

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
БИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра генетики

ДУДКО
Маргарита Викторовна

СПЕКТР МУТАЦИЙ У БЕЛОРУССКИХ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ
УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT

Аннотация к дипломной работе

Научный руководитель:
ведущий научный сотрудник
Института генетики и цитологии
НАН Беларуси,
кандидат биологических наук
Н.Н. Чакова

Минск, 2022

РЕФЕРАТ

Спектр мутаций белорусских пациентов с синдромом удлинённого интервала QT

Дипломная работа 46 с., 10 рис., 4 табл., 50 источников.

Ключевые слова: синдром удлинённого интервала QT, ВСС, ген *KCNQ1*, ген *KCNH2*, ген *CACNA1C*, генетическое тестирование.

Объект исследования: белорусские пациенты с синдромом удлинённого интервала QT.

Цель: Изучить спектр и фенотипическое проявление мутаций в генах, ассоциированных с каналопатиями, у белорусских пациентов с синдромом удлинённого интервала QT.

Методы исследования: NGS, секвенирование по Сэнгеру.

Обследовано 24 пробанда с клиническим диагнозом LQTS. Клинические характеристики включали: внезапную сердечную смерть (ВСС) в анамнезе, синкопальные состояния, имплантация кардиовертера-дефибрилятора. Клинико-инструментальное исследование проводилось с использованием ЭКГ в 12-ти отведениях и суточного мониторингирования ЭКГ. Генетическое тестирование проводили методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) на приборе MiSeq (Illumina).

Результаты: По результатам проведенного секвенирования методом NGS у 18 из 24 (75%) пациентов с LQT обнаружены мутации в генах, ассоциированных с данной патологией (*KCNQ1*; *KCNH2*; *CACNA1C*; *ANK2*). Из них 14 вариантов (78%) были диагностически-значимыми (DM): 8 (44,4%) мутаций в гене *KCNQ1*; 4 (22,2%) мутации в *KCNH2*; 2 (14,3%) мутации в *CACNA1C*. Также были выявлены 4 нуклеотидных варианта с неопределённой значимостью (VUS) в генах *CACNA1C* и *ANK2*, в сочетании с другими дополнительными редкими вариантами в генах, связанными с наследственными аритмиями: 1) *ANK2* и *KCNE1*; 2) *ANK2* и *SNTA1*; 3) *CACNA1C* и *KCNH2*; 4) *CACNA1C*, *SCN3B* и *DSG2*. 6 (25%) пациентов с клиническим диагнозом LQT не имели генетических нарушений.

Наиболее тяжёлая форма заболевания наблюдалась у пациентов с LQTS2, имеющая выраженные эпизоды ВСС с последующей имплантацией КД, а также пробанды с несколькими неопределённо-значимыми аминокислотными заменами. У пациентов с LQTS1 относительно реже встречались ВСС, чем при других типах LQT.

РЭФЕРАТ

Спектр мутацый беларускіх пацыентаў з сіндромам падоўжанага інтэрвалу QT

Дыпломная праца 46 с., 10 мал., 4 табл., 50 крыніц.

Ключавыя словы: Сіндром падоўжанага інтэрвалу QT, ВСС, ген KCNQ1, ген KCNH2, ген CACNA1C, генетычнае тэставанне.

Аб'ект даследавання: Беларускія пацыенты з сіндромам падоўжанага інтэрвалу QT.

Мэта: Вывучыць спектр і фенатыпічнае праява мутацый у генах, асацыіраваных з каналапатыямі, у беларускіх пацыентаў з сіндромам падоўжанага інтэрвалу QT.

Метады даследавання: NGS, секвенирование па Сэнгер.

Абследавана 24 пробанда з клінічным дыягназам LQTS. Клінічныя характарыстыкі ўключалі: раптоўную сардэчную смерць (ВСС) ў анамнезе, синкопальныя стану, імплантацыя кардиовертера-дэфібрылятар. Клінічна-інструментальнае даследаванне праводзілася з ВЫКАРЫСТАННЕМ ЭКГ ў 12-ці адвядзеннях і сутачнага манітарыраванне ЭКГ. Генетычнае тэставанне праводзілі метадам высокапрадукцыйнага секвенирования (NGS) на прыборы MiSeq (Illumina).

Вынікі: па выніках праведзенага секвенирования метадам NGS ў 18 з 24 (75%) пацыентаў з LQT выяўленыя мутацыі ў генах, асацыіраваных з дадзенай паталогіяй (KCNQ1; KCNH2; CACNA1C; ANK2). З іх 14 варыянтаў (78%) былі дыягнастычна-значнымі (DM): 8 (44,4%) мутацый у гене KCNQ1; 4 (22,2%) мутацыі ў KCNH2; 2 (14,3%) мутацыі ў CACNA1C. таксама былі выяўлены 4 нуклеотидных варыянты з нявызначанай значнасцю (VUS) у генах CACNA1C і ANK2, у спалучэнні з іншымі дадатковымі рэдкамі варыянтамі ў генах, звязанымі з спадчыннымі арытміямі: 1) ank2 і kcnk1; 2) ank2 і SNTA1; 3) CACNA1C і KCNH2; 4) CACNA1C, SCN3B і DSG2. 6 (25%) пацыентаў з клінічным дыягназам LQT не мелі генетычных парушэнняў.

Найбольш цяжкая форма захворвання назіралася ў пацыентаў з LQTS2, якая мае выяўленыя эпізоды ВСС з наступнай імплантацыяй КД, а таксама пробанды з некалькімі няпэўна-значнымі амінакіслотнымі заменаі. У пацыентаў з LQTS1 адносна радзей сустракаліся ВСС, чым пры іншых тыпах LQT.

ABSTRACT

Spectrum of mutations in Belarusian patients with long QT syndrome

Diploma thesis 46 p., 9 figures., 4 tables, 50 sources.

Key words: long QT syndrome, SCD, KCNQ1 gene, KCNH2 gene, CACNA1C gene, genetic testing.

Object of study: Belarusian patients with long QT syndrome.

Objective: To study the spectrum and phenotypic manifestation of mutations in genes associated with channelopathy in Belarusian patients with long QT syndrome.

Research methods: NGS, Sanger sequencing.

24 probands with a clinical diagnosis of LQTS were examined. Clinical characteristics included: sudden cardiac death (SCD) in anamnesis, syncopal conditions, implantation of a cardioverter defibrillator. The clinical and instrumental study was conducted using an ECG in 12 leads and daily ECG monitoring. Genetic testing was performed by high-throughput sequencing (NGS) on a MiSeq device (Illumina).

Results: According to the results of NGS sequencing, mutations in genes associated with this pathology (KCNQ1; KCNH2; CACNA1C; ANK2) were found in 18 out of 24 (75%) patients with LQT. Of these, 14 variants (78%) were diagnostically significant (DM): 8 (44.4%) mutations in the KCNQ1 gene; 4 (22.2%) mutations in KCNH2; 2 (14.3%) mutations in CACNA1C. 4 nucleotide variants with uncertain significance (VUS) were also identified in the CACNA1C and ANK2 genes, in combination with other additional rare variants in genes associated with hereditary arrhythmias: 1) ANK2 and KCNE1; 2) ANK2 and SNTA1; 3) CACNA1C and KCNH2; 4) CACNA1C, SCN3B and DSG2. 6 (25%) of patients with a clinical diagnosis of LQT had no genetic disorders.

The most severe form of the disease was observed in patients with LQTS2, having pronounced episodes of SCD followed by CD implantation, as well as probands with several indeterminately significant amino acid substitutions. Patients with LQTS1 were relatively less likely to have SCD than with other types of LQT.