

Medicina cardiovascular traslacional (IV)

Bases genéticas de las arritmias malignas y las miocardiopatías

Óscar Campuzano^a, Georgia Sarquella-Brugada^b, Ramón Brugada^a, Pedro Brugada^c y Josep Brugada^d^aCentre de Genètica Cardiovascular. Universitat de Girona. Girona. España.^bDépartement de Pédiatrie. CHU Sainte-Justine. Université de Montréal. Montreal. Canadá.^cHeart Rhythm Management Center. UZ Brussel, Vrije Universiteit Brussel. Bruselas. Bélgica.^dHospital Clínic. Barcelona. España.

La biomedicina ha experimentado en los últimos 50 años unos avances sorprendentes que han permitido obtener espectaculares mejoras en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de muchas enfermedades. La cardiología, a pesar de que ha ido incorporando estos avances a un ritmo más lento, hoy está completamente sumergida en esta revolución e incluso es una de las especialidades médicas más innovadoras. Se sigue investigando para lograr nuevos avances en genética y biología molecular que nos abren, día a día, nuevos métodos de prevención, diagnóstico y tratamiento clínico de las afecciones cardiacas más severas. Así pues, para el cardiólogo clínico es imprescindible adquirir conocimientos básicos en genética y biología molecular, ya que este campo está influyendo cada vez más en la práctica clínica.

Palabras clave: Genética. Arritmias. Miocardiopatías.

The Genetic Basis of Malignant Arrhythmias and Cardiomyopathies

The remarkable advances that have taken place in biomedicine over the past 50 years have resulted in dramatic improvements in the prevention, diagnosis and treatment of many diseases. Although cardiology has adopted these advances at a relatively slow pace, today it is fully immersed in this revolution and has become one of the most innovative medical specialties. Research is continuing to give rise to new developments in genetics and molecular biology that lead, almost daily, to innovative ways of preventing, diagnosing and treating the most severe forms of heart disease. Consequently, it is essential that clinical cardiologists have some basic knowledge of genetics and molecular biology as these disciplines are having an increasing influence on clinical practice.

Key words: Genetics. Arrhythmias. Cardiomyopathies.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

INTRODUCCIÓN

En los últimos 20 años la genética ha ido tomando un papel cada vez más importante en el progreso de las ciencias médicas. Éste se ha notado especialmente en la medicina cardiovascular, lo que ha llevado a la creación del término cardiogenética. La cardiología ha incorporado progresivamente los nuevos avances de la biología molecular y la genética, lo que ha permitido conocer en pocos años numerosos genes causantes de enfermedades cardiacas. Existen múltiples afecciones cardiacas genéticamente determinadas, con o sin cardiopatía estructural acompañante, que pueden predisponer a la aparición de arritmias y de muerte súbita^{1,2}. Estas enfermedades son producto de la alteración en la codificación genética de tres grandes familias de proteínas:

1. Proteínas sarcoméricas, que se encargan de generar la fuerza en el miocito cardíaco y están en la causa de la miocardiopatía hipertrófica (MCH)³.

2. Proteínas del citoesqueleto, que están encargadas de la transmisión de esa fuerza a las células colindantes y causan la miocardiopatía dilatada (MCD)⁴.

3. Proteínas que codifican para los canales iónicos, encargadas de mantener el equilibrio iónico intracelular y extracelular y causa de las arritmias familiares⁵.

A pesar de todos los avances conseguidos, nada es tan sencillo como parece, ya que hay un solapamiento importante entre las enfermedades y los genes⁶. Por ejemplo, la troponina T puede causar tanto MCD como MCH⁷; el canal de sodio *SCN5A* es uno de los genes que originan el síndrome de Brugada, el síndrome de QT largo tipo 3 (SQT3) y también de alteraciones familiares de la conducción^{8,9}. La integración de estas alteraciones genéticas nos permitirá obtener una información clave de la estratificación del riesgo de

Correspondencia: Dr. J. Brugada Terradellas.
Servicio de Cardiología. Hospital Clínic y Provincial
c/ Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: jbrugada@clinic.ub.es

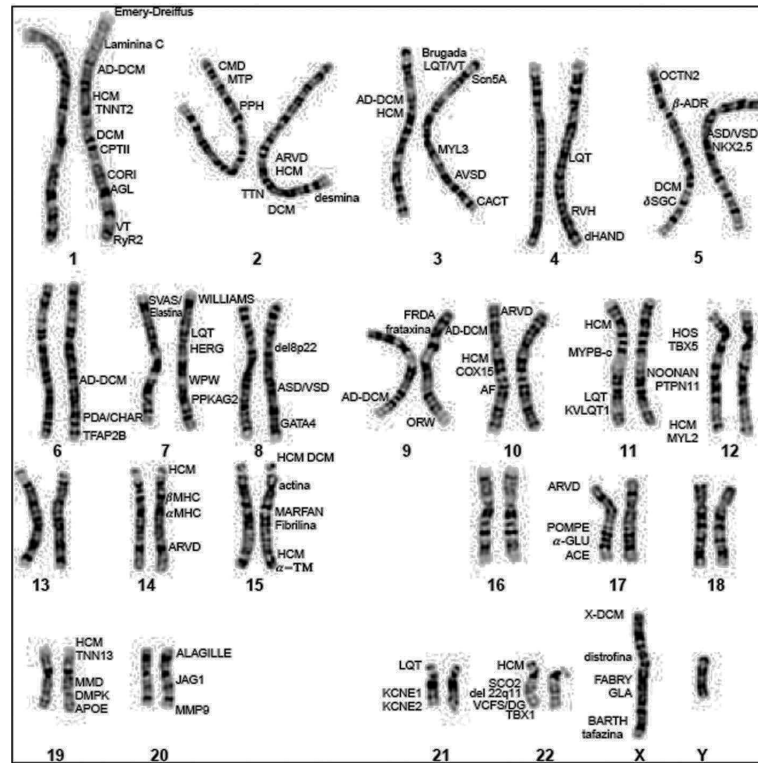


Fig. 1. Cariotipo humano normal en el que se indican, entre otros, los genes que pueden afectarse en diferentes miocardiopatías y su localización en cada uno de los cromosomas¹⁰.

muerte súbita que conllevan algunas de estas enfermedades.

GENÉTICA

Todo organismo vivo tiene su propia información genética contenida en la molécula de ADN. En ella se encuentran las unidades de herencia, los genes. Los humanos tenemos 70.000 genes distribuidos en 23 pares de cromosomas localizados en el núcleo de las células (22 autosómicos y 1 par sexual) y un único cromosoma mitocondrial. Cada par de cromosomas (homólogo) tiene los mismos genes —de los que tenemos dos copias, denominadas alelos— (fig. 1)¹⁰. Cada gen contiene la información necesaria para la síntesis de una proteína, la unidad funcional del organismo, ya que el buen funcionamiento de éste está basado en la síntesis perfecta de todas las proteínas necesarias.

La molécula de ADN está formada por cuatro tipos distintos de nucleótidos, repetidos millones de veces. Cada grupo de tres nucleótidos codifica un determinado aminoácido. Éste es un proceso en cadena; los primeros tres nucleótidos codifican el primer aminoácido y los tres siguientes el segundo, y así consecutivamente. Esta síntesis está determinada por el orden que sigue la secuencia de nucleó-

tidos en el ADN. La acumulación progresiva de todos los aminoácidos del gen da lugar a la creación de la proteína. En el genoma humano se ha descrito que menos del 1,5% de éste contiene secuencias que codifican para proteínas¹¹. El resto es material que puede ayudar al correcto funcionamiento, pero su función no está claramente establecida aún.

En ocasiones se puede producir la inserción, delección o el cambio en el orden de los nucleótidos. Son defectos genéticos denominados mutaciones (fig. 1); éstos pueden producir la síntesis de una proteína diferente o defectuosa y ocasionar una enfermedad. Que el individuo desarrolle o no una enfermedad a causa de la mutación depende de la importancia de la proteína en la función general del cuerpo humano. Si la mutación afecta al ADN de una célula germinal o reproductiva, se transmitirá a las siguientes generaciones y causará una enfermedad hereditaria.

Las enfermedades hereditarias se clasifican en:

1. Alteraciones cromosómicas, con la delección o adición de una parte o un cromosoma entero.
2. Enfermedades poligénicas (las más frecuentes), que se deben a la interacción de diferentes genes.
3. Enfermedades monogénicas. Sólo un gen causa la enfermedad, y su patrón de herencia sigue las leyes de Mendel:

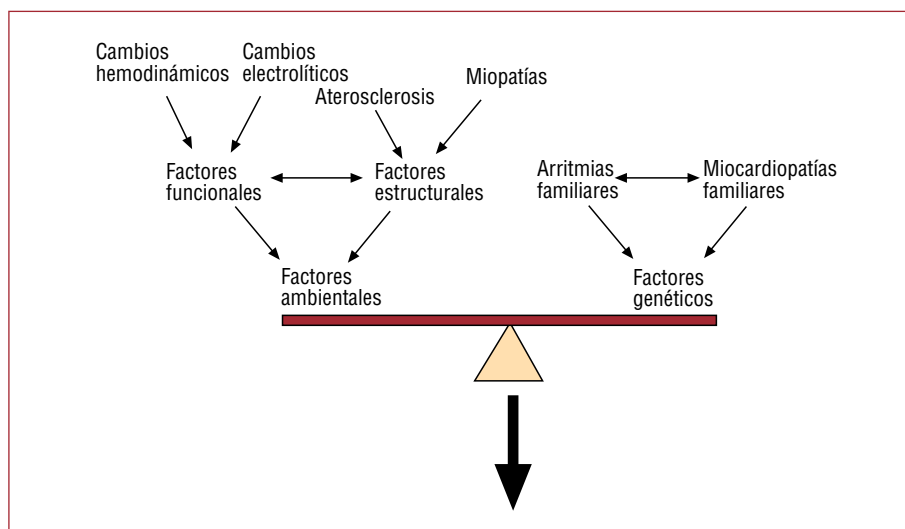


Fig. 2. La arritmogénesis depende de la interacción de diferentes factores, tanto ambientales como genéticos. El equilibrio entre estos factores evita la formación de arritmias. Un factor ambiental predisponente o un factor genético previo pueden ser suficientes para crear el sustrato necesario para la arritmogénesis¹².

