

# Lo sviluppo della cardiologia: dall'ECG alla doppia elica

Silvia G. Priori<sup>\*§</sup>, Marina Cerrone<sup>§#</sup>

\* *Cardiologia Molecolare - Fondazione S. Maugeri, IRCCS - Pavia*

§ *Università degli Studi di Pavia - Pavia*

# *SUNY Upstate Medical University - Syracuse - NY*

## Riassunto

L'interazione tra biologia molecolare e cardiologia ha permesso di delucidare le basi genetiche di numerose malattie ereditarie responsabili di morte improvvisa in soggetti giovani con cuore strutturalmente sano. Accanto all'identificazione delle basi molecolari di malattie note da molti anni quali la sindrome del QT lungo, sono anche emerse nuove entità cliniche, quali la Sindrome di Brugada, la Tachicardia Ventricolare Polimorfica Catecolaminergica e la sindrome del QT Corto, causate da mutazioni sui geni che codificano per canali ionici di membrana o intracellulari e alcune delle loro subunità regolatorie, in grado di alterare l'equilibrio tra le correnti ioniche del potenziale d'azione e di indurre aritmie ventricolari. La progressiva interazione tra cardiologi e ricercatori di base ha permesso di raccogliere un numero via via crescente di pazienti affetti da tali patologie. In alcuni casi, la possibilità di effettuare studi di correlazione genotipo-fenotipo ha dimostrato che la genetica non è soltanto uno strumento diagnostico per riconoscere i pazienti affetti da tali patologie, ma che può essere utilizzata per delineare nuovi algoritmi di stratificazione prognostica e gestione terapeutica. Pertanto, in un prossimo futuro è auspicabile che le informazioni ottenute dalla genetica molecolare non restino ristrette al campo della ricerca di base, ma diventino uno dei parametri strumentali o di laboratorio in possesso del cardiologo per una migliore gestione clinica di questi pazienti.

## Summary

The interaction between clinical cardiology and molecular biology has allowed to discover the genetic bases of the idiopathic ventricular fibrillation occurring in young individuals with a structurally normal heart. As a result of this process the genetic basis of well known diseases such as the Long QT Syndrome have been identified and completely new inherited arrhythmogenic diseases have also been described such as the Brugada syndrome, the Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, the Short QT syndrome. These diseases are caused by mutations on the genes that encode for cardiac ioni channels or intracellular regulatory proteins. The mutations associated with clinical diseases profoundly disrupt cardiac electrophysiology thus predisposing the heart to the development of life-threatening arrhythmias. The interaction between physicians and basic researchers has allowed to collect large databases of patients affected by such syndromes. At present, it has been possible to perform genotype-phenotype correlations studies and to demonstrate that genetic could be a useful tool not only for diagnostic purposes, but also for the identification of risk-stratification algorithms and new therapeutic strategies based on the genotype (gene specific therapies). The future directions in the field of molecular cardiology is to integrate genetic analysis into clinical practice to benefit of additional elements for improving the management of affected patients and families.

**Parole chiave:** Morte cardiaca improvvisa, Canali ionici, Genetica, Correlazioni genotipo-fenotipo

**Key words:** Sudden cardiac death, Ioni channels, Genetic, Genotype-phenotype correlations

## Introduzione

A partire dai primi anni Novanta, l'applicazione delle tecniche di biologia molecolare nel campo della cardiologia clinica ha permesso di identificare l'origine genetica di alcune forme di morte cardiaca improvvisa (MCI) in giovani con cuore strutturalmente sano. Grazie al contributo della genetica è stato scoperto che mutazioni su geni che codificano

per canali ionici cardiaci possono provocare un'alterazione nell'equilibrio delle correnti elettriche responsabili del controllo del potenziale d'azione cardiaco e facilitare l'insorgenza di tachicardia e fibrillazione ventricolare anche in assenza di anomalie strutturali del cuore. Queste scoperte hanno permesso di identificare diverse entità cliniche associate a rischio di MCI su base genetica, quali la sindrome del QT lungo (LQTS), la sindrome di Brugada (SB), la Tachicardia



