

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
БИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра молекулярной биологии

Аннотация к дипломной работе

ГОНЧАРЕНКО

Маргарита Геннадьевна

**ИЗУЧЕНИЕ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ MYBPC3, КОДИРУЮЩЕМ
МИОЗИН-СВЯЗЫВАЮЩИЙ БЕЛОК С, У ПАЦИЕНТОВ С
ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ**

Научный руководитель:

кандидат биологических наук,

Н.Н. Чакова

Минск, 2019

РЕФЕРАТ

Дипломная работа 44 страниц, 5 рисунков, 9 таблицы, 40 источников.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), диагностически значимая мутация, генетический полиморфизм, ген *MYBPC3*.

Целью данной работы являлись: оценка значимости двух часто встречаемых однонуклеотидных замен Gln1233* (rs397516037) и Arg326Gln (rs34580776) в гене *MYBPC3* в развитии гипертрофической кардиомиопатии; проверка гипотезы об эффекте основателя для мутации Gln1233*, а также описание клинических проявлений заболевания у пациентов с этой мутацией.

В соответствии с поставленной целью решались следующие задачи:

- 1) анализ и обобщение литературных данных о причинах и механизмах развития ГКМП;
- 2) оценка распространенности замен Gln1233* и Arg326Gln в гене *MYBPC3* у белорусских пациентов с ГКМП и у лиц контрольной группы;
- 3) генотипирование полиморфных локусов rs3729953 (*Val849Val*) и rs1052373 (*Glu1096Glu*) в гене *MYBPC3* у пациентов с заменами Gln1233* и Arg326Gln в гене *MYBPC3* для проверки гипотезы об эффекте основателя;
- 4) оценка фенотипических проявлений диагностически значимых мутаций в гене *MYBPC3*.

В качестве объектов исследования использовались образцы геномной ДНК, взятые у 335 пациентов с гипертрофической кардиомиопатией и у 127 здоровых индивидуумов.

Методы исследования - молекулярно-генетические методы (выделение ДНК из цельной крови, высокопроизводительное секвенирование (NGS), ПЦР-ПДРФ анализ, автоматическое секвенирование по Сэнгеру).

Результаты исследования позволили сделать следующие выводы:

- 1) У 5,37% (18 из 335) белорусских пациентов с ГКМП выявлены нонсенс-мутация Gln1233* и замена Arg326Gln в цис-положении. Отсутствие мутации Gln1233* в контрольной группе подтверждает ее диагностическую значимость в отношении развития ГКМП.
- 2) Замена Arg326Gln без наличия мутации Gln1233* обнаружена у 5,07% (17 из 335) пациентов и у 3,94% лиц контрольной выборки, что указывает на отсутствие влияния данного полиморфизма на развитие заболевания.
- 3) Установлен эффект основателя для мутации Gln1233* на территории Беларуси.
- 4) Дана клиническая характеристика ГКМП у пробандов с этой мутацией. Течение заболевания у носителей мутации Gln1233* зависело от возраста и варьировало от малосимптомного у более молодых пациентов (18-40 лет) до тяжелого течения с неблагоприятным прогнозом вплоть до летального исхода вследствие прогрессирования ХСН (после 40 лет).

РЭФЕРАТ

Дыпломная праца 44 старонак, 5 малюнкаў, 9 табліцы, 40 крыніц.

Ключавыя словы: Гіпертрафічная кардыяміяпатыя (ГКМП), дыягнастычна значная мутацыя, генетычны палімарфізм, ген *MYBPC3*.

Мэтай дадзенай працы з'яўляліся: ацэнка значнасці двух часта сустракаемых аднануклеатыдных замен *Gln1233* * (rs397516037) і *Arg326Gln* (rs34580776) у гене *MYBPC3* ў развіцці гіпертрафічнай кардыяміяпатыі; праверка гіпотэзы пра эфект заснавальніка для мутацыі *Gln1233* *, а таксама апісанне клінічных праяў захворвання ў пацыентаў з гэтай мутацыяй.

У адпаведнасці з пастаўленай мэтай вырашаліся наступныя задачы:

- 1) аналіз і абагульненне літаратурных матэрыялаў аб прычынах і механізмах развіцця ГКМП;
- 2) адзнака распаўсюджанасці замен *Gln1233* * і *Arg326Gln* ў гене *MYBPC3* ў беларускіх пацыентаў з ГКМП і ў асоб кантрольнай групы;
- 3) генатыпаванне паліморфных локусаў rs3729953 (*Val849Val*) і rs1052373 (*Glu1096Glu*) у гене *MYBPC3* ў пацыентаў з заменамі *Gln1233* * і *Arg326Gln* ў гене *MYBPC3* для праверкі гіпотэзы пра эфект заснавальніка;
- 4) адзнака фено тыпічных праяў дыягнастычна значных мутацый ў гене *MYBPC3*.

