

LMNA c.929A > G突变与扩张型心肌病的相关性研究

韩子康^{1,2}, 盛勇皓^{1,2}, 孙 菡^{1,2}, 孙萌辰^{1,2}, 董海斌², 龚 磊², 王春筱², 王广强^{2*},
仲 琳^{2*}

¹青岛大学临床医学院, 山东 青岛

²烟台毓璜顶医院心血管内科, 山东 烟台

收稿日期: 2026年1月6日; 录用日期: 2026年1月30日; 发布日期: 2026年2月10日

摘 要

目的: 对扩张型心肌病患者携带的LMNA基因突变进行鉴定, 并对该突变对AC16细胞的作用和机理进行了探究。方法: 通过基因测序明确扩张型心肌病患者的致病基因及突变位点; 采用心电图(ECG)及超声心动图评估患者心功能。构建携带突变的质粒并转染至AC16心肌细胞后, 通过鬼笔环肽染色检测心肌细胞面积, 实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)检测心房钠尿肽(ANP)及脑钠尿肽(BNP)的表达水平。结果: LMNA c.929A > G突变被确定为该患者的致病变异。这种突变导致肥大相关基因ANP、BNP的上调, 心肌细胞大小增加。结论: LMNA c.929A > G基因突变可能是DCM的致病因素, 具有特异性和临床表型, 该突变可诱导心肌细胞肥大。

关键词

扩张型心肌病, LMNA基因突变, 心肌细胞肥大

Association of the LMNA c.929A > G Mutation with Dilated Cardiomyopathy

Zikang Han^{1,2}, Yonghao Sheng^{1,2}, Han Sun^{1,2}, Mengchen Sun^{1,2}, Haibin Dong², Lei Gong²,
Chunxiao Wang², Guangqiang Wang^{2*}, Lin Zhong^{2*}

¹Qingdao Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Cardiology, Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai Shandong

Received: January 6, 2026; accepted: January 30, 2026; published: February 10, 2026

*通讯作者。

文章引用: 韩子康, 盛勇皓, 孙菡, 孙萌辰, 董海斌, 龚磊, 王春筱, 王广强, 仲琳. LMNA c.929A > G 突变与扩张型心肌病的相关性研究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 1950-1958. DOI: 10.12677/acm.2026.162590

Abstract

Objective: To identify the LMNA gene mutation harbored by a patient with Dilated Cardiomyopathy (DCM), and to investigate the effects and underlying mechanisms of this mutation on AC-16 cells. **Methods:** Pathogenic genes and mutation sites in patients with DCM were identified by gene sequencing, and cardiac function was assessed using Electrocardiography (ECG) and echocardiography. Plasmids harboring the LMNA c.929A > G mutation were constructed and transfected into cardiomyocytes. Cardiomyocyte area was evaluated by phalloidin staining; ANP and BNP expression levels were quantified by RT-qPCR; **Results:** The LMNA c.929A > G mutation was identified as the pathogenic variant in this patient. This mutation resulted in the upregulation of hypertrophy-related genes ANP and BNP, an increase in cardiomyocyte size. **Conclusion:** The LMNA c.929A > G mutation may serve as a pathogenic factor for dilated cardiomyopathy, exhibiting specificity and distinct clinical phenotypes. This mutation induces cardiomyocyte hypertrophy.

Keywords

Dilated Cardiomyopathy, LMNA Mutation, Cardiomyocyte Hypertrophy

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

扩张型心肌病(Dilated Cardiomyopathy, DCM)是一种心肌病,其主要特征是左心室或双心室的扩张及其收缩功能障碍。此外,这种功能障碍无法通过压力、容量超负荷或冠状动脉疾病来加以解释[1]。据估计,DCM的患病率大约在1/2500到1/250之间[2][3]。按照病因不同DCM可分为获得性和遗传性两类,二者具有相似的疾病表型[4][5],有超过50个与DCM相关基因被报道[6][7]。

LMNA是DCM致病基因中第二常见的,占DCM病例的6%~10%[8]。基因位于人类第1号染色体的q22.1区段,包含12个外显子,长约57 kb[9]。LMNA基因编码的是a型核纤层蛋白(Lamin),属于v型中间纤维蛋白家族[10]。Lamin-A和Lamin-C(通常称为Lamin-A/C)是主要的a型Lamin,它们聚集成丝状网,附着在核膜的核表面[11]。此外,一小部分Lamin-A/C作为核质中的可溶性成分[12][13]。根据ClinVar数据库,目前已有128种致病性LMNA变异与DCM有关。约19%(24/128)的变异导致过早出现终止密码子,可能导致mRNA衰变和LMNA基因部分表达丧失。还有约56%(72/128)与DCM相关的LMNA变异是点突变或影响一个氨基酸的小缺失突变。它们中有很大大一部分在DCM中的致病作用通常是统计推断的,而未经实验验证的。不同LMNA变异导致DCM的机理是否相同,目前尚无法明确。