Patologia	Locus cromosomico	Ereditarietà	Gene	Proteina
LQT1	11p15.5	AD	<i>KCNQ1</i>	subunità $\alpha$ canale ionico per IKs
LQT2	7q53-q36	AD	<i>KNCH2</i>	subunità $\alpha$ canale ionico per IKr
LQT3	3p21	AD	<i>SCN5A</i>	subunità $\alpha$ canale ionico per corrente INa
LQT4	4q25-q27	AD	<i>ANK2</i>	ankirina B
LQT5	21q22.1-q22.2	AD	<i>KNCE1</i>	subunità $\beta$ canale ionico per IKs (minK)
LQT6	21q22.1-q22.2	AD	<i>KNCE2</i>	subunità $\beta$ canale ionico per IKr
LQT7	17q23.1-q24.2	AD	<i>KNCJ2</i>	canale ionico per IK1
LQT8	12p13.3	AD	<i>CACNA1C</i>	canale tipo L per il $Ca^{2+}$
JLN1	11p15.5	AR	<i>KCNQ1</i>	subunità $\alpha$ canale ionico per IKs
JLN2	21q22.1-q22.2	AR	<i>KNCE1</i>	subunità $\beta$ canale ionico per IKs
BRS1	3p21	AD	<i>SCN5A</i>	subunità $\alpha$ canale ionico per corrente INa
SQTS1	7q53-q36	AD	<i>KNCH2</i>	subunità $\alpha$ canale ionico per IKr
SQTS2	11p15.5	AD	<i>KCNQ1</i>	subunità $\alpha$ canale ionico per IKs
SQTS3	17q23.1-q24.2	AD	<i>KNCJ2</i>	canale ionico per IK1
CPVT1	1q42.1-q42.3	AD	<i>hRyR2</i>	recettore cardiaco per la rianodina
CPVT2	1p11-p13.3	AR	<i>CASQ2</i>	calsequestrina cardiaca

Tab. 1 - I geni implicati nell'eziopatogenesi delle patologie aritmogene ereditarie. Si noti come mutazioni diverse su uno stesso gene possono causare fenotipi diversi e come generalmente più di un gene sia implicato nell'eziologia di uno stesso fenotipo clinico.

Ventricolare Polimorfica Catecolaminergica (CPVT), la sindrome del QT Corto (SQTS). Diversi geni sono stati finora associati a queste patologie ed è attualmente evidente che mutazioni diverse su uno stesso gene possono provocare sindromi differenti (Tab. 1). In questo articolo verrà discusso il ruolo assunto dalla genetica molecolare in cardiologia, non soltanto nel permettere la diagnosi e il riconoscimento dei pazienti affetti da tali patologie, ma anche nell'identificare nuovi parametri prognostici e nuove strategie terapeutiche basati sulla presenza di singoli difetti genetici.

### La diagnosi genetica e l'importanza di identificare i portatori silenti di mutazione

Le malattie aritmogene ereditarie sono, generalmente, associate a caratteristiche cliniche ed ECGrafiche che permettono di sospettare la diagnosi negli individui affetti. Per esempio, la presenza di un intervallo QTc prolungato e associato ad alterazioni mor-

fologiche della ripolarizzazione è la caratteristica tipica della LQTS (Fig. 1); la presenza di sopraslivellamento del tratto ST > 2 mm nelle derivazioni precordiali destre e talora di un BBD completo od incompleto è patognomonico per la SB (Fig. 2); un intervallo QT di durata breve e la presenza di onde T alte e appuntite si associa alla SQTS (Fig. 3). Tuttavia, fin dalle prime descrizioni di queste malattie, è apparso evidente che non tutti i pazienti affetti da difetto genetico presentano il fenotipo clinico. Nel caso della LQTS, circa il 30% dei pazienti portatori di mutazione genetica ha un intervallo QT nei limiti della norma<sup>1</sup>. La figura 4 evidenzia la percentuale di pazienti con diagnosi genetica e intervallo QTc di durata normale. La penetranza dell'intervallo QTc come caratteristica fenotipica della malattia, ovvero la percentuale di pazienti con intervallo QTc  $\geq$  440 msec se uomini e  $\geq$  460msec se donne, risulta pari soltanto al 70%<sup>1</sup>. Tuttavia, studi su un vasto gruppo di individui con LQTS hanno dimostrato che, anche se il loro ECG risulta normale, i portatori silenti di

mutazione genetica per LQTS hanno un rischio del 15-20% di diventare sintomatici per sincope o arresto cardiaco prima dei 40 anni di età, se lasciati privi di terapia<sup>2</sup>. Inoltre, è noto che l'esercizio fisico agonistico, l'ipokaliemia o l'assunzione di farmaci non cardiovascolari associati ad un rischio di prolungamento dell'intervallo QTc vanno evitati dagli individui affetti da LQTS. La diagnosi genetica rappresenta l'unico strumento per riconoscere i portatori silenti di LQTS. In questo modo, tali individui possono proteggersi da situazioni per loro pericolose e sono resi consapevoli del rischio di trasmettere la mutazione alla propria progenie. La LQTS non è la sola malattia aritmogena ereditaria in cui la diagnosi genetica gioca un ruolo fondamentale per la gestione del paziente. Anche nella **Sindrome di Brugada** ad esempio, l'analisi genetica può rivestire un ruolo importante per confermare la diagnosi nei casi dubbi. Com'è noto la diagnosi di SB può essere smascherata in soggetti con ECG basale nella norma da un test provocativo farmacologico con somministrazione di flecainide<sup>3</sup>. Tuttavia, il nostro gruppo ha dimostrato che il potere predittivo positivo del test con flecainide non è così alto come considerato in passato e comunque non è certamente prossimo al 100%, pertanto il test genetico ha un importante ruolo nella identificazione di questi soggetti<sup>4</sup>. Purtroppo la limitazione attuale della diagnostica genetica nella sindrome di Brugada è rappresentata dalla bassa percentuale di pazienti nei quali è possibile identificare il difetto

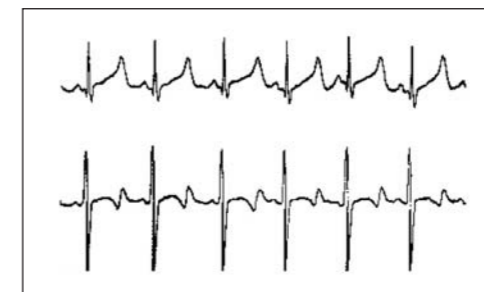


Fig. 1 - ECG nella **Sindrome del QT Lungo**. In molti pazienti, oltre al prolungamento del tratto QT sono presenti anomalie della ripolarizzazione ventricolare con onda T bifasica o presentante una prominente seconda componente nella parte terminale.

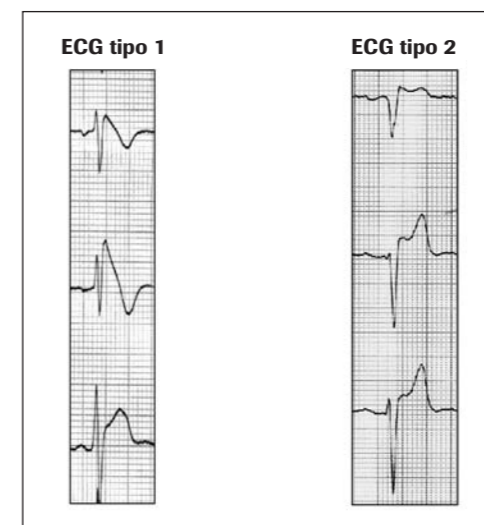


Fig. 2 - Le due principali morfologie ECGrafiche per **sindrome di Brugada**: morfologia di tipo 1 o "a tenda" e morfologia di tipo 2 o "a sella".

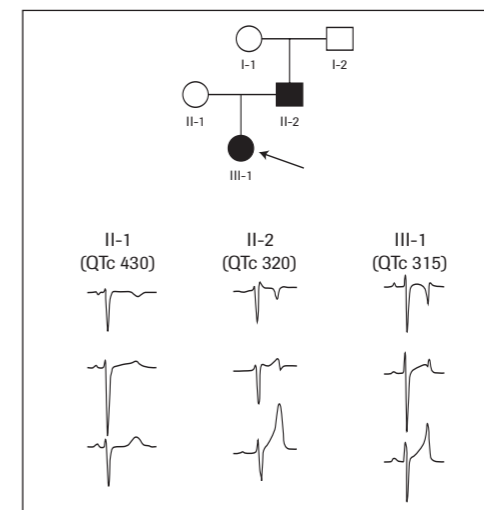


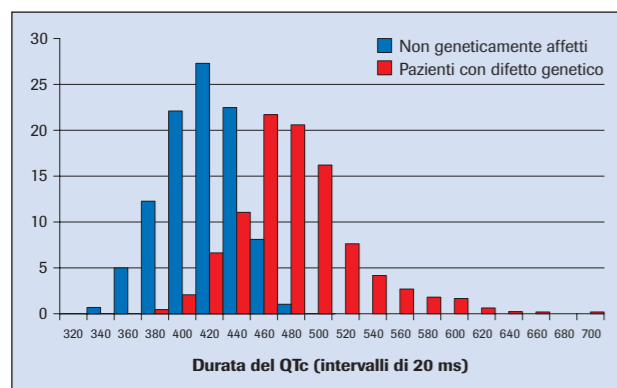
Fig. 3 - ECG nella **Sindrome del QT corto**: tratto ST breve o assente e onda T "appuntita" come da ipertassiemia. I simboli neri rappresentano i due soggetti clinicamente affetti.

