

Válaszok Prof. Dr. Komócsi András, az MTA doktora bírálataira, kérdéseire

Mindenekelőtt nagy megtiszteltetésnek tartom és köszönöm, hogy a Professzor Úr elvállalta munkám bírálatát és nagy alaposággal, hozzáértéssel elemezte. Kedvező véleménye, dicsérő szavai különösen megtisztelők számomra.

Professzor Úr megjegyzéseivel, kérdéseivel kapcsolatos válaszaim a következők:

- A HOCM-es betegek esetében megnövekedett a mortalitás a hirtelen szívhalál és a szímtómás szívelégtelenségbe történő progresszió következtében. A genetikai vizsgálatok mellett a morfológiai vizsgálatok a betegség diagnózisának fontos lépését jelentik. Az MRI vizsgálatok során a HOCM-es betegeknél gyakran, különböző fokú késői kontraszthalmozás, 'late-enhancement' jelenség ábrázolódik. Milyen szövettani megfelelője van ennek a radiológiai jelnek? A betegség fenotípusos expressziója szempontjából az LE aktív, progrediáló folyamatot, vagy lezajlott, már kialakult károsodást jelez?

A késői kontraszthalmozás ('late gadolinium enhancement', LGE) morfológiai és hisztológiai hátterét egy 2004-ben megjelent közlemény tisztázta, melyben Moon és mtsai egy 28 éves, HCM miatt szívtranszplantációra kerülő beteget vizsgáltak.¹ A betegben 49 nappal a transzplantáció előtt MRI vizsgálat történt, majd az explantált szív részletes szövettani vizsgálatával, a fibrózis és myofiber disarray kvantifikálásával lehetőség volt a korábban készült MRI felvételek és a szövettani metszetek morфомetriai adatait kvantitatív módon is korreláltatni egymással. Azt találták, hogy a szív teljes térfogatának átlagosan 19%-a volt kollagén (fibrózis), mely érték jelentős variabilitást mutatott a különböző myocardialis szegmensek között (0%-71%). Mind a disarray, mind a fibrózis inkább a mid-myocardiumban fordult elő, és nem az epi- vagy endocardiumban. Szignifikáns összefüggést találtak a késői kontraszthalmozás előfordulása és a kollagén jelenléte között ($r=0.7$, $p<0.0001$). Különösen fontos volt az a megfigyelés, hogy a késői kontraszt jelenléte nem függött össze a myofiber disarray jelenlétével ($p=0.58$). A több, mint 15% kollagéntartalmat mutató myocardialis szegmensekben volt jellemző az LGE megjelenése. Fentiek alapján azt a következtetést vonták le, hogy az MRI felvételeken látott LGE jelenléte megnövekedett kollagén tartalommal, azaz fibrózissal áll összefüggésben, és nem a myofiber disarray-el.

Fentieket későbbi, közvetlen MRI és hisztopatológiai összehasonlításokat közlő publikációk is megerősítették. Moravsky és mtsai. 29, septalis myectomián és 6 hónapon belül végzett MRI vizsgálaton átesett beteget vizsgáltak.² A korábbi megfigyelésekhez hasonlóan ők

is statisztikailag szignifikáns korrelációt találtak az LGE jelenléte, és mind az interstitialis, mind a heg jellegű ('replacement') fibrózis jelenléte között. Az ő vizsgálatuk is megerősítette, hogy az LGE és myofiber disarray jelenléte között nincs szignifikáns összefüggés. Konno és mtsai. 21 olyan HCM-es beteget vizsgáltak, kikben MRI és myocardialis biopszia történt.³ Az MRI-n észlelt LGE jelenléte 100%-os szenzitivitással, és 40%-os specificitással jelezte a myocardialis fibrózis jelenlétét a biopsziás mintákban. Kvantitatív vizsgálattal jó korrelációt találtak az LGE frakció és a biopsziás mintákban észlelt, mikroszkóposan kvantitált kollagén frakció mértéke között ($r = 0.51$, $p = 0.019$) és egyedül az LGE kiterjedtsége volt az a független változó, mely szignifikáns összefüggést mutatott a kollagén frakció mértékével. Fentieket nagyobb számú, szintén explantált vagy myectomyás mintákat vizsgáló tanulmányok is megerősítették, szintén kiváló korrelációt közölve az LGE és myocardialis fibrózis jelenléte között.⁴

