

Miocardiopatía dilatada familiar: situación actual y beneficios clínicos de la investigación básica

Alfonso Castro Beiras^{a,b}, Lorenzo Monserrat^a y Manuel Hermida^b

^aServicio de Cardiología. Área del Corazón. Hospital Universitario Juan Canalejo. A Coruña.

^bInstituto Universitario de Ciencias da Saúde. Universidad de A Coruña. A Coruña. España.

La miocardiopatía dilatada (MCD) idiopática es una enfermedad familiar en al menos un 20-30% de los casos. El conocimiento de las bases genéticas de la miocardiopatía dilatada familiar es muy reciente. Se han identificado mutaciones en genes responsables de la síntesis de proteínas del sarcómero y del citoesqueleto como causantes de MCD, y se han propuesto varias hipótesis para explicar la etiopatogenia de esta enfermedad. Sin embargo, la MCD es una enfermedad poligénica, en cuyo desarrollo influyen factores ambientales diversos.

Esta revisión pretende describir la situación actual del estudio de la MCD familiar desde un punto de vista de la genética y la biología molecular, así como de la aplicación clínica de los nuevos conocimientos.

La colaboración entre investigación clínica y genética molecular es imprescindible para avanzar en el conocimiento de esta enfermedad.

Palabras clave: *Miocardiopatía. Genética. Biología molecular.*

Familial Dilated Cardiomyopathy: Current Status and Clinical Benefits of Basic Research

Idiopathic dilated cardiomyopathy (DCM) is a familial disease in at least 20 to 30% of all cases. Knowledge of the genetic basis of familial DCM has been obtained only recently. Mutations in the genes responsible for sarcomere and cytoskeletal protein synthesis have been identified as the cause of DCM, and several hypotheses have been put forward to explain the etiology and pathology of the disease. However, DCM has several causes, and a number of environmental factors influence its course.

This review aims to describe the current status of research on familial DCM in the areas of genetics and molecular biology, and to report the clinical applications of this new knowledge.

Cooperation between clinical researchers and colleagues in molecular genetics is essential for progress in enhancing our knowledge of this disease.

Key words: *Cardiomyopathy. Genetics. Molecular biology.*

INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía dilatada idiopática (MCD) es una enfermedad del músculo cardíaco que se caracteriza por la presencia de dilatación de uno o ambos ventrículos, disfunción ventricular sistólica y diastólica, que evoluciona a la insuficiencia cardíaca congestiva y muerte prematura por arritmias o fallo cardíaco. En los últimos años se ha demostrado una asociación familiar en un porcentaje importante de los casos. Esta revisión pretende describir la situación actual del estudio de la MCD familiar desde un punto de vista básico (genéti-

ca y biología molecular) y de la aplicación clínica de los nuevos conocimientos. Para ello, analizaremos los datos descritos en la bibliografía y comentaremos nuestra propia experiencia.

DIAGNÓSTICO Y PREVALENCIA DE LA MIOCARDIOPATÍA DILATADA FAMILIAR

Se considera que existe miocardiopatía dilatada familiar *a priori* cuando al menos uno de los familiares de un paciente con MCD idiopática presenta la misma enfermedad¹⁻⁶. Esta definición es muy restrictiva e implica una infraestimación de la prevalencia de enfermedad familiar. La expresión clínica de la enfermedad depende de la edad del paciente. Se ha demostrado que entre un 10 y un 30% de los familiares que presentan dimensiones del ventrículo izquierdo superiores a las del 95% de una población normal, con función sistóli-

Correspondencia: Dr. Alfonso Castro Beiras.
Área del Corazón. Hospital Universitario Juan Canalejo.
As Xubias. 15006 A Coruña. España.
Correo electrónico: alcabe@arrakis.es

ca conservada, desarrollan MCD en un plazo de 3-5 años⁵. Por ello, se considera probable MCD familiar cuando existe al menos un familiar con crecimiento ventricular izquierdo en el ecocardiograma, aun teniendo una fracción de eyección normal. Por otra parte, puede ser difícil identificar la presencia de enfermedad familiar en casos con herencia recesiva, o ligada al cromosoma X.

