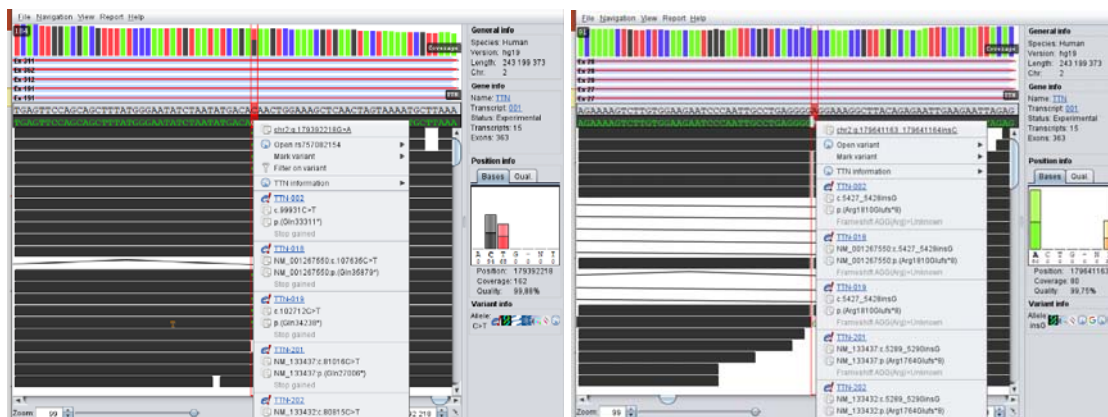
Използвани съкращения: ВСС, внезапна сърдечна смърт; ДКМП, дилатативна кардиомиопатия; КМП, кардиомиопатия.

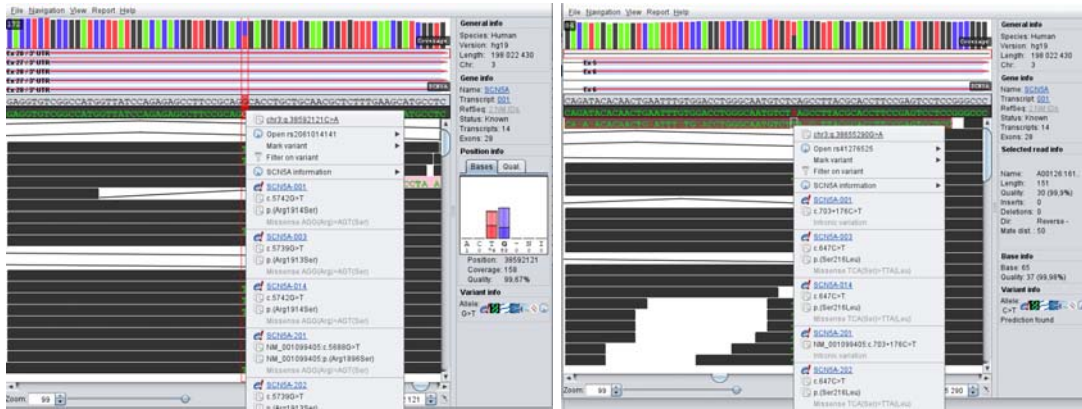
На фигури 22-26 са представени установените генетични находки при индексните пациенти с ДКМП, както и резултатите от проведените сегрегационни анализи при 4 от засегнатите семейства, включени в настоящия дисертационен труд.

Панел А (Пациент №69)

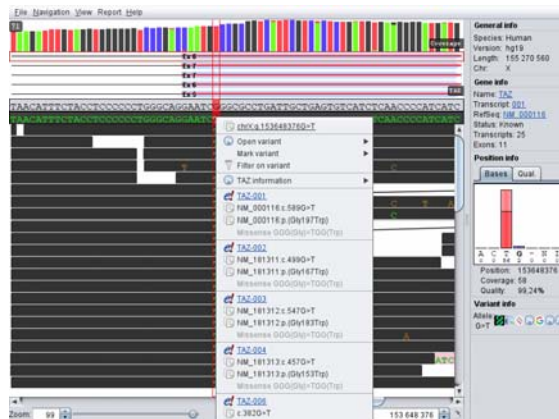


Панел В (Пациент №71)

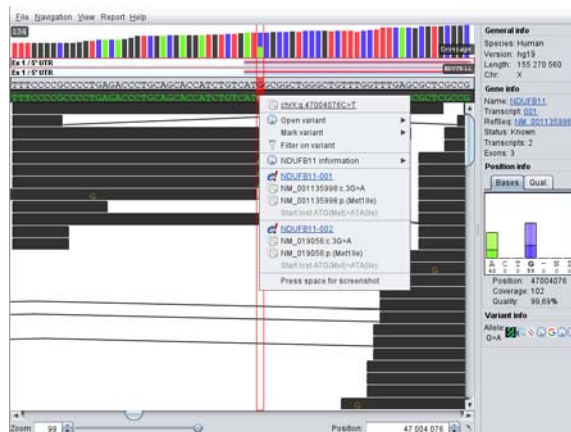




Панел С (Пациент №76)

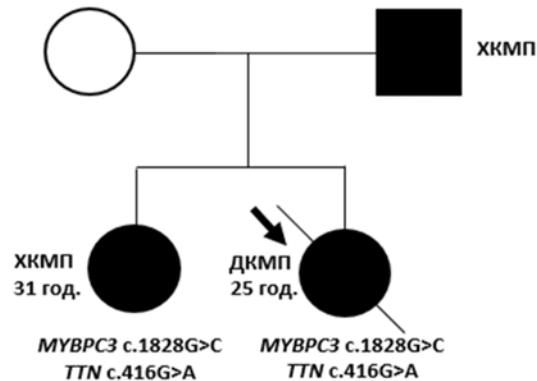


Панел D (Пациент №77)

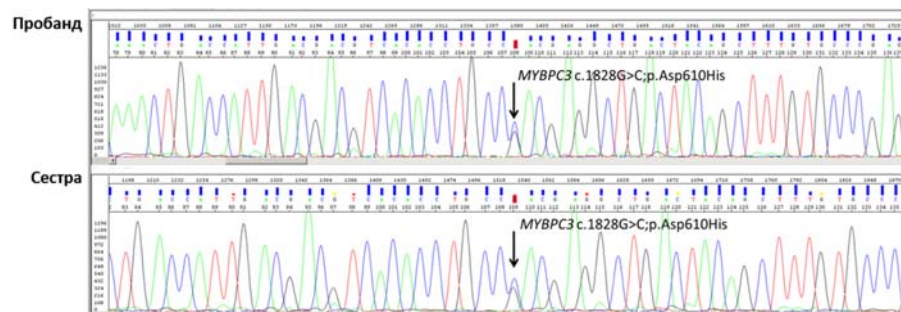


Фигура 22. Генетични находки при пациентите с дилатативна кардиомиопатия, при които е проведен сегрегационен анализ в семейството. Генетични варианти, установени по метода на пълно екзомно секвениране при 4 от пациентите, включени в дисертационния труд, които са представени последователно на панели от А до D.

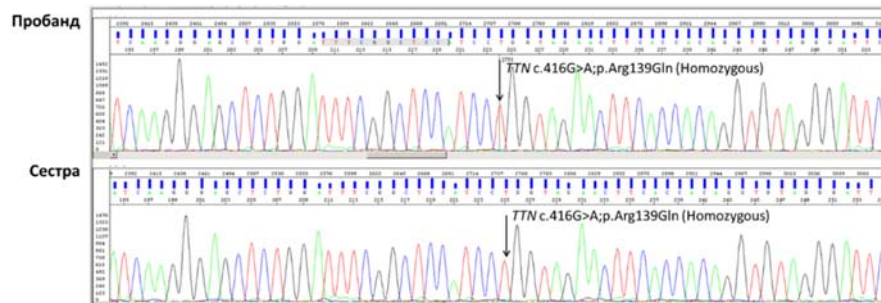
Панел А



Панел В



Панел С

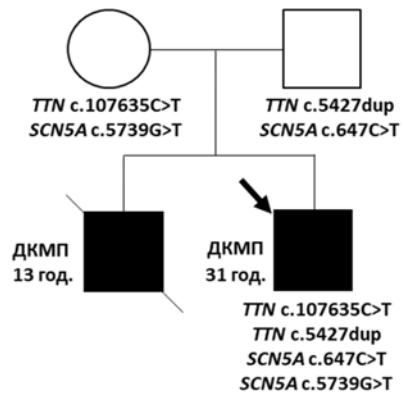


Фигура 23. Сегрегационен анализ в семейството чрез секвениране по Sanger при пациент №69. На панел А са представени резултатите от проведения сегрегационен анализ и идентифицираните варианти в семейството. Директното секвениране по Sanger при пациентката доведе до потвърждаване на варианта c.1828G>C в *MYBPC3* гена в хетерозиготно състояние (панел В) и c.416G>A в *TTN* гена (панел С) в хомозиготно състояние. Резултатите от сегрегационния анализ в семейството показват, че сестрата на пациентката е носител и на двата идентифицирани генетични варианта.

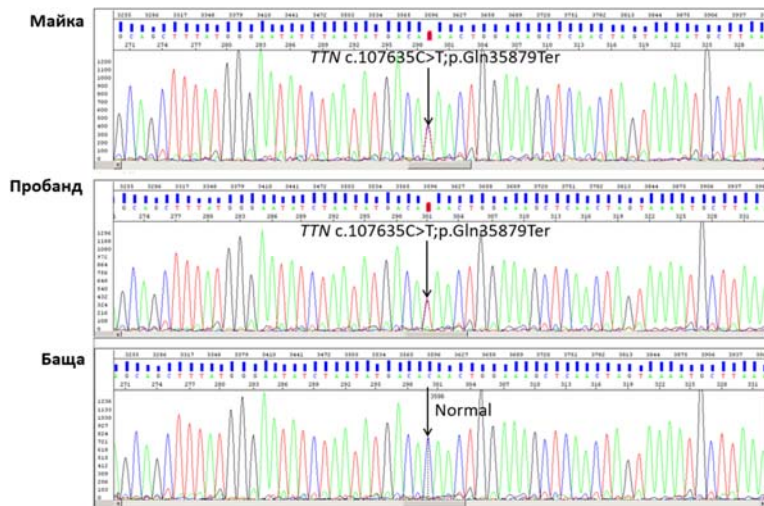
Използвани съкращения: ДКМП, дилатативна кардиомиопатия; ХКМП, хипертрофична кардиомиопатия.

Идентифицираният генетичен вариант c.1828G>C в *MYBPC3* гена в хетерозиготно състояние представлява вероятната причина за наблюдаваната клинична симптоматика при пациентката. В допълнение, беше установен вариант c.416G>A в *TTN* гена с неясно клинично значение, както и вариант c.7054_7059del в *ANK2* гена.

