

# Вклад мутаций в гене *TNNT2* в спектр генетических причин ДКМП у российских больных

Букаева А.А., Заклязьминская Е.В., Домбровская А.В., Фролова Ю.В., Дземешкевич С.Л.

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»  
119991, г. Москва, ГСП-1, Абрикосовский пер., д.2

Дилатационная кардиомиопатия – тяжелое прогрессирующее заболевание миокарда с широким полиморфизмом генетических причин и клинических проявлений. Мутации в гене *TNNT2* ответственны примерно за 6% случаев диагностированной семейной ДКМП. Нами был изучен спектр мутаций в гене *TNNT2* у 92 неