

## Bihotzeko QT luzearen sindromea, hERG kanaleko mutazioek sortutako kanalopatia

*Cardiac Long QT syndrome, a channelopathy associated with hERG channel mutations.*

Leyre Echeazarra\*, Beatriz Sáenz-Díez, Oscar Casis, Mónica Gallego

Euskal Herriko Unibertsitatea UPV/EHU, Vitoria-Gasteiz, Espainia


**LABURPENA:** *KCNH2* geneak  $K_{v11.1}$  edo hERG kanala kodifikatzen du,  $I_{Kr}$  potasio-korrontea ahalbidetzen duena. Korronte hori funtsezkoa da gizakien bentrikuluen birpolarizazioarako eta, beraz, funtzionamendu kardiako egokia izateko. Gene honen mutazioak, hERG kanal eraldatuak sor ditzakete,  $I_{Kr}$  korrontearen murrizketa eraginez.  $I_{Kr}$  korrontearen murrizketa honek bihotz-birpolarizazioaren iraupena luzatzea eragiten du, eta, beraz, QT tartea luzatzea, elektrokardiograman ikus daitekeen bezala. QT tartearen luzapen horrek 2. motako QT luzearen sindromea deritzon patologia kardiakoa eragiten du, arritmia larriak izateko arriskua handitzen duena, baita hilgarriak direnak ere.

**HITZ GAKOAK:** Arritmia, QT tartea, hERG,  $K_{v11.1}$ , birpolarizazioa, kanal ionikoa.

**ABSTRACT:** *The *KCNH2* gene encodes for the *K<sub>v11.1</sub>* or hERG channel that mediates the *I<sub>Kr</sub>* potassium current. This current is essential for ventricular repolarization in humans and, therefore, for proper cardiac function. Mutations in this gene can produce modified hERG channels, causing a reduction in the *I<sub>Kr</sub>* current. This reduction in *I<sub>Kr</sub>* current leads to a lengthening of the duration of cardiac repolarization and, therefore, of the QT interval, as can be seen on the electrocardiogram. This prolongation of the QT interval causes a cardiac pathology called long QT syndrome type 2, which increases the risk of serious, even fatal, arrhythmias.*

**KEYWORDS:** Arrhythmia, QT interval, hERG,  $K_{v11.1}$ , repolarization, ion channel.

1

**\*Harremanetan jartzeko/ Corresponding author:** Leyre Echeazarra, Euskal Herriko Unibertsitatea UPV/EHU, Farmazia Fakultatea, Fisiologia Saila, Unibertsitateko Ibilbidea, 7, 01006 Vitoria-Gasteiz.  <https://orcid.org/0000-0002-3935-1903>, leyre.echeazarra@ehu.eus.

**Nola aipatu / How to cite:** Echeazarra, Leyre; Beatriz Sáenz-Díez; Casis, Oscar; Gallego, Monica (2024). << Bihotzeko QT luzearen sindromea, hERG kanaleko mutazioek sortutako kanalopatia >>, Ekaia, xx, xx-xx. (https://doi.org/10.1387/ekaia.26002)

Jasoa: urtarrilak 25, 2024; Onartua: martxoak 4, 2024

ISSN 0214-9001-eISSN 2444-3225 / © 2024 UPV/EHU



Obra Creative Commons Atribución 4.0 Internacional-en lizentziapean dago

## 1. SARRERA

Ikustea, entzutea, informazioa eta lengoaiaren prozesatzea edo gure bihotzak taupada etengabeak egitea, besteak beste, organismoko zelulen arteko komunikazio-gaitasunaren ondorio da. Seinalez tapen hori zelula-mintzetan dauden kanal ionikoak ireki eta ixteak sortutako mezu elektrikoei esker egin daiteke. Kanal ionikoak poroak eratzen dituzten mintz-proteinak dira, mintz plasmatikotik ioiak pasaratzen dituztenak. Pauso hori modu selektiboan egiten da eta gradiente elektrokimikoaren alde. Irekitzeak eragiten duen estimuluaren arabera, hurrengo mota hauetan sailka daitezke: boltai mendeko kanalak, mekanikoki aktibatutako eta ligando mendekoak. Boltai mende dauden potasio-kanal (K<sub>v</sub>) jarriko dugu arreta; kanal horiek mintz plasmatikoko boltai-aldaketan ondorioz irekitzen dira eta potasioa beraren zehar pasatzen uzten dute. Potasio-kanalek organismoko hainbat ekintza kritikotan parte hartzen dute, hala nola bihotzaren ekintza potentzialean.

hERG potasio-kanala (edo K<sub>v</sub>11.1 izenekoa), boltai mendeko kanal bat da, bentrakulu-korronte birpolarizatzailer nagusia (I<sub>Kr</sub> korrontea, korronte zuzentzailer berantiar azkarra) sortzeaz arduratzen dena [1, 2]. Korronte hori funtsezkoa da bentrakulu kardiakoak behar bezala birpolarizatzeko eta, beraz, bihotzak behar bezala funtzionatzeko. hERG kanala *KCNH2* geneak kodetzen du (edo hERG, ingelesetik *human ether-a-go-go related gene*). Beraz, gene horretan mutazioak gertatzen badira, hERG kanalan modifikazioak gerta daitezke, eta, ondorioz, korronte asaldatuak sortzen dira, bihotzaren jardueran eragina edukiz.

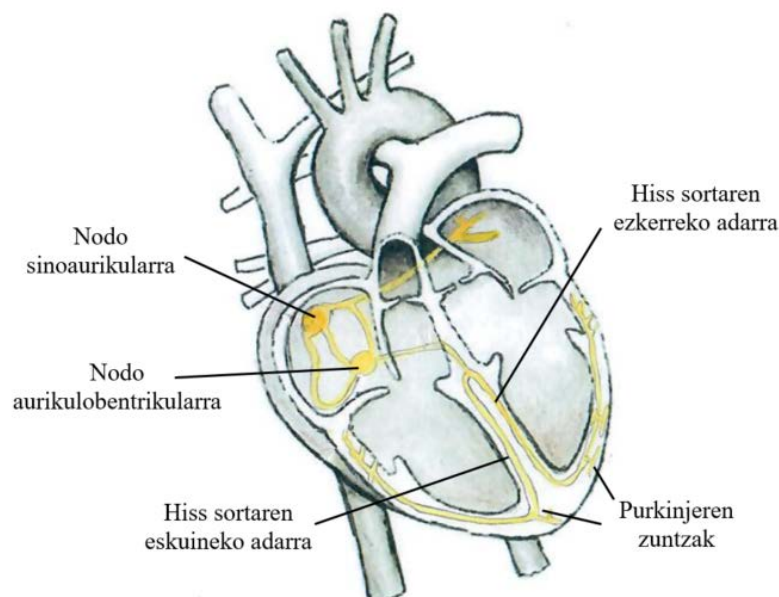
Horrela, I<sub>Kr</sub> korrontea murriztuta dagoenean, *2. motako sortzetiko QT luzearen sindromea* sortzen da. Elektrokardiograman QT tarte luze agertzen da, eta horrek hilgarriak izan daitezkeen arritmia larriak izateko joera dakar.

## 2. JARDUERA ELEKTRIKO KARDIAKOA: BIHOTZAREN EKINTZA-POTENTZIALA

Bihotza ponpa bezala funtzionatzen duen muskulu bat da, uzkurdu eta erlaxatu egiten da odola organismotik zabaltzeko. Odola ponpatzeko, bihotzeko aurikulak eta bentrakuluak modu antolatuan uzkurten dira, sortzen eta hedatzen diren bulkada elektrikoei erantzunez.

Bulkada elektrikoaren hedapena eta bihotzaren muskulu-uzkurdura akoplatuta daude. Horrela, bihotz-zikloa ahalbidetzen da. Nodo sinoaurikularra goiko eskuineko aurikularen ertzean dago. Hor daude taupada-markagailuko zelulak. Zelula horiek berezko jarduerak dute eta, beraz, bulkada elektrikoak sortzeko gai dira. Nodo sinoaurikularrean sortzen den bulkada elektrikoak aurikuletatik

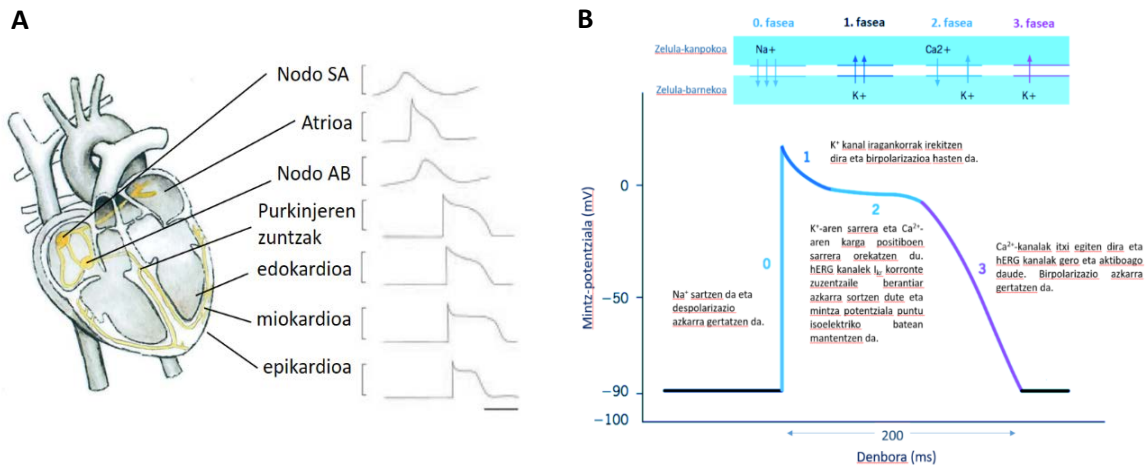
bidaiatzen du, eta uzkurto egiten ditu. Horrela, odola bentrikuluetara pasatzen da. Nodo aurikulobentrikularrean, hedapena gelditu egiten da bentrikuluak odolez bete ahal izateko. Azkenik, bulkada elektrikoa Purkinjeren zuntzetara hedatzen da, eta hortik bentrikuluetara; endokardiotik epikardiora miokardiotik igaroz, hau da, barneko geruzatik kanpoalderantz. Modu honetan, bentrikuluak uzkurto egiten dira eta odola gainerako ehunetara ponpatzen dute [3] (1. irudia).