除了LMNA变异的多样性外,LMNA DCM的机制研究因LMNA功能的过多而进一步复杂化。Lamin-A/C聚合物为核膜提供机械支撑一些LMNA变异与核定位缺陷[14]、核形状异常[15][16],甚至核破裂和渗漏[17]有关。Lamin-A/C也作为信号转导的调制器,目前已经有研究证明其与MAPK-ERK[18]、AKT-mTOR[19][20]、WNT/ β -catenin[21]、MRTF-SRF[22]和PDGF[23]通路相关。下一代测序的最新进展进一步阐明了Lamin-A/C在调节染色质组织[24][25]、表观遗传学[26][27]和转录活性[28]中的作用。

在这项研究中,我们首次报道了1例新的DCM病例,鉴定了其携带LMNA c.929A > G变异体,然后构建LMNA c.929A > G突变质粒,转染AC16人心肌细胞系,它与心肌细胞肥大有关,暗示LMNA

c.929A > G 可能是诱发 DCM 的原因之一。

2. 方法与材料

2.1. 临床资料收集与分析

本研究选择了一位根据“中国扩张型心肌病诊断和管理指南”临床诊断为 DCM 的患者。将其外周血标本(5 ml)送往北京诺禾心康基因科技有限公司进行致病基因筛查。本研究方案经医学伦理委员会批准(审批号 2025-843)。所有参与者均提供了知情同意。

2.2. 实验材料

外源性质粒购自广州吉赛生物技术公司。Flag 标签抗体购自美国 Cell Signaling Technology 公司。HRP 标记的羊抗兔 IgG 二抗购自中国(武汉)三鹰公司。

2.3. 细胞培养与质粒转染

AC16 人心肌细胞系购自上海中桥新洲生物科技有限公司。细胞在含 5% CO₂ 的 37°C 培养箱中培养。细胞用含体积分数 0.10 胎牛血清、1000 kU/L 青霉素和 10 g/L 链霉素的 DMEM 高糖培养液进行培养。将细胞培养到 80% 的融合度, 在处理前, 在无胎牛血清的培养液中血清饥饿 24 h 以诱导静止。所有细胞处理均在不含胎牛血清的培养液中进行。用 Lipo3000 脂质体转染试剂转染质粒转染 AC16 细胞。将质粒 DNA 和 Lipo 3000 试剂在 Opti-MEM 还原血清培养基中稀释制备转染混合物, 并在室温下将混合物孵育 20 分钟。将 dna-脂质复合物添加到细胞中并在标准培养条件下(37°C, 5% CO₂)孵育进行转染。转染 36 h 后收集细胞进行 RNA 分离或蛋白分析。

2.4. Western Blot

使用含有蛋白酶抑制剂 PMSF 的 RIPA 裂解液提取细胞样本的总蛋白, 并用 BCA 蛋白测定试剂盒测定蛋白浓度, 蛋白样品依次经 10%~15% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离后转移至 PVDF 膜或 NC 膜, 5% 脱脂奶粉封闭 1~2 h, 随后分别用 TBS 稀释的一抗 4°C 过夜孵育后, 将膜在室温下适宜的 HRP 偶联的二抗中孵育 1 小时。使用化学发光成像系统进行显影, 并使用 Image J 软件测定蛋白表达水平。

2.5. RT-qPCR

按照制造商的说明书使用 RNA-Easy 试剂从 AC-16 细胞中提取总 RNA。使用分光光度计评估 RNA 的质量和浓度。对 RNA 进行逆转录, 并实时定量 PCR, 以 GAPDH 作为参考基因。所用引物序列如下:

ANP (正向): 5'-CGGAAGCTGTTGCAGCCTA-3'。

ANP (反向): 5'-GCCCTGGAGCGAGACCGA-3'。

BNP (正向): 5'-TTTGGGCAGAAGATAGACCG-3'。

BNP (反向): 5'-TGGCAGTTGGGCTGAA-3'。

GAPDH (正向): 5'-AGTGCCAGCCTCGTCTCAT-3'。

GAPDH (反向): 5'-AGGGCCATCCACAGTCTTC-3'。

2.6. 心肌表面积测定

按照说明书配置 TRITC 标记鬼笔环肽工作液; 固定细胞后加入配制好的鬼笔环肽工作液覆盖细胞, 室温避光孵育 1 h。再使用 DAPI 染色液染核, 室温避光孵 3 min。使用倒置荧光显微镜拍摄: 荧光显微镜下每组随机选取 3 个视野拍照, Image J 软件测量心肌细胞表面积, 并进行分析。

