

LA MIOCARDITE CHE EVOLVE IN CARDIOMIOPATIA: QUANDO GENETICA E CAUSE SCATENANTI LAVORANO ASSIEME

A. Cannatà, J. Artico, P. Gentile, M. Merlo, G. Sinagra

**Dipartimento Cardiovascolare, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata
di Trieste - Università degli Studi di Trieste.**

Abstract

La miocardite è una malattia infettivo-infiammatoria che spesso si aggiunge a background genetici individuali che ne favoriscono o ne impediscono la sua evoluzione cronica in malattia del muscolo cardiaco (principalmente cardiomiopatia dilatativa o, più raramente, cardiomiopatia aritmogena e cardiomiopatia destra). Nelle CMPD post-miocarditiche la genesi della malattia è probabilmente non univoca, risultando dalla complessa interazione tra infezione virale e predisposizione individuale. Alcuni virus sono in grado di accentuare un fenotipo clinico riproducendo modelli simili alle forme geneticamente determinate ed alcuni genotipi possono influenzare la risoluzione o il rimodellamento ventricolare sinistro progressivo dopo un'infezione. L'identificazione di precisi background genetici individuali o di geni favorevoli alla progressione della malattia è un importante obiettivo per la ricerca futura nell'ambito della medicina di precisione, con lo scopo di una terapia specifica e individualizzata dei pazienti affetti da miocardite.

Dal 25 Aprile 1953, quando James Watson e Francis Crick rivelarono la struttura del DNA, la ricerca ha svelato molteplici e complessi sistemi che regolano l'interazione tra i geni e le proteine. L'assunto "un gene-una proteina" è divenuto ormai storico, essendosi progressivamente modificato fino a diventare "una sequenza-molteplici effetti". Infatti, il DNA non contiene solamente informazioni per produrre le proteine ma è ricco di altre fondamentali componenti (dalle sequenze di interazione istoniche a quelle per i non-coding RNA). Pertanto l'espressione fenotipica delle malattie deriva dall'interazione tra una rete complessa di multipli geni e meccanismi biomolecolari in risposta a differenti noxae esterne. In questo senso, lo sviluppo negli ultimi anni della me-

dicina di precisione sta rappresentando una sfida anche per il clinico. Essa infatti ha lo scopo di comprendere la relazione tra l'ambiente e la predisposizione genetica individuale per ottimizzare gli outcomes dei pazienti.

La miocardite, malattia infettivo-infiammatoria, spesso si aggiunge a substrati genetici individuali che ne favoriscono o ne impediscono la sua evoluzione cronica in malattia del muscolo cardiaco (principalmente CardioMioPatia Dilatativa [CMPD] o, più raramente, cardiomiopatia aritmogena e cardiomiopatia destra). Lo scopo di questa review è di fare il punto sulla complessa e tuttora largamente inesplorata relazione tra genetica e fattori ambientali alla base della suscettibilità allo sviluppo della miocardite e della sua possibile evoluzione in cardiomiopatia. I punti chiave di questa interazione, successivamente trattati, sono riassunti nella tabella I.

Tabella 1 - Punti chiave dell'interazione tra noxa patogena e substrato genetico nella suscettibilità alla miocardite e sua possibile evoluzione in cardiomiopatia.

-
- 1) La miocardite è una patologia infettivo/infiammatoria ma la genetica gioca un ruolo importante nella suscettibilità all'infezione/infiammazione e nella successiva evoluzione in cardiomiopatia dilatativa.
 - 2) Alcuni virus producono specifiche proteasi capaci di degradare o di interagire con proteine cardiomiocitarie riproducendo modelli simili alle forme geneticamente determinate.
 - 3) Alcuni genotipi possono influenzare la risoluzione o il rimodellamento ventricolare sinistro progressivo dopo un'infezione.
-

La CardioMioPatia Dilatativa, l'importanza della caratterizzazione eziologica

La CMPD è una malattia del miocardio caratterizzata da dilatazione e disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, in assenza di cause ischemiche, valvolari o ipertensive¹. Considerata la grande eterogeneità eziopatogenetica, la caratterizzazione eziologica rappresenta uno dei punti cardine nel management clinico della CMPD. Diverse cause potenzialmente reversibili di disfunzione ventricolare sinistra, quali soprattutto le miocarditi, ma anche le tachicardiomiopatie, le forme da catecolamine o esotossiche (alcool/cocaina), possono inserirsi tra le CMPD non genetiche/non familiari in cui l'eliminazione, soprattutto se precoce, della noxa patogena principale può risultare risolutiva.