– Enfermedades autosómicas dominantes. Uno de los alelos heredados es defectuoso y el otro es normal. El carácter dominante de la enfermedad significa que con un solo alelo afectado por una mutación ya se puede originar la enfermedad. La descendencia tiene un 50% de posibilidades de ser portadores de esta enfermedad si uno de los padres está afecto. Cada generación tiene afectados y tanto los varones como las mujeres pueden heredar y transmitir la enfermedad.

– Enfermedad autosómica recesiva. Requiere que los dos alelos sean defectuosos para que se produzca la enfermedad. Por lo tanto, es una forma menos común que la autosómica dominante. Si ambos padres son portadores, la descendencia tiene un 25% de posibilidades de padecer la enfermedad, y un 50% de posibilidades de ser portadores.

– Enfermedades ligadas al sexo. Las mujeres son las portadoras en uno de los cromosomas X. Los varones, al poseer un solo cromosoma X, padecen la enfermedad si heredan el cromosoma mutado.

– Enfermedades mitocondriales. Siempre son transmitidas por la mujer porque el cromosoma mitocondrial proviene siempre de la madre. Por lo tanto, no se produce transmisión de varón a varón.

En general, todos los seres humanos presentan pequeñas variaciones en un lugar determinado del ADN, denominadas polimorfismos. A diferencia de las mutaciones, los polimorfismos carecen de magnitud para producir enfermedades, pero pueden alterar la respuesta del individuo a ellas y producir variaciones en la predisposición, la evolución y la respuesta al tratamiento^{12,13}.

ARRITMIAS

Las arritmias cardíacas son una de las mayores causas de mortalidad y morbilidad en la población,

especialmente en los pacientes con enfermedad cardíaca previa¹⁴, y causan cada año casi 1 millón de casos de síncope y muerte súbita en Europa y América¹⁵. Las arritmias, como todas las enfermedades, resultan de la interacción de factores ambientales y genéticos (fig. 2)¹². En las últimas décadas, numerosos estudios han centrado sus hipótesis en los factores arritmogénicos ambientales —tanto estructurales como funcionales—, además de los factores étnicos¹⁶. Se ha visto que algunas de las complicaciones en las arritmias sólo se presentan cuando existe una interacción perfecta entre los diferentes factores. Los mecanismos básicos que predisponen a las arritmias en los pacientes, con y sin enfermedad cardíaca previa, no han sido aún bien definidos, aunque se han identificado mutaciones en genes que codifican para canales iónicos cardíacos, como factores de riesgo en la patogenia de arritmias letales y no letales^{17,18}.

Las arritmias familiares pueden clasificarse en dos grandes grupos dependiendo de su asociación con otras enfermedades cardíacas¹⁹: *a)* causa primaria, en la que la base de la arritmia se presenta las propiedades eléctricas del corazón²⁰, y *b)* causa secundaria, en la que la arritmia se debe a una miocardiopatía familiar de base, caracterizada por hipertrofia³, dilatación⁴ o infiltración fibroadiposa²¹. Si bien el mecanismo de ambos grupos es diferente, la muerte súbita es la característica común de todas estas enfermedades devastadoras²².

CANALOPATÍAS

Los canales iónicos son proteínas transmembrana que permiten el paso de iones dentro y fuera del miocardiocito; este proceso se rige por una sincronización entre la apertura y el cierre de los canales a raíz de un gradiente eléctrico que origina el potencial de acción cardíaco²³. Alteraciones de estas pro-

TABLA 1. Enfermedades de los canales iónicos de origen genético

Canal	Enfermedad	Herencia	Locus	Gen
Sodio	QT largo 3	Autosómico dominante	3p21-23	<i>SCN5A</i>
	QT largo 10	Autosómico dominante	11q23	<i>SCN4B</i>
	SBr	Autosómico dominante	3p21	<i>SCN5A</i>
		Autosómico dominante	3p24	<i>GPD1-L</i>
	Síndrome de Lev-Lenègre	Autosómico dominante	19q13.2	?
		Autosómico dominante	3p21	<i>SCN5A</i>
	FA	Autosómico dominante	3p21	<i>SCN5A</i>
Relación sodio	QT largo 9	Autosómico dominante	3p25	<i>Cav3</i>
Potasio	QT largo 1	Autosómico dominante	11p15.5	<i>KCNQ1</i>
	QT largo 2		7q35	<i>KCNH2</i>
	QT largo 5		21p22.1-22-2	<i>Mink(KCNE1)</i>
	QT largo 6		21p22.1-22-2	<i>MIRP1(KCNE2)</i>
	QT largo 7		17p23.1-24.2	<i>KCNJ2</i>
	QT largo 1	Autosómico recesivo	11p15	<i>KCNQ1</i>
	QT largo 5		21q22	<i>Mink</i>
	QT corto 1	Autosómico dominante	7q35	<i>HERG(KCNH2)</i>
	QT corto 2		11p17	<i>KCNQ1</i>
	QT corto 3		17q23	<i>KCNJ2</i>
	FA	Autosómico dominante	10q22	?
			11p15.5	<i>KCNQ1</i>
			11q23	<i>KCNA5</i>
			12p13	<i>KCNE3</i>
			21q22	<i>KCNE2</i>
		17q23	<i>KCNJ2</i>	
Calcio	SBr y QT corto 4	Autosómico dominante	12p13.3	<i>CACNA1C</i>
	SBr y QT corto 5		10p12.33	<i>CACNB2b</i>
	Síndrome de Timothy (QTL8)	Autosómico dominante	12p13.3	<i>CACNA1C</i>
	TVP	Autosómico dominante	1q42	<i>RYR2</i>
		Autosómico recesivo	1p13	<i>CASQ2</i>
Relación calcio	QT largo 4	Autosómico dominante	4q25-27	<i>ANKB (ANK2)</i>

FA: fibrilación auricular; SBr: síndrome de Brugada; TVP: taquicardia ventricular polimórfica.

teínas de canal inducen cambios en la funcionalidad de los canales cardíacos, con ganancia o disminución de la función²⁴⁻²⁸.

La célula cardíaca se despolariza a causa de una masiva y muy rápida entrada de cargas eléctricas positivas, principalmente a través del canal de sodio (Na^+). Esto produce la fase 0 del potencial de acción. Inmediatamente se inicia la fase de repolarización, en la que la célula elimina cargas positivas porque tiene que volver al potencial de reposo. Éste es un proceso más lento y se realiza principalmente a través de un equilibrio entre los canales de potasio (K^+) y calcio (Ca^{2+}), lo que da lugar a las fases 1, 2 y 3 del potencial de acción²⁹.

Son varios los elementos necesarios para conseguir una actividad cardíaca coordinada. Entre ellos, las corrientes iónicas, los canales iónicos y las proteínas estructurales encargadas de la transmisión del impulso eléctrico y mecánico a través de los miocitos cardíacos²³. La complejidad de este proceso continúa siendo la mayor limitación para la comprensión de la arritmogénesis³⁰.

Con la incorporación de la biología molecular a la cardiología, ya podemos resolver algunos de los

misterios sobre la estructura, la función y la fisiopatología de los canales iónicos, lo que permite entender el papel que desempeñan éstos en la generación y la transmisión de la corriente eléctrica.

El análisis funcional de los canales iónicos ha permitido comprender mejor los mecanismos básicos arritmogénicos, pero no ha sido hasta el desarrollo de la genética y el descubrimiento de las mutaciones causantes de las enfermedades familiares cuando se ha podido extrapolar parte de la ciencia básica a la práctica clínica (tabla 1).

Las canalopatías, característicamente, no se acompañan de alteraciones cardíacas estructurales y su primera manifestación puede ser la muerte súbita. Además, algunas de estas enfermedades no se acompañan de alteraciones en el electrocardiograma (ECG) basal, lo cual dificulta aún más el diagnóstico. Teniendo en cuenta que estas enfermedades están determinadas por un defecto genético, es de esperar que las pruebas genéticas puedan contribuir sustancialmente al diagnóstico, la prevención y el tratamiento. Sin embargo, no se ha logrado la incorporación exitosa de estas pruebas a la práctica clínica para la evaluación de estas enfermedades.

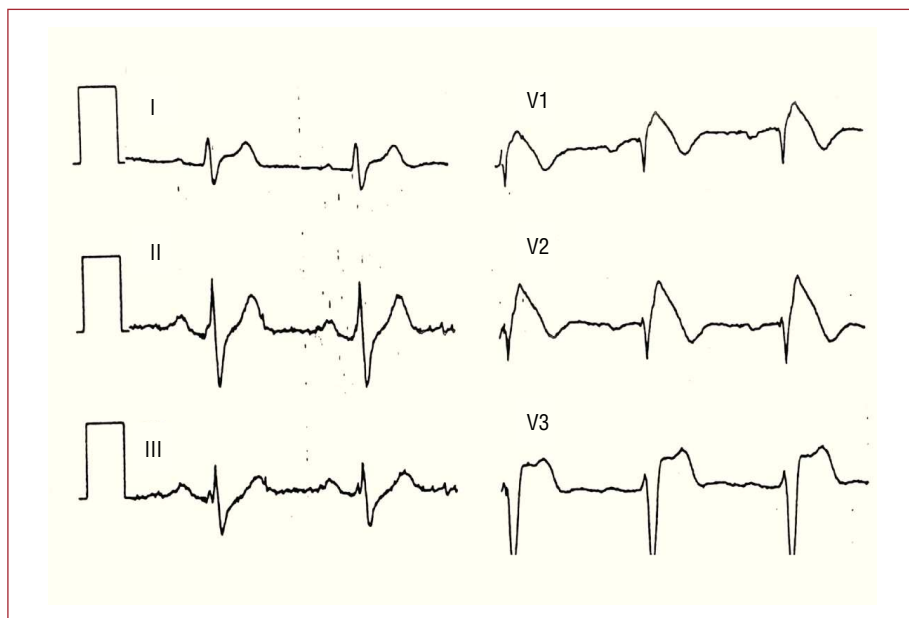


Fig. 3. Electrocardiogramas del síndrome de Brugada.

Las arritmias cardiacas que predisponen a la muerte súbita se han beneficiado de los avances en genética y biología molecular³¹. Estas afecciones, generalmente monogénicas, han permitido estudiar la forma pura de la enfermedad, en la cual un solo gen causa la arritmia³², como el síndrome de Brugada, el síndrome del QT largo y el síndrome de QT corto (figs. 3-5) y la taquicardia ventricular polimórfica (TVP)^{24,25,31}. Sin embargo, con la genética el conocimiento no se limita a la forma familiar, ya que abre nuevas hipótesis de cómo el gen interactúa con el ambiente, las medicaciones o el músculo dañado y causa la arritmia en las formas adquiridas o no familiares.

