

## PUESTA AL DÍA

### Genética y biología molecular en cardiología (XII)

## Genética y arritmias

Ramon Brugada<sup>a</sup>, Josep Brugada<sup>b</sup> y Pedro Brugada<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Baylor College of Medicine. Houston. Texas. EE.UU. <sup>b</sup>Unitat d'Arrítmies. Universitat de Barcelona.

<sup>c</sup>Cardiovascular Research and Teaching Institute Aalst. Bélgica.

En los últimos 50 años ha mejorado significativamente la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes cardíacos. Esta mejoría se debe sobre todo a las innovaciones en tecnología y farmacología, así como a las mejoras en la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades. Sin embargo, a pesar de nuestro máximo esfuerzo, la mayoría de estas enfermedades son de origen estructural y progresan inexorablemente hasta el destino final. Las terapias curativas no están a nuestra disposición, en parte debido a la poca información que tenemos de los mecanismos básicos responsables de estas enfermedades. Los nuevos avances en genética molecular y biología van a cambiar seguramente la forma en que luchamos contra estas enfermedades. La nueva información que se está obteniendo con estas disciplinas abre nuevas posibilidades no sólo para unos mejores métodos diagnósticos y terapéuticos, sino también para la prevención de la enfermedad.

**Palabras clave:** *Genética. Arritmias. Muerte súbita. Biología molecular.*

### Genetics and Arrhythmias

In the last 50 years we have been very successful at prolonging survival and improving the quality of life of patients with cardiac disease. The innovations in technology and pharmacology, better preventive and diagnostic tools have provided tremendous breakthroughs. However, despite our best efforts, the majority of cardiac diseases are structural in origin and will progress to their ultimate outcome. Curative therapies are not available due in part to our poor understanding of the basic mechanisms responsible for these diseases. The new developments in molecular genetics and biology are likely to change the way we approach a cardiac patient in the future. The diseases are presently being deciphered at the most basic level, and the information obtained opens new possibilities not only for better therapeutic and diagnostic measures but also for prevention of the disease.

**Key words:** *Genetics. Arrhythmias. Sudden death. Molecular biology.*

Full English text available at: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## INTRODUCCIÓN

Hay muchas enfermedades cardíacas determinadas genéticamente, con o sin patología estructural, que predisponen a arritmias (tabla 1). Estas enfermedades son sobre todo el resultado de anomalías en la codificación genética de tres grandes familias de proteínas: las proteínas sarcoméricas<sup>1</sup>, que se encargan de generar la fuerza en el miocito cardíaco y serán responsables de la miocardiopatía hipertrófica; las proteínas del citoesqueleto<sup>2</sup>, que se encargan de la transmi-

sión de esta fuerza a las células colindantes y causan la miocardiopatía dilatada, y las proteínas que codifican los canales iónicos<sup>3</sup>, encargados de mantener el balance iónico intra y extracelular, que son responsables de las arritmias familiares. Sin embargo, ya se ha averiguado que en biología molecular es todo mucho más complejo. Por ejemplo, hay un solapamiento importante entre las enfermedades y los genes; la troponina T puede ser causante tanto de miocardiopatía dilatada como de miocardiopatía hipertrófica<sup>4</sup>. El canal de sodio SCN5A es uno de los genes responsables del síndrome de Brugada, del síndrome de QT largo tipo 3 y también de alteraciones familiares de la conducción<sup>5</sup>. No sólo a nivel etiológico, sino también en los análisis de estratificación de riesgo de muerte súbita, los estudios posteriores en miocardiopatía hipertrófica no permiten hacer una validación tan contundente del riesgo de muerte basado en la malignidad de la mutación<sup>4</sup>. Los estudios preliminares fueron realizados en un número muy limitado de familias. Y se requerirá una in-

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

Correspondencia: Dr. R. Brugada.  
Assistant Professor of Medicine. Baylor College of Medicine.  
One Baylor Plaza, 533D. Houston, TX 77030. USA.  
Correo electrónico: [rbrugada@bcm.tmc.edu](mailto:rbrugada@bcm.tmc.edu)

