



## C A P Í T U L O 1

# ETIOLOGIAS GENÉTICAS DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: DIAGNÓSTICO MOLECULAR E TERAPIAS EMERGENTES

**Luis Miguel Mariani Kock**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória - Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/7043034841349800>

**Lizandra Sarmento Marques**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória - Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/7247184952570861>

**Taissa dos Santos Uchiya**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória - Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/5459231030828624>

**Matheus Correia Casotti**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória - Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/6184046265391814>

**Iúri Drumond Louro**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória - Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/3817361438227180>

**Débora Dummer Meira**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória - Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/7199119599752978>

**RESUMO:** A insuficiência cardíaca (IC) é uma condição complexa e multifatorial que compromete a função de bombeamento do coração, estando associada a altas taxas de mortalidade e hospitalizações. Embora fatores adquiridos como hipertensão e doenças isquêmicas estejam envolvidos, etiologias genéticas desempenham papel central, especialmente em casos precoces ou familiares. Este estudo, baseado em uma revisão narrativa da literatura científica entre 2010 e 2024, teve como objetivo identificar e descrever as principais alterações genéticas associadas à IC,

bem como suas implicações diagnósticas e terapêuticas. Foram abordados quatro grupos principais: miocardiopatias dilatada e hipertrófica, doenças desmossômicas e canalopatias. Genes como *TTN*, *LMNA*, *MYH7* e *MYBPC3* foram destacados pela sua relação com alterações na estrutura e função do sarcômero, enquanto *PKP2* e *DSP* estão envolvidos na adesão celular miocárdica. Canalopatias, como a Síndrome do QT Longo, estão ligadas a mutações em genes como *SCN5A*, *KCNQ1*, *KCNH2* e *CACNA1C*, afetando os canais iônicos cardíacos e predispondo a arritmias. A penetrância e expressividade das mutações variam, tornando o aconselhamento genético essencial. A utilização de sequenciamento genético de nova geração (NGS) permitiu maior precisão diagnóstica e favoreceu o rastreamento familiar e o desenvolvimento de terapias personalizadas, como a terapia gênica. Conclui-se que o entendimento das bases genéticas da IC é fundamental para o diagnóstico precoce, manejo clínico individualizado e formulação de estratégias terapêuticas mais eficazes, com impactos positivos na saúde pública.

**PALAVRAS-CHAVE:** Canalopatias 1. Insuficiência Cardíaca 2. Miocardiopatias 3. Terapia gênica 4.

## GENETIC ETIOLOGIES OF HEART FAILURE: MOLECULAR DIAGNOSIS AND EMERGING THERAPIES

**ABSTRACT:** Heart failure (HF) is a complex and multifactorial condition that compromises the pumping function of the heart, being associated with high mortality rates and hospitalizations. Although acquired factors such as hypertension and ischemic diseases are involved, genetic etiologies play a central role, especially in early or familial cases. This study, based on a narrative review of the scientific literature between 2010 and 2024, aimed to identify and describe the main genetic alterations associated with HF, as well as their diagnostic and therapeutical implications. Four main groups were addressed: dilated and hypertrophic cardiomyopathies, desmosomal diseases and channelopathies. Genes such as *TTN*, *LMNA*, *MYH7* and *MYBPC3* were highlighted for their relationship with alterations in sarcomere structure and function, while *PKP2* and *DSP* are involved in myocardial cell adhesion. Channelopathies, such as Long QT Syndrome, are linked to mutations in genes such as *SCN5A*, *KCNQ1*, *KCNH2* and *CACNA1C*, affecting cardiac ion channels and predisposing to arrhythmias. The penetration and expressivity of mutations are variable, making genetic counseling essential. The use of next-generation genetic sequencing (NGS) has allowed greater diagnostic accuracy and favored family screening and the development of personalized therapies, such as gene therapy. It is concluded that understanding the genetic basis of HF is essential for early diagnosis, individualized clinical management and formulation of more effective therapeutic strategies, with positive impacts on public health.

**KEYWORDS:** Channelopathies 1. Heart Failure 2. Cardiomyopathies 3. Gene Therapy 4.

## 1. INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma doença cardiovascular (DCV) complexa, caracterizada por alterações estruturais ou funcionais no coração que comprometem sua capacidade de atuar como uma bomba eficaz. Essas alterações podem dificultar o enchimento dos ventrículos ou reduzir a capacidade de ejeção do sangue, resultando em uma quantidade insuficiente de fluxo sanguíneo para atender às demandas metabólicas do organismo. Em alguns casos, o débito cardíaco pode ser preservado, mas a ejeção do sangue ocorre com pressões de enchimento ventricular elevadas, tanto em repouso quanto durante esforços físicos. A IC pode ser classificada como IC com fração de ejeção reduzida ou preservada, e está associada a sintomas como dispneia, fadiga, edema e intolerância ao esforço, impactando significativamente a qualidade de vida dos pacientes (Rohde, 2018).

As DCV continuam sendo uma das principais causas de mortalidade no mundo, representando um grave problema de saúde pública global. Contudo, observa-se uma tendência de redução na incidência e na mortalidade associadas a essas doenças em diversos países, incluindo Colômbia, Brasil, Estados Unidos, Canadá e nações da Europa Ocidental (Malta, 2019).