Con l'avvento di nuove tecnologie di sequenziamento genico, come la Next Generation Sequencing (NGS), la conoscenza delle cause genetiche della disfunzione ventricolare sinistra è di molto aumentata negli ultimi anni. Attualmente una causa genetica è riconosciuta fino al 50% dei pazienti con CMPD². Finora sono stati individuati oltre 50 geni che codificano per proteine di molte strutture cellulari probabilmente coinvolte in vie patogenetiche comuni (tab. II)³⁻⁶.

Anche se progressivamente ridotta, la quota di CMPD idiopatiche rimane non irrilevante, rappresentando ancora circa il 20% delle disfunzioni ventricolari sinistre non ischemiche. Questa percentuale riflette la nostra attuale incapacità di caratterizzare in maniera completa la malattia dal punto di vista eziopatogenetico anche se nella maggior parte dei casi sembrerebbe legata a mutazioni genetiche non ancora identificate o, soprattutto, a processi infiammatori

Tabella II - Geni più frequentemente coinvolti nella CMPD geneticamente determinata.

Gene	Proteina	% di casi di CMPD	Possibili associazioni/overlap
<i>Trasmissione Autosomica Dominante</i>			
TTN 3	Titina	10%-25%	<ul style="list-style-type: none"> • Distrofia muscolare dei cingoli • Miopatia con coinvolgimento cardiaco e dei muscoli respiratori • Distrofia muscolare tibiale
LMNA	Prelaminina-A/C	6%	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropatia di Charcot-Marie-Tooth tipo 2 • Distrofia muscolare di Emery-Dreifuss • Progeria di Hutchinson-Gilford • Sindrome di Werner
MYH7	Miosina-7	4.2%	<ul style="list-style-type: none"> • Miopatia di Laing • Cardiomiopatia Iperτροφica • Non compattazione ventricolare • Miopatie MYH7 associate
MYH6	Miosina -6	3%-4%	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiomiopatia Iperτροφica
SCN5A	Canale del sodio - subunità α tipo 5	2%-4%	<ul style="list-style-type: none"> • Sindrome del QT lungo - tipo 3 • Sindrome dei Brugada • Fibrillazione ventricolare idiopatica • Malattia del nodo del seno • Disturbi di conduzione cardiaci
MYBPC3	Proteina C legante la miosina	2%-4%	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiomiopatia Iperτροφica
TNNT2	Troponina T	2.9%	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiomiopatia Iperτροφica • Non compattazione ventricolare • Cardiom. Restrittiva TNNT2 relata
BAG3	Proteina chaperon regolatrice 3	2.5%	<ul style="list-style-type: none"> • Miopatia miofibrillare progressiva
ANKRD1	Ankirina cardiaca	2.2%	
RBM20	Proteina legante l'RNA	1.9%	
TMPO	Timopoiatina	1.1%	
LDB3	Proteina Enigma 3	1%	<ul style="list-style-type: none"> • Miopatia miofibrillare
TCAP	Telethonin	1%	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiomiopatia Iperτροφica • Distrofia muscolare dei cingoli
VCL	Vinculina	1%	
TPM1	Tropomiosina 1	<2%	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiomiopatia Iperτροφica
TNNI3	Troponina I	1.3%	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiomiopatia Iperτροφica • Cardiomiopatia Restrittiva
TNNC1	Troponina C	<1.3%	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiomiopatia Iperτροφica
ACTC1	Actina	<1%	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiomiopatia Iperτροφica
ACTN2	α -actinina	<1%	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiomiopatia Iperτροφica
DES	Desmina	<1%	<ul style="list-style-type: none"> • Desminopatie • Miopatia miofibrillare
NEXN	Nexilina	<1%	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiomiopatia Iperτροφica
PSEN	Presenilina-1 e -2	<1%	<ul style="list-style-type: none"> • Sindrome di Alzheimer

continua

Tabella II (segue) - Geni più frequentemente coinvolti nella CMPD geneticamente determinata.

