

Molekularne podłoże zespołu wydłużonego QT

Małgorzata Lisik, Anna Rokicka i Władysław Rokicki²

¹Katedra i Zakład Biologii Ogólnej, Molekularnej i Genetyki Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

²Katedra i Klinika Kardiologii Dziecięcej Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

Wrodzony zespół wydłużonego QT — zespół LQT (LQTS, *long QT syndrome*) — charakteryzuje się wydłużeniem odstępu QT w zapisie EKG, co wiąże się z zaburzeniami repolaryzacji spowodowanymi upośledzoną czynnością kanałów jonowych. Wynika stąd wysokie ryzyko nagłej śmierci, będącej następstwem złośliwej tachyarytmii komorowej, która może prowadzić do migotania komór oraz zatrzymania akcji serca [1–4]. W ostatnich latach pojawiło się kilka dość obszernych opracowań dotyczących LQTS [5–9].

Trudno jest oszacować częstość występowania choroby. Kilka lat temu oceniano ją jako 1/10 000–50 000, obecnie przyjmuje się około 1/3000–5000 [1–3, 8]. Nie oznacza to jednak prawdopodobnie zwiększenia liczby zachorowań na skutek wzrostu częstości sporadycznych mutacji w populacji ogólnej, lecz raczej spowodowane jest lepszym rozpoznawaniem choroby [1–3, 10], aczkolwiek szerokie rozpowszechnienie niektórych leków wydłużających odstęp QT zapisu EKG sprzyja też wystąpieniu LQTS [11]. Wykrywalność LQTS zwiększa się również w przypadku współpracy kardiologa z neurologiem — czasem u chorych, u których rozpoznano padaczkę o niewyjaśnionej etiologii, wykrywa się LQTS [2, 3, 10].

Pomimo lepszego zrozumienia istoty choroby i okoliczności jej ujawniania nadal istnieją trudności w jej diagnozowaniu przed wystąpieniem pierwszego ataku arytmii. Schorzenie to jest częstą przyczyną nagłej śmierci młodych, pozornie zdrowych ludzi (wśród których są również sportowcy). Brak związku choroby ze zmianami anatomicznymi serca możliwymi do wykrycia podczas autopsji utrudnia ocenę częstości jej występowania. Istnieją także doniesienia o braku wydłużenia odstępu QT u około 10–15%

nosicieli mutacji w genach odpowiedzialnych za LQTS [1]. Według Schwartza i wsp. [12] u około 6% członków rodzin obarczonych LQTS, mimo prawidłowego zapisu EKG, występują omdlenia lub zatrzymanie akcji serca. Wskazuje to na konieczność wykonywania badań genetycznych u wszystkich członków rodzin z LQTS, w celu identyfikacji nosicieli zagrożonych wystąpieniem groźnych arytmii, u których nie odnotowano objawów. Śmiertelność ogólna nieleczzonego zespołu jest bardzo wysoka i w okresie 10 lat wynosi 50–70% [2, 4, 6, 7, 13].

W przypadku 50–60% chorych LQTS jest schorzeniem dziedzicznym [14]. Inne przypadki wydłużenia odstępu QT mogą być spowodowane mutacjami *de novo*, czynnikami chemicznymi (np. fosforany organiczne używane jako środki ochrony roślin) lub lekami (środki antyarytmiczne klasy I i III, niektóre antybiotyki, leki przeciwpadaczkowe, antydepresyjne itp.), zaburzeniami jonowymi [11, 15]. Wydłużenie odstępu QT może być również wynikiem innych patologii serca (np. w kardiomiopatiach) [15].

Dziedziczne przypadki występowania LQTS można podzielić na dwie postaci: zespół Romano-Warda dziedziczny autosomalnie dominująco oraz zespół Jervell-Lange-Nielsen, w którym zaburzenia rytmu serca są skojarzone z głuchotą, dziedziczny autosomalnie recesywnie [3]. Sporadycznie zespół Romano-Warda może być przekazywany w sposób recesywny [16, 17]. Opisano także typ wrodzonego LQTS, skojarzony z syndaktylią stóp i dłoni [18, 19].

Pomimo dziedziczenia autosomalnego LQTS, które nie zależy od płci, uważa się, że zespół ten przeważa wśród dziewczynek i kobiet (60–70% pacjentów). Natomiast zdecydowanie większa śmiertelność występuje u chłopców do 10 rż. [1–4, 20].