No Brasil, a IC destaca-se como a principal causa de internação hospitalar no Sistema Único de Saúde, refletindo o impacto significativo dessa condição na saúde pública. Entre 2008 e 2018, foram registrados mais de dois milhões de internações por IC e mais de 252 mil óbitos associados (DA COSTA PEREIRA, 2020). Em 2019, as DCV foram responsáveis por uma taxa de mortalidade de 1,74 óbitos por 100 mil habitantes, totalizando 364.132 óbitos no país. No mesmo ano, a IC representou 12,9% das internações hospitalares, correspondendo a uma média de 196.271 internações e uma taxa de mortalidade de 11,48 óbitos por 100 mil habitantes (ARRUDA, 2022). Esses índices elevados de internação e mortalidade resultam em um impacto econômico expressivo, com custos para o sistema de saúde ultrapassando R\$3 bilhões, além de representar um desafio para a gestão de recursos e a implementação de políticas de prevenção e controle eficazes (SANTOS, 2021).

Além das causas adquiridas, como hipertensão arterial sistêmica e doença arterial coronariana, as etiologias genéticas desempenham um papel crucial, particularmente nas formas precoces e familiares da IC (ALBANESI, 1998). Alterações genéticas específicas estão associadas a diversos subtipos da doença, como as miocardiopatias dilatadas e hipertróficas, que frequentemente apresentam padrões de herança autossômica dominante. Avanços na compreensão dos fatores genéticos envolvidos na IC têm contribuído significativamente para o diagnóstico precoce e mais preciso, permitindo a identificação de indivíduos em risco antes do surgimento dos sintomas clínicos (WATKINS, 2011). Além disso, esses conhecimentos têm impulsionado

o desenvolvimento de abordagens terapêuticas personalizadas, como o uso de terapia gênica e a estratificação do risco para guiar intervenções preventivas em familiares assintomáticos.

Considerando a relevância das etiologias genéticas na IC, o presente capítulo propõe a descrever as principais alterações genéticas identificadas na literatura científica e acadêmica que estão associadas à aquisição ou ao aumento do risco de desenvolvimento da doença. Para isso, serão exploradas as características fisiopatológicas de cada variação genética conhecida, destacando os mecanismos moleculares subjacentes que contribuem para a disfunção cardíaca. Além disso, serão abordadas as implicações diagnósticas, com ênfase em métodos modernos, como a genotipagem e o sequenciamento genético, e discutida a incidência dessas mutações na população, trazendo uma visão abrangente e fundamentada sobre o impacto dessas alterações na prática clínica e na saúde pública

## 2. METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão narrativa da literatura, fundamentada na análise crítica de produções científicas extraídas do PUBMED, com o objetivo de reunir as principais evidências sobre a relação entre genética e insuficiência cardíaca. Foram incluídos artigos completos publicados entre 2010 a 2024, nos idiomas português e inglês, englobando estudos observacionais, ensaios clínicos controlados, estudos de prevalência e de incidência, e revisões de literaturas desde que abordassem temas relevantes às etiologias genéticas da insuficiência cardíaca. As principais categorias temáticas extraídas foram: etiologias genéticas da insuficiência cardíaca, miocardiopatias hereditárias, diagnóstico genético molecular e terapias emergentes baseadas em genética.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As informações aqui apresentadas foram extraídas de artigos que descrevem as principais etiologias genéticas associadas à insuficiência cardíaca (IC), organizadas de acordo com o fenótipo clínico predominante. As mutações genéticas identificadas estão relacionadas tanto à alteração da estrutura do miocárdio quanto à desregulação da função elétrica cardíaca, contribuindo diretamente para a progressão da IC. A seguir, os principais grupos de doenças genéticas e os genes envolvidos são apresentados:

### 3.1. Miocardiopatia Dilatada

A cardiomiopatia dilatada (CMD) é definida como um distúrbio cardíaco caracterizado pela dilatação e enfraquecimento progressivo da função ventricular sistólica de um ou ambos ventrículos, ocasionando o comprometimento da contratilidade do miocárdio, de origem não isquêmica, caracterizada pela presença de tecido fibrótico acompanhado de compleição esférica do ventrículo esquerdo. Tais mudanças morfológicas acarretam disfunções fisiológicas, comprometimento do débito cardíaco e aumento da pressão diastólica final, desencadeando adaptações vasculares compensatórias por parte do organismo (Fu e Eisen, 2018; Lopes et al. 2024).

A etiologia da doença é de caráter multifatorial, podendo classificá-la em aspectos primários – mutações decorrentes de doenças neuromusculares, sarcômicas e mitocondriais – ou secundários – associada a fatores externos, como toxinas, infecções, doenças autoimunes, distúrbios endócrinos, exposição a substâncias tóxicas, diabetes, arritmias, miocardite ou gravidez. Estima-se que 1 a cada 2.500 indivíduos sejam portadores da doença, sendo 30 a 50% dos casos relatados provenientes de raízes familiares, nos quais 40% dos quadros foram ocasionados por mutações. Os aspectos genéticos da condição apresentam alterações variadas em genes como *TTN* (titin), *LMNA* (lamina A/C) e *MYH7* (beta-myosin heavy chain), resultando na disfunção do citoesqueleto celular e no comprometimento da contratilidade miocárdica. Quanto ao padrão de hereditariedade, predomina a herança autossômica dominante com expressividade e penetrância variável, afetando frequentemente pessoas entre trinta e quarenta anos, sendo a idade avançada um fator de risco de morte súbita com incidência anual de 2 a 4% dos casos (Lopes et al., 2024).

#### 3.1.1 *TTN* – Titina

O gene *TTN*, localizado no cromossomo 2q31.2, possui 364 éxons codificantes da proteína titina - a maior macromolécula do organismo humano. Essa proteína compõe o filamento elástico do sarcômero, desempenhando papel fundamental no retorno do músculo ao seu comprimento original, sendo essencial para a mecânica do miocárdio e para a modulação da força contrátil (FOMIN, 2021).