Gene	Proteina	% di casi di CMPD	Possibili associazioni/overlap
<i>Trasmissione Autosomica Dominante</i>			
SGCD	Delta sarcoglicano	<1%	• Distrofia muscolare dei cingoli
PLN	Fosfolambano	?	
DSG2	Desmogleina-2	?	
<i>Trasmissione X-linked</i>			
DMD	Distrofina	?	• Distrofia muscolare di Duchenne e di Becker
TAZ	Tafazzina	?	• Sindrome di Barth • Fibroelastosi endocardica di tipo 2 • Non compattazione ventricolare
<i>Trasmissione autosomica recessiva</i>			
TNNI3	Troponina I	<1%	

Modificata da: Hershberger e Morales, Gene Review, 2015. Dilated Cardiomyopathy Overview.

cronici. In questo senso le miocarditi e la loro possibile evoluzione in CMPD rappresentano senza dubbio l'ambito a maggiore complessità di interazione genetico-immunitaria-ambientale.

La miocardite come causa di cardiomiopatia dilatativa

Le miocarditi rappresentano uno specifico sottogruppo di patologie miocardiche, talvolta con coinvolgimento pericardico, ad eziologia infiammatoria. La diagnosi di miocardite si basa su criteri istologici, immunologici ed immunostochimici⁷.

A fronte di una definizione chiara, la miocardite è una malattia estremamente polimorfa ed in gran parte sconosciuta, per fisiopatologia, eziologia, presentazione clinica e storia naturale⁸. La miocardite riconosce infatti come potenziali cause tutti gli agenti infettivi, inclusi batteri, funghi, protozoi e numerosi agenti non infettivi esogeni quali tossine o farmaci, agenti fisici o anche patologie autoimmuni, processi di ipersensibilità e stati ipercatecolaminergici⁹. Circa il 95% dei casi di miocardite sono, tuttavia, riconducibili ad un'infezione virale ed alla conseguente reazione immunitaria innescata dall'organismo, che determinano generalmente un quadro di miocardite linfocitaria (tab. III)⁹⁻¹¹. I meccanismi fisiopatologici alla base della miocardite linfocitaria sono la risultante dell'interazione tra gli agenti eziologici e la risposta immune dell'ospite¹² e si distinguono classicamente 3 fasi⁸:

1. la fase acuta (1-7 giorni). Infezione diretta con successiva citolisi ed apoptosi dei cardiomiociti.

Tabella III - Principali virus cardiotropi e prevalenza riportata del genoma virale in pazienti affetti da miocardite biotpicamente accertata.

<i>Virus Cardiotropici</i>	(%)
Coxsackie virus B (CVB3)	14 - 32.6
Parvovirus B19 (PB19)	<1 - 36.6
Herpesvirus Umano 6 (HHV6)	10.5
Adenovirus	8.1 - 23
Infezioni multiple (60% dei casi = PB19 + HHV6)	12.2
<i>Casi rari</i>	
Citomegalovirus	<3
Epstein-Barr virus	<1
Herpes simplex virus	<1
Influenza virus	<2

2. La fase sub-acuta (7 giorni-1 mese). La risposta immunitaria diventa specifica e il miocardio viene infiltrato da linfociti T e macrofagi provocando un danno tissutale diretto nonostante il calo del titolo virale sierico.
3. La fase cronica (mesi-anni). La risposta immunitaria decresce e la malattia evolve o verso la completa restitutio ad integrum o verso la cardiomiopatia post-infiammatoria.