### 1. irudia. Giza bihotzaren eroanbide elektrikoko sistema.

Uzkurdura-ziklo hau ekintza-potentzial izeneko bulkada elektrikoei esker gertatzen da. Ekintza-potentzialak ioiak mintz plasmatikoa kokatutako kanal ionikoen bidez igarotzean gertatzen dira. Kanal ioniko horien banaketa eta kantitatea ez da berdina bihotzeko zelula guztietan. Horregatik, ekintza-potentzialak hainbat forma ditu bihotzaren atal desberdinetan (2. irudia-A). Ekintza-potentzial bentrikularrean lau fase bereiz daitezke [4]. Horietako bakoitzean kanal ioniko desberdinek parte hartzen dute, ioi batekiko espezifikokoak direnak (2. irudia-B).

- 0 fasean despolarizazio azkarra gertatzen da, sodioa sartzen delako.
- 1. fasean birpolarizazioa hasten da, potasioaren irteera dela eta.
- Hala ere, 2. fasea edo lautadaren fasea dago ondoren, potasioaren irteera kaltzioaren sarrerarekin bat datorrelako.
- Azkenik, 3. fasean, bentrikulu-birpolarizazioa gertatzen da, eta, horrela, atsedeen-potentziala korronea,  $I_{K_r}$  korronea sortzen duena.

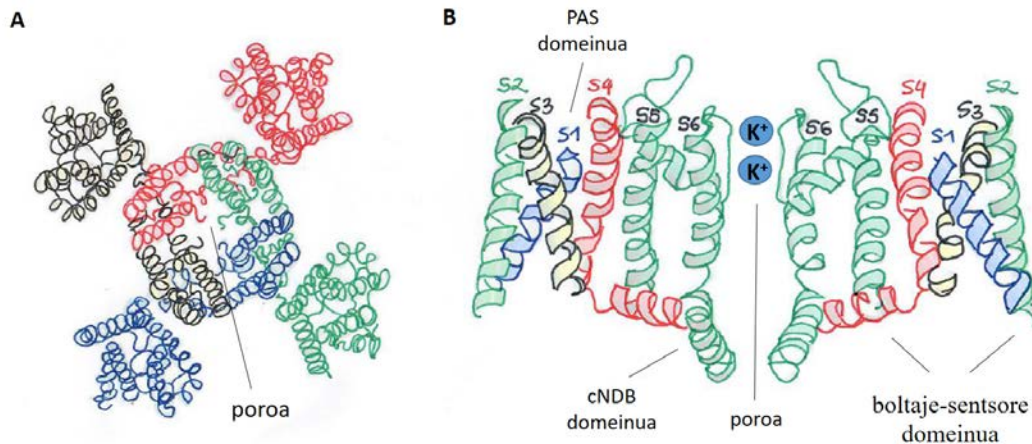


**2. irudia.** (A) Ekintza-potentzialaren forma eta anplitudea bihotzeko eremu desberdinetan. Bentrikuluen ekintza-potentziala, non lau fase bereizten diren. Horietako bakoitzean kanal ioniko desberdinek parte hartzen dute, ioi-mugimendu desberdinak ahalbidetzen dituztenak. Bentrikulubirpolarizazioari dagokion fasea 3. fasea da, non hERG kanala funtsezkoa den.

### 3. hERG KANALA BIRPOLARIZAZIO BENTRIKULARREAN

Esan bezala, hERG kanalak  $I_{Kr}$  potasio-korrontea sortzen du, mintz plasmaticoaren birpolarizazioan funtsezko eginkizuna duena. Kanal hori, beraz, oso garrantzitsua da birpolarizazio-prozesu hori gerta dadin [1, 2].