La realización de un estudio familiar en la MCD comienza con una buena caracterización clínica del caso índice y una completa anamnesis familiar. Los primeros trabajos sobre prevalencia de MCD familiar sólo ampliaban el estudio cuando el paciente refería la existencia de antecedentes familiares. Con esta estrategia, la prevalencia de enfermedad familiar era de entre un 3 y un 5%. Posteriormente, otros autores realizaron un estudio sistemático de los familiares de pacientes con MCD idiopática y, en la actualidad, se considera que la prevalencia de MCD familiar es de aproximadamente un 30% de los casos²⁻⁶. Sin embargo, esta estimación procede de pocos estudios con un número reducido de pacientes, con resultados variables (lo que probablemente depende de las características de las poblaciones estudiadas). Aprovechando la existencia de un activo programa de trasplante cardíaco en nuestro hospital, y de una consulta especializada en el seguimiento de pacientes con MCD, iniciamos en el año 1999 un estudio sobre la prevalencia y las características de la MCD familiar en nuestra población, cuyos resultados, que representan cerca de un 10% de los datos existentes sobre la prevalencia de la MCD familiar,

han sido publicados recientemente en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA⁶. En resumen, un 26% de los casos estudiados tenían MCD familiar, otro 26% una posible enfermedad familiar y el resto fueron considerados casos esporádicos. Por tanto, más de un 50% de los casos estudiados son susceptibles de tener una enfermedad de base genética. En la tabla 1 se resume nuestro protocolo de estudio de la MCD familiar.

Bases moleculares de la MCD

El conocimiento de las bases genéticas de la MCD es muy reciente. La primera mutación responsable de MCD se describió hace apenas 5 años en el gen de la LMNA A/C. Desde entonces, la MCD familiar se ha relacionado con otros genes que codifican proteínas del citoesqueleto celular y proteínas sarcoméricas (tabla 2). Se ha intentado establecer una relación directa entre genotipo-fenotipo y pronóstico. Sin embargo, como veremos a continuación, distintas mutaciones en un mismo gen pueden dar lugar a fenotipos completamente diferentes. Incluso dentro de una familia en la que se identifica una determinada mutación, las manifestaciones clínicas son a menudo muy variables, probablemente a causa de la influencia de otros factores genéticos y ambientales. De todos modos, el estudio sistemático genético y clínico de estas familias está permitiendo avanzar rápidamente en el conocimiento de esta compleja enfermedad. A continuación presentamos un resumen del conocimiento actual de las bases genéticas de la MCD.

TABLA 1. Protocolo de estudio de miocardiopatía dilatada familiar del Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo

Historia clínica	Sexo, edad diagnóstico, circunstancias de la aparición de la enfermedad (viriasis previa, parto), edad del trasplante, antecedentes familiares (enfermedad autoinmune, MCD, otras cardiopatías, miopatía/distrofia, HTA), antecedentes personales (alergia, asma, enfermedad autoinmune, miocarditis, HTA, DM, consumo de alcohol, consumo de tabaco, hiperlipemia, ejercicio físico, otras enfermedades y medicaciones pretrasplante)
Exploración física	Completa, incluyendo talla y peso, presión arterial, auscultación cardiopulmonar, datos insuficiencia cardíaca, frecuencia cardíaca, etc.
Electrocardiograma	ECG normal/anormal, ritmo, hipertrofia (índice Sokolov), eje, ondas Q patológicas, bloqueos de rama (izquierda, derecha, incompleto, alteración inespecífica de conducción), PR, alteraciones del segmento ST-T
Ecocardiograma	Diámetros de ventrículo izquierdo (telesistólico y telediastólico), derecho, aurícula izquierda, fracción de eyección, fracción de acortamiento, grosor septal y de pared posterior en diástole, movimiento de anillos auriculoventriculares y alteraciones valvulares, presión sistólica de la arteria pulmonar
Otras pruebas complementarias (en pacientes con alteraciones en las previas, indicación individualizada)	Holter, ergometría-eco ejercicio-talio, RMN cardíaca, coronariografía
Análítica	Sodio, potasio, glucosa, urea, creatinina, calcio, fósforo y ácido úrico, T3 y TSH, colesterol total y cLDL, triglicéridos, GOT, GPT, LDH, GGT, CPK, hierro y ferritina, hemograma (hematócrito, hemoglobina, VCM, plaquetas)
Muestras ADN	Recogida en tres tubos de sangre completa para estudios de ADN
Consentimiento informado	Consentimiento para realización de estudio familiar, introducción de datos en base de datos informática y estudio genético de miocardiopatía dilatada

