

## Az első hosszú QT-szindrómát okozó génmutáció azonosítása magyar betegben

Sepp Róbert<sup>1</sup>,  
Csanády Miklós<sup>1</sup>,  
Carlo Napolitano<sup>2</sup>,  
Sághy László<sup>1</sup>,  
Pap Róbert<sup>1</sup>,  
Csanádi Zoltán<sup>1</sup>,  
Silvia G. Priori<sup>2</sup>,  
Peter J. Schwartz<sup>3</sup>,  
Forster Tamás<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Szegedi Tudományegyetem,  
Szent-Györgyi A. Orvos- és  
Gyógyszerésztudományi  
Centrum, II. Belgyógyászati  
Klinika és Kardiológiai  
Központ, Szeged

<sup>2</sup>Fondazione Salvatore Maugeri,  
Centro Medico di Pavia,  
IRCCS, Pavia, Italy

<sup>3</sup>Department 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

A hosszú QT-szindróma (LQTS) az EKG QT távolságának megnyúlásával jellemzett körkép, amelyet a szív ioncsatornáit kódoló gének – többek között a *KCNQ1* (11p15.5), *KCNH2* (7q35), *SCN5A* (3p21), *KCNE1* (21q22) és *KCNE2* (21q22) – mutációi okoznak. Beteg és módszer: egy LQTS-ben szenvedő beteg klinikai és genetikai vizsgálatát végeztük el. A 22 éves nőbeteg spontán eszméletvesztéses rohamát követő EKG-felvételén sinus ritmus mellett megnyúlt QT-szakasz (584 ms), az LQT2-altípusra jellemző kétszűcsű T-hullámok  $V_{2-4}$  elvezetésekben és lapos T-hullámok standard II elvezetésben látszóttak. Észlelése alatt többször jelentkezett szívdobogásérzéssel kísért „torsade de pointes” jellegű kamrai tachycardia. Családi anamnéziséből édesanyja 40 éves korában bekövetkezett hirtelen szívhalála, korábbi ájulási hajlama emelendő ki. A betegnél béta-blokkoló kezelés mellett kardioverter defibrillátor beültetésre került sor, eddigi utánkövetése alatt panaszmentes. A molekuláris genetikai vizsgálatokat perifériás vérmintából izolált DNS-en végeztük. A *KCNH2*-gén exon-jait polimeráz láncreakcióval amplifikáltuk, a mutációanalízis „denaturing high performance liquid chromatography” (DHPLC) metodikával történt. Eredmények: A genetikai analízis során a *KCNH2*-gén 4-es exonjában egy 11 nukleotidból álló inzerciót észleltünk, amely „frameshift” mutációt hozott létre. Hasonló eltérést nem észleltünk 2000 fős normál kontrollpopuláció vizsgálatakor. Következtetések: A hosszú QT-szindrómában szenvedő nőbeteg betegségének hátterében a *KCNH2*-gén „frameshift” mutációját igazoltuk. A mutáció ezidáig az első magyar betegben igazolt hosszú QT-szindrómát okozó génmutáció.

*Identification of the first genetic mutation causing long QT syndrome in a Hungarian patient. The long QT syndrome (LQTS) is characterized by the prolongation of the QT interval on the surface electrocardiogram and is caused by mutations in genes that mainly encode for cardiac ion channels, namely the *KCNQ1* (11p15.5), *KCNH2* (7q35), *SCN5A* (3p21), *KCNE1* (21q22) and *KCNE2* (21q22) genes. Patient and methods: we performed clinical and genetic analysis of a patient with LQTS. The 22-year-old female was admitted to hospital after a spontaneous syncopal attack, where ECG showed sinus rhythm with markedly prolonged QT interval (584 ms). ECG was characteristic for LQT2 subtype, with double-peaked T waves in leads  $V_{2-4}$  and small T waves in lead II. During observation “torsade de pointes” ventricular tachycardia was noted on several occasions. Family history revealed that her mother died suddenly at the age of 40 and had had syncopal episodes before. The patient was put on beta blocker therapy and cardioverter defibrillator was implanted. No major cardiac event occurred during 2 years follow-up. Molecular genetic analysis was performed on a DNA sample isolated from peripheral blood cells. Different exons of the *KCNH2* gene were amplified with the polymerase chain reaction and mutation analysis was done by the denaturing high performance liquid chromatography (DHPLC) method. Results: Genetic analysis revealed an 11 base pair long nucleotide insertion mutation in exon 4 of the *KCNH2* gene, leading to a “frameshift” mutation. No such alteration was present in 2000 normal control subjects from the same population. Conclusion: We identified a “frameshift” mutation in the *KCNH2* gene in a patient with the long QT syndrome. To date, this is the first mutation identified in a Hungarian LQTS patient.*

