



ARTIGO DE REVISÃO

Novas perspectivas no tratamento farmacológico da miocardiopatia hipertrófica



Sérgio Maltês^{a,*}, Luis Rocha Lopes^{b,c,d}

^a *Clinica Universitária de Cardiologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal*

^b *Centre for Heart Muscle Disease, Institute of Cardiovascular Science, University College London, Inglaterra*

^c *St. Bartholomew's Hospital, Barts Heart Centre, London, Inglaterra*

^d *Centro Cardiovascular, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal*

Recebido a 7 de setembro de 2018; aceite a 10 de março de 2019

PALAVRAS-CHAVE

Miocardiopatia hipertrófica;
Terapêutica modificadora de doença;
Farmacoterapia;
Terapêutica genética

Resumo A miocardiopatia hipertrófica é uma doença cardíaca hereditária e uma causa *major* de insuficiência cardíaca e morte súbita. Apesar de descrita há mais de 50 anos, a miocardiopatia hipertrófica sarcomérica ainda não apresenta uma terapêutica farmacológica específica de doença: os fármacos utilizados por rotina oferecem alívio sintomático mas não previnem ou revertem o fenótipo característico. Os avanços no conhecimento relativo à genética e fisiopatologia da miocardiopatia hipertrófica permitiram, recentemente, descobrir e estudar novas abordagens genéticas e farmacológicas que, ao influenciar diferentes vias envolvidas nesta doença, têm o potencial de funcionar como terapêuticas modificadoras. Estas novas e promissoras terapêuticas são o foco desta revisão.

© 2020 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Hypertrophic cardiomyopathy;
Disease-modifying therapy;

New perspectives in the pharmacological treatment of hypertrophic cardiomyopathy

Abstract Hypertrophic cardiomyopathy is an inherited cardiac disease and a major cause of heart failure and sudden death. Even though it was described more than 50 years ago, sarcomeric hypertrophic cardiomyopathy still lacks a disease-specific treatment. The drugs routinely

Abreviaturas: ARA, antagonista dos recetores da angiotensina; ARM, antagonista dos recetores dos mineralocorticóides; ATP, adenosina trifosfato; CPT, carnitina-palmitoil transferase; CRISPR/Cas9, clustered regularly interspaced short palindromic repeats/ CRISPR associated protein 9; HVE, hipertrofia ventricular esquerda; HMG-CoA, 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A; IECA, inibidor da enzima conversora da angiotensina; I_{NaL}, corrente tardia de sódio; MCH, miocardiopatia hipertrófica; mRNA, ácido ribonucleico mensageiro; MYH6, gene codificante da cadeia pesada da α -miosina; MYH7, gene codificante da cadeia pesada da β -miosina; MYBPC3, gene codificante da proteína C ligante da miosina; NAC, n-acetilcisteína; PRKAG2, subunidade reguladora gamma 2 da proteína cinase ativada por adenosina-monofato; SMaRT, trans-splicing de RNA mediado por spliceossoma; SRAA, sistema renina-angiotensina-aldosterona; TNNT2, gene codificante da troponina T; VE, ventrículo esquerdo.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: sergiomaltês@campus.ul.pt (S. Maltês).

<https://doi.org/10.1016/j.repc.2019.03.008>

0870-2551/© 2020 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Pharmacotherapy;
Genetic therapy

used alleviate symptoms but do not prevent or revert the phenotype. With recent advances in the knowledge about the genetics and pathophysiology of hypertrophic cardiomyopathy, new genetic and pharmacological approaches have been recently discovered and studied that, by influencing different pathways involved in this disease, have the potential to function as disease-modifying therapies. These promising new pharmacological and genetic therapies will be the focus of this review.

© 2020 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A miocardiopatia hipertrófica (MCH) é uma doença do miocárdio e uma causa *major* de morte súbita e insuficiência cardíaca¹⁻⁸. Define-se por hipertrofia ventricular esquerda (HVE) não explicada por um aumento da pós-carga suficiente para causar a alteração observada e é habitualmente detetada por ecocardiografia ou ressonância magnética cardíaca¹⁻⁸. A prevalência estimada para a doença, com base em dados ecocardiográficos, é de um indivíduo afetado em cada 500⁹. A prevalência de portadores de mutações genéticas associadas à MCH e com risco de desenvolver a doença é, no entanto, superior a um em cada 200 indivíduos⁹.

A MCH é, habitualmente, uma doença genética com transmissão autossômica dominante¹⁻⁸. Encontram-se atualmente identificadas mais de 1.500 mutações associadas à MCH em mais de 11 genes, sendo que a maioria afeta genes que codificam proteínas do sarcómero, os mais frequentes dos quais o gene codificante da cadeia pesada da β -miosina (*MYH7*) e o gene codificante da proteína c ligante da miosina (*MYBPC3*)¹⁻⁶.

Histologicamente caracteriza-se por desorganização da arquitetura miocárdica com desarranjo de cardiomiócitos e das miofibrilhas, aumento da espessura da parede das artérias coronárias intramurais e fibrose intersticial¹⁻⁶. A hipertrofia habitualmente desenvolve-se durante os surtos de crescimento, nomeadamente na puberdade e adolescência, e está geralmente presente no início da idade adulta^{2-5,10}. No entanto, algumas mutações poderão levar a expressão hipertrófica da doença mais tardiamente¹¹.

A apresentação clínica é heterogénea e pode iniciar-se em qualquer fase da vida^{1,3,5-7}. A maioria dos indivíduos sobrevive até idades avançadas com poucos ou nenhuns sintomas^{1,3,5-7}. No entanto, os indivíduos afetados podem desenvolver sintomas e complicações como insuficiência cardíaca, que afeta cerca de 50% dos doentes, fibrilhação auricular, presente em 25% dos pacientes (e que conduz a um risco acrescido de eventos embólicos) e mesmo a ocorrência de morte súbita, a qual, embora tenha uma incidência anual inferior a 1%, pode ser a primeira (e única) manifestação da doença^{1,3,5-7,9}. No entanto, no seu global, a MH sarcomérica é atualmente uma doença relativamente “benigna” em termos de mortalidade (apesar de elevada morbilidade), tendo uma taxa anual de mortalidade cardiovascular de 1-2%¹.

Neste momento, a terapêutica procura o alívio de sintomas e a prevenção de complicações da doença^{1,3,5-8}. Baseia-se na colocação de cardioversor-desfibrilhador

implantável para prevenção de morte súbita, na terapêutica farmacológica (ou ablação por radiofrequência) para controlo/tratamento de fibrilhação auricular e prevenção de eventos embólicos e no tratamento farmacológico ou invasivo (miectomia cirúrgica ou ablação septal por álcool) para alívio da obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo (VE) nas situações sintomáticas refratárias^{1,3,5-8}. De salientar que a terapêutica farmacológica para o alívio dos sintomas de insuficiência cardíaca varia caso o doente apresente, ou não, a forma obstrutiva da MCH: na presença de obstrução ou na ausência da mesma, mas com uma fração de ejeção superior a 50%, o tratamento é realizado com β -bloqueantes, bloqueadores dos canais de cálcio, disopirâmida (na forma obstrutiva) e diuréticos; já os doentes com forma não obstrutiva e fração de ejeção reduzida devem ser tratados com β -bloqueante e um IECA (inibidor da enzima conversora da angiotensina) ou ARA (antagonista do receptor da angiotensina) e, eventualmente, diuréticos e ARM (antagonista dos recetores dos mineralocorticoides)¹. Doentes com progressiva disfunção cardíaca poderão ainda ser candidatos a transplante cardíaco^{1,3,5-8}.

Apesar de a descrição moderna da MCH ter mais de 50 anos, as terapêuticas com base na evidência científica são escassas, havendo poucos estudos clínicos (e envolvendo pequeno número de doentes) de avaliação da eficácia de tratamentos farmacológicos nesta patologia^{7,8,12-14}. Nas últimas décadas, o avançar dos conhecimentos sobre a fisiopatologia da MCH abriu as portas para a descoberta de novas terapêuticas com o potencial de intervir na fisiopatologia complexa da MCH, alterar a sua história natural e funcionar como terapêutica modificadora de doença^{7,8,12-14}. Indivíduos portadores de mutações associadas à MCH mas ainda sem expressão fenotípica (indivíduos genótipo positivos-fenótipo negativos) são uma população de especial interesse, uma vez que apresentam o potencial para a prevenção do desenvolvimento fenotípico da doença.