Mutaciones en proteínas del citoesqueleto

Láminas A/C

El gen *LMNA A/C* codifica dos proteínas de la cara interna de la membrana nuclear: las láminas A y C. La lámina es una proteína en forma de varilla, que se expresa en casi todos los tipos celulares y cuya función es contribuir a la integridad estructural del núcleo y proporcionarle soporte mecánico. Un aspecto sorprendente de este gen es que diversas mutaciones producen enfermedades completamente diferentes: distrofia muscular tipo Emery Dreifuss, distrofia muscular *limb-girdle*, lipodistrofia parcial familiar, distrofia muscular Charcot-Marie-Tooth tipo 2, displasia mandibuloacral y también MCD familiar sin miopatía esquelética. Podemos clasificar las mutaciones asociadas con el desarrollo de MCD en 4 grupos:

1. MCD con trastornos de la conducción auriculoventricular, sin miopatía esquelética: generalmente se trata de mutaciones *missense* que se agrupan en torno a la región proximal de la lámina A/C. Se ha llegado a sugerir que sólo estaría indicada la búsqueda de mutaciones en este gen en los casos de MCD familiar con antecedentes personales o familiares de trastornos de la conducción auriculoventricular. Sin embargo, hay que señalar que la mayor parte de los grupos han concentrado la búsqueda de estas mutaciones en los casos con trastornos de conducción, lo cual implica un sesgo de selección⁷.

2. Cardiopatía y enfermedad esquelética. Generalmente se encuentra asociada a mutaciones en la región central de la proteína que causan distrofias musculares esqueléticas que se inician en la juventud, también asociadas en general con trastornos en la conducción auriculoventricular^{8,9}.

3. Cardiopatía y lipodistrofia parcial familiar¹⁰⁺ que se caracterizan por la degeneración de los adipocitos y la diabetes resistente a la insulina: mutaciones en la región carboxiterminal de la proteína.

4. Cardiopatía sin enfermedad significativa de conducción ni enfermedad esquelética. En nuestro laboratorio hemos estudiado la presencia de mutaciones en el gen *LMNA A/C* en 71 pacientes con MCD, con o sin trastornos de la conducción. Hallamos dos nuevas mutaciones en dos familias en las que los portadores de las mutaciones no presentaban trastorno de la conducción auriculoventricular (incluso en pacientes en fases avanzadas de la enfermedad). Una de estas mutaciones ha sido descrita en otras dos familias (una en Japón y otra en Italia), en las que sí se describe la existencia de trastornos de la conducción auriculoventricular, lo que refuerza el concepto de la heterogeneidad fenotípica en presencia de un genotipo común. Previamente se han descrito otras dos mutaciones asociadas con MCD sin enfermedad significativa del sistema de conducción¹¹⁻¹³.

