

Az első KCNQ1-génmutáció azonosítása hosszú QT-szindrómás magyar betegben

Sepp Róbert¹,
Csanády Miklós¹,
Carlo Napolitano²,
Pálincás Attila³,
Aris Anastasakis⁴,
Csanádi Zoltán¹,
Silvia G. Priori²,
Peter J. Schwartz⁵,
Forster Tamás¹

¹Szegedi Tudományegyetem,
Szent-Györgyi A. Orvos- és
Gyógyszerésztudományi Centrum,
II. Belgyógyászati Klinika és

Kardiológiai Központ, Szeged

²Fondazione Salvatore Maugeri,
Centro Medico di Pavia, IRCCS,
Pavia, Italy

³Erzsébet Kórház, Belgyógyászati
Osztály, Hódmezővásárhely

⁴Department of Cardiology,
University of Athens,
Athens, Greece

⁵Department of Cardiology,
University of Pavia, Pavia, Italy

Levelezési cím:

Dr. Sepp Róbert

Szegedi Tudományegyetem,

II. Belgyógyászati Klinika és

Kardiológiai Központ

6720 Szeged, Korányi fasor 6.

Tel.: (62) 545-220,

Fax: (62) 544-568

e-mail:

sepp@in2nd.szote.u-szeged.hu

Kulcsszavak:

aritmia, molekuláris biológia,
hirtelen szívhalál

Keywords:

arrhythmias, molecular biology,
sudden death

Bevezetés: a hosszú QT-szindróma (LQTS) a szív egyes ioncsatornáit kódoló gének, elsősorban a KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1 és KCNE2 mutációi következtében kialakuló aritmogén körkép, amelyet a testfelszíni EKG QT-távolságának megnyúlása jellemez. **Beteg és módszer:** Munkánkban egy LQTS-ben szenvedő beteg klinikai és genetikai vizsgálatát végeztük el. A 11 éves lánybeteg anamnézisében 7 éves kora óta eszméletvesztéses rohamok szerepeltek. 12 elvezetéses EKG-felvételén jelentősen megnyúlt korrigált QT-szakasz látszott (QTc: 550 ms), az LQT1-altípusra jellemző korán felszálló, széles alapú, magas T-hullámokkal. Béta-blokkoló kezelés mellett syncopés epizódjai nem ismétlődtek. A családstrűrés az elérhető családtagoknál (édesanyja, illetve anyai nagymama) negatív eredményt adott. A molekuláris genetikai vizsgálatokat perifériás vérmintából izolált DNS-en végeztük. A vizsgálat során a legfőbb LQTS-gének (KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, KCNE2) kódoló exonjait polimeráz láncreakcióval amplifikáltuk, a mutációanalízis „single strand conformation polymorphism”, illetve „denaturing high performance liquid chromatography” metodikával történt. Az abnormis konformereket megszekvenáltuk. **Eredmények:** a genetikai analízis során az LQT1-altípust okozó I_{Ks}-ioncsatorna alfa-alegységét kódoló KCNQ1 (KvLQT1) gén 7-es exonjának 943-es nukleotidjában egy T-C-transzverziót észleltünk, amely a normálisan tirozint kódoló 315-ös TAT-kodont hisztidint kódoló CAT-kodonra változtatta (Tyr315His). Hasonló eltérést nem észleltünk 200 fős normál kontrollpopuláció vizsgálatakor. **Következtetések:** a hosszú QT-szindrómában szenvedő lánybetegben a KCNQ1-gén Tyr315His-mutációját igazoltuk. A mutáció ezidáig az első magyar betegben igazolt hosszú QT-szindrómát okozó KCNQ1-génmutáció. A mutáció típusos LQT1-fenotípus kialakulásához vezetett.