Zrozumienie molekularnych uwarunkowań funkcjonowania kanałów jonowych układu sercowo-naczyniowego umożliwiło lepsze poznanie niektórych aspektów LQTS. Kanały jonowe (potasowy, sodowy i wapniowy) to białka obecne w błonie komórkowej, które modulują wymianę jonów pomiędzy przestrzenią zewnątrz- i wewnątrzkomórkową.

Adres do korespondencji: Dr med. Małgorzata Lisik
 Katedra i Zakład Biologii Ogólnej,
 Molekularnej i Genetyki Śl. AM
 ul. Medyków 18, 40–752 Katowice
 Nadesłano: 24.09.2002 r. Przyjęto do druku: 3.07.2003 r.

Skoordynowana aktywność kanałów jonowych w komórkach mięśnia sercowego powoduje powstanie potencjału czynnościowego warunkującego czynność serca.

Do tej pory zidentyfikowano 6 *loci* chromosomowych, sklonowano 5 genów kodujących kanały jonowe, związanych z LQTS oraz znaleziono około 200 mutacji w obrębie tych genów. Na skutek mutacji w genach zespołu LQT dochodzi do zaburzeń czynności poszczególnych kanałów jonowych. Na tej podstawie wyróżniono 6 typów zespołu Romano-Warda: LQTS1 (OMIM 192500), LQTS2 (OMIM 152427), LQTS3 (OMIM 600163), LQTS4 (OMIM 600919), LQTS5 (OMIM 176261), LQTS6 (OMIM 603796) i 2 typy zespołu Jervell-Lange-Nielsen: JLN1 (OMIM 220400) i JLN2. Zespół wydłużonego QT stanowi więc przykład choroby heterogennej [1–4], która nie jest następstwem pojedynczego defektu, lecz manifestacją nieprawidłowości w kilku genach kodujących kanały jonowe w mięśniu sercowym (tab. 1 i 2).

Mutacje w genach związanych z zespołem LQT prowadzą do zmniejszenia zewnętrznego prądu w czasie repolaryzacji komórek mięśnia sercowego oraz wtórnego przedłużenia potencjałów czynnościowych, co znajduje swoje odzwierciedlenie w postaci wydłużenia odstępu QT zapisu EKG. Przedłużony okres refrakcji po pobudzeniu elektrycznym przyczynia się do wzrostu prawdopodobieństwa repolaryzacji następczych. W konsekwencji fala pobudzenia może przenosić się odrębną drogą wokół ogniska w mięśniu sercowym, prowa-

dząc do tachyarytmii komorowej (*torsade de pointes*), hemodynamicznie nieefektywnych skurczów komór, utraty przytomności oraz nagłej śmierci.

Poszukiwanie mutacji w genach związanych z chorobą należy przede wszystkim wykonać u osoby z klinicznymi objawami LQTS. Molekularne potwierdzenie LQTS jest równoznaczne z identyfikacją rodziny wysokiego ryzyka genetycznego. W trakcie udzielania porady choremu zawsze należy rozważyć ryzyko wystąpienia choroby u krewnych. Priori i wsp. [21] na podstawie badań przesiewowych wykazali, że penetracja genów LQTS jest znacznie niższa od przyjmowanej dawniej wartości około 90% i wynosi średnio około 35%. Jeśli uwzględniano przypadki nagłych zgonów w poszczególnych rodzinach, ustalono penetrację 25–60%, natomiast kiedy uwzględniono członków rodziny z wykonanymi badaniami molekularnymi, współczynnik penetracji wynosił 14–33%. Oznacza to, że każdy chory może mieć krewnych, którzy mimo że nie odnotowano u nich żadnych objawów, są nosicielami potencjalnie śmiertelnego genu. W porównaniu z całą populacją charakteryzują się oni większym ryzykiem wystąpienia zaburzeń repolaryzacji komórek mięśnia sercowego. Tacy chorzy powinni unikać między innymi stanów prowadzących do hipokaliemii, hipokalcemii, hipomagnezemii oraz stosowania leków wydłużających odstęp QT zapisu EKG [8, 11, 15].