A hosszú QT-szindróma (long QT syndromé, LQTS) a szívizomsejtek meghosszabbodott repolarizációja következtében létrejövő aritmogén kórkép, amelyet a testfelszíni elektrokardiogram (EKG) szívfrekvenciára korrigált QT-időtartamának megnyúlása jellemez (1, 2). Az LQTS fatális aritmiákkal, halmozottan jelentkező eszméletvesztéses epizódokkal, polimorf kamrai tachycardiával (típusosan „torsade de pointes” formájában jelentkező) és a hirtelen szívhalál fokozott kockázatával társulhat. A betegség klinikai megjelenése változó lehet, elsősorban syncope vagy görcsroham képében jelentkezhet. A QT-szakasz megnyúlása mellett, mely az abnormis myocita repolarizációt jelzi, más EKG-eltéréseket, mint csomós vagy bifázisos T-hullámot, T-hullám alternálást vagy prominens U-hullámot is meg lehet figyelni LQTS-betegekben.

Az LQTS diagnózisa elsődlegesen a szívfrekvenciára korrigált QT-szakasz (QTc) megnyúlásának demonstrálásán alapul. A diagnózis pontosítására egy pontrendszert dolgoztak ki a klinikai gyakorlatban, mely a QT-szakasz megnyúlásán túl más EKG-eltéréseket és klinikai paramétereket, valamint egyéni és családi anamnesztikus adatokat is figyelembe vesz. Négy pont feletti score esetén az LQTS diagnózisa nagyon valószínű, 1 pont alatti score esetén valószínűtlen, 2 és 3 pont esetén lehetséges a diagnózis.

Az LQTS családi öröklődése régóta ismert, s az esetek mintegy 50%-ában mutatható ki. Mindeddig két LQTS-sel asszociált genetikai szindrómát írtak le: az 1957-ben leközölt Jervell–Lange–Nielsen-szindrómát (JLNS) (4), és a Romano és Ward által, 1964, illetve 1965-ben egymástól függetlenül leírt Romano–Ward-szindrómát (5, 6). A Jervell–Lange–Nielsen-szindróma autoszomális recesszív módon öröklődik, itt az LQTS szenzorineurális süketiséggel társul. Előfordulása nagyon ritka, típusosan fiatal életkorban jelentkezik. A Romano–Ward-szindróma autoszomális domináns módon öröklődik, s csak szívspecifikus fenotípussal jár halláskárosodás nélkül, prevalenciája kb. 1:10.000–15.000. A betegséget Magyarországon először 1972-ben írták le, a Szegedi Orvostudományi Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikáján (7).