En general, en función del canal iónico afecto, podremos hablar de distintas afecciones. A pesar de esto, hay cierto solapamiento de un mismo síndrome donde diferentes tipos de canal pueden estar afectados.

Canalopatías por alteración de los canales de sodio

Los canales de sodio participan de una forma clave en la propagación del potencial de acción cardiaco. La apertura de estos canales permite la sincronización de la contracción ventricular y la velocidad de la conducción³³⁻³⁶. Se han descrito varios tipos de mutaciones, con ganancia o pérdida de función del canal, las cuales dan lugar a arritmias³⁷. Ciertas mutaciones pueden dar lugar a diferentes fenotipos, incluso combinaciones de ellos³⁸.

Entre otras, tres enfermedades diferentes se han relacionado con una disfunción de los canales de sodio debido a las modificaciones genéticas en la es-

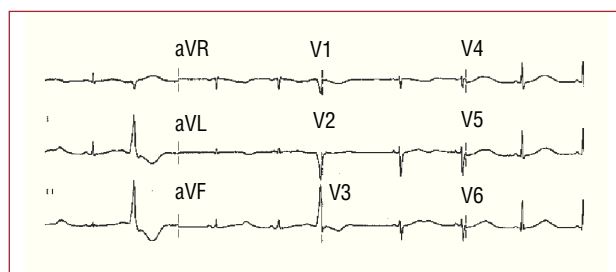


Fig. 4. Electrocardiograma del síndrome del QT largo.

tructura del canal: síndrome de QT largo, síndrome de Brugada y síndrome de Lev-Lenègre.

Síndrome de QT largo

El síndrome de QT largo es una de las principales causas de muerte súbita entre los jóvenes. Puede ser congénito o adquirido, generalmente asociado a fármacos y desequilibrio hidroelectrolítico (hipopotasemia, hipocalcemia y hipomagnesemia)³⁹. La presentación clínica puede ser variada, desde pacientes asintomáticos (diagnosticados en el contexto de un cribado familiar) a cuadros con síncope, convulsiones, arritmias ventriculares malignas, fibrilación ventricular y, típicamente, *torsades de pointes*⁴⁰⁻⁴⁵.

La forma congénita se asocia con mutaciones en los canales iónicos o proteínas relacionadas. La prolongación del intervalo QT puede surgir por una disminución en las corrientes repolarizadoras de potasio o por una inapropiada demora de la entrada de sodio en el miocito⁴⁶.

Hasta la fecha se han descrito más de 500 mutaciones y 130 polimorfismos en el síndrome de QT largo dando lugar a 10 tipos distintos⁴³. Aunque la

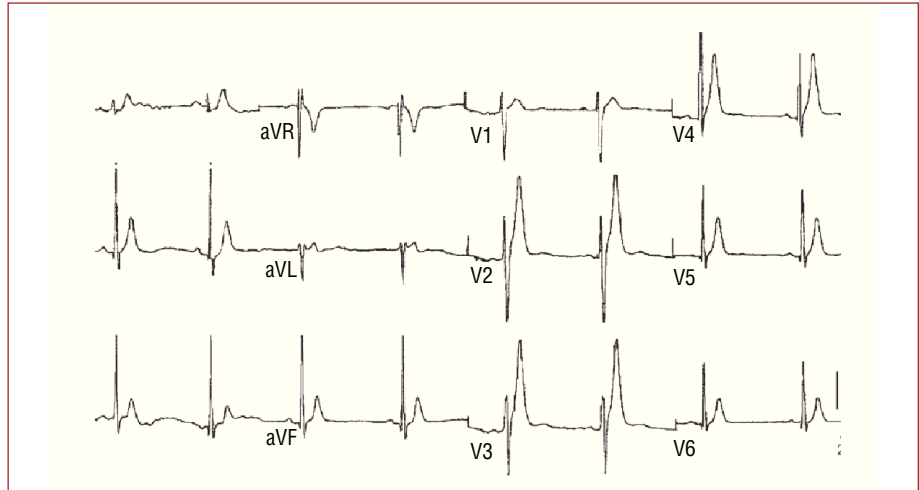


Fig. 5. Electrocardiograma del síndrome del QT corto.

mayoría de los trastornos que inducen QT largo se refieren a alteraciones en el canal de potasio, algunos tipos se asocian a alteraciones en los canales de sodio⁴⁷.

El síndrome QT largo tipo 3 está asociado a mutaciones en el gen *SCN5A*^{48,49}. La mutación causa un defecto funcional basado en una falta de inactivación completa del canal que permite que continúe la entrada de iones de sodio al interior celular durante la repolarización, con lo que se induce una ganancia de función⁵⁰. Los pacientes con síndrome de QT largo tipo 3 presentan arritmias dependientes de bradicardia y síntomas en reposo (especialmente en la noche)⁵¹.

El QTL10 está causado por una mutación en *SCN4B* que codifica la subunidad beta ($\text{NaV}\beta 4$) del canal de sodio. La subunidad beta tiene un papel importante en la regulación de la cinética de canal, la transducción de señales y la expresión de la subunidad α del canal de sodio. La subunidad $\text{NaV}\beta 4$ provoca un cambio negativo en el voltaje de la dependencia de sodio en el canal de activación. Esta mutación en *SCN4B* induce un cambio positivo en la inactivación de los canales de sodio, lo que aumenta el I_{Na} y retrasa la repolarización de manera similar a lo que ocurre en el síndrome de QT largo tipo 3⁵².

El síndrome QTL9 se produce por alteración de *caveolina-3*; se cree que este tipo aumenta el intervalo QT, ya que afecta a la funcionalidad de los canales de sodio. Las mutaciones en este gen conducen a una ganancia de función de los canales de sodio⁵³, similar a lo que ocurre en el QT largo tipo 3.

Síndrome de Brugada

El síndrome de Brugada, descrito en 1992⁵⁴, se caracteriza por los hallazgos electrocardiográficos (elevación del segmento ST en V1-3) sin cardiopatía

estructural. Es una importante causa de muerte súbita, generalmente por TVP, con una incidencia de alrededor de 26-38/100.000 personas/año. Aunque la media de edad al inicio de los eventos es alrededor de los 40 años, la muerte súbita puede afectar a personas de todas las edades, especialmente varones (75%). De los pacientes afectados, un 20-50% tiene antecedentes de muerte súbita familiar.

El síndrome de Brugada es una enfermedad de herencia familiar autosómica dominante y penetrancia variable^{55,56}. Se han descrito más de 70 mutaciones distribuidas en varios genes, lo que demuestra la heterogeneidad genética⁵⁷. Pese a que la mayoría de las mutaciones se producen en genes relacionados con los canales de sodio, el síndrome de Brugada también puede producirse porque se afectan otros canales. Esto demuestra que la fisiopatología de esta entidad posiblemente sea multifactorial por interacción entre varios mecanismos.

Un 20-25% de los pacientes afectados por el síndrome de Brugada presenta mutaciones en el gen *SCN5A*⁵⁸. Las mutaciones conllevan un cierre prematuro o que no se active el canal, lo que da una pérdida de función de los canales de sodio^{55,58}. Esto induce un acortamiento de la fase 1 del potencial de acción, lo que deja la corriente de potasio I_{to} sin oposición en esta fase⁵⁹ y resulta en la creación de un gradiente de voltaje, que es el sustrato ideal para generar arritmias por reentrada⁴⁹. Además de las mutaciones también se han descrito varios polimorfismos que alteran la función del canal de sodio⁶⁰ y podrían explicar los diferentes fenotipos clínicos e incidencia del síndrome de Brugada en diferentes zonas geográficas⁶¹, como en el sudeste asiático, donde se ha descrito una incidencia muy alta de muerte súbita por síndrome de Brugada⁶².

Otro gen relacionado con el canal de sodio y que ha sido descrito como inductor del síndrome de

Brugada es *GPDI-L*. Se ha demostrado que la mutación de *GPDI-L* reduce la superficie de membrana de expresión y reduce el perfeccionamiento activo de sodio⁶³. Además, *GPDI-L* se ha visto que es origen de una parte de las muertes súbitas del lactante⁶⁴.

Síndrome de Lev-Lenègre

El síndrome de Lev-Lenègre es una rara entidad que se caracteriza por una alteración del sistema de conducción que lleva al bloqueo gradual de éste, arritmias ventriculares o asistolia^{48,65,66}. La cantidad y la rapidez con que el sodio entra en la célula determinan la velocidad de conducción del impulso eléctrico a través de las células dependientes de sodio (células musculares del ventrículo y la aurícula y células del sistema His-Purkinje). Si una mutación produce una reducción en la cantidad de sodio que entra en la célula, se produce una disminución en la velocidad de conducción del impulso que da como resultado la pérdida de función en la fase 0 del potencial de acción (apertura del canal)⁶⁷. Ése es el caso del síndrome de Lev-Lenègre.

En 1995 se describieron por primera vez alteraciones cromosómicas (19q13.2-13.3) que llevan a bloqueo de rama⁶⁸, y en 1999, las primeras mutaciones, localizadas en el gen *SCN5A*⁶⁸.

Canalopatías por alteración de los canales de potasio

Los canales de potasio participan de una forma clave en el potencial de acción cardiaco, ya que permiten que las corrientes de repolarización contrarresten la despolarización anterior⁶⁹⁻⁷³. Las mutaciones en los genes que codifican para las proteínas del canal de potasio pueden llevar a una disfunción de este canal y resultar en tres tipos de enfermedades: síndrome de QT largo, síndrome de QT corto y fibrilación auricular (FA).

Síndrome de QT largo

El síndrome de QT largo, la mayoría de veces, lo inducen alteraciones en la repolarización que implican a los canales de potasio (Iks, Ikr, Iki)⁴⁵. Todas las mutaciones en estos canales producen una pérdida de función; esto origina un descenso de la liberación de potasio desde las células que induce que los canales se mantengan abiertos más tiempo y se observe una prolongación del intervalo QT debido a un tiempo de repolarización ventricular más prolongado^{41,42}.

Se han descrito multitud de mutaciones; de éstas, unas 300 se localizan en 6 genes de potasio dife-

rentes que suponen un 50-60% de los casos clínicos de QT largo⁷⁴⁻⁷⁷.