2.7. 统计分析

所有实验至少重复三次,采用 Graph Pad Prism 9.5 软件进行分析,所有数据均以均数 \pm 标准误(SEM)表示。两组间的差异采用非配对 Student's t 检验进行分析,三组或四组间的差异采用单因素方差分析(one-way ANOVA)和 Tukey's 检验或双因素方差分析(two-way ANOVA)和 Tukey's 检验。以 $p < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 临床特点

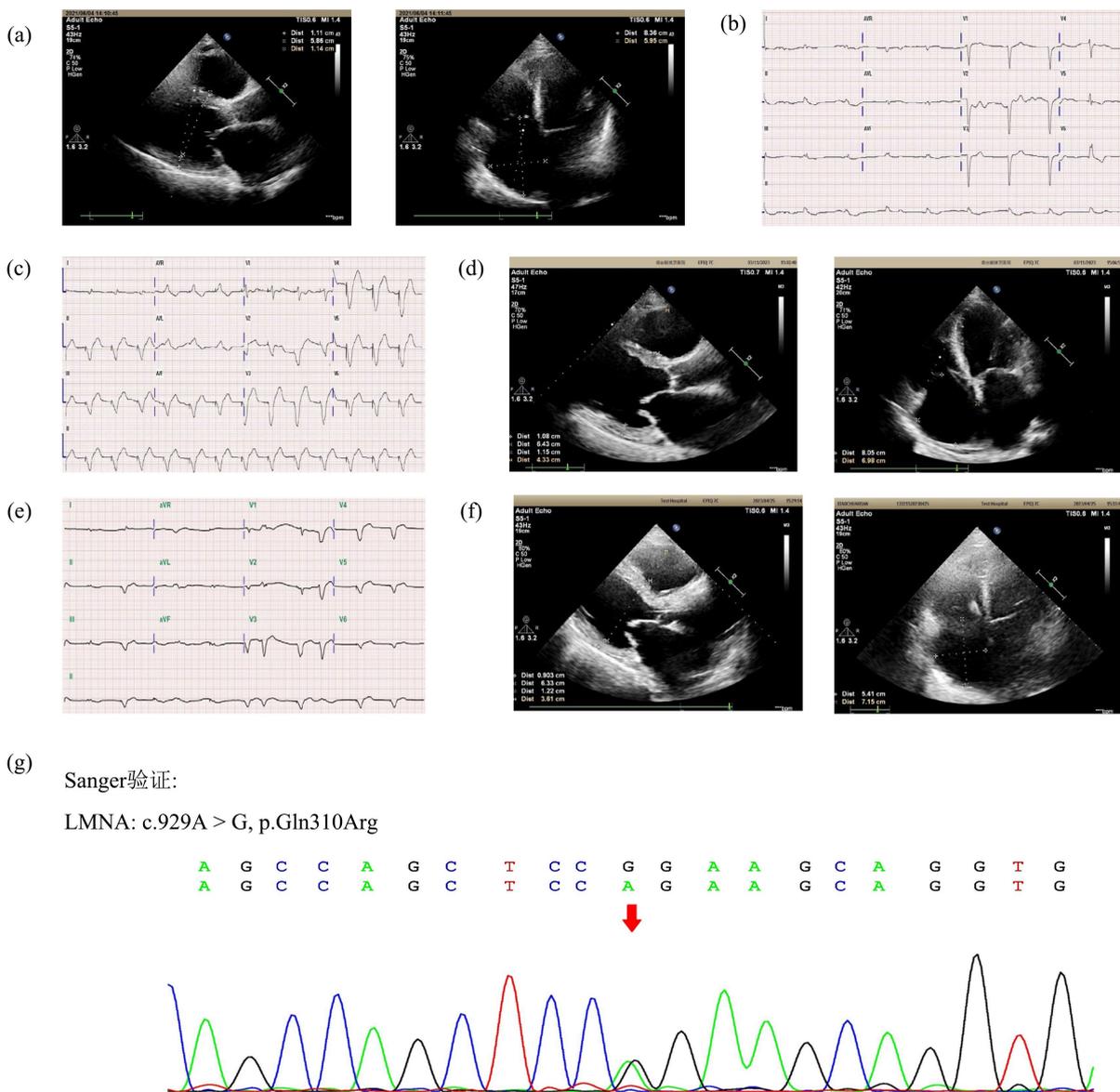
本研究纳入的第一个先证者是一名 59 岁男性,因“发作性胸闷、气短 5 年”于 2021 年 6 月 4 日住院。查体时,患者表现出心律绝对不齐,第一心音强弱不等,脉搏短绌,三尖瓣听诊区可闻及舒张期杂音,伴有双下肢水肿。超声心动图:心脏收缩力降低(EF = 40%),双侧房室腔增大(LAd = 51 mm, LVd = 58 mm, RVd = 32 mm、右房内径增大(上下径 \times 左右径为 83 * 59 mm)),心室壁厚度正常(LVPWd = 11 mm)三尖瓣重度反流(图 1(a))。心电图:异位心律、心房颤动、加速交界性心律、完全性左束支阻滞(图 1(b))。心梗指标:超敏肌钙蛋白(hsTnI) 68.80 pg/ml,肌酸激酶同工酶 MB (CK-MB) 1.9 ng/ml,肌红蛋白(MYO) 35.5 ug/L。随后,依据“中国扩张型心肌病诊断和管理指南”,给予患者沙库巴曲缬沙坦、利伐沙班、呋塞米、螺内酯、酒石酸美托洛尔治疗,在后续随访中,患者胸闷、气短反复发作,同时伴有心律失常反复发作。于 2023 年 1 月 18 日于行单腔永久起搏器植入术,术后心电图显示起搏心率(图 1(c))。超声心动图提示(LAd = 54.4 mm、LVd = 64.3 mm、RVd = 43.3 mm、右房内径增大(上下径 \times 左右径为 80.5 * 69.8 mm)),心功能下降(EF = 43%)(图 1(d))。术后 2 月,患者再次出现胸闷、心慌不适,此时心电图复查再次出现心房颤动 + 心室起搏心律(图 1(e)),心脏超声提示左右房室扩张(LAd = 60 mm, LVd = 67 mm, RVd = 40 mm、右房内径增大(上下径 \times 左右径为 76 * 56 mm)),心功能下降(EF = 35%)(图 1(f))。最后患者于 2023 年 04 月 26 日进展至心衰终末期,最终临床死亡。