As modificações genéticas evidenciadas por sequenciamento de nova geração revelaram que a mutação truncada possui maior prevalência na CMD, com 72 alterações identificadas passíveis de alterar o comprimento da proteína (LOESCHER, 2022). O truncamento resulta no deslocamento da sequência codificadora, expressando proteínas defeituosas que deixam de realizar interações com outras estruturas no sarcômero. Adicionalmente, mutações nas regiões A e B sarcoméricas prevalecem em pacientes com CMD, sugerindo a predisposição à doença (Fu e Eisen, 2018).

Ademais, mais de 60 mil variantes do tipo *missense* já foram identificadas no gene *TTN*, distribuídas de forma semelhante ao longo da região da banda A do sarcômero. Apesar do grande número, a interpretação de sua patogenicidade permanece incerta, uma vez que muitas dessas mutações são classificadas como variantes frequentemente observadas na população geral, com frequência alélica superior a  $1 \times 10^{-4}$ . Além disso, cerca de metade dos éxons do gene são alternativos, ou seja, não estão presentes na maioria dos transcritos maduros de *TTN*, o que sugere um possível caráter benigno. Dessa forma, esses fatores dificultam a distinção entre variantes raras de significado incerto e aquelas efetivamente associadas à cardiomiopatia dilatada. (Patel et al., 2021).

### 3.1.2 LMNA – Lamina A/C

O gene *LMNA*, localizado no cromossomo 1q22, contém 20 éxons que codificam as proteínas lamina A e C, componentes estruturais do citoesqueleto nuclear. As proteínas do envoltório nuclear são organizadas em duas membranas - uma interna e outra externa, esta última contínua com o retículo endoplasmático. As laminas A/C são proteínas filamentosas que conferem suporte estrutural ao envoltório nuclear, contribuindo para a estabilidade mecânica celular e participando ativamente nos processos de replicação e transcrição do DNA (Fu e Eisen, 2018).

A cardiomiopatia associada a variantes no gene *LMNA* pode ser precedida ou acompanhada por arritmias atriais e ventriculares, configurando uma das formas mais graves da doença. Entre os mecanismos patogênicos propostos, destaca-se a hipótese estrutural, segundo a qual a lamina A/C fornece suporte mecânico ao núcleo celular, protegendo-o contra o estresse biomecânico. Complementarmente, a hipótese de regulação gênica propõe que essa proteína participa da modulação da expressão gênica, por meio da compartimentalização da cromatina e da interação com fatores de transcrição. Assim, mutações no *LMNA* comprometem tanto a integridade estrutural nuclear quanto a organização genômica, favorecendo disfunções celulares que culminam em alterações do tecido miocárdico e na manifestação clínica da cardiomiopatia (Chatzifrangkeskou et al., 2023).

## 3.2. Miocardiopatia Hipertrófica

A miocardiopatia hipertrófica (MCH) é uma doença de origem genética que provoca alterações estruturais no coração. Sua principal característica anatômica é a hipertrofia ventricular esquerda, que pode apresentar diferentes morfologias, sem que haja outra condição que justifique esse achado. Sua prevalência é relativamente comum, estimada em 1:200 - 1:500 da população adulta (Maron et al, 2022)

Clinicamente, a MCH apresenta grande variabilidade, indo desde formas assintomáticas até IC avançada e casos de morte súbita. Contudo, avanços terapêuticos reduziram a taxa de mortalidade anual para menos de 1%. No âmbito genético, múltiplas mutações já foram identificadas como associadas à CMH, envolvendo mais de 11 genes que codificam proteínas componentes do sarcômero (TEEKAKIRIKUL et al 2019).

A doença pode ser transmitida de forma autossômica dominante, com expressividade e penetrância variáveis conforme a idade, ou surgir por novas mutações em indivíduos sem histórico familiar. A mutação mais comum é a *missense*, que resulta na substituição de um nucleotídeo, alterando o aminoácido correspondente e a função da proteína. Além disso, inserções e deleções também contribuem para a produção de proteínas anormais envolvidas na patogênese da CMH (OMMEN et al, 2024).

Alterações genéticas são detectadas em cerca de 50% dos pacientes, sendo que a maioria das mutações afeta genes que codificam proteínas contráteis do sarcômero, como a troponina T, as cadeias leves e pesadas de miosina alfa e beta, a proteína C de ligação à miosina, a  $\alpha$ -actina, a  $\alpha$ -tropomiosina e a titina (HO et al, 2015).

### 3.2.1 MYH7 – Gene da Cadeia pesada da $\beta$ -miosina

O gene *MYH7* está localizado no cromossomo 14q11.2, compreendendo 40 éxons que codificam a cadeia pesada da  $\beta$ -miosina, uma proteína essencial para a contração muscular. A proteína  $\beta$ -miosina pesada é predominantemente expressa no músculo cardíaco e em fibras musculares esqueléticas do tipo I (fibras de contração lenta). Ela desempenha um papel crucial na geração de força contrátil nos sarcômeros, as unidades funcionais da contração muscular (BEECROFT et al, 2019).