Uno de ellos es el gen *KCNQ1* (*KvLQT1*), el cual se une a la proteína codificada por el gen *KCNE1* (*minK*) para formar el complejo funcional Iks. Las mutaciones en *KCNQ1* producen un 40-50% de los casos de QT largo, dando el síndrome QT largo tipo 1⁷⁸, el más común de los tipos de QT largo⁷⁹, caracterizado por una repolarización retrasada y el consecuente QT prolongado⁸⁰. Cuando su herencia es autosómica dominante, hablamos del síndrome de Romano-Ward; cuando es autosómico recesivo da el síndrome de Jervell y Lange-Nielsen, típicamente asociado a sordera⁸¹.

Recientemente se han descrito seis nuevas mutaciones, dos exónicas y cuatro intrónicas⁸². En *KCNE1* se han descrito hasta ahora cinco mutaciones⁸³, las cuales inducen un 2-5% de los casos del llamado síndrome QT largo⁵, del que se cree que puede alterar tanto Iks como Ikr⁸⁴.

Otro gen afectado es *KCNH2* (*HERG*, *human-ether-a-go-go-related*)⁸⁵, que codifica la subunidad alfa del complejo Ikr; la subunidad alfa está determinada por el gen *KCNE2* (*MiRP1*)⁸⁶. Este complejo Ikr es el mayor inductor de la repolarización rápida de la fase 3⁸⁷. Las mutaciones en *KCNH2* (más de 80) dan una pérdida de función del canal Ikr, y suponen un 35-45% del denominado síndrome de QT largo 2 de herencia autosómica dominante⁸⁸. En *KCNE2*, la mutación induce también pérdida de función del canal, que da lugar al síndrome QT largo 6, un síndrome muy poco común (< 1%)⁷⁹.

Otro gen implicado en el síndrome de QT largo es *KCNJ2*, situado en el cromosoma 17; codifica por Ik1 (Kir2.1), y contribuye en la fase 3 de repolarización, manteniendo el potencial de membrana. Las mutaciones en este gen suponen pérdidas de función que dan lugar al síndrome de QT largo 7 o síndrome de Tawil-Anderson⁸⁹. Tiene muy baja incidencia en la población y raramente se relaciona con síncope o muerte súbita⁹⁰, aunque sí con episodios de taquicardias polimórfica o bidireccional⁹¹.

Síndrome de QT corto

Descrito en 2000⁹², el síndrome de QT corto es una entidad de alta malignidad, caracterizada por un intervalo QT corto (< 330 ms), con onda T alta y picuda y el intervalo entre el pico y el final de la onda T no prolongado, provocando arritmias ventriculares y muerte súbita^{43,93}.

La mayoría de los pacientes con síndrome de QT corto tienen una historia familiar de muerte súbita y/o FA. La edad a la aparición de manifestaciones clínicas puede ser la infancia, por lo que se ha catalogado como una posible causa de muerte súbita

del lactante. La gravedad de las manifestaciones clínicas del síndrome de QT corto es muy variable, desde asintomático a la FA, síncope recurrente y muerte súbita.

El origen genético de esta entidad ha sido descrito recientemente, con patrón de herencia autosómico dominante y alta penetrancia^{94,95}. Las mutaciones que inducen este síndrome se localizan en cinco genes⁴³, de los cuales tres (*KCNQ1*, *KCNJ2* y *KCNH2*) codifican para canales de potasio, con ganancia de función y, por lo tanto, acortamiento de la repolarización^{96,97}.

El síndrome de QT corto tipo 1 se ha relacionado con mutaciones en el gen *KCNH2* (*HERG*) que inducen una rápida activación de las corrientes de potasio, con ganancia de función de IKr y un acortamiento de los potenciales de acción ventriculares⁹⁸⁻¹⁰⁰. Generalmente, los eventos cardiacos se asocian a situaciones adrenérgicas como el ruido o el ejercicio, aunque también se han descrito en reposo¹⁰¹. El síndrome de QT corto se ha asociado a FA en algunas familias.

El síndrome de QT corto tipo 2 se ha relacionado con dos mutaciones en el gen *KCNQ1*^{94,99,100} que comportan una ganancia de función del canal de potasio, lo que lleva a un acortamiento del potencial de acción con FA. Existe una entidad particular por alteración de este mismo gen que se manifiesta *in utero* en forma de bradicardia, que en el periodo neonatal se diagnostica de FA y QT corto^{99,100}.

El síndrome de QT corto tipo 3 se ha relacionado con mutaciones en el gen *KCNJ2* localizado en el cromosoma 17, comportando una aceleración de la fase 3 del potencial de acción¹⁰².

Fibrilación auricular

La FA es la arritmia más común observada en la práctica clínica. La prevalencia general del 1% aumenta con la edad hasta un 10% en la población de más de 80 años. La complicación más temida es la embolia cerebral y se considera que un tercio de todas las embolias se deben a ella¹⁰³.

En 1997 se la describió por primera vez como una enfermedad genética con un patrón de herencia autosómico dominante^{104,105}. A pesar de esto, son numerosos los genes que se han relacionado con la FA, sobre todo los que codifican para los canales de potasio (*KCNQ1*, *KCNE2*, *KCNJ2* y *KCNH2*)¹⁰⁶. Asimismo, se ha visto que los factores ambientales son especialmente modificadores de la presentación y la evolución¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Además, se ha descrito que las mutaciones o los polimorfismos en el gen *SCN5A* pueden predisponer a los pacientes a la FA¹¹⁰, aunque las variaciones en el gen *SCN5A* no parecen ser una causa importante de FA familiar^{17,18}.

Canalopatías por alteración de los canales de calcio

Los canales de calcio se han visto relacionados con un número cada vez mayor de arritmias cardíacas familiares¹¹¹.

Los iones de calcio participan en la fase 2 del potencial de acción cardíaco e incrementan la salida de calcio del retículo sarcoplásmico que permite iniciar la activación del aparato contráctil del corazón. Con unas funciones tan relacionadas con la actividad electromecánica, era de esperar que las alteraciones en las proteínas que intervienen en el equilibrio de calcio pudieran originar las arritmias cardíacas¹¹².

Se han visto relacionados en los canales de calcio: combinación síndrome de Brugada y QT corto; síndrome de Timothy, y TVP.

Combinación síndrome de Brugada y QT corto

La mutación en el gen *CACNA1C* causa una alteración en la unidad alfa de los canales de calcio tipo-L induciendo una pérdida de función del canal, relacionada con la asociación al síndrome de Brugada y QT corto tipo 4, con patrón de herencia autosómica dominante.

Con el mismo fenotipo, la mutación en *CACNB2b* causa una alteración en la unidad de los canales de calcio tipo-L, y se produce la combinación síndrome de Brugada y QT corto tipo 5^{111,113,114}.

Síndrome de Timothy

El síndrome de QT largo 8 o síndrome de Timothy es una forma de QT largo de descripción reciente¹¹⁵, en que las alteraciones se deben a una mutación en el gen *CACNA1C* que codifica para el poro (Cav1.2) del canal de calcio cardíaco tipo-L¹¹⁶. Este tipo de QT largo es poco frecuente, pero es el más letal. La mutación induce una ganancia de función con alteración de Ica, con pérdida dependiente de voltaje del canal que origina una prolongación del potencial de acción que da lugar a un ECG con un QT largo severo.

Taquicardia ventricular polimórfica

La taquicardia polimórfica catecolaminérgica es un trastorno arritmogénico familiar caracterizado por una taquicardia ventricular bidireccional y polimórfica¹¹⁷, desencadenada exclusivamente por el estímulo adrenérgico (ejercicio vigoroso, miedo), con alta mortalidad (el 30% a los 30 años de edad).

Se han identificado dos variantes genéticas, una autosómica dominante causada por mutación en el

gen del receptor de la rianodina *RyR2* (1q42-Q43) y una recesiva, causada por mutación en la isoforma del gen de la calciquestrina (*CASQ2*)¹¹⁸⁻¹²¹. Ambos genes están implicados en la regulación del calcio intracelular y ambos defectos generan un aumento en la función de estas proteínas, por lo que se incrementa la salida de calcio del retículo sarcoplásmico. Este exceso de calcio se relaciona con alteraciones en el potencial de membrana del sarcolema, con aparición de despolarizaciones tardías que facilitan las arritmias¹²⁰.

El receptor de la rianodina es un canal de calcio intracelular que se encuentra en el retículo sarcoplásmico y se activa por la entrada de pequeñas cantidades de calcio permitiendo la salida del calcio almacenado¹²². Se han identificado más de 70 mutaciones en *RyR2*. En el corazón, el receptor de la rianodina se asocia a dos enfermedades diferentes: la displasia arritmogénica de ventrículo derecho (DAVD) tipo 2 (DAVD2)¹²³ y la TVP familiar¹¹⁹. Es interesante que el mismo gen cause dos enfermedades tan distintas, una con alteración estructural —la DAVD2— y la otra sobre corazón estructuralmente normal. En la actualidad se está investigando si esta diferencia se debe al tipo de mutación, a modificadores genéticos o al ambiente.

Otros genes que inducen canalopatías

Existen otros genes como el *ANK2* (cromosoma 4, 4q25-27), que está involucrado en el síndrome de QT largo 4. A pesar de no afectar específicamente a un canal, se incluye en el grupo de las canalopatías. Este gen codifica la proteína ankirina B, cuya función es adaptar distintas estructuras en la membrana celular, como la bomba Na/K ATPasa, intercambiador Na/Ca y receptor del inositol trifosfato^{124,125}. Una disminución en la función de la ankirina B altera la homeostasis de calcio, prolonga la repolarización y genera arritmias ventriculares letales¹²⁶.

Otro gen es *Caveolina-3* (*Cav3*), implicado en el tráfico de membrana y con la correcta posición de las proteínas de los canales iónicos situados en la membrana sarcoplásmica. Las mutaciones inducen una ganancia de función de los canales de sodio, dando el síndrome QT largo tipo 9⁵³.

Miocardiopatías

Se han detectado varias mutaciones que causan miocardiopatías arritmogénicas en el ser humano¹²⁷; estas mutaciones se han identificado en un amplio número de genes que codifican tanto para proteínas contráctiles y estructurales como para la producción de energía cardíaca (fig. 3; tabla 2).