Badając nosicieli tego samego defektu genetycznego, wykazano, że kliniczna manifestacja choroby może być różna. Na podstawie wyniku badania molekularnego nie można określić ciężkości

Tabela 1. Zespół Romano-Warda. Podłoże genetyczne [1]

Table 1. Genetic changes in Romano-Ward syndrome

Typ LQTS	Locus	Zmutowany gen	Kanał jonowy
LQTS 1	Chromosom 11p15.5	KvLQT1 (KCNQ1) (heterozygota)	Potasowy (I_{Ks})
LQTS 2	Chromosom 7q35–36	HERG	Potasowy (I_{Kr})
LQTS 3	Chromosom 3p21–24	SCN5A	Sodowy (I_{Na})
LQTS 4	Chromosom 4q25–27	?	Potasowy (I_{Ks})
LQTS 5	Chromosom 21q22.1–22.2	KCNE 1 (heterozygota)	Potasowy (I_{Ks})
LQTS 6	Chromosom 21q22.1–22.2	MiRP1	Potasowy (I_{Kr})

Tabela 2. Zespół Jervell-Lange-Nielsen. Podłoże genetyczne [1]

Table 2. Genetic changes in Jervell-Lange-Nielsen syndrome

Typ LQTS	Locus	Zmutowany gen	Kanał jonowy
JLN 1	Chromosom 11p15.5	KVLQT1 (KCNQ1) (homozygota)	Potasowy (I_{Ks})
JLN 2	Chromosom 21q22.1–22.2	KCNE1 (homozygota)	Potasowy (I_{Ks})

przebiegu choroby u konkretnego pacjenta. Rodzice, nosiciele nieprawidłowego genu, bez cech klinicznych zespołu LQT mogą mieć dzieci z ciężką manifestacją choroby, a rodzice z objawami choroby mogą z kolei mieć dzieci będące nosicielami, u których nie stwierdzono objawów [13, 14, 21]. Oczywiście mogą być też rodziny, w których zarówno rodzice (rodzic), jak i dzieci cierpią na LQTS.

Zaobserwowano natomiast, że nosiciele mutacji związanej z postacią choroby LQTS1 większości incydentów kardiologicznych (88%) doświadczali w czasie stanów związanych ze zwiększoną aktywnością układu współczulnego, szczególnie w czasie wysiłku fizycznego, głównie pływania (62%). Z kolei u chorych z LQTS2 objawy najczęściej występowały pod wpływem emocji lub podczas wypoczynku [14]. Ostatnio Herbert i wsp. przedstawili przegląd sytuacji, w których występują incydenty LQTS [9].

W 1996 roku sklonowano gen *KCNQ1* (*KvLQT1*), zlokalizowany w ramieniu krótkim chromosomu 11 (11p15.5), którego mutacje w jednym allelu (w układzie heterozygotycznym) związane są z postacią LQTS1. Gen ten koduje białko składające się z 676 aminokwasów. Białko to tworzy podjednostkę alfa jonowego kanału potasowego transbłonowego, odpowiedzialnego za wolną komponentę prądu potasowego (I_{Ks}). Jest to region porowy umożliwiający przenikanie jonów. W genie tym stwierdzono występowanie wielu różnych typów mutacji. Mogą to być delecje oraz mutacje zmiany sensu [22].

Mutacje w obu allelach, a więc w układzie homozygotycznym *KCNQ1* (*KvLQT1*), manifestują się jako zespół Jervell-Lange-Nielsen (JLN 1), w którym wydłużeniu odstępu QT towarzyszy wrodzona głuchota. Oboje rodzice z zespołem Romano-Warda (LQTS1) mogą więc mieć dzieci obciążone zespołem JLN1.

W 1994 roku zlokalizowano w ramieniu długim chromosomu 7 (7q35-36) gen związany z postacią LQTS2. Gen ten określany jako *HERG* koduje białko składające się z 1159 aminokwasów. Tworzy ono kanał potasowy wewnętrzny, zawierający strukturalne komponenty (6 transbłon oraz czujnik napięcia S4) bardziej typowe dla kanału zewnętrznego. Specjalny mechanizm bramowy sugeruje kluczową rolę genu *HERG* (prawdopodobnie niedopuszczanie do depolaryzacji i hamowanie przedwcześnie indukowanych arytmii — jeden z mechanizmów przypuszczalnie odpowiedzialnych za *torsade de pointes*) [12]. W niedawno ogłoszonej pracy wymieniono aż 101 mutacji genu *HERG* [9].