Esta revisão tem como objetivo discutir os mais recentes dados e desenvolvimentos sobre estas novas perspetivas terapêuticas na abordagem da MCH.

Novas perspetivas terapêuticas na MCH

Diltiazem

O diltiazem é um bloqueador não di-hidropiridínico dos canais de Ca^{2+} tipo L indicado como terapêutica de segunda linha para alívio sintomático no contexto de MCH, dada a sua

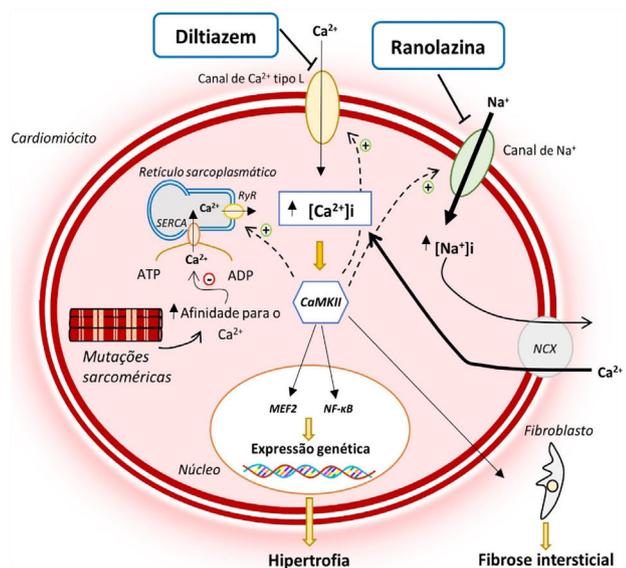


Figura 1 Alterações na homeostase do Ca^{2+} e na I_{NaL} na MCH e modo de atuação do diltiazem e ranolazina^{12,14,21}
 Legenda: ATP- adenosina trifosfato; ADP- adenosina monofosfato; CaMKII- proteína cinase II Ca^{2+} /calmodulina dependente; I_{NaL} - corrente tardia de sódio; MEF2- fator 2 ativador do miócito; NCX- permutador sódio/cálcio; NF- κ B- fator de transcrição nuclear kappa B; SERCA- ATPase de Ca^{2+} sarco-endoplasmática; RyR- recetor de rianodina.

menor eficácia comparativamente com β -bloqueantes^{1,3,5-8}. Pode ainda ser utilizado para controlo da resposta ventricular em doentes com fibrilhação auricular^{1,3,5-8}.

Atualmente, reconhece-se que as mutações sarcoméricas associadas à MCH conduzem a uma desregulação precoce da homeostase intracelular do Ca^{2+} ^{12,14-16} (Figura 1). Tal alteração deve-se ao facto de estas mutações aumentarem a sensibilidade/afinidade dos miofilamentos sarcoméricos para com este ião, impedindo a sua recaptação para o retículo sarcoplasmático ou expulsão para o exterior do cardiomiócito na diástole^{12,14-18}. Adicionalmente, as mutações sarcoméricas conduzem a um aumento do gasto energético no cardiomiócito, diminuindo a ATP (adenosina trifosfato) disponível para o funcionamento de bombas iónicas que regulam os níveis intracelulares de Ca^{2+} ^{12,14-16} (Figura 2). Esta desregulação conduz à acumulação intracelular de Ca^{2+} que, para além de impedir o relaxamento celular, levar a disfunção diastólica e aumentar o risco arritmico, ativa vias sinalizadoras que contribuem para a remodelação miocárdica adversa que caracteriza a MCH^{12,14-16} (Figura 1)

Estudos em modelos animais da MCH sugerem que o tratamento com bloqueadores dos canais de Ca^{2+} , ao diminuir a entrada de cálcio na célula, pode corrigir a desregulação da homeostase deste ião: em ratinhos transgênicos portadores da mutação R403Q no gene *Myh6* comprovou-se a existência de uma diminuição dos níveis de Ca^{2+} e das respetivas proteínas de armazenamento deste ião no retículo sarcoplasmático, diminuição essa que antecede o desenvolvimento de alterações na morfologia e histologia miocárdica típica da MCH¹⁷. O tratamento com diltiazem corrigiu estas alterações na homeostase do Ca^{2+} e preveniu o desenvolvimento de HVE e fibrose intersticial nos ratinhos do estudo¹⁷. Foi mais tarde comprovado que o tratamento com diltiazem

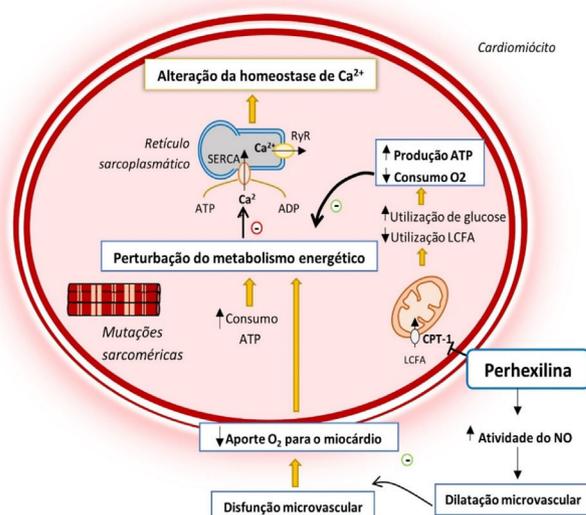


Figura 2 Alterações do metabolismo energético do cardiomiócito na MCH e mecanismo de ação da perhexilina^{12,14,24}
 Legenda: ADP- adenosina difosfato; ATP- adenosina trifosfato; CPT-1- carnitina-palmitoil transferase 1; LCFA- ácidos gordos de cadeia longa; NO- Monóxido de azoto; RyR- recetor de rianodina; SERCA- ATPase de Ca^{2+} sarco-endoplasmática.

prevenia ainda o desenvolvimento de disfunção diastólica e morte súbita em ratinhos portadores da mutação I79N no gene codificador da troponina T¹⁹.

Perante estes resultados, foi proposto o uso do diltiazem como fármaco modificador de doença em indivíduos portadores de mutações associadas à MCH que não apresentam ainda HVE^{8,13}. Num ensaio clínico piloto, aleatorizado e controlado por placebo, duplamente oculto, com uma amostra de 38 portadores de mutações sarcoméricas sem HVE, o diltiazem (360 mg/dia durante 25 meses) não reduziu a espessura máxima da parede do VE mas demonstrou estabilizar o diâmetro telediastólico do VE e, consequentemente, o rácio diâmetro telediastólico do VE-espessura da parede do VE, comparativamente com o grupo de controlo, no qual houve uma diminuição deste parâmetro ao longo do estudo¹⁶. Adicionalmente, a magnitude do efeito benéfico do fármaco aparentou depender da mutação sarcomérica específica, sendo mais marcado em indivíduos com mutações no gene *MYBPC3*¹⁶. Uma vez que a MCH se associa a uma diminuição das dimensões da cavidade do VE, a estabilização do diâmetro telediastólico desta cavidade pelo diltiazem sugere um efeito benéfico do fármaco na história natural da doença¹⁶. O diltiazem poderá, assim, ser útil na prevenção da expressão fenotípica da MCH em indivíduos geneticamente predispostos¹⁶. No entanto, a pequena amostra e o *follow-up* limitado dos participantes são limitações importantes deste estudo¹⁶.

Inibidores da corrente tardia de sódio

Os inibidores da I_{NaL} (corrente tardia de sódio) incluem agentes como a ranolazina, fármaco que pode ser utilizado como terapêutica de segunda linha para o alívio de sintomas e melhoria da capacidade funcional em pacientes com doença coronária estável.

A perturbação da homeostase intracelular do Na^+ pode contribuir para a fisiopatologia da MCH^{13,20,21}, uma vez que níveis elevados de Na^+ no cardiomiócito agravam a desregulação da homeostase intracelular do Ca^{2+} , que, como já foi referido, constitui um evento essencial na patogenia desta doença^{12,14-16} (Figura 1).

Um recente estudo em cardiomiócitos e trabéculas isolados do septo interventricular de doentes com MCH identificou um aumento da amplitude da I_{NaL} nestas células e, consequentemente, uma subida dos níveis intracelulares do Na^+ ²⁰. Esta alteração, por sua vez, conduz a um aumento da entrada de Ca^{2+} na célula através do *NCX* (permutador sódio-cálcio), elevando os níveis intracelulares do Ca^{2+} ²¹. A inibição da I_{NaL} pela ranolazina demonstrou reduzir os níveis intracelulares de sódio e, consequentemente, diminuir a entrada de Ca^{2+} e restabelecer a sua homeostase no cardiomiócito²¹ (Figura 1). Em conjunto, estes efeitos reduziram o risco de arritmias e melhoraram a função diastólica²¹. Em longo prazo, é expectável que possam também diminuir a ativação de vias sinalizadoras que conduzem a uma remodelação adversa no miocárdio, com implicações na progressão da doença²¹.