A HCM-es betegekben észlelt késői kontraszthalmozás típusosan foltos vagy kiterjedt mid-myocardialis LGE formájában jelenik meg, mely leginkább az anterior és posterior septum és a jobb kamrai csatlakozási pontjainál, az anteroseptalis szegmensekben és a myocardialis hypertrophia legkifejezettebb részein jelenik meg. Végstádiumú HCM-es betegekben az LGE kiterjedtsége még kifejezettebbé válhat. Hisztológiailag az LGE megjelenése leginkább heg-szerű fibrózisnak felel meg, és a finomabb eloszlású interstitialis, vagy a myofiber disarray-tel társuló plexiformis fibrózist alacsonyabb érzékenységgel jelzi. Az extracelluláris volumen (ECV) és az interstitialis fibrózis kvantifikálására egy új MR módszer, a T1 mapping használható, mely alkalmazásával mért paraméterek hasonlóképpen emelkedettek HCM-es betegekben kontroll populációhoz képest, még azokon a területeken is, ahol LGE még nem detektálható. Hasonlóképpen, az interstitialis fibrózis megjelenését jelző extracelluláris volumen megnövekedése még bal kamra hypertrophiát nem mutató, génmutációt hordozó HCM-es betegekben is kimutatható, azonosítva ezzel a tünetmentes génhordozókat ill. jelezve, hogy az interstitialis fibrózis megjelenése a betegség manifestációjának egy korai fázisát jelzi.⁵

- Milyen szerepet játszhat a citokinexpresszióval járó alacsony gyulladás a betegség fenotípusos megjelenésében, progressziójának tempójában?

Valóban, egyre több adat szól amellett, hogy egy alacsony intenzitású, 'low-grade' szisztémás és lokális gyulladásos folyamat van jelen HCM-es betegekben és járul hozzá a betegség progressziójához. Patológiai vizsgálatok szerint általában egy enyhe krónikus gyulladásos sejt szaporulat mutatható ki HCM-es betegek szívéből származó szövettani mintákban.⁶⁻⁸ A

szívizomzat gyulladásos sejtekkel való infiltrációja a HCM pre-klinikai fázisának macska modelljében is kimutatható.⁹

Szerológiai vizsgálatok keringő gyulladásos markerek, mint pl. a tumor necrosis factor (TNF)- α ,¹⁰⁻¹¹ és interleukin (IL)-6 szintjének emelkedett voltáról számoltak be,¹² mely megfigyelést munkacsoportunk is közölte.¹³ Utóbbiakon túl a keringő monocyta kemoattraktív fehérje [circulating monocyte chemoattractant protein (MCP)-1] szintek emelkedését is közölték, mely korrelált a bal kamrai vég-diasztolés nyomással és fordítottnan korrelált a frakcionális rövidüléssel.¹⁴ A TNF- α és IL-6 olyan két fontos gyulladásos cytokin, mely pathogén szerepet játszhat a HCM kialakulásában. A TNF- α szívizomban való fokozott expressziója bal kamrai hypertrophiát, dilatatív cardiomyopathiát és korai halált okozott TNF- α -t túlprodukáló transzgén egerekben.¹⁵ Fentieken túl, az ismereten TNF- α túlprodukcióhoz vezető ritka TNF- α -308G/A polimorfizmus nagyobb bal kamrai izomtömeggel és a betegség korábbi megjelenésével társult HCM-es betegekben.¹⁶ Az IL-6 a nyomásterhelésre kialakuló bal kamra hypertrophia, myocardialis fibrózis és bal kamra diszfunkció fontos mediátora. Hasonlóképpen a TGF- β 1, melynek mind szöveti,¹⁷⁻¹⁸ mind szérumszintjének emelkedett voltát kimutatták HCM-ben,¹⁹ ismereten szerepet játszik a hypertrophiát és fibrózist is magában foglaló remodelációs folyamatokban.