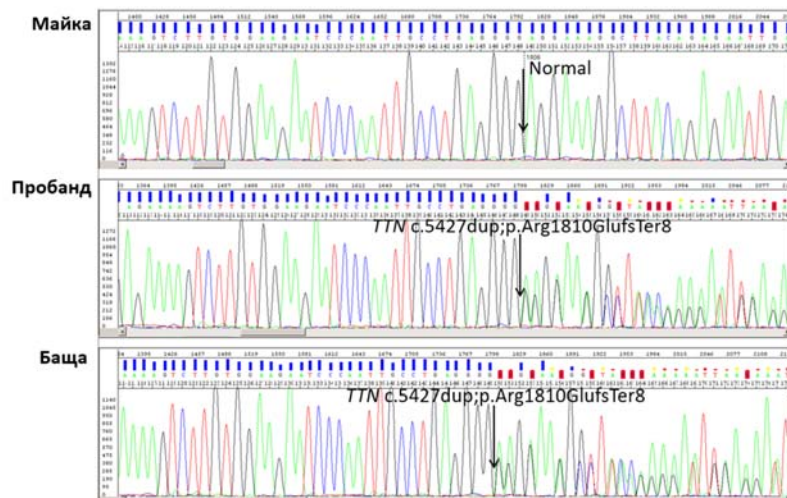
Панел А



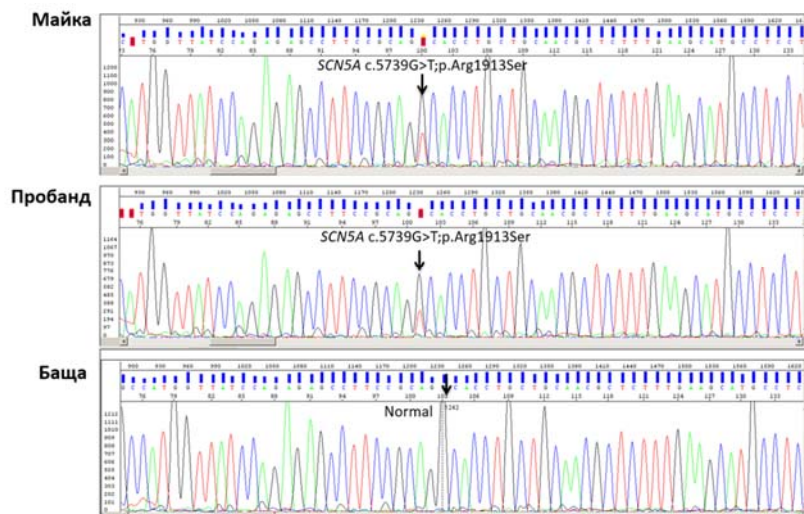
Панел В.1



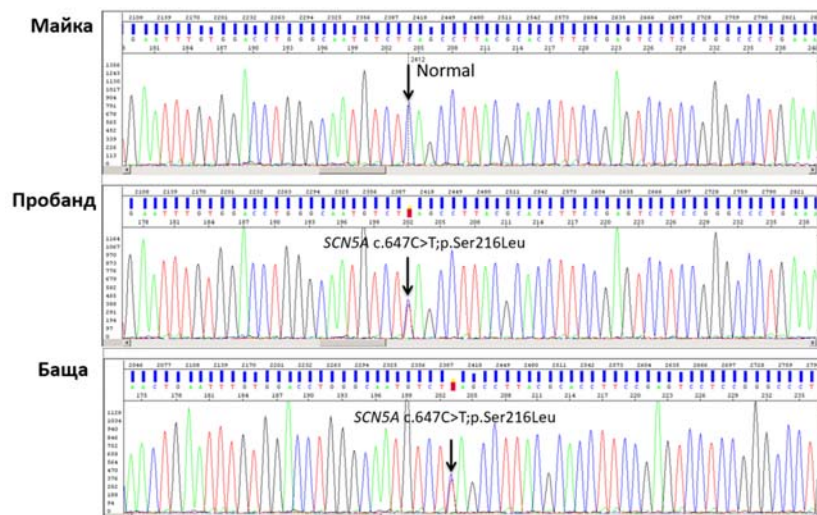
Панел В.2



Панел С.1



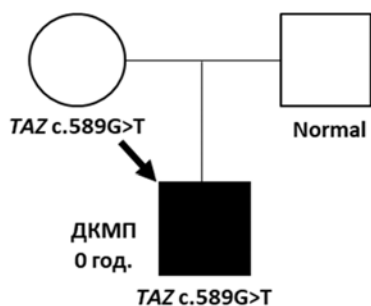
Панел С.2



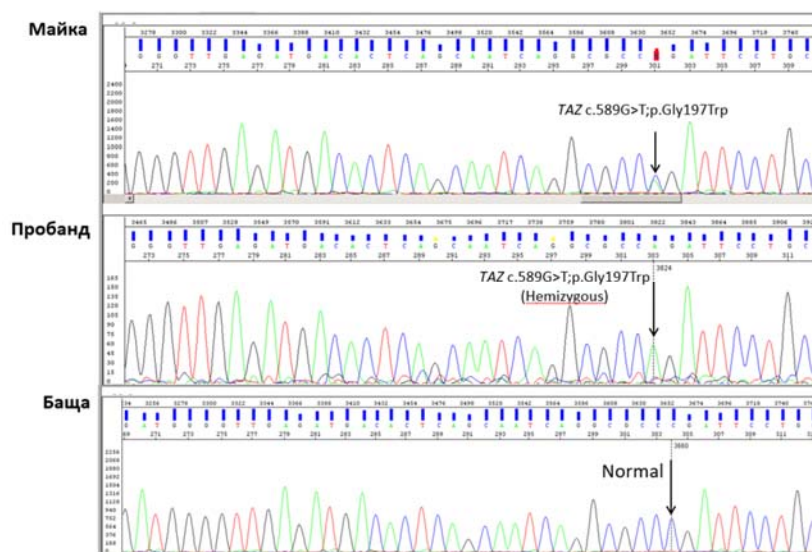
Фигура 24. Сегрегационен анализ в семейството чрез секвениране по Sanger при пациент №71. На панел А са представени резултатите от проведения сегрегационен анализ и идентифицираните варианти в семейството. Директното секвениране по Sanger при пациента доведе до потвърждаване на вариантите c.107635C>T и c.5427dup в *TTN* гена в хетерозиготно състояние (панел В.1 и панел В.2), както и на вариантите c.647C>T и c.5739G>T в *SCN5A* гена в хетерозиготно състояние (панел С.1 и панел С.2). Проведеният сегрегационен анализ в семейството показва, че вариантите c.107635C>T в *TTN* гена и c.5739G>T в *SCN5A* гена са унаследени от майката на пациента, докато вариантите c.5427dup *TTN* гена и c.647C>T в *SCN5A* гена са унаследени от бащата на пациента. Това потвърждава двойното хетерозиготно носителство на вариантите в *TTN* гена (двата варианта лежат на различни алели на *TTN* гена) и *SCN5A* гена (двата варианта лежат на различни алели на *SCN5A* гена) при пациента.

Идентифицираните генетични варианти c.107635C>T и c.5427dup в *TTN* гена в хетерозиготно състояние представляват вероятната причина за наблюдаваната клинична симптоматика при пациента. В допълнение, бяха установени варианти c.647C>T и c.5739G>T в *SCN5A* гена с неясно клинично значение.

Панел А



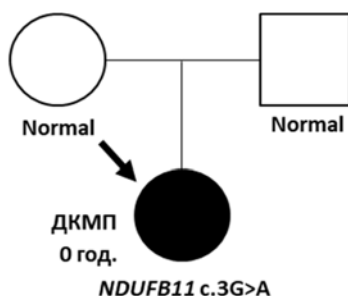
Панел В



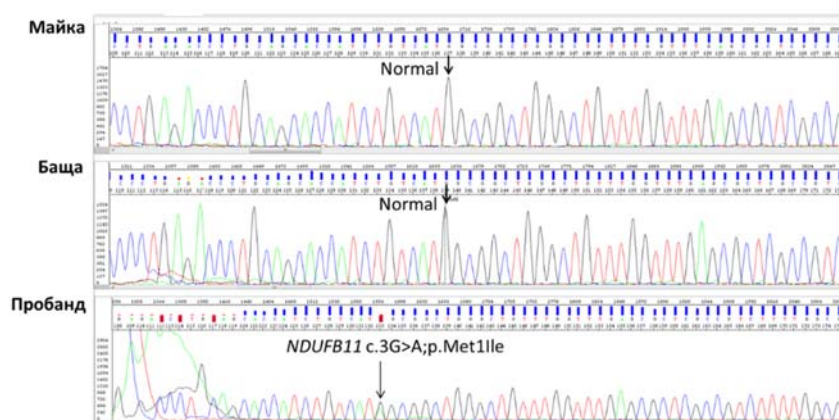
Фигура 25. Сегрегационен анализ в семейството чрез секвениране по Sanger при пациент №76. На панел А са представени резултатите от проведения сегрегационен анализ и идентифицираните варианти в семейството. Директното секвениране по Sanger при пациента доведе до потвърждаване на варианта с.589G>T в *TAZ* гена в хемизиготно състояние (панел В). Проведеният сегрегационен анализ в семейството показва, че варианта е унаследен от здравата майка на пациента.

Идентифицираният генетичен вариант с.589G>T в *TAZ* гена в хемизиготно състояние представлява вероятната причина за наблюдаваната клинична симптоматика при пациента. Интересно е да се отбележи, че в литературата е докладвана мутацията с.253insC, p.Arg85ProfsTer54 в *TAZ* гена при момче и момиче с ЛК некомпактност и хипотония от България (Avdjieva-Tzavella DM et al., 2016). При момчето са съобщени също така наличие на интермитентна неутропения и повишени нива на 3-метилглутаконова и 3-метилглутарова киселина в урината.

Панел А



Панел В



Фигура 26. Сегрегационен анализ в семейството чрез секвениране по Sanger при пациент №77. На панел А са представени резултатите от проведения сегрегационен анализ и идентифицираните варианти в семейството. Директното секвениране по Sanger при пациентката доведе до потвърждаване на варианта c.3G>A в *NDUFB11* гена в хетерозиготно състояние (панел В). Сегрегационният анализ в семейството показва, че вариантът не е унаследен от родителите на пациентката и е възникнал *de novo*.

Идентифицираният генетичен вариант с c.3G>A в *NDUFB11* гена в хетерозиготно състояние представлява вероятната причина за наблюдаваната клинична симптоматика при пациентката.

В таблица 21 са представени демографските и клинични характеристики на изследваните пациенти с РКМП, при които не се установяват генетични варианти. РКМП представлява рядка кардиомиопатия, като данните показват, че генетични находки вероятно могат да се установят при максимално 60% от случаите, което може да обясни получения резултат при двамата анализирани пациенти (Wilde et al., 2022).

4.7. Резултати от проведения сегрегационен анализ при пациентка с неуточнена кардиомиопатия

Демографските и клинични характеристики на изследваната пациентка с неуточнена кардиомиопатия са представени в таблица 22.

Таблица 21. Демографски и клинични характеристики на изследваните пациенти с рестриктивна кардиомиопатия

Идентификация на пациента	Пол	Възраст, години	Етническа принадлежност	КМП, тип	Дебелина на междукамерна преграда (mm)	Дебелина на задна стена на лява камера (mm)	Фракция на изтласкване на лява камера (%)	Теледиастолен размер на лява камера (mm)	Телесистолен размер на лява камера (mm)	Теледиастолен обем на лява камера (ml)	Телесистолен обем на лява камера (ml)	Диастолен дисфункция на лява камера, степен
Пациент № 78	Ж	19	Българска	РКМП	7 mm	7 mm	20%	50 mm	46 mm	82 ml	62 ml	II ст.
Пациент № 79	М	45	Българска	РКМП	14.5 mm	10 mm	58%	51 mm	34 mm	129 ml	45 ml	III ст.

Използвани съкращения: ВСС, внезапна сърдечна смърт; ИБС, исхемична болест на сърцето; КМП, кардиомиопатия; NYHA, New York Heart Association; РКМП, рестриктивна кардиомиопатия.

Таблица 21. Продължение

Идентификация на пациента	Ляво предсърдие, предно-заден размер (mm)	Митрална регургитация, степен	Сърдечна недостатъчност, клас по NYHA	Артериална хипертония, степен	Предсърдно мъждене, тип	Възраст на откриване на заболяването, години	Фамилна анамнеза за КМП или ВСС	Други клинични характеристики
Пациент № 78	48 mm	II ст.	Да, III клас по NYHA			19	Негативна	На 20-дневна възраст установен междукамерен дефект в средна част на междукамерната преграда. На 5-годишна възраст - фиброзиране на същата структура без пълт. Умерена към тежка трикуспидална инсуфициенция. Пулмонална хипертония. Силно отслабени до липсващи сухожилно-нервни рефлексии, но при запазена активна мускулна сила. Холестит.
Пациент № 79	56 mm	0-I ст.	Да, III-IV клас по NYHA	Да, II ст.	Да, перманентно	44	Негативна	ИБС. Нестабилна ангина пекторис акцелерирала. Микроваскуларна болест. Състояние след миокардит. Дилатирани десни кухини. Перикард - минимално отслювяне пред дясно предсърдие - 5 mm. Единични камерни екстрасистоли. Асцит. Улкус вентрикули и улкус дуодени. Хиатална херния. Чернодробна стеатоза. Желязодефицитна анемия. Обезитет.

Таблица 22. Демографски и клинични характеристики на изследваната пациентка с неуточнена кардиомиопатия

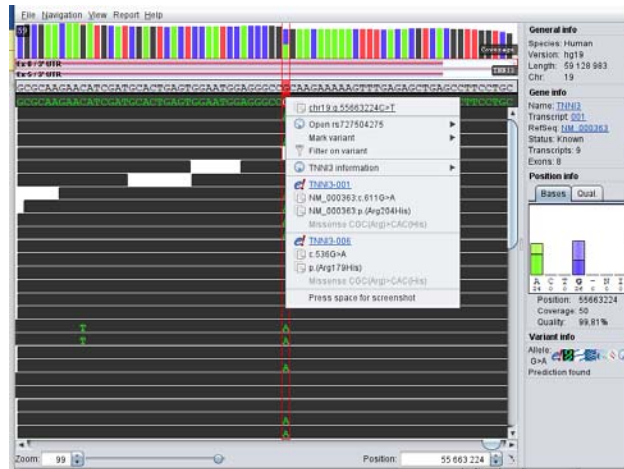
Идентификация на пациента	Пол	Възраст, години	Етническа принадлежност	КМП, тип	Дебелина на междукамерна преграда (mm)	Дебелина на задна стена на лява камера (mm)	Фракция на изтласкване на лява камера (%)	Теледиастолен размер на лява камера (mm)	Теледиастолен обем на лява камера (ml)	Телесистолен обем на лява камера (ml)
Пациент № 80	Ж	23	Българска	Неуточнена кардиомиопатия	9.5 mm	10 mm	66%	46 mm	52 ml	18 ml

Използвани съкращения: ВСС, внезапна сърдечна смърт; КМП, кардиомиопатия; ЛК, левокамерна.

Таблица 22. Продължение

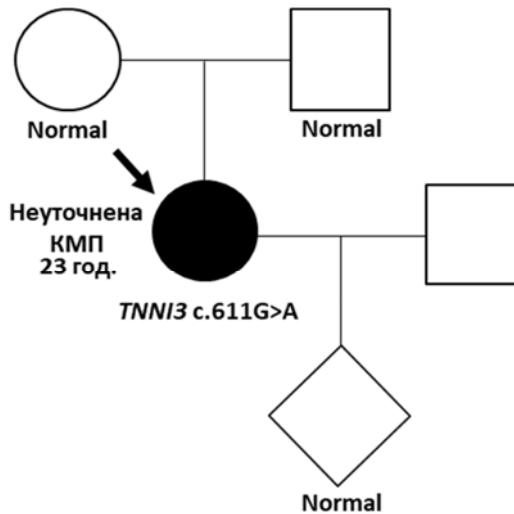
Идентификация на пациента	Ляво предсърдие, предно-заден размер (mm)	Митрална регургитация, степен	Възраст на откриване на заболяването, години	Фамилна анамнеза за КМП или ВСС	Други клинични характеристики
Пациент № 80	52 mm	II ст.	23	Негативна	ЛК хипертрофия и хипертрофия на папиларните мускули. Умерена трикуспидална инсуфициенция.