Identification of the first KCNQ1 gene mutation causing long QT syndrome in a Hungarian patient. Introduction: the long QT syndrome (LQTS) is caused mainly by mutations in genes encoding for cardiac ion channels, namely the KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1 and KCNE2 genes, and is characterised by the prolongation of the QT interval on the surface electrocardiogram. **Patient and methods:** in our work we performed a clinical and genetic analysis of a patient with LQTS. The 11 years old female patient has been suffering from syncopal attacks since she was 7 years old. 12 lead surface ECG proved a markedly prolonged QT interval (QTc: 550 ms). T waves were characteristic for the LQT1 subtype with broad based, tall T waves. Molecular genetic analysis was performed on a DNA sample isolated from peripheral blood cells. Coding exons of the major LQTS genes (KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, KCNE2) were amplified with the polymerase chain reaction and mutation analysis was done by the “single strand conformation polymorphism” and “denaturing high performance liquid chromatography” methods. Abnormal conformers have been sequenced. **Results:** Genetic analysis revealed a T-C transversion in exon 7 of the KCNQ1 (KvLQT1) gene. The mutation causes a change in the codon 315 TAT, encoding for tyrosine, for CAT, encoding for histidine (Tyr315His). No such an alteration was present in 200 normal control subjects from the same population. **Conclusion:** We identified a Tyr315His mutation in the KCNQ1 gene in a patient with the long QT syndrome. To date, this is the first KCNQ1 gene mutation described in a Hungarian LQTS patient. The mutation has led to a typical LQT1 phenotype.

A hosszú QT-szindróma (long QT syndrome, LQTS) a testfelszíni elektrokardiogram (EKG) szívfrekvenciára korrigált QT időtartamának (QTc) megnyúlásával jellemzett kórkép, amely a myocyták meghosszabbodott repolarizációja következtében alakul ki (1–3). Az LQTS klinikai megjelenése változó, típusosan halmozottan ismétlődő eszméletvesztéses rohamok képében jelentkezik, amelyet leginkább polimorf kamrai tachycardia (típusosan „torsade de pointes” kamrai tachycardia) okoz. A betegségben fokozott a hirtelen szívhalál kockázata. LQTS-betegekben a QT-szakasz megnyúlása mellett egyéb repolarizációs eltérések (csomós vagy bifázis T-hullámok, T-hullám-alternans, prominens U-hullám) is jelen lehetnek, amelyek a korrall változhatnak.

Az LQTS családi halmozódását először 1957-ben írták le [Jervell-Lange-Nielsen-szindróma (JLNS)] (4), majd Romano és Ward, 1964, illetve 1965-ben egymástól függetlenül közölte a Romano-Ward-szindrómát (5, 6). A Jervell-Lange-Nielsen-szindrómában, amely autoszomális recesszív módon öröklődik, a QTc-megnyúlás veleszületett, szenzorineurális süketességgel társul. Előfordulása nagyon ritka, típusosan fiatal életkorban jelentkezik. A Romano-Ward-szindróma autoszomális domináns módon öröklődik, csak QTc-megnyúlással jár halláskárosodás nélkül, prevalenciája kb. 1:10.000–15.000. A Romano-Ward-szindróma első magyarországi közlése 1972-ből származik, a Szegedi Orvostudományi Egyetem I. Belgyógyászati Klinikájáról (Csanády és Kiss) (7), s ugyanez a munkacsoport publikálta 1974-ben Jervell-Lange-Nielsen-szindróma irányában végzett szűrővizsgálataik eredményét magyarországi betegpopulációban (8).

Az LQTS a szív ioncsatornáink betegsége. Az ioncsatornákat kódoló gének, többek között a *KCNQ1* (korábban *KvLQT1*, 11p15.5) (9), a *KCNH2* (korábban *HERG*, 7q35) (10), *SCN5A* (3p21) (11), *KCNE1* (korábban *MinK*, 21q22) (12) és *KCNE2* (korábban *MiRP1*, 21q22) (13) gének mutációit nemrégiben azonosították a betegség okaként. A szintén LQTS-t okozó, de nem ioncsatornát kódoló ankyrin B-gént (4q25-27) szintén a közelmúltban írták le (14). Egy további kóroki gén, a *KCNJ2*, szintén nemrég került azonosításra (15). Az LQTS-t okozó gének többsége a szív kálium- és nátriumcsatornáit felépítő fehérjéket kódol. A *KCNQ1*- és *KCNE1*-gének a lassan aktiválódó, kifelé irányuló, egyenirányító kálium (I_{Ks}) csatornát felépítő fehérjéket kódolnak, amelyek mutációi az LQT1-altípust okozzák. A *KCNH2*- és *KCNE2*-gén a gyorsan aktiválódó, kifelé irányuló, egyenirányító kálium (I_{Kr}) csatorna felépítésért felelősek, amelyek eltérései az LQT2-altípus kialakulásához vezetnek. Az *SCN5A*-gén a szív egy nátriumcsatornáját (I_{Na}) kódolja, amelynek mutációi az LQT3-altípus kialakulásáért felelősek. A *KCNQ1*, *KCNH2*, *KCNE1* és *KCNE2*-gének mutációi a