Fenti adatokkal egyezően egy nemrég közlemény 17 gyulladásos cytokin/chemokin szérumszintjét vizsgálta és korreláltatta az MRI-vel meghatározott bal kamra hypertrophia mértékével, a diffúz és regionális fibrózis kiterjedtségével és a systoles és diasztolés diszfunkció fokával hypertrophiás cardiomyopathiás betegekben.²⁰ Azt találták, hogy a TNF- α , IL-6, és szérumszint amyloid P (SAP) szintek szignifikánsan magasabbak, a TGF- β 1 szérumszintek szignifikánsan alacsonyabbak voltak a betegcsoportban. A gyulladásos markerek emelkedésének mértéke mérsékelt volt, melyet a perifériás fehérvérsejtek, neutrophil granulocyták és monocyták számának az emelkedése is kísért. Az IL-6, IL-4, és monocyta kemotaktikus fehérje-1 [monocyte chemotactic protein (MCP)-1] szintjei korreláltak a regionális fibrózis mértékével míg a strómális sejt-származtatott faktor-1 [stromal cell-derived factor- (SDF)-1] és MCP-1 szintek a diffúz jellegű fibrózis mértékével mutattak összefüggést. A fractalkin és interferon- γ szintek a bal kamra fal vastagság mértékével korreláltak. A TNF- α , IL-6, SAP, MCP-1 és IL-10 szintek a diasztolés diszfunkció mértékével is összefüggést mutattak. Utóbbi megfigyelések azt is felvetik, hogy a szisztémás gyulladás bizonyos markerei a HCM súlyosságának biomarkereiként is szolgálhatnak.

Az egyes gyulladásos markerek és a regionális és diffúz fibrózis kiterjedtségével való szoros összefüggés tovább erősíti azt a feltevést, hogy a gyulladásos folyamat szerepet játszhat a fibrózis kialakulásában HCM-es betegekben. Mivel a vizsgálatban az LGE által jelzett regionális (heg) fibrózis és a T1 mapping által jelzett interstitialis fibrózis is jellemezhető volt, a fentiekkel asszociálódó eltérő citokin profil a különböző típusú fibrózis kialakulása szempontjából is adatokat szolgáltatott. Mivel az interstitialis fibrózis az SDF és MCP-1 szintekkel korrelált, és az SDF a SDF/CXCR4 tengelyen keresztül fokozza az infiltráló T sejtek retencióját²¹ és a fibrocyta migrációt, az vethető fel, hogy a diffúz fibrózis kialakulásában a T-sejtek és fibrocyták játszhatnak elsődleges szerepet. A regionális fibrózis, mely a két pro-fibrotikus citokin, az IL-6 és IL-4, valamint a MCP-1 szintekkel korrelált, pedig vélhetően inkább a rezidens fibroblasztokkal lehet összefüggésben. Az IL-6 fokozza a fibroblaszt proliferációt valamint a kollagén és glycosaminoglycan termelődést fibroblasztokban.²²⁻²³ Az IL-4-el kapcsolatban is ismert, hogy fokozza a prokollagén gének átíródását és stimulálja a kollagén termelődést egér szív fibroblasztokban.²⁴ Az MCP-1, mely mind a regionális, mind a diffúz fibrózissal korrelált, nemcsak a monocytákat rekrutálja, hanem a kollagén expresszió és a TGF- β expresszió felül szabályozásával a kollagén génexpresszió autokrin stimulációjához is hozzájárul.²⁵

A gyulladás szerepét a fibrózis kialakulásában más humán adatok is erősítik. Kuusisto és mtsai egy alfa-tropomyozin gén D175N mutációt hordozó család 24 tagját vizsgálták, kikben szívizombiopszia, gyulladásos citokin szintek meghatározása és MRI vizsgálat is történt.²⁶ A biopsziák szövettani vizsgálata myocytá hypertrophia, myofiber disarray, fibrózis, gyulladásos sejt infiltráció mellett a nukleáris faktor kappa B (NF- κ B) aktivációját mutatta. A hsCRP és interleukin (IL-1 β , IL-1RA, IL-6, IL-10) szintek szignifikánsan magasabbak voltak a HCM betegekben. A hisztopatológiai mintákban észlelt gyulladásos sejt infiltráció és fibrózis mértéke szignifikánsan korrelált az MRI-n észlelt LGE mértékével, csakúgy, mint a hsCRP, tumor nekrosis faktor és IL-1RA szintek. A hsCRP szint a myocardialis fibrózis mértékével is korrelált. Kiemelendő volt a NF- κ B szöveti aktivitásának detektálása, hiszen az NF- κ B az gyulladásos válasz és pro-inflammatorikus citokin expresszió egyik fő intracelluláris mediátora,²⁷ mely a TNF α kifejeződésének fokozódásához, és következményesen gyulladásos sejtek és fibroblasztok inváziójához vezet. Fentiek alapján a myocardialis fibrózis kialakulásában egy olyan patomechanizmus képzelhető el, melyben a fibrózis egy olyan aktív folyamat, ahol a dezorganizált szarkomer és myocytá struktúra által jelentett mechanikus stressz, a myocardialis ischaemia, vagy neuroendokrin aktiváció által jelentett primer noxa NF-

kB aktivációhoz vezet a myocardiumban. Az NF-kB pro-inflammatorikus cytokinek termelődésén, gyulladásos sejtek és fibroblasztok aktiválása útján vezet myocardialis fibrózishoz.²⁷⁻²⁹

- A HOCM a sportolók közt jelentkező hirtelen halál egyik gyakori oka. Hol látja a genetikai szűrés helyét és perspektíváit a sportorvosi gyakorlatban?

