

# Causes and consequences of dilated cardiomyopathy

Citation for published version (APA):

Verdonschot, J. (2021). *Causes and consequences of dilated cardiomyopathy: integrating genotype and phenotype to redefine disease diagnostics and therapeutics*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Gildeprint Drukkerijen. <https://doi.org/10.26481/dis.20210108jv>

## Document status and date:

Published: 01/01/2021

## DOI:

[10.26481/dis.20210108jv](https://doi.org/10.26481/dis.20210108jv)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## SUMMARY

Dilated cardiomyopathy (DCM) is a complex disease, *caused* by combined genetic and acquired triggers. Current definition of DCM is based solely on abnormalities in cardiac structure and function. Recommended treatment aims to reverse these cardiac abnormalities through standard heart failure therapy, treating DCM as a monomorphic disease. This does not capture the heterogeneous nature of DCM. A significant subgroup of DCM patients has a well-established genetic etiology, in which we now start to unravel the underlying *pathophysiology* and its clinical *consequences*. Currently, only the finding of a pathogenic *LMNA* variant may influence the clinical decision-making by the cardiologist. Yet, the genetic results do have great impact on families, as relatives are advised to undergo frequent cardiac screening to detect early cardiac abnormalities. Incomplete knowledge of disease penetrance and low sensitivity of cardiac screening tools make it difficult to specify the frequency of such screening.

**Part I** of this thesis discusses genetic testing in DCM, with a focus on genotype-phenotype correlations. The overall genetic yield was 19% in an unselected, consecutive DCM cohort using a gene panel consisting of 48 genes (**chapter 2**). Limiting the number of genes to 17 genes did not affect the genetic yield, suggesting the necessity for re-evaluating the DCM gene panels as used in current clinical practice. Pathogenic variants are the most prevalent in titin (*TTN*), and are characterized by prevalent arrhythmias, increased interstitial fibrosis, but a relatively mild disease course with favorable treatment response (**chapter 3**). Truncating variants in filamin C (*FLNC*) have only recently been recognized as DCM-causing. DCM patients carrying pathogenic *FLNC* variants have a high risk for ventricular arrhythmias and cardiac sudden death (**chapter 4**). The arrhythmic risk of *TTN* and *FLNC* before left ventricular dysfunction develops, warrants collective efforts to evaluate multi-parametric risk stratification models. These may help to translate these clinical phenotypes into therapeutic consequences. *FLNC* may conclude the era of finding prevalent novel monogenic dominant forms of DCM. Less penetrant variants could alter disease expression in monogenic DCM in an oligogenic fashion. Such variants, as in *PDLIM5*, a gene encoding for the PDZ and LIM domain protein 5 located at the Z-disk, are candidates to alter disease expression in carriers of a variant that predisposes to disease in other genes, such as truncating variants in *TTN* or *FLNC* (**chapter 5**). Overall, the presence of a pathogenic genetic variant was negatively associated with treatment response, except for *TTN* variants (**chapter 6**).

**Part II** of this thesis links the novel genotype-phenotype knowledge from **part I** to the classical definition of DCM with the goal to integrate etiology, cardiac function, disease stage and comorbidities to redefine disease classification. Information from transcriptomics and metabolomics is added to provide an outlook for personalized treatment strategies. We detected a specific transcriptomic profile of *LMNA* and *TTN* cardiomyopathies, and associated it with the clinical phenotype to define a more malignant sub-phenotype of *TTN* (**chapter 7**). The novel genotype-phenotype associations were put into a new perspective in **chapter 8**. Unsupervised clustering identified four phenogroups within DCM: two of them represent opposite poles of severity, and two of these represent distinct clinical subgroups with a high event rate irrespective of cardiac function. A primary tissue diagnosis using endomyocardial biopsies improved the prediction of therapy response in DCM patients undergoing cardiac resynchronization therapy (**chapter 9**). The finding of immunohistochemical cardiac inflammation in the heart was reflected in the cardiac transcriptome profile and associated

negatively with treatment response. Metabolomics is emerging as an important tool that can aid clinicians in diagnosing disease, but also to validate genetic and transcriptomic findings. Disease severity in DCM is strongly reflected in the metabolomic profile (**chapter 10**). Future efforts should aim to integrate the metabolomic results with the clinical and genetic data to refine the DCM phenotypes, enhance risk stratification and identify novel therapeutic targets. **Chapter 11** summarizes trials aimed at improving outcome in DCM by etiology-based treatment strategies. Few have led to implementation in the treatment guideline for DCM. Translation may still be hampered by under-recognition of the complexity of DCM in trials.