repolarizáló, kifelé irányuló K^+ -áramot késleltetik, míg az *SCN5A*-gén mutációi a szívizom depolarizációját elindító Na^+ -csatorna késői inaktiválódását és újrainyúlását okozzák. Mindezen eltérések hatása a szívizom repolarizációjának megnyúlása, ami a QT-szakasz meghosszabbodásában nyilvánul meg. Az első magyar betegen észlelt LQTS-génmutációt munkacsoportunk közölte nemrégiben, egy fiatal nőbeteg esetében, ahol a *KCNH2* (*HERG*) gén 11 bázispárból álló delécióját észleltük, amely típusos LQT2-fenotípushoz vezetett (16). Munkánkban egy LQTS-t okozó pontmutációt azonosítottunk a *KCNQ1*-génben egy fiatal leánybeteg esetében. A mutáció típusos LQT1-fenotípus formájában jelent meg, jellemző EKG-képpel. A mutáció ezidáig az első magyar betegen igazolt hosszú QT-szindrómát okozó *KCNQ1*-génmutáció.

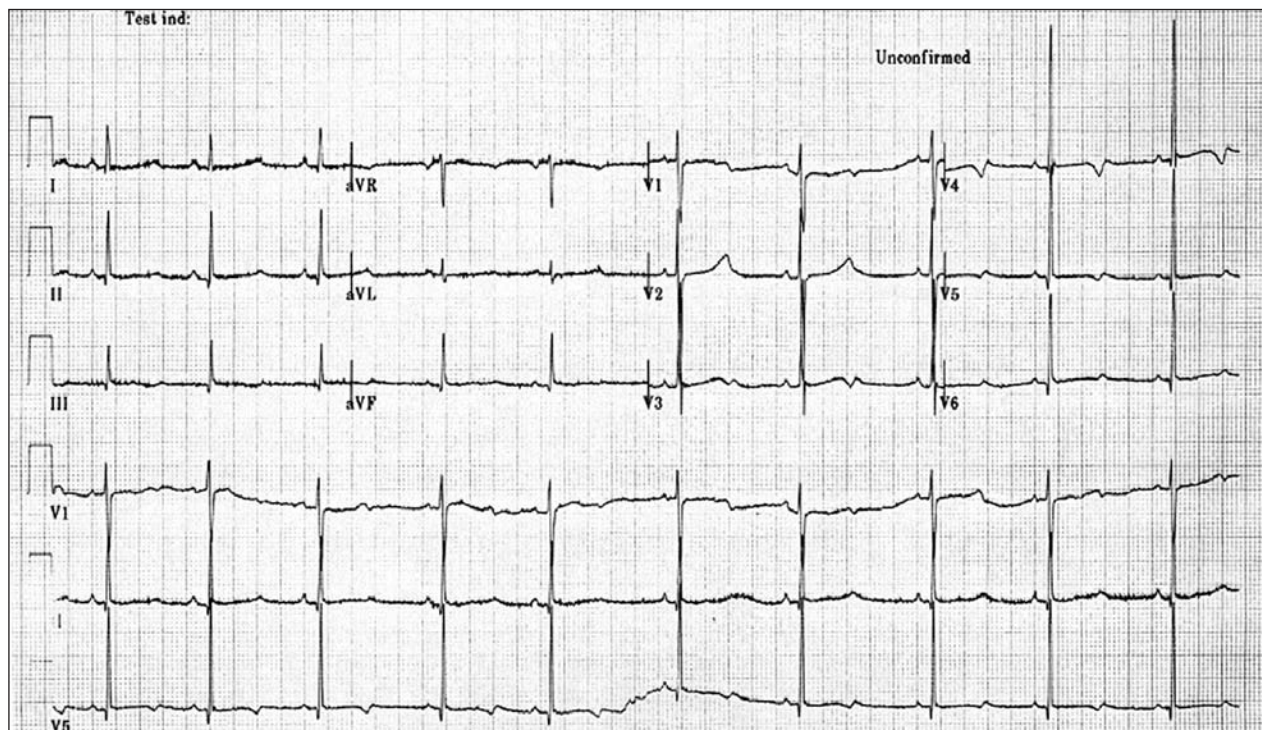
Beteg és módszer

Körtörténet

Munkánkban egy LQTS-ben szenvedő beteg klinikai és genetikai vizsgálatát végeztük el. Az első észlelésekor 11 éves lánybeteg távolabbi anamnézisében lényegi belszervi betegség nem szerepelt. 7 éves korától eszméletvesztéses rohamai jelentkeztek, elsősorban fizikai terhelés (futás) vagy pszichés stressz provokálására, a rohamok alatt elfehéredett, görcstevékenység nem alakult ki. Neurológiai kivizsgálása, EEG-vizsgálata kóros eredményt nem mutatott. 