接下来,我们的重点转移到可能与 DCM 相关的变异上。桑格测序鉴定患者携带一个杂合子 LMNA c.929A > G 突变(图 1(g)),查询数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>)表明,c.929A > G 变异会导致 Lamin-A/C 第 310 位谷氨酰胺(Glutamine, Gln, Q)被替代为精氨酸(Arginine, Arg, R) (p.Gln310Arg), LMNA c.929A > G 突变错义突变是一种罕见的变异,该变异并没有被收录在千人项目东亚人群、ExAC 数据库东亚人群、gnomAD 数据库东亚人群、本地数据库均未收录。我们应用生物信息学分析工具对其有害性进行预测,其中 Mutation Taster、PANTHER、SIFT 软件预测该变异对基因或基因产物有害,但 polyphen2、PhD-SNP 预测该变异对基因或基因产物无害(表 1)。这些发现表明, LMNA c.929A > G 突变可能导致 DCM。

Table 1. Pathogenicity prediction of the LMNA c.929A > G mutation

表 1. LMNA c.929A > G 突变的致病性预测

Database	Predicted results
Mutation Taster (https://www.mutationtaster.org/)	Disease causing
PolyPhen-2 (http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/index.shtml)	Probably benign
PANTHER (http://www.pantherdb.org/tools/csnpscoreForm.jsp)	Probably damaging
PhD-SNP (http://snps.biofold.org/phd-snp/phd-snp.html)	Neutral
SIFT (http://sift-dna.org)	Deleterious