У якасці аб'ектаў даследавання выкарыстоўваліся ўзоры геномнай ДНК, узятыя ў 335 пацыентаў з гіпертрафічнай кардыяміяпатыяй і ў 127 здаровых індывідаў.

Метады даследавання - малекулярна-генетычныя метады (вылучэнне ДНК з суцэльнай крыві, высокапрадукцыйнае секвеніраванне (NGS), ПЦР-ПДРФ аналіз, аўтаматычнае секвеніраванне па Сэнгеру).

Вынікі даследавання дазволілі зрабіць наступныя высновы:

- 1) У 5,37% (18 з 335) беларускіх пацыентаў з ГКМП выяўлены нонсэнс-мутацыя *Gln1233* * і замена *Arg326Gln* ў цыс-становішчы. Адсутнасць мутацыі *Gln1233* * у кантрольнай групе пацвярджае дыягнастычную значнасць у дачыненні да развіцця ГКМП.
- 2) Замена *Arg326Gln* без наяўнасці мутацыі *Gln1233* * выяўлена ў 5,07% (17 з 335) пацыентаў і ў 3,94% асоб кантрольнай выбаркі, што паказвае на адсутнасць уплыву дадзенага палімарфізму на развіццё захворвання.
- 3) Вызначаны эфект заснавальніка для мутацыі *Gln1233* * на тэрыторыі Беларусі.
- 4) Дана клінічная характарыстыка ГКМП у прабандаў з гэтай мутацыяй. Працяг захворвання ў носьбітаў мутацыі *Gln1233* * залежаў ад узросту і вар'іраваў ад маласімptomнага ў маладзейшых пацыентаў (18-40 гадоў) да цяжкага пlynі з неспрыяльным прагнозам аж да смяротнага зыходу з-за прычыны прагрэсавання ХСН (пасля 40 гадоў).

ESSAY

This work 44 pages, 5 drawings, 9 tables, 40 sources.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy (HCM), diagnostically significant mutation, genetic polymorphism, MYBPC3 gene.

The purpose of this work was: to assess the significance of two common single nucleotide substitutions Gln1233 * (rs397516037) and Arg326Gln (rs34580776) in the MYBPC3 gene in the development of hypertrophic cardiomyopathy; testing the hypothesis of the founder effect for the Gln1233 * mutation, as well as a description of the clinical manifestations of the disease in patients with this mutation.

In accordance with the goal, the following tasks were solved:

1) analysis and synthesis of literature data on the causes and mechanisms of the development of hcmp;

2) estimation of the prevalence of Gln1233 * and Arg326Gln substitutions in the MYBPC3 gene in Belarusian patients with HCM and in control subjects;

3) genotyping of rs3729953 polymorphic loci (Val849Val) and rs1052373 (Glu1096Glu) in the MYBPC3 gene in patients with Gln1233 * and Arg326Gln substitutions in the MYBPC3 gene to test the founder effect hypothesis;

4) assessment of phenotypic manifestations of diagnostically significant mutations in the MYBPC3 gene.

Genomic DNA samples taken from 335 patients with hypertrophic cardiomyopathy and from 127 healthy individuals were used as objects of study.

The research methods are molecular genetic methods (DNA extraction from whole blood, high-throughput sequencing (NGS), PCR-RFLP analysis, automatic sequencing according to Sanger).

The results of the study led to the following conclusions:

1) In 5.37% (18 out of 335) of Belarusian patients with HCM revealed a nonsense mutation Gln1233 * and replacement of Arg326Gln in the cis position. The absence of the Gln1233 * mutation in the control group confirms its diagnostic significance in relation to the development of HCM.

2) The replacement of Arg326Gln without the presence of the Gln1233 * mutation was found in 5.07% (17 of 335) patients and in 3.94% of the control sample, which indicates the absence of the influence of this polymorphism on the development of the disease.

3) The founder effect is established for the Gln1233 * mutation in Belarus.

4) Given the clinical characteristics of HCM in probands with this mutation. The course of the disease in carriers of the Gln1233 * mutation depended on age and varied from oligosymptomatic in younger patients (18–40 years) to severe with an unfavorable prognosis up to death due to progression of CHF (after 40 years).