genetico (20-25%). Di conseguenza un test positivo conferma la diagnosi ma un test negativo non permette di escluderla. Tale limitazione sarà probabilmente superata in futuro quando nuovi geni saranno identificati. Un altro esempio dell'utilità della diagnosi genetica nella gestione clinica del paziente e dei suoi famigliari è riscontrabile nella **CPVT** (Tachicardia ventricolare polimorfica catecolaminergica).

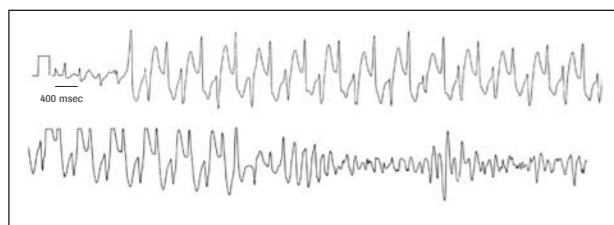
La CPVT è una patologia aritmogena ereditaria associata a rischio di sincope e MCI durante esercizio fisico o stress emotivo<sup>5</sup>. Il quadro aritmico tipico e pressoché diagnostico è rappresentato da una tipica tachicardia ventricolare con pattern bidirezionale (Fig. 5), che può degenerare in tachicardia ventricolare polimorfica o fibrillazione ventricolare. La tachicardia ventricolare bidirezionale è facilmente riproducibile durante test da sforzo<sup>5,6</sup>. Tuttavia l'ECG a riposo dei pazienti affetti da CPVT non presenta alterazioni patognomoniche<sup>5</sup>. Prima dell'identificazione dei geni responsabili per la malattia, tali pazienti sono stati spesso considerati come affetti da LQTS con intervallo QTc normale. Tuttavia, a differenza dei portatori silenti di LQTS, la prognosi appare più severa, in quanto il rischio di MCI in assenza di terapia è pari al 30% prima dei 40 anni d'età<sup>6</sup>. Anche in questo caso, la diagnosi genetica si è rivelata fondamentale per identificare questi pazienti, che sono considerati ad alto rischio di MCI e in cui un approccio terapeutico aggressivo è consigliato anche negli individui ancora asintomatici al momento della diagnosi.

## Le correlazioni genotipo-fenotipo e il loro ruolo nella stratificazione prognostica e nell'approccio terapeutico

Diversi geni possono causare la stessa patologia aritmogena ereditaria. Sono noti finora 8 diversi geni responsabili di LQTS<sup>7-14</sup>, 3 geni responsabili di SQTS<sup>15-17</sup>, 2 geni associati a CPVT<sup>5-18</sup> (Tab. 1). La LQTS è stata la prima delle patologie aritmogene ereditarie, le cui basi genetiche sono state identificate. Grazie alla collaborazione di diversi gruppi internazionali è stato possibile creare ampi registri di pazienti in Europa e negli Stati Uniti. La disponibilità di una popolazione relativamente numerosa di soggetti affetti da LQTS ha permesso di applicare i risultati dell'analisi genetica nell'identificazione di correlazioni genotipo-fenotipo<sup>19</sup>, utilizzabili per la stratificazione del rischio<sup>2</sup> e l'approccio terapeutico<sup>20</sup>. Questi studi si sono principalmente focalizzati sulle tre più frequenti varianti di LQTS. La LQTS di tipo 1, o LQT1, è causata da mutazioni sul gene *KNCQ1*, che codifica per il canale ionico per