TABLA 1. Alteraciones genéticas causantes de arritmias

	Ritmo	Herencia	Cromosoma	Gen
<b>1. Arritmias cardíacas primarias (sin patología estructural)</b>				
Supraventricular				
Fibrilación auricular	AF	AD	10	–
Ausencia ritmo sinusal	SND, AF	AD	–	–
WPW	AVRT	AD	–	–
Alteraciones de la conducción				
Bloqueo AV	AVB	AD	19	–
Bloqueo de rama familiar	RBBB	(?)	–	–
Ventricular				
Síndrome de QT (RW)	TdP	AD	7	HERG
			21	minK
			21	MiRP1
			3	SCN5A
			11	KVLQT1
			4	–
Síndrome de QT (JLN)	TdP	AR	11	KVLQT1
			21	minK
TV familiar	VT	AD	–	–
TV bidireccional	VT	AD	–	–
Síndrome de Brugada	VT/VF	AD	3	SCN5A
<b>2. Arritmias cardíacas con patología estructural</b>				
Supraventricular				
Amiloidosis familiar	FA	AD	–	–
Ventricular				
Miocardiopatía hipertrófica	FA/TV	AD	1	Troponina T
			3	miosinas esenciales
			11	Myosin binding protein C
			12	Miosina reguladora
			14	β-miosina
			15	tropomiosina
			19	Troponina I
Miocardiopatía hipertrófica y WPW	FA/ TV	AD	7	PRKAG2
Naxos	TV	AR	17	Placoglobina
Displasia arritmogénica VD	TV	AD	1,3,10,14–RyR2	–
Miocardiopatía dilatada	TV	AD	1,2,4,10	–
			3	Desmina
			14	Actina
		Ligada al sexo	X	Distrofina, G4.5
		AR	–	–
		Mitocondrial	–	–
Prolapso de válvula mitral	FA	AD	–	–
Alteraciones conducción				
Miocardiopatía restrictiva	BAV	AD	–	Prealbúmina
Amiloidosis familiar	BAV	AD	–	–
Holt-Oram	BAV/TA	AD	–	–
Defecto interatrial	BAV/FA	¿AD?	–	–
Síndrome LEOPARD	BAV, BR	AD	–	–

AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo; BAV: bloqueo auriculoventricular; BR: bloqueo de rama; DNS: disfunción del nodo sinusal; FA: fibrilación auricular; FV: fibrilación ventricular; JLN: Jervell y Lange-Nielsen, RW: Romano-Ward; TA: taquicardia auricular; TdP: *torsade de pointes*; TV: taquicardia ventricular; WPW: síndrome de Wolff-Parkinson-White.

investigación más extensa para poder llegar a resultados más concluyentes. Éstas han sido hasta la actualidad unas clasificaciones muy simplificadas que han servido para dirigir la investigación hacia determinados campos y genes candidatos. Es de esperar que, con los avances tecnológicos, con el tiempo y con más investigación, podamos deducir importantes datos clínicos y

genéticos que permitan clasificar a estos pacientes y ayuden a tomar mejores decisiones terapéuticas.

## ALTERACIONES DE LOS CANALES IÓNICOS

Se necesitan varios elementos para una coordinada actividad cardíaca. Entre ellos las corrientes iónicas,

los canales iónicos y las proteínas estructurales, que son responsables de la transmisión del impulso eléctrico y mecánico a través de los miocitos cardíacos. La complejidad de este proceso continúa siendo la mayor limitación para nuestra comprensión de la arritmogénesis. Con la incorporación de la biología molecular a la cardiología ya podemos resolver algunos de estos procesos. El descubrimiento de la estructura, función y fisiopatología de los canales iónicos ha ayudado sobre todo a entender en parte el papel que desempeñan éstos en la generación y 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. Las arritmias cardíacas que predisponen a la muerte súbita, como los síndromes de QT largo congénito y de Brugada, se han beneficiado de forma importante de los avances en genética y biología molecular. Estas enfermedades monogénicas, a pesar de ser bastante raras, han permitido estudiar una forma pura de la enfermedad, en la cual un solo gen es responsable de la arritmia. Sin embargo, con la genética, el conocimiento no se limita a la forma familiar. También abre nuevas hipótesis de cómo el gen interactúa con el ambiente, medicaciones o músculo dañado y causa la arritmia en las formas adquiridas o no familiares.

