

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
БИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра генетики

ЖАРИНА
Дарья Евгеньевна

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАЗВИТИЯ
ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Аннотация
к дипломной работе

Научный руководитель:
кандидат биологических наук,
Чакова Наталья Николаевна

Минск, 2016

РЕФЕРАТ

Отчет: 50 страниц, 9 рисунков, 6 таблиц, 76 источников.

ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ, ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ, НАСЛЕДСТВЕННАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ, МУТАЦИИ.

Цель работы – поиск мутаций, являющихся причиной развития ГКМП, и изучение влияния полиморфизма генов-модификаторов на реализацию клинических проявлений заболевания.

Объект исследования:

- 285 пациентов с ГКМП и 274 – контрольная группа (методом ПЦР-ПДРФ анализа);
- 116 пациентов и 11 родственников (методом автоматического секвенирования).

Методы: выделение ДНК из образцов крови фенольно-хлороформным методом; проведение ПЦР-ПДРФ анализа и автоматического секвенирования; статистическая обработка результатов.

Полученные результаты:

1) Главная роль в реализации клинических проявлений ГКМП принадлежит полиморфизму Ser49Gly, при этом полиморфизм Gly389Arg также вносит существенный вклад и оказывает модифицирующее влияние на значимость Ser49Gly. Сочетание аллельных вариантов полиморфных локусов Ser49Ser/ Arg389Arg увеличивает риск появления клинических признаков ГКМП, а комбинация генотипов Gly49Ser/ Gly389Arg обладает протективной значимостью;

2) В результате проведенного исследования обнаружены мутации: Ala729Pro в 20 экзоне гена *MYH7*, Glu924Lys и Glu930del в 23 экзоне гена *MYH7*. Мутаций в 19 экзоне гена *MYH7* у пациентов с ГКМП, проживающих на территории Беларуси, не выявлено. Кроме того, результаты нашего исследования показывают, что одни мутации определяют неблагоприятное течение ГКМП, другие – ассоциируются с более благоприятным прогнозом, но во многих случаях фенотипические характеристики заболевания являются гетерогенными у пациентов даже с одинаковыми дефектами генов. Разнообразие фенотипических проявлений ГКМП у пациентов с одинаковыми мутациями в генах белков саркомера указывает на то, что клинические характеристики заболевания, по-видимому, определяются не только этими дефектами, но и генетическим фоном, так называемыми генами-модификаторами.

РЭФЕРАТ

Справаздача ўстановы: 50 старонак, 9 малюнкаў, 6 табліц, 76 крыніц.
ГІПЕРТРАФІЧНАЯ КАРДІОМІОПАТІЯ, ГЕНЕТЫЧНЫ ПАЛІМАРФІЗМ,
СПАДЧЫННАЯ СХІЛЬНАСЦЬ, МУТАЦЫІ.

Мэта работы - пошук мутацый, якія з'яўляюцца чыннікам развіцця ГКМП, і вывучэнне ўплыву палімарфізму генаў - мадыфікатараў на рэалізацыю клінічных праяўленняў захворвання.

Аб'ект даследавання:

- 285 пацыентаў з ГКМП і 274 - кантрольная група (метадам ПЦР - ПДРФ аналізу);

- 116 пацыентаў і 11 сваякоў (метадам аўтаматычнага секвеніравання)

Метады: выдзяленне ДНК з абразцоў крыві фенольна-хлороформным метадам; правядзенне ПЦР-ПДРФ аналізу і аўтаматычнага секвеніравання; статыстычная апрацоўка вынікаў.

Атрыманыя вынікі:

1) Галоўная роля ў рэалізацыі клінічных праяўленняў ГКМП належыць полімарфізму Ser49Gly, пры гэтым палімарфізм Gly389Arg таксама ўносіць істотны ўклад і аказвае мадыфіцыраваны ўплыў на значэнне Ser49Gly. Спалучэнне алельных варыянтаў паліморфных локусов Ser49Ser / Arg389Arg павялічвае рызыка з'яўлення клінічных прыкмет ГКМП, а камбінацыя генатыпаў Gly49Ser / Gly389Arg валодае ахоўным значэннем;

2) В выніку праведзенага даследавання выяўленыя мутацыі: Ala729Pro ў 20 экзоне гена MYH7, Glu924Lys і Glu930del ў 23 экзоне гена MYH7. Мутацыі ў 19 экзоне гена MYH7 ў пацыентаў з ГКМП, якія пражываюць на тэрыторыі Беларусі, не выяўлена. Акрамя таго, вынікі нашага даследавання паказваюць, што адны мутацыі вызначаюць неспрыяльны працягу ГКМП, іншыя - асацыіруюцца з больш спрыяльным прагнозам, але ў многіх выпадках фенатыпічнае характарыстыкі захворвання з'яўляюцца гетэрагеннымі ў пацыентаў нават з аднолькавымі дэфектамі генаў. Разнастайнасць фенатыпічных праяўленняў ГКМП у пацыентаў з аднолькавымі мутацыямі ў генах бялкоў саркомера паказвае на тое, што клінічныя характарыстыкі захворвання, па-сапраўднаму, вызначаюцца не толькі гэтымі дэфектамі, але і генетычным фонам, так названымі генамі-мадыфікатарамі.

ABSTRACT

Report: 50 pages, 9 pictures, 6 tables, 76 sources.

HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY, GENETIC POLYMORPHISM, GENETIC PREDISPOSITION, THE MUTATION.

Purpose of the work is search for mutations that cause hypertrophic cardiomyopathy development, and to study the influence of polymorphism of modifier genes for the implementation of the clinical manifestations of the disease.

Object of study:

- 285 patients with hypertrophic cardiomyopathy and 274 - the control group (PCR-RFLP analysis);
- 116 patients and 11 relatives (by automatic sequencing)

Methods: extraction of DNA from blood samples by the phenol-chloroform method; conducting PCR-RFLP analysis and automatic sequencing; statistical analysis of the results.

Results:

1) The main role in the implementation of the clinical manifestations of hypertrophic cardiomyopathy belongs polymorphism Ser49Gly, while Gly389Arg polymorphism also makes a significant contribution and has a modifying effect on the value of Ser49Gly. The combination of allelic variants of polymorphic loci Ser49Ser / Arg389Arg increases the risk of the onset of clinical symptoms hypertrophic cardiomyopathy, and the combination of genotypes Gly49Ser / Gly389Arg has a protective significance;

2) The study found mutations: Ala729Pro in exon 20 of the gene MYH7, Glu924Lys and Glu930del in exon 23 of the gene MYH7. Mutations in exon 19 MYH7 gene in patients with hypertrophic cardiomyopathy, residing in the territory of Belarus, have been identified. In addition, our results suggest that some mutations define an unfavorable course of hypertrophic cardiomyopathy and others - are associated with a more favorable prognosis, but in many cases the phenotypic characteristics of the disease are heterogeneous in patients even with the same gene defects. A variety of phenotypic manifestation of hypertrophic cardiomyopathy in patients with the same mutations in the genes of the proteins of the sarcomere indicates that the clinical characteristics of the disease appears to depend not only on these defects and genetic background, so-called gene-modifiers.