Deste modo, foi considerado que a ranolazina teria o potencial teórico de modificar a história natural desta doença ou permitir alívio sintomático. Esta hipótese serviu de base para o estudo RESTYLE-HCM (*Ranolazine in patients with symptomatic hypertrophic cardiomyopathy*), que procurou avaliar os efeitos benéficos da ranolazina na capacidade funcional de pacientes com MCH²². Neste ensaio clínico duplamente oco, aleatorizado e controlado por placebo, com uma amostra de 80 indivíduos com MCH sintomática, a ranolazina, apesar de reduzir o risco arritmico, não melhorou significativamente a função diastólica do VE, tolerância ao esforço, qualidade de vida ou os níveis plasmáticos de péptido natriurético de tipo B (NT-proBNP)²².

Outro estudo denominado LIBERTY-HCM (*Effect of Eleclazine (GS-6615) on Exercise Capacity in Subjects With Symptomatic Hypertrophic Cardiomyopathy*) procurou avaliar o efeito de um inibidor mais potente da I_{NaL} , a eleclazina, na melhoria da tolerância ao esforço em pacientes com MCH²³. Este ensaio foi, no entanto, terminado prematuramente devido aos efeitos adversos que o fármaco apresentou num estudo paralelo em pacientes com cardiopatia isquémica²³.

Moduladores metabólicos

A perhexilina é um modulador metabólico que pode ser utilizado para o alívio da precordialgia refratária no contexto de cardiopatia isquémica²⁴⁻²⁷. Apresenta como principal mecanismo de ação uma potente inibição da CPT-1 (carnitina-palmitoil transferase-1) e, em menor grau, da CPT-2 (carnitina-palmitoil transferase-2)²⁴⁻²⁶. É um agente farmacologicamente complexo, com potencial para neurotoxicidade e/ou hepatotoxicidade, sendo assim necessária uma monitoração em longo prazo do seu nível sérico²⁴⁻²⁶.

As CPT-1/CPT-2 são enzimas-chave para o transporte mitocondrial de ácidos gordos de cadeia longa²⁴⁻²⁷. A sua inibição pela perhexilina induz uma alteração no metabolismo celular, reduzindo o consumo de ácidos gordos e favorecendo o uso de hidratos de carbono como

substrato metabólico, o que se associa a uma maior eficiência na utilização de oxigénio para a produção de ATP no miocárdio²⁴⁻²⁶ (Figura 2). Adicionalmente, o fármaco potencia a atividade do monóxido de azoto, o que permite um maior aporte de oxigénio para o miocárdio²⁴ (Figura 2).

A importância deste efeito da perhexilina na MCH deve-se ao facto de as mutações sarcoméricas associadas à doença conduzirem a um aumento da formação de pontes cruzadas e gasto energético durante a contração do cardiomiócito, o que leva a uma ineficiente utilização de ATP^{12,14,18,23} (Figura 2). Estas alterações conduzem a uma perturbação do metabolismo energético do miocárdio que se reflete numa diminuição do rácio fosfocreatina:ATP, um bom indicador do estado energético do músculo cardíaco^{12,14,18,26,28}. Esta perturbação antecede o desenvolvimento de HVE, sugerindo que a perturbação do metabolismo energético do miocárdio desempenha um papel primário na fisiopatologia da doença²⁸.

Adicionalmente, a MCH associa-se a uma disfunção microvascular com diminuição da resposta vasodilatadora e aporte de oxigénio para o miocárdio, o que exacerba a perturbação energética primária²⁹ (Figura 2). Uma vez que a perhexilina potencia a atividade do monóxido de azoto, este fármaco tem a capacidade adicional de aliviar a disfunção microvascular que acompanha a doença^{14,24,29} (Figura 2).

Deste modo, a perhexilina poderá ser útil na abordagem da MCH (Figura 2). Para testar esta hipótese, foi realizado um ensaio clínico duplamente oco, aleatorizado e controlado, com uma amostra de 46 doentes com MCH sintomática²⁹. Neste ensaio, a administração de perhexilina conduziu a uma melhoria do estado energético do miocárdio, evidenciada por um aumento do rácio fosfocreatina:ATP no músculo cardíaco²⁹. Este aumento associou-se a uma melhoria da sintomatologia, consumo de O_2 e função diastólica dos doentes²⁹.

Apesar destes resultados iniciais promissores, um recente ensaio clínico, com uma amostra de 35 indivíduos com MCH obstrutiva, foi terminado precocemente perante a ausência de eficácia demonstrável da perhexilina na melhoria da sintomatologia e consumo de O_2 em doentes com MCH (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02862600>). Outro ensaio clínico, que procuraria avaliar a eficácia da perhexilina na melhoria da capacidade funcional de doentes com MCH, foi também cancelado previamente ao início do recrutamento de pacientes, dada a ausência de eficácia demonstrável no ensaio atrás referido (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02431221>).

Muito recentemente foi estudado outro modulador metabólico, a trimetazidina, na MCH³⁰. Este fármaco, ao inibir a β -oxidação de ácidos gordos, apresenta também potenciais efeitos benéficos no metabolismo energético dos cardiomiócitos³⁰. No entanto, num recente ensaio clínico, duplamente oco, aleatorizado e controlado por placebo, a trimetazidina não apresentou benefícios na melhoria do consumo máximo de O_2 ou na distância percorrida aos seis minutos em doentes com MCH não obstrutiva sintomática³⁰.

Estes resultados globalmente não mostraram eficácia destes moduladores metabólicos na melhoria sintomática de doentes com MCH, apesar dos seus efeitos benéficos teóricos na fisiopatologia da doença. Não se encontram atualmente em curso outros ensaios relativos ao uso destes fármacos,

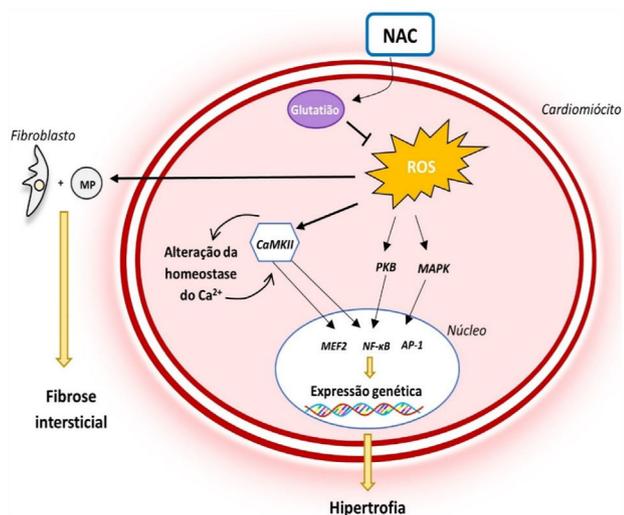


Figura 3 Papel do *stress* oxidativo na fisiopatologia da MCH e mecanismo de ação da NAC^{14,34}

Legenda: AP-1- proteína ativadora-1; CaMKII- proteína cinase II Ca²⁺/calmodulina dependente; NF-κB- fator de transcrição nuclear kappa B; PKB- proteína cinase B; ROS- espécies reativas de oxigênio.

tendo o interesse sobre os mesmos diminuído perante os resultados desapontantes nos estudos referidos.

Ainda assim, encontra-se em fase de recrutamento um pequeno ensaio clínico piloto, de fase 1, que procurará avaliar o efeito do nitrato de sódio na melhoria do estado energético (rácio fosfocreatina/ATP) no miocárdio, em doentes com MCH (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03251287>).

N-acetilcisteína

A n-acetilcisteína (NAC) é um fármaco conhecido pelo seu uso na intoxicação farmacológica por acetaminofeno³¹. Fornece o grupo cisteína necessário para restabelecer os níveis intracelulares de glutatião, um importante antioxidante celular^{31,32}.