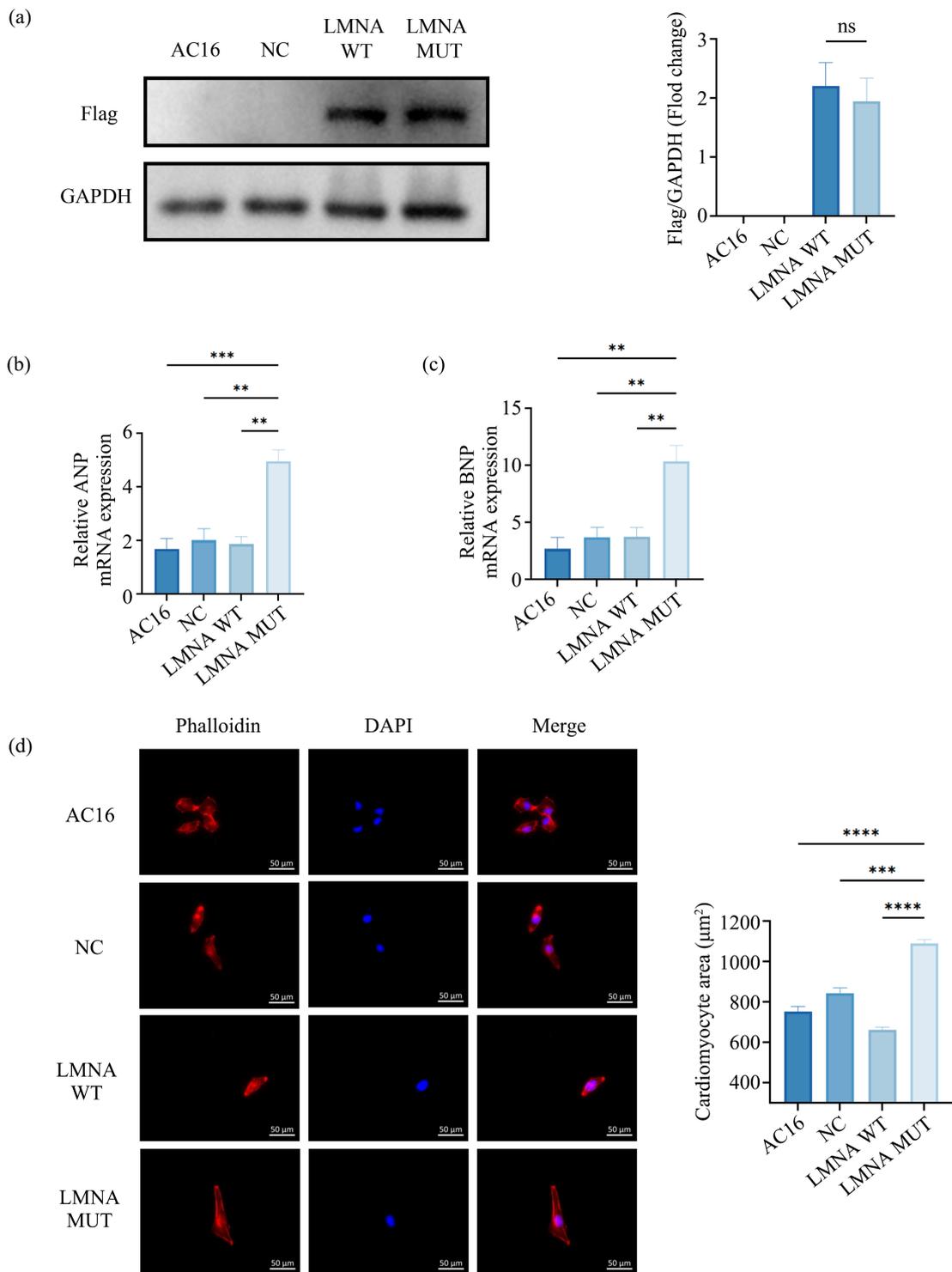


(a)和(b): 患者初始入院时的心电图(ECG)和心脏彩色多普勒超声心动图检查结果。(c)和(d): 起搏器植入后的心电图结果和心脏彩色多普勒超声心动图检查结果。(e)和(f): 术后 2 个月复查时的心电图和心脏彩色多普勒超声心动图检查结果。(g): 桑格测序显示先证者的基因型。

Figure 1. Auxiliary examinations and sequencing results of the proband
图 1. 患者的辅助检查及测序结果

3.2. LMNA c.929A > G 突变导致心肌肥大

为了研究 LMNA c.929A > G 突变诱导心肌细胞肥大的潜力,我们将对照质粒(NC)、LMNA 野生型质粒(LMNA WT)和 LMNA c.929A > G 突变型质粒(LMNA Mut)转染到 AC16 心肌细胞中,其中 LMNA WT 和 LMNA Mut 带有 Flag 标签标记。检测 Flag 标签蛋白水平验证转染成功(图 2(a))。LMNA Mut 质粒转染后,肥大相关基因 ANP 和 BNP 显著升高(图 2(b)、图 2(c))。同时与未转染的 AC-16 细胞、NC 及转染 LMNA WT 质粒的心肌细胞相比,转染 LMNA Mut 的心肌细胞体积明显增大(图 2(d))。这些数据表明,LMNA c.929A > G 突变可能导致心肌肥大。



(a): Western blot 检测未转染细胞(AC16)及空载质粒(NC)、LMNA 野生型质粒(LMNA WT)或 LMNA 突变型质粒(LMNA MUT)转染 AC16 心肌细胞中 Flag 标签蛋白的表达量。(b)和(c): AC16 及转染 NC、LMNA WT 或 LMNA MUT 的 AC16 心肌细胞中 ANP、BNP mRNA 的 RT-qPCR 分析。(d): AC16 及转染 NC、LMNA WT 或 LMNA MUT 的 AC16 心肌细胞的鬼笔环肽荧光染色的细胞大小(n=6), **p < 0.01, ***p < 0.001, ****p < 0.0001。

Figure 2. The LMNA c.929A > G mutation inducing cardiac hypertrophy
图 2. LMNA c.929A > G 突变导致心肌肥大

4. 讨论

本研究对一位 DCM 患者进行调查, 这位患者表现出该疾病的特征性症状。在我们的研究中, 一个特定的变异(LMNA 基因中的 c.929A > G)在该患者中鉴定出。我们对数据库及既往文献进行了检索, 并未发现既往有对 LMNA c.929A > G 突变报道, 考虑这是一种全新的点突变, 为探究该突变与 DCM 的相关性及可能机制, 我们进行了细胞实验发现该基因变异被发现与心肌细胞肥大有关。这些发现表明, 鉴定的 LMNA 基因变异与 DCM 的发展之间存在潜在的联系。