12 elvezetéses EKG-felvételén már első észlelésekor jelentősen megnyúlt korrigált QT-szakasz látszott (QTc: 550 ms), de a T-hullám morfológia első EKG-felvételein nem volt egyik LQTS-altípusra sem specifikus (1. ábra). 6 éves utánkövetése alatt készített EKG-kon az LQT1-altípusra jellemző korán felszálló, széles alapú, magas T-hullámokat figyeltünk meg (2. ábra). Kivizsgálása során normális laborparamétereket és ionstátuszt észleltünk, echokardiográfiás vizsgálata kórosat nem mutatott. Terheléses vizsgálatokor jó terhelhetőséget találtunk, ritmuszavar a terhelés során nem alakult ki. Holter-monitorizálása aritmiát nem detektált. Béta-blokkoló kezelés mellett syncopes epizódja egyetlen alkalommal ismétlődött. A családszűrés az elérhető családtagoknál (édesanyja, illetve anyai nagymama) negatív eredményt adott.

Molekuláris genetikai analízis

A molekuláris genetikai vizsgálatokat perifériás vérmintából, standard módon izolált DNS-en végeztük. A minta DNS-ekből az ismert LQTS-gének (az *ANK2* kivételével) teljes kódoló szekvenciáját polimeráz láncreakcióval (PCR) amplifikáltuk, az irodalomban közölt specifikus primer párokkal (17). A *KCNQ1*-gén 7-es exonját a 5'TGGCTGACCACTGTCCCTCT3' forward,