As mutações mais frequentes para esse gene são mutações do tipo *missense*, resultando na substituição de um único aminoácido na proteína, contudo deleções e inserções também ocorrem de maneira menos frequente na população (BEECROFT et al, 2019). Mutações associadas à MCH tendem a ocorrer na região do domínio cabeça da miosina, enquanto aquelas associadas à miocardiopatia dilatada (DCM) estão distribuídas ao longo do gene. Mutações no *MYH7* podem aumentar a sensibilidade ao cálcio e a potência contrátil dos sarcômeros, levando à hipertrofia ventricular esquerda e disfunção diastólica (TAJSHARGHI, OLDFORS, 2013). Contudo, outros tipos de mutações podem resultar em uma miosina com função reduzida, comprometendo a capacidade contrátil do coração e levando à dilatação ventricular causando a DCM.

A penetrância é variável e dependente da idade, ou seja, alguns portadores de mutações no *MYH7* podem permanecer assintomáticos por décadas, enquanto outros desenvolvem sintomas precocemente. Possui expressividade heterogênea, mesmo entre membros da mesma família. A gravidade e o tipo de manifestação clínica podem variar significativamente (TANJORE et al, 2006).

### 3.2.2 *MYBPC3* – Gene da Cadeia pesada da $\beta$ -miosina

O gene *MYBPC3* está localizado no cromossomo 11p11.2 e codifica a proteína C de ligação à miosina do tipo cardíaco (cMyBP-C), composta por 35 éxons. Essa proteína é altamente expressa no tecido cardíaco e tem um papel essencial na organização e no funcionamento dos sarcômeros — as unidades contráteis do músculo cardíaco (PEARCE et al, 2024). A cMyBP-C atua regulando a interação entre actina e miosina durante o ciclo contrátil, modulando a função da ATPase da miosina e contribuindo para a contração e o relaxamento eficientes do miocárdio (FREY, LUEDDE, KATUS, 2012).

As mutações mais comuns no gene *MYBPC3* são do tipo *truncate*, incluindo mutações *nonsense*, de *splicing* e pequenas inserções ou deleções. Essas alterações geralmente levam à produção de um mRNA defeituoso que é degradado por mecanismos de controle de qualidade celular, como o *nonsense-mediated decay* (NMD), resultando em haploinsuficiência proteica (KAMPOURAKIS et al, 2024). Mutações do tipo *missense* também são encontradas, embora com menor frequência, podendo alterar a função da proteína sem afetar sua quantidade. Deleções e duplicações estruturais maiores são menos comuns, mas também relatadas (FREY, LUEDDE, KATUS, 2012).

A principal consequência fisiopatológica das mutações em *MYBPC3* é a disfunção sarcomérica. A deficiência parcial ou total da cMyBP-C leva à instabilidade dos sarcômeros e alterações na contratilidade cardíaca, contribuindo para o desenvolvimento da MCH (BURKART et al, 2023). Em alguns casos, a presença de proteínas anômalas (decorrentes de mutações truncantes não degradadas) pode exercer efeitos tóxicos nas células cardíacas e isso resulta em aumento da contratilidade, rigidez diastólica e, ao longo do tempo, remodelamento e falência cardíaca (KAMPOURAKIS et al, 2024).

A penetrância das mutações em *MYBPC3* é variável e dependente da idade, ou seja, nem todos os indivíduos portadores manifestam sintomas ao longo da vida. Quando há manifestação clínica, ela geralmente ocorre na idade adulta, embora formas mais precoces e graves, como apresentações neonatais em casos bi-alélicos, também possam ocorrer. A expressividade é heterogênea, com variabilidade significativa nos sintomas, mesmo entre indivíduos de uma mesma família (BELTRAMI et al, 2023).



Em termos epidemiológicos, mutações no gene *MYBPC3* são responsáveis por cerca de 40–50% dos casos familiares de miocardiopatia hipertrófica, sendo um dos genes mais frequentemente envolvidos na doença (KAMPOURAKIS et al, 2024). Em contrapartida, a presença dessas mutações na população geral é rara, embora variantes benignas ou de significado incerto possam ser detectadas em estudos de sequenciamento populacional (BURKART et al, 2023).

Para a investigação genética de mutações em *MYBPC3*, os painéis multigênicos direcionados a cardiomiopatias são a primeira escolha, por serem mais acessíveis e eficientes na identificação de variantes relevantes. Em casos negativos ou inconclusivos, o sequenciamento do exoma completo (SEC) pode ser utilizado. Quando uma mutação é identificada em um paciente índice, é indicado o sequenciamento específico em familiares de primeiro grau para rastreamento genético (BANU, 2023).

### 3.3. Doenças dos Desmossomos

As doenças desmossômicas representam um grupo de condições genéticas que afetam a integridade estrutural dos tecidos epiteliais e musculares, especialmente o tecido cardíaco (LEE, MCGRATH, 2021). Essas doenças são causadas por mutações em genes que codificam proteínas dos desmossomos — estruturas especializadas de adesão celular fundamentais para a coesão entre células, particularmente em tecidos sujeitos a estresse mecânico, como o miocárdio (GREEN, GAUDRY, 2000). Entre os genes mais comumente associados a essas condições estão PKP2 (placofilina-2), DSP (desmoplaquina) e JUP (plakoglobina), cujas mutações comprometem a estabilidade das conexões intercelulares e desencadeiam alterações celulares e teciduais significativas (LEE, MCGRATH, 2021).

Um dos principais exemplos clínicos de doença desmossômica é a cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CAVD). Nessa condição, as mutações genéticas resultam em disfunções nas proteínas de adesão, facilitando a perda da coesão entre os miócitos e promovendo um processo progressivo de substituição do tecido muscular por tecido fibroso e adiposo. Esse remodelamento estrutural não apenas enfraquece a função contrátil do coração, mas também altera a condução elétrica cardíaca, favorecendo o surgimento de arritmias ventriculares potencialmente fatais, especialmente em jovens e atletas (HEUSER, 2006).