### Síndrome de QT largo congénito

El síndrome de QT largo congénito es una enfermedad de la repolarización que se caracteriza por la presencia de episodios sincopales, arritmias malignas ventriculares y fibrilación ventricular, que se identifica por la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma<sup>3</sup>. La forma más típica de arritmia ventricular es la *torsade de pointes*. El síndrome tiene dos clasificaciones principales: adquirido y congénito. Una causa común de la forma adquirida es la iatrogénica, sobre todo en relación con la ingestión de determinados medicamentos antiarrítmicos y antidepresivos. También puede ser debido a alteraciones electrolíticas como hipopotasemia, hipocalcemia e hipomagnesemia, sobre todo si se asocia a las medicaciones anteriormente mencionadas. Se han descrito dos patrones hereditarios en la forma congénita: a) autosómica recesiva, descrita por Jervell y Lange-Nielsen en 1957, que está asociada con sordera<sup>6</sup>, y b) autosómica dominante, descrita por Romano et al<sup>7</sup> y Ward<sup>8</sup>, los pacientes no sufren sordera y es más común que la recesiva.

El primer *locus* de la forma autosómica dominante fue encontrado en el cromosoma 11 en 1991<sup>9</sup>. Desde entonces se han encontrado un total de 6 *loci* y 5 genes (tabla 1). Todos los genes codifican proteínas que son

responsables de la automaticidad eléctrica de las células cardíacas. Las mutaciones causan una alteración en la formación de estas proteínas y modifican el potencial de acción cardíaco creando un gradiente de voltaje que, a nivel ventricular, es responsable de las arritmias por reentrada<sup>3</sup>. Los genes descritos en la actualidad son los siguientes: los genes que codifican por los canales de potasio KVLQT1 y *mink*, que interactúan para formar la corriente cardíaca *I<sub>ks</sub>*<sup>10</sup>; HERG y *MiRP1*, que se integran para formar la corriente *I<sub>kr</sub>*<sup>11</sup>, y el gen que codifica el canal de sodio *SCN5A*<sup>12</sup>, que ha sido también relacionado con el síndrome de Brugada<sup>13</sup> y el bloqueo de rama familiar<sup>14</sup>. Hay aún un gen que no ha sido descubierto, el del cromosoma 4<sup>15</sup>. La forma recesiva de la enfermedad también se ha relacionado con los genes que codifican por las corrientes *I<sub>Ks</sub>*, KVLQT1 y *minK*<sup>16</sup>. Para desarrollar esta enfermedad recesiva, el individuo tiene que heredar una mutación de cada padre.

### Terapia basada genéticamente

Desde la identificación de los diferentes canales iónicos y la comprensión de sus características funcionales, los investigadores han buscado la posibilidad de que alguna de estas alteraciones genéticas permita una mejor opción terapéutica. Los bloqueadores de los canales de sodio, como la mexiletina<sup>17</sup>, se han usado en algunos estudios para demostrar que los pacientes con afectación de *SCN5A* mejoran las alteraciones en la repolarización mediante el uso de estos medicamentos. Igualmente en pacientes con alteraciones en el canal HERG se ha usado potasio intravenoso para mejorar el QT<sup>18</sup>. Estos estudios son muy limitados y no permiten sacar conclusiones acerca de la mejora en la mortalidad de los pacientes. Sin embargo, a pesar de ser muy preliminares, indican la posibilidad de que en un futuro haya terapia basada genéticamente.

### SÍNDROME DE BRUGADA

Desde la descripción original en 1992, el síndrome de bloqueo de rama derecha, elevación del segmento ST en V1 a V3 y muerte súbita (síndrome de Brugada) se reconoce en todo el mundo con más frecuencia<sup>19</sup>. El síndrome se basa en un diagnóstico clínico y electrocardiográfico, en el cual el paciente normalmente se presenta con episodios sincopales o muerte súbita sin patología estructural cardíaca y electrocardiograma característico. Los episodios de síncope o muerte súbita están causados por taquicardia polimórfica ventricular.