TABLA 2. Miocardiopatías de origen genético

Enfermedad	Locus	Gen	
Miocardiopatía hipertrófica	14q12	<i>MYH6</i>	
	14q12	<i>MYH7</i>	
	11p11.2	<i>MYBPC3</i>	
	12q24.3	<i>MYL2</i>	
	3p21	<i>MYL3</i>	
	1q32	<i>TNNT2</i>	
	19q13.4	<i>TNNI3</i>	
	15q22.1	<i>TPM1</i>	
	15q14	<i>ACTC</i>	
	2q24.3	<i>TTN</i>	
	3p	<i>TNNC1</i>	
	11p15.1	<i>CRP3</i>	
	17q12	<i>TCAP</i>	
	Miocardiopatía dilatada	14q12	<i>MYH7</i>
		15q14	<i>ACTC</i>
1q32		<i>TNNT2</i>	
15q22.1		<i>TPM1</i>	
2q24.3		<i>TTN</i>	
11p15.1		<i>CRP3</i>	
17q12		<i>TCAP</i>	
Xp21		<i>Distrofina</i>	
2q35		<i>Desmina</i>	
10q22.1-10q23		<i>Metavinculina</i>	
4q12		<i>Betasarcoglucono</i>	
5q33		<i>Deltasarcoglucono</i>	
Xq28		<i>Tafazina</i>	
1q21		<i>Lamina A/C</i>	
6q22.1		<i>Fosfolambano</i>	
DAVD 1	14q23-24	<i>TGFβ3</i>	
DAVD 2	1q42-q43	<i>RyR2</i>	
DAVD 3	14q12-q22	?	
DAVD 4	2q32.1-q32.3	?	
DAVD 5	3q21.3-3p23	<i>LAMR-1</i>	
DAVD 6	10p12-p14	?	
DAVD 7	2q35	<i>Desmina</i>	
DAVD 7	10q22.3	<i>ZASP</i>	
DAVD 8	6p24	<i>Desmoplaquina (DSP)</i>	
DAVD 9	12p11	<i>Placofilina-2 (PKP2)</i>	
DAVD 10	18q12.1-q12.2	<i>Desmogleína-2 (DSG2)</i>	
DAVD 11	18q12.2	<i>Desmocollina-2 (DSC2)</i>	
Naxos	17q21	<i>Placoglobina (JUP)</i>	

DAVD: displasia arritmogénica de ventrículo derecho.

Miocardiopatía hipertrófica

La MCH es una enfermedad del miocardio caracterizada por una inexplicada hipertrofia asimétrica del ventrículo izquierdo, con hallazgos de desestructuración de los miocitos y fibrosis^{128,129}. Es la alteración genética cardiovascular más frecuente, con una prevalencia en la población general es de 1/500¹³⁰⁻¹³⁴, afectando a niños y jóvenes. Las manifestaciones clínicas aparecen por disfunción diastólica inicialmente y sistólica-diastólica en estados más evolucionados, por lo que el paciente puede estar asintomático o presentarse en forma de insuficiencia

cardíaca o muerte súbita. La mortalidad es mayor en los pacientes jóvenes (a menudo atletas) que en los adultos, y la primera manifestación de la enfermedad puede ser precisamente la muerte súbita. La enfermedad se considera familiar en un 90% de los casos, generalmente con un patrón de herencia autosómica dominante, a excepción de los casos con mutaciones en el ADN mitocondrial (ADNmt), que se heredan por vía materna.

La entidad clínica fue descrita en 1958¹³⁵, pero no fue hasta 1989 cuando se descubrió el primer gen implicado en esta enfermedad. Desde entonces se han identificado más de 400 mutaciones¹³⁶. A pesar de esto, el 60% de los pacientes con MCH presentan alteraciones en sólo 9 genes, en los que se centrará el cribado genético.

Estos genes codifican para las proteínas de la estructura sarcomérica del músculo cardíaco, como la cadena pesada betamiosina (*MYH7*)^{137,138} y la proteína C de unión a miosina (*MYBPC3*)¹³³; otros codifican para la cadena pesada alfamiosina (*MYH6*), troponina I (*TNNI3*)¹³⁹, troponina T (*TNNT2*)^{140,141}, alfatropomiosina (*TPMI*)^{140,141}, cadenas ligeras de miosina esencial (*MYL3*)¹⁴², reguladora (*MYL2*), titina y alfaactina (*ACTC*)¹⁴³⁻¹⁴⁶. También se han detectado mutaciones en genes involucrados en el metabolismo del grupo hemo y Fe²⁺, y en genes de la bioenergética mitocondrial.

Estudios genéticos en familias con hipertrofia ventricular izquierda han demostrado cardiomiopatías metabólicas con mutaciones en *PRKAG2* y en *LAMP2*. Hasta ahora se considera que las mutaciones no predicen el fenotipo, ya que en una misma familia pueden existir individuos con diferentes grados de hipertrofia o con mayor predisposición a muerte súbita que otros con la misma mutación. Esto se debe a la intervención de genes modificadores y polimorfismos, que requieren estudios más exhaustivos¹²⁸.

Con base en estos resultados, se asume que la interrupción del metabolismo energético mitocondrial cardíaco es la causa de MCH en los pacientes con problemas de contracción sarcomérica; esto nos puede ayudar a entender numerosas observaciones clínicas como su heterogeneidad, su variabilidad en la presentación clínica y su asimetría en la hipertrofia. La identificación del genotipo podría contribuir a la estratificación de riesgo, pero deben realizarse más estudios de genotipo-fenotipo para confirmar esta utilidad.

Miocardiopatía dilatada

La MCD está caracterizada por dilatación ventricular que comporta una alteración de la función sistólica, principalmente en el ventrículo izquierdo. Los pacientes presentan signos de insuficiencia car-

diaca, palpitaciones o muerte súbita. La prevalencia es de 1/2.500 personas. Son múltiples los factores que pueden desencadenar una MCD, por lo que es una entidad altamente heterogénea. A pesar de esto, los estudios sistemáticos de los familiares de pacientes con MCD indican que al menos un 35% de los casos son hereditarios¹⁴⁷. Las arritmias que presentan los pacientes con MCD familiar suelen ser las mismas que en las formas adquiridas, con defectos en la conducción auriculoventricular e intraventricular, arritmias ventriculares y FA. En estos pacientes normalmente se produce un deterioro progresivo de la función ventricular y fallecen debido a insuficiencia cardíaca o arritmias. La mortalidad a los 5 años es de entre un 40% y un 80%.

En 1994 se encontró el primer *locus* de MCD con bloqueo auriculoventricular en el cromosoma 1¹⁴⁸. El escenario de esta enfermedad es sumamente complejo, por lo que la utilidad clínica del análisis genético es limitada. Se han identificado más de 20 mutaciones en genes que codifican para proteínas del citoesqueleto, núcleo celular y sarcómero. Una de las mutaciones más importantes (30%) es la encontrada en el gen *lamina A/C* (*LMNA*)^{148,149}, que codifica una proteína que se expresa en casi todos los tipos celulares y cuya función es contribuir a la integridad del núcleo proporcionándole soporte mecánico^{150,151}. Otros genes, como *MYH7* y *TNNT2*, identificados previamente como causa de MCH, también pueden causar MCD. Incluso en una gran familia con MCD se identificó mutación en *SCN5A*¹⁵².

Los patrones de herencia de las formas familiares son varios: *a*) enfermedad autosómica dominante, de la que se han descrito *locus* en varios cromosomas (actina, desmina, lamina A/C, deltasarcoglicano); *b*) enfermedad ligada al cromosoma X, en la que se ha descrito el gen de la distrofina como causante de la enfermedad. Mutaciones directas en el gen de la distrofina originan distrofia muscular de Duchenne o de tipo Becker, en las cuales se afectan tanto el músculo cardíaco como el esquelético; sin embargo, las mutaciones en este gen no son una causa común de MCD, y *c*) enfermedades mitocondriales, las cuales típicamente afectan a otros órganos además del miocardio; hasta ahora se han descrito dos *loci* de MCD conjuntamente con arritmias primarias, sin que una sea la causa de la otra. Estas familias presentan la enfermedad de forma autosómica dominante.

Displasia arritmogénica de ventrículo derecho

La displasia arritmogénica del ventrículo derecho (DAVD) es una enfermedad que se caracteriza por sustitución progresiva del tejido miocárdico por tejido adiposo y fibrosis, con afección

progresiva del epicardio hacia el endocardio, típicamente en el ventrículo derecho^{21,153,154}. Suele afectar a 1/5.000 personas, aunque con una prevalencia aumentada en varones (80%). La mayoría de los casos son diagnosticados antes de los 40 años de edad. Normalmente los individuos afectados presentan arritmias ventriculares sintomáticas que se inician en el ventrículo derecho, síncope y gran riesgo de muerte súbita^{155,156}. Es la causa del 5% del total de muertes súbitas, especialmente en jóvenes atletas.

La enfermedad tiene dos patrones de herencia distintos. La forma más común es la autosómica dominante, de la que se han identificado hasta el momento mutaciones en seis genes, incluidos cuatro que codifican proteínas del desmosoma (proteínas de unión intercelular)¹⁵⁷. En el 45% de los pacientes con esta enfermedad se encuentra una mutación que afecta a la proteína plakofilina 2 (PKP2)¹⁵⁸. El resto de los defectos genéticos se identifican en una proporción muy baja de pacientes y se deben a defectos en proteínas como desmoplaquina, placoglobina, desmogleína-2 o desmocollina-2¹⁵⁹.

Al haber tantos *loci* involucrados en la enfermedad, se ha descrito varios fenotipos de DAVD: el DAVD tipo 1 por alteración en 14q23–24¹⁶⁰, el tipo 2 por alteración en 1q42–q43¹²³, la DAVD tipo 3 por mutación en 14q12–q22¹⁶¹, el tipo 4 por alteración en 2q32¹⁶², el tipo 5 por mutación en 3q23¹⁶³, el tipo 6 que afecta a 10p12–p14¹⁶⁴, la DAVD tipo 7 por mutación en 10q22.3¹⁶⁵, el tipo 8 con alteración en 6p24¹⁶⁶, el tipo 9 por alteración en 2p11¹⁶⁷, el tipo 10, por mutación en 8q12.1–q12.2¹⁶⁸ y, finalmente, la DAVD tipo 11 por mutación en 18q21¹⁶⁹.

Se ha descrito una forma con patrón de herencia autosómica recesiva en la isla griega de Naxos, denominado precisamente síndrome de Naxos. Este síndrome consta de DAVD, queratoderma palmo-plantar y un cabello rizado típico.