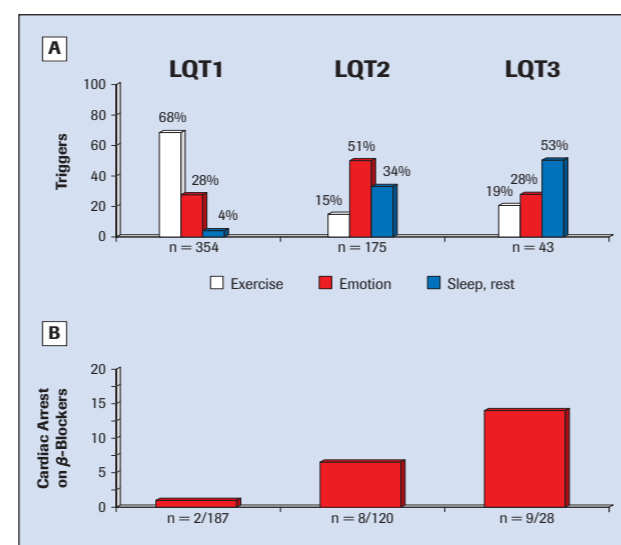


**Fig. 4** - Distribuzione dell'intervallo QT nella sindrome del QT lungo. La figura riporta la durata del QT in una popolazione di 1115 individui (n = 521 pazienti con difetto genetico e n = 594 membri famigliari non geneticamente affetti) e dimostra come circa il 30% dei pazienti LQTS affetti geneticamente presentino un intervallo QTc nei limiti della norma (portatori silenti).



**Fig. 5** - Esempio di tachicardia ventricolare bidirezionale e successiva degenerazione in fibrillazione ventricolare, registrata durante test da sforzo in un paziente affetto da tachicardia ventricolare polimorfica catecolaminergica.

la corrente cardiaca di potassio *IKs*<sup>8</sup>. Mutazioni sul gene *KNCH2*, che codifica per il canale ionico per la corrente di potassio *IKr*, causano la variante LQT2<sup>9</sup>. Invece, la forma LQT3 è associata a mutazioni sul gene *SCN5A*, che codifica per il canale ionico per la corrente depolarizzante di sodio, *INA*<sup>7</sup>. Un aumento del tono adrenergico è considerato il principale fattore scatenante dei sintomi in questa patologia. Tuttavia, uno studio<sup>19</sup> su un'ampia popolazione di pazienti affetti da queste tre varianti ha rivelato che pazienti con diverso difetto genetico sono più sensibili a fattori scatenanti differenti. I pazienti con LQT1 sono a maggior rischio di sintomi durante esercizio fisico e, principalmente, durante il nuoto. Lo stress emotivo e i rumori improvvisi rappresentano il maggior fattore scatenante i sintomi nei pazienti affetti da LQT2. Invece, i pazienti affetti da LQT3 rappresentano un gruppo particolare nell'ambito della malattia, in quanto è risultato evidente che sono a maggior rischio di sintomi a riposo o durante il sonno<sup>19</sup> (Fig. 6). Queste informazioni hanno importanti implicazioni cliniche, in quanto possono orientare il cardiologo ad essere più risoluto nell'interruzione dell'attività sportiva agonistica in un giovane con LQT1 rispetto ad un paziente affetto da LQT3, così come a suggerire di evitare la presenza di sorgenti di rumore improvviso, quali il telefono o la sveglia, nella stanza di un paziente con LQT2. Un recente studio su



**Fig. 6** - Correlazioni genotipo-fenotipo nella sindrome del QT Lungo. Il grafico A illustra i diversi fattori scatenanti la sintomatologia nelle tre principali varianti della malattia. Nel grafico B è illustrata la prevalenza di eventi letali nonostante la terapia betabloccante nelle stesse tre forme della malattia.

un gruppo di 647 soggetti geneticamente affetti da LQTS ha dimostrato che il genotipo rappresenta anche uno dei principali strumenti per la stratificazione prognostica<sup>2</sup>. I dati pubblicati dal nostro gruppo hanno evidenziato che i pazienti affetti da LQT2 o LQT3 hanno un rischio maggiore di essere sintomatici rispetto ai pazienti affetti da LQT1<sup>2</sup>. Lo stesso studio ha rivelato che il genotipo, insieme alla durata dell'intervallo QTc e al sesso rappresenta, in analisi multivariata, un fattore indipendente di rischio di sintomi<sup>2</sup>.