Esta clasificación, que puede ser útil desde un punto de vista didáctico, constituye una simplificación, ya que abundan los fenotipos intermedios. Éste es un caso donde resulta muy complejo establecer la relación causal entre la alteración de un gen y un fenotipo patológico. En primer lugar, las laminas se expresan en todas las células diferenciadas; en segundo lugar, mutaciones en el mismo gen dan lugar a diferentes enfermedades. La pregunta que surge es: ¿por qué las mutaciones en el gen *LMNA*, que se expresa en todos los tejidos, producen enfermedades que afectan principalmente al tejido muscular, al cardíaco y/o al tejido graso? Se han sugerido varias hipótesis¹⁴.

Se puede postular que la envuelta nuclear de la célula muscular, sometida al estrés mecánico que se produce en los tejidos contráctiles, es más vulnerable que la envuelta nuclear en otros tejidos no sometidos a este estrés. Esta fragilidad, aumentada en pacientes con determinadas mutaciones, podría traducirse en daño físico, es decir, la rotura de la membrana nuclear, lo que provocaría la liberación de la cromatina en el citoplasma y, posiblemente, la muerte de la célula¹⁵.

TABLA 2. Causas genéticas de las MCD

Localización celular proteína	Gen	Proteína	Tipo herencia	Miopatía esquelética
Citoesqueleto	<i>DMD</i>	distrofina	Ligada a X	± (Duchenne-Becker)
	<i>Desmina</i>	desmina	Autosómica dominante	±
Sarcómero	<i>MYH7</i>	Betamiosina	Autosómica dominante	-
	<i>ACTC</i>	Actina cardíaca	Autosómica dominante	-
	<i>TnT</i>	Troponina T	Autosómica dominante	-
	<i>TPM1</i>	Alfa tropomiosina	Autosómica dominante	-
Membrana nuclear	<i>LMNA A/C</i>	Lámina A/C	Autosómica dominante	± (Emery-Dreifuss, <i>limb-girdle</i> , Charcot-Marie-Tooth)
	<i>Emerina</i>	emerina	Ligada a X	+ (Emery-Dreifuss)
Membrana celular mitocondria	<i>SGCD</i>	Delta-sarcoglicano	Autosómica dominante	-
	<i>Iso-ARNt</i>	ARNt	mitocondrial	± (miopatía mitocondrial)
	<i>G4.5/TAZ</i>	Tafazzina	Ligada a X	+ (síndrome Barth)

+: presente; -: ausente; ±: presentación variable.

En el caso del músculo esquelético, el daño podría ser más limitado, dado que las fibras musculares son un sincitio y no todos los núcleos de una fibra tendrían por qué verse dañados. En cambio, en el músculo cardíaco, la pérdida de cardiomiocitos individuales en un individuo adulto sería acumulativa y podría provocar un problema más serio. De ser así, la etiología de dos enfermedades aparentemente muy distintas podría explicarse por un mecanismo común: la acumulación de núcleos dañados como resultado de la reducida capacidad de la lámina para soportar el estrés mecánico. Otra posibilidad, sugerida recientemente, es que las láminas interaccionarían con diferentes proteínas en diversos tejidos. La incorrecta interacción de una lámina mutada con alguna de esas proteínas específicas de un tipo celular tendría efectos limitados a ciertos tejidos¹⁶.

Desmina

La desmina es una proteína citoesquelética que se encuentra en las líneas Z y en los discos intercalados del músculo. Su papel está relacionado con la estabilidad del sarcómero. Se sugiere que las mutaciones en este gen causarían anomalías en la transmisión de la fuerza. Se ha demostrado una asociación causal entre mutaciones en el gen de la desmina y las miopatías esqueléticas fibrilares (con acumulación de desmina), que frecuentemente se asocian con miocardiopatía restrictiva y bloqueo auriculoventricular progresivo¹⁷.