На **фигури 27 и 28** са представени установената генетична находка при индексната пациентка с неуточнена кардиомиопатия, както и резултатите от проведения сегрегационен анализ в семейството.

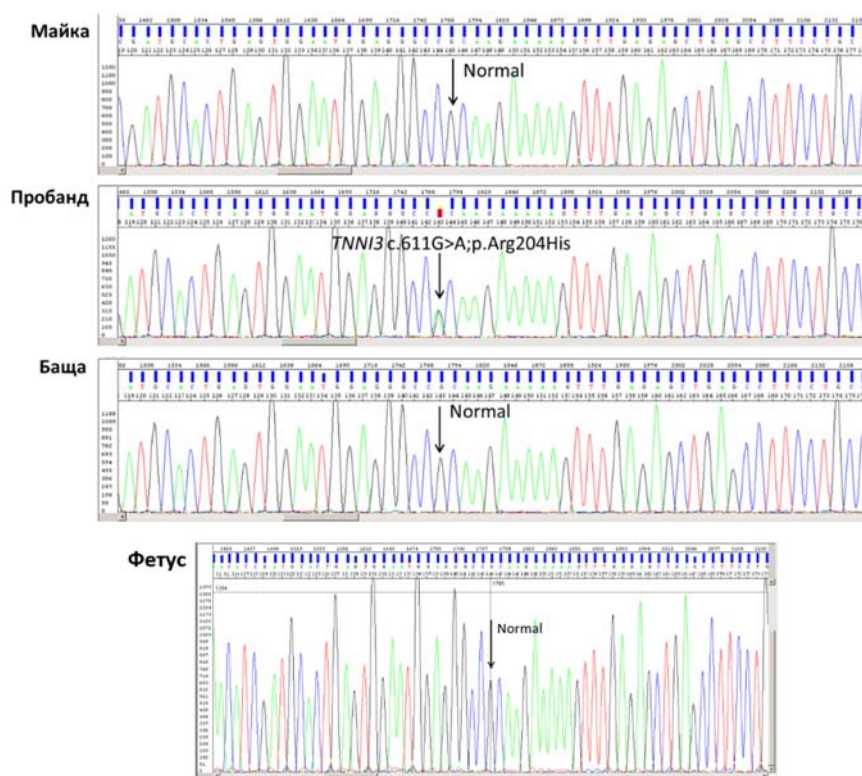


Фигура 27. Генетичен вариант c.611G>A в *TNNI3* гена, установен по метода на пълно екзомно секвениране при пациентката с неуточнена кардиомиопатия (пациент №80), при която е проведен сегрегационен анализ в семейството.

Панел А



Панел В



Фигура 28. Сегрегационен анализ в семейството чрез секвениране по Sanger при пациент №80. На панел А са представени резултатите от проведения сегрегационен анализ и идентифицираните варианти в семейството. Директното секвениране по Sanger при пациентката доведе до потвърждаване на варианта с.611G>A в *TNNI3* гена в хетерозиготно състояние (панел В). Проведеният сегрегационен анализ в семейството показва, че вариантът не е унаследен от родителите на пациентката и е възникнал *de novo*. Фетусът от настояща бременност не е носител на варианта с.611G>A в *TNNI3* гена.

Използвани съкращения: КМП, кардиомиопатия.

Идентифицираният генетичен вариант с.611G>A в *TNNI3* гена в хетерозиготно състояние представлява вероятната причина за наблюдаваната клинична симптоматика при пациентката.

В заключение, настоящият дисертационен труд предоставя първите обобщени данни по отношение на молекулярно-генетичните характеристики при пациенти с кардиомиопатия в България, както и данни относно генотип-фенотипни корелации. Получените резултати от WES и провеждането на молекулярно-генетичен анализ при 80 български пациенти с кардиомиопатия показват наличието на генетични находки при 85% от тях и висока честота на новооткрити варианти. LP/P варианти се установяват при ~46% от пациентите с ХКМП без данни за фамилна анамнеза, при ~53% от пациентите с ХКМП с данни за фамилна анамнеза, при 50% от пациентите със спорадична ДКМП и при 80% от пациентите с ДКМП с положителна фамилна анамнеза, както и при пациентка с неуточнена кардиомиопатия. Генетични находки във връзка с изявената клинична симптоматика не се установяват при пациентите с РКМП в изследваната група.

При възрастните пациенти с ХКМП, носители на LP/P варианти и на LP/P варианти в саркомерните гени, се установява статистически значима разлика по отношение на по-ранна възраст на откриване на заболяването (съответно 32.96 ± 4.21 години и 32.63 ± 4.29 години спрямо 55.38 ± 9.57 години), а също и ~ 5.5 пъти по-ниска честота на АХ III степен спрямо пациентите без идентифицирани генетични варианти. Резултати от сегрегационни анализи чрез директно секвениране по Sanger и участието на 31 роднини са докладвани в 14 от засегнатите семейства. Получените резултати от проучванията в рамките на дисертационния труд са в подкрепа на приложението на генетични изследвания и медико-генетично консултиране при пациентите и засегнатите семейства с кардиомиопатия в България.

5. ИЗВОДИ

1. От изследваните пациенти с кардиомиопатия 85% са генетично верифицирани, което показва, че генетичното консултиране и генетичните изследвания трябва да бъдат незаменим елемент в комплексния подход за съвременна грижа при пациентите с кардиомиопатия и техните семейства.
2. Честотата на новооткритите генетични находки при български пациенти, които не са докладвани в съвременните бази данни, е висока и достига ~30%.
3. Вероятно патогенни/патогенни варианти се откриват при ~44% от изследваните пациенти с ХКМП, като само ~25% от тях са фамилни (в сравнение с докладваните ~60% в литературата), което показва необходимостта от разширяване на клиничния и генетичен скрининг в засегнатите семейства.
4. При пациентите с ХКМП с открити вероятно патогенни/патогенни варианти се установява статистически значима разлика по отношение на по-ранна възраст на откриване на заболяването в сравнение с пациентите без открити генетични находки. Тези статистически данни се потвърждават и при пациентите с установени вероятно патогенни/патогенни варианти в саркомерни гени.
5. Известни генотип-фенотипни корелации могат да имат роля в персонализирания подход по отношение на оценка на риска и определяне на поведението при пациентите с кардиомиопатия. Например изясняването на засегнатия ген и типа мутация може да има важно клинично значение при пациенти с ДКМП по отношение на оценката на риска от аритмии.
6. Наличието съответно на два или три патогенни варианти в един или повече гени при пациентите с ХКМП може да се свързва с по-тежка фенотипна изява спрямо пациентите с единични генетични мутации, което е в подкрепа на приложението на разширен панелен анализ в молекулярно-генетичните изследвания при пациенти с ХКМП.
7. Генетичните варианти, установени в *HRAS*, *NDUFB11* и *TAZ* гените, се свързват с тежка клинична изява в първите дни на постнаталния период.
8. Определянето на генотип-фенотипни корелации при пациенти с митохондриално заболяване представлява сериозно предизвикателство. Генетичната диагноза, генетичното консултиране и оценката на риска от унаследяване в семейството са от ключово значение при лечението на пациенти с митохондриална болест.

5. ПРИНОСИ

5.1. Научно-теоретични приноси:

- **Настоящият дисертационен труд предоставя първите обобщени данни относно молекулярно-генетичните характеристики при пациенти с кардиомиопатия в българската популация.**
- **Новооткритите варианти, уникални за българската популация, обогатяват световните бази данни.**

5.2. Научно-приложни приноси:

- **Получените резултати от генетичните изследвания на индексните пациенти позволяват да се направи оценка на риска от унаследяване в засегантите семейства, както и да бъдат идентифицирани и проследени високорискови близки родственици за развитие на заболяването при каскаден скрининг; възможно е изключването на този риск при роднини, които не са носители на установения генетичен вариант. При двойки във фертилна възраст е възможно провеждането на репродуктивна консултация.**

6. ПУБЛИКАЦИИ, НАУЧНИ ПРОЯВИ И НАГРАДА ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

6.1. ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

- **Ангелова П, Митев В, Тодорова А. Молекулярно-генетична диагностика на хипертрофична кардиомиопатия.** Глава от книга: Хипертрофична обструктивна кардиомиопатия – терапевтични стратегии. Медицински университет – София, Централна медицинска библиотека 2021, 85-104. ISBN: 978-619-7491-36-4.
- **Angelova P, Velchev V, Stoyanov N, Ateemin S, Todorov T, Tourtourikov I, Mitev V, Todorova A. Novel insights on *GTPBP3*-associated hypertrophic cardiomyopathy.** Am J Med Genet A. 2023 Jul;191(7):1804-1813. doi: 10.1002/ajmg.a.63205.
Импакт фактор: 2.578, Цитирания: 1
- **Gencheva D, Angelova P, Genova K, Ateemin S, Sleptsova M, Todorov T, Nikolov F, Ruseva D, Mitev V, Todorova A. A Cautionary Tale of Hypertrophic Cardiomyopathy-From "Benign" Left Ventricular Hypertrophy to Stroke, Atrial Fibrillation, and Molecular Genetic Diagnostics: A Case Report and Review of Literature.** Int J Mol Sci. 2024 Aug 29;25(17):9385. doi: 10.3390/ijms25179385.
Импакт фактор: 4.9
- **Ангелова П, Стоянов Н, Велчев В, Атемин С, Слещова М, Тодоров Т, Генчева Д, Господинова М, Печилков Д, Дашева А, Чамова Т, Танева А, Търнев И, Митев В, Тодорова А. Молекулярногенетичен профил при пациенти с кардиомиопатия в България.** Bulgarian Cardiology 30(2): 83-105. DOI: 10.3897/bgcardio.30.e127156.

ОБЩ ИМПАКТ ФАКТОР: 7.478

6.2. НАУЧНИ ПРОЯВИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

- **Angelova P, Velchev V, Stoyanov N, et al. Mutations in the *GTPBP3* are associated with hypertrophic cardiomyopathy with rapid progression to burn out phase complicated by severe systolic dysfunction and ventricular tachycardia.** European Society of Human Genetics conference (ESHG 2022), Vienna, Austria, June 11-14, 2022
- **Todorova A, Angelova P, Atemin S, et al. WES and its application for diagnostic purposes in hypertrophic cardiomyopathy.** European Society of Human Genetics conference (ESHG 2022), Vienna, Austria, June 11-14, 2022

6.3. НАГРАДА ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

- Грамота за най-успешна научна разработка в област Медицина, Медико-биологична област на проекта по Договор Д-125/04.06.2021 год. на тема: „Молекулярно-генетични основи на хипертрофичната кардиомиопатия в България“ от конкурс „Млад изследовател - 2021 г.“ на МУ-София



8. ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА

1. Ackerman MJ *et al.* (2002) Prevalence and age-dependence of malignant mutations in the beta-myosin heavy chain and troponin T genes in hypertrophic cardiomyopathy: a comprehensive outpatient perspective. *J Am Coll Cardiol.* 39(12):2042-8. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01900-9.
2. Ackerman MJ *et al.* (2011) HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm.* 8(8):1308-39. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.05.020.
3. Ader F *et al.* (2019) FLNC pathogenic variants in patients with cardiomyopathies: Prevalence and genotype-phenotype correlations. *Clin Genet.* 96(4):317-329. doi: 10.1111/cge.13594.
4. Akhtar M and Elliott P. (2018) The genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2018(3):36. doi: 10.21542/gcsp.2018.36.
5. Alders M *et al.* (2003) The 2373insG mutation in the MYBPC3 gene is a founder mutation, which accounts for nearly one-fourth of the HCM cases in the Netherlands. *Eur Heart J.* 24(20):1848-53. doi: 10.1016/s0195-668x(03)00466-4.
6. Alfares AA *et al.* (2015) Results of clinical genetic testing of 2,912 probands with hypertrophic cardiomyopathy: Expanded panels offer limited additional sensitivity. *Genet Med.* 17(11):880-8. doi: 10.1038/gim.2014.205.
7. Almomani R *et al.* (2016) Biallelic Truncating Mutations in ALPK3 Cause Severe Pediatric Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 67(5):515-25. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.093.
8. Anan R *et al.* (1994) Prognostic implications of novel beta cardiac myosin heavy chain gene mutations that cause familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest.* 93(1):280-5. doi: 10.1172/JCI116957.
9. Andersen PS *et al.* (2012) A novel Myosin essential light chain mutation causes hypertrophic cardiomyopathy with late onset and low expressivity. *Biochem Res Int.* 2012:685108. doi: 10.1155/2012/685108.
10. Ангелова П *и съавт.* (2024) Молекулярногенетичен профил при пациенти с кардиомиопатия в България. *Bulgarian Cardiology* 30(2): 83-105. DOI: 10.3897/bgcardio.30.e127156.
11. Angelova P *et al.* (2023) Novel insights on GTPBP3-associated hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Med Genet A.* 191(7):1804-1813. doi: 10.1002/ajmg.a.63205.
12. Arad M *et al.* (2005) Gene mutations in apical hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 112(18):2805-11. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.547448.
13. Arbelo E *et al.* (2023) 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 44(37):3503-3626. doi: 10.1093/eurheartj/ehad194.
14. Arbustini E *et al.* (2006) Desmin accumulation restrictive cardiomyopathy and atrioventricular block associated with desmin gene defects. *Eur J Heart Fail.* 8(5):477-83. doi: 10.1016/j.ejheart.2005.11.003.
15. Arimura T *et al.* (2009) Cardiac ankyrin repeat protein gene (ANKRD1) mutations in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 54(4):334-42. doi: 10.1016/j.jacc.2008.12.082.
16. Arimura T *et al.* (2011) Dilated cardiomyopathy-associated BAG3 mutations impair Z-disc assembly and enhance sensitivity to apoptosis in cardiomyocytes. *Hum Mutat.* 32(12):1481-91. doi: 10.1002/humu.21603.