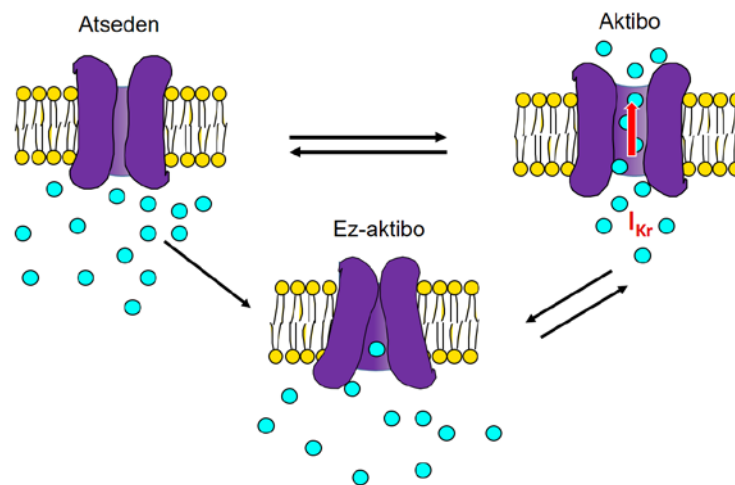
hERG kanalak tetramero egitura dute, hau da, lau alfa azpiunitate elkartuz poro bat osatzen da erdian potasio ioia igarotzea baimentzen duena [5]. Azpiunitate horietako bakoitza sei mintz-segmentuk osatzen dute (S1-S6). S1-S4 segmentuek boltai-sentsore domeinua osatzen dute. Horrek mintzeko boltai aldaketak detektatzen ditu eta, hala badagokio, informazio hori gainerako azpiunitateetara transmitituko du kanalak bere konfigurazioa aldatu eta irekiz. S5-S6 domeinuek poroa osatzen dute, eta bertatik potasio ioia igarotzen da selektiboki. Amino terminalaren muturrean (Nter) PAS domeinu bat dago. Bere funtzioa argi ez badago ere, badirudi kanalaren atsedeen-egoerara itzultzeko prozesuan eta mintzeranzko garraioan parte hartzen duela. Karboxi terminalaren muturrean (Cter) nukleotido ziklikoekin (cNBD) lotzen den domeinu bat dago, eta badirudi kanalaren garraioan eta proteina osagarriekin interakzioan inplikatur dagoela (3. irudia).



**3. irudia.** hERG kanalaren egitura, lau azpiunitatek osatua (kolore bakoitza azpiunitate bati dagokio). Zelulaz kanpoko aldetik (A) eta alboz (B) ikusita.

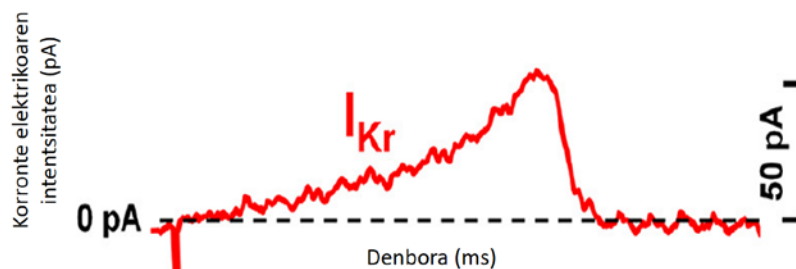
hERG kanalak dinamikoak dira, eta hiru konformazio posible har ditzakete (4. irudia).

- Atsedene-egoera: ioiek ezin dute poroa zeharkatu, baina kanala irekitzen da estimulu egoki bati erantzunez, aktibo egoerara igaroz.
- Aktibo-egoera: lau azpiunitateak konformazio honetan daudenean, kanala irekita dago, eta potasioa pasatzen da bere gradiente elektrokimikoaren alde.
- Ez-aktibo-egoera: ioiek ezin dute poroa zeharkatu eta kanala ezin da ireki beste estimulu bati erantzuteko.