Reconhece-se que há um aumento dos níveis de espécies reativas de oxigênio na MCH e que o *stress* oxidativo desempenha um papel importante na fisiopatologia da doença (Figura 3): estudos em coelhos com a mutação R403Q no gene codificante da cadeia pesada da β-miosina identificaram que o desenvolvimento de HVE e fibrose miocárdica se acompanha de um aumento dos níveis de vários marcadores de *stress* oxidativo³³. O *stress* oxidativo contribui para o fenótipo da MCH ao estimular a atividade de ativar cinases e fatores de transcrição indutores de hipertrofia³⁴. Adicionalmente, promove a proliferação de fibroblastos e a atividade de metaloproteínas, o que favorece a fibrose intersticial e remodelação da matriz extracelular³⁵. O *stress* oxidativo promove ainda a apoptose de cardiomiócitos, contribuindo para a disfunção celular e remodelação miocárdica³⁴ (Figura 3).

Deste modo, o efeito antioxidante da NAC poderá desempenhar um papel importante no tratamento da MCH (Figura 3). Estudos em modelos animais da MCH (ratinhos com a mutação R92Q no gene codificante da tropo-

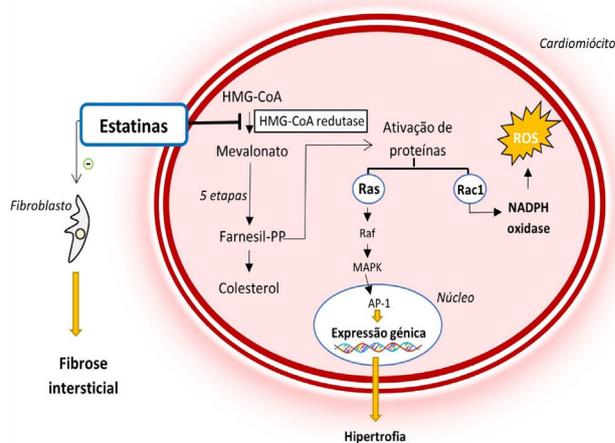


Figura 4 Mecanismo de ação das estatinas e o seu papel na fisiopatologia da MCH^{39,40}

Legenda: Ap-1- proteína ativadora-1; Farnesil-PP- farnesil-pirofosfato; HMG-CoA- 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A; MAPK- proteína cinase ativada por mitogénio; NADPH- nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato reduzida; ROS- espécies reativas de oxigênio.

nina T) identificaram que este fármaco reduz os níveis de *stress* oxidativo e colagénio intersticial no miocárdio, revertendo parcialmente a fibrose estabelecida³⁵. Adicionalmente, demonstrou-se que a NAC restabelece as reservas intracelulares de glutatião, reverte a HVE e fibrose intersticial já estabelecida, corrige a disfunção sistólica e reduz o risco arritmogénico em coelhos portadores da mutação R403Q no gene codificante da cadeia pesada da β-miosina³².

Estes resultados promissores estiveram na base da realização do estudo HALT-HCM (*Hypertrophy Regression With N-Acetylcysteine in Hypertrophic Cardiomyopathy*), um recente ensaio clínico piloto, duplamente oculto, aleatorizado e controlado por placebo, que procurou avaliar o efeito da NAC na reversão da HVE e fibrose intersticial na MCH³⁶. Neste ensaio, a terapêutica com NAC apresentou um efeito benéfico relativamente desapontante nos índices de HVE e fibrose miocárdica³⁶. A pequena amostra do estudo impede, no entanto, a tomada de conclusões firmes sobre a eficácia da NAC na MCH³⁶.

Estatinas

As estatinas são inibidores da HMG-CoA (3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A) redutase, enzima essencial para a biossíntese do colesterol^{33,37-40}. Habitualmente prescritos para o tratamento da dislipidémia, são fármacos com uma grande variedade de ações biológicas para lá do seu efeito nos níveis de colesterol^{33,37-40}. São assim agentes com efeitos pleiotrópicos, desempenhando ações ao nível do *stress* oxidativo, proliferação celular, função endotelial, coagulação e modulação imunitária^{33,37-40}.

Dados estes efeitos biológicos, as estatinas têm o potencial de desempenhar ações benéficas em patologias como a MCH^{37,39} (Figura 4). Ao inibirem a HMG-CoA redutase, reduzem a ativação de múltiplas moléculas sinalizadoras que promovem a hipertrofia e fibrose intersticial cardíaca^{33,39-41}. Adicionalmente, reduzem o *stress* oxidativo ao diminuir a

produção de espécies reativas de oxigénio mediada pela Rac1, fator que contribui para o desenvolvimento de HVE e fibrose intersticial (Figura 4)^{33,39-41}.

Em estudos em modelos animais da MCH (coelhos com a mutação R403Q no gene codificante da cadeia pesada da β -miosina) com HVE estabelecida, a sinvastatina melhorou a função diastólica e reduziu a espessura da parede do VE e os níveis de colagénio intersticial, revertendo assim a hipertrofia e fibrose cardíaca³⁸. Outro estudo, no mesmo modelo animal da MCH, demonstrou que a administração de atorvastatina previamente ao desenvolvimento de HVE reduz o stress oxidativo miocárdico e previne o desenvolvimento de HVE³³.

Em contraste com estes resultados, os estudos em humanos não demonstraram um efeito benéfico das estatinas na regressão do fenótipo da MCH: num ensaio clínico piloto duplamente oco, aleatorizado e controlado por placebo, com uma amostra de 28 indivíduos com MCH e HVE estabelecida, o tratamento com atorvastatina não se associou a uma diminuição da massa ventricular esquerda ou melhoria da função diastólica⁴². Estes resultados foram reproduzidos num outro ensaio clínico com uma amostra inicial de 21 doentes no qual a atorvastatina não conduziu a uma regressão da HVE⁴¹.

Um terceiro estudo, o SIRCAT (*Statin Induced Regression of Cardiomyopathy Trial*), procurou novamente avaliar o potencial da atorvastatina na reversão da HVE em doentes com MCH⁴³. Neste ensaio clínico, aleatorizado e controlado por placebo, a atorvastatina não demonstrou reduzir a massa do VE comparativamente com o placebo⁴³.

A pequena amostra destes ensaios – associada à existência de múltiplas mutações e vias fisiopatológicas envolvidas na MCH em humanos, ao contrário do que ocorre nos modelos animais previamente estudados, nos quais era constante a mutação na cadeia pesada da β -miosina – poderá explicar as discordâncias entre os resultados destes ensaios clínicos e os dados experimentais obtidos em modelos animais. No entanto, já foram concluídos três ensaios clínicos com a atorvastatina na MCH, sendo que nenhum revelou benefício deste fármaco na reversão fenotípica da MCH. Torna-se pouco provável, portanto, que este fármaco possa funcionar como terapêutica modificadora de doença na MCH. Ainda assim, não é possível excluir que outras estatinas possam ser eficazes na prevenção ou reversão da HVE e fibrose intersticial.

Inibidores do SRAA

Os inibidores do SRAA, como os IECA, ARA e ARM, são agentes que podem ser utilizados, em adição aos β -bloqueantes, para o tratamento da MCH associada a insuficiência cardíaca com fração de ejeção inferior a 50% e sem obstrução no trato de saída do VE¹.

À semelhança de outras patologias, como a hipertensão arterial, na qual a angiotensina II e a aldosterona conduzem a uma remodelação cardíaca e vascular adversa, atualmente reconhece-se que a ativação do SRAA pode desempenhar um papel importante na fisiopatologia da MCH^{8,44-46} (Figura 5). Este eixo contribui para o desenvolvimento de HVE e fibrose miocárdica através de efeitos pró-fibróticos e pró-hipertrofos mediados pela angioten-

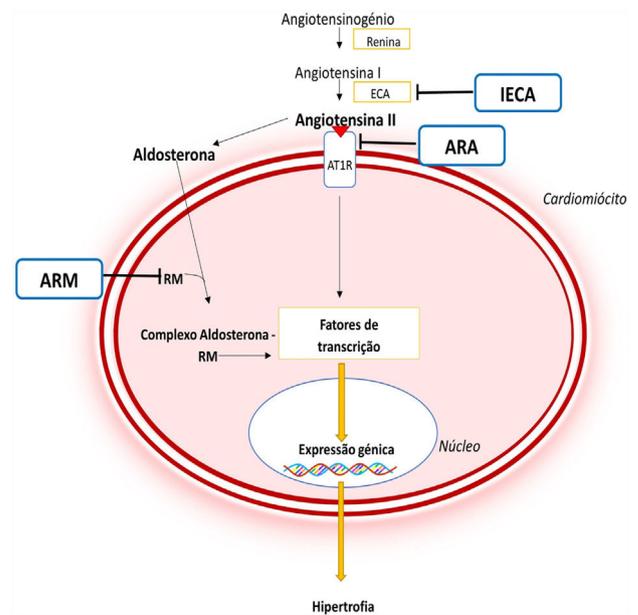


Figura 5 Importância do SRAA na fisiopatologia da MCH e mecanismo de ação dos diferentes fármacos inibidores deste sistema^{44,45}