Se sabe desde hace muchos años que en el sudeste asiático hay una incidencia muy alta de muerte súbita<sup>20</sup>. Las muertes súbitas normalmente ocurren por la noche y sólo afectan a los varones. Se conoce como el síndrome de muerte súbita inesperada (SUDS). La incidencia de esta forma de muerte súbita se ha esti-

mado en alrededor de 26 a 38/100.000 personas/año. En países como Tailandia es la primera causa de muerte en personas jóvenes después de los accidentes de coche. El electrocardiograma de estos pacientes presenta las mismas características que en el síndrome de Brugada, y los análisis genéticos han indicado que también tienen afectado el mismo gen, lo que indica que son enfermedades alélicas (causadas por un mismo gen) o la misma enfermedad<sup>21</sup>.

A pesar de que la media de edad de aparición de los acontecimientos es alrededor de los 40 años, la muerte súbita puede afectar a individuos de todas las edades. En la publicación original, el primer paciente visto fue un niño de 2 años, con muerte súbita abortada, que tenía una hermana con el mismo patrón electrocardiográfico que sufrió muerte súbita<sup>19</sup>. Las observaciones de que esta enfermedad también puede causar muerte súbita en el recién nacido han sido confirmadas por otros investigadores<sup>22</sup>.

Algunos de los casos de la enfermedad están genéticamente determinados. Hasta el momento el patrón descrito de herencia es el autosómico dominante. El único gen identificado es el SCN5A<sup>13</sup>, el canal de sodio cardíaco que también causa LQT3. Como ocurre en todas las otras enfermedades cardíacas, algunas de las familias estudiadas no están ligadas al cromosoma 3, lo que indica que la enfermedad es genéticamente heterogénea. Los estudios funcionales en oocitos de xenopus han ofrecido resultados muy interesantes que, en cierta manera, son una imagen contrapuesta de las alteraciones en LQT3. Así como en el LQT3 el defecto funcional causa una falta de inactivación completa del canal, permitiendo que continúe la entrada de iones de sodio al interior celular durante la repolarización, en el síndrome de Brugada el canal de sodio se cierra prematuramente o no se activa, dejando la corriente de potasio Ito sin oposición en la fase 1 del potencial de acción<sup>23</sup>. El resultado final es el mismo en las dos enfermedades; la creación de un gradiente de voltaje que es el sustrato para las arritmias por reentrada. Ito tiene mayor expresión en el ventrículo derecho que en el izquierdo, lo cual explica que sólo las precordiales derechas presenten la alteración electrocardiográfica. Los estudios electrofisiológicos básicos han demostrado que la función del canal mutado empeora cuando se analiza a temperaturas más fisiológicas<sup>24</sup>. Ésta es una observación que puede tener implicaciones clínicas, ya que hay pacientes que sufren la fibrilación ventricular durante episodios febriles.

Existe una gran variabilidad en el electrocardiograma, que puede incluso normalizarse a lo largo del tiempo, hecho que dificulta la determinación de la prevalencia real de la enfermedad<sup>25</sup>. Afortunadamente disponemos de pruebas para desenmascarar a los pacientes que sufren la enfermedad y cuyo electrocardiograma es normal. El uso de ajmalina, flecainida o procainamida intravenosas es muy sensitivo y específico

para la identificación de los portadores, por lo menos en los individuos con una mutación en SCN5A<sup>26</sup>.

Desde la descripción inicial de individuos con muerte súbita cuyo electrocardiograma era anormal, se han descrito casos de individuos sintomáticos, asintomáticos, familiares y también pacientes con persistencia o variabilidad en el electrocardiograma.

El seguimiento prolongado de los pacientes ha permitido deducir importantes parámetros clínicos para la estratificación del riesgo de recurrencia o de acontecimientos. Así, las observaciones clínicas indican que aquellos individuos que no son inducibles durante el estudio electrofisiológico o los que requieren el uso de antiarrítmicos para desenmascarar el electrocardiograma presentan, hasta el momento, un mejor pronóstico<sup>27</sup>.

No hay terapia farmacológica para la prevención de la muerte súbita, y sólo el desfibrilador ha demostrado un beneficio.

### Taquicardia polimórfica ventricular familiar

Los iones de calcio participan en la fase 2 del potencial de acción cardíaco y también incrementan la salida de calcio del retículo sarcoplasmático para iniciar la activación del aparato de contracción cardíaco. El retículo sarcoplasmático funciona principalmente como un almacén de calcio en el músculo esquelético.