El análisis genético puede ser útil para el cribado familiar, ya que la incidencia familiar es del 50%, lo cual permite establecer el diagnóstico en los casos indeterminados y en portadores de la mutación asintomáticos. En estos individuos es importante el consejo genético previendo futuros embarazos. Son necesarios estudios de correlación genotipo-fenotipo para valorar el papel del análisis genético en esta enfermedad.

CONCLUSIONES

El avance en el conocimiento del genoma humano ha permitido abrir numerosas vías de investigación genética para todo tipo de enfermedades. El campo de la cardiología es uno de los que más se ha beneficiado del tremendo potencial de la genética y de la aplicación de la tecnología genético-molecular.

Ha pasado ya más de una década desde el descubrimiento del primer gen que causa una enfermedad familiar cardiaca y el nuevo enfoque multidisciplinario en el manejo de estas enfermedades comprende la integración de la investigación tanto básica como clínica, abriendo nuevas posibilidades para la prevención, la estratificación de riesgo, el diagnóstico y el tratamiento¹⁷⁰. Entender las enfermedades cardiovasculares a escala genómica puede permitirnos hacer una mejor estratificación de subclases de pacientes para optimizar y dirigir terapias específicas para cada paciente^{20,171}.

Se espera que futuras investigaciones generen un cambio en la forma en que luchamos contra estas enfermedades. Los campos relacionados con la farmacogenética abrazan la promesa de mejorar el desarrollo de fármacos personalizados que tengan en cuenta la edad y la genética individual que modifican el transporte y metabolismo de los medicamentos. La meta no es eliminar todos los genes causantes de enfermedad, sino permitir la transición desde un cuidado paliativo y reactivo hacia los tratamientos preventivos que disminuyan o eviten la expresión de mutaciones o polimorfismos relacionados con mayor predisposición a las arritmias letales¹⁷².

Son tres los factores clave en el avance de la biomedicina hacia los tratamientos personalizados: pacientes, clínicos e investigadores básicos. La interacción entre ellos permitirá la mejora del tratamiento de las diferentes enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brugada R, Brugada J, Brugada P. Genética y arritmias. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:432-7.
2. Farwell D, Gollob MH. Electrical heart disease: Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias in normal structural hearts. *Can J Cardiol.* 2007;23 Suppl A:A16-22.
3. Marian AJ, Roberts R. Recent advances in the molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1995;92:1336-47.
4. Olson TM, Michels VV, Thibodeau SN, Tai YS, Keating MT. Actin mutations in dilated cardiomyopathy, a heritable form of heart failure. *Science.* 1998;280:750-2.
5. Roden DM, Lazzara R, Rosen M, Schwartz PJ, Towbin J, Vincent GM. Multiple mechanisms in the long-QT syndrome. Current knowledge, gaps, and future directions. The SADS foundation task force on LQTS. *Circulation.* 1996;94:1996-2012.
6. Cirino AL, Ho CY. Genetic testing in cardiac disease: From bench to bedside. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2006;3:462-3.
7. Li D, Czernuszewicz GZ, González O, Tapscott T, Karibe A, Durand JB, et al. Novel cardiac troponin t mutation as a cause of familial dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2001;104:2188-93.
8. Brugada P, Geelen P, Brugada R, Mont L, Brugada J. Prognostic value of electrophysiologic investigations in brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2001;12:1004-7.

9. Brugada R, Roberts R. Brugada syndrome: Why are there multiple answers to a simple question? *Circulation*. 2001;104:3017-9.
10. Cruz Robles D, De la Peña Díaz A, Arce Fonseca M, García Trejo JJ, Pérez Méndez OA, Vargas Alarcón G. Genetics and molecular biology of the congenital, and acquired heart disease. *Arch Cardiol Mex*. 2005;75:467-82.
11. Birney E, Stamatoyannopoulos JA, Dutta A, Guigo R, Gingeras TR, Margulies EH, et al. Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the encode pilot project. *Nature*. 2007;447:799-816.
12. Brugada R. Bases genéticas de las arritmias. *Rev Esp Cardiol*. 1998;51:274-85.
13. Brugada R, Roberts R. The molecular genetics of arrhythmias and sudden death. *Clin Cardiol*. 1998;21:553-60.
14. Antzelevitch C. Molecular genetics of arrhythmias and cardiovascular conditions associated with arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14:1259-72.
15. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, et al. Task force on sudden cardiac death, european society of cardiology. *Europace*. 2002;4:3-18.
16. Thomas K, Grant AO. Ethnicity and arrhythmia susceptibility. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:427-9.
17. Ellinor PT, Nam EG, Shea MA, Milan DJ, Ruskin JN, MacRae CA. Cardiac sodium channel mutation in atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2008;5:99-105.
18. Ellinor PT, Yi BA, MacRae CA. Genetics of atrial fibrillation. *Med Clin North Am*. 2008;92:41-51.
19. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Channelopathies: A new category of diseases causing sudden death. *Herz*. 2007;32:185-91.
20. Knollmann BC, Roden DM. A genetic framework for improving arrhythmia therapy. *Nature*. 2008;451:929-36.
21. El Masry HZ, Yadav AV. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6:249-60.
22. Boussy T, Paparella G, De Asmundis C, Sarkozy A, Chierchia GB, Brugada J, et al. Genetic basis of ventricular arrhythmias. *Cardiol Clin*. 2008;26:335-53.
23. Goodman BE. Channels active in the excitability of nerves and skeletal muscles across the neuromuscular junction: Basic function and pathophysiology. *Adv Physiol Educ*. 2008;32:127-35.
24. Wilde AA, Bezzina CR. Genetics of cardiac arrhythmias. *Heart*. 2005;91:1352-8.
25. Wilde AA, Van den Berg MP. Ten years of genes in inherited arrhythmia syndromes: An example of what we have learned from patients, electrocardiograms, and computers. *J Electrocardiol*. 2005;38:145-9.
26. Wilde AA. Channelopathies in children and adults. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008;31 Suppl 1:S41-5.
27. Roberts R. Mechanisms of disease: Genetic mechanisms of atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006;3:276-82.
28. Roberts R. Genomics and cardiac arrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:9-21.
29. Littmann L, Rennyson SL. Electrical storm: Clinical manifestations and management. *Minerva Med*. 2007;98:489-501.
30. Mohler PJ, Wehrens XH. Mechanisms of human arrhythmia syndromes: Abnormal cardiac macromolecular interactions. *Physiology (Bethesda)*. 2007;22:342-50.
31. Priori SG, Napolitano C. Role of genetic analyses in cardiology: Part I: Mendelian diseases: Cardiac channelopathies. *Circulation*. 2006;113:1130-5.
32. Marban E. Cardiac channelopathies. *Nature*. 2002;415:213-8.
33. Noda M, Shimizu S, Tanabe T, Takai T, Kayano T, Ikeda T, et al. Primary structure of electrophorus electricus sodium channel deduced from cDNA sequence. *Nature*. 1984;312:121-7.
34. Marban E, Yamagishi T, Tomaselli GF. Structure and function of voltage-gated sodium channels. *J Physiol*. 1998;508 (Pt 3):647-57.
35. Balser JR. Inherited sodium channelopathies: Novel therapeutic and proarrhythmic molecular mechanisms. *Trends Cardiovasc Med*. 2001;11:229-37.
36. Balser JR. The cardiac sodium channel: Gating function and molecular pharmacology. *J Mol Cell Cardiol*. 2001;33:599-613.
37. Zhu ZI, Clancy CE. Genetic mutations and arrhythmia: Simulation from DNA to electrocardiogram. *J Electrocardiol*. 2007;40:S47-50.
38. Grant AO, Carboni MP, Neplioueva V, Starmer CF, Memmi M, Napolitano C, et al. Long QT syndrome, brugada syndrome, and conduction system disease are linked to a single sodium channel mutation. *J Clin Invest*. 2002;110:1201-9.
39. Zipes DP. The long QT interval syndrome. A rosetta stone for sympathetic related ventricular tachyarrhythmias. *Circulation*. 1991;84:1414-9.
40. Medeiros-Domingo A, Iturralde-Torres P, Ackerman MJ. Clínica y genética en el síndrome de QT largo. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:739-52.
41. Roden DM. Cellular basis of drug-induced torsades de pointes. *Br J Pharmacol*. 2008;154:1502-7.
42. Roden DM. Clinical practice. Long-QT syndrome. *N Engl J Med*. 2008;358:169-76.
43. Morita H, Wu J, Zipes DP. The QT syndromes: Long and short. *Lancet*. 2008;372:750-63.
44. Goldenberg I, Moss AJ. Long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:2291-300.
45. Vohra J. The long qt syndrome. *Heart Lung Circ*. 2007;16 Suppl 3:S5-12.
46. Moss AJ, Kass RS. Long qt syndrome: From channels to cardiac arrhythmias. *J Clin Invest*. 2005;115:2018-24.
47. Rossenbacker T, Priori SG. Nuevas perspectivas en el síndrome de QT largo. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:675-82.
48. Wang Q, Shen J, Splawski I, Atkinson D, Li Z, Robinson JL, et al. Scn5a mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long qt syndrome. *Cell*. 1995;80:805-11.
49. Remme CA, Wilde AA, Bezzina CR. Cardiac sodium channel overlap syndromes: Different faces of scn5a mutations. *Trends Cardiovasc Med*. 2008;18:78-87.
50. Keating MT, Sanguinetti MC. Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cell*. 2001;104:569-80.
51. Moss AJ. Long QT syndrome. *JAMA*. 2003;289:2041-4.
52. Medeiros-Domingo A, Kaku T, Tester DJ, Iturralde-Torres P, Itty A, Ye B, et al. Scn4b-encoded sodium channel beta4 subunit in congenital long-qt syndrome. *Circulation*. 2007;116:134-42.
53. Vatta M, Ackerman MJ, Ye B, Makielski JC, Ughanze EE, Taylor EW, et al. Mutant caveolin-3 induces persistent late sodium current and is associated with long-QT syndrome. *Circulation*. 2006;114:2104-12.
54. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:1391-6.
55. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature*. 1998;392:293-6.
56. Vatta M, Dumaine R, Varghese G, Richard TA, Shimizu W, Aihara N, et al. Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS), a disease allelic to brugada syndrome. *Hum Mol Genet*. 2002;11:337-45.
57. Weiss R, Barmada MM, Nguyen T, Seibel JS, Cavlovich D, Kornblit CA, et al. Clinical and molecular heterogeneity in the brugada syndrome: A novel gene locus on chromosome 3. *Circulation*. 2002;105:707-13.