17. Arimura T *et al.* (2004) A Cypher/ZASP mutation associated with dilated cardiomyopathy alters the binding affinity to protein kinase C. *J Biol Chem.* 279(8):6746-52. doi: 10.1074/jbc.M311849200.
18. Arndt AK *et al.* (2013) Fine mapping of the 1p36 deletion syndrome identifies mutation of PRDM16 as a cause of cardiomyopathy. *Am J Hum Genet.* 93(1):67-77. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.05.015.
19. Arola AM *et al.* (2007) Mutations in PDLIM3 and MYOZ1 encoding myocyte Z line proteins are infrequently found in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Mol Genet Metab.* 90(4):435-40. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.12.008.
20. Asano K *et al.* (2018) Metabolic and chemical regulation of tRNA modification associated with taurine deficiency and human disease. *Nucleic Acids Res.* 46(4):1565-1583. doi: 10.1093/nar/gky068.
21. Asselbergs FW *et al.* (2021) Differences between familial and sporadic dilated cardiomyopathy: ESC EORP Cardiomyopathy & Myocarditis registry. *ESC Heart Fail.* 8(1):95-105. doi: 10.1002/ehf2.13100.
22. Atemin S *et al.* (2021) MYH7-related disorders in two Bulgarian families: Novel variants in the same region associated with different clinical manifestation and disease penetrance. *Neuromuscul Disord.* 31(7):633-641. doi: 10.1016/j.nmd.2021.04.004.
23. Austin KM *et al.* (2019) Molecular mechanisms of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol.* 16(9):519-537. doi: 10.1038/s41569-019-0200-7.
24. Avdjieva-Tzavella DM *et al.* (2016) BARTH SYNDROME IN MALE AND FEMALE SIBLINGS CAUSED BY A NOVEL MUTATION IN THE TAZ GENE. *Genet Couns.* 27(4):495-501. PMID: 30226969.
25. Bagnall RD *et al.* (2014) Exome sequencing identifies a mutation in the ACTN2 gene in a family with idiopathic ventricular fibrillation, left ventricular noncompaction, and sudden death. *BMC Med Genet.* 16:15:99. doi: 10.1186/s12881-014-0099-0.
26. Bartoli *et al.* (2020) Novel Missense Variant in MYL2 Gene Associated With Hypertrophic Cardiomyopathy Showing High Incidence of Restrictive Physiology. *Circ Genom Precis Med.* 13(2):e002824. doi: 10.1161/CIRCGEN.119.002824.
27. Begay RL *et al.* (2016) FLNC Gene Splice Mutations Cause Dilated Cardiomyopathy. *JACC Basic Transl Sci.* 1(5):344-359. doi: 10.1016/j.jacbts.2016.05.004.
28. Begay RL *et al.* (2018) Filamin C Truncation Mutations Are Associated With Arrhythmogenic Dilated Cardiomyopathy and Changes in the Cell-Cell Adhesion Structures. *JACC Clin Electrophysiol.* 4(4):504-514. doi: 10.1016/j.jacep.2017.12.003.
29. Bermúdez-Jiménez FJ *et al.* (2018) Novel Desmin Mutation p.Glu401Asp Impairs Filament Formation, Disrupts Cell Membrane Integrity, and Causes Severe Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. *Circulation.* 137(15):1595-1610. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028719.
30. Bienengraeber M *et al.* (2004) ABCC9 mutations identified in human dilated cardiomyopathy disrupt catalytic KATP channel gating. *Nat Genet.* 36(4):382-7. doi: 10.1038/ng1329.
31. Bleyl SB *et al.* (1997) Xq28-linked noncompaction of the left ventricular myocardium: prenatal diagnosis and pathologic analysis of affected individuals. *Am J Med Genet.* 72(3):257-65. PMID: 9332651.
32. Bonaventura J *et al.* (2024) Relationship Between Genotype Status and Clinical Outcome in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc.* 13(10):e033565. doi: 10.1161/JAHA.123.033565.
33. Bonnefont JP *et al.* (2004) Carnitine palmitoyltransferases 1 and 2: biochemical, molecular and medical aspects. *Mol Aspects Med.* 25(5-6):495-520. doi: 10.1016/j.mam.2004.06.004.

34. Bookwalter CS and Trybus KM. (2006) Functional consequences of a mutation in an expressed human alpha-cardiac actin at a site implicated in familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Biol Chem.* 281(24):16777-84. doi: 10.1074/jbc.M512935200.
35. Bos JM and Ackerman MJ. (2010) Z-disc genes in hypertrophic cardiomyopathy: stretching the cardiomyopathies? *J Am Coll Cardiol.* 55(11):1136-8. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.016.
36. Bos JM *et al.* (2006) Genotype-phenotype relationships involving hypertrophic cardiomyopathy-associated mutations in titin, muscle LIM protein, and telethonin. *Mol Genet Metab.* 88(1):78-85. doi: 10.1016/j.ymgme.2005.10.008.
37. Bos JM *et al.* (2014) Characterization of a phenotype-based genetic test prediction score for unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc.* 89:727-37. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.01.025.
38. Bowles NE *et al.* (2000) The "final common pathway" hypothesis and inherited cardiovascular disease. The role of cytoskeletal proteins in dilated cardiomyopathy. *Herz.* 25(3):168-75. doi: 10.1007/s000590050003.
39. Brauch KM *et al.* (2009) Mutations in ribonucleic acid binding protein gene cause familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 54(10):930-41. doi: 10.1016/j.jacc.2009.05.038. doi: 10.1016/j.jacc.2009.05.038.
40. Brodehl A *et al.* (2016) Mutations in FLNC are Associated with Familial Restrictive Cardiomyopathy. *Hum Mutat.* 37(3):269-79. doi: 10.1002/humu.22942.
41. Brodehl A *et al.* (2017) The novel α B-crystallin (CRYAB) mutation p.D109G causes restrictive cardiomyopathy. *Hum Mutat.* 38(8):947-952. doi: 10.1002/humu.23248.
42. Brodehl A *et al.* (2019) Restrictive Cardiomyopathy is Caused by a Novel Homozygous Desmin (DES) Mutation p.Y122H Leading to a Severe Filament Assembly Defect. *Genes (Basel).* 10(11):918. doi: 10.3390/genes10110918.
43. Brodt C *et al.* (2013) Temporal relationship of conduction system disease and ventricular dysfunction in LMNA cardiomyopathy. *J Card Fail.* 19(4):233-9. doi: 10.1016/j.cardfail.2013.03.001.
44. Bruyndonckx L *et al.* (2021) Childhood onset nexilin dilated cardiomyopathy: A heterozygous and a homozygous case. *Am J Med Genet A.* 185(8):2464-2470. doi: 10.1002/ajmg.a.62231.
45. Calore C *et al.* (2015) A founder MYBPC3 mutation results in HCM with a high risk of sudden death after the fourth decade of life. *J Med Genet.* 52(5):338-47. doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102923.
46. Captur G and Nihoyannopoulos P. (2010) Left ventricular non-compaction: genetic heterogeneity, diagnosis and clinical course. *Int J Cardiol.* 140(2):145-53. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.07.003.
47. Carballo S *et al.* (2009) Identification and functional characterization of cardiac troponin I as a novel disease gene in autosomal dominant dilated cardiomyopathy. *Circ Res.* 105(4):375-82. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.196055.
48. Carniel E *et al.* (2005) Alpha-myosin heavy chain: a sarcomeric gene associated with dilated and hypertrophic phenotypes of cardiomyopathy. *Circulation.* 112(1):54-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.507699.
49. Carrier L *et al.* (1997) 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.* 80(3):427-34. PMID: 9048664.
50. Castelletti S *et al.* (2017) Desmoplakin missense and non-missense mutations in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Genotype-phenotype correlation. *Int J Cardiol.* 249:268-273. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.05.018.

51. Cetinkaya A *et al.* (2020) Radixin Relocalization and Nonmuscle α -Actinin Expression Are Features of Remodeling Cardiomyocytes in Adult Patients with Dilated Cardiomyopathy. *Dis Markers*. 22:2020:9356738. doi: 10.1155/2020/9356738.
52. Charron P *et al.* (1998) Clinical features and prognostic implications of familial hypertrophic cardiomyopathy related to the cardiac myosin-binding protein C gene. *Circulation*. 97(22):2230-6. doi: 10.1161/01.cir.97.22.2230.
53. Chen D *et al.* (2019) Deletion of Gtpbp3 in zebrafish revealed the hypertrophic cardiomyopathy manifested by aberrant mitochondrial tRNA metabolism. *Nucleic Acids Res*. 47(10):5341-5355. doi: 10.1093/nar/gkz218.
54. Chiu C *et al.* (2007) Genetic screening of calcium regulation genes in familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol*. 43(3):337-43. doi: 10.1016/j.yjmcc.2007.06.009.
55. Chiu C *et al.* (2010) Mutations in alpha-actinin-2 cause hypertrophic cardiomyopathy: a genome-wide analysis. *J Am Coll Cardiol*. 55(11):1127-35. doi: 10.1016/j.jacc.2009.11.016.
56. Cimiotti D *et al.* (2021) Genetic Restrictive Cardiomyopathy: Causes and Consequences-An Integrative Approach. *Int J Mol Sci*. 22(2):558. doi: 10.3390/ijms22020558.
57. Coats CJ and Elliott PM. (2013) Genetic biomarkers in hypertrophic cardiomyopathy. *Biomark Med*. 7(4):505-16. doi: 10.2217/bmm.13.79.
58. Corrado D *et al.* (2017) Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circ Res*. 121(7):784-802. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309345.
59. Cosson L *et al.* (2012) Barth syndrome in a female patient. *Mol Genet Metab*. 106(1):115-20. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.01.015.
60. Cowan *et al.* (2018) Multigenic Disease and Bilineal Inheritance in Dilated Cardiomyopathy Is Illustrated in Nonsegregating LMNA Pedigrees. *Circ Genom Precis Med*. 11(7):e002038. doi: 10.1161/CIRCGEN.117.002038.
61. Dahari M and Dawson JF. (2015) Do cardiac actin mutations lead to altered actomyosin interactions? *Biochem Cell Biol*. 93(4):330-4. doi: 10.1139/bcb-2014-0156.
62. Dalakas MC *et al.* (2000) Desmin myopathy, a skeletal myopathy with cardiomyopathy caused by mutations in the desmin gene. *N Engl J Med*. 342(11):770-80. doi: 10.1056/NEJM200003163421104.
63. Dalal D *et al.* (2006) Clinical features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated with mutations in plakophilin-2. *Circulation*. 113(13):1641-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.568642.
64. Dalal N *et al.* (2024) Barth syndrome: a rare cause of cardiomyopathy in neonates. *BMJ Case Rep*. 17(11):e260799. doi: 10.1136/bcr-2024-260799.
65. Davis JS *et al.* (2001) The overall pattern of cardiac contraction depends on a spatial gradient of myosin regulatory light chain phosphorylation. *Cell*. 107(5):631-41. doi: 10.1016/s0092-8674(01)00586-4.
66. De Bartoli M *et al.* (2017) Co-inheritance of mutations associated with arrhythmogenic cardiomyopathy and hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Hum Genet*. 25(10):1165-1169. doi: 10.1038/ejhg.2017.109.
67. Debold EP *et al.* (2010) Human actin mutations associated with hypertrophic and dilated cardiomyopathies demonstrate distinct thin filament regulatory properties in vitro. *J Mol Cell Cardiol*. 48(2):286-92. doi: 10.1016/j.yjmcc.2009.09.014.
68. Dellefave LM *et al.* (2009) Sarcomere mutations in cardiomyopathy with left ventricular hypertrabeculation. *Circ Cardiovasc Genet*. 2(5):442-9. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.109.861955.