### 3.3.1 PKP2

O gene *PKP2* está localizado no cromossomo 12p11.21 e codifica a proteína plakofilina-2, um componente essencial dos desmossomos — estruturas especializadas na adesão célula-célula, particularmente importantes no tecido miocárdico (RICKELT, 2012). A plakofilina-2 é amplamente expressa no músculo cardíaco, onde atua promovendo a integridade mecânica entre os cardiomiócitos e facilitando a sinalização intercelular e a sua função é fundamental para manter a coesão estrutural e a condução elétrica apropriada no coração (NEUBER et al, 2010).

As mutações mais frequentes no gene *PKP2* são do tipo *truncante* (*nonsense*, *frameshift* e grandes deleções), que resultam em perda da função da proteína. Mutações *missense* também são descritas, levando à substituição de aminoácidos específicos e, dependendo da localização, podem ter efeitos patogênicos distintos. Essas alterações genéticas estão amplamente associadas à CAVD, uma condição em que o tecido cardíaco é progressivamente substituído por tecido fibrogorduroso (BIERNACKA et al, 2021).

As mutações no *PKP2* afetam a adesão entre os cardiomiócitos, comprometendo a integridade estrutural do miocárdio e favorecendo a formação de tecido cicatricial e gorduroso, especialmente no ventrículo direito. Isso contribui para a fragilidade do tecido cardíaco e facilita a ocorrência de arritmias ventriculares. Além disso, há desorganização da condução elétrica e alterações na sinalização intracelular, agravando o risco de IC e morte súbita, sobretudo em indivíduos jovens e atletas (GANDJBAKHCH et al, 2018).

A penetrância das mutações em *PKP2* é incompleta, estimando-se que cerca de 47% dos portadores desenvolvem a doença (HOORNTJE et al, 2017). A expressividade é altamente variável, podendo ir de assintomáticos a quadros graves de arritmia ou IC. A idade de início é geralmente na terceira ou quarta década de vida, mas casos precoces são descritos, especialmente sob estresse físico intenso (GROENEWEG et al, 2015).

Mutações no gene *PKP2* estão presentes em até 43% dos casos de cardiomiopatia arritmica do ventrículo direito (ARVC) diagnosticados, tornando-o o gene mais frequentemente implicado nessa condição. A frequência varia conforme a população estudada, com prevalências mais elevadas em coortes dos Estados Unidos, China e Países Baixos, enquanto populações do Reino Unido e da região da Grécia/Cipre apresentam taxas inferiores a 10% (JACOB et al, 2012).

Para a investigação de mutações no *PKP2*, o sequenciamento genético específico pode ser utilizado, especialmente quando há forte suspeita clínica de ARVC. No entanto, painéis multigênicos para cardiomiopatias são frequentemente recomendados, dado o envolvimento de múltiplos genes na doença. Em casos complexos, o SEC pode ser indicado. A técnica MLPA também pode ser empregada para detectar grandes deleções no gene.

O aconselhamento genético é fortemente indicado em famílias com mutações no *PKP2*. A triagem de familiares de primeiro grau é recomendada, mesmo que assintomáticos, pois a detecção precoce pode permitir intervenções que reduzem o risco de eventos fatais. A literatura reforça a importância de um acompanhamento familiar estruturado como estratégia preventiva.

Atualmente, novas terapias vêm sendo desenvolvidas, com destaque para abordagens de terapia gênica. A TN-401, da *Tenaya Therapeutics*, é uma terapia gênica em estudo clínico que utiliza vetores para restaurar a função do gene *PKP2*. Outro exemplo é o LX2020, desenvolvido pela *Lexeo Therapeutics*, também em avaliação para pacientes com mutações em *PKP2*. Além disso, modelos celulares derivados de células-tronco estão sendo utilizados para entender melhor a patogênese e testar possíveis intervenções farmacológicas.

### 3.3.1 DSP

O gene *DSP* (desmoplakin) está localizado no cromossomo 6p24.3 e é composto por 24 éxons que codificam a proteína desmoplaquina. Essa proteína é um componente essencial dos desmossomos, estruturas especializadas de adesão celular que conectam os filamentos intermediários do citoesqueleto entre células adjacentes, especialmente em tecidos sujeitos a intenso estresse mecânico, como o músculo cardíaco e a epiderme (AL-JASSAR et al, 2013). No miocárdio, a desmoplaquina contribui para a integridade estrutural do tecido cardíaco e para a resistência à força de contração, garantindo a coesão dos miócitos durante a atividade contrátil contínua (YUAN et al, 2021).

As mutações mais frequentes no gene *DSP* incluem mutações do tipo *missense*, que resultam na substituição de um aminoácido e podem alterar a capacidade da desmoplaquina de se ligar aos filamentos intermediários. Também são comuns mutações *nonsense* e mutações truncantes (deleções e inserções), que produzem proteínas incompletas, muitas vezes não funcionais (GARROD, CHIDGEY, 2008). Essas últimas estão frequentemente associadas a quadros mais graves, como a cardiomiopatia arritmogênica e síndromes cutâneo-cardíacas como a síndrome de Carvajal. Mutações truncantes tendem a se associar a formas predominantes de comprometimento do ventrículo esquerdo e maior risco de IC (GAO et al, 2020).