Recentemente, il nostro gruppo ha investigato la possibilità che il genotipo possa assumere un ruolo fondamentale anche in termini di risposta alla terapia<sup>20</sup>. Nella LQTS, i betabloccanti rappresentano la terapia di prima scelta in quanto si sono rivelati molto efficaci. Tuttavia, è noto<sup>21</sup> che l'incidenza di recidive in terapia, in particolare nei pazienti già sintomatici per arresto cardiaco, è considerevole. Lo studio effettuato dal nostro gruppo, ha rivelato che l'efficacia anti-aritmica dei betabloccanti per la LQTS è influenzata dal genotipo<sup>20</sup> (Fig. 6). Il genotipo LQT2 e LQT3, infatti, rappresentano un fattore di rischio di recidive nonostante i betabloccanti, insieme ad altri parametri clinici, quali un intervallo QTc > 500 msec o l'insorgenza di sintomi prima dei 7 anni di età<sup>20</sup>.

I risultati della diagnosi genetica, pertanto, si sono rivelati fondamentali per definire la storia naturale della malattia, rappresentando, così, un nuovo strumento nelle mani del cardiologo per una migliore gestione del paziente.

Gli studi genotipo-fenotipo e l'uso delle informazioni genetiche nella stratificazione prognostica non sono ancora applicabili ad altre patologie aritmogene ereditarie. In alcuni casi, come per la SB, un solo gene-malattia è tuttora noto<sup>22</sup>. In altri casi, come nel caso della SQTS, anche se tre geni-malattia sono stati associati alla sindrome, il numero esiguo di pazienti finora giunti all'attenzione clinica non permette di effettuare studi di popolazione.

Un ulteriore tentativo di correlazioni genotipo-fenotipo è stato svolto dal nostro gruppo nei pazienti affetti da CPVT<sup>6</sup>. Un solo gene-malattia è noto per la forma autosomica dominante della malattia: il gene *hRyR2* che codifica per il recettore per la rianodina RyR2. Tuttavia, a differenza di quanto si è verificato per la SB, la ricerca di mutazioni sul gene *hRyR2* permette di identificare circa il 70% dei pazienti con sospetto clinico di malattia. Il con-

fronto tra un gruppo di pazienti affetti da CPVT e geneticamente affetti ed un gruppo con diagnosi clinica ma con genotipo negativo ha dimostrato che la presenza di una mutazione sul gene *hRyR2* correla con un'insorgenza di sintomi precoce<sup>6</sup>. Inoltre lo stesso studio ha rivelato che i maschi geneticamente affetti hanno un rischio aumentato di divenire sintomatici rispetto alle femmine<sup>6</sup>. Pertanto, considerando l'alta malignità della malattia, la consapevolezza che un paziente di sesso maschile è portatore di mutazione sul gene *hRyR2* può rivelarsi di aiuto al cardiologo nell'orientarsi verso una scelta terapeutica più aggressiva.

## Direzioni future

L'identificazione dei geni responsabili di diverse patologie aritmogene ha permesso di utilizzare le informazioni derivate dalla genetica per delineare nuove strategie nell'approccio clinico e terapeutici nei pazienti affetti. Un passo futuro nell'interazione tra cardiologia clinica e biologia molecolare è rappresentato dalla possibilità di rendere le tecniche molecolari più accessibili per un uso clinico e non esclusivamente limitate alla ricerca di base. Uno dei principali ostacoli all'uso su larga scala dell'analisi genetica è rappresentato dal costo di queste tecniche applicate alle malattie aritmogene in cui molto spesso i pazienti risultano portatori di mutazioni "private" e pertanto l'analisi genetica richiede lo screening di tutta la sequenza codificante di ciascun gene. Recentemente uno studio del nostro gruppo<sup>1</sup> ha, tuttavia, dimostrato che almeno nel caso della LQTS, circa il 50% dei pazienti risulta portatore di mutazioni su un gruppo di 64 codoni genici sui tre principali geni noti. Questa scoperta ha permesso di sviluppare un approccio diagnostico in tre fasi, che permette di restringere l'analisi genetica, almeno in fase iniziale, su questo ristretto gruppo di codoni genici, riducendo tempi e costi dell'analisi molecolare. La possibilità di effettuare diagnostica genetica in tempi brevi e costi limitati è il primo passo per rendere più accessibile in tutti i centri clinici l'identificazione dei pazienti affetti.