A legutóbbi évek molekuláris genetikai kutatásai ioncsatornákat kódoló gének, többek között a KCNQ1 (korábban KvLQT1, 11p15.5) (8), a KCNH2 (korábban HERG, 7q35), SCN5A (3p21), KCNE1 (korábban MinK, 21q22) (11) és KCNE2 (korábban MiRP1, 21q22) (12) gének mutációit azonosították a betegség okaként. Fentiekén kívül egy további genetikai lokuszt is leírtak a 4-es kromoszómán (4q25–27), melyen az ankyrin-B gént azonosították kóroki génként (13). Egy további kóroki gén, a KCNJ2, szintén nemrég került azonosításra (14). Az LQTS-t okozó gének többsége a szív egyes kálium- és nátriumcsatornáit felépítő fehér-

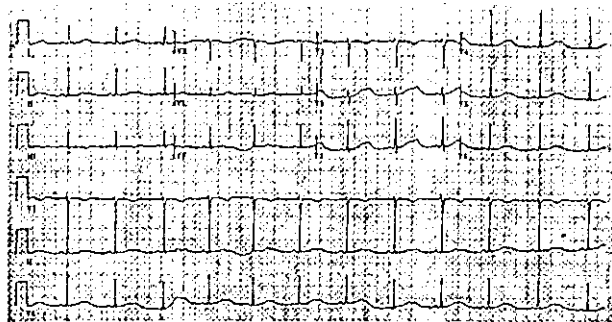
jéket kódol, így az LQTS a szív ioncsatornái betegségének tartható. A KCNQ1 és KCNE1 gének a kifelé irányuló, egyenirányító lassú kálium (IKs) csatornát; a KCNH2 és KCNE2 gén a kifelé irányuló, egyenirányító gyors kálium (IKr) csatornát, az SCN5A gén a szív egy nátriumcsatornáját (INa) kódolja. A KCNQ1, KCNH2, KCNE1 és KCNE2 gének mutációi a repolarizáló, kifelé irányuló K<sup>+</sup>-áramot késleltetik, míg az SCN5A-gén mutációi a szívizom depolarizációját elindító Na<sup>+</sup>-csatorna késői inaktiválódását és újraindlását okozzák. Mindezen eltérések hatása a szívizom repolarizációjának megnyúlása, ami a QT-szakasz meghosszabbodásában nyilvánul meg.

Munkánkban egy LQTS-t okozó „frameshift” génmutációt azonosítottunk a KCNH2-génben egy fiatal nőbeteg esetében. A mutáció típusos LQT2-fenotípus formájában jelent meg, jellemző EKG-képpel. A mutáció czidáig az első magyar betegben igazolt hosszú QT-szindrómát okozó génmutáció.

## Beteg és módszer

### Körtörténet

Munkánkban egy LQTS-ben szenvedő beteg klinikai és genetikai vizsgálatát végeztük el. A 22 éves nőbeteg távolabbi anamnézisében lényeges belszervi betegség nem szerepelt. Sectio caesareával befejezett terhességet követően több alkalommal fordult elő eszméletvesztéses roszulléte, mely terhessége előtt mindössze egy alkalommal jelentkezett. Rosszulléte típusosan stressz hatására alakult ki, alvás alatt egyetlen alkalommal jelentkezett csak rosszulléte. Neurológiai, illetve endokrinológiai kivizsgálása kórosat nem mutatott. Spontán múltó, palpitációval megelőzött eszméletvesztéses rohamot követően került belintézeti észlelésre, ahol EKG-felvételén sinusritmus mellett megnyúlt QT-szakasz (korrigált QT-időtartam: 584 ms) látszott. Az EKG-felvétel az LQT2-altípusra jellemző kétszcűsű T-hullámokat mutatott V<sub>2-4</sub> elvezetésekben, lapos T-hullámokkal standard II. elvezetésben (1. ábra). Laboratóriumi eredményei normális ionstátuszt igazoltak, szívultrahang-vizsgálat mitrális prolapsuson kívül egyéb organikus eltérést nem mutatott. Észlelése alatt több alkalommal jelentkezett szívdobogásérzéssel kísért „torsade de pointes” (TdP) jellegű kamrai tachycardia. Családi anamnéziséből édesanyja 40 éves korában, alvás közben bekövetkezett hirtelen szívhalála, korábbi ájulási hajlama emelendő ki. A betegnél hipotenzió hajlam miatt effektív béta-blokkoló kezelés nem volt lehetséges, ezért az igazolt TdP és malignus családi anamnézis ismeretében implantábilis kardioverter defibrillátor-beültetésre került sor. Eddigi utánkövetése alatt a beteg panaszmentes, az ICD major eseményt nem rögzített.