O mecanismo patogênico das mutações no *DSP* envolve, principalmente, a disfunção dos desmossomos, levando à perda da adesão celular, morte celular programada e remodelamento fibroso do miocárdio (AL-JASSAR et al, 2013). Estudos recentes em modelos animais demonstraram que a perda funcional da desmoplaquina ativa um processo inflamatório intenso e um tipo de morte celular conhecida como "PANoptose" (que combina apoptose, necroptose e piroptose), culminando em fibrose cardíaca progressiva (GAO et al, 2020). Além disso, algumas variantes

promovem a degradação da desmoplaquina mediada por calpaínas, contribuindo para a redução da estabilidade da proteína e para o surgimento da cardiomiopatia arritmogênica (YUAN et al, 2021).

A penetrância das mutações no *DSP* é variável e dependente da idade, ou seja, nem todos os indivíduos portadores desenvolvem manifestações clínicas, e quando o fazem, os sintomas cardíacos geralmente surgem entre a terceira e sexta décadas de vida. A expressividade também é heterogênea, com variabilidade no tipo e na gravidade das manifestações clínicas — desde alterações cutâneas leves até miocardiopatia grave com risco aumentado de morte súbita, mesmo dentro de uma mesma família (LEOPOULOU et al, 2020).

Mutações patogênicas no gene *DSP* estão presentes em aproximadamente 3 a 20% dos casos de cardiomiopatia arritmogênica, e sua prevalência pode variar entre diferentes populações (HARMON et al, 2014). Em pacientes sem manifestações cardíacas, a detecção de variantes no gene *DSP* é menos comum, o que reforça sua associação com fenótipos cardio cutâneos e arritmogênicos bem definidos (LEITE et al, 2021).

A investigação genética das mutações no *DSP* é geralmente feita por meio de painéis multigênicos direcionados a cardiomiopatias, que incluem outros genes relacionados a estruturas do citoesqueleto e adesão celular. Em casos negativos ou inconclusivos, pode-se recorrer ao SEC, sobretudo quando há forte suspeita clínica.

### 3.4. Canalopatias

As canalopatias correspondem a um grupo de condições genéticas que afetam a integridade dos canais iônicos presentes na superfície das células, especialmente do miocárdio. Essa doença é caracterizada por mutações em genes que codificam canais de sódio ( $\text{Na}^+$ ), potássio ( $\text{K}^+$ ) e cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), responsáveis por transportar íons através da membrana. O ganho ou perda de função dessas estruturas, acarreta a alteração do potencial de ação da membrana celular, predispondo o paciente a arritmias fatais (Kline e Constantini, 2019).

A fisiopatologia da doença é de caráter heterogêneo, devido à grande variabilidade fenotípica, podendo ser causadas por fatores genéticos ou adquiridos. Estima-se que as canalopatias cardíacas provavelmente são responsáveis por 50% dos casos de síndrome da morte súbita arritmica e, por 1 a cada 5 casos de morte súbita infantil, sendo os polimorfismos prováveis fatores de risco. As manifestações clínicas podem suceder de maneiras variadas, entretanto, quando ocorrem no sistema cardiovascular, predispõe os indivíduos a um alto risco de taquiarritmias ventriculares, síncope e morte súbita. Os aspectos genéticos da condição apresentam alterações variadas em genes como *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A* e *CACNA1C*, por exemplo, que reduzem ou potencializam a atividade dos canais iônicos. (Kim, 2014; Kline e Constantini, 2019).

### 3.4.1. SQTL

Dentre os principais quadros clínicos de canalopatias, a Síndrome QT Longa (SQTL) é a manifestação hereditária mais comum, sendo a LQT1, LQT2 e LQT3 responsáveis por aproximadamente 85% dos casos. Caracterizada por sua variabilidade genética, pode ser herdada de forma autossômica dominante ou autossômica recessiva, afetando cerca de 1 a cada 2 mil indivíduos. As arritmias ocorrem devido a repolarização anormal cardíaca, onde cada genótipo produz um padrão ECG específico dependendo do genótipo, mas a via comum final é o prolongamento do potencial de ação e a diminuição da reserva repolarizante, diminuindo a capacidade celular de resposta ao estresse (Shah et al., 2005; Kline e Constantini, 2019).

As correntes de  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  têm efeitos distintos na duração do potencial de ação (PA). O aumento de sódio iônico tende a despolarizar a célula, alternando com a redução da corrente de potássio, ambos processos igualmente responsáveis pelo prolongamento do PA.

#### 3.4.1.1 CANAIS DE SÓDIO

O canal de sódio do miocárdio consiste em uma subunidade  $\beta$  moduladora auxiliar, e uma subunidade  $\alpha$ , responsável por formar poros, sendo codificada pelo gene *SCN5A*, localizado no cromossomo 3p22.2, possuindo 29 exons onde ocorrem a maioria das mutações, manifestando-se como a síndrome QT longa (SQTL) do tipo 3. Na SQTL, a mutação no canal de  $\text{Na}^+$  resulta em ganho de função, causando correntes de entrada persistentes, prolongando as fases 0, 1 e 2 do potencial de ação, acarretando o aumento do intervalo QT, resultando em síncope ou parada cardíaca (Ruan et al., 2009; Kline e Constantini, 2019).

#### 3.4.1.2 CANAIS DE POTÁSSIO

Os canais de potássio são responsáveis pelo processo de repolarização, restaurando o potencial da membrana em repouso. Mutações nos genes codificantes das proteínas acarretam na redução ou eliminação da função dessa estrutura. Existem duas principais manifestações clínicas geradas a partir de alterações genéticas: a Síndrome QT longo tipo 1 (LQT1) e a síndrome QT longo tipo 2 (LQT2) (Shah et al., 2005).