La miocardite può decorrere asintomatica, può manifestarsi con un quadro clinico simil-infartuale, con scompenso cardiaco di varia gravità, con un ampio spettro di aritmie ventricolari o sopraventricolari o, non infrequentemente, con una morte improvvisa. La storia naturale della patologia è altrettanto variabile, potendo questa non avere alcuna sequela quoad vitam o evolvere in CMPD infiammatoria¹⁰. Quest'ultima evoluzione rappresenta senza dubbio la più temibile in quanto malattia progressiva, caratterizzata da scompenso cardiaco, aritmie ventricolari maligne e talora necessità di terapie invasive fino al trapianto cardiaco¹⁰. Se, da una parte, alcune forme rispondono positivamente alla terapia standard dello scompenso cardiaco e/o all'immunosoppressione, con conseguente outcome favorevole, una quota significativa di pazienti mantiene una disfunzione ventricolare sinistra persistente¹⁰. La CMPD post-miocarditica (o infiammatoria) è caratterizzata da un'evoluzione strumentale ed una storia naturale a medio termine (circa 5 anni) simile alle classiche CMPD su base genetica o ad eziologia ignota¹³. Distinguere, pertanto, fin dalle prime fasi della presentazione clinica, le miocarditi che andranno a completa remissione da quelle che evolveranno in CMPD post-miocarditica risulta una sfida per il futuro.

Sarebbe inoltre interessante valutare la storia naturale di questi due sottogruppi di CMPD nel lungo termine per verificare se anche nelle forme post-miocarditiche possa persistere un processo di rimodellamento progressivo, alimentato, in questo caso, da un substrato infiammatorio ancora attivo¹³.

Miocarditi e CMPD post-miocarditiche: il ruolo della genetica

La complessa interazione tra predisposizione genetica e miocarditi ricono-

sce fondamentalmente 4 momenti essenziali nei quali la genetica intercetta il processo infiammatorio (fig. 1).

La miocardite come fattore ambientale critico nel passaggio genotipo-fenotipo nella CMPD

Nelle CMPD post-miocarditiche la genesi della malattia è probabilmente non univoca. Siamo infatti di fronte ad una situazione di complessa interazione tra cause genetiche e non genetiche, tale che la CMPD costituirebbe la via finale di una noxa patogena esterna che interviene su una predisposizione genetica individuale. Per quanto questo assunto sia ad oggi riconosciuto, le evidenze scientifiche al riguardo sono, tuttavia, molto poche.

Attualmente, per esempio, il ruolo patogenetico della persistenza del genoma virale all'interno dei cardiomiociti è dibattuto e la presenza di varianti genetiche e di mutazioni potenzialmente patologiche potrebbero favorire l'evoluzione delle miocarditi in CMPD o, dall'altro lato, predirne un miglior outcome ¹⁰.

La suscettibilità genetica all'infezione/infiammazione

Nonostante l'elevata prevalenza di infezioni nella popolazione generale, rimane poco chiaro come mai solo una piccola percentuale di pazienti sviluppi miocardite e come mai solo una parte di essi evolva in CMPD, sottolineando l'incertezza del ruolo della predisposizione genetica in questo setting. Le conoscenze in tale ambito derivano prevalentemente da studi condotti su modelli animali.

Modelli animali: nonostante l'infezione da parte dello stesso virus, solo alcuni gruppi di topi, con precisi background genetici, sviluppano miocarditi. Questa predisposizione genetica è caratterizzata da specifici polimorfismi sia del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC), in particolare dell'HLA-DR4, sia di proteine coinvolte nell'attivazione e nella trasduzione intracellulare del segnale conseguente un'infezione ¹⁴. In particolare, topi Knock-Out (KO) per i geni che codificano per proteine coinvolte nell'immunità antivirale