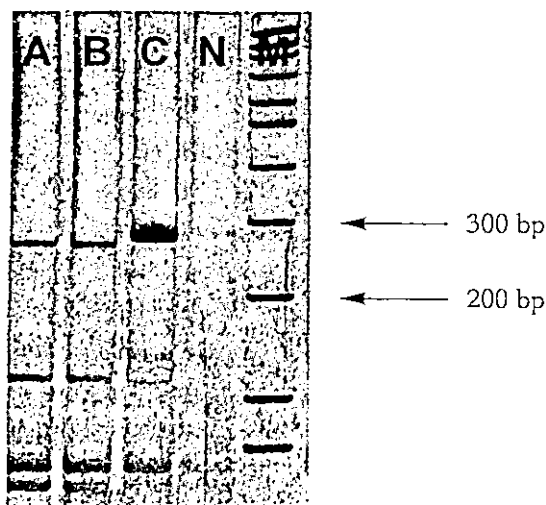
1. ábra. A vizsgált beteg 12 elvezetéses EKG-felvétele, mely LQT2-re típusos bifázisos T hullámokat mutat V<sub>2-4</sub> elvezetésekben, lapos T hullámmal standard II elvezetésben. A QTc: 584 ms. Papírsebesség 25 mm/sec, hitelesítés 1mm/mV.

Családszűrés két hozzátartozónál, a beteg kislányánál, illetve nagynénjénél volt lehetséges, EKG-felvételük normális QT-szakaszt mutatott.

### 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 (15). A KCNH2-gén 4-es exonját az 5'-CTC CGG GGC TGC TCG GGA T-3' (forward) és 5'-CAC CAG CGC ACG CCG CTC CT-3' (reverse) primerekkel

2. ábra. A KCNH2-gén 4-es exonjának elektroforetikus futtatása poliakrilamid gélen. A beteg mintája (C-sáv) magasabban helyezkedik el, mint a kontrollminták (A- és B-sáv), mely lassabb elektroforetikus futásra, ezért hosszabb PCR produktumra utal. M: 100 bp marker létra; N: negatív kontroll.



amplifikáltuk (15), 25 ml 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 „denaturing high performance liquid chromatography” (DHPLC) kromatográfiás mutációanalitikai módszerrel 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 szekvenáló segítségével.