Legenda: ARA- antagonista do recetor da angiotensina; ARM- antagonista do recetor dos mineralocorticóides; AT1R- recetor tipo 1 da angiotensina II; CaMKII- proteína cinase II Ca^{2+} /calmodulina dependente; ECA- enzima conversora da angiotensina; IECA- inibidor da enzima conversora da angiotensina; JAK- Cinase Janus; MEF2- fator 2 ativador do miócito; NF- κ B- fator de transcrição nuclear kappa B; RM- recetor de mineralocorticóides; STAT- transdutor de sinal e ativador da transcrição.

sina II em circulação e pela ativação local deste sistema no miocárdio⁴⁴⁻⁴⁶. Adicionalmente, foi demonstrado que polimorfismos nos genes que codificam a enzima conversora da angiotensina ou o recetor AT1 da angiotensina II podem conduzir a um maior grau de HVE em doentes com MCH⁴⁵.

Deste modo, a inibição farmacológica do SRAA poderá contribuir para a prevenção ou reversão do fenótipo da MCH^{7,8} (Figura 5). Estudos em ratinhos com a mutação R92Q na troponina T demonstraram que o losartan, um ARA II, reduz os níveis de *TGF β -1* (fator de crescimento transformador β -1), um mediador pró-fibrótico da angiotensina II, e diminui os níveis de colagénio intersticial no coração deste modelo animal⁴⁷. A antagonização dos recetores de mineralocorticóides pela espironolactona também demonstrou ser eficaz na reversão da fibrose intersticial e desarranjo de cardiomiócitos no mesmo modelo animal, melhorando ainda a função diastólica⁴⁴. Um estudo num outro modelo animal de MCH (ratos consóicos SS-16BN/Mcwi formados pela substituição de um cromossoma de uma estirpe de rato no genoma de outra estirpe de rato) comprovou que o tratamento com captopril, um IECA, reduziu a HVE desenvolvida⁴⁸. A terapêutica combinada de captopril com espironolactona permitiu ainda uma redução mais significativa da espessura da parede do VE comparativamente com a monoterapia com captopril⁴⁸.

Os primeiros estudos em humanos também apresentaram resultados promissores. A administração de valsartan (ARA II) num estudo aleatorizado, não controlado por placebo,

com uma amostra de 23 indivíduos com MCH, reduziu a síntese de colagénio tipo I, um dos principais tipos de colagénio no miocárdio⁴⁹. Em outro ensaio clínico piloto, não controlado e não aleatorizado, o losartan, em adição à terapêutica habitual dos doentes, associou-se a uma redução da sintomatologia, melhoria da função diastólica do VE e diminuição dos níveis de NT-proBNP⁵⁰.

Estes primeiros ensaios não demonstraram que os ARA II revertessem a HVE estabelecida em humanos^{49,50}. Estudos mais recentes, no entanto, sugerem que estes fármacos possam apresentar esse efeito benéfico: num ensaio clínico piloto, duplamente oculto, aleatorizado, não controlado por placebo, o losartan conduziu a uma ligeira redução da massa ventricular esquerda⁵¹. Este efeito foi reproduzido num outro estudo, aleatorizado e controlado por placebo, com uma amostra semelhante de 20 doentes com MCH⁵². Neste estudo, o losartan, adicionalmente, reduziu o grau de fibrose intersticial miocárdica evidenciada por uma diminuição da extensão do realce tardio com gadolínio na ressonância magnética cardíaca⁵².

Num terceiro ensaio clínico, duplamente oculto, aleatorizado e controlado por placebo, com uma amostra de 24 indivíduos com MCH e HVE, o candesartan (ARA II) também reverteu a HVE e conduziu ainda a uma melhoria de os parâmetros ecográficos de função ventricular, a sintomatologia e tolerância ao exercício dos doentes⁵³. Neste estudo, a magnitude do efeito benéfico do fármaco dependeu da mutação sarcomérica específica que o doente apresentava, sendo mais marcada em indivíduos com mutações no gene MYH7⁵³.

Para esclarecer os resultados contraditórios obtidos nestes ensaios clínicos e determinar a eficácia da inibição do SRAA na reversão da HVE e fibrose intersticial na MCH, foi realizado o estudo INHERIT (*Inhibition of the Renin Angiotensin System With Losartan in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy*)⁵⁴. Neste ensaio aleatorizado, duplamente oculto e controlado por placebo, com uma amostra de 124 doentes, o tratamento com losartan, apesar de seguro, não reduziu significativamente a massa ventricular esquerda nem a fibrose intersticial⁵⁴. Estes resultados não apoiam, assim, a hipótese de que este agente consiga alterar o fenótipo da MCH em indivíduos com doença estabelecida⁵⁴.

No entanto, ainda existe a possibilidade de que a inibição do SRAA seja útil em doentes com MCH pré-clínica (indivíduos genótipo positivos-fenótipo negativos) na prevenção do desenvolvimento da doença⁵⁴. Encontra-se a decorrer o estudo VANISH (*Valsartan for Attenuating Disease Evolu-*

tion In Early Sarcomeric HCM), um ensaio clínico com uma amostra desejada de 150 indivíduos portadores de mutações associadas à MCH mas ainda sem HVE, que procurará avaliar a eficácia da terapêutica com valsartan na prevenção da expressão fenotípica desta patologia^{7,23}.

Adicionalmente, encontra-se em curso um ensaio clínico que procurará avaliar o efeito da espirolactona na redução da fibrose miocárdica, avaliada através do realce tardio por gadolínio na ressonância magnética (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02948998>)

Moduladores da contratilidade do sarcómero

A miosina é uma das proteínas que fazem parte do complexo contrátil do sarcómero⁵⁵. Constitui uma enzima com atividade de ATPase que interage ciclicamente com os filamentos de actina para converter energia em força e permitir a contração do cardiomiócito⁵⁵.

Como previamente referido, a MCH é maioritariamente causada por mutações em proteínas do sarcómero, sendo as mais frequentes as mutações nos genes *MYH7* e *MYBPC3*¹⁻⁶. Foi demonstrado que mutações no gene *MYH7* conduzem a um estado de hipercontractilidade ao aumentarem a atividade ATPase e função mecânica (produção de força e movimento) da miosina cardíaca⁵⁵. Este ganho de função conduz a um aumento do consumo de ATP, contribuindo para a perturbação do metabolismo energético que promove o desenvolvimento da doença^{18,55} (Figura 6).

Deste modo, moléculas com a capacidade para reduzir este aumento de atividade da miosina poderão prevenir o desenvolvimento da MCH. Para testar esta hipótese, foi recentemente desenvolvido o *MYK-461* (também conhecido por Mavacamtem), um inibidor alostérico da miosina que reduz a sua atividade de ATPase e, consequentemente, a produção de força e contratilidade do sarcómero⁵⁶ (Figura 6). A administração da *MYK-461*/Mavacamtem em modelos animais da MCH preveniu o desenvolvimento de HVE em ratinhos pré-hipertróficos e reverteu parcialmente a hipertrofia em ratinhos com o fenótipo estabelecido⁵⁵. Histopatologicamente, esta molécula preveniu (mas não reverteu) o desenvolvimento de fibrose miocárdica e desarranjo de cardiomiócitos⁵⁶. Adicionalmente, reduziu a expressão de genes pró-fibróticos e pró-hipertróficos⁵⁶.

A segurança do *MYK-461* já foi demonstrada em pequenos ensaios clínicos de fase 1 em indivíduos normais e com MCH estabelecida²³. Foi recentemente concluído o estudo

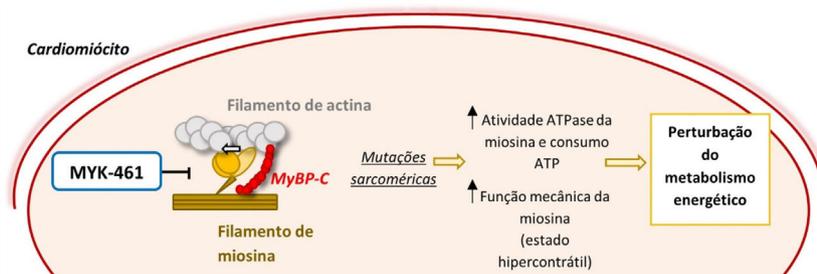


Figura 6 Mecanismo de ação de um inibidor alostérico da miosina (MYK-461) e a sua importância na fisiopatologia da MCH^{55,56}
 Legenda: ATP- adenosina trifosfato; MyBP-C- proteína C ligante da miosina.

