

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
БИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра генетики

СИДОРЕНКО
Екатерины Олеговны

НЕКОМПАКТНЫЙ МИОКАРД ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Аннотация к дипломной работе

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

Минск, 2022

РЕФЕРАТ

Дипломная работа содержит 64 страниц, 9 рисунков, 5 таблиц, 81 использованный источник.

Ключевые слова: НЕКОМПАКТНЫЙ МИОКАРД ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, ГИПЕРТРАБЕКУЛЯРНОСТЬ, МУТАЦИЯ, КАРДИОМИОПАТИЯ, ГЕН, ИЗОЛИРОВАННЫЙ НМЛЖ.

Объект исследования: пациенты с некомпактным миокардом левого желудочка.

Цель работы: изучение спектра и распространенности мутаций и их фенотипического проявления у белорусских пациентов с НМЛЖ в генах, ассоциированных с данной патологией.

Методы исследования: выделение ДНК из цельной периферической крови методом фенол-хлороформной экстракции, ПЦР, высокопроизводительное секвенирование (NGS), автоматическое секвенирование по Сэнгеру.

Полученные результаты: у белорусских пациентов с некомпактным миокардом левого желудочка (НМЛЖ) установлен спектр и распространённость мутаций в генах, ассоциированных с данной патологией, и выявлены различия в распределении нуклеотидных вариантов в зависимости от клинического фенотипа. У пациентов с сочетанием НМЛЖ+ГКМП мутации в гене *MYBPC3* встречались в 3 раза чаще ($p<0,05$) по сравнению с пробандами с изолированным НМЛЖ и в 5 раз чаще, чем в выборке пациентов с сочетанием НМЛЖ с ДКМП. 40,0% мутаций в гене *MYBPC3* локализованы в 33 экзоне и выявлены только у пациентов с НМЛЖ+ГКМП. Все мутации в этом гене были уникальными, за исключением замены p.Arg346His в 12 экзоне, обнаруженной у 3 пробандов с различными клиническими фенотипами НМЛЖ. Частота встречаемости мутаций в гене *MYH7* была выше ($p<0,05$) у пациентов с изолированной формой НМЛЖ по сравнению с пробандами с НМЛЖ+ДКМП и статистически значимо не различалась с этим показателем у пациентов с сочетаниями НМЛЖ+ВПС и НМЛЖ+ГКМП. 4 (50,0%) выявленных мутации в гене *MYH7* локализованы в 13 и 23 экзонах. Мутации в гене *TTN* статистически значимо чаще ($p<0,05$) встречались у пациентов с изолированной формой НМЛЖ. В 48 экзоне расположены 2 из 3 выявленных мутаций. У 1 (2,04%) пациента с сочетанием НМЛЖ+ГКМП выявлена 1 миссенс-мутация в 4 экзоне гена *NEXN*. Частота встречаемости мутаций в генах *HSCN4*, *KCNJ2*, *SACNA1C*, *KCNH2*, *KCNQ1*, кодирующих белки ионных каналов, была в 2 раза выше ($p<0,05$) у пациентов с изолированной формой НМЛЖ по сравнению с пробандами с НМЛЖ+ДКМП.

РЭФЕРАТ

Дыпломная праца ўтрымлівае 64 старонак, 9 малюнкаў, 5 табліц, 81 выкарыстаныя крыніца.

Ключавыя словы НЕКАМПАКТНЫ МІЯКАРД ЛЕВАГА ЖАЛУДАЧКА, ГІПЕРТРАБЕКУЛЯРНАСЦЬ, МУТАЦЫЯ, КАРДЫЯМІЯПАТЫЯ, ГЕН, ІЗАЛЯВАНЫ НМЛЖ.

Аб'ект даследавання: пацыенты з некампактным міякардам левага жалудачка.

Мэта працы: даследаванне спектру і распаўсюджанасці мутацый і іх фенатыпычнага праяўлення ў беларускіх пацыентаў з НМЛЖ у генах, асацыіраваных з дадзенай паталогіяй.

Метады даследавання: вылучэнне ДНК з суцэльнай перыферычнай крыві метадам фенол-хлараформнай экстракцыі, ПЦР, высокапрадуктыўнае секвеніраванне (NGS), аўтаматычнае секвеніраванне па Сэнгеру.