我们对患者的家族进行了随访, 然而患者的父母已经在未经过专业医疗的情况下去世, 患者的儿子经检测并未携带上述突变。有趣的是, 患者的弟弟, 也因“发作性胸闷、气短”住院治疗, 他身上也表现出典型的全心扩大伴心律失常的临床症状。然而我们未能获得患者知情许可并取得他的血液样本, 因此我们难以确定患者弟弟是否携带相同变异。这强调了对家庭成员强调基因检测的重要性, 它有助于全面了解病情, 并确保采取适当的管理和预防措施。

自 1999 年 Fatkin D. 等人首次报道 LMNA 相关型 DCM 以来, 至少有 128 种致病性 LMNA 突变被发现与 DCM 相关[29] [30]。为了研究 LMNA c.929A > G 对心肌细胞的影响, 我们测量了心肌细胞的肥大相关基因 ANP 和 BNP 的表达水平和细胞表面积, 结果表明, LMNA c.929A > G 突变可能导致心肌肥大。Antoine M 等人观察到在 LMNA H222P 小鼠中, MAPK/ERK 激酶磷酸化增加, 表明 LMNA 突变可以诱导 MAPK/ERK 途径激活[18]。MAPK 信号通路包括 ERK、P38 和 JNK 通路, 已知在正常和病理条件下, 在调节细胞增殖、分化、凋亡和应激反应等多种细胞过程中发挥关键作用[31]。值得注意的是, Davis 等人的研究表明, 心脏中 ERK 相关信号通路会调控心脏扩张, ERK1/2 可能是给定应激状态下心脏生长类型的主要信号决定因素[32]-[34]。基于这些观察, 我们可以假设 LMNA c.929A > G 突变诱导的 DCM 可能是由于 ERK 信号激活导致的心肌细胞肥大。

最近, 基因编辑疗法正在成为治疗包括遗传性心脏病在内的遗传性疾病的一种有前景的方法[35] [36]。Luke W. 等发现通过单次腺相关病毒 9 (AAV9) 递送腺嘌呤碱基编辑器 (ABE), 可在早老症小鼠模型中实现 LMNA c.1824 C > T 致病突变的高效、持久校正, 显著改善血管病理并将延长中位寿命[37]。通过基因-靶向 LMNA c.929A > G 突变位点编辑方法可能成为 DCM 治疗发展的有希望的突破点。基因编辑疗法的成功依赖于对致病基因和特定突变位点的鉴定。所以, 我们的研究或许可以为 DCM 的基因编辑治疗做一个很好的铺垫。基因编辑技术的进一步研究和进步有必要将这些发现转化为治疗 DCM 的临床应用。

致 谢

在这里我们对所有对这篇文章做出贡献的人表示感谢。

参考文献

- [1] Merlo, M., Cannatà, A., Gobbo, M., Stolfo, D., Elliott, P.M. and Sinagra, G. (2017) Evolving Concepts in Dilated Cardiomyopathy. *European Journal of Heart Failure*, **20**, 228-239. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1103>
- [2] Hershberger, R.E., Hedges, D.J. and Morales, A. (2013) Dilated Cardiomyopathy: The Complexity of a Diverse Genetic Architecture. *Nature Reviews Cardiology*, **10**, 531-547. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2013.105>
- [3] Maron, B.J., Towbin, J.A., Thiene, G., Antzelevitch, C., Corrado, D., Arnett, D., *et al.* (2006) Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies. *Circulation*, **113**, 1807-1816. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.174287>
- [4] Pugh, T.J., Kelly, M.A., Gowrisankar, S., Hynes, E., Seidman, M.A., Baxter, S.M., *et al.* (2014) The Landscape of Genetic Variation in Dilated Cardiomyopathy as Surveyed by Clinical DNA Sequencing. *Genetics in Medicine*, **16**, 601-608. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.204>
- [5] Tobita, T., Nomura, S., Fujita, T., Morita, H., Asano, Y., Onoue, K., *et al.* (2018) Genetic Basis of Cardiomyopathy and the Genotypes Involved in Prognosis and Left Ventricular Reverse Remodeling. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 1998.