Li et al¹⁸ hallaron una mutación en la desmina en uno de 44 casos índice con miocardiopatía dilatada idiopática no asociada a miopatía esquelética y sin depósitos anormales de desmina. Nuestro grupo ha estudiado la presencia de mutaciones en el gen de la desmina en 71 pacientes con MCD idiopática (en cerca de un tercio de presentación familiar), sin que se hallase ninguna mutación asociada con la enfermedad (datos no expuestos). Otros autores tampoco han hallado mutaciones en este gen en sus pacientes, lo que sugiere que no constituyen una causa frecuente de la enfermedad¹⁹.

Distrofina y proteínas asociadas

La distrofina es una proteína de gran tamaño que sirve de unión entre la actina intracelular (citoesqueleto) y la matriz extracelular, a través de un complejo de proteínas transmembrana (glioproteínas asociadas a la distrofina [DAG]), que incluye los sarcoglicanos (alfa o adhalina, beta, gamma y delta), distroglicanos (alfa y beta), sintrofinas (alfa y beta1) y sarcospán. Los defectos en la distrofina se asocian con las distrofias musculares de Duchenne y Becker, así como con la MCD de transmisión ligada a X sin miopatía esquelética aparente (que puede causar un 6% de los casos diagnosticados de MCD considerada idiopática). Los defectos

en las proteínas asociadas a la distrofina pueden producir MCD asociada a diferentes grados de miopatía esquelética, con transmisión autosómica dominante o recesiva¹⁷.

Emerina

La forma ligada a X de la enfermedad de Emery-Dreifuss también se asocia a cardiopatía con alteración del sistema de conducción, y es debida a mutaciones en el gen de la emerina, otra proteína de la envoltura nuclear¹⁷.

Mutaciones en las proteínas del sarcómero

Los primeros estudios asociaron las mutaciones en genes que codifican proteínas del sarcómero con la miocardiopatía hipertrófica (MCH) y las que afectan a proteínas del citoesqueleto con MCD. A la luz de estos resultados se planteó la hipótesis de que la MCD fuera una enfermedad que implicara defectos en la transmisión de fuerza, mientras que la MCH sería el resultado de defectos en la generación de fuerza. Este punto de vista está cambiando, ya que muy recientemente se ha comprobado que las mutaciones en las proteínas del sarcómero son también una causa frecuente de MCD familiar²⁰ (tabla 2).

Actina

El primer gen en que se han descrito mutaciones responsables de MDC es el gen *ACTC* que codifica la actina cardíaca. Esta proteína tiene una doble función. Por un lado, forma parte esencial del aparato de contracción celular y, por otra, sirve de unión entre el sarcómero y el sarcolema: un extremo se une a la distrofina (en el sarcolema) y el otro a la cadena pesada de la betamiosina (en el sarcómero). Olson et al²¹, siguiendo la estrategia de estudiar «genes candidatos», hallaron dos mutaciones diferentes en la alfaactina cardíaca asociadas con MCD, situadas cerca de la zona de unión con la distrofina. Sin embargo, otros autores no han encontrado mutaciones en la actina cardíaca responsables de la enfermedad, a pesar de haber estudiado un número importante de casos índice¹⁹. Nosotros tampoco hemos encontrado mutaciones en este gen en 71 casos de MCD idiopática estudiados (datos no expuestos).

Se han descrito pocas mutaciones en el gen *ACTC* asociadas con el desarrollo de MCH. Nuestro grupo ha identificado, en dos familias relacionadas, una mutación que se asocia con una forma particular de MCH con distribución predominantemente apical y evolución clínica benigna. Al igual que otras mutaciones asociadas con MCH, se encuentra situada en la proximidad de la zona de interacción de la actina con la betamiosina²².