Атрыманыя вынікі: у беларускіх пацыентаў з некампактным міякардам левага жалудачка (НМЛЖ) устаноўлены спектр і распаўсюджанасць мутацый у генах, асацыіраваных з дадзенай паталогіяй, і выяўлены адрозненні ў размеркаванні нуклеатыдных варыянтаў у залежнасці ад клінічнага фенатыпу. У пацыентаў са спалучэннем НМЛЖ+ГКМП мутацыі ў гене *MYBPC3* сустракаліся ў 3 разы часцей ($p < 0,05$) у параўнанні з прабандамі з ізаляваным НМЛЖ і ў 5 разоў часцей, чым у выбарцы пацыентаў са спалучэннем НМЛЖ з ДКМП. 40,0% мутацый у гене *MYBPC3* лакалізаваны ў 33 экзоне і выяўлены толькі ў пацыентаў з НМЛЖ+ГКМП. Усе мутацыі ў гэтым гене былі ўнікальнымі, за выключэннем замены p.Arg346His у 12 экзоне, выяўленай у 3 прабандаў з рознымі клінічнымі фенатыпамі НМЛЖ. Частата сустракаемасці мутацый у гене *MYH7* была вышэй ($p < 0,05$) у пацыентаў з ізаляванай формай НМЛЖ у параўнанні з прабандамі з НМЛЖ+ДКМП і статыстычна значна не адрознівалася ад гэтага паказчыка ў пацыентаў са спалучэннямі НМЛЖ+ППС (прыроджаны парок сэрца) і НМЛЖ+ГКМП. 4 (50,0%) выяўленыя мутацыі ў гене *MYH7* лакалізаваны ў 13 і 23 экзонах. Мутацыі ў гене *TTN* статыстычна значна часцей ($p < 0,05$) сустракаліся ў пацыентаў з ізаляванай формай НМЛЖ. У 48 экзоне размешчаны 2 з 3 выяўленых мутацый. У 1 (2,04%) пацыента са спалучэннем НМЛЖ+ГКМП выяўлена 1 місенс-мутацыя ў 4 экзоне гена *NECN*. Частата сустракаемасці мутацый у генах *HSCN4*, *KCNJ2*, *SACNA1C*, *KCNH2*, *KCNQ1*, якія кадзіруюць бялкі іонных каналаў, была ў 2 разы вышэй ($p < 0,05$) у пацыентаў з ізаляванай формай НМЛЖ у параўнанні з прабандамі з НМЛЖ+ДКМП.

ABSTRAKT

The graduation project includes: pages – 64, figure – 9, tables – 5, sources – 81.

Key words: LEFT VENTRICULAR NON-COMPACTION CARDIOMYOPATHY, HYPERTRABECULARITY, MUTATION, CARDIOMYOPATHY, GENE, ISOLATED LVNC.

Object of investigation: patients with left ventricular non-compaction cardiomyopathy.

Aim of work: study of the spectrum and prevalence of mutations and their phenotypic manifestation in Belarusian patients with NMLV in the genes associated with this pathology.

Research methods: isolation of DNA from whole peripheral blood by phenol-chloroform extraction, PCR, next-generation sequencing (NGS), automatic Sanger sequencing.

Results: in Belarusian patients with non-compact left ventricular myocardium (NMLV), the spectrum and prevalence of mutations in the genes associated with this pathology were established, and differences in the distribution of nucleotide variants depending on the clinical phenotype were revealed. Mutations in the *MYBPC3* were 3 times more common ($p < 0.05$) in patients with LVNC+HCM combined than in probands with isolated LVNC and 5 times more often than in the sample of patients with LVNC combined with DCM. 40.0% of mutations in the *MYBPC3* are localized in exon 33 and were found only in patients with LVNC+HCM. All mutations in this gene were unique, except for the p.Arg346His substitution in exon 12, which was found in 3 probands with different clinical phenotypes of LVNC. The frequency of occurrence of mutations in the *MYH7* gene was higher ($p < 0.05$) in patients with an isolated form of LVNC compared to probands with LVNC+DCM and didn't differ significantly from this indicator in patients with combinations of LVNC+CHD and LVNC+HCM. Four (50.0%) identified mutations in the *MYH7* are located in exons 13 and 23. Mutations in the *TTN* were statistically significantly more common ($p < 0.05$) in patients with isolated LVNC. Exon 48 contains 2 out of 3 identified mutations. In 1 (2.04%) patient with a combination of NMLV+HCM, 1 missense mutation was detected in exon 4 of the *NEXN* gene. The frequency of occurrence of mutations in the *HCN4*, *KCNJ2*, *CACNA1C*, *KCNH2*, *KCNQ1* genes, encoding ion channel proteins, was 2 times higher ($p < 0.05$) in patients with an isolated form of LVNC compared with probands with LVNC+DCM.