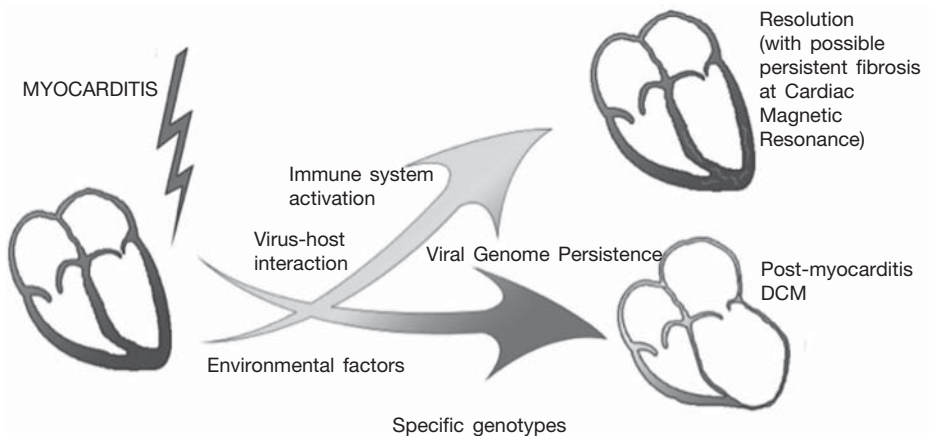


Fig. 1. Rappresentazione schematica dei processi coinvolti nella progressione della miocardite verso CMPD o verso risoluzione.

(IFN- β , TLR3) risultano essere più suscettibili sia allo sviluppo di una miocardite mediata da coxsackie virus (CVB3) che alla successiva evoluzione post-miocarditica ¹⁵.

In aggiunta, l'eliminazione selettiva nei cardiomiociti del Recettore per i Coxsackievirus e Adenovirus (CAR) o topi KO per il recettore attivato dalle proteasi-2 (PAR2) sembrano determinare fenotipi più resistenti allo sviluppo di una miocardite, nonostante l'infezione con elevate cariche virali ¹⁶. Infine, anche la complessa relazione virus-cardiomiocita-sistema immunitario gioca un ruolo non trascurabile nella progressione della malattia.

Evidenze negli uomini: più deboli sono le evidenze che derivano da modelli umani. Il coinvolgimento di eventuali mutazioni nell'immunità intrinseca nella predisposizione allo sviluppo di miocarditi nell'uomo è stato recentemente studiato ¹⁷. Mutando le evidenze ottenute dai modelli animali, nell'uomo l'attivazione infiammatoria e gli elevati livelli di IL-17, IL-1, TNF- α , e la disregolazione tra metalloproteasi (MMP) e inibitori delle metalloproteasi (TIMP) sembra poter predire l'evoluzione verso la CMPD. Inoltre, il gruppo di Casanova ha studiato il ruolo di mutazioni a carico del sistema immunitario nella predisposizione allo sviluppo di miocarditi utilizzando cardiomiociti derivanti da Cellule Staminali Pluripotenti indotte (iPSCs) da fibroblasti umani. I cardiomiociti con mutazioni a carico dei geni codificanti per importanti proteine della risposta immunitaria IFN-mediata (TLR-3 e STAT 1) non risulterebbero più suscettibili allo sviluppo di miocarditi. Tali conclusioni sono però inficiate dal fatto che tale modello di studio prende in considerazione la sola risposta dei cardiomiociti all'infezione, scotomizzando la presenza di fattori circolanti e della risposta immunitaria innata o cellulo-mediata, importanti determinanti dello sviluppo della miocardite in vivo ¹⁷. In aggiunta, tale modello si basa sull'analisi di cardiomiociti non del tutto maturi, determinando risultati che potrebbero pertanto essere diversi rispetto a quelli ottenuti da cardiomiociti adulti ¹⁸.

L'interferenza di alcuni virus con proteine che riproducono modelli simili alle forme geneticamente determinate

Proteasi virus specifiche prodotte dagli enterovirus (2A e 3C, cruciali nella replicazione e successiva citolisi dei cardiomiociti) sembrano essere responsabili dello sviluppo di un fenotipo dilatativo in modelli murini transgenici per l'espressione selettiva nei cardiomiociti di queste proteine ¹⁹. Infatti, le proteasi 2A e 3C sono in grado di clivare, tra l'altro, la distrofina, la disferlina, fattori di trascrizione nucleare e diverse caspasi, provocando dunque da un lato un'aumentata permeabilità della membrana citoplasmatica e dall'altro una disregolazione dei processi riparativi, di trasmissione meccanica della forza, di apoptosi e di autofagia ^{16,20,21}.