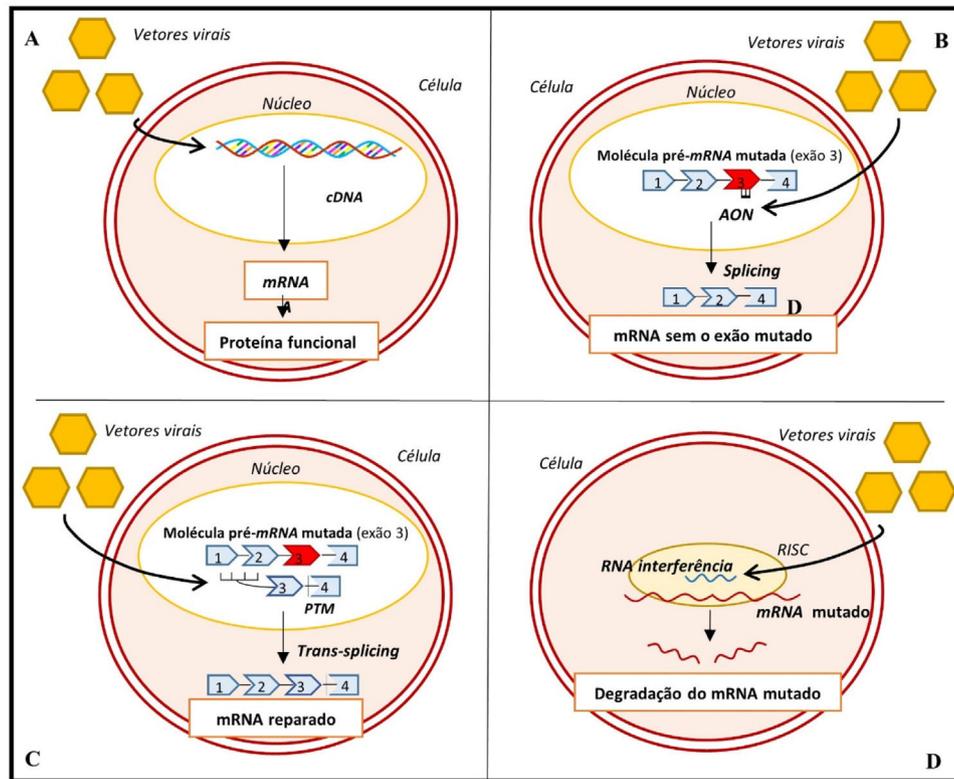


Figura 7 Abordagens genéticas para o tratamento da MCH. A- *gene transfer*; B- *skipping* de exões; C- técnica SMART; D- silenciamento alélico com RNAi^{57,63,64}

Legenda: AON- oligonucleotídeos antissense; cDNA- ácido desoxirribonucleico complementar; mRNA- ácido ribonucleico mensageiro; PTM- molécula pré-trans-splicing; RISC- complexo silenciador induzido por ácido ribonucleico.

PIONEER-HCM (*A Phase 2 Open-label Pilot Study Evaluating MYK-461 in Subjects With Symptomatic Hypertrophic Cardiomyopathy and Left Ventricular Outflow Tract Obstruction*), um ensaio com uma amostra de 21 pacientes com MCH obstrutiva estabelecida que demonstrou que a terapêutica com MYK-461/Mavacamtem, no subgrupo de pacientes submetidos à dose mais elevada do fármaco (os resultados no outro subgrupo ainda não foram publicados), reduz significativamente o gradiente máximo no trato de saída do VE pós-exercício e melhora o consumo máximo de O₂²³.

Adicionalmente, está em curso o estudo MAVERICK-HCM (*A Phase 2 Study of Mavacamten in Adults With Symptomatic Non-Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy*), que procurará avaliar a segurança e tolerância da terapêutica com MYK-461/Mavacamtem em doentes com MCH não obstrutiva, bem como o estudo EXPLORER-HCM (*Clinical Study to Evaluate Mavacamten (MYK-461) in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy*), um ensaio com uma amostra desejada de 250 pacientes, que procurará avaliar o efeito do MYK-461/Mavacamtem no consumo máximo de O₂ em pacientes com MCH obstrutiva²³.

Terapêutica genética

A terapêutica genética é uma estratégia com o potencial de prevenir o desenvolvimento da doença^{14,57}.

Recentemente, procurou-se corrigir a MCH ao induzir a expressão de uma proteína sarcomérica funcional que

substituisse a forma endógena, e mutada, da proteína^{14,57} (Figura 7A). Esta estratégia tem especial interesse em mutações no gene MYBPC3, que se associam a níveis baixos da proteína sarcomérica (haploinsuficiência)^{14,57}. Num recente estudo, a transferência, através de vetores virais, de cDNA (ácido desoxirribonucleico complementar) *wild-type* do gene *Mybpc3* em ratinhos com uma mutação neste gene permitiu aumentar, de forma dose-dependente, os níveis de mRNA (ácido ribonucleico mensageiro) e de proteína C ligante da miosina *wild-type*⁵⁸. Conseguiu ainda suprimir os níveis de mRNA mutante e permitiu prevenir em longo prazo o desenvolvimento de HVE e disfunção sistólica e diastólica⁵⁸. Em concordância com estes resultados, outro estudo demonstrou que cardiomiócitos com uma mutação no gene MYBPC3, derivados de células estaminais pluripotentes induzidas e isoladas a partir de um paciente com MCH, apresentam hipertrofia e níveis reduzidos de proteína C ligante da miosina⁵⁹. Neste estudo, a transferência de cDNA MYBPC3 *wild-type* aumentou os níveis desta proteína, o que reverteu a hipertrofia dos cardiomiócitos⁵⁹.

Outras abordagens, igualmente promissoras, procuram atuar ao nível do mRNA alterado. Uma destas abordagens consiste no *skipping* de exões, uma técnica que recorre à administração de oligonucleotídeos *antissense* através de vetores virais^{14,57,60,61} (Figura 7B). Estes oligonucleotídeos, ao serem complementares a uma determinada região de interesse no pré-mRNA, impedem a ligação de proteínas reguladoras do *splicing* nessa região e inibem a inclusão de

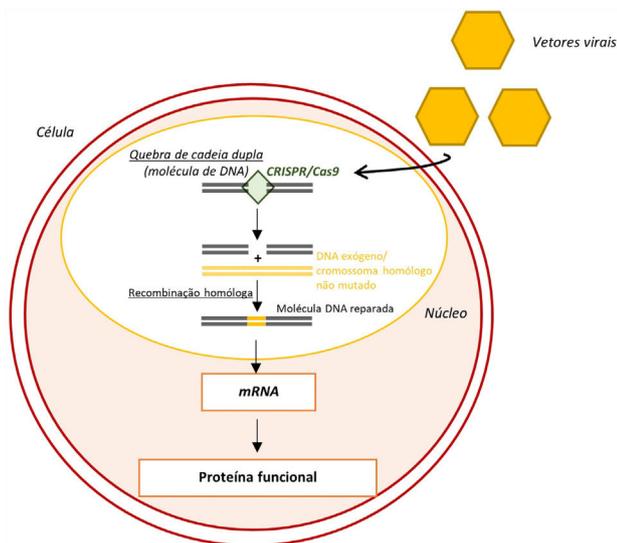


Figura 8 Edição do genoma através do sistema *CRISPR-Cas9*⁶³
 Legenda: CRISPR-Cas9- clustered regularly interspaced short palindromic repeats/ CRISPR associated protein 9; mRNA- ácido ribonucleico mensageiro.

exões-alvo no *mRNA* maduro^{14,57,60,61}. Uma recente prova-de-conceito demonstrou que a utilização desta técnica em ratinhos com mutações no gene *Mybpc3*, para remoção do exão onde se encontrava a mutação, permitiu aumentar os níveis de uma isoforma funcional da proteína C ligante da miosina⁶⁰. Adicionalmente, preveniu o desenvolvimento de disfunção sistólica e HVE nestes ratinhos, embora este efeito tenha sido transitório⁶⁰.