69. Despond EA and Dawson JF. (2018) Classifying Cardiac Actin Mutations Associated With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Front Physiol.* 9:405. doi: 10.3389/fphys.2018.00405.
70. DeWitt MM *et al.* (2006) Phospholamban R14 deletion results in late-onset, mild, hereditary dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 48(7):1396-8. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.016.
71. Duboscq-Bidot L *et al.* (2008) Mutations in the Z-band protein myopalladin gene and idiopathic dilated cardiomyopathy *Cardiovasc Res.* 77(1):118-25. doi: 10.1093/cvr/cvm015.
72. Duboscq-Bidot L *et al.* (2009) Mutations in the ANKRD1 gene encoding CARP are responsible for human dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 30(17):2128-36. doi: 10.1093/eurheartj/ehp225.
73. Elliott P *et al.* (2010) Prevalence of desmosomal protein gene mutations in patients with dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet.* 3(4):314-22. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.110.937805.
74. Elliott PM *et al.* (1999) Late-onset hypertrophic cardiomyopathy caused by a mutation in the cardiac troponin T gene. *N Engl J Med.* 341(24):1855-6. doi: 10.1056/NEJM199912093412416.
75. Elliott PM *et al.* (2014) 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 35(39):2733-79. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284.
76. Elmas M *et al.* (2019) Comparison of clinical parameters with whole exome sequencing analysis results of autosomal recessive patients; a center experience. *Mol Biol Rep.* 46(1):287-299. doi: 10.1007/s11033-018-4470-7.
77. Escobar-Lopez L *et al.* (2022) Clinical Risk Score to Predict Pathogenic Genotypes in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 80(12):1115-1126. doi: 10.1016/j.jacc.2022.06.040.
78. Fananapazir L and Epstein ND. (1994) Genotype–phenotype correlations in hypertrophic cardiomyopathy. Insights provided by comparisons of kindreds with distinct and identical beta-myosin heavy chain gene mutations. *Circulation.* 89:22–32. doi: 10.1161/01.cir.89.1.22.
79. Fananapazir L *et al.* (1993) Missense mutations in the beta-myosin heavy-chain gene cause central core disease in hypertrophic cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 90(9):3993-7. doi: 10.1073/pnas.90.9.3993.
80. Fatkin D *et al.* (1999) Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease. *N Engl J Med.* 341(23):1715-24. doi: 10.1056/NEJM199912023412302.
81. Fazio G *et al.* (2010) Noncompaction of the right ventricle. *Pediatr Cardiol.* 31(4):576-8. doi: 10.1007/s00246-010-9652-6.
82. Fernlund *et al.* (2020) Hereditary Hypertrophic Cardiomyopathy in Children and Young Adults—The Value of Reevaluating and Expanding Gene Panel Analyses. *Genes (Basel).* 11(12):1472. doi: 10.3390/genes11121472.
83. Finsterer J *et al.* (2008) Acquired left ventricular noncompaction as a cardiac manifestation of neuromuscular disorders. *Scand Cardiovasc J.* 42(1):25-30. doi: 10.1080/14017430701744451.
84. Flavigny J *et al.* (1998) Identification of two novel mutations in the ventricular regulatory myosin light chain gene (MYL2) associated with familial and classical forms of hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Med (Berl).* 76(3-4):208-14. doi: 10.1007/s001090050210.

85. Fujii J *et al.* (1991) Structure of the rabbit phospholamban gene, cloning of the human cDNA, and assignment of the gene to human chromosome 6. *J Biol Chem.* 266(18):11669-75. PMID: 1828805.
86. Ganesh SK *et al.* (2013) Genetics and genomics for the prevention and treatment of cardiovascular disease: update: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 128(25):2813-51. doi: 10.1161/01.cir.0000437913.98912.1d.
87. García-Castro M *et al.* (2009) Mutations in sarcomeric genes MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNI3, and TPM1 in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol.* 62(1):48-56. PMID: 19150014.
88. Garcia-Pavia P *et al.* (2011) Desmosomal protein gene mutations in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy undergoing cardiac transplantation: a clinicopathological study. *Heart.* 97(21):1744-52. doi: 10.1136/hrt.2011.227967.
89. Garcia-Pavia P *et al.* (2019) Genetic Variants Associated With Cancer Therapy-Induced Cardiomyopathy. *Circulation.* 140(1):31-41. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037934.
90. Geier C *et al.* (2003) Mutations in the human muscle LIM protein gene in families with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 107(10):1390-5. doi: 10.1161/01.cir.0000056522.82563.5f.
91. Geier C *et al.* (2008) Beyond the sarcomere: CSRP3 mutations cause hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Mol Genet.* 17(18):2753-65. doi: 10.1093/hmg/ddn160.
92. Geisterfer-Lowrance AA *et al.* (1990) A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell.* 62(5):999-1006. doi: 10.1016/0092-8674(90)90274-i.
93. Gellens ME *et al.* (1992) Primary structure and functional expression of the human cardiac tetrodotoxin-insensitive voltage-dependent sodium channel. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 89(2):554-8. doi: 10.1073/pnas.89.2.554.
94. Gencheva D *et al.* (2024) A Cautionary Tale of Hypertrophic Cardiomyopathy-From "Benign" Left Ventricular Hypertrophy to Stroke, Atrial Fibrillation, and Molecular Genetic Diagnostics: A Case Report and Review of Literature. *Int J Mol Sci.* 25(17):9385. doi: 10.3390/ijms25179385.
95. Gerull B *et al.* (2002) Mutations of TTN, encoding the giant muscle filament titin, cause familial dilated cardiomyopathy. *Nat Genet.* 30(2):201-4. doi: 10.1038/ng815.
96. Gerull B *et al.* (2004) Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Nat Genet.* 36(11):1162-4. doi: 10.1038/ng1461.
97. Gerull B *et al.* (2019) The Genetic Landscape of Cardiomyopathies. In: Erdmann J and Moretti A (eds). *Genetic Causes of Cardiac Disease. Card vasculat Biol*, vol 7. Springer, Cham. doi:10.1007/978-3-030-27371-2_2.
98. Geske JB *et al.* (2018) Hypertrophic Cardiomyopathy: Clinical Update. *JACC Heart Fail.* 6(5):364-375. doi: 10.1016/j.jchf.2018.02.010.
99. Gigli M *et al.* (2019) Genetic Risk of Arrhythmic Phenotypes in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 74(11):1480-1490. doi: 10.1016/j.jacc.2019.06.072.
100. Girolami F *et al.* (2010) Clinical features and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with triple sarcomere protein gene mutations. *J. Am. Coll. Cardiol.* 55, 1444–1453. doi: 10.1016/j.jacc.2009.11.062.
101. Grimm W and Maisch B. (2002) Sudden cardiac death in dilated cardiomyopathy - therapeutic options. *Herz.* 27(8):750-9. doi: 10.1007/s00059-002-2425-0.

102. Groeneweg JA *et al.* (2015) Clinical Presentation, Long-Term Follow-Up, and Outcomes of 1001 Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Patients and Family Members. *Circ Cardiovasc Genet.* 8(3):437-46. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.114.001003.
103. Gruner C *et al.* (2013) Toronto hypertrophic cardiomyopathy genotype score for prediction of a positive genotype in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet.* 6(1):19-26. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.112.963363.
104. Gupta P *et al.* (2010) Genetic and ultrastructural studies in dilated cardiomyopathy patients: a large deletion in the lamin A/C gene is associated with cardiomyocyte nuclear envelope disruption. *Basic Res Cardiol.* 105(3):365-77. doi: 10.1007/s00395-010-0085-4.
105. Haas J *et al.* (2015) Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 36(18):1123-35a. doi: 10.1093/eurheartj/ehu301.
106. Haghghi K *et al.* (2003) Human phospholamban null results in lethal dilated cardiomyopathy revealing a critical difference between mouse and human. *J Clin Invest.* 111(6):869-76. doi: 10.1172/JCI17892.
107. Haghghi K *et al.* (2008) A human phospholamban promoter polymorphism in dilated cardiomyopathy alters transcriptional regulation by glucocorticoids. *Hum Mutat.* 29(5):640-7. doi: 10.1002/humu.20692.
108. Haghghi K *et al.* (2006) A mutation in the human phospholamban gene, deleting arginine 14, results in lethal, hereditary cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 103(5):1388-93. doi: 10.1073/pnas.0510519103.
109. Harris SP *et al.* (2011) In the thick of it: HCM-causing mutations in myosin binding proteins of the thick filament. *Circ Res.* 108(6):751-64. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.231670.
110. Hassel D *et al.* (2009) Nexilin mutations destabilize cardiac Z-disks and lead to dilated cardiomyopathy. *Nat Med.* 15(11):1281-8. doi: 10.1038/nm.2037.
111. Hayashi T *et al.* (2004) Identification and functional analysis of a caveolin-3 mutation associated with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 313(1):178-84. doi: 10.1016/j.bbrc.2003.11.101.
112. Hayashi T *et al.* (2004) Tcap gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 44(11):2192-201. doi: 10.1016/j.jacc.2004.08.058.
113. Hedberg C *et al.* (2012) Autosomal dominant myofibrillar myopathy with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy 7 is caused by a DES mutation. *Eur J Hum Genet.* 20(9):984-5. doi: 10.1038/ejhg.2012.39.
114. Heidenreich PA *et al.* (2022) 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 79(17):e263-e421. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.011.
115. Helms AS *et al.* (2020) Spatial and Functional Distribution of MYBPC3 Pathogenic Variants and Clinical Outcomes in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med.* 13(5):396-405. doi: 10.1161/CIRCGEN.120.002929.
116. Herkert JC *et al.* (2020) Expanding the clinical and genetic spectrum of ALPK3 variants: Phenotypes identified in pediatric cardiomyopathy patients and adults with heterozygous variants. *Am Heart J.* 225:108-119. doi: 10.1016/j.ahj.2020.03.023.
117. Herman DS *et al.* (2012) Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 366(7):619-28. doi: 10.1056/NEJMoa1110186.

118. Hermida-Prieto M *et al.* (2004) Familial dilated cardiomyopathy and isolated left ventricular noncompaction associated with lamin A/C gene mutations. *Am J Cardiol.* 94(1):50-4. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.03.029.
119. Hernandez OM *et al.* (2007) Myosin essential light chain in health and disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 292(4):H1643-54. doi: 10.1152/ajpheart.00931.2006.
120. Hershberger RE and Siegfried JD. (2011) Update 2011: clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 57(16):1641-9.
121. Hershberger RE *et al.* (2008) Coding sequence mutations identified in MYH7, TNNT2, SCN5A, CSRP3, LBD3, and TCAP from 313 patients with familial or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Clin Transl Sci.* 1(1):21-6. doi: 10.1111/j.1752-8062.2008.00017.x.
122. Hershberger RE *et al.* (2010) Clinical and genetic issues in dilated cardiomyopathy: a review for genetics professionals. *Genet Med.* 12(11):655-67. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181f2481f.
123. Hershberger RE *et al.* (2013) Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. *Nat Rev Cardiol.* 10(9):531-47. doi: 10.1038/nrcardio.2013.105.
124. Hershberger RE *et al.* (2018) Genetic Evaluation of Cardiomyopathy-A Heart Failure Society of America Practice Guideline. *J Card Fail.* 24(5):281-302. doi: 10.1016/j.cardfail.2018.03.004.
125. Ho CY *et al.* (2000) Homozygous mutation in cardiac troponin T: implications for hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 102(16):1950-5. doi: 10.1161/01.cir.102.16.1950.
126. Ho CY *et al.* (2018) Genotype and Lifetime Burden of Disease in Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe). *Circulation.* 138(14):1387-1398. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033200.
127. Hodatsu A *et al.* (2014) Compound heterozygosity deteriorates phenotypes of hypertrophic cardiomyopathy with founder MYBPC3 mutation: evidence from patients and zebrafish models. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 307(11):H1594-604. doi: 10.1152/ajpheart.00637.2013.
128. Hoorntje ET *et al.* (2017) Lamin A/C-Related Cardiac Disease: Late Onset With a Variable and Mild Phenotype in a Large Cohort of Patients With the Lamin A/C p.(Arg331Gln) Founder Mutation. *Circ Cardiovasc Genet.* 10(4):e001631. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.116.001631.
129. Ichida F *et al.* (2001) Novel gene mutations in patients with left ventricular noncompaction or Barth syndrome. *Circulation.* 103(9):1256-63. doi: 10.1161/01.cir.103.9.1256.
130. Ichida F. (2020) Left ventricular noncompaction - Risk stratification and genetic consideration. *J Cardiol.* 75(1):1-9. doi: 10.1016/j.jjcc.2019.09.011.
131. Inagaki N *et al.* (2006) Alpha B-crystallin mutation in dilated cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 342(2):379-86. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.01.154.
132. Ingles J *et al.* (2005) Compound and double mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy: implications for genetic testing and counselling. *J Med Genet.* 42:e59. doi: 10.1136/jmg.2005.033886.
133. Ingles J *et al.* (2013) Clinical predictors of genetic testing outcomes in hypertrophic cardiomyopathy. *Genet Med.* 15(12):972-7. doi: 10.1038/gim.2013.44.
134. Ingles J *et al.* (2017) Nonfamilial hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, natural history, and clinical implications. *Circ Cardiovasc Genet.* 10:e001620. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.116.001620.