58. Schott JJ, Alshinawi C, Kyndt F, Probst V, Hoorntje TM, Hulsbeek M, et al. Cardiac conduction defects associate with mutations in *scn5a*. *Nat Genet.* 1999;23:20-1.
59. Antzelevitch C. The brugada syndrome: Ionic basis and arrhythmia mechanisms. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2001;12:268-72.
60. Poelzing S, Forleo C, Samodell M, Dudash L, Sorrentino S, Anacletio M, et al. *Scn5a* polymorphism restores trafficking of a brugada syndrome mutation on separate gene. *Circulation.* 2006;114:368-76.
61. Bezzina CR, Shimizu W, Yang P, Koopmann TT, Tanck MW, Miyamoto Y, et al. Common sodium channel promoter haplotype in asian subjects underlies variability in cardiac conduction. *Circulation.* 2006;113:338-44.
62. Baron RC, Thacker SB, Gorelkin L, Vernon AA, Taylor WR, Choi K. Sudden death among southeast asian refugees. An unexplained nocturnal phenomenon. *JAMA.* 1983;250:2947-51.
63. London B, Michalec M, Mehdi H, Zhu X, Kerchner L, Sanyal S, et al. Mutation in glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like gene (*gpd1-l*) decreases cardiac Na⁺ current and causes inherited arrhythmias. *Circulation.* 2007;116:2260-8.
64. Van Norstrand DW, Valdivia CR, Tester DJ, Ueda K, London B, Makielski JC, et al. Molecular and functional characterization of novel glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like gene (*GPD1-l*) mutations in sudden infant death syndrome. *Circulation.* 2007;116:2253-9.
65. Lenegre J, Moreau P. Chronic auriculo-ventricular block. Anatomical, clinical and histological study. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1963;56:867-88.
66. Lev M. Anatomic basis for atrioventricular block. *Am J Med.* 1964;37:742-8.
67. Tan HL, Bink-Boelkens MT, Bezzina CR, Viswanathan PC, Beaufort-Krol GC, Van Tintelen PJ, et al. A sodium-channel mutation causes isolated cardiac conduction disease. *Nature.* 2001;409:1043-7.
68. Brink PA, Ferreira A, Moolman JC, Weymar HW, Van der Merwe PL, Corfield VA. Gene for progressive familial heart block type i maps to chromosome 19q13. *Circulation.* 1995;91:1633-40.
69. Rivolta I, Abriel H, Tateyama M, Liu H, Memmi M, Vardas P, et al. Inherited brugada and long QT-3 syndrome mutations of a single residue of the cardiac sodium channel confer distinct channel and clinical phenotypes. *J Biol Chem.* 2001;276:30623-30.
70. Yellen G. The voltage-gated potassium channels and their relatives. *Nature.* 2002;419:35-42.
71. Deal KK, England SK, Tamkun MM. Molecular physiology of cardiac potassium channels. *Physiol Rev.* 1996;76:49-67.
72. Pongs O, Leicher T, Berger M, Roeper J, Bähring R, Wray D, et al. Functional and molecular aspects of voltage-gated K⁺ channel beta subunits. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;868:344-55.
73. Ravens U, Cerbai E. Role of potassium currents in cardiac arrhythmias. *Europace.* 2008.
74. Priori SG. Inherited arrhythmogenic diseases: The complexity beyond monogenic disorders. *Circ Res.* 2004;94:140-5.
75. Priori SG, Napolitano C. Genetics of cardiac arrhythmias and sudden cardiac death. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1015:96-110.
76. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, Grillo M, Bloise R, Ronchetti E, et al. Association of long qt syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA.* 2004;292:1341-4.
77. Westenskow P, Splawski I, Timothy KW, Keating MT, Sanguinetti MC. Compound mutations: A common cause of severe long-QT syndrome. *Circulation.* 2004;109:1834-41.
78. Barhanin J, Lesage F, Guillemare E, Fink M, Lazdunski M, Romey G. K(v)QT1 and LSK (mink) proteins associate to form the (ks) cardiac potassium current. *Nature.* 1996;384:78-80.
79. Modell SM, Lehmann MH. The long QT syndrome family of cardiac ion channelopathies: A huge review. *Genet Med.* 2006;8:143-55.
80. Aizawa Y, Ueda K, Scornik F, Cordeiro JM, Wu Y, Desai M, et al. A novel mutation in *KCNQ1* associated with a potent dominant negative effect as the basis for the LQT1 form of the long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18:972-7.
81. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *Am Heart J.* 1957;54:59-68.
82. Olszak-Waskiewicz M, Dziuk M, Kubik L, Kaczanowski R, Kucharczyk K. Novel *KCNQ1* mutations in patients after myocardial infarction. *Cardiol J.* 2008;15:252-60.
83. 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.
84. Bianchi L, Shen Z, Dennis AT, Priori SG, Napolitano C, Ronchetti E, et al. Cellular dysfunction of LQT5-MINK mutants: Abnormalities of *iks*, *ikr* and trafficking in long QT syndrome. *Hum Mol Genet.* 1999;8:1499-507.
85. Sanguinetti MC, Curran ME, Spector PS, Keating MT. Spectrum of *herg* K⁺-channel dysfunction in an inherited cardiac arrhythmia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93:2208-12.
86. Sanguinetti MC, Jiang C, Curran ME, Keating MT. A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: *Herg* encodes the *ikr* potassium channel. *Cell.* 1995;81:299-307.
87. Roden DM, Balse JR, George AL, Jr., Anderson ME. Cardiac ion channels. *Annu Rev Physiol.* 2002;64:431-75.
88. January CT, Gong Q, Zhou Z. Long QT syndrome: Cellular basis and arrhythmia mechanism in LQT2. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2000;11:1413-8.
89. Tsuboi M, Antzelevitch C. Cellular basis forelectrocardiographic and arrhythmic manifestations of andersen-tawil syndrome (LQT7). *Heart Rhythm.* 2006;3:328-35.
90. Plaster NM, Tawil R, Tristani-Firouzi M, Canun S, Bendahhou S, Tsunoda A, et al. Mutations in *KIR2.1* cause the developmental and episodic electrical phenotypes of andersen's syndrome. *Cell.* 2001;105:511-9.
91. Tawil R, Ptacek LJ, Pavlakis SG, DeVivo DC, Penn AS, Ozdemir C, Griggs RC. Andersen's syndrome: Potassium-sensitive periodic paralysis, ventricular ectopy, and dysmorphic features. *Ann Neurol.* 1994;35:326-30.
92. Gussak I, Brugada P, Brugada J, Wright RS, Kopecky SL, Chaitman BR, et al. Idiopathic short qt interval: A new clinical syndrome? *Cardiology.* 2000;94:99-102.
93. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, Schimpf R, Haissaguerre M, Calo L, et al. Short QT syndrome: Pharmacological treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1494-9.
94. Bellocq C, Van Ginneken AC, Bezzina CR, Alders M, Escande D, Mannens MM, et al. Mutation in the *KCNQ1* gene leading to the short qt-interval syndrome. *Circulation.* 2004;109:2394-7.
95. Borchert B, Lawrenz T, Stellbrink C. Long and short QT syndrome. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2006;17:205-10.
96. Brugada R. Is atrial fibrillation a genetic disease? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16:553-6.
97. Brugada R, Hong K, Cordeiro JM, Dumaine R. Short QT syndrome. *CMAJ.* 2005;173:1349-54.
98. Brugada R, Hong K, Dumaine R, Cordeiro J, Gaita F, Borggrefe M, et al. Sudden death associated with short-qt syndrome linked to mutations in *herg*. *Circulation.* 2004;109:30-5.
99. Hong K, Bjerregaard P, Gussak I, Brugada R. Short QT syndrome and atrial fibrillation caused by mutation in *KCNH2*. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16:394-6.