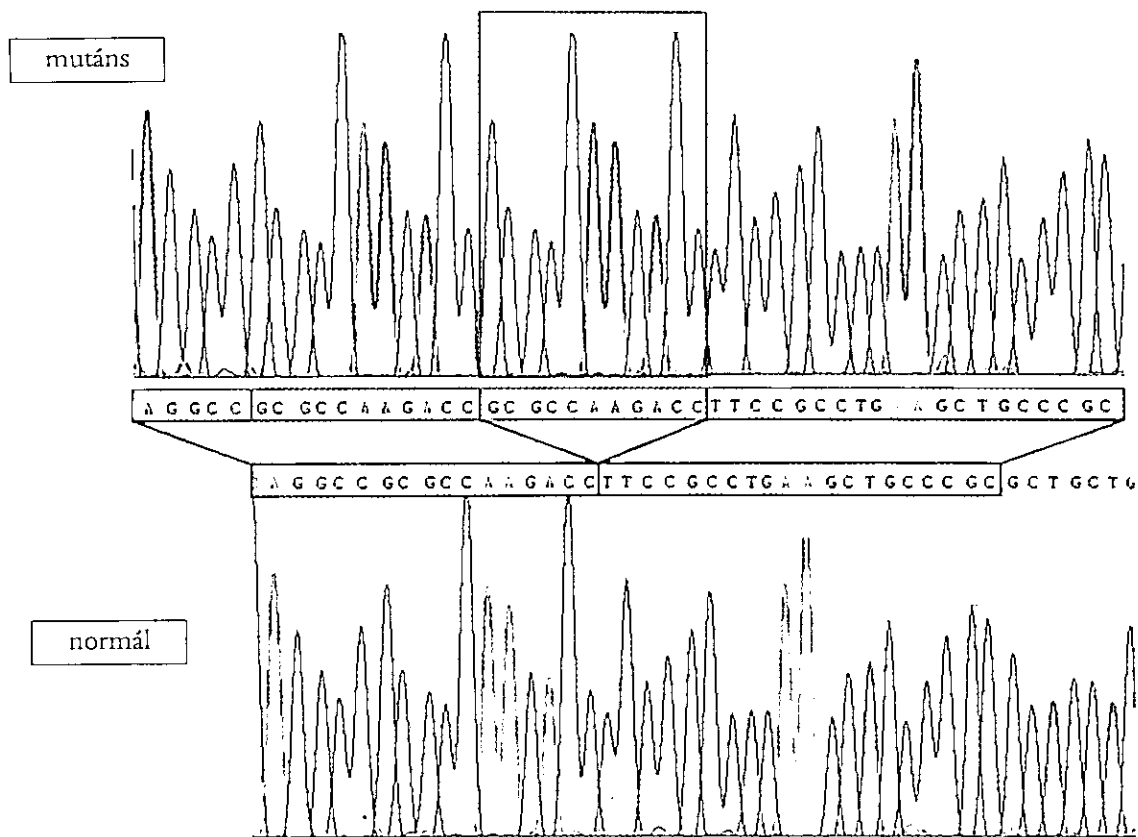
### Eredmények

A genetikai analízis során a KCNH2-gén 4-es exonjának elektroforetikus futtatásakor a kontrollokhoz képest lassabb migrációt mutató, hosszabb PCR-produktumra utaló fragmentumot észleltünk (2. ábra). A PCR-fragmentum szekvenálása a 486-os pozíciótól kezdődően egy 11 nukleotidból álló inzerciót igazolt. Az inzerció a megelőző 11 bp ismétlődése, ezért duplikációnak tekinthető (3. ábra). A mutáció a gén N-terminális részén található, 162-es, normálisan threonint kódoló kodonját érinti (Thr162+6X), amely után a 11 bázispár inzerciója kódtévesztő, ún. „frameshift” mutációhoz vezet. Hasonló eltérést nem észleltünk 200 fős normál kontrollpopuláció vizsgálatkor.

### Megbeszélés

Az LQT2 lókusznak génjét Curran és munkatársai azonosították a 7-es kromoszómán (9). A gén a Drosophilában található, K<sup>+</sup>-csatorna fehérjét kódoló „ether-a-go-go” gén (cag) humán analógja, s ez alapján a „human ether-a-go-go” (HERG) nevet kapta. (A Drosophila izomzatában és idegeiben ez a gén szabályozza a K<sup>+</sup>-áramot. A mutáns egyedek éter hatására sajátos mozgásba kezdenek – innen a furcsa név). A gén génszimbólumát a későbbiekben az egységes ioncsatorna kódolás következtében KCNH2-re változtatták.

A KCNH2-gén a 7-es kromoszómán található, 15 exonból áll, mintegy 19 kb méretű (15, 16). A gén egy hat transzmembrán egységből (S1-S6) és pore egységből álló, gyorsan aktiválódó, kifelé irányuló, egyenirányító K<sup>+</sup>-csatornát kódol (rapidly activating, delayed-rectifier, IKr). A csatorna a szívizom depolarizált álla-



3. ábra. A KCNH2 gén 4-es exonjának szekvenciaanalízise. A mutáns mintában (felső panel) egy 11 bp-ből álló extra DNS szakasz inzerciója figyelhető meg (világos keret), a normál kontrollhoz képest (alsó panel). A 11 bp inzerció a megelőző 11 bp duplikációja (világos kerettel jelölve a szekvenciában).

potában nyílik ki,  $K^+$ -áramot indítva el, amely repolarizálja a szívizomsejtet. A csatorna  $K^+$ -árama később indul meg, mint a membránpotenciált fenntartó befelé irányuló  $K^+$ -csatornáé, így hatása az akciós potenciál megnyújtása, s nagyban felelős a QT-megnyúlás létrejöttéért (17).