- <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20114-9>
- [6] Orphanou, N., Papatheodorou, E. and Anastasakis, A. (2021) Dilated Cardiomyopathy in the Era of Precision Medicine: Latest Concepts and Developments. *Heart Failure Reviews*, **27**, 1173-1191. <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10139-0>
- [7] Millat, G., Bouvagnet, P., Chevalier, P., Sebbag, L., Dulac, A., Dauphin, C., *et al.* (2011) Clinical and Mutational Spectrum in a Cohort of 105 Unrelated Patients with Dilated Cardiomyopathy. *European Journal of Medical Genetics*, **54**, e570-e575. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2011.07.005>
- [8] Zahr, H.C. and Jaalouk, D.E. (2018) Exploring the Crosstalk between LMNA and Splicing Machinery Gene Mutations in Dilated Cardiomyopathy. *Frontiers in Genetics*, **9**, Article 231. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00231>
- [9] Cenni, V., Capanni, C., Mattioli, E., Schena, E., Squarzone, S., Bacalini, M.G., *et al.* (2020) Lamin A Involvement in Ageing Processes. *Ageing Research Reviews*, **62**, Article 101073. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101073>
- [10] Dechat, T., Adam, S.A., Taimen, P., Shimi, T. and Goldman, R.D. (2010) Nuclear Lamins. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **2**, a000547. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a000547>
- [11] de Leeuw, R., Gruenbaum, Y. and Medalia, O. (2018) Nuclear Lamins: Thin Filaments with Major Functions. *Trends in Cell Biology*, **28**, 34-45. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2017.08.004>
- [12] Hozák, P., Marie-Josée Sasseville, A., Raymond, Y. and Cook, P.R. (1995) Lamin Proteins Form an Internal Nucleoskeleton as Well as a Peripheral Lamina in Human Cells. *Journal of Cell Science*, **108**, 635-644. <https://doi.org/10.1242/jcs.108.2.635>
- [13] Kolb, T., Maaß, K., Hergt, M., Aebi, U. and Herrmann, H. (2011) Lamin a and Lamin C Form Homodimers and Coexist in Higher Complex Forms Both in the Nucleoplasmic Fraction and in the Lamina of Cultured Human Cells. *Nucleus*, **2**, 425-433. <https://doi.org/10.4161/nucl.2.5.17765>
- [14] Antoku, S., Wu, W., Joseph, L.C., Morrow, J.P., Worman, H.J. and Gundersen, G.G. (2019) ERK1/2 Phosphorylation of FHOD Connects Signaling and Nuclear Positioning Alterations in Cardiac Laminopathy. *Developmental Cell*, **51**, 602-616.e12. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2019.10.023>
- [15] Lammerding, J., Fong, L.G., Ji, J.Y., Reue, K., Stewart, C.L., Young, S.G., *et al.* (2006) Lamins A and C but Not Lamin B1 Regulate Nuclear Mechanics. *Journal of Biological Chemistry*, **281**, 25768-25780. <https://doi.org/10.1074/jbc.m513511200>
- [16] Guo, Y., Kim, Y., Shimi, T., Goldman, R.D. and Zheng, Y. (2014) Concentration-Dependent Lamin Assembly and Its Roles in the Localization of Other Nuclear Proteins. *Molecular Biology of the Cell*, **25**, 1287-1297. <https://doi.org/10.1091/mbc.e13-11-0644>
- [17] Earle, A.J., Kirby, T.J., Fedorchak, G.R., Isermann, P., Patel, J., Iruvanti, S., *et al.* (2019) Mutant Lamins Cause Nuclear Envelope Rupture and DNA Damage in Skeletal Muscle Cells. *Nature Materials*, **19**, 464-473. <https://doi.org/10.1038/s41563-019-0563-5>
- [18] Muchir, A., Pavlidis, P., Decostre, V., Herron, A.J., Arimura, T., Bonne, G., *et al.* (2007) Activation of MAPK Pathways Links LMNA Mutations to Cardiomyopathy in Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy. *Journal of Clinical Investigation*, **117**, 1282-1293. <https://doi.org/10.1172/jci29042>
- [19] Liao, C., Anderson, S.S., Chicoine, N.H., Mayfield, J.R., Academia, E.C., Wilson, J.A., *et al.* (2016) Rapamycin Reverses Metabolic Deficits in Lamin A/C-Deficient Mice. *Cell Reports*, **17**, 2542-2552. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.10.040>
- [20] Choi, J.C., Muchir, A., Wu, W., Iwata, S., Homma, S., Morrow, J.P., *et al.* (2012) Temsirolimus Activates Autophagy and Ameliorates Cardiomyopathy Caused by Lamin A/C Gene Mutation. *Science Translational Medicine*, **4**, 144ra102. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003875>
- [21] Le Dour, C., Macquart, C., Sera, F., Homma, S., Bonne, G., Morrow, J.P., *et al.* (2017) Decreased WNT/ β -Catenin Signaling Contributes to the Pathogenesis of Dilated Cardiomyopathy Caused by Mutations in the Lamin A/C Gene. *Human Molecular Genetics*, **26**, 333-343. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw389>
- [22] Ho, C.Y., Jaalouk, D.E., Vartiainen, M.K. and Lammerding, J. (2013) Lamin A/C and Emerin Regulate MKL1-SRF Activity by Modulating Actin Dynamics. *Nature*, **497**, 507-511. <https://doi.org/10.1038/nature12105>
- [23] Lee, J., Termglinchan, V., Diecke, S., Itzhaki, I., Lam, C.K., Garg, P., *et al.* (2019) Activation of PDGF Pathway Links LMNA Mutation to Dilated Cardiomyopathy. *Nature*, **572**, 335-340. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1406-x>
- [24] Shah, P.P., Lv, W., Rhoades, J.H., Poleshko, A., Abbey, D., Caporizzo, M.A., *et al.* (2021) Pathogenic LMNA Variants Disrupt Cardiac Lamina-Chromatin Interactions and De-Repress Alternative Fate Genes. *Cell Stem Cell*, **28**, 938-954.e9. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.12.016>
- [25] Cheedipudi, S.M., Matkovich, S.J., Coarfa, C., Hu, X., Robertson, M.J., Sweet, M., *et al.* (2019) Genomic Reorganization of Lamin-Associated Domains in Cardiac Myocytes Is Associated with Differential Gene Expression and DNA Methylation