Komócsi Professzor Úrnak teljesen igaza van abban, hogy a HCM a sportolók hirtelen szívhaláláért felelős egyik leggyakoribb kardiális eltérés. Bár ebben a tekintetben eltérő adatokkal találkozhatunk a szakirodalomban, az észak-amerikai U.S. National Sudden Death in Athletes Registry adatai szerint kardiovaszkuláris betegségek fenti halálesetek mintegy 70%-ért felelősek, ezen belül 36% a HCM, és további 8% a lehetséges HCM aránya.³⁰ Az Egyesült Királyságból származó adatok szerint 357 elhunyt sportoló szekciós adatait elemezve a morfológiai eltérést nem mutató hirtelen aritmia szívhalál (sudden arrhythmic death syndrome, SADS) volt a leggyakoribb halálok az esetek 42%-ban, melyet gyakoriságban az idiopathiás bal kamra hypertrophia (fibrózissal vagy fibrózis nélkül, 16%), az aritmogén jobb kamrai cardiomyopathia (13%), és a hypertrophiás cardiomyopathia követett (6%).³¹

Természetes igény az, hogy a sportolóknak bekövetkezett tragikus hirtelen szívhalál eseteket valamilyen módon megpróbáljuk előre jelezni és ezáltal megelőzni. Utóbbit szolgálná a versenyszerűen sportolók versenyzés előtti szűrővizsgálata, mely részletes anamnéziszfelvételt, fizikális vizsgálatot és általában 12 elvezetési EKG-t foglal magába.³²

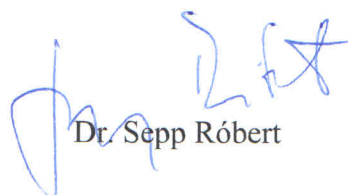
Tekintettel a hirtelen szívhalált okozó kardiológiai kórképek jó részének genetikailag determinált voltára logikusan merül fel a genetikai vizsgálat szűrőmodszereként való használata fenti kórképek előrejelzésére. Fenti témában annak fontosságára való tekintettel szakértői ajánlások is megfogalmazódtak, számos nemzetközi tudományos társaság által (Sports Medicine Australia,³³ The British Association of Sport and Exercise Sciences,³⁴ Human Genetics Society of Australasia,³⁵ The Australian Institute of Sport³⁶), ill. az egyes betegségekkel kapcsolatos ajánlások is jórészt állást foglalnak a kérdésben.³⁷

Fentiek szinte egyöntetű véleménye szerint genetikai vizsgálat sportolóknak szűrő jelleggel, a klinikai adatok és leletek figyelembevételével nem javasolt, hanem csak akkor, ha egy specifikus betegség klinikai gyanúja alaposan felmerül. Az ESC HCM ajánlása szerint a HCM nem egyértelmű klinikai diagnózisa esetén (pl. sportolók esetén) szakértő team által koordinált genetikai vizsgálat csakis a részletes klinikai vizsgálatok elvégzése után jön szóba.³⁷

Ezekben az esetekben is a genetikai vizsgálatot az adott betegség klinikumában és genetikai háttérében jártas orvosnak kell elrendelnie, melyet mindenféleképpen genetikai tanácsadásnak kell megelőznie, ahol a genetikai vizsgálat minden aspektusát részletesen át kell beszélni. Fentieket az indokolja, hogy részletes gén-panel vizsgálatok, esetlegesen klinikai-exom, vagy teljes-exom szekvenálás számos alkalommal azonosít nem egyértelműen interpretálható, bizonytalan hatású genetikai variánsokat, ún. VUS- okat ('variant of unknown significance'), melyek a klinikai bizonytalanságot nemhogy eltüntetik, hanem még fokozzák is. Fentikre való tekintettel az ajánlások a közvetlenül igénybe vehető, 'direct-to-consumer' genetikai tesztelés ellen is érvelnek.