**Part III** of this thesis describes the implications of genetic testing for relatives of a DCM patient. Early detection of disease in (first-degree) relatives is the main rationale for performing genetic testing in DCM patients. Global longitudinal strain (GLS) analysis of echocardiographic images has a high sensitivity to detect early cardiac abnormalities in relatives with an otherwise normal left ventricular ejection fraction (LVEF) (**chapter 12**).

This thesis describes the clinical consequences of genetic testing in DCM (**part I**), integrates the genetic results with other etiologies and phenotypic manifestations to refine diagnosis and direct treatment of the disease (**part II**), and describes the impact of genetics on (first-degree) relatives of a patient (**part III**). The discussion of this thesis (**chapter 13**) aims to put the results in perspective of the current clinical situation, and to provide an outlook for the future of genetics in DCM.

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

Een gedilateerde cardiomyopathie (DCM) is een complexe hartaandoening, veroorzaakt door een combinatie van genetische en verworven factoren. De huidige definitie van DCM is enkel gebaseerd op afwijkingen in cardiale structuur en functie. De aanbevolen behandeling richt zich op deze cardiale afwijkingen middels de standaard medicatie voor hartfalen. Zodoende wordt DCM als een monomorfe ziekte behandeld. Echter omvat dit niet de heterogene basis van DCM. Een significante subgroep van DCM patiënten heeft een genetische oorzaak, waarvan we nu de onderliggende pathofysiologie en klinische consequenties beginnen te ontdekken. Momenteel beïnvloed enkel de bevinding van een pathogene *LMNA* variant de klinische beslissingen die een cardioloog maakt. Echter hebben de genetische resultaten een grote impact op de familie, aangezien familieleden worden geadviseerd om regelmatig cardiale screening te ondergaan om zodoende cardiale afwijkingen in een vroeg stadium te ontdekken. Incomplete kennis van de ziekte-penetrantie en de lage sensitiviteit van cardiale screeningsinstrumenten maken het moeilijk om de frequentie van een dergelijke screening te specificeren.

**Deel 1** van dit proefschrift bediscussieert genetisch onderzoek in DCM, met name gericht op genotype-fenotype correlaties. De algehele opbrengst van genetisch onderzoek, wanneer we gebruik maken van een panel bestaande uit 48 genen, is 19% in een niet geselecteerd DCM cohort (**hoofdstuk 2**). Deze opbrengst wordt nauwelijks beïnvloed wanneer we het aantal genen op het screeningspanel terugbrengen van 48 naar 17 genen. Dit suggereert dat we de bestaande klinische panels kritisch moeten re-evalueren. Pathogene varianten zijn het meest prevalent in titine (*TTN*), en worden gekarakteriseerd door frequente aritmieën, toegenomen cardiale fibrose, maar een relatief mild ziektebeloop met een goede response op behandeling (**hoofdstuk 3**). Truncerende varianten in filamine C (*FLNC*) zijn recent erkend als ziekte-veroorzakend voor DCM. DCM patiënten met een pathogene *FLNC* variant hebben een hoog risico op ventriculaire aritmieën en plotse hartdood (**hoofdstuk 4**). Het aritmogene risico dat geassocieerd gaat met *TTN* en *FLNC* is aanwezig voordat de cardiale functie evident verslechterd. Collectieve samenwerking is noodzakelijk om een multi-parametrisch risico model te ontwikkelen dat de patiënten die at-risk zijn beter kan identificeren. *FLNC* beëindigd waarschijnlijk het tijdperk van nieuwe, prevalentie, monogene dominante vormen van DCM. Echter kunnen varianten met een lagere penetrantie de ziekte-expressie beïnvloeden van monogene DCM op een oligogene manier. Dergelijke varianten, zoals in *PDLIM5* (een gen dat codeert voor PDZ and LIM domain protein 5 welke gelokaliseerd is bij de Z-disk), zijn kandidaten die de ziekte-expressie kunnen beïnvloeden in dragers van een predisponerende DCM variant in een ander gen, zoals *TTN* en *FLNC* (**hoofdstuk 5**). In het algemeen wordt de aanwezigheid van een pathogene genetische variant geassocieerd met een lagere respons op medische behandeling, behalve bij *TTN* varianten (**hoofdstuk 6**).