**4. irudia.** hERG kanalaren konformazioak: atsedenean, ez-aktibo eta aktibo konformazioetan.

Bihotzaren birpolarizazioan kanal horrek duen garrantzia ulertzeko, haren funtzionamendua ulertu behar da. Ekintza-potentzialik ez dagoen bitartean, hERG kanala atsedeen-egoeran dago, eta ez du potasiorik pasatzen uzten. Ekintza-potentzial bat iristen denean, mintza despolarizatu egiten da eta mintz-boltajeak azkar egiten du positibo (0. fasea). Boltai positiboetan, hERG kanalak portaera berezia du, beste kanal ioniko batzuek ez bezala. Izan ere, boltaiaren balio positibo horietan, kanalaren inaktibazio-abiadura aktibazio-abiadura baino askoz azkarragoa da, eta, beraz, kanalak ez-aktibo egoerara pasatzen dira. Ondorioz, 1. fasean eta 2. faseko lehen zatian kanalak itxita daude. 2. fasearen erditik aurrera eta 3. fasean, boltaija jaisten hasten da, eta kanalak atsedeen-egoerara itzuliko dira ("deaktibazioa"). Hemen, hERG kanalak beste kanal batzuek ez duten bigarren ezaugarri berezi bat du: ez da posible egoera ez-aktibotik atsedeen-egoerara zuzenean igarotzea; beraz, lehenik eta behin aktibo-egoerara pasatzen dira, irekiz, atsedeen-egoerara igaro baino lehen. Gainera, aktibo-egoeratik atsedeen-egoerara itzultzea poliki-poliki gertatzen da. Horregatik, boltaija balio negatiboagoetara hurbildu eta indar elektroeragilea gero eta txikiagoa izan arren, gero eta hERG kanal gehiago irekitzen dira. Horrela, gero eta  $I_{Kr}$  korrante gehiago sortzen da birpolarizazio-fasea amaitu arte (5. irudia).



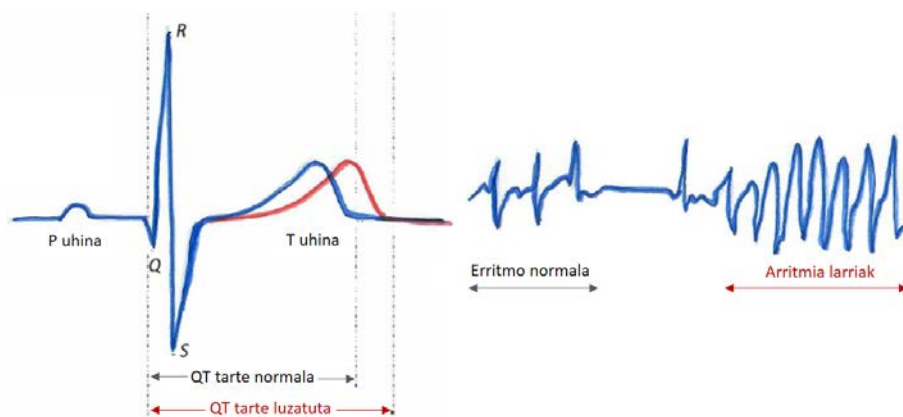
**5. irudia.**  $I_{Kr}$  korrante-dentsitatea handitu egiten da bentrakulu-despolarizazioak aurrera egin ahala (ekintza-potentzialaren 3. fasean).

*KCNH2* genearen 3.000 mutazio inguru daude deskribatuta, eta horietatik 560 inguru patologikoak dira [6]. Mutazio horiek kanal disfuntzionalak eragiten dituzte. Kasu batzuetan kanala irekitzeko eta ixteko mekanismoa (ingelesezko *gating*) edo konduktantzia aldatzen dira, baina kasu gehienetan (ia % 90ean) kanalaren mintz plasmatikoranzko garraioa aldatzen dute. hERG kanalak behar bezala funtzionatzen ez duenean,  $I_{Kr}$  korrantea murriztuta edo handituta dagoenean, alegia, birpolarizazioaren iraupena aldatu egiten da eta elektrokardiograman asaldura horiek ikus daitezke.

## 4. 2. MOTAKO SORTZETIKO QT LUZEAREN SINDROMEA

Lehenago esan bezala, bihotzaren uzkuordura ekintza-potentzialei esker gertatzen eta erregulatzen da. Ekintza-potentzial horiek forma desberdinak dituzte bihotzaren alde ezberdinetan (2.A irudia). Ekintza-potentzial horien guztien multzoa elektrokardiograman jasotzen da (6. irudia). Erregistro honetan, hainbat uhin, segmentu eta konplexu ikus daitezke, ekintza-potentzialek bihotzean zehar egiten duten ibilbideari dagozkionak. Ondorioz, bihotzaren atal desberdinak uzkuortzen (despolarizatzen) eta erlaxatzen (birpolarizatzen) dira [4, 8]. Zehazki, P uhina aurikulen despolarizazioari dagokio; QRS konplexua bentrikuluen despolarizazioari dagokio; azkenik, T uhina bentrikuluen birpolarizazioari dagokio. QT tartea, beraz, bentrikuluen despolarizazioa hasten den unearen eta horien birpolarizazioa amaitzen den unearen artean igarotzen den denborari dagokio.