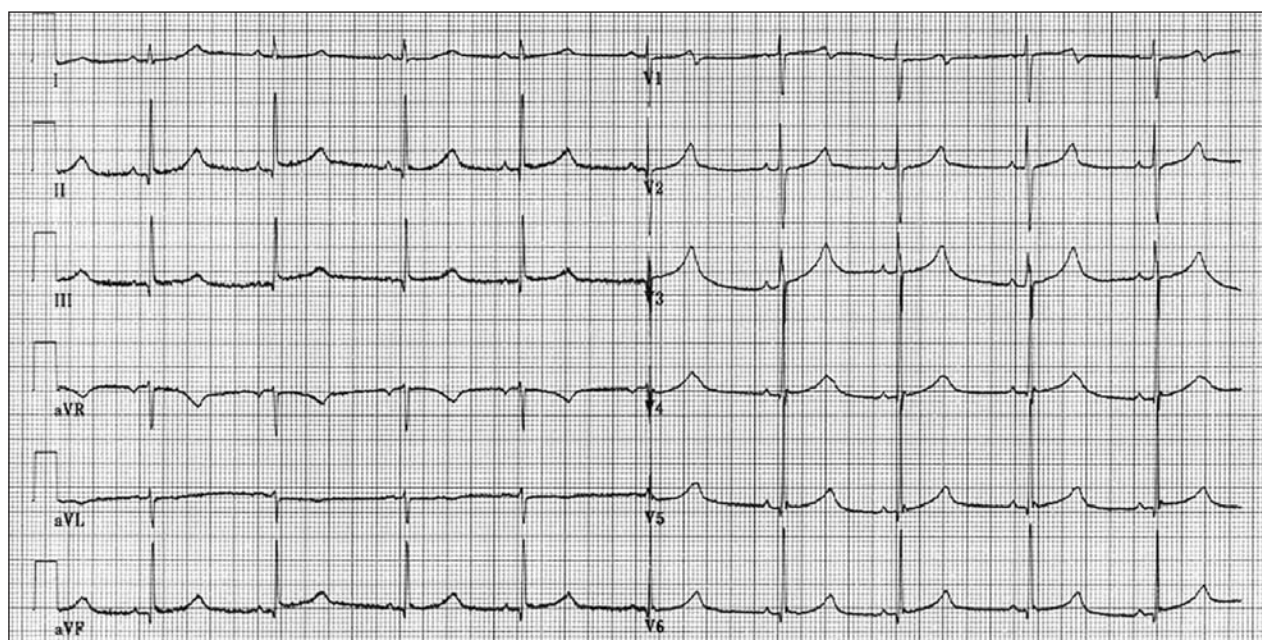


1. ábra. A proband 11 éves korából származó EKG-felvétele, amely QT-megnyúlást mutat (QTc: 550 ms), atípusos T-hullám morfológiával. Papírsebesség 25 mm/sec, hitelesítés 1 mm/mV.

illetve a 5'CCCCAGGACCCCAGCTGTCCAA3' reverz primerekkel amplifikáltuk, 25 μ l térfogatú PCR-reakcióban, 100 ng templát DNS-t használva, az alábbi PCR-protokollal: 1,5 perc kezdeti denaturáció 95 °C-on, 30 mp denaturáció 94 °C-on, 30 mp annealing 62 °C-on,

1 perc extenzió 72 °C-on, 39 ciklussal, végső elongáció 5 percig 72 °C-on. A PCR-produktumokat „single strand conformation polymorphism” (SSCP) vagy „denaturing high performance liquid chromatography” (DHPLC) kromatográfias mutációanalitikai módszerrel

2. ábra. A proband 17 éves korából származó EKG-felvétele, amely QT-megnyúlás mellett (QTc: 553 ms), LQT1-altípusra utaló, széles alapú, korán felszálló T-hullámokat mutat. Papírsebesség 25 mm/sec, hitelesítés 1 mm/mV



sal vizsgáltuk, amely az eltérő bázispárt tartalmazó (mutáns) DNS-minta eltérő hőmérsékletfüggő szeparációján alapul. Az optimális olvadási hőmérsékletet mindegyik specifikus PCR-fragmentumra a WaveMaker™ beépített szoftver segítségével, vagy a DHPLC Melt Program (<http://insertion.stanford.edu/melt.html>) segítségével határoztuk meg. Mindegyik abnormis kromatogramot mutató mintát megszekvenáltunk, az ABI PRISM 310 automata szekvenáló segítségével.

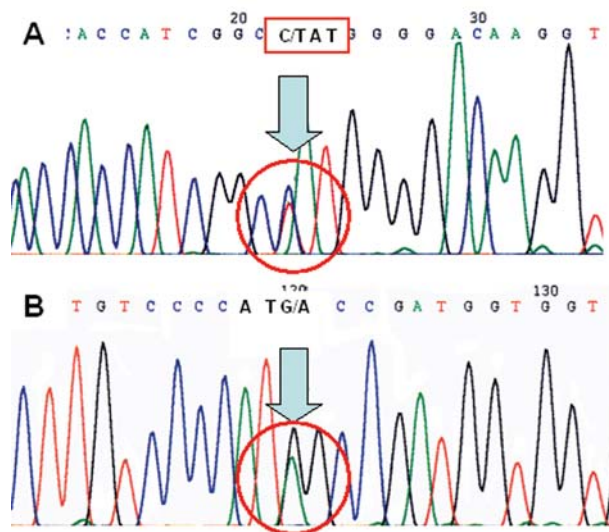
Eredmények

A genetikai analízis során az LQT1-altípust okozó I_{Ks} -ioncsatorna alfa-alegységét kódoló *KCNQ1* (*KvLQT1*) gén 7-es exonjában észleltünk eltérő mobilitású amplikont. Az exon szekvenálása során a 943-as nukleotidban egy T-C-transzverziót észleltünk (3. ábra), amely a normálisan tirozint kódoló 315-ös TAT-kodont hisztidint kódoló CAT-kodonra változtatta (Tyr315His). A mutáció a csatorna „pore” régióját kódoló génszakaszt érinti. Hasonló eltérést nem észleltünk 200 fős normál kontrollpopuláció vizsgálatakor.