A LQT1 é o genótipo mais comum, causada por uma mutação de perda de função no gene *KCNQ1*, localizado no cromossomo 11p15.5-p15.4, e quantidade total de 19 exons, estimando-se que essa alteração corresponda de 30 a 35% dos casos totais de SQTL, sendo responsável por codificar a corrente retificadora retardada K1 de ativação lenta. Em contrapartida, a LQT2 é responsável por aproximadamente 25 a 30% dos casos de pacientes com SQTL, e ocorre devido a uma mutação, associadas

a formas autossômicas dominantes e recessivas, no gene *KCNH2*, localizado no cromossomo 7q36.1, contendo 20 exons codificantes do componente de ativação rápida da corrente K1. Ambos os genes, quando mutados, ocasionam a lentidão na repolarização, o que estende a fase 3 do potencial de ação e, consequentemente, prolonga o intervalo QT. (Shah et al., 2005; Kline e Constantini, 2019).

### 3.4.1.3 CANAIS DE CÁLCIO

Os canais de cálcio são estruturas essenciais para o tecido muscular, pois o  $\text{Ca}^{2+}$  auxilia a contração do músculo ao ligar a troponina, permitindo que a actina e a miosina interajam. Mutações no gene *CACNA1C* – localizado no cromossomo 12p13.33, com uma quantidade total de 57 exons – responsável por decodificar os canais iônicos de  $\text{Ca}^{2+}$ , são raras, pois o mesmo gene é responsável por codificar proteínas fora do sistema cardíaco (Kline e Constantini, 2019).

Quando ocorrem, se manifestam como síndrome de Timothy, onde as alterações gênicas ocorrem na subunidade do canal  $\text{Ca}^{2+}$  tipo L, Cav1.2, do tipo *missense*. As mutações nos canais de cálcio acarretam o ganho de função da estrutura, ocasionando na não inativação das correntes de cálcio intracelular dos canais dependentes de voltagem, prolongando o potencial de ação (Shah et al., 2005; Kline e Constantini, 2019).

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise detalhada das principais etiologias genéticas associadas à IC evidenciou o papel fundamental que mutações específicas desempenham na gênese e progressão das cardiomiopatias e canalopatias. O uso de ferramentas de sequenciamento genético de nova geração (NGS) foi essencial para identificar variantes patogênicas em genes como *TTN*, *LMNA*, *MYH7*, *MYBPC3*, *PKP2*, *DSP*, *SCN5A*, entre outros. Tais achados demonstram que alterações estruturais e funcionais em proteínas-chave do sarcômero, dos desmossomos ou dos canais iônicos estão intimamente ligadas à disfunção cardíaca.

Os resultados organizados segundo os fenótipos clínicos, como miocardiopatias dilatada e hipertrófica, doenças desmossômicas e canalopatias, reforçam a importância da caracterização molecular para o diagnóstico preciso e o manejo personalizado dos pacientes. A variabilidade de penetrância e expressividade clínica, frequentemente observada mesmo entre membros de uma mesma família, destaca a complexidade do componente genético e a necessidade de abordagens integradas entre genética clínica, cardiologia e aconselhamento genético.

Além disso, os avanços recentes em terapias emergentes, como a terapia gênica e o uso de modelos celulares derivados de células-tronco, abrem perspectivas promissoras para a modificação do curso clínico da doença, especialmente em casos com mutações bem caracterizadas. Dessa forma, o diagnóstico molecular não apenas contribui para o esclarecimento etiológico da IC, mas também representa uma ferramenta essencial para estratégias terapêuticas personalizadas e preditivas.

## REFERÊNCIAS

1. 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. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 83, n. 23, p. 2324-2405, 2024.
2. AL-JASSAR, Caezar et al. Mechanistic basis of desmosome-targeted diseases. *Journal of molecular biology*, v. 425, n. 21, p. 4006-4022, 2013.
3. ALBANESI, Fº; MANES, Francisco. Cardiomiopatias. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 71, p. 95-107, 1998.
4. BANU, L. A. et al. Identification of Variants and Mutational Analyses of Cardiac Myosin-binding Protein C (MYBPC3) Gene of Adult Bangladeshi Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. **Mymensingh medical journal: MMJ**, v. 32, n. 2, p. 520-526, 2023.
5. BEECROFT, Sarah J. et al. Recessive MYH7-related myopathy in two families. *Neuromuscular Disorders*, v. 29, n. 6, p. 456-467, 2019.
6. BELTRAMI, Matteo et al. Long-term prevalence of systolic dysfunction in MYBPC3 versus MYH7-related hypertrophic cardiomyopathy. **Circulation: Genomic and Precision Medicine**, v. 16, n. 4, p. 363-371, 2023.
7. BURKART, Valentin et al. Nonsense mediated decay factor UPF3B is associated with cMyBP-C haploinsufficiency in hypertrophic cardiomyopathy patients. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 185, p. 26-37, 2023.
8. CHATZIFRANGKESKOU, Maria; LE DOUR, Caroline; MUCHIR, Antoine. Modulation of cytoskeleton in cardiomyopathy caused by mutations in LMNA gene. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, v. 324, n. 6, p. C1223-C1235, 2023.
9. ELDEMIRE, Ramone; MESTRONI, Luisa; TAYLOR, Matthew RG. Genetics of dilated cardiomyopathy. **Annual review of medicine**, v. 75, n. 1, p. 417-426, 2024.