Erregistro honetan agertzen diren alterazioak bihotzeko patologiarene adierazle dira. Beraz, diagnostiko tresna ona da. QT tartearen luzapena bentrikuluen birpolarizazioa moteltzearen ondorio da, eta horrek arritmia bentrikularrak eragin ditzake. Beraz, QT tartea luzatuta agertzen denean, sindrome kardiako larriak gertatzen dira (6. irudia).



**6. irudia.** Bihotz-taupada baten irudikapen elektrokardiografikoa, non QT tartea normala (urdinez) eta luzatuta (gorriz) irudikatzen den (ezkerra). Erritmo normala eta sortzen diren arritmia larriak QT tartea luzatzean (eskuina).

QT luzearen sindromeak (ingelesezko sigletan, LQTS) kanalopatia arritmogenikoak dira. Bi motatako LQTS bereiz daitezke: hartutakoa eta sortzetikoa. Hartutako LQTSan QT tartea hainbat egoeren ondorioz luzatzen da: iskemia miokardiakoa, alterazio ionikoak (hipotasemia, hipokaltzemia edo hipomagnesemia), hipotermia eta hainbat medikamentuen administrazioa [8].

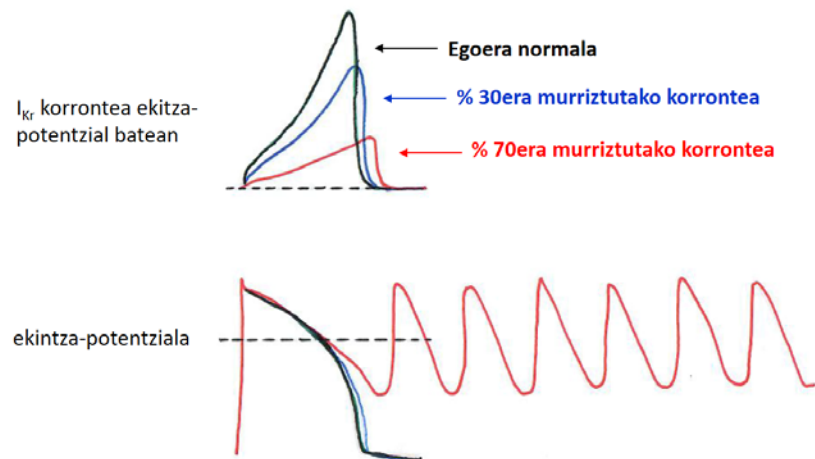
Sortzetiko LQTSek, kausa genetikoengatik QT tarte luzearen azkarra da. Klinikoki takikardiak agertzen dira, hau da, bihotza oso azkar eta modu kaotikoan uzurtzen da. Beste batzuetan, berriz, ez dago sintomatologia argirik, baina gerta daiteke egun batean kontrolik gabeko arritmiak agertzea eta heriotza gertatzea. Horregatik, elektrokardiograma aztertu eta QT tartearen luzearen behatu ondoren soilik diagnostikatu daiteke QT luzearen sindromea.

Gaur egun, hamasei mutazio genetiko desberdin ezagutzen dira, eta horrek LQTSaren hamasei forma desberdin sortzen ditu. "Nagusiak" izenekoak (1., 2. eta 3. motak) kasuen % 90 dira. Horien artean, 2. motako sortzetiko QT luzearen sindromea (ingelesezko sigletan, LQTS2) kasuen % 30-40 da, eta farmakoen bidez sortutako QT sindromeen artean ohikoena da. Sindrome-azpimota hori *KCNH2* genearen mutazioek eragiten dute, eta, ondorioz,  $I_{Kr}$  gutxitua sortzen duten hERG kanal mutatuak sortuz. Ondorioz, birpolarizazio-fasea moteldu, QT tarte luzeatu, eta arritmia larriak sortzen dira [8].

Teorikoki, mutazio horiek leku kromosomiko bereko bi aleloetan egon daitezke, hau da, bi kromosoma homologoei eragin diezaike ("mutazio homozigotikoa"), edo alelo bakar bati eragin diezaike ("mutazio heterozigotikoa"). Hala ere, errealitatean, *KCNH2* genearen mutazio homozigotikoak oso arraroak dira, eta askotan, fetua jaio aurretik hiltzen da [10, 11]. Horregatik, SQT2ren eragile diren *KCNH2* geneko mutazioak heterozigotikoak dira. Egoera horretan, funtzionalak diren eta ez diren hERG proteinen nahaste bat dago. Mutazio hauek eragin dominatzaile negatiboa dute; eraldatutako azpiunitateak azpiunitate normalak bahitzen dituzte edo kanalaren mintzeranzko garraio aldatu [8, 12, 13, 14, 15]. Ondorioz,  $I_{Kr}$  korrontearen murrizketa eragin dezakete.