Megbeszélés

Pozicionális klónozással Keating és munkacsoportja 1996-ban azonosított egy új K^+ -csatornát kódoló gént a 11-es kromoszómán (9), amelyet kezdetben *KvLQT1*-nek

3. ábra. A *KCNQ1*-gén 7-es exonjának szekvenciaanalízise. A-panel: A mutáns minta 943-as nukleotidjában egy T-C-transzverzió észlelhető, amely a normálisan tirozint kódoló 315-ös TAT-kodont hisztidint kódoló CAT-kodonra változtatja (Tyr315His). B-panel: A mutáció az ellenoldali DNS-szál szekvenciájában komplementer A-G-transzverziót okoz



neveztek el, majd később a *KCNQ1* nevet kapta. A gén mutációi kimutathatók voltak LQTS-családokban, összesen 15 különböző családban, valamint egy sporadikus esetben a gén 10 pontmutációját, és egy három bázispárból álló delécióját azonosították. A fenti mutációk együtt öröklődtek a betegséggel, bizonyítva azok kóroki szerepét. A későbbiekben más kutatócsoportok is megerősítették a *KCNQ1*-gén mutációit az LQT1 okaként (18–21), s mára mintegy 50 különböző mutáció ismert a génben (22). A pontmutációkon kívül a gén néhány splice site, deléciós és frame-shift mutációja is ismert. Nagyszámú LQTS-betegcsoport genotipizálása alapján a *KCNQ1*-mutációk az LQTS-esetek 40–45%-áért felelősek (22).

A *KCNQ1*-fehérje egy 676 aminosav hosszúságú fehérje, amely az I_{Ks} K^+ -csatorna alfa-alegységét alkotja. Aminosav sorrendjének szerkezeti analízise azt valószínűsíti, hogy hat nagyobb hidrofób, transzmembrán alfa-hélixből áll, hasonlóan a többi K^+ -csatorna fehérje S1-S6 transzmembrán doménjéhez (9). A szívizom lassan aktiválódó, kifelé irányuló egyenirányító (slowly activating, delayed rectifier) K^+ -csatornáját (I_{Ks}) a *KCNQ1* által kódolt feszültség kapuzott K^+ -csatorna alfa-alegységek és a *KCNE1* (korábban minK) által kódolt béta-alegység (egy korábban azonosított kisméretű glikoprotein, mindössze egyetlen transzmembrán egységből álló K^+ -csatorna modulátor) közösen hozza létre (23, 24). A két protein közösen alkotja az I_{Ks} -csatornát, így mindkét gén mutációja a csatorna funkciózavarával járhat. Az LQT1-betegekben azonosított mutációk a fehérje konzervált, S2, S2-S3, S4-S5, S5, pórus valamint S6 doménjeit érintik, s több módon okozhatják a csatorna funkciózavarát. Ha a mutáns alegységek nem képesek funkcionális ioncsatornát létrehozni, az ioncsatornák számának abszolút hiánya állhat elő (ún. haploinsufficiencia), másrészt, ha a mutáns alegységek képesek normális alegységekkel csatornát képezni, annak funkcióját, kinetikáját károsíthatják (domináns negatív effektus). Mindkét mechanizmust kimutatták LQTS-betegekben.

LQTS-betegekben az EKG-n látható QT-megnyúlás nagyon variabilis, a normálistól az extrém mértékben megnyúltig terjed. Az átlag QTc-megnyúlás hasonló az LQT1 (470 ± 40 ms) és LQT2 (470 ± 30 ms) csoportban, s 2 ms-mal hosszabb nőkben, mint férfiakban (csakúgy, mint normális esetben). LQT3-betegekben az átlag QTc hosszabb, 500 ± 50 ms (25). Fontos hangsúlyozni, hogy az LQTS-betegek kb. 12%-ában normális, <440 ms a QTc, ez az arány 17% LQT2-betegekben, 12% LQT1-betegekben és 5% LQT3-betegekben. Ezek szerint a normális QTc önmagában nem zárja ki az LQTS diagnózist. LQTS-betegek további 30%-ában a QTc megnyúlása határérték mértékű (450 – 460 ms), tehát az összes betegek 40%-ában az EKG alapján nem diagnosztizálható a betegség.

A QTc megnyúlásán kívül a T-hullám különböző eltérése is gyakori LQTS-betegekben. Számos T-hullám deformitást észleltek, amelyek az egyes LQTS-altípusokban jellemzőnek és diagnosztikusnak tűnnek. LQT1-betegekben általában széles alapú, magas T-hullámokat lehet megfigyelni, mint betegünk esetében is (2. ábra), míg LQT2-ben alacsony amplitúdójú, gyakran kétszcúsú T-hullámok jelennek meg. LQT3-ban a T-hullámok gyakorlatilag normális alakúak, amelyeket egy abnormisan hosszú ST-szakasz előz meg (25, 3). Bizonyos átfedés megfigyelhető a T-hullám morfológiában az egyes alcsoportok között, s a T-hullámok egyes esetekben közel normális alakúak lehetnek.