135. Itoh-Satoh M *et al.* (2002) Titin mutations as the molecular basis for dilated cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 291(2):385-93. doi: 10.1006/bbrc.2002.6448.
136. James CA *et al.* (2013) Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *J Am Coll Cardiol.* 62(14):1290-1297. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.033.
137. James CA *et al.* (2020) The role of genetics in cardiovascular disease: arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 41(14):1393-1400. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa141.
138. Jansweijer JA *et al.* (2017) Truncating titin mutations are associated with a mild and treatable form of dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 19(4):512-521. doi: 10.1002/ejhf.673.
139. Jongbloed RJ *et al.* (2003) Variable Clinical Manifestation of a Novel Missense Mutation in the Alpha-Tropomyosin (TPM1) Gene in Familial Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 41(6):981-6. doi: 10.1016/s0735-1097(02)03005-x.
140. Joshi PR *et al.* (2014) Carnitine palmitoyltransferase II (CPT II) deficiency: genotype-phenotype analysis of 50 patients. *J Neurol Sci.* 338(1-2):107-11. doi: 10.1016/j.jns.2013.12.026.
141. Jumper J *et al.* (2021) Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature.* 596(7873):583-589. doi: 10.1038/s41586-021-03819-2.
142. Kabaeva ZT *et al.* (2002) Systematic analysis of the regulatory and essential myosin light chain genes: genetic variants and mutations in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Hum Genet.* 10(11):741-8. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200872.
143. Kabsch W *et al.* (1990) Atomic structure of the actin:DNase I complex. *Nature.* 347(6288):37-44. doi: 10.1038/347037a0.
144. Kamisago M *et al.* (2000) Mutations in sarcomere protein genes as a cause of dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 343(23):1688-96. doi: 10.1056/NEJM200012073432304.
145. Kapplinger JD *et al.* (2011) Distinguishing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia-associated mutations from background genetic noise. *J Am Coll Cardiol.* 57(23):2317-27. doi: 10.1016/j.jacc.2010.12.036.
146. Karibe A *et al.* (2001) Hypertrophic Cardiomyopathy Caused by a Novel α -Tropomyosin Mutation (V95A) Is Associated With Mild Cardiac Phenotype, Abnormal Calcium Binding to Troponin, Abnormal Myosin Cycling, and Poor Prognosis. *Circulation.* 103(1):65-71. doi: 10.1161/01.cir.103.1.65.
147. Kayvanpour E *et al.* (2017) Genotype-phenotype associations in dilated cardiomyopathy: meta-analysis on more than 8000 individuals. *Clin Res Cardiol.* 106(2):127-139. doi: 10.1007/s00392-016-1033-6.
148. Kelly EM *et al.* (2008) Phospholamban oligomerization, quaternary structure, and sarco(endo)plasmic reticulum calcium ATPase binding measured by fluorescence resonance energy transfer in living cells. *J Biol Chem.* 283(18):12202-11. doi: 10.1074/jbc.M707590200.
149. Kelly M and Semsarian C. (2009) Multiple mutations in genetic cardiovascular disease: a marker of disease severity? *Circ Cardiovasc Genet.* 2:182-190. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.108.836478.
150. Keren A *et al.* (2008) Hypertrophic cardiomyopathy: the genetic determinants of clinical disease expression. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 5(3):158-68. doi: 10.1038/ncpcardio1110.

151. Kimura A *et al.* (1997) Mutations in the cardiac troponin I gene associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet.* 16(4):379-82. doi: 10.1038/ng0897-379.
152. Klauke B *et al.* (2017) High proportion of genetic cases in patients with advanced cardiomyopathy including a novel homozygous Plakophilin 2-gene mutation. *PLoS One.* 12(12):e0189489. doi: 10.1371/journal.pone.0189489.
153. Knöll R *et al.* (2002) The cardiac mechanical stretch sensor machinery involves a Z disc complex that is defective in a subset of human dilated cardiomyopathy. *Cell.* 111(7):943-55. doi: 10.1016/s0092-8674(02)01226-6.
154. Knöll R *et al.* (2007) Laminin-alpha4 and integrin-linked kinase mutations cause human cardiomyopathy via simultaneous defects in cardiomyocytes and endothelial cells. *Circulation.* 116(5):515-25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.689984.
155. Kopajtich R *et al.* (2014) Mutations in GTPBP3 cause a mitochondrial translation defect associated with hypertrophic cardiomyopathy, lactic acidosis, and encephalopathy. *Am J Hum Genet.* 95(6):708-20. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.10.017.
156. Koss KL and Kranias EG. (1996) Phospholamban: A prominent regulator of myocardial contractility. *Circ Res.* 79(6):1059-63. doi: 10.1161/01.res.79.6.1059.
157. Kubo T *et al.* (2005) Lifelong left ventricular remodeling of hypertrophic cardiomyopathy caused by a founder frameshift deletion mutation in the cardiac Myosin-binding protein C gene among Japanese. *J Am Coll Cardiol.* 46(9):1737-43. doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.087.
158. Lafreniere-Roula M *et al.* (2019) Family screening for hypertrophic cardiomyopathy: Is it time to change practice guidelines? *Eur Heart J.* 40(45):3672-3681. doi: 10.1093/eurheartj/ehz396.
159. Landstrom AP and Ackerman MJ. (2010) Mutation type is not clinically useful in predicting prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 122:2441-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.954446.
160. Landstrom AP *et al.* (2007) Mutations in JPH2-encoded junctophilin-2 associated with hypertrophic cardiomyopathy in humans. *J Mol Cell Cardiol.* 42(6):1026-35. doi: 10.1016/j.yjmcc.2007.04.006.
161. Landstrom AP *et al.* (2008) Molecular and functional characterization of novel hypertrophic cardiomyopathy susceptibility mutations in TNNC1-encoded troponin C. *J Mol Cell Cardiol.* 45(2):281-8. doi: 10.1016/j.yjmcc.2008.05.003.
162. Landstrom AP *et al.* (2011) PLN-encoded phospholamban mutation in a large cohort of hypertrophic cardiomyopathy cases: summary of the literature and implications for genetic testing. *Am Heart J.* 161(1):165-71. doi: 10.1016/j.ahj.2010.08.001.
163. Li D *et al.* (1999) Desmin mutation responsible for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 100(5):461-4. doi: 10.1161/01.cir.100.5.461.
164. Li D *et al.* (2001) Novel cardiac troponin T mutation as a cause of familial dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 104(18):2188-93. doi: 10.1161/hc4301.098285.
165. Li D *et al.* (2006) Mutations of presenilin genes in dilated cardiomyopathy and heart failure. *Am J Hum Genet.* 79(6):1030-9. doi: 10.1086/509900.
166. Li D *et al.* (2010) Identification of novel mutations in RBM20 in patients with dilated cardiomyopathy. *Clin Transl Sci.* 3(3):90-7. doi: 10.1111/j.1752-8062.2010.00198.x.
167. Li X and Guan MX. (2002) A human mitochondrial GTP binding protein related to tRNA modification may modulate phenotypic expression of the deafness-associated mitochondrial 12S rRNA mutation. *Mol Cell Biol.* 22(21):7701-11. doi: 10.1128/MCB.22.21.7701-7711.2002.

168. Liu H *et al.* (2018) Cardiac actin changes in the actomyosin interface have different effects on myosin duty ratio. *Biochem Cell Biol.* 96(1):26-31. doi: 10.1139/bcb-2017-0136.
169. Lopes LR and Elliott PM. (2014) A straightforward guide to the sarcomeric basis of cardiomyopathies. *Heart.* 100(24):1916-23. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305645.
170. Lopes LR *et al.* (2013) A systematic review and meta-analysis of genotype-phenotype associations in patients with hypertrophic cardiomyopathy caused by sarcomeric protein mutations. *Heart.* 99(24):1800-11. doi: 10.1136/heartjnl-2013-303939.
171. Lopes LR *et al.* (2013) Genetic complexity in hypertrophic cardiomyopathy revealed by high-throughput sequencing. *J Med Genet.* 50(4):228-39. doi: 10.1136/jmedgenet-2012-101270.
172. Lopes LR *et al.* (2015) Novel genotype-phenotype associations demonstrated by high-throughput sequencing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 101(4):294-301. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306387.
173. Lopes LR *et al.* (2015) Use of high-throughput targeted exome-sequencing to screen for copy number variation in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Med Genet.* 58(11):611-6. doi: 10.1016/j.ejmg.2015.10.001.
174. Lopes LR *et al.* (2021) Alpha-protein kinase 3 (ALPK3) truncating variants are a cause of autosomal dominant hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 42(32):3063-3073. doi: 10.1093/eurheartj/ehab424.
175. Lu JT *et al.* (2011) LMNA cardiomyopathy: cell biology and genetics meet clinical medicine. *Dis Model Mech.* 4(5):562-8. doi: 10.1242/dmm.006346.
176. Luxán G *et al.* (2013) Mutations in the NOTCH pathway regulator MIB1 cause left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Nat Med.* 19(2):193-201. doi: 10.1038/nm.3046.
177. MacLennan DH and Kranias EG. (2003) Phospholamban: A crucial regulator of cardiac contractility. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 4(7):566-77. doi: 10.1038/nrm1151.
178. Marcus FI *et al.* (2010) Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation.* 121(13):1533-41. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.840827.
179. Marian AJ and Braunwald E. (2017) Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res.* 121(7): 749–770. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311059.
180. Marian AJ *et al.* (1992) Detection of a new mutation in the beta-myosin heavy chain gene in an individual with hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest.* 90(6): 2156–2165. doi: 10.1172/JCI116101.
181. Marian AJ *et al.* (1995) Sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. Variability in phenotypic expression of beta-myosin heavy chain mutations. *Eur. Heart J.* 16, 368–376. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060920.
182. Marian AJ. (2021) Molecular Genetic Basis of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Res.* 128(10):1533-1553. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318346.
183. Maron BJ and Maron MS. (2013) Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet.* 381(9862):242-55. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60397-3.
184. Maron BJ *et al.* (1995) Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation.* 92(4):785-9. doi: 10.1161/01.cir.92.4.785.

185. Maron BJ *et al.* (2000) Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation*. 102:858–864. doi: 10.1161/01.cir.102.8.858.
186. Maron BJ *et al.* (2011) Onset of apical hypertrophic cardiomyopathy in adulthood. *Am J Cardiol*. 108(12):1783-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.07.048.
187. Maron BJ *et al.* (2012) Double or compound sarcomere mutations in hypertrophic cardiomyopathy: A potential link to sudden death in the absence of conventional risk factors. *Heart Rhythm*. 9(1):57-63. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.08.009.
188. Maron BJ *et al.* (2012) Genetics of Hypertrophic Cardiomyopathy After 20 Years. *J Am Coll Cardiol*. 60(8):705-15. doi: 10.1016/j.jacc.2012.02.068.
189. Maron BJ *et al.* (2015) Hypertrophic Cardiomyopathy in Adulthood Associated With Low Cardiovascular Mortality With Contemporary Management Strategies. *J Am Coll Cardiol*. 65(18):1915-28. doi: 10.1016/j.jacc.2015.02.061.
190. Maron BJ *et al.* (2018) Global Burden of Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Heart Fail*. 6(5):376-378. doi: 10.1016/j.jchf.2018.03.004.
191. Maron BJ. (2018) Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 379(7):655-668. doi: 10.1056/NEJMra1710575.
192. Martínez-Zamora A *et al.* (2015) Defective Expression of the Mitochondrial-tRNA Modifying Enzyme GTPBP3 Triggers AMPK-Mediated Adaptive Responses Involving Complex I Assembly Factors, Uncoupling Protein 2, and the Mitochondrial Pyruvate Carrier. *PLoS One*. 10(12):e0144273. doi: 10.1371/journal.pone.0144273.
193. Marume K *et al.* (2020) Prognosis and Clinical Characteristics of Dilated Cardiomyopathy With Family History via Pedigree Analysis. *Circ J*. 84(8):1284-1293. doi: 10.1253/circj.CJ-19-1176.
194. McDonagh TA *et al.* (2021) 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 42(36):3599-3726.
195. McKenna WJ and Judge DP. (2021) Epidemiology of the inherited cardiomyopathies. *Nat Rev Cardiol*. 18(1):22-36. doi: 10.1038/s41569-020-0428-2.
196. McNair WP *et al.* (2004) SCN5A Mutation Associated With Dilated Cardiomyopathy, Conduction Disorder, and Arrhythmia. *Circulation*. 110(15):2163-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000144458.58660.BB.
197. McNair WP *et al.* (2011) SCN5A mutations associate with arrhythmic dilated cardiomyopathy and commonly localize to the voltage-sensing mechanism. *J Am Coll Cardiol*. 57(21):2160-8. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.084.
198. Medeiros A *et al.* (2011) Mutations in the human phospholamban gene in patients with heart failure. *Am Heart J*. 162(6):1088-1095.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2011.07.028.
199. Medin M *et al.* (2007) Mutational screening of phospholamban gene in hypertrophic and idiopathic dilated cardiomyopathy and functional study of the PLN - 42 C>G mutation. *Eur J Heart Fail*. 9(1):37-43. doi: 10.1016/j.ejheart.2006.04.007.
200. Mellor G *et al.* (2017) Genetic Testing in the Evaluation of Unexplained Cardiac Arrest: From the CASPER (Cardiac Arrest Survivors With Preserved Ejection Fraction Registry). *Circ Cardiovasc Genet*. 10(3):e001686. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.116.001686.
201. Menon SC *et al.* (2008) Cardiac troponin T mutation in familial cardiomyopathy with variable remodeling and restrictive physiology. *Clin Genet*. 74(5):445-54. doi: 10.1111/j.1399-0004.2008.01062.x.
202. Merlo M *et al.* (2013) Poor prognosis of rare sarcomeric gene variants in patients with dilated cardiomyopathy. *Clin Transl Sci*. 6(6):424-8. doi: 10.1111/cts.12116.