Horrela, hERG kanalak sortutako  $I_{Kr}$  korrontea murrizten da. Murrizketa arina bada (% 30ekoa gutxi gorabehera), ez du ondorio larririk izango birpolarizazioan. Hala ere, murrizketa handiagoa bada (% 70ekoa edo handiagoa), birpolarizazioaren iraupena asko luzatuko da, eta bihotzeko arritmiak agertzeko arriskua handituko da [16] (7. irudia).





**7. irudia.**  $I_{K_r}$  korrontea egoera fisiologikoan (beltza), % 30eko murrizketarekin (urdina) eta % 70eko murrizketarekin (gorria) (goiko irudia). Korrontea %70etan murriztean sortzen diren ekintza-potenzial arritmogenikoak (beheko irudia).

Ikusi dugun moduan, ekintza-potenzialaren efektuaren intentsitatearen arabera, koadro klinikoa arinagoa edo larriagoa izan daiteke. Batzuetan, sintomatologia larria da eta arritmia maiz agertzen dira. Beste kasu batzuetan, koadro arritmikoa arina da edo sintomarik gabeko pazienteak dira. Azken horietan, batzuetan, bat-batean hilgarria den sinkope bat agertzen da eta, beraz, sintoma hori da lehena eta bakarra. Horregatik, LQTS2 sindromeaz diagnostikatutako paziente guztiak (sintomarik gabekoak edo sintomatologia arina dutenak ere) tratatu behar dira, ezin baita aurreikusi gaixotasunaren larritasuna.

Gaur egun, klinikan, LQTS2a tratatzeko betablokeatzaileak erabiltzen dira [17, 18], hauen artean ohikoenak nadolola eta propranolola izanik. Farmako horiek bihotz-maiztasuna gutxitzen dute, eta arritmia gutxiago sortzen dira. Hala ere, pazienteen % 30ean, tratamendua ez da eraginkorra eta arritmia ez dira desagertzen. Horregatik, zenbait adituk iradoki dute arrisku-faktoreak dituzten paziente batzuk zuzenean desfibriladore ezargarri batekin tratatu beharko lirakeela [18, 19, 20, 21]. Argi dago estrategia terapeutiko berriak bilatu behar direla, egungo tratamendua eraginkorra ez den pazienteentzat eta kontraindikazioak dituzten pazienteentzat batez ere. Hau horrela, azken urteotan, beste estrategia terapeutiko batzuk aztertzen ari dira, hala nola  $Na^+$  kanalen blokeatzaileak,  $K^+$  kanalen aktibatzaileak, blokeatzaile alfa-adrenergikoak, atropinak edo proteina kinasen inhibitzaileak [16, 17, 22]. Gaur egungo ebidentzia zientifikoa oraindik oso mugatua bada ere, ikerketak aurrera egin ahala, sindrome hori tratatzeko eta gaixotasun horren erikortasuna eta hilkortasuna murrizteko diana terapeutiko berri eta eraginkorragoak detektatzea espero dugu.

## ESKER ONAK

Lan hau Eusko Jaurlaritzako Hezkuntza Sailak (IT1707-22) eta MICINN-ek (PID2020-118814RB-I00) emandako diru-laguntzari esker burutu dugu. B S-D UPV/EHUko doktoratu aurreko bekaduna da (PIF21/313).

## BIBLIOGRAFIA

- [1] SANGUINETTI, M.C., JIANG, C., CURRAN, M.E. eta KEATING, M.T. 1995. «A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the IKr potassium channel». *Cell*, **81** (2), 299-307.
- [2] TRUDEAU, M.C., WARMKE, J.W., GANETZKY, B. eta ROBERTSON, G.A. 1995. «HERG, a human inward rectifier in the voltage-gated potassium channel family». *Science*, **269**, 92-95.
- [3] NERBONNE, J.M. eta KASS, R.S. 2005. «Molecular physiology of cardiac repolarization». *Physiological Reviews*, **85** (4), 1205-1253.
- [4] HARRIS, P.R.E. 2016. «The normal electrocardiogram». *Critical Care Nursing Clinics of North America*, **28** (3), 281-296.
- [5] ROUX, B. 2017. «Ion channels and ion selectivity». *Essays in Biochemistry*, **61** (2), 201-209.
- [6] ClinVar. KCNH2 [kontsulta-data: 2024ko otsailaren 28]. Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=KCNH2%5Bgene%5D&redir=gene>, kontsultatua.
- [7] CHIAMVIMONVAT, N., YE CHEN-IZU, CLANCY, C.E., DESCHENES, I., DOBREV, D., HEIJMAN, J., IZU, L., QU, Z., RIPPLINGER, C.M., VANDENBERG, J.I., WEISS, J.N., KOREN, G., BANYASZ, T., GRANDI, E., SANGUINETTI, M.C., BERS, D.M. eta NERBONNE, J.M. 2017. «Potassium currents in the heart: Functional roles in repolarization, arrhythmia and therapeutics». *The Journal of Physiology*, **595**(7), 2229-2252.
- [8] BORRE, E.D., GOODE, A., RAITZ, G., SHAH, B., LOWENSTERN, A., CHATTERJEE, R., SHARAN, L., ALLEN LAPOINTE, N.M., YAPA, R., DAVIS, J.K., LALLINGER, K., SCHMIDT, R., KOSINSKI, A., AL-KHATIB, S.M. eta SANDERS, G.D. 2018. «Predicting Thromboembolic and Bleeding Event Risk in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review». *Thromb Haemost*, **118**(12), 2171-2187.
- [9] SANGUINETTI, M. eta TRISTANI-FIROUZI, M. 2006. «hERG potassium channels and cardiac arrhythmia». *Nature*, **440**, 463-469.
- [10] SCHOTT, J.J., ALSHINAWI, C., KYNDT, F., et al. 1999. «Cardiac conduction defects associate with mutations in *SCN5A*». *Nat Genet*, **23**, 20-21.