A különböző LQTS-alcsoportba tartozó betegek a tüneteiket okozó aritmia kiváltó okai szerint is különbséget mutatnak (26). Az LQT1-betegek aritmia eseményei leginkább terhelés hatására következnek be (62%), kevésbé emocionális stresszre (26%), nyugalomban (3%) vagy egyéb ingerek hatására (9%). Ez jelentős eltérést mutat mind LQT2-, mind LQT3-betegekkel szemben, ahol az emocionális stressz (LQT2, 43%), illetve a nyugalom (LQT3, 39%) a legtipusosabb aritmia kiváltó trigger.

Az LQTS gyógyszeres kezelése alapvetően béta-blokkoló terápián alapszik. LQT1-betegekben a béta-blokkoló terápia bevezetése előtt és után tapasztalt pre- és posztterápiás adatok mindenben megerősítették a béta-blokkoló hatásosságát. A preterápiás 5 éves periódus alatt az LQT1-betegekben a kardiális események (syn-

cope, abortált szívhalál, hirtelen szívhalál) előfordulási gyakorisága 0,26 esemény/beteg/év volt, míg a posztterápiás 5 éves periódus alatt 0,04 esemény/beteg/év ($p < 0,001$). Az összes események száma 39 volt a preterápiás periódusban, köztük 7 szív megállással, míg ez 13-ra csökkent a terápia bevezetése után, amelyek között 2 volt a szív megállás (27). Ez utóbbiak is azokban alakult ki, akik nem rendszeresen szedték a béta-blokkolókat. A terápia hatására a nyugalmi EKG-n a QTc rendszerint nem változik, vagy minimálisan rövidül, de a terhelés indukálta QTc-megnyúlás rendszerint eltűnik. Hangsúlyozni kell, hogy a béta-blokkolók fenti kedvező hatása csak a káliumcsatorna mutáns, LQT1 és LQT2-alcsoportban mutatható ki.

Következtetések

Összefoglalva, munkánkban típusos LQT1-fenotípus formájában jelentkező LQTS háttérben a *KCNQ1*-gén pontmutációját (Tyr315His) találtuk. Az igazolt mutáció ezidáig az első magyar betegben észlelt *KCNQ1*-génmutáció.

Köszönetnyilvánítás

A munka az OTKA T038266 számú; valamint a magyar–görög kormányközi tudományos és technológiai együttműködés keretében, a Kutatási és Technológiai Innovációs Alap, valamint a GSRT által nyújtott támogatással jött létre.

Irodalom

1. Kass R, Moss A. Long QT syndrome: novel insights into the mechanisms of cardiac arrhythmias. *J Clin Invest* 2003; 112: 810–5.
2. Wehrens X, Vos M, Doevendans P, et al. Novel insights in the congenital long QT syndrome. *Ann Intern Med* 2002; 137: 981–92.
3. Sepp R, Csanády M. A hosszú QT szindróma molekuláris genetikája: klinikai vonatkozások. *Orv Hetil* 1999; 140: 2633–8.
4. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the QT interval and sudden death. *Am Heart J* 1957; 54: 59–68.
5. Romano C, Gemme G, Pongiglione R. Aritmia cardiache rare dell'eta pediatrica. *Pediatrica* 1963; 45: 658–83.
6. Ward O. New familiar cardiac syndrome in children. *J Irish Med Assoc* 1964; 54: 103–6.
7. Csanády M, Kiss Z. Az elektrokardiogram QT-távolságának örökletes megnyúltsága, veleszületett sükettség nélkül (Romano-Ward-szindróma). *Orv Hetil* 1972; 47: 2840–3.
8. Csanády M, S. Nagy E, Tóth J, A Jervell, Lange-Nielsen szindróma irányában végzett szűrővizsgálataink eredményéről. *Gyermekgyógyászat* 1974; 25: 413–5.
9. Wang Q, Curran M, Splawski I. Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat Genet* 1996; 12: 17–23.
10. Curran M, Splawski I, Timothy K, et al. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell* 1995; 80: 795–803.
11. Wang Q, Shen J, Splawski I, et al. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell* 1995; 80: 805–11.
12. Splawski I, Tristani-Firouzi M, Lehmann MH, et al. Mutations in the hminK gene cause long QT syndrome and suppress IKs function. *Nat Genet* 1997; 17: 338–40.
13. Abbott G, Sesti F, Splawski I, et al. MiRP1 forms IKr potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia. *Cell* 1999; 97: 175–87.
14. Mohler P, et al. Ankyrin-B mutation causes type 4 long QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature* 2003; 421: 634–9.
15. Plaster N, et al. Mutations in Kir 2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. *Cell* 2001; 105: 511–9.
16. Sepp R, Csanády M, Napolitano C, et al. Az első hosszú QT-szindrómát okozó génmutáció azonosítása magyar betegben. *Cardiologia Hungarica* 2004; 34: 184–188.