203. Merner ND *et al.* (2008) Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 5 is a fully penetrant, lethal arrhythmic disorder caused by a missense mutation in the TMEM43 gene. *Am J Hum Genet.* 82(4):809-21. doi: 10.1016/j.ajhg.2008.01.010.
204. Mestroni L *et al.* (2007) Genetics of Dilated Cardiomyopathy Conduction Disease. *Prog Pediatr Cardiol.* 24:3-13. doi: 10.1016/j.ppedcard.2007.08.003.
205. Mestroni L *et al.* (2014) Genetic causes of dilated cardiomyopathy. *Prog Pediatr Cardiol.* 37(1-2):13-18. doi: 10.1016/j.ppedcard.2014.10.003.
206. Michels M *et al.* (2009) Disease penetrance and risk stratification for sudden cardiac death in asymptomatic hypertrophic cardiomyopathy mutation carriers. *Eur Heart J.* 30(21):2593-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehp306.
207. Milano A *et al.* (2014) HCN4 mutations in multiple families with bradycardia and left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 64(8):745-56. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.045.
208. Minamisawa S *et al.* (2003) Mutation of the phospholamban promoter associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 304(1):1-4. doi: 10.1016/s0006-291x(03)00526-6.
209. Miyata S *et al.* (2000) Myosin Heavy Chain Isoform Expression in the Failing and Nonfailing Human Heart. *Circ Res.* 86(4):386-90. doi: 10.1161/01.res.86.4.386.
210. Mogensen J *et al.* (1999) Alpha-cardiac actin is a novel disease gene in familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest.* 103(10):R39-43. doi: 10.1172/JCI6460.
211. Mogensen J *et al.* (2004) Frequency and clinical expression of cardiac troponin I mutations in 748 consecutive families with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 44(12):2315-25. doi: 10.1016/j.jacc.2004.05.088.
212. Mogensen J *et al.* (2004) Severe disease expression of cardiac troponin C and T mutations in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 44(10):2033-40. doi: 10.1016/j.jacc.2004.08.027.
213. Mohapatra B *et al.* (2003) Mutations in the muscle LIM protein and alpha-actinin-2 genes in dilated cardiomyopathy and endocardial fibroelastosis. *Mol Genet Metab.* 80(1-2):207-15. doi: 10.1016/s1096-7192(03)00142-2.
214. Moolman JC *et al.* (1997) Sudden death due to troponin T mutations. *J Am Coll Cardiol.* 29(3):549-55. doi: 10.1016/s0735-1097(96)00530-x.
215. Motoike HK *et al.* (2004) The Na⁺ channel inactivation gate is a molecular complex: A novel role of the COOH-terminal domain. *J Gen Physiol.* 123(2):155-65. doi: 10.1085/jgp.200308929.
216. Murphy RT *et al.* (2004) Novel mutation in cardiac troponin I in recessive idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet.* 363(9406):371-2. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15468-8.
217. Murphy SL *et al.* (2016) Evaluation of the Mayo Clinic Phenotype-Based Genotype Predictor Score in Patients with Clinically Diagnosed Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Transl Res.* 9(2):153-61. doi: 10.1007/s12265-016-9681-5.
218. Neagoe O *et al.* (2019) A rare case of familial restrictive cardiomyopathy, with mutations in MYH7 and ABCC9 genes. *Discoveries (Craiova).* 7(3):e99. doi: 10.15190/d.2019.12.
219. Ng D *et al.* (2013) Interpreting secondary cardiac disease variants in an exome cohort. *Circ Cardiovasc Genet.* 6(4):337-46. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000039.
220. Nguyen K *et al.* (2019) Whole Exome Sequencing Reveals a Large Genetic Heterogeneity and Revisits the Causes of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med.* 12(5):e002500. doi: 10.1161/CIRCGEN.119.002500.

221. Niimura H *et al.* (1998) Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 338(18):1248-57. doi: 10.1056/NEJM199804303381802.
222. Niimura H *et al.* (2002) Sarcomere protein gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *Circulation.* 105(4):446-51. doi: 10.1161/hc0402.102990.
223. Norton N *et al.* (2011) Genome-wide studies of copy number variation and exome sequencing identify rare variants in BAG3 as a cause of dilated cardiomyopathy. *Am J Hum Genet.* 88(3):273-82. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.01.016.
224. Norton N *et al.* (2012) Evaluating Pathogenicity of Rare Variants From Dilated Cardiomyopathy in the Exome Era. *Circ Cardiovasc Genet.* 5(2):167-74. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.111.961805.
225. Ochoa JP *et al.* (2018) Formin Homology 2 Domain Containing 3 (FHOD3) Is a Genetic Basis for Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 72(20):2457-2467. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.001.
226. Olive M *et al.* (2004) Desmin-related myopathy: clinical, electrophysiological, radiological, neuropathological and genetic studies. *J Neurol Sci.* 219(1-2):125-37. doi: 10.1016/j.jns.2004.01.007.
227. Olivetto I *et al.* (2008) Myofilament protein gene mutation screening and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc.* 83(6):630-8. doi: 10.4065/83.6.630.
228. Olivetto I *et al.* (2012) Patterns of disease progression in hypertrophic cardiomyopathy: an individualized approach to clinical staging. *Circ Heart Fail.* 5(4):535-46.
229. Olson TM *et al.* (1998) Actin mutations in dilated cardiomyopathy, a heritable form of heart failure. *Science.* 280(5364):750-2. doi:10.1126/science.280.5364.750.
230. Olson TM *et al.* (2000) Inherited and de novo mutations in the cardiac actin gene cause hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol.* 32(9):1687-94. doi: 10.1006/jmcc.2000.1204.
231. Olson TM *et al.* (2002) Metavinculin mutations alter actin interaction in dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 105(4):431-7. doi: 10.1161/hc0402.102930.
232. Olson TM *et al.* (2002) Myosin light chain mutation causes autosomal recessive cardiomyopathy with mid-cavitary hypertrophy and restrictive physiology. *Circulation.* 105(20):2337-40. doi: 10.1161/01.cir.0000018444.47798.94.
233. Olson TM *et al.* (2005) Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *JAMA.* 293(4):447-54.
234. Ommen SR *et al.* (2020) 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.* 76(25):e159-e240. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.045.
235. Ommen SR *et al.* (2024) 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 149(23):e1239-e1311. doi: 10.1161/CIR.0000000000001250.
236. Ortiz-Genga MF *et al.* (2016) Truncating FLNC Mutations Are Associated With High-Risk Dilated and Arrhythmogenic Cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol.* 68(22):2440-2451. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.927.

237. Osio A *et al.* (2007) Myozenin 2 is a novel gene for human hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Res.* 100(6):766-8. doi: 10.1161/01.RES.0000263008.66799.aa.
238. Otten E *et al.* (2010) Desmin mutations as a cause of right ventricular heart failure affect the intercalated disks. *Heart Rhythm.* 7(8):1058-64. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.04.023.
239. Ouellette *et al.* (2018) Clinical genetic testing in pediatric cardiomyopathy: Is bigger better? *Clin Genet.* 93(1):33-40. doi:10.1111/cge.13024.
240. Ouyang P *et al.* (2011) A de novo mutation in NKX2.5 associated with atrial septal defects, ventricular noncompaction, syncope and sudden death. *Clin Chim Acta.* 412(1-2):170-5. doi: 10.1016/j.cca.2010.09.035.
241. Paller MS *et al.* (2018) Restrictive cardiomyopathy: an unusual phenotype of a lamin A variant. *ESC Heart Fail.* 5(4):724-726. doi: 10.1002/ehf2.12294.
242. Park KY *et al.* (2000) Sporadic cardiac and skeletal myopathy caused by a de novo desmin mutation. *Clin Genet.* 57(6):423-9. doi: 10.1034/j.1399-0004.2000.570604.x.
243. Parks SB *et al.* (2008) Lamin A/C mutation analysis in a cohort of 324 unrelated patients with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy. *Am Heart J.* 156(1):161-9. doi: 10.1016/j.ahj.2008.01.026.
244. Parvatiyar MS *et al.* (2012) A mutation in TNNC1-encoded cardiac troponin C, TNNC1-A31S, predisposes to hypertrophic cardiomyopathy and ventricular fibrillation. *J Biol Chem.* 287(38):31845-55. doi: 10.1074/jbc.M112.377713.
245. Peng GX *et al.* (2021) The human tRNA taurine modification enzyme GTPBP3 is an active GTPase linked to mitochondrial diseases. *Nucleic Acids Res.* 49(5):2816-2834. doi: 10.1093/nar/gkab104.
246. Perrot A *et al.* (2016) Mutations in NEBL encoding the cardiac Z-disk protein nebulin are associated with various cardiomyopathies. *Arch Med Sci.* 12(2): 263–278. doi: 10.5114/aoms.2016.59250.
247. Pfeffer TJ *et al.* (2019) Increased Cancer Prevalence in Peripartum Cardiomyopathy. *JACC CardioOncol.* 1(2):196-205. doi: 10.1016/j.jacc.2019.09.008.
248. Pietra BA *et al.* (2012) Early Predictors of Survival to and After Heart Transplantation in Children With Dilated Cardiomyopathy. *Circulation.* 126(9):1079-86. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.011999.
249. Pignatelli RH *et al.* (2003) Clinical characterization of left ventricular noncompaction in children: a relatively common form of cardiomyopathy. *Circulation.* 108(21):2672-8. doi: 10.1161/01.CIR.0000100664.10777.B8.
250. Pilotto A *et al.* (2006) alphaB-crystallin mutation in dilated cardiomyopathies: low prevalence in a consecutive series of 200 unrelated probands. *Biochem Biophys Res Commun.* 346(4):1115-7. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.05.203.
251. Poetter K *et al.* (1996) Mutations in either the essential or regulatory light chains of myosin are associated with a rare myopathy in human heart and skeletal muscle. *Nat Genet.* 13(1):63-9. doi: 10.1038/ng0596-63.
252. Popa-Fotea NM *et al.* (2019) Exploring the Continuum of Hypertrophic Cardiomyopathy-From DNA to Clinical Expression. *Medicina (Kaunas).* 55(6):299. doi: 10.3390/medicina55060299.
253. Postma AV *et al.* (2011) Mutations in the sarcomere gene MYH7 in Ebstein anomaly. *Circ Cardiovasc Genet.* 4(1):43-50. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.110.957985.

254. Probst S *et al.* (2011) Sarcomere gene mutations in isolated left ventricular noncompaction cardiomyopathy do not predict clinical phenotype. *Circ Cardiovasc Genet.* 4(4):367-74. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.110.959270.
255. Protonotarios A *et al.* (2021) The Novel Desmin Variant p.Leu115Ile Is Associated With a Unique Form of Biventricular Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Can J Cardiol.* 37(6):857-866. doi: 10.1016/j.cjca.2020.11.017.
256. Protonotarios N and Tsatsopoulou A (2004) Naxos disease and Carvajal syndrome: cardiocutaneous disorders that highlight the pathogenesis and broaden the spectrum of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol.* 13(4):185-94. doi: 10.1016/j.carpath.2004.03.609.
257. Pugh *et al.* (2014) The landscape of genetic variation in dilated cardiomyopathy as surveyed by clinical DNA sequencing *Genet Med.* 16(8):601-8. doi:10.1038/gim.2013.204.
258. Purevjav E *et al.* (2012) Molecular basis for clinical heterogeneity in inherited cardiomyopathies due to myopalladin mutations. *Hum Mol Genet.* 21(9):2039-53. doi: 10.1093/hmg/dds022.
259. Quarta G *et al.* (2011) Familial evaluation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: impact of genetics and revised task force criteria. *Circulation.* 123(23):2701-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.976936.
260. Quarta G *et al.* (2012) Mutations in the Lamin A/C gene mimic arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 33(9):1128-36. doi: 10.1093/eurheartj/ehr451.
261. Rapezzi C *et al.* (2022) Restrictive cardiomyopathy: definition and diagnosis. *Eur Heart J.* 43(45):4679-4693.
262. Regitz-Zagrosek V *et al.* (2000) Novel mutation in the alpha-tropomyosin gene and transition from hypertrophic to hypocontractile dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 102(17):E112-6. doi: 10.1161/01.cir.102.17.e112.
263. Richard P *et al.* (2003) Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation.* 107(17):2227-32. doi: 10.1161/01.CIR.0000066323.15244.54.
264. Richard P *et al.* (2019) Targeted panel sequencing in adult patients with left ventricular non-compaction reveals a large genetic heterogeneity. *Clin Genet.* 95(3):356-367. doi: 10.1111/cge.13484.
265. Richards S *et al.* (2015) Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 17(5):405-24. doi:10.1038/gim.2015.30.
266. Rigato I *et al.* (2013) Compound and digenic heterozygosity predicts lifetime arrhythmic outcome and sudden cardiac death in desmosomal gene-related arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet.* 6(6):533-42. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000288.
267. Rodriguez G *et al.* (2011) Molecular genetic and functional characterization implicate muscle-restricted coiled-coil gene (MURC) as a causal gene for familial dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet.* 4(4):349-58. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.111.959866.
268. Ross SB *et al.* (2018) Holt-Oram syndrome in two families diagnosed with left ventricular noncompaction and conduction disease. *HeartRhythm Case Rep.* 4(4):146-151. doi: 10.1016/j.hrcre.2017.12.002.
269. Roston TM *et al.* (2017) A novel RYR2 loss-of-function mutation (I4855M) is associated with left ventricular non-compaction and atypical catecholaminergic

