

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
БИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра генетики

ГОРЕЦКИЙ
Дмитрий Вадимович

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ РОЛИ МУТАЦИЙ В ГРУППЕ ГЕНОВ,
АССОЦИИРОВАННЫХ С РАЗВИТИЕМ НЕКОРОНАРОГЕННЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЦА**

Аннотация
к дипломной работе

Научный руководитель:
ведущий научный сотрудник
Института генетики и цитологии
НАН Беларуси,
к.б.н. Л.Н. Сивицкая

Минск, 2020

РЕФЕРАТ

Количество страниц – 51, рисунков – 25, таблиц – 11, использованных источников – 36.

Ключевые слова: кардиомиопатии, пороки сердца, наследственные заболевания, сердечно-сосудистая система.

Объект исследования: Пациенты, страдающие некоронарогенными заболеваниями сердца. Образцы их буккального эпителия предоставлены РНПЦ «Кардиология» для установления генетической причины развития заболевания.

Цель работы: определить роль выявленных у пациентов с кардиомиопатиями вариантов в развитии заболеваний сердца.

Методы исследования: ПЦР, гель-электрофорез, секвенирование по Сэнгеру, анализ *in silico*.

Кардиомиопатии – полигенные заболевания, т.е. один фенотип может быть вызван мутациями в нескольких генах. ДКМП, самая распространённая из кардиомиопатий, в большинстве случаев обусловлена мутациями в генах TTN и LMNA. При ГКМП поиск мутаций осуществляют в генах саркомерных белков–MYH7 и MYBPC3, при АПЖК – в десмосомных генах(RKР2, DSP, DSG и т.д.), при РКМП – в генах саркомера (MYH7 и TNНI3). В работе представлены шесть случаев кардиомиопатий. В каждом случае были определены потенциально патогенные варианты. Из них 3 новых варианта, 4 зарегистрированных в клинической базе ClinVar. В трех случаях установлена генетическая причина развития патологии: носительство патогенных вариантов в генах миозин-связывающего белка, ядерной ламины и субъединицы потенциал-зависимого натриевого канала.

В работе выявлено:

1. Мутация A3098G в гене SCN5A является вероятно патогенной.
2. Мутация GA343_344delinsTT в гене LMNA является вероятно патогенной и ассоциирована с развитием некомпактным миокардом левого желудочка и ДКМП.
3. Мутация G1828C в гене MYBPC3 является вероятно патогенной и вызывает развитие ГКМП.
4. Мутация C31G в гене CRYAB не является патогенной.

Для определения значения вариантов G5473T в гене SCN5A, G1037A и C3197G в гене MYBPC3 необходимо проведение дополнительных молекулярно-генетических исследований.

РЭФЕРАТ

Колькасць старонак – 51, малюнкаў – 25, табліц – 11, скарыстаных крыніц – 36.

Ключавыя словы: кардыяміяпатыі, спадчынныя захворванні, парокі сэрца, сэрцава-судзінная сістэма.

Аб'ект даследавання: Пацыенты, якія пакутуюць некаранарогеннымі захворваннямі сэрца. Узоры іх булачнага эпителию пададзены РНПЦ «Кардыялогія» для ўсталявання генетычнай прычыны развіцця захворвання.

Мэта працы: вызначыць ролю выяўленых у пацыентаў з кардыяміяпатыямі варыянтаў у развіцці захворванняў сэрца.

Метады даследавання: ПЛР, гель-электрафарэз, секвенаванне па Сэнгеру, аналіз *in silico*.

Кардыяміяпатыі – палігенныя захворванні, г. зн. адзін фенатып можа быць выкліканы мутацыямі ў некалькіх генах. ДКМП, самая пашыраная з кардыяміяпатый, у большасці выпадкаў абумоўлена мутацыямі ў генах TTN і LMNA. Пры ГКМП пошук мутацый ужыццяўляюць у генах саркамерных бялкоў–MYH7 і MYBPC3, пры АПЖК – у дэсмасомных генах(RKP2, DSP, DSG і г. д.), пры РКМП – у генах саркамера (MYH7 і TNNT3). У працы пададзены шэсць выпадкаў кардыяміяпатый. У кожным выпадку былі вызначаны патэнцыйна патагенныя варыянты. З іх 3 новыя варыянты, 4 зарэгістраваных у клінічнай базе ClinVar. У трох выпадках усталявана генетычная прычына развіцця паталогіі: носбіцтва патагенных варыянтаў у генах міязін-які злучае бялку, ядзернай ламіны і субадзінкі патэнцыял-залежнага натрыевага канала.

У працы выяўлена:

1. Мутацыя A3098G у гене SCN5A з'яўляецца імаверна патагеннай.
2. Мутацыя GA343_344delinsTT у гене LMNA з'яўляецца імаверна патагеннай і асацыявана з развіццём некампактным міякардам левага страўнічка і ДКМП.
3. Мутацыя G1828C у гене MYBPC3 з'яўляецца імаверна патагеннай і выклікае развіццё ГКМП.
4. Мутацыя C31G у гене CRYAB не з'яўляецца патагеннай.

Для вызначэння значэння варыянтаў G5473T у гене SCN5A, G1037A і C3197G у гене MYBPC3 патрэбна правядзенне дадатковых малекулярна-генетычных даследаванняў.

SUMMARY

Number of pages - 51, figures - 25, tables - 11, sources used - 36.

Keywords: cardiomyopathies, hereditary diseases, heart defects, cardiovascular system.

Object of study: Patients suffering from non-coronarogenic heart diseases. Samples of their buccal epithelium were provided by the RSPC Cardiology to establish the genetic cause of the disease.

Objective: to determine the role of variants identified in patients with cardiomyopathies in the development of heart diseases.

Research methods: PCR, gel electrophoresis, Sanger sequencing, in silico analysis.

Cardiomyopathies are polygenic diseases, i.e. mutations in several genes can cause the same phenotype. DCMP, the most common of cardiomyopathies, is caused by mutations in the TTN and LMNA genes in most cases. In case of HCMP sarcomeric protein genes MYH7 and MYBPC3 are analyzed for mutations, in case of APFA the desmosomal genes (PKP2, DSP, DSG, etc.), in case of RCMP the sarcomere genes (MYH7 and TNNT3). This paper presents six cases of cardiomyopathies. Potentially pathogenic variants were identified in each case, including 3 new variants, 4 variants registered in the ClinVar clinical database. In three cases, it was established that pathology development has a genetic reason: being a carrier of pathogenic variants in the myosin-binding protein, nuclear laminin and subunit of the voltage-dependent sodium channel genes.

Received results:

1. The A3098G mutation in the SCN5A gene is likely pathogenic.
2. The mutation GA343_344delinsTT in the LMNA gene is likely pathogenic and is associated with the development of non-compact left ventricular myocardium and DCMP.
3. The G1828C mutation in the MYBPC3 gene is likely pathogenic and causes the development of HCMP.
4. The C31G mutation in the CRYAB gene is not pathogenic.

Additional molecular genetic studies are needed to determine the meaning of the G5473T variants in the SCN5A, G1037A and C3197G gene in the MYBPC3 gene.