Sepp és mtsai.: Az első *KCNQ1*-génmutáció azonosítása

17. Splawski I, Shen J, Timothy K, et al. Genomic structure of three long QT syndrome genes: *KVLQT1*, *HERG*, and *KCNE1*. *Genomics* 1998; 51: 86–97.
18. Donger C, Denjoy I, Berthet M, et al. *KVLQT1* C-terminal mis-sense mutation causes a forme fruste long-QT syndrome. *Circulation* 1997; 96: 2778–81.
19. Kanters J, Larsen L, Orholm M, et al. Novel donor splice site mutation in the *KVLQT1* gene is associated with long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 620–4.
20. Li H, Chen Q, Moss A, et al. New mutations in the *KVLQT1* potassium channel that cause long-QT syndrome. *Circulation* 1998; 97: 1264–9.
21. Russell M, Dick M, Collins F, et al. *KVLQT1* mutations in three families with familial or sporadic long QT syndrome. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 1319–24.
22. Splawski I, Shen J, Timothy K, et al. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. *KVLQT1*, *HERG*, *SCN5A*, *KCNE1*, and *KCNE2*. *Circulation* 2000; 102: 1178–85.
23. Sanguinetti M, Curran M, Zou A, et al. Coassembly of *K(V)LQT1* and *minK* (I_{Ks}) proteins to form cardiac I_{Ks} potassium channel [see comments]. *Nature* 1996; 384: 80–3.
24. Barhanin J, Lesage F, Guillemare E, et al. *K(V)LQT1* and I_{Ks} (*minK*) proteins associate to form the I_{Ks} cardiac potassium current [see comments]. *Nature* 1996; 384: 78–80.
25. Zhang L, Timothy K, Vincent G, et al. Spectrum of ST-T-wave patterns and repolarization parameters in congenital long-QT syndrome. ECG findings identify genotypes. *Circulation* 2000; 102: 2849–55.
26. Schwartz P, Priori S, Spazzolini C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome. Gene specific triggers for life threatening arrhythmias. *Circulation* 2001; 103: 89–95.
27. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2000; 101 (6): 616–623.



A Magyar Kardiológusok Társasága pályázatot hirdet

„Lozsádi Norbert díj” címmel

A Magyar Kardiológusok Társasága pályázatot hirdet
35 év alatti kardiológusok számára Lozsádi Norbert ifjúsági díj elnyerésére,
amellyel a pályázó tudományos tevékenységét kívánja elismerni.
A pályázatra szánt összeg bruttó 500.000 Ft.

A pályázat feltételei:

- × 35 év alatti életkor (a pályázat beadásának időpontjában be nem töltött 35 éves életkor)
- × Legalább 2 éves MKT tagság

Pályázni lehet a pályázati hirdetemény közzétételét megelőző egy éven belül megjelent publikációval.

A pályázathoz mellékelni kell a pályázat tárgyát képező publikáció különlenyomatát.

Páratlan évben experimentális kardiológiával foglalkozó,
páros évben klinikai témájú közleménnyel lehet pályázni.

A pályázat beküldési határideje: 2006. március 15.

A pályázatokat a Magyar Kardiológusok Társaságának Tudományos Bizottsága bírálja el.

A bírálat során előnyben részesítik a az impakt faktorú lapban megjelent publikációkat.

A díjat az MKT Elnöke adja át a Társaság Balatonfüredi Kongresszusának ünnepélyes megnyitóján,
ahol a nyertes a díjat nyert publikációt előadás formájában ismerteti.