100. Hong K, Piper DR, Diaz-Valdecantos A, Brugada J, Oliva A, Burashnikov E, et al. De novo KCNQ1 mutation responsible for atrial fibrillation and short QT syndrome in utero. *Cardiovasc Res*. 2005;68:433-40.
101. Giustetto C, Di Monte F, Wolpert C, Borggreffe M, Schimpf R, Sbragia P, et al. Short QT syndrome: Clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. *Eur Heart J*. 2006;27:2440-7.
102. Priori SG, Pandit SV, Rivolta I, Berenfeld O, Ronchetti E, Dhamoon A, et al. A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene. *Circ Res*. 2005;96:800-7.
103. Anderson ME. When will we know enough to treat atrial fibrillation? *Heart Rhythm*. 2007;4:750-1.
104. Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, Marian AJ, Iglesias A, Mont L, et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1997;336:905-11.
105. Andalib A, Brugada R, Nattel S. Atrial fibrillation: Evidence for genetically determined disease. *Curr Opin Cardiol*. 2008;23:176-83.
106. Tsai CT, Lai LP, Hwang JJ, Lin JL, Chiang FT. Molecular genetics of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:241-50.
107. Schoonderwoerd BA, Smit MD, Pen L, Van Gelder IC. New risk factors for atrial fibrillation: Causes of 'not-so-lone atrial fibrillation'. *Europace*. 2008;10:668-73.
108. Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, Wang XL, Wang Y, Xu WY, et al. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science*. 2003;299:251-4.
109. Chen S, Zhang L, Bryant RM, Vincent GM, Flippin M, Lee JC, et al. KCNQ1 mutations in patients with a family history of lethal cardiac arrhythmias and sudden death. *Clin Genet*. 2003;63:273-82.
110. Darbar D, Kannankeril PJ, Donahue BS, Kucera G, Stubblefield T, Haines JL, et al. Cardiac sodium channel (SCN5A) variants associated with atrial fibrillation. *Circulation*. 2008;117:1927-35.
111. Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, Casis O, Sanguinetti MC, Aizawa Y, et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation*. 2007;115:442-9.
112. Ertel EA, Campbell KP, Harpold MM, Hofmann F, Mori Y, Perez-Reyes E, et al. Nomenclature of voltage-gated calcium channels. *Neuron*. 2000;25:533-5.
113. Antzelevitch C. Heterogeneity and cardiac arrhythmias: An overview. *Heart Rhythm*. 2007;4:964-72.
114. Antzelevitch C. Role of spatial dispersion of repolarization in inherited and acquired sudden cardiac death syndromes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293:H2024-38.
115. Lehman SE, Ackerman MJ, Benson DW Jr, Brugada R, Clancy CE, Donahue JK, et al. Inherited arrhythmias: A national heart, lung, and blood institute and office of rare diseases workshop consensus report about the diagnosis, phenotyping, molecular mechanisms, and therapeutic approaches for primary cardiomyopathies of gene mutations affecting ion channel function. *Circulation*. 2007;116:2325-45.
116. Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, Decher N, Kumar P, Bloise R, et al. Ca(v)1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell*. 2004;119:19-31.
117. Mohamed U, Napolitano C, Priori SG. Molecular and electrophysiological bases of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18:791-7.
118. Liu N, Ruan Y, Priori SG. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008;51:23-30.
119. Laitinen PJ, Brown KM, Piippo K, Swan H, Devaney JM, Brahmabhatt B, et al. Mutations of the cardiac ryanodine receptor (ryr2) gene in familial polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2001;103:485-90.
120. Priori SG, Napolitano C, Tiso N, Memmi M, Vignati G, Bloise R, et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (HRYR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2001;103:196-200.
121. Lahat H, Eldar M, Levy-Nissenbaum E, Bahan T, Friedman E, Khoury A, et al. Autosomal recessive catecholamine- or exercise-induced polymorphic ventricular tachycardia: Clinical features and assignment of the disease gene to chromosome 1p13-21. *Circulation*. 2001;103:2822-7.
122. Pitt GS, Dun W, Boyden PA. Remodeled cardiac calcium channels. *J Mol Cell Cardiol*. 2006;41:373-88.
123. Tiso N, Stephan DA, Nava A, Bagattin A, Devaney JM, Stanchi F, et al. Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2). *Hum Mol Genet*. 2001;10:189-94.
124. Mohler PJ, Schott JJ, Gramolini AO, Dilly KW, Guatimosim S, duBell WH, et al. Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature*. 2003;421:634-9.
125. Mohler PJ, Bennett V. Ankyrin-based cardiac arrhythmias: A new class of channelopathies due to loss of cellular targeting. *Curr Opin Cardiol*. 2005;20:189-93.
126. Mohler PJ. Ankyrins and human disease: What the electrophysiologist should know. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:1153-9.
127. Roberts R. Genética molecular de las cardiomiopatías. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:292-302.
128. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review. *JAMA*. 2002;287:1308-20.
129. Hughes SE. The pathology of hypertrophic cardiomyopathy. *Histopathology*. 2004;44:412-27.
130. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the cardia study. Coronary artery risk development in (young) adults. *Circulation*. 1995;92:785-9.
131. Zou Y, Song L, Wang Z, Ma A, Liu T, Gu H, et al. Prevalence of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in china: A population-based echocardiographic analysis of 8080 adults. *Am J Med*. 2004;116:14-8.
132. Van Driest SL, Ellsworth EG, Ommen SR, Tajik AJ, Gersh BJ, Ackerman MJ. Prevalence and spectrum of thin filament mutations in an outpatient referral population with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2003;108:445-51.
133. Richard P, Charron P, Carrier L, Ledeuil C, Cheav T, Pichereau C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: Distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation*. 2003;107:2227-32.
134. Arad M, Maron BJ, Gorham JM, Johnson WH Jr, Saul JP, et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2005;352:362-72.
135. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J*. 1958;20:1-8.
136. Alcalai R, Seidman JG, Seidman CE. Genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy: From bench to the clinics. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:104-10.
137. Jaenicke T, Diederich KW, Haas W, Schleich J, Lichter P, Pfordt M, et al. The complete sequence of the human beta-myosin heavy chain gene and a comparative analysis of its product. *Genomics*. 1990;8:194-206.
138. Liew CC, Sole MJ, Yamauchi-Takahara K, Kellam B, Anderson DH, Lin LP, et al. Complete sequence and organization of the human cardiac beta-myosin heavy chain gene. *Nucleic Acids Res*. 1990;18:3647-51.

139. Moolman JC, Corfield VA, Posen B, Ngumbela K, Seidman C, Brink PA, Watkins H. Sudden death due to troponin T mutations. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:549-55.
140. Watkins H, Conner D, Thierfelder L, Jarcho JA, MacRae C, McKenna WJ, et al. Mutations in the cardiac myosin binding protein-C gene on chromosome 11 cause familial hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet.* 1995;11:434-7.
141. Watkins H, McKenna WJ, Thierfelder L, Suk HJ, Anan R, O'Donoghue A, et al. Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1995;332:1058-64.
142. Poetter K, Jiang H, Hassanzadeh S, Master SR, Chang A, Dalakas MC, et al. Mutations in either the essential or regulatory light chains of myosin are associated with a rare myopathy in human heart and skeletal muscle. *Nat Genet.* 1996;13:63-9.
143. Seidman JG, Seidman C. The genetic basis for cardiomyopathy: From mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell.* 2001;104:557-67.
144. Charron P, Heron D, Gargiulo M, Richard P, Dubourg O, Desnos M, et al. Genetic testing and genetic counselling in hypertrophic cardiomyopathy: The french experience. *J Med Genet.* 2002;39:741-6.
145. Charron P, Komajda M. Genes and their polymorphisms in mono- and multifactorial cardiomyopathies: Towards pharmacogenomics in heart failure. *Pharmacogenomics.* 2002;3:367-78.
146. Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, Tanigawa G, Vosberg HP, McKenna W, Seidman CE, et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: A beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell.* 1990;62:999-1006.
147. Towbin JA, Bowles NE. The failing heart. *Nature.* 2002;415:227-33.
148. Kass S, MacRae C, Graber HL, Sparks EA, McNamara D, Boudoulas H, et al. A gene defect that causes conduction system disease and dilated cardiomyopathy maps to chromosome 1p1-1q1. *Nat Genet.* 1994;7:546-51.
149. Sinagra G, Di Lenarda A, Brodsky GL, Taylor MR, Muntoni F, Pinamonti B, et al. Current perspective new insights into the molecular basis of familial dilated cardiomyopathy. *Ital Heart J.* 2001;2:280-6.
150. Murphy RT, Starling RC. Genetics and cardiomyopathy: Where are we now? *Cleve Clin J Med.* 2005;72:465-6, 469-70, 472-7.
151. Burkett EL, Hershberger RE. Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:969-81.
152. McNair WP, Ku L, Taylor MR, Fain PR, Dao D, Wolfel E, et al. SCN5A mutation associated with dilated cardiomyopathy, conduction disorder, and arrhythmia. *Circulation.* 2004;110:2163-7.
153. Basso C, Thiene G, Corrado D, Angelini A, Nava A, Valente M. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Dysplasia, dystrophy, or myocarditis? *Circulation.* 1996;94:983-91.
154. Buja G, Estes NA 3rd, Wichter T, Corrado D, Marcus F, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: Risk stratification and therapy. *Prog Cardiovasc Dis.* 2008;50:282-93.
155. Corrado D, Buja G, Basso C, Thiene G. Clinical diagnosis and management strategies in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Electrocardiol.* 2000;33 Suppl:49-55.
156. Corrado D, Fontaine G, Marcus FI, McKenna WJ, Nava A, Thiene G, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: Need for an international registry. Study group on arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy of the working groups on myocardial and pericardial disease and arrhythmias of the european society of cardiology and of the scientific council on cardiomyopathies of the world heart federation. *Circulation.* 2000;101:E101-6.
157. Awad MM, Calkins H, Judge DP. Mechanisms of disease: Molecular genetics of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008;5:258-67.
158. Grossmann KS, Grund C, Huelsken J, Behrend M, Erdmann B, Franke WW, et al. Requirement of plakophilin 2 for heart morphogenesis and cardiac junction formation. *J Cell Biol.* 2004;167:149-60.
159. MacRae CA, Birchmeier W, Thierfelder L. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Moving toward mechanism. *J Clin Invest.* 2006;116:1825-8.
160. Rampazzo A, Beffagna G, Nava A, Occhi G, Bauce B, Noiato M, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1 (arvd1): Confirmation of locus assignment and mutation screening of four candidate genes. *Eur J Hum Genet.* 2003;11:69-76.
161. Severini GM, Krajinovic M, Pinamonti B, Sinagra G, Fioretti P, Brunazzi MC, et al. A new locus for arrhythmogenic right ventricular dysplasia on the long arm of chromosome 14. *Genomics.* 1996;31:193-200.
162. Rampazzo A, Nava A, Miorin M, Fonderico P, Pope B, Tiso N, et al. Arvd4, a new locus for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, maps to chromosome 2 long arm. *Genomics.* 1997;45:259-63.
163. Ahmad F, Li D, Karibe A, Gonzalez O, Tapscott T, Hill R, et al. Localization of a gene responsible for arrhythmogenic right ventricular dysplasia to chromosome 3p23. *Circulation.* 1998;98:2791-5.
164. Li D, Ahmad F, Gardner MJ, Weilbaecher D, Hill R, Karibe A, et al. The locus of a novel gene responsible for arrhythmogenic right-ventricular dysplasia characterized by early onset and high penetrance maps to chromosome 10p12-p14. *Am J Hum Genet.* 2000;66:148-56.
165. Ferreira A, Ceuterick-de Groote C, Marks JJ, Goemans N, Schreiber G, Hanefeld F, et al. Desmin-related myopathy with mallory body-like inclusions is caused by mutations of the selenoprotein n gene. *Ann Neurol.* 2004;55:676-86.
166. Rampazzo A, Nava A, Malacrida S, Beffagna G, Bauce B, Rossi V, et al. Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Hum Genet.* 2002;71:1200-6.
167. Gerull B, Heuser A, Wichter T, Paul M, Basson CT, McDermott DA, et al. Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Nat Genet.* 2004;36:1162-4.
168. Arnemann J, Spurr NK, Magee AI, Buxton RS. The human gene (DSG2) coding for HDGC, a second member of the desmoglein subfamily of the desmosomal cadherins, is, like DSG1 coding for desmoglein DGI, assigned to chromosome 18. *Genomics.* 1992;13:484-6.
169. Syrris P, Ward D, Evans A, Asimaki A, Gandjbakhch E, Sen-Chowdhry S, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated with mutations in the desmosomal gene desmocollin-2. *Am J Hum Genet.* 2006;79:978-84.
170. Grace A. Management of cardiac arrhythmia. *Clin Med.* 2008;8:175-6.
171. Kizana E. Therapeutic prospects of cardiac gene transfer. *Heart Lung Circ.* 2007;16:180-4.
172. Donahue JK. Gene therapy for cardiac arrhythmias: A dream soon to come true? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18:553-9.