Betamiosina y troponina T

Desde hace más de 10 años se conoce la asociación de mutaciones en el gen *MYH7* con la MCH (hasta el momento se han descrito más de 100 mutaciones distintas). Otra causa frecuente de MCH son las mutaciones en el gen de la troponina T²³. En diciembre del 2000, Kamisago et al²⁰ describieron la asociación de mutaciones en estas dos proteínas sarcoméricas (cadena pesada de la betamiosina y troponina T) con la MCD familiar. Se sabe que hasta un 10% de los pacientes con MCH pueden evolucionar hacia MCD. Sin embargo, en estas familias se comprobó la ausencia de hipertrofia previa. Los autores sugieren que mutaciones en estas proteínas podrían ser responsables de al menos un 10% de los casos de MCD familiar, con lo que pasarían a ser su causa más frecuente. Los datos son todavía muy escasos y, por ello, nuestro grupo está estudiando la presencia de mutaciones en el gen *MYH7* en pacientes con MCD familiar.

Factores ambientales y MCD familiar

Entre los factores ambientales, ciertos virus, como los enterovirus y en particular el Cocksackie B3, han sido implicados de manera repetida en la etiopatogenia de la MCD²⁴. Recientemente, nuestro grupo no ha podido encontrar diferencias en la presencia de enterovirus entre los corazones de pacientes trasplantados en el Hospital Juan Canalejo por miocardiopatía dilatada idiopática o por otras cardiopatías²⁵. Un nuevo dato muy interesante sobre el posible papel de los enterovirus en la MCD es la capacidad del virus Cocksackie B3 para romper la distrofina, con lo que se establece un vínculo entre infección viral y una proteína citoesquelética que ya ha sido implicada como causa genética de MCD²⁶. En modelos murinos, sólo determinadas cepas desarrollan MCD al infectarlos con enterovirus, lo que refuerza la hipótesis de una base genética de la enfermedad²⁷.

El consumo de alcohol se considera un factor etiológico importante de la MCD²⁸. Sin embargo, sólo algunos bebedores desarrollan MCD, lo que implica que es preciso que coexistan otros factores genéticos o ambientales. Por otra parte, el consumo frecuente y prolongado de alcohol es un hábito muy extendido en las sociedades occidentales, y la asociación de consumo de alcohol y MCD puede aparecer de modo casual en pacientes en los que el principal factor etiológico sea otro. El papel del alcohol en la etiopatogenia de la miocardiopatía dilatada dista mucho de haber sido aclarado. En nuestro estudio de prevalencia de MCD familiar, identificamos la presencia de MCD familiar en un número significativo de pacientes previamente diagnosticados de MCD secundaria a etilismo. Probablemente, estos pacientes tenían una predisposición genética sobre la que el alcohol había ejercido un efecto coadyuvante. Para confirmar esta hipótesis sería ne-

cesario identificar la causa genética de la enfermedad en alguna de estas familias. En este sentido, un trabajo reciente relaciona la susceptibilidad a la MCD etílica con un factor genético, como el polimorfismo del gen de la enzima conversiva de la angiotensina (ECA)²⁹.

APLICACIÓN CLÍNICA DE LA INVESTIGACIÓN BÁSICA

Ante las aportaciones de la genética al conocimiento de la MCD, surgen dos preguntas: ¿es factible el diagnóstico genético de la MCD? Y, en caso de ser factible, ¿qué utilidad tiene para el clínico?

Diagnóstico

Prácticamente todo el conocimiento sobre las bases genéticas de la MCD familiar se ha logrado en los últimos 5 años. Este conocimiento se basa en descripciones de casos y familias particulares y, por ello, resulta aventurado establecer conclusiones sobre la relación entre el genotipo y las manifestaciones clínicas de una determinada alteración genética. Un ejemplo puede ser el caso de la LMNA A/C. Como se ha mencionado, las mutaciones en este gen se asociaban a una enfermedad del sistema de conducción, pero este cuadro fenotípico está siendo revisado.

En la actualidad, la identificación de mutaciones asociadas a la MCD constituye un procedimiento de investigación. Los procedimientos disponibles son laboriosos y requieren una elevada inversión en infraestructura y personal. Se están intentando desarrollar nuevas herramientas diagnósticas utilizando tecnología basada en chips de ADN³⁰. Por el momento, parece factible elaborar un sistema diagnóstico de las mutaciones descritas hasta ahora. Pero estas mutaciones explican sólo un pequeño porcentaje de los casos de la enfermedad. Aún no se han catalogado todas las mutaciones que pueden ser responsables de la enfermedad ni todos los genes implicados.