- polymorphic ventricular tachycardia. *J Electrocardiol.* 50(2):227-233. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2016.09.006.
270. Saltzman AJ *et al.* (2010) Short communication: the cardiac myosin binding protein C Arg502Trp mutation: a common cause of hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Res.* 106(9):1549-52. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.216291.
271. Sanoudou D *et al.* (2015) Genetic modifiers to the PLN L39X mutation in a patient with DCM and sustained ventricular tachycardia? *Glob Cardiol Sci Pract.* 2015(2):29. doi: 10.5339/gcsp.2015.29.
272. Satoh M *et al.* (1999) Structural analysis of the titin gene in hypertrophic cardiomyopathy: identification of a novel disease gene. *Biochem Biophys Res Commun.* 262(2):411-7. doi: 10.1006/bbrc.1999.1221.
273. Schänzer A *et al.* (2018) Dysregulated autophagy in restrictive cardiomyopathy due to Pro209Leu mutation in BAG3. *Mol Genet Metab.* 123(3):388-399. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.01.001.
274. Schmitt JP *et al.* (2003) Dilated cardiomyopathy and heart failure caused by a mutation in phospholamban. *Science.* 299(5611):1410-3. doi: 10.1126/science.1081578.
275. Schönberger J *et al.* (2000) Dilated cardiomyopathy and sensorineural hearing loss: a heritable syndrome that maps to 6q23-24. *Circulation.* 101(15):1812-8. doi: 10.1161/01.cir.101.15.1812.
276. Schönberger J *et al.* (2005) Mutation in the transcriptional coactivator EYA4 causes dilated cardiomyopathy and sensorineural hearing loss. *Nat Genet.* 37(4):418-22. doi: 10.1038/ng1527.
277. Schultheiss HP *et al.* (2019) Dilated cardiomyopathy. *Nat Rev Dis Primers.* 5(1):32. doi: 10.1038/s41572-019-0084-1.
278. Sedaghat-Hamedani F *et al.* (2017) Clinical genetics and outcome of left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 38(46):3449-3460. doi: 10.1093/eurheartj/ehx545.
279. Seferović PM *et al.* (2019) Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 21(5):553-576. doi: 10.1002/ejhf.1461.
280. Semsarian C *et al.* (2015) New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 65(12):1249-1254. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.019.
281. Sen-Chowdhry S *et al.* (2008) Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol.* 52(25):2175-87. doi: 10.1016/j.jacc.2008.09.019.
282. Sen-Chowdhry S *et al.* (2016) Update on hypertrophic cardiomyopathy and a guide to the guidelines. *Nat Rev Cardiol.* 13(11):651-675. doi: 10.1038/nrcardio.2016.140.
283. Shan L *et al.* (2008) SCN5A variants in Japanese patients with left ventricular noncompaction and arrhythmia. *Mol Genet Metab.* 93(4):468-74. doi: 10.1016/j.ymgme.2007.10.009.
284. Shumkova *et al.* (2021) Left ventricle non-compaction with a dilative phenotype and novel genetic mutations. *Kardiol Pol.* 79(6):716-717. doi: 10.33963/KP.15965.
285. Smith ED *et al.* (2020) Desmoplakin Cardiomyopathy, a Fibrotic and Inflammatory Form of Cardiomyopathy Distinct From Typical Dilated or Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circulation.* 141(23):1872-1884. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044934.

286. Song W *et al.* (2011) Molecular mechanism of the E99K mutation in cardiac actin (ACTC Gene) that causes apical hypertrophy in man and mouse. *J Biol Chem.* 286(31):27582-93. doi: 10.1074/jbc.M111.252320.
287. Song W *et al.* (2013) Mechanical and energetic properties of papillary muscle from ACTC E99K transgenic mouse models of hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 304(11):H1513-24. doi: 10.1152/ajpheart.00951.2012.
288. Stöllberger C and Finsterer J. (2007) Extracardiac medical and neuromuscular implications in restrictive cardiomyopathy. *Clin Cardiol.* 30(8):375-80. doi: 10.1002/clc.20005.
289. Taylor M *et al.* (2011) Genetic variation in titin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy-overlap syndromes. *Circulation.* 124(8):876-85. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.005405.
290. Taylor MRG *et al.* (2005) Thymopoietin (lamina-associated polypeptide 2) gene mutation associated with dilated cardiomyopathy. *Hum Mutat.* 26(6):566-74. doi: 10.1002/humu.20250.
291. Teng GZ *et al.* (2019) M-class hypertrophic cardiomyopathy cardiac actin mutations increase calcium sensitivity of regulated thin filaments. *Biochem Biophys Res Commun.* 519(1):148-152. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.08.151.
292. Theis JL *et al.* (2006) Echocardiographic-determined septal morphology in Z-disc hypertrophic cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 351(4):896-902. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.10.119.
293. Thiene G *et al.* (1988) Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med.* 318(3):129-33. doi: 10.1056/NEJM198801213180301.
294. Towbin JA *et al.* (1993) X-linked dilated cardiomyopathy. Molecular genetic evidence of linkage to the Duchenne muscular dystrophy (dystrophin) gene at the Xp21 locus. *Circulation.* 87(6):1854-65. doi: 10.1161/01.cir.87.6.1854.
295. Towbin JA *et al.* (2015) Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Lancet.* 386(9995):813-25. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61282-4.
296. Towbin JA *et al.* (2019) 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 16(11):e301-e372. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.05.007.
297. Tsubata S *et al.* (2000) Mutations in the human delta-sarcoglycan gene in familial and sporadic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest.* 106(5):655-62. doi: 10.1172/JCI9224.
298. Tucker NR *et al.* (2017) Novel Mutation in FLNC (Filamin C) Causes Familial Restrictive Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet.* 10(6):e001780. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.117.001780.
299. Valdés-Mas R *et al.* (2014) Mutations in filamin C cause a new form of familial hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Commun.* 5:5326. doi: 10.1038/ncomms6326.
300. van Berlo JH *et al.* (2005) Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? *J Mol Med (Berl).* 83(1):79-83. doi: 10.1007/s00109-004-0589-1.
301. van den Hoogenhof MMG *et al.* (2018) RBM20 Mutations Induce an Arrhythmogenic Dilated Cardiomyopathy Related to Disturbed Calcium Handling. *Circulation.* 138(13):1330-1342. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031947.
302. van der Zwaag PA *et al.* (2012) Phospholamban R14del mutation in patients diagnosed with dilated cardiomyopathy or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evidence supporting the concept of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 14(11):1199-207. doi: 10.1093/eurjhf/hfs119.

303. van Driest SL *et al.* (2002) A novel TPM1 mutation in a family with hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death in childhood. *Am J Cardiol.* 90(10):1123-7. doi: 10.1016/s0002-9149(02)02780-7.
304. van Driest SL *et al.* (2002) Prevalence and severity of benign mutations in the beta-myosin heavy chain, cardiac troponin T, and alpha-tropomyosin genes in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 106:3085–90. doi: 10.1161/01.cir.0000042675.59901.14.
305. van Driest SL *et al.* (2004) Myosin binding protein C mutations and compound heterozygosity in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 44(9):1903-10. doi: 10.1016/j.jacc.2004.07.045.
306. van Driest SL *et al.* (2005) Yield of Genetic Testing in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc.* 80(6):739-44. doi: 10.1016/S0025-6196(11)61527-9.
307. van Lint FHM *et al.* (2019) Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy-Associated Desmosomal Variants Are Rarely De Novo. *Circ Genom Precis Med.* 12(8):e002467. doi: 10.1161/CIRCGEN.119.002467.
308. van Rijsingen IAW *et al.* (2012) Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin a/c mutation carriers a European cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 59(5):493-500. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.078.
309. van Rijsingen IAW *et al.* (2014) Outcome in phospholamban R14del carriers: results of a large multicentre cohort study. *Circ Cardiovasc Genet.* 7(4):455-65. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000374.
310. van Tintelen JP *et al.* (2009) Severe cardiac phenotype with right ventricular predominance in a large cohort of patients with a single missense mutation in the DES gene. *Heart Rhythm.* 6(11):1574-83. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.07.041.
311. van Waning JI *et al.* (2018) Genetics, Clinical Features, and Long-Term Outcome of Noncompaction Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 71(7):711-722. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.019.
312. Varnava AM *et al.* (2001) Hypertrophic cardiomyopathy: histopathological features of sudden death in cardiac troponin T disease. *Circulation.* 104(12):1380-4. doi: 10.1161/hc3701.095952.
313. Vasile VC *et al.* (2006) A missense mutation in a ubiquitously expressed protein, vinculin, confers susceptibility to hypertrophic cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 345(3):998-1003. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.04.151.
314. Vasile VC *et al.* (2006) Identification of a metavinculin missense mutation, R975W, associated with both hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *Mol Genet Metab.* 87(2):169-74. doi: 10.1016/j.ymgme.2005.08.006.
315. Vatta M *et al.* (2003) Mutations in Cypher/ZASP in patients with dilated cardiomyopathy and left ventricular non-compaction. *J Am Coll Cardiol.* 42(11):2014-27. doi: 10.1016/j.jacc.2003.10.021.
316. Vernengo L *et al.* (2010) Desmin myopathy with severe cardiomyopathy in a Uruguayan family due to a codon deletion in a new location within the desmin 1A rod domain. *Neuromuscul Disord.* 20(3):178-87. doi: 10.1016/j.nmd.2010.01.001.
317. Villarroya M *et al.* (2008) Characterization of human GTPBP3, a GTP-binding protein involved in mitochondrial tRNA modification. *Mol Cell Biol.* 28(24):7514-31. doi: 10.1128/MCB.00946-08.
318. Viswanathan SK *et al.* (2017) Hypertrophic cardiomyopathy clinical phenotype is independent of gene mutation and mutation dosage. *PLoS One.* 12(11): e0187948. doi: 10.1371/journal.pone.0187948.

319. Waldmüller S *et al.* (2011) Novel correlations between the genotype and the phenotype of hypertrophic and dilated cardiomyopathy: results from the German Competence Network. *Heart Failure Eur J Heart Fail.* 13(11):1185-92. doi: 10.1093/eurjhf/hfr074.
320. Walsh R *et al.* (2017) Reassessment of Mendelian gene pathogenicity using 7,855 cardiomyopathy cases and 60,706 reference samples. *Genet Med.* 19(2):192-203. doi: 10.1038/gim.2016.9.
321. Wang C *et al.* (2017) A Wide and Specific Spectrum of Genetic Variants and Genotype-Phenotype Correlations Revealed by Next-Generation Sequencing in Patients with Left Ventricular Noncompaction. *J Am Heart Assoc.* 6(9):e006210. doi: 10.1161/JAHA.117.006210.
322. Wang C *et al.* (2022) Generation of patient-derived iPSC lines from a girl with Combined Oxidative Phosphorylation Deficiency 23 (COXPD23) caused by compound heterozygous GTPBP3 variants. *Stem Cell Res.* 61:102775. doi: 10.1016/j.scr.2022.102775.
323. Wang H *et al.* (2010) Mutations in NEXN, a Z-disc gene, are associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Hum Genet.* 87(5):687-93. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.10.002.
324. Wang J *et al.* (2014) Malignant effects of multiple rare variants in sarcomere genes on the prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 16(9):950-7. doi: 10.1002/ejhf.144.
325. Ware JS *et al.* (2016) Shared Genetic Predisposition in Peripartum and Dilated Cardiomyopathies. *N Engl J Med.* 374(3):233-41. doi: 10.1056/NEJMc1602671.
326. Ware JS *et al.* (2018) Genetic Etiology for Alcohol-Induced Cardiac Toxicity. *J Am Coll Cardiol.* 71(20):2293-2302. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.462.
327. Watkins H *et al.* (1992) Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 326(17):1108-14. doi: 10.1056/NEJM199204233261703.
328. Watkins H *et al.* (1995) Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 332(16):1058-64. doi: 10.1056/NEJM199504203321603.
329. Watkins H *et al.* (1996) Expression and functional assessment of a truncated cardiac troponin t that causes hypertrophic cardiomyopathy. Evidence for a dominant negative action. *J Clin Invest.* 98(11): 2456–2461. doi: 10.1172/JCI119063.
330. Weintraub RG *et al.* (2017) Dilated cardiomyopathy. *Lancet.* 390(10092):400-414. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31713-5.
331. Wieser T. (2004) Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency. In: Adam MP *et al.* (eds). *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. PMID: 20301431.
332. Wilcox JE and Hershberger RE (2018) Genetic cardiomyopathies. *Curr Opin Cardiol.* 33(3):354-362. doi: 10.1097/HCO.0000000000000512.
333. Wilde AAM *et al.* (2022) European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Heart Rhythm.* 19(7):e1-e60. doi: 10.1016/j.hrthm.2022.03.1225.
334. Xing Y *et al.* (2006) Genetic analysis in patients with left ventricular noncompaction and evidence for genetic heterogeneity. *Mol Genet Metab.* 88(1):71-7. doi: 10.1016/j.ymgme.2005.11.009.

335. Yan HM *et al.* (2021) Novel Mutations in the GTPBP3 Gene for Mitochondrial Disease and Characteristics of Related Phenotypic Spectrum: The First Three Cases From China. *Front Genet.* 12:611226. doi: 10.3389/fgene.2021.611226.
336. Zeppenfeld *et al.* (2022) 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 43(40):3997-4126. doi: 10.1093/eurheartj/ehac262.

ЕЛЕКТРОННИ ИЗТОЧНИЦИ:

1. ClinVar: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>
2. gnomAD v2.1.1: <https://gnomad.broadinstitute.org/>
3. In-Silico PCR: <https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgPcr>
4. Mutation Taster: <https://www.mutationtaster.org/>
5. OMIM: <https://omim.org/>
6. PolyPhen2: <http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>
7. SIFT: <https://sift.bii.a-star.edu.sg/>