Végezetül ismételten köszönöm Professzor Úr alapos bírálatát és bízom abban, hogy Professzor Úr válaszaikat szakmailag megalapozottnak tartja, s támogatja az értekezés nyilvános vitára bocsátását.

Szeged, 2018.augusztus 13.



Dr. Sepp Róbert

Referenciák

1. Moon JC, Reed E, Sheppard MN, Elkington AG, Ho SY, Burke M, Petrou M, Pennell DJ. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2260–2264. doi: 10.1016/j.jacc.2004.03.035).
2. Moravsky G1, Ofek E, Rakowski H, Butany J, Williams L, Ralph-Edwards A, Wintersperger BJ, Crean A. Myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: accurate reflection of histopathological findings by CMR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013 May;6(5):587-96. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.09.018.
3. Konno T, Hayashi K, Fujino N, Nagata Y, Hodatsu A, Masuta E, Sakata K, Nakamura H, Kawashiri MA, Yamagishi M. High sensitivity of late gadolinium enhancement for predicting microscopic myocardial scarring in biopsied specimens in hypertrophic cardiomyopathy. *PLoS One*. 2014 Jul 7;9(7):e101465. doi: 10.1371/journal.pone.0101465. eCollection 2014.
4. Iles LM, Ellims AH, Llewellyn H, Hare JL, Kaye DM, McLean CA, Taylor AJ. Histological validation of cardiac magnetic resonance analysis of regional and diffuse interstitial myocardial fibrosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Jan;16(1):14-22. doi: 10.1093/ehjci/jeu182.
5. Ho CY, Abbasi SA, Neilan TG, Shah RV, Chen Y, Heydari B, Cirino AL, Lakdawala NK, Orav EJ, González A, López B, Díez J, Jerosch-Herold M, Kwong RY. T1 measurements identify extracellular volume expansion in hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers with and without left ventricular hypertrophy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013 May 1;6(3):415-22. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.000333.
6. Lamke GT, Allen RD, Edwards WD, Tazelaar HD, Danielson GK. Surgical pathology of subaortic septal myectomy associated with hypertrophic cardiomyopathy. A study of 204 cases (1996-2000). *Cardiovasc Pathol* 2003; 12: 149-158.
7. Baandrup U, Olsen EG. Critical analysis of endomyocardial biopsies from patients suspected of having cardiomyopathy. I: morphological and morphometric aspects. *Br Heart J* 1981; 45: 475-486.
8. Phadke RS, Vaideeswar P, Mittal B, Deshpande J. Hypertrophic cardiomyopathy: an autopsy analysis of 14 cases. *J Postgrad Med* 2001; 47: 165-170.
9. Khor KH, Campbell FE, Owen H, Shiels IA, Mills PC. Myocardial collagen deposition and inflammatory cell infiltration in cats with pre-clinical hypertrophic cardiomyopathy. *Vet J* 2015; 203: 161-168.
10. Matsumori A, Yamada T, Suzuki H, Matoba Y, Sasayama S. Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994; 72: 561-566.
11. Zen K, Irie H, Doue T, Takamiya M, Yamano T, Sawada T, Azuma A, Matsubara H. Analysis of circulating apoptosis mediators and proinflammatory cytokines in patients with idiopathic hypertrophic cardiomyopathy: comparison between nonobstructive and dilated-phase hypertrophic cardiomyopathy. *Int Heart J* 2005; 46: 231-244.
12. Zen K, Irie H, Doue T, Takamiya M, Yamano T, Sawada T, Azuma A, Matsubara H. Analysis of circulating apoptosis mediators and proinflammatory cytokines in patients with idiopathic hypertrophic cardiomyopathy: comparison between nonobstructive and dilated-phase hypertrophic cardiomyopathy. *Int Heart J* 2005; 46: 231-244.