Utilidad clínica

Podemos identificar varios aspectos en los que el estudio de las bases genéticas de la enfermedad tiene utilidad clínica. El primero es un mejor conocimiento de la enfermedad. Una vez identificada una causa genética (p. ej., una determinada mutación), podemos estudiar los mecanismos por los que produce la enfermedad, su historia natural, determinar el efecto de factores ambientales en su evolución y plantear nuevas alternativas terapéuticas. En este sentido, la MCD idiopática es un caso típico de enfermedad en la que se conoce muy poco de sus fases iniciales, ya que se diagnostica casi siempre en fases avanzadas.

En conclusión, la MCD es una enfermedad de causa genética en un elevado porcentaje de pacientes, pero

hay que considerar la posibilidad de que sea una enfermedad poligénica y que existan factores ambientales desencadenantes de un sustrato genético subyacente, como puede ser el caso del consumo de alcohol o la hipertensión arterial. El estudio de la MCD es un campo abierto, donde quedan por estudiar muchos aspectos. Es necesario ser consciente de la provisionalidad de nuestro conocimiento. Este conocimiento sólo se obtendrá mediante la estrecha colaboración de grupos multidisciplinarios que relacionen la clínica y la genética molecular.

BIBLIOGRAFÍA

- Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, Tajik AJ, Brandenburg RO, Frye RL. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981;47:525-31.
- Michels VV, Moll PP, Miller FA, Tajik AJ, Chu JS, Driscoll DJ, et al. The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992;326:77-82.
- Goerss JB, Michels VV, Burnett J, Driscoll DJ, Miller FA, Rodeheffer R, et al. Frequency of familial dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1995;16:2-4.
- Keeling PJ, Gang Y, Smith G, Seo H, Bent SE, Murday V, et al. Familial dilated cardiomyopathy in the United Kingdom. *Br Heart J* 1995;73:417-21.
- Baig MK, Goldman JH, Caforio AL, Coonar AS, Keeling PJ, McKenna WJ. Familial dilated cardiomyopathy: cardiac abnormalities are common in asymptomatic relatives and may represent early disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:195-201.
- Monserrat L, Hermida M, Bouzas B, Mosquera I, Mahon N, Penteiro J, et al. Miocardiopatía dilatada familiar en pacientes trasplantados por miocardiopatía dilatada idiopática. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:725-32.
- Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, Wolff MR, Porcu M, Frenneaux M, et al. 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* 1999;341:1715-24.
- Bonne G, Di Barletta MR, Varnous S, Becane HM, Hammouda EH, Merlini L, et al. Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet* 1999;21:285-8.
- Muchir A, Bonne G, van der Kooij AJ, van Meegen M, Baas F, Bolhuis PA, et al. Identification of mutations in the gene encoding lamins A/C in autosomal dominant limb girdle muscular dystrophy with atrioventricular conduction disturbances (LGMD1B). *Hum Mol Genet* 2000;22:1453-9.
- Shackleton S, Lloyd DJ, Jackson SN, Evans R, Niermeijer MF, Singh BM, et al. LMNA, encoding lamin A/C, is mutated in partial lipodystrophy. *Nat Genet* 2000;24:153-6.
- Monserrat L, Hermida M, Barral S, Laredo R, Bouzas B, Crespo MG, et al. A novel lamin A/C mutation (TRP190ARG) associated with familial dilated cardiomyopathy [abstract]. *Eur Heart J* 2002;23:394.
- Arbustini E, Pilotto A, Repetto A, Grasso M, Negri A, Diegoli M, et al. Autosomal dominant dilated cardiomyopathy with atrioventricular block: a lamin A/C defect-related disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:981-90.