Più recentemente, è emerso anche il ruolo importante dei miRNA nello sviluppo del processo infettivo. I pazienti affetti da miocardite posseggono un profilo di miRNA alterato, tuttavia non è stato ancora identificato un pattern specifico di disregolazione ¹⁹. Tutti questi meccanismi concorrono da un lato alla predisposizione alle miocarditi e dall'altro, una volta risolta l'infezione virale, alla successiva predisposizione allo sviluppo di CMPD.

Specifici genotipi influenzano la risoluzione o il rimodellamento ventricolare sinistro della CMPD post-miocarditica

La presenza di polimorfismi potenzialmente patogeni a livello di geni tipicamente associati allo sviluppo di cardiopatie geneticamente determinate sembra essere correlata con lo sviluppo di miocardite acuta e con la possibile evoluzione verso la CMPD post-miocarditica¹⁷. Un'infezione virale miocardica può infatti scatenare la progressione di cardiomiopatia ipertrofica e di CMPD secondaria a distrofia muscolare di Duchenne²², probabilmente attraverso i meccanismi di interazione tra proteasi virali e proteine citoscheletriche. In aggiunta, l'associazione tra cardiomiopatia aritmogena e miocardite è nota da tempo. Similmente ai modelli animali di miocardite²³, mutazioni a carico di geni codificanti proteine del citoscheletro aumenterebbero la suscettibilità del miocardio sia all'infezione virale che allo sviluppo di CMPD. Inoltre, alcune mutazioni a carico di proteine citoscheletriche, come la distrofina, rendono più suscettibili queste proteine al clivaggio da parte delle proteasi virali, amplificando il circolo vizioso e predisponendo ad evoluzioni più sfavorevoli²⁴. Numerosi varianti potenzialmente patogenetiche, tra cui DSP, PK2 e TNNI3, sembrano associate con lo sviluppo di CMPD post-miocarditica, tuttavia mutazioni di altri geni associati con lo sviluppo di cardiomiopatia, come SCN5A e BAG3, sembrerebbero meno suscettibili di una peggiore evoluzione¹⁷.

In conclusione, anche nell'uomo la presenza di mutazioni in geni strutturali sembrerebbe predisporre alla cronicizzazione del processo miocarditico, mentre mutazioni a carico di geni codificanti per proteine non strutturali sembrerebbero caratterizzare un decorso più favorevole^{17,18}.

Non è ancora chiaro, però, se l'infezione virale sia la causa diretta dello sviluppo di una CMPD o un evento promotore la presentazione di una CMPD geneticamente determinata (fig. 1). Pertanto, il punto chiave sulla comprensione dei meccanismi alla base dell'evoluzione delle miocarditi in CMPD post-miocarditiche e sul conseguente miglioramento della stratificazione prognostica dei pazienti affetti da miocardite passa sicuramente attraverso l'interazione tra ricerca clinica e ricerca di base. L'utilizzo delle nuove tecniche di sequenziamento genico, coniugato con la possibilità di testare l'effetto dell'insulto infiammatorio su modelli in vitro ed in vivo, potranno aiutare nell'identificazione dei geni maggiormente coinvolti in questo processo e portare a trattamenti sempre più individualizzati.

Conclusioni e prospettive future

La domanda fondamentale dunque rimane: la miocardite è semplicemente un insulto che slatentizza delle anomalie genetiche strutturali del miocardio o le alterazioni genetiche rendono il miocardio di soggetti predisposti geneticamente più suscettibile allo sviluppo di una miocardite ed alla successiva evoluzione in CMPD?