W 1995 roku stwierdzono, że forma zespołu LQTS3 spowodowana jest przez mutacje w genie *SCN5A*, zlokalizowanym w krótkim ramieniu chromosomu 3 (3p21-24). Gen ten koduje kanał sodowy

i składa się z 2016 aminokwasów. Białko tworzące kanał sodowy odpowiada za fazę 0 I_{Na} . Inaktywacja tego kanału wpływa na zachowanie homeostazy między prądami wewnętrznymi oraz zewnętrznymi. Zaburzenia w mechanizmie inaktywacji mogą prowadzić do przetrwałego wewnętrznego prądu sodowego, przedłużając czas trwania potencjału, co w konsekwencji może wywołać manifestację kliniczną LQTS. W przeciwieństwie do mutacji w *HERG*, które blokują czynnościowo podjednostki kanału, mutacje w genie *SCN5A* prowadzą do zmian w strukturze kanałów sodowych [24].

Czwarte *locus* genu związanego z LQTS znajduje się w chromosomie 4 (4q25-27) i warunkuje postać LQTS4. Genu tego jeszcze nie sklonowano. Potencjalnym kandydatem jest gen kodujący kinazę białkową II Ca-kalmodulinozależną. Obraz kliniczny LQTS4 obejmuje zaznaczoną dysfunkcję węzła zatokowego oraz dużą zmienność załamka T [25].

Kolejnym, piątym genem związanym z LQTS5 jest gen *KCNE1*, który koduje podjednostkę kanału potasowego (*minK*), zlokalizowany w chromosomie 21 (21q22.1). *MinK* jest strukturalnie unikalną podjednostką beta, składającą się ze 130 aminokwasów, która łącząc się z białkiem *KvLQT1* warunkuje powstanie fazy 3 I_{Ks} . Cytoplazmatyczny koniec C *minK* wchodzi bezpośrednio w reakcję ze wspomnianą podjednostką alfa, która jest regionem porowym kanału potasowego [26]. Mutacje w obu allelach *KCNE1* prowadzą do zespołu Jervell-Lange-Nielsen (JLN2).

Postać LQTS6 wiąże się z mutacjami w genie *MiRP 1* (*MinK related protein 1*), zlokalizowanym w chromosomie 21. Małe białko *MiRP 1* łączy się z produktem genu *HERG* i tworzy kanał potasowy I_{Kr} . Dotychczas zidentyfikowano 3 mutacje w genie *MiRP 1* [27].

Wydaje się, że nie odkryto jeszcze wszystkich genów odpowiedzialnych za LQTS — tylko u 50–75% rodzin z postacią autosomalną dominującą choroby udaje się zidentyfikować mutacje w genach odpowiedzialnych za wystąpienie LQTS1 do LQTS6. Być może poznamy jeszcze inne geny związane z tym zespołem. Przypuszcza się również, że białka regulatorowe, modulujące aktywność kanałów jonowych mogą także odpowiadać za LQTS.

W LQTS1, LQTS2, LQTS5 i LQTS6 kanały potasowe są zamykane lub otwierane z opóźnieniem lub przez krótszy okres czasu w porównaniu z kanałami prawidłowo funkcjonującymi, co prowadzi do obniżenia zewnętrznego prądu potasowego i przedłużonej repolaryzacji tkanki mięśniowej serca. W LQTS3 za przedłużoną repolaryzację odpowiada przetrwały prąd sodowy wewnętrzny [1-3].

Szacuje się, że wśród chorych z zespołem wydłużonego QT forma LQTS1 stanowi 55–60%, zaś LQTS2 to 35–40% przypadków. Tak więc te dwie postaci choroby są odpowiedzialne za zdecydowaną większość klinicznych manifestacji zespołu LQT o znanym genotypie. Natomiast LQTS3 ujawnia się u około 8% chorych, podczas gdy LQTS5 oraz LQTS6 występują rzadko (ok. 5%). Obie postaci autosomalne recesywne zespołu Jervell-Lange-Nielsen, związane z mutacjami homozygotycznymi w genach KvLQT1 oraz KCNE1, odpowiadają za mniej niż 1% przypadków [1–4].

W wielu badaniach obserwowano zróżnicowanie mutacji w genach LQTS. Na przykład Splawski i wsp. [30] analizowali mutacje w 5 genach u 262 niespokrewnionych chorych z LQTS. Zidentyfikowali 177 mutacji, z których 80 było nowych. Najczęściej występowały mutacje zmiany sensu (72%), następnie mutacje ramki odczytu (10%) oraz delecje w obrębie ramki, mutacje nonsensowne oraz miejsca składania (każda 5–7%). Większość mutacji umiejscowiona była w domenach wewnątrzkomórkowych (52%) oraz transbłonowych (30%), 12% w regionach porowych i 6% w segmentach pozakomórkowych. 101 ze 129 mutacji (78%) występowało w pojedynczych rodzinach.