- Hermida Prieto M, Monserrat Iglesias L, Barral S, Laredo R, Bouzas B, Crespo-Leiro M, et al. New mutation in lamin A/C gene associated with severe dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(Suppl A):A131.
- Hutchison CJ, Álvarez-Reyes M, Vaughan OA. Lamins in disease: why do ubiquitously expressed nuclear envelope proteins give rise to tissue-specific disease phenotypes? *J Cell Sci* 2001;114:9-19.
- Fidzianska A, Toniolo D, Hausmanowa-Petrusewicz I. Ultrastructural abnormality of sarcolemmal nuclei in Emery-Dreifuss muscular dystrophy (EDMD). *J Neurol Sci* 1998;159:88-93.
- Mislow JM, Kim MS, Davis DB, McNally EM. Myne-1, a spectrin repeat transmembrane protein of the myocyte inner nuclear membrane, interacts with lamin A/C. *J Cell Sci* 2002;115:61-70.
- Arbustini E, Morbini P, Pilotto A, Gavazzi A, Tavazzi L. Familial dilated cardiomyopathy: from clinical presentation to molecular genetics. *Eur Heart J* 2000;21:1825-32.
- Li D, Tapscoft T, González O, Burch PE, Quinones MA, Zoghbi WA, et al. Desmin mutation responsible for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1999;100:461-4.
- Tesson F, Sylvius N, Pilotto A, Dubosq-Bidot L, Peuchmaurd M, Bouchier C, et al. Epidemiology of desmin and cardiac actin gene mutations in a European population of dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2000; 21:1872-6.
- Kamisago M, Sharma SD, DePalma SR, Solomon S, Sharma P, McDonough B, et al. Mutations in sarcomere protein genes as a cause of dilated cardiomyopathies. *N Engl J Med* 2000;343:1688-96.
- Olson TM, Michels VV, Thibodeau SN, Tai YS, Keating MT. Actin mutations in dilated cardiomyopathy, a heritable form of heart failure. *Science* 1998;280:750-2.
- Penas-Lado M, Arad M, Monserrat L, Ricoy E, Bouzas B, Castro-Beiras A, et al. Una forma de miocardiopatía hipertrófica apical familiar causada por la mutación Glu101Lys en el gen de la actina cardíaca. Correlación genotipo-fenotipo [abstract]. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(Supl 2):34.
- Roberts R. A perspective: the new millennium dawns on a new paradigm for cardiology: molecular genetics. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:661-7.
- Martino TA, Liu P, Sole MJ. Viral infection and the pathogenesis of dilated cardiomyopathy. *Circulation Res* 1994;74:182-8.
- Crespo-Leiro MG, Hermida-Prieto M, Pena F, Portela F, Muniz J, Hermida LF, et al. Absence of enteroviral RNA in hearts explanted from patients with dilated cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:134-8.
- Bardoff C, Lee GH, Lamphear BJ, Martone ME, Campbell KP, Rhoads RE, et al. Enteroviral protease 2A cleaves dystrophin: evidence of cytoskeletal disruption in an acquired cardiomyopathy. *Nat Med* 1999;5:320-6.
- Wolfgram LJ, Beisel KW, Herskowitz A, Rose NR. Variations in the susceptibility to Coxsackievirus B3-induced myocarditis among different strains of mice. *J Immunol* 1986;136:470-9.
- Pathak SK, Kukreja PRC, Hess M. Molecular pathology of dilated cardiomyopathies. *Curr Probl Cardiol* 1996;21:99-144.
- Fernández-Sola J, Nicolás JM, Oriola J, Sacanella E, Estruch R, Rubin E, et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with vulnerability to alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 2002;137:321-6.
- Waldmuller S, Freund P, Mauch S, Toder R, Vosberg HP. Low-density DNA microarrays are versatile tools to screen for known mutations in hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Mutat* 2002;19:560-9.