Outra estratégia consiste em reparar o pré-*mRNA* alterado através da técnica *SMaRT* (Trans-splicing de RNA mediado por spliceossoma)^{14,57,61-63} (Figura 7C). Nesta técnica, duas moléculas – a molécula mutante de pré-*mRNA* e uma molécula terapêutica, entregue à célula através de um vetor viral – sofrem *splicing* entre si para originar uma molécula reparada de *mRNA*^{57,62,63}. Em modelos animais com mutação no gene *Mybpc3*, a técnica *SMaRT* demonstrou corrigir o *mRNA* alterado mas não se associou a um aumento significativo dos níveis de proteína normal ou à prevenção do fenótipo da MCH⁶⁴. A baixa eficiência da técnica *SMaRT* foi também demonstrada num estudo em cardiomiócitos derivados de células estaminais pluripotentes induzidas⁵⁹.

Outra estratégia consiste na administração de *RNAi* (ácido ribonucleico de interferência), através de vetores virais para silenciar as mutações associadas à MCH^{14,63}. Num estudo em ratinhos com uma mutação no gene *Myh6* esta técnica demonstrou ser capaz de prevenir o desenvolvimento do fenótipo da doença⁶⁵ (Figura 7D).

Por fim, outra abordagem corresponde à edição do genoma através do sistema *CRISPR/Cas9* (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR associated protein 9*)⁶³. Este sistema, ao funcionar como uma nuclease, tem a capacidade de induzir quebras de cadeia-dupla (Figura 8)⁶³. Estas quebras serão de seguida reparadas por mecanismos moleculares endógenos, preferencialmente mecanismos de recombinação homóloga que permitem a correção do alelo mutante sem induzir novas mutações indesejadas⁶³.

Um recente estudo procurou corrigir a mutação no gene *MYBPC3* em células estaminais e embriões humanos através do *CRISPR/Cas9*⁶⁶. Neste estudo, a eficiência da edição do genoma foi muito superior em embriões comparativamente com células estaminais⁶⁶. Em embriões esta correção foi frequentemente feita por mecanismos de recombinação homóloga (com recurso ao cromossoma homólogo não mutado) o que, como referido, comporta um menor risco de indução de novas mutações⁶⁶. Estes resultados não se associaram a efeitos em genes indesejados ou alterações do desenvolvimento embrionário induzidas pela *CRISPR/Cas9* e, através da modulação da fase do ciclo celular em que a quebra de cadeia-dupla foi induzida, foi possível evitar a criação de mosaicismos⁶⁶. Esta elevada eficácia na edição do genoma e ausência de efeitos adversos sugere que o sistema *CRISPR/Cas9* tem o potencial para corrigir mutações hereditárias em embriões humanos⁶⁶.

Conclusão

Apesar de há algumas décadas ser considerada uma doença rara, hoje se reconhece que a MCH é uma patologia relativamente comum, com possíveis consequências nefastas para os indivíduos afetados. Ainda assim, o seu tratamento pouco se alterou desde que a MCH foi inicialmente descrita, sendo que a procura de abordagens capazes de reverter ou prevenir o fenótipo da doença e, conseqüentemente, os seus sintomas e complicações continua a ser desafiadora. No entanto, o avançar substancial do conhecimento sobre a fisiopatologia da MCH permitiu desenvolver terapêuticas com o potencial de preencher esta lacuna existente no tratamento da MCH.

Estas abordagens são altamente apelativas e poderão ser desempenhadas por diferentes fármacos e por estratégias dirigidas a mutações sarcoméricas específicas, sejam elas a modulação da contratilidade das proteínas do sarcómero ou terapêuticas genéticas. A grande maioria demonstrou, em estudos em modelos animais, a capacidade de funcionar como terapêuticas modificadoras de doença. Alguns fármacos e moléculas, como o diltiazem e *MYK-461/Mavacamtem*, tiveram adicionalmente resultados positivos nos primeiros ensaios clínicos em humanos, esperando-se no futuro novos estudos que comprovem a sua eficácia; outros fármacos, como a ranolazina, perhexilina, NAC, inibidores do SRAA ou estatinas apresentaram resultados desapontantes ou contraditórios nos ensaios feitos em humanos, aguardando alguns destes fármacos estudos adicionais que determinem cabalmente a sua eficácia (ou ausência de eficácia) no tratamento da MCH.

Uma estratégia muito promissora, dada a sua capacidade de atuar nas alterações mais primárias da fisiopatologia da MCH, é a terapêutica genética. Esta abordagem encontra-se, no entanto, numa fase precoce do seu desenvolvimento, não existindo ainda estudos em humanos.

Estas estratégias atuam, assim, em eventos precoces e chave no desenvolvimento da MCH. Deste modo, ao contrário dos fármacos atualmente recomendados para o tratamento da MCH, que apenas procuram o alívio sintomático ou prevenção de complicações, estes novos fármacos podem atenuar ou atrasar o desenvolvimento fenotípico da patologia ou, até, prevenir o emergir da doença. Este

facto torna-se particularmente aliciante para indivíduos portadores de mutações associadas à doença, mas que ainda não expressam o seu fenótipo (indivíduos genótipo positivos-fenótipo negativos), nos quais a prevenção do desenvolvimento de HVE ou outras alterações associadas à patologia permitirá evitar o estabelecimento da doença. Mesmo em indivíduos com doença já estabelecida, a possibilidade de estabilizar o fenótipo com as estratégias terapêuticas referidas ao longo deste artigo é de enorme interesse e importância. No entanto, não deixa de ser importante salientar alguns casos particulares de MCH, nomeadamente indivíduos portadores de mutações com penetrância tardia, nos quais a avaliação do efeito destas terapêuticas modificadoras será mais difícil de testar.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Referências

- Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, et al. 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*. 2014;35:2733–79.
- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008;29:270–6.
- Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:83–99.
- Force T, Bonow RO, Houser SR et al. Research priorities in hypertrophic cardiomyopathy: report of a Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2010;122:1130–3.
- Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2013;381:242–55.
- Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA*. 2002;287:1308–20.
- Ammirati E, Contri R, Coppini R, et al. Pharmacological treatment of hypertrophic cardiomyopathy: current practice and novel perspectives. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:1106–18.
- Spoladore R, Maron MS, D'Amato R, et al. Pharmacological treatment options for hypertrophic cardiomyopathy: high time for evidence. *Eur Heart J*. 2012;33:1724–2173.
- Semsarian C, Ingles J, Maron MS, et al. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2015;31:1249–54.
- Elliott PM, Gimeno JR, Thaman R, et al. Historical trends in reported survival rates in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2006;92:785–91.
- Niimura H, Patton KK, McKenna WJ. Sarcomere protein gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *Circulation*. 2002;105:446–51.
- Ashrafian H, McKenna WJ, Watkins H. Disease Pathways and Novel Therapeutic Targets in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation Research*. 2011;109:86–96.
- Efthimiadis GK, Pagourelas ED, Gossios T, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in 2013: Current speculations and future perspectives. *World J Cardiol*. 2014;6:26.
- Tardiff JC, Carrier L, Bers DM, et al. Targets for therapy in sarcomeric cardiomyopathies. *Cardiovasc Res*. 2015;105:457–70.
- Fatkin D, McConnell BK, Mudd JO, et al. An abnormal Ca(2+) response in mutant sarcomere protein-mediated familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest*. Dez. 2000;106:1351–9.
- Ho CY, Lakdawala NK, Cirino AL, et al. Diltiazem treatment for pre-clinical hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers: a pilot randomized trial to modify disease expression. *JACC Heart Fail*. 2015;3:180–8.
- Semsarian C, Ahmad I, Giewat M, et al. The L-type calcium channel inhibitor diltiazem prevents cardiomyopathy in a mouse model. *J Clin Invest*. 2002;109:1013–20.
- Ashrafian H, Redwood C, Blair E, Watkins H. Hypertrophic cardiomyopathy: a paradigm for myocardial energy depletion. *Trends Genet*. 2003;19:263–8.
- Westermann D, Knollmann BC, Steendijk P, et al. Diltiazem treatment prevents diastolic heart failure in mice with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2006;8:115–21.
- Coppini R, Ferrantini C, Mazzoni L, et al. Regulation of intracellular Na⁺ in health and disease: pathophysiological mechanisms and implications for treatment. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2013;2013:222–42.
- Coppini R, Ferrantini C, Yao L, et al. Late Sodium Current Inhibition Reverses Electromechanical Dysfunction in Human Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2013;127:575–84.
- Olivetto I, Camici PG, Merlini PA, et al. Efficacy of Ranolazine in Patients With Symptomatic Hypertrophic Cardiomyopathy: The RESTYLE-HCM Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Circ Heart Fail*. 2018;11:e004124.
- Andries G, Yandrapalli S, Naidu S. Novel Pharmacotherapy in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Cardiol Rev*. 2018;26:239–44.
- Horowitz JD, Chirkov YY. Perhexiline and hypertrophic cardiomyopathy: A new horizon for metabolic modulation. *Circulation*. 2010;122:1547–9.
- Kennedy JA, Unger SA, Horowitz JD. Inhibition of carnitine palmitoyltransferase-1 in rat heart and liver by perhexiline and amiodarone. *Biochem Pharmacol*. 1996;52:273–80.
- Husted SE, Ohman EM. Pharmacological and emerging therapies in the treatment of chronic angina. *Lancet*. 2015;386:691–701.
- Ashrafian H, Horowitz JD, Frenneaux MP. Perhexiline. *Cardiovasc Drug Rev*. 2007;25:76–97.
- Hudsmith LE, Neubauer. Magnetic Resonance Spectroscopy in Myocardial Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:87–96.
- Abozguia K, Elliott P, McKenna W, et al. Metabolic modulator perhexiline corrects energy deficiency and improves exercise capacity in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2010;122:1562–9.
- Coats CJ, Pavlou M, Watkinson OT, et al. Effect of Trimetazidine Dihydrochloride Therapy on Exercise Capacity in Patients With Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2019;4:230–5.
- Atkuri KR, Mantovani JJ, Herzenberg LA, et al. N-acetylcysteine - a safe antidote for cysteine/glutathione deficiency. *Curr Opin Pharmacol*. 2007;7:355–9.
- Lombardi R, Rodriguez G, Chen SN, et al. Resolution of established cardiac hypertrophy and fibrosis and prevention of systolic dysfunction in a transgenic rabbit model of human cardiomyopathy through thiol-sensitive mechanisms. *Circulation*. 2009;119:1398–407.
- Senthil V, Chen SN, Tsybouleva N, et al. Prevention of cardiac hypertrophy by atorvastatin in a transgenic rabbit model of human hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Res*. 2005;97:285–92.
- Takimoto E, Kass DA. Role of oxidative stress in cardiac hypertrophy and remodeling. *Hypertension*. 2007;49:241–8.
- Marian AJ, Senthil V, Chen SN, et al. Antifibrotic effects of antioxidant N-acetylcysteine in a mouse model of human hypertrophic cardiomyopathy mutation. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:827–34.
- Marian AJ, Tan Y, Li L, et al. Hypertrophy Regression With N-Acetylcysteine in Hypertrophic Cardiomyopathy (HALT-HCM): A