Con unas funciones tan relacionadas con la actividad electromecánica, era de esperar que las alteraciones en las proteínas que intervienen en el balance de calcio pudieran ser responsables de las arritmias cardíacas. En los últimos meses se han descubierto mutaciones en el receptor de la rianodina RyR2, una proteína localizada en la membrana del retículo sarcoplasmático que es activada por la entrada de pequeñas cantidades de calcio y que es la encargada de permitir la salida del calcio almacenado. El calcio liberado se une a la troponina C e inicia el proceso de contracción en la sarcómera. El receptor de rianodina es, por tanto, un canal de calcio activado mediante calcio.

En el corazón, el receptor de la rianodina se asocia a dos enfermedades diferentes: la displasia arritmogénica de ventrículo derecho tipo 2 (ARVD2)<sup>28</sup> y la taquicardia polimórfica ventricular familiar (FPVT)<sup>29</sup>.

La FPVT es una enfermedad autosómica dominante con una mortalidad de alrededor del 30% a los 30 años de edad. Fenotípicamente se caracteriza por salvos de taquicardia bidireccional en respuesta al ejercicio vigoroso, sin patología estructural cardíaca.

Es interesante que el mismo gen cause dos enfermedades con una importante diferencia, el hecho de que no hay alteración estructural en FPVT y en cambio sí en ARVD2. En la actualidad se está investigando si esta diferencia se debe al tipo de mutación, a modificadores genéticos o al ambiente.

## ¿ES LA FIBRILACIÓN AURICULAR UNA ALTERACIÓN DE CANALES IÓNICOS?

La propagación del impulso electromecánico requiere un balance entre los componentes estructurales e iónicos en las células miocárdicas. Cuando estos componentes son alterados, el resultado es la formación de una actividad eléctrica caótica o fibrilación. La fibrilación auricular es aún el talón de Aquiles de la arritmología. A pesar de los avances tan espectaculares en el tratamiento de las arritmias, las opciones terapéuticas en la fibrilación auricular han variado poco en los últimos años. Las nuevas técnicas de ablación son prometedoras, pero aún muy laboriosas y sólo resulta posible practicarla en un porcentaje pequeño de los pacientes.

### Estudios genéticos

En el ser humano, los esfuerzos de la investigación para elucidar una base molecular de la fibrilación auricular se dirigen sobre todo a tres grandes proyectos: encontrar los defectos genéticos que causan las formas familiares de la enfermedad, encontrar una predisposición genética a la arritmia e identificar alteraciones en la expresión genética de los canales iónicos que participan en la formación del potencial de acción cardíaco auricular. Este último campo proporcionará sobre todo un mejor entendimiento de los mecanismos que permiten que la fibrilación auricular se cronifique. Sin embargo, será muy difícil probar que los cambios en las aurículas son la causa o la consecuencia de la enfermedad. Este punto podría ser en parte clarificado mediante el descubrimiento de un gen responsable de la forma familiar de la fibrilación auricular. En este caso, el defecto genético es responsable del desarrollo de la patología y permite, en definitiva, descubrir un mecanismo etiológico primario.

### Fibrilación auricular como enfermedad genética

Generalmente no se reconoce que la fibrilación auricular pueda ser familiar. La primera publicación que indicaba que podía ser también una enfermedad genética apareció en 1943. En 1996 identificamos a 5 familias con fibrilación auricular con un patrón de herencia autosómico dominante<sup>30</sup>. En estas familias había un total de 103 individuos, de los cuales 42 presentaban fibrilación auricular. La edad de diagnóstico de la arritmia variaba de 1 a 45 años; sin embargo, en las últimas generaciones, la enfermedad fue diagnosticada antes de los 8 años de edad.

Mediante técnicas de ligamiento genético identificamos un *locus* de 28 cM (unos 30 millones de bases) en el cromosoma 10 como portador del gen causante de la enfermedad. El estudio se realizó en una de las familias; sin embargo, al añadir el resto se ha podido re-

ducir el *locus* a 800.000 bases. El análisis de esta zona ha permitido identificar 8 genes que están siendo caracterizados en la actualidad.

La identificación de nuevas familias y el posterior análisis han permitido deducir que la fibrilación auricular es una enfermedad heterogénea, causada por más de un gen<sup>31</sup>.