10. FOMIN, Andrey et al. Truncated titin proteins and titin haploinsufficiency are targets for functional recovery in human cardiomyopathy due to TTN mutations. *Science translational medicine*, v. 13, n. 618, p. eabd3079, 2021.
11. FREY, Norbert; LUEDDE, Mark; KATUS, Hugo A. Mechanisms of disease: hypertrophic cardiomyopathy. **Nature Reviews Cardiology**, v. 9, n. 2, p. 91-100, 2012.
12. FU, Yiwen; EISEN, Howard J. Genetics of dilated cardiomyopathy. **Current cardiology reports**, v. 20, p. 1-7, 2018.
13. GAO, Shanshan et al. Established and emerging mechanisms in the pathogenesis of arrhythmogenic cardiomyopathy: a multifaceted disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 17, p. 6320, 2020.
14. GARROD, David; CHIDGEY, Martyn. Desmosome structure, composition and function. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes**, v. 1778, n. 3, p. 572-587, 2008.
15. GREEN, Kathleen J.; GAUDRY, Claire A. Are desmosomes more than tethers for intermediate filaments?. **Nature reviews Molecular cell biology**, v. 1, n. 3, p. 208-216, 2000.
16. GREEN, Kathleen J.; GAUDRY, Claire A. Are desmosomes more than tethers for intermediate filaments?. **Nature reviews Molecular cell biology**, v. 1, n. 3, p. 208-216, 2000.
17. HARMON, Kimberly G. et al. Pathogeneses of sudden cardiac death in national collegiate athletic association athletes. **Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology**, v. 7, n. 2, p. 198-204, 2014.
18. HEUSER, Arnd et al. Mutant desmocollin-2 causes arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. **The American Journal of human genetics**, v. 79, n. 6, p. 1081-1088, 2006.
19. HO, Carolyn Y. et al. Genetic advances in sarcomeric cardiomyopathies: state of the art. *Cardiovascular research*, v. 105, n. 4, p. 397-408, 2015.
20. KAMPOURAKIS, Thomas et al. Cardiac myosin binding protein-C phosphorylation as a function of multiple protein kinase and phosphatase activities. **Nature Communications**, v. 15, n. 1, p. 5111, 2024.
21. KIM, June-Bum. Channelopathies. **Korean journal of pediatrics**, v. 57, n. 1, p. 1, 2014.



22. KLINE, Jessica; COSTANTINI, Otto. Inherited Cardiac Arrhythmias and Channelopathies. **The Medical Clinics of North America**, v. 103, n. 5, p. 809-820, 2019.
23. LEE, J. Y. W.; MCGRATH, J. A. Mutations in genes encoding desmosomal proteins: spectrum of cutaneous and extracutaneous abnormalities. **British Journal of Dermatology**, v. 184, n. 4, p. 596-605, 2021.
24. LEITE, Pedro von Hafe et al. Novel Mutation in DSP Gene—A Case of Arrhythmogenic Cardiomyopathy with Isolated Left Ventricular Phenotype and High Risk of Sudden Cardiac Death. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 117, p. 29-32, 2021.
25. LEOPOULOU, Marianna et al. Naxos disease—a narrative review. **Expert Review of Cardiovascular Therapy**, v. 18, n. 11, p. 801-808, 2020.
26. LOESCHER, Christine M.; HOBACH, Anastasia J.; LINKE, Wolfgang A. Titin (TTN): from molecule to modifications, mechanics, and medical significance. **Cardiovascular research**, v. 118, n. 14, p. 2903-2918, 2022.
27. LOPES, Sofia Goldbaum Calil et al. Cardiomiopatia Dilatada-uma revisão abrangente sobre a epidemiologia, etiologia, fisiopatologia, diagnóstico, tratamento, prognóstico e avanços na pesquisa. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 7, n. 1, p. 6152-6170, 2024.
28. MARON, Barry J. et al. Diagnosis and evaluation of hypertrophic cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 79, n. 4, p. 372-389, 2022.
29. PATEL, Parth N. et al. Contribution of noncanonical splice variants to TTN truncating variant cardiomyopathy. **Circulation: Genomic and Precision Medicine**, v. 14, n. 5, p. e003389, 2021.
30. PEARCE, Amy et al. Missense mutations in the central domains of cardiac myosin binding protein-C and their potential contribution to hypertrophic cardiomyopathy. **Journal of Biological Chemistry**, v. 300, n. 1, p. 105511, 2024.
31. RUAN, Yanfei; LIU, Nian; PRIORI, Silvia G. Sodium channel mutations and arrhythmias. **Nature Reviews Cardiology**, v. 6, n. 5, p. 337-348, 2009.
32. SHAH, Manish; AKAR, Fadi G.; TOMASELLI, Gordon F. Molecular basis of arrhythmias. **Circulation**, v. 112, n. 16, p. 2517-2529, 2005.

33. TAJSHARGHI, Homa; OLDFORS, Anders. Myosinopathies: pathology and mechanisms. **Acta neuropathologica**, v. 125, p. 3-18, 2013.
34. TANJORE, R. R. et al. Genotype-phenotype correlation of R870H mutation in hypertrophic cardiomyopathy. **Clinical genetics**, v. 69, n. 5, p. 434-436, 2006.
35. TEEKAKIRIKUL, Polakit et al. Hypertrophic cardiomyopathy: an overview of genetics and management. **Biomolecules**, v. 9, n. 12, p. 878, 2019.
36. WATKINS, Hugh; ASHRAFIAN, Houman; REDWOOD, Charles. Inherited cardiomyopathies. **New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 17, p. 1643-1656, 2011.
37. YUAN, Zhong-Yu et al. Desmoplakin and clinical manifestations of desmoplakin cardiomyopathy. **Chinese Medical Journal**, v. 134, n. 15, p. 1771-1779, 2021.