- Randomized, Placebo-Controlled. Double-Blind Pilot Study. *Circ Res*. 2018;122:1109–18.
37. Kostner KM. Statin therapy for hypertrophic cardiomyopathy: too good to be true? *Eur J Clin Invest*. 2010;40:965–7.
 38. Patel R, Nagueh S, Tsybouleva N. Simvastatin Induces Regression of Cardiac Hypertrophy and Fibrosis and Improves Cardiac Function in a Transgenic Rabbit Model of Human Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2001;104:317–24.
 39. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005;45:89–118.
 40. Simko F. Statins: a perspective for left ventricular hypertrophy treatment. *Eur J Clin Invest*. 2007;37:681–91.
 41. Nagueh SF, Lombardi R, Tan Y, et al. Atorvastatin and cardiac hypertrophy and function in hypertrophic cardiomyopathy: a pilot study. *Eur J Clin Invest*. Nov. 2010;40:976–83.
 42. Bauersachs J, Störk S, Kung M, et al. HMG CoA reductase inhibition and left ventricular mass in hypertrophic cardiomyopathy: a randomized placebo-controlled pilot study. *Eur J Clin Invest*. 2007;37:852–9.
 43. Hersi A, Giannoccaro JP, Howarth A. Statin Induced Regression of Cardiomyopathy Trial: A Randomized. Placebo-controlled Double-blind Trial. *Heart Views*. 2016;17:129–35.
 44. Tsybouleva N, Zhang L, Chen S, et al. Aldosterone, through novel signaling proteins, is a fundamental molecular bridge between the genetic defect and the cardiac phenotype of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2004;109:1284–91.
 45. Orenes-Piñero E, Hernández-Romero D, Jover E, et al. Impact of polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system on hypertrophic cardiomyopathy. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2011;12:521–30.
 46. Marian AJ. Pathogenesis of diverse clinical and pathological phenotypes in hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2000;355:58–60.
 47. Lim DS, Lutucuta S, Bachireddy P, et al. Angiotensin II Blockade Reverses Myocardial Fibrosis in a Transgenic Mouse Model of Human Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2001;103:789–91.
 48. de Resende MM, Kriegel AJ, Greene AS. Combined Effects of Low-Dose Spironolactone and Captopril Therapy in a Rat Model of Genetic Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006;48:265–73.
 49. Kawano H, Toda G, Nakamizo R, et al. Valsartan Decreases Type I Collagen Synthesis in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ J*. 2005;69:1244–8.
 50. Araujo AQ, Arteaga E, Ianni BM, et al. Effect of Losartan on Left Ventricular Diastolic Function in Patients With Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2005;96:1563–7.
 51. Yamazaki T, Suzuki J, Shimamoto RA, et al. New Therapeutic Strategy for Hypertrophic Nonobstructive Cardiomyopathy in Humans A Randomized and Prospective Study With an Angiotensin II Receptor Blocker. *Int Heart J*. Nov. 2007;48:715–24.
 52. Shimada YJ, Passeri JJ, Baggish AL, et al. Effects of Losartan on Left Ventricular Hypertrophy and Fibrosis in Patients With Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Heart Fail*. 2013;1:480–7.
 53. Penicka M, Gregor P, Kerekes R, et al. The Effects of Candesartan on Left Ventricular Hypertrophy and Function in Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. A Pilot. Randomized Study. *J Mol Diagn*. 2009;11:35–41.
 54. Axelsson A, Iversen K, Vejlstrup N, et al. Efficacy and safety of the angiotensin II receptor blocker losartan for hypertrophic cardiomyopathy: the INHERIT randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:123–31.
 55. Warsaw DM. Throttling back the heart's molecular motor. A small molecule inhibits mutated forms of myosin that cause cardiac hypertrophy. *Science*. 2016;351:556–7.
 56. Green EM, Wakimoto H, Anderson RL, et al. A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardiomyopathy in mice. *Science*. 2016;35:617–21.
 57. Behrens-Gawlik V, Mearini G, Gedicke-Hornung C, et al. MYBPC3 in hypertrophic cardiomyopathy: from mutation identification to RNA-based correction. *Pflugers Arch - Eur J Physiol*. 2014;466:215–23.
 58. Mearini G, Stimpel D, Geertz B. Mybpc3 gene therapy for neonatal cardiomyopathy enables long-term disease prevention in mice. *Nat Commun*. 2014;5:5515.
 59. Prondzynski M, Krämer E, Laufer SD, et al. Evaluation of MYBPC3 trans-Splicing and Gene Replacement as Therapeutic Options in Human iPSC-Derived Cardiomyocytes. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2017;7:475–86.
 60. Hornung CH, Behrens-Gawlik V, Reischmann S, et al. Rescue of cardiomyopathy through U7snRNA-mediated exon skipping in Mybpc3-targeted knock-in mice. *EMBO Mol Med*. 2013;5:1060–77.
 61. Hammond SM, Wood MJ. Genetic therapies for RNA mis-splicing diseases. *Trends Genet*. 2011;27:196–205.
 62. Wally V, Murauer EM, Bauer JW. Spliceosome-Mediated Trans-Splicing: The Therapeutic Cut and Paste. *J Invest Dermatol*. 2012;132:1959–66.
 63. Prondzynski M, Mearini G, Carrier L. Gene therapy strategies in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Pflugers Arch*. 2019;471:807–15.
 64. Mearini G, Stimpel D, Krämer E, et al. Repair of Mybpc3 mRNA by 5'-trans-splicing in a Mouse Model of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2013;2:e102.
 65. Jiang J, Wakimoto H, Seidman JG, et al. Allele-specific Silencing of Mutant Myh6 Allele in Mice Suppresses Hypertrophic Cardiomyopathy. *Science*. 2013;342:111–4.
 66. Ma H, Marti-Gutierrez N, Park SW, et al. Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos. *Nature*. 2017;548:413–9.