- in Human Dilated Cardiomyopathy. *Circulation Research*, **124**, 1198-1213. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.314177>
- [26] Auguste, G., Rouhi, L., Matkovich, S.J., Coarfa, C., Robertson, M.J., Czernuszewicz, G., *et al.* (2020) BET Bromodomain Inhibition Attenuates Cardiac Phenotype in Myocyte-Specific Lamin A/C-Deficient Mice. *Journal of Clinical Investigation*, **130**, 4740-4758. <https://doi.org/10.1172/jci135922>
- [27] Guénant, A., Jebeniani, I., Leschik, J., Watrin, E., Bonne, G., Vignier, N., *et al.* (2021) Targeting the Histone Demethylase LSD1 Prevents Cardiomyopathy in a Mouse Model of Laminopathy. *Journal of Clinical Investigation*, **131**, e136488. <https://doi.org/10.1172/jci136488>
- [28] Tan, C.Y., Wong, J.X., Chan, P.S., Tan, H., Liao, D., Chen, W., *et al.* (2019) Yin Yang 1 Suppresses Dilated Cardiomyopathy and Cardiac Fibrosis through Regulation of Bmp7 and Ctgf. *Circulation Research*, **125**, 834-846. <https://doi.org/10.1161/circresaha.119.314794>
- [29] Heymans, S., Lakdawala, N.K., Tschöpe, C. and Klingel, K. (2023) Dilated Cardiomyopathy: Causes, Mechanisms, and Current and Future Treatment Approaches. *The Lancet*, **402**, 998-1011. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01241-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01241-2)
- [30] Fatkin, D., MacRae, C., Sasaki, T., Wolff, M.R., Porcu, M., Frenneaux, M., *et al.* (1999) Missense Mutations in the Rod Domain of the Lamin A/C Gene as Causes of Dilated Cardiomyopathy and Conduction-System Disease. *New England Journal of Medicine*, **341**, 1715-1724. <https://doi.org/10.1056/nejm199912023412302>
- [31] Shillingford, S.R. and Bennett, A.M. (2023) Mitogen-Activated Protein Kinase Phosphatases: No Longer Undruggable? *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **63**, 617-636. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-051921-121923>
- [32] Davis, J., Davis, L.C., Correll, R.N., Makarewich, C.A., Schwanekamp, J.A., Moussavi-Harami, F., *et al.* (2016) A Tension-Based Model Distinguishes Hypertrophic versus Dilated Cardiomyopathy. *Cell*, **165**, 1147-1159. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.04.002>
- [33] Kehat, I. and Molkentin, J.D. (2010) Molecular Pathways Underlying Cardiac Remodeling during Pathophysiological Stimulation. *Circulation*, **122**, 2727-2735. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.942268>
- [34] Kehat, I., Davis, J., Tiburcy, M., Accornero, F., Saba-El-Leil, M.K., Maillet, M., *et al.* (2011) Extracellular Signal-Regulated Kinases 1 and 2 Regulate the Balance between Eccentric and Concentric Cardiac Growth. *Circulation Research*, **108**, 176-183. <https://doi.org/10.1161/circresaha.110.231514>
- [35] Bravo, J.P.K., Liu, M., Hibshman, G.N., Dangerfield, T.L., Jung, K., McCool, R.S., *et al.* (2022) Structural Basis for Mismatch Surveillance by CRISPR-Cas9. *Nature*, **603**, 343-347. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04470-1>
- [36] Ma, H., Wang, Y., Jia, Y., Xie, L., Liu, L., Zhang, D., *et al.* (2025) Advances in Genetic Diagnosis and Therapy of Hereditary Heart Disease: A Bibliometric Review from 2004 to 2024. *Frontiers in Medicine*, **11**, Article 1507313. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1507313>
- [37] Koblan, L.W., Erdos, M.R., Wilson, C., Cabral, W.A., Levy, J.M., Xiong, Z., *et al.* (2021) *In Vivo* Base Editing Rescues Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome in Mice. *Nature*, **589**, 608-614. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-03086-7>