- [11] JOHNSON, W., YANG, P., YANG, T., et al. 2003. «Clinical, Genetic, and Biophysical Characterization of a Homozygous HERG Mutation Causing Severe Neonatal Long QT Syndrome». *Pediatr Res*, **53**, 744–748.
- [12] SANGUINETTI, M.C. 2010. «HERG1 channelopathies». *Eur J Physiol*, **460**, 265–276.
- [13] ZHOU, Z., GONG, Q., YE, B., FAN, Z., MAKIELSKI, J.C., ROBERTSON, G.A. eta JANUARY, C.T. 1998. «Properties of HERG channels stably expressed in HEK 293 cells studied at physiological temperature». *Biophys J*, **74**, 230-241.
- [14] FEIGELSON, E., ELIZARI, M.V. eta PIZZARELLI, N. 2000. «Variabilidad de la frecuencia cardiaca y ritmo circadiano en pacientes con síndrome de intervalo QT prolongado congénito y síncope a repetición». *Revista Argentina de Cardiología*, **68** (2), 203-210.
- [15] KASS, R.S. eta MOSS, A.J. 2003. «Long QT syndrome: novel insights into the mechanisms of cardiac arrhythmias». *J Clin Invest*, **112** (6), 805-810.
- [16] SMITH, J.L., ANDERSON, C.L., BURGESS, D.E., ELAYI, C.S., JANUARY, C.T. eta DELISLE, B.P. 2016. «Molecular pathogenesis of long QT syndrome type 2». *Journal of Arrhythmia*, **32**(5), 373-380.
- [17] GOLDENBERG, I. eta MOSS, A.J. 2008. «Long QT syndrome». *J Am Coll Cardiol*, **51**, 2291-2300.
- [18] EL-SHERIF, N., TURITTO, G. eta BOUTJDIR, M. 2018. «Acquired long QT syndrome and torsade de pointes». *Pacing Clin Electrophysiol*, **41**(4), 414-421.
- [19] MOSS, A.J., ZAREBA, W., HALL, W.J., SCHWARTZ, P.J., CRAMPTON, R.S., BENHORIN, J., VINCENT, G.M., LOCATI, E.H., PRIORI, S.G., NAPOLITANO, C., MEDINA, A., ZHANG, L., ROBINSON, J.L., TIMOTHY, K., TOWBIN, J.A. eta ANDREWS, M.L. 2000. «Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome». *Circulation*, **101**, 616-623.
- [20] PRIORI, S.G., NAPOLITANO, C., SCHWARTZ, P.J., GRILLO, M., BLOISE, R., RONCHETTI, E., MONCALVO, C., TULIPANI, C., VEIA, A., BOTTELLI, G. eta NASTOLI, J. 2004. «Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with  $\beta$ -blockers». *JAMA*, **292**, 1341-1344.
- [21] GOLDENBERG, I., BRADLEY, J., MOSS, A., MCNITT, S., POLONSKY, S., ROBINSON, J.L., ANDREWS, M. eta ZAREBA, W. 2010. «International LQTS Registry Investigators. Beta-blocker efficacy in high-risk patients with the congenital long-QT syndrome

types 1 and 2: implications for patient management». *J Cardiovasc Electrophysiol*, **21(8)**, 893-901.

[22] KHAN, I.A. eta GOWDA, R.M. 2004. «Novel therapeutics for treatment of long-QT syndrome and torsade de pointes». *Int J Cardiol*, **95**, 1-6.