Nagyszámú LQTS-betegcsoport genotipizálása alapján a KCNH2-mutációk az LQTS-esetek 40–45%-áért felelősek. A mutációk nagy része missense pontmutáció, de stop-kodon, „frameshift”, illetve deléciós mutációk szintén ismertek. Bár a génnek nincs kifejezett mutációs „hot-spot”-ja, a mutációk leggyakrabban az N-terminális, az S5/Pore, és a C-terminális régióban fordulnak elő (18).

Esetünkben a gén N-terminálisán elhelyezkedő 162-es kodon „frameshift” mutációját észleltük. Az N-terminális részt nem tartalmazó ioncsatornák gyorsabban inaktiválódnak (19) és valószínűleg az N-terminális mutánsoknak is hasonló a tulajdonságuk. Az általunk észlelt mutáció egyedi, korábban még nem közölték. Elektrofiziológiai módszerekkel sikerült néhány LQTS-betegben kimutatott HERG-mutáció hatását elemezni (20, 17). Két intragenikus deléciót (del1261, korai terminációt okozó, illetve del1498, 27 amino-

savval rövidebb fehérjeláncot létrehozó) expresszálo sejtekben a mutáns fehérjék nem hoztak létre funkcionális IKr-csatornákat és a normális HERG-funkciót sem befolyásolták, ami arra utal, hogy a mutáns és normális csatorna alegységek egymással nem rendeződnek össze. Az A561V (S5 régió) és G628S (pore régió) mutáns fehérjék szintén nem hoztak létre önálló funkcionális csatornákat, de blokkolták a normális csatornák működését, ami normális-mutáns alegységek összerendeződését valószínűsíti. A N470D (S2 régió) mutáns fehérjék normális HERG-proteinekkal való expressziója csak a csatorna IKr-áramának kisfokú csökkenését hozta létre. Ezek szerint a csatorna funkciózavara minden bizonnyal még tovább csökkenti a  $K^+$  kiáramlását, s még tovább nyújtja a repolarizációt.

A különböző mutáns gént hordozó betegek EKG-elemzése azt mutatta, hogy a testfelszíni EKG egyes eltérései, illetve a T-hullám formája prediktívek lehetnek a mutáns LQTS-génre, azaz az EKG alapján következtetni lehet, hogy melyik gén mutációja okozza az adott betegséget (21). Nagyszámú, ismert mutációt hordozó LQTS-beteg EKG-analízise során arra a következtetésre jutottak, hogy LQT2-típusban hasadt,

bifázisos T-hullámok figyelhetőek meg, elsősorban a prekordiális elvezetésekben. A repolarizáció kvantitatív paramétereit vizsgálva kimutatták, hogy a standard II elvezetésben a T-hullám amplitúdója szignifikánsan alacsonyabb és a T-hullám időtartama szignifikánsan hosszabb LQT2-betegekben. Betegünk EKG-felvétele (1. ábra) fentiekkel egyező, típusos LQT2 EKG-eltéréseket mutat.