**Deel 2** van dit proefschrift combineert de nieuwe genotype-fenotype kennis vergaard in **deel 1** met de klassieke definitie van DCM met als doel het integreren van etiologie, cardiale functie, stadium van de ziekte en comorbiditeiten om zo de DCM classificatie te re-definiëren. Informatie van transcriptomics en metabolomics is toegevoegd om te werken naar een gepersonaliseerd behandelplan voor de patiënt. We ontdekten een specifiek transcript profiel in patiënten met een *LMNA* en *TTN* geassocieerde cardiomyopathie, welke geassocieerd werd met het klinisch fenotype om onderscheid te maken tussen verschillende *TTN* fenotypes (**hoofdstuk 7**). Deze nieuwe genotype-fenotype associaties zijn in een nieuw perspectief

gebracht in **hoofdstuk 8**. Met behulp van clustering technieken werden vier fenogroepen geïdentificeerd in de DCM populatie: twee waren tegenovergestelde groepen in termen van ernst van hartfalen, en twee waren specifieke klinische subgroepen met een slechte prognose onafhankelijk van cardiale functie. Een primaire weefseldiagnose met endomyocardiale biopsen verbeterde de succespredictie van DCM patiënten die cardiale re-synchronisatie therapie ondergingen (**hoofdstuk 9**). De immunohistochemische diagnose van cardiale inflammatie werd gereflecteerd in het cardiale transcript profiel en was geassocieerd met een lagere kans op succesvolle therapie. Metabolomics wordt steeds meer een belangrijk hulpmiddel dat klinici kan helpen in het diagnosticeren van ziekten, maar kan ook gebruikt worden om genetische bevindingen te valideren. De ernst van de ziekte in DCM wordt sterk gereflecteerd in het metabole profiel van een patiënt (**hoofdstuk 10**). Toekomstig onderzoek zal ernaar streven om de metabole resultaten te integreren met de klinische en genetische data om zo DCM fenotypes te verfijnen, risico stratificatie te verbeteren en nieuwe therapeutische aangrijpingspunten te identificeren. **Hoofdstuk 11** is een samenvatting van alle trials die de prognose van DCM proberen te verbeteren middels behandelingen die gericht zijn op de oorzaak. Slechts enkelen van deze behandelingen zijn geïmplementeerd in de richtlijnen voor DCM. De translatie naar behandelconsequenties wordt waarschijnlijk nog steeds belemmerd doordat de complexiteit van DCM niet erkend wordt in trials.

**Deel 3** van dit proefschrift beschrijft de implicaties van genetisch testen voor de familieleden van een DCM patiënt. Vroeg-detectie van ziekte in (eerstegraads) familieleden is het primaire doel van genetisch testen in DCM patiënten. Globale longitudinale strain (GLS) analyse van echocardiografische beelden heeft een hoge sensitiviteit om subtiele cardiale abnormaliteiten in familieleden te detecteren, ondanks dat ze een normale linker ventrikel ejectie fractie hebben (**hoofdstuk 12**).

Dit proefschrift beschrijft de klinische consequenties van genetisch testen in DCM (**deel 1**), integreert vervolgens de genetische resultaten met andere oorzaken en fenotypische manifestaties om zo de diagnose en behandeling van de aandoening te verfijnen (**deel 2**), en beschrijft de impact van genetica voor (eerstegraads) familieleden van een patiënt (**deel 3**). De discussie van dit proefschrift (**hoofdstuk 13**) plaatst de resultaten in het perspectief van de huidige klinische situatie, en geeft een vooruitzicht voor de toekomst van genetica in DCM.