Z kolei Zareba i wsp. [15] stwierdzili występowanie różnic w przebiegu klinicznym choroby w zależności od nieprawidłowego genu. Chorzy z mutacjami w genach związanych z postaciami LQTS1 i LQTS2 wykazywali znamienne zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia epizodów sercowych w porównaniu z chorymi z mutacjami w genie SCN5A odpowiedzialnym za LQTS3. U chorych z postacią LQTS1 oraz LQTS2 obserwowano także wcześniejsze ujawnienie się choroby i większe prawdopodobieństwo nawracania jej objawów. Ryzyko śmierci w trakcie utrat przytomności zwiększało się znacząco w grupie chorych z mutacją w genie SCN5A w porównaniu z chorymi z postacią LQTS1 czy LQTS2.

W Stanach Zjednoczonych, w Rochester istnieje Międzynarodowy Rejestr Chorych z LQTS, w którym do 2001 roku zarejestrowano ponad 5000 osób. Dane z rejestru wskazują na istnienie różnic śmiertelności wśród chorych w zależności od podłoża genetycznego. Typ LQTS3 wydaje się najbardziej złośliwą postacią. Chorzy z LQTS3 doświadczają mniejszej liczby utrat przytomności, ale częściej kończą się one zgonem.

Należy również dodać, że zidentyfikowano mutacje w niektórych genach związanych z LQTS, które są odpowiedzialne za inne zespoły chorobowe.

Na przykład sugeruje się, że znaczny odsetek przypadków zespołu nagłej śmierci niemowląt (SIDS, *sudden infant death syndrome*) jest wynikiem mutacji genu SCN5A, który warunkuje typ 3 zespołu LQT (OMIM 600163). Należy zaznaczyć, że zespół nagłej śmierci niemowlęcia powszechnie uważa się za zaburzenie uwarunkowane wieloma czynnikami, a nagła śmierć następuje w czasie snu u dobrze rozwijających się, pozornie zdrowych niemowląt, częściej chłopców [29–30].

Innym przykładem jest zespół Brugadów (OMIM 601144), zwany zespołem nagłej nieoczekiwanej śmierci, spowodowany również przez mutacje genu SCN5A. Zespół Brugadów wydaje się dominować w Azji. Podania ludowe tej części świata obfitują w opowieści o młodych ludziach budzących się w nocy z krzykiem i wkrótce potem umierających. Roczną śmiertelność spowodowaną zespołem Brugadów szacuje się na 26–38/100 000 [31].

Istnieją znaczne różnice w przebiegu klinicznym LQTS, SIDS i zespołu Brugadów. Schorzenie LQTS dotyka głównie dzieci i młodych dorosłych, SIDS — noworodków i niemowląt, natomiast zespół Brugadów dotyczy osób dorosłych (22–65 lat). Zgon w przypadku LQTS jest najczęściej wynikiem częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes* skojarzonego z wysiłkiem fizycznym lub stresem psychicznym, natomiast zgon w zespole Brugadów następuje głównie w nocy, podczas snu i jest następstwem wielokształtnego częstoskurczu komorowego [31, 32]. Ponadto nie stwierdzono dotychczas częstszego występowania LQTS lub SIDS w określonej populacji, natomiast zespół Brugadów uważa się za typowy dla Dalekiego Wschodu (Japonia, Tajlandia) [31–32].

Piśmiennictwo

1. Zareba W., Rosero S. Long QT syndrome. *eMedicine Journal*. 2002; 3.
2. Ackerman M.J. The long QT syndrome: Ion channel diseases of the heart. *Mayo Clinic Proceeding* 1998; 73: 250–269.
3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Omim/dis-mim?192500>
4. Moss A.J., Schwarz P.I., Crampton R.S. i wsp. The long QT syndrome: prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 1991; 84: 1136–1144.
5. Ackerman M.J. Zespół wydłużonego QT. *Pediatrya po Dyplomie* 1999; 3: 16–21.
6. Bieganowska K. Wrodzony zespół wydłużonego QT. *Klinika Pediatryczna* 2001; 9: 416–420.
7. Turska-Kmieć A. Zespół wydłużonego QT. W: Kubiczka K., Bieganowska K. Zaburzenia rytmu serca.

- Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002; 211–251.
9. Rokicki W. Zespół wydłużonego QT. W: Sterkowicz S. (red.). Postępy diagnostyki i terapii w kardiologii. Włocławskie Towarzystwo Naukowe, Włocławek 2002; 211–223.
 10. Herbert E., Trusz-Gluza M., Moric E., Śmiłowska-Dzielicka E., Mazurek U., Wilczok T. The polymorphism of the HERG gene responsible for the autosomal dominant long-QT syndrome. *Folia Cardiol.* 2002; 9: 193–202.
 11. Rokicki W. Long QT syndrome detection – does it depend on pediatric cardiology ward location? Annual Spring Meeting of the Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology, 1–5.V.2002, Leipzig, Germany. P-113, 195 (streszczenie).
 13. Woosley R.L.: Drugs that prolong the Q-T interval and/or induce torsade de pointes. www.Torsades.org. updated 2001; October 23.
 14. Schwartz P.J., Moss A.J., Locati E. i wsp. The long Qt syndrome international prospective registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1989; 13 (supl. A): 20A (streszczenie).
 15. Zareba W., Moss A., Schwartz G. i wsp. International Long-QT Syndrome Registry Research Group: Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 960–965.
 16. Schwartz P.J. Clinical applicability of molecular biology: the case of the long QT syndrome. *Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine.* 2000; 1: 88–91.
 17. Walsh E., Saul Ph. Cardiac arrhythmias. W: Nadas' Pediatric Cardiology. Fyler D.(red.) Hanley and Belfus, Philadelphia 1992; 377–434.
 18. Larsen L.A., Fosdal I., Andersen P.S. i wsp. Recessive Romano-Ward syndrome associated with compound heterozygosity for two mutations in the KVLQT1 gene. *Eur. J. Hum. Genet.* 1999; 7: 724–728.
 19. Priori S.G., Schwartz P., Napolitano P.J. i wsp. A recessive variant of the Romano-Ward long-QT syndrome? *Circulation* 1998; 97: 2420–2425.
 20. Marks M.L., Trippel D.L., Keating M.T. Long QT syndrome associated with syndactyly identified in females. *Am. J. Cardiol.* 1995; 76: 744–745.
 21. Reichenbach H., Meister EM., Theile H. The heart-hand syndrome. A new variant of disorders of heart conduction and syndactyly including osseous changes in hands and feet. *Kinderarztl Prax.* 1992; 60: 54–56.
 22. Locati E.H., Zareba W., Moss A.J. i wsp. Age- and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital long-QT syndrome. *Circulation* 1998; 97: 2237–2244.
 23. Priori S., Napolitano C., Schwartz P. Low penetrance in the Long QT syndrome: Clinical impact. *Circulation* 1999; 99: 529–533.
 24. Wang Q., Curran M.E., Splawski I. i wsp. Positional cloning of a novel potassium channel gene: KvLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat. Genet.* 1996; 12: 17–23.
 25. Jiang C., Atkinson D., Towbin J.A. i wsp. Two long QT syndrome loci map to chromosomes 3 and 7 with evidence for further heterogeneity. *Nat. Genet* 1994; 8: 141–147.
 26. Wang Q., Shen J., Splawski I. i wsp. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell* 1995; 80: 805–811.
 27. Schott J., Charpentier F., Peltier S. i wsp. Mapping of a gene for long QT syndrome to chromosome 4q25-27. *Am. J. Hum. Genet.* 1995; 57: 1114–1122.
 28. Romey G., Attali B., Chouabe C. i wsp. Molecular mechanism and functional significance of the MinK control of the KvLQT1 channel activity. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 16713–16716.
 29. Abbott G.W., Sesti F., Splawski I. i wsp. MiRP 1 forms IKr potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmias. *Cell* 1999; 97: 175–187.
 30. Splawski I., Shen J., Timothy K.W. i wsp. Spectrum of mutations in Long QT syndrome genes. *Circulation* 2000; 102: 1178–1185.
 29. Towbin J.A., Ackerman M.J. Mutacje genu dla kanału sodowego w sercu i zespół nagłej śmierci niemowląt. Potwierdzenie słuszności koncepcji? *Circulation (wyd. pol.)* 2002; 1: 12–13.
 30. Schwartz P., Priori S.G., Napolitano C. i wsp. A molecular link between the sudden infant death syndrome and the long QT syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 262–267.
 31. Priori S.G., Napolitano C., Gasparini M. i wsp. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation.* 2002; 105: 1342–1347.
 32. Nademanee K., Veerakul G., Nimmannit S. i wsp. Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. *Circulation* 2002; 105: 1342–1347.