La possibilità di estendere gli studi di correlazioni genotipo-fenotipo e di stratificazione prognostica a tutte le patologie aritmogene richiede un'ampia collaborazione internazionale tra diversi gruppi di ricerca per la raccolta di dati su ampie popolazioni



di soggetti affetti da SB, SQTS o CPVT e la scoperta di nuovi geni-malattia. Inoltre, il futuro dell'interazione tra biologia molecolare e cardiologia clinica è rappresentato dalla possibilità di individuare strategie terapeutiche di tipo gene-specifiche o mutazione-specifiche. Studi preliminari hanno già permesso di introdurre, in casi selezionati, tentativi di **terapie basate sul genotipo**, quali l'uso di *mexiletina* in alcuni pazienti affetti da LQT3<sup>23-26</sup> o

di *risparmiatori di potassio* per alcuni pazienti con LQT2<sup>27</sup>. Una crescente collaborazione tra cardiologi clinici, che diagnosticano e curano tali pazienti, e ricercatori di base, che investigano a livello molecolare le possibilità di terapia genica, rappresenta il più valido strumento per raggiungere una migliore strategia di gestione nell'ambito di queste patologie, il cui costo in termini di vite umane è ancora troppo alto.

## Bibliografia

- Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ, Bloise R, Ronchetti E, Nastoli J, Bottelli G, Cerrone M, Leonardi S: Genetic testing in the long QT syndrome: development and validation of an efficient approach to genotyping in clinical practice. *JAMA* 2005;294:2975-80.
- Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, Vicentini A, Spazzolini C, Nastoli J, Bottelli G, Folli R, Cappelletti D: Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1866-74.
- Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C, Kirsch GE, Potenza D, Towbin JA, Brugada P: Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation* 2000;101:510-5.
- Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Brignole M, Giordano U, Giovannini T, Menozzi C, Bloise R, Crotti L, Terreni L, Schwartz PJ: Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome: A prospective evaluation of 52 families. *Circulation* 2000;102:2509-15.
- Priori SG, Napolitano C, Tiso N, Memmi M, Vignati G, Bloise R, Sorrentino V, Danieli GA: Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001;103:196-200.
- Priori SG, Napolitano C, Memmi M, Colombi B, Drago F, Gasparini M, DeSimone L, Coltorti F, Bloise R, Keegan R, Cruz Filho FE, Vignati G, Benatar A, DeLogu A: Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2002;106:69-74.
- Wang Q, Shen J, Splawski I, Atkinson D, Li Z, Robinson JL, Moss AJ, Towbin JA, Keating MT: SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell* 1995;80:805-11.
- Wang Q, Curran ME, Splawski I, Burn TC, Millholland JM, VanRaay TJ, Shen J, Timothy KW, Vincent GM, de Jager T, Schwartz PJ, Towbin JA, Moss AJ, Atkinson DL, Landes GM, Connors TD, Keating MT: Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat Genet* 1996;12:17-23.
- Curran ME, Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Green ED, Keating MT: A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell* 1995;80:795-803.
- Mohler PJ, Schott JJ, Gramolini AO, Dilly KW, Guatimosim S, duBell WH, Song LS, Haurogne K, Kyndt F, Ali ME, Rogers TB, Lederer WJ, Escande D, Le Marec H, Bennett V: Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature* 2003;421:634-9.
- Splawski I, Tristani-Firouzi M, Lehmann MH, Sanguinetti MC, Keating MT: Mutations in the hminK gene cause long QT syndrome and suppress IKs function. *Nat Genet* 1997;17:338-40.
- Abbott GW, Sesti F, Splawski I, Buck ME, Lehmann MH, Timothy KW, Keating MT, Goldstein SA: MiRP1 forms IKr potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia. *Cell* 1999;97:175-87.
- Tristani-Firouzi M, Jensen JL, Donaldson MR, Sansone V, Meola G, Hahn A, Bendahhou S, Kwiecinski H, Fidzianska A, Plaster N, Fu YH, Ptacek LJ, Tawil R: Functional and clinical characterization of KCNJ2 mutations associated with LQT7 (Andersen syndrome). *J Clin Invest* 2002;110:381-8.
- Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, Decher N, Kumar P, Bloise R, Napolitano C, Schwartz PJ, Joseph RM, Condouris K, Tager-Flusberg H, Priori SG, Sanguinetti MC, Keating MT: Ca(V)1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell* 2004;119:19-31.
- Brugada R, Hong K, Dumaine R, Cordeiro J, Gaita F, Borggrefe M, Menendez TM, Brugada J, Pollevick GD, Wolpert C, Burashnikov E, Matsuo K, Wu YS, Guerschicoff A, Bianchi F, Giustetto C, Schimpf R, Brugada P, Antzelevitch C: Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG. *Circulation* 2004;109:30-5.
- Belloq C, van Ginneken AC, Bezzina CR, Alders M, Escande D, Mannens MM, Baro I, Wilde AA: Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome. *Circulation* 2004;109:2394-7.
- Priori SG, Pandit SV, Rivolta I, Berenfeld O, Ronchetti E, Dharmoon A, Napolitano C, Anumonwo J, di Barletta MR, Gudapakkam S, Bosi G, Stramba-Badiale M, Jalife J: A novel form of short QT syndrome (SQTS) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene. *Circ Res* 2005;96:800-7.
- Lahat H, Pras E, Olender T, Avidan N, Ben-Asher E, Man O, Levy-Nissenbaum E, Khoury A, Lorber A, Goldman B, Lancet D, Eldar M: A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. *Am J Hum Genet* 2001;69:1378-84.
- Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, Denjoy I, Guicheney P, Breithardt G, Keating MT, Towbin JA, Beggs AH, Brink P, Wilde AA, Toivonen L, Zareba W, Robinson JL, Timothy KW, Corfield V, Watanasirichaigoon D, Corbett C, Haverkamp W, Schulze-Bahr E, Lehmann MH, Schwartz K, Coumel P, Bloise R: Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001;103:89-95.
- Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, Grillo M, Bloise R, Ronchetti E, Moncalvo C, Tulipani C, Veia A, Bottelli G, Nastoli J: Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA* 2004;292:1341-4.
- Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Benhorin J, Vincent GM, Locati EH, Priori SG, Napolitano C, Medina A, Zhang L, Robinson JL, Timothy K, Towbin JA, Andrews ML: Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2000;101:616-23.
- Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, Potenza D, Moya A, Borggrefe M, Breithardt G, Ortiz-Lopez R, Wang Z, Antzelevitch C, O'Brien RE, Schulze-Bahr E, Keating MT, Towbin JA, Wang Q: Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998;392:293-6.
- Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, Napolitano C, Cantu F, Towbin JA,