### CONCLUSIONES

Han pasado 10 años desde el descubrimiento del primer gen que causa una enfermedad familiar cardíaca. La genética tiene un potencial tremendo para la cardiología. En 10 años hemos aprendido muchísimo acerca de los mecanismos fisiopatológicos que causan las enfermedades monogénicas. Con el proyecto Genoma Humano se abrirán nuevas vías de investigación y se descubrirán nuevas interacciones moleculares que contribuirán, en el futuro, al desarrollo de unas terapias mejor dirigidas al problema clave. Y 10 años en este campo es sólo el inicio.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Marian AJ, Roberts R. Recent advances in the molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995;92:1336-419.
2. 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.
3. 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. *Circulation* 1996;94:1996-2012.
4. 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.
5. Brugada R, Roberts R. Brugada syndrome: why are there multiple answers to a simple question? *Circulation* 2001;104:3017-9.
6. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, function heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *Am Heart J* 1957;54:59-68.
7. Romano C, Gemme G, Pongiglione R. Arritmie cardiache rare in eta pediatrica. *Clin Pediatr* 1963;45:656-83.
8. Ward OC. A new familial cardiac syndrome in children. *J Ir Med Assoc* 1964;54:103-6.
9. Keating MT, Atkinson D, Dunn C, Timothy K, Vincent GM, Leppert M. Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome, and the Harvey ras-1 gene. *Science* 1991;252:704-6.
10. Barhanin J, Lesage F, Guillemare E, Fink M, Lazdunski M, Romey G. KVLQT1 and Isk (minK) proteins associate to form the Iks cardiac potassium current. *Nature* 1996;384:78-80.
11. 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.
12. 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.
13. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, et al. Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998;392:293-6.

14. Schott JJ, Alshinawi C, Kyndt F, Probst V, Hoorntje TM, Hulsbeek M, et al. Cardiac conduction defects associate with mutations in SCN5A. *Nature Genetics* 1999;23:20-1.
15. Schott JJ, Charpentier F, Peltier S, Foley P, Drouin E, Bouhour JB, et al. Mapping of a gene for long QT syndrome to chromosome 4q25-27. *Am J Hum Genet* 1995;57:1114-22.
16. Neyroud N, Tesson F, Denjoy I, Leibovici M, Donger C, Barhanin J, et al. A novel mutation on the potassium channel gene KVLQT1 causes the Jervell and Lange-Nielsen cardioauditory syndrome. *Nature Genet* 1997;15:186-9.
17. Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, Napolitano C, Cantu F, Towbin JA, et al. Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na channel blockade and to increases in heart rate. *Circulation* 1995;92:3381-6.
18. Compton SJ, Lux RL, Ramsey MR. Genetically defined therapy of inherited long-QT syndrome. *Circulation* 1996;94:1018-22.
19. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1391-6.
20. 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.
21. Nademanee K, Veerakul G, Nimmannit S, Chaowakul V, Bhuripanyo K, Likittanasombat K, et al. Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. *Circulation* 1997;96:2595-600.
22. Priori SG, Napolitano C, Giordano U, Collisani G, Memmi M. Brugada syndrome and sudden cardiac death in children. *Lancet* 2000;355:808-9.
23. Antzelevitch C. The Brugada syndrome: ionic basis and arrhythmia mechanisms. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:268-72.
24. Dumaine R, Towbin JA, Brugada P, Vatta M, Nesterenko DV, Nesterenko VV, et al. Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent. *Circ Res* 1999;85:803-9.
25. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right bundle branch block and ST segment elevation in leads V1-V3: a marker for sudden death in patients with no demonstrable structural heart disease. *Circulation* 1998;97:457-60.
26. Brugada R, Brugada J, Antzelevitch A, Kirsch GE, Potenza D, Towbin JA, et al. Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation* 2000;101:510-5.
27. Brugada P, Geelen P, Brugada R, Mont L, Brugada J. The prognostic value of electrophysiologic investigation in Brugada syndrome. *J Cardiovasc. Electrophysiol* 2001;12:1004-7.
28. 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.
29. 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.
30. Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, Marian AJ, Iglesias AM, Mont L, et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1997;336:905-11.
31. Brugada R, Bachinski L, Hill R, Roberts R. Familial atrial fibrillation is a genetically heterogeneous disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:349A.