La risposta a questo quesito potrà derivare dall'esecuzione d'indagini genetiche su panels allargati di geni in pazienti affetti da miocardite sia con completa remissione sia che evolvano in CMPD. L'identificazione di specifiche mutazioni genetiche o di geni favorenti e della complessa interazione tra i meccanismi biomolecolari e gli insulti infettivi rappresenta un importante

obiettivo per la ricerca futura nell'ambito della medicina di precisione, con lo scopo di una terapia specifica e individualizzata dei pazienti affetti da miocardite che prevenga lo sviluppo di un processo cronico determinante una cardiomiopatia.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *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 (2):270-276
- 2) *Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ, et al.* Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. Collaborative Research Group of the European Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1999; 20 (2):93-102
- 3) *Bowles NE, Bowles KR, Towbin JA.* The "final common pathway" hypothesis and inherited cardiovascular disease. The role of cytoskeletal proteins in dilated cardiomyopathy. *Herz* 2000; 25 (3):168-175
- 4) *Hershberger RE, Hedges DJ, Morales A.* Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. *Nat Rev Cardiol* 2013; 10(9):531-547
- 5) *Herman DS, Lam L, Taylor MR, et al.* Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2012; 366 (7):619-628
- 6) *McNair WP, Sinagra G, Taylor MR, et al.* SCN5A mutations associate with arrhythmic dilated cardiomyopathy and commonly localize to the voltage-sensing mechanism. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57 (21):2160-68
- 7) *Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al.* Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013; 34 (33):2636-2648, 2648a-2648d.
- 8) *Sinagra G, Anzini M, Pereira NL, et al.* Myocarditis in Clinical Practice. *Mayo Clin Proc* 2016; 91 (9):1256-66
- 9) *Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al.* Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59 (9):779-792
- 10) *Anzini M, Merlo M, Sabbadini G, et al.* Long-term evolution and prognostic stratification of biopsy-proven active myocarditis. *Circulation* 2013; 128 (22):2384-94
- 11) *Kuhl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al.* High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction. *Circulation* 2005; 111 (7):887-893
- 12) *Kawai C.* From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. *Circulation* 1999; 99 (8):1091-1100
- 13) *Merlo M, Anzini M, Bussani R, et al.* Characterization and Long-Term Prognosis of Postmyocarditic Dilated Cardiomyopathy Compared With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2016; 118 (6):895-900
- 14) *Li HS, Ligons DL, Rose NR.* Genetic complexity of autoimmune myocarditis. *Autoimmun Rev* 2008; 7 (3):168-173
- 15) *Negishi H, Osawa T, Ogami K, et al.* A critical link between Toll-like receptor 3 and type II interferon signaling pathways in antiviral innate immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105 (51):20446-451
- 16) *Weithauser A, Bobbert P, Antoniak S, et al.* Protease-activated receptor-2 regulates the innate immune response to viral infection in a coxsackievirus B3-induced myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (19):1737-45

- 17) *Belkaya S, Kontorovich AR, Byun M, et al.* Autosomal Recessive Cardiomyopathy Presenting as Acute Myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69 (13):1653-65
- 18) *Knowlton KU.* Myocarditis: An Intersection Between Genetic and Acquired Causes of Human Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69 (13):1666-68
- 19) *Fung G, Luo H, Qiu Y, Yang D, McManus B.* Myocarditis. *Circ Res* 2016; 118 (3):496-514
- 20) *Xiong D, Yajima T, Lim BK, et al.* Inducible cardiac-restricted expression of enteroviral protease 2A is sufficient to induce dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2007; 115 (1):94-102
- 21) *Lamphear BJ, Yan R, Yang F, et al.* Mapping the cleavage site in protein synthesis initiation factor eIF-4 gamma of the 2A proteases from human Coxsackievirus and rhinovirus. *J Biol Chem* 1993; 268 (26):19200-203
- 22) *Mavrogeni S, Markousis-Mavrogenis G, Papavasiliou A, Kolovou G.* Cardiac involvement in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *World J Cardiol* 2015; 7 (7):410-414.
- 23) *Gavillet B, Rougier JS, Domenighetti AA, et al.* Cardiac sodium channel Nav1.5 is regulated by a multiprotein complex composed of syntrophins and dystrophin. *Circ Res* 2006; 99 (4):407-414
- 24) *Xiong D, Lee GH, Badorff C, et al.* Dystrophin deficiency markedly increases enterovirus-induced cardiomyopathy: a genetic predisposition to viral heart disease. *Nat Med* 2002; 8 (8):872-877