Keating MT, Hammoude H, Brown AM, Chen LS: Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na<sup>+</sup> channel blockade and to increases in heart rate. Implications for gene-specific therapy. *Circulation* 1995;92:3381-6.

- Schwartz PJ, Priori SG, Dumaine R, Napolitano C, Antzelevitch C, Stramba-Badiale M, Richard TA, Berti MR, Bloise R: A molecular link between the sudden infant death syndrome and the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2000;343:262-7.
- Schulze-Bahr E, Fenge H, Etrudt D, Haverkamp W, Monnig G, Wedekind H, Breithardt G, Kehl HG: Long QT syndrome and life threa-

tening arrhythmia in a newborn: molecular diagnosis and treatment response. *Heart* 2004;90:13-6.

- Kehl HG, Haverkamp W, Rellensmann G, Yelbuz TM, Krasemann T, Vogt J, Schulze-Bahr E: Images in cardiovascular medicine. Life-threatening neonatal arrhythmia: successful treatment and confirmation of clinically suspected extreme long QT-syndrome-3. *Circulation* 2004;109:e205-6.
- Compton SJ, Lux RL, Ramsey MR, Strelch KR, Sanguinetti MC, Green LS, Keating MT, Mason JW: Genetically defined therapy of inherited long-QT syndrome. Correction of abnormal repolarization by potassium. *Circulation* 1996;94:1018-22.

## LETTERE AL DIRETTORE

Allo scopo di attivare un più proficuo e continuo dialogo ed interscambio di idee fra Redazione della rivista, Autori e Lettori, tutti i Soci sono invitati ad inviare "Lettere" al Direttore, con commenti, osservazioni personali ed eventuali critiche sul contenuto della Rivista, o proposte su temi che si vorrebbero vedere trattati. Il Direttore risponderà nel numero successivo della rivista, direttamente o tramite l'Autore o l'esperto più competenti. Nella rubrica "Lettere al Direttore" potranno trovare spazio anche dibattiti a distanza fra i lettori, su temi controversi, dialoghi che potranno continuare a numeri successivi della rivista.

Inviare eventuali quesiti a:

***cardiologyscience@sicoa.net***



**BRM**  
BROKER ASSICURATIVO E CONSULENZE

- Polizza TUTELA LEGALE "PENALE PER MEDICI"
- Polizza SANITARIA "detraibile fiscalmente"
- Polizza STUDIO PROFESSIONALE/ABITAZIONE "incendio e rischi diversi"
- Polizza IP INFORTUNI 24h
- Polizza IP MALATTIA

info: **www.micom.it**

mail to: **brm.broker@virgilio.it**