A különböző LQTS-alcsoportba tartozó betegek a tüneteiket okozó aritmia kiváltó okai szerint is különbséget mutatnak (22). Az LQT2-betegek aritmia eseményei leginkább emocionális stressz (félelem, megijedés) hatására következnek be (43%), kevésbé nyugalomban (29%), terhelés hatására (13%) vagy egyéb ingerek hatására (15%). Ez jelentős eltérést mutat mind LQT1-, mind LQT3-betegekkel szemben, ahol a terhelés (LQT1, 62%), illetve a nyugalom (LQT3, 39%) a legtipusosabb aritmia kiváltó trigger. LQT2-betegekben különösen a hangos, hirtelen zaj, esetlegesen alvás közben való felriadás (ébredtőóra, telefon) indíthat el ritmuszavart.

Klinikai fontossággal bírhat az a megfigyelés is, mely szerint az extracelluláris  $K^+$ -szint emelése a HERG  $K^+$ -áramát szignifikánsan fokozni tudja. Egy nemrég közölt tanulmány szerint ismert KCNH2-mutációt hordozó betegek  $K^+$  szupplementációja, illetve spironolakton kezelése csökkentette QT-megnyúlásukat ( $526 \pm 94$  ms ról  $423 \pm 36$  ms-ra), valamint normalizálta T-hullám elterésüket is (23).

## Következtetések

Összefoglalva munkánkban típusos LQT2-fenotípus formájában jelentkező LQTS háttérben a KCNH2-gén novel, „frameshift” mutációját találtuk. Az igazolt mutáció ezidáig az első magyar betegben észlelt LQTS-t okozó génmutáció.

## Köszönetnyilvánítás

A munka az OTKA T038266 sz. támogatásával készült.

## Irodalom

- Kass R, Moss A. Long QT syndrome: novel insights into the mechanisms of cardiac arrhythmias. *J Clin Invest* 2003; 112: 810-5.
- Wehrens X, Vos M, Doevendans P, et al. Novel insights in the congenital long QT syndrome. *Ann Intern Med* 2002; 137: 981-92.
- Schwartz P, Moss A, Vincent G, et al. Diagnostic criteria for the long QT syndrome: an update. *Circulation* 1993; 88: 782-4.
- 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.
- Romano C, Gemme G, Pongiglione R. Aritmie cardiache rare dell'eta pediatrica. *Pediatrica* 1963; 45: 658-83.
- Ward O. New familiar cardiac syndrome in children. *J Irish Med Assoc* 1964; 54: 103-6.
- Csanády M, Kiss Z. Az elektrokardiogram QT-távolságának örökletes megnyúltsága, vesezületett sükettség nélkül (Romano-Ward-szindróma). *Orv Hetil* 1972; 47: 2840-3.
- Wang Q, Curran M, Splawski I, et al. Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat Genet* 1996; 12: 17-23.
- 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.
- Wang Q, Shen J, Splawski I, et al. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell* 1995; 80: 805-11.
- 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.
- 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.
- Mohler P, et al. Ankyrin-B mutation causes type 4 long QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature* 2003; 421: 634-9.
- Plaster N, et al. Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. *Cell* 2001; 105: 511-9.
- 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.
- Itoh T, Tanaka T, Nagai R, et al. Genomic organization and mutational analysis of HERG, a gene responsible for familial long QT syndrome. *Hum Genet* 1998; 102: 435-9.
- Sanguinetti M, Jiang C, Curran M, et al. A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the IKr potassium channel. *Cell* 1995; 81: 299-307.
- 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.
- Chen J, Zou A, Splawski I, et al. Long QT syndrome-associated mutations in the Per-Arnt-Sim (PAS) domain of HERG potassium channels accelerate channel deactivation. *J Biol Chem* 1999; 274: 21063-70.
- Sanguinetti M, Curran M, Spector P, et al. Spectrum of HERG  $K^+$ -channel dysfunction in an inherited cardiac arrhythmia [published erratum appears in *Proc Natl Acad Sci USA* 1996 Aug 6; 93 (16): 8796]. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 2208-12.
- 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.
- 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.
- Etheridge S, Compton S, Tristani-Firouzi M, et al. A new oral therapy for long QT syndrome. Long-term oral potassium improves repolarization in patients with HERG mutations. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1777-82.