13. Hogue M, Mandi Y, Csanady M, Sepp R, Buzas K. Comparison of circulating levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in hypertrophic cardiomyopathy and in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004; 94: 249-251.
14. Iwasaki J, Nakamura K, Matsubara H, Nakamura Y, Nishii N, Banba K, Murakami M, Ohta Ogo K, Kimura H, Toh N, Nagase S, Oka T, Morita H, Kusano KF, Ohe T. Relationship between circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 and systolic dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol* 2009; 18: 317-322.
15. Bryant D, Becker L, Richardson J, Shelton J, Franco F, Peshock R, Thompson M, Giroir B. Cardiac failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor-alpha. *Circulation* 1998; 97: 1375-1381.
16. Patel R, Lim DS, Reddy D, Nagueh SF, Lutucuta S, Sole MJ, Zoghbi WA, Quinones MA, Roberts R, Marian AJ. Variants of trophic factors and expression of cardiac hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 2369-2377.
17. Li RK, Li G, Mickle DA, Weisel RD, Merante F, Luss H, Rao V, Christakis GT, Williams WG. Overexpression of transforming growth factor-beta1 and insulin-like growth factor-I in patients with idiopathic hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 96: 874-881.
18. Li G, Borger MA, Williams WG, Weisel RD, Mickle DA, Wigle ED, Li RK. Regional overexpression of insulin-like growth factor-I and transforming growth factor-beta1 in the myocardium of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 89-95.
19. Ayça B, Sahin I, Kucuk SH, Akin F, Kafadar D, Avşar M, Avci II, Gungor B, Okuyan E, Dinckal MH. Increased transforming growth factor-beta levels associated with cardiac adverse events in hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 2015; 38: 371-377.
20. Fang L, Ellims AH, Beale AL, Taylor AJ, Murphy A, Dart AM. Systemic inflammation is associated with myocardial fibrosis, diastolic dysfunction, and cardiac hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Transl Res* 2017;9(11):5063-5073.
21. Bleul CC, Fuhlbrigge RC, Casasnovas JM, Aiuti A, Springer TA. A highly efficacious lymphocyte chemoattractant, stromal cell-derived factor 1 (SDF-1). *J Exp Med* 1996; 184: 1101-1109.
22. Duncan MR, Berman B. Stimulation of collagen and glycosaminoglycan production in cultured human adult dermal fibroblasts by recombinant human interleukin 6. *J Invest Dermatol* 1991; 97: 686-692.
23. Fredj S, Bescond J, Louault C, Delwail A, Lecron JC, Potreau D. Role of interleukin-6 in cardiomyocyte/cardiac fibroblast interactions during myocyte hypertrophy and fibroblast proliferation. *J Cell Physiol* 2005; 204: 428-436.
24. Peng H, Sarwar Z, Yang XP, Peterson EL, Xu J, Janic B, Rhaleb N, Carretero OA, Rhaleb NE. Profibrotic role for interleukin-4 in cardiac remodeling and dysfunction. *Hypertension* 2015; 66: 582-589.
25. Gharaee-Kermani M, Denholm EM, Phan SH. Costimulation of fibroblast collagen and transforming growth factor beta1 gene expression by monocyte chemoattractant protein-1 via specific receptors. *J Biol Chem* 1996; 271: 17779-17784.

26. Kuusisto J, Karja V, Sipola P, Kholova I, Peuhkurinen K, Jaaskelainen P, Naukkarinen A, Yla-Herttuala S, Punnonen K, Laakso M. Low-grade inflammation and the phenotypic expression of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2012;98:1007e1013. doi:10.1136/heartjnl-2011-300960.
27. Wong SC, Fukuchi M, Melnyk P, et al. Induction of cyclooxygenase-2 and activation of nuclear factor-kappaB in myocardium of patients with congestive heart failure. *Circulation* 1998;98:100e3.
28. Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present and the foreseeable future. *Circ Res* 2002;91:988e98.
29. Nian M, Lee P, Khaper N, et al. Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodeling. *Circ Res* 2004;94:1543e53.
30. Maron BJ. Historical perspectives on sudden deaths in young athletes with evolution over 35 years. *Am J Cardiol* 2015;116:1461-1468.
31. Finocchiaro G, Papadakis M, Robertus JL, et al. Etiology of Sudden Death in Sports Insights From a United Kingdom Regional Registry. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2108-2115.
32. Corrado D, Pelliccia A, Bjørnstad HH, et al. Cardiovascular preparticipation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol: Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:516- 524.
33. Moorhead G. Developing An SMA Position on Genetic Testing. *Sport Health* 2009;27:2.
34. Miah A, Harris R, Montgomery H, et al. The BASES expert statement on genetic research and testing in sport and exercise science. 2012. <http://www.bases.org.uk/write/Images/williams14-15.pdf>.
35. Human Genetics Society of Australasia. Position Statement Genetic Testing and Sports Performance. 2012. <https://www.hgsa.org.au/documents/item/19>.
36. Vlahovich N, Fricker PA, Brown MA, et al. Ethics of genetic testing and research in sport: a position statement from the Australian Institute of Sport. *Br J Sports Med* 2017;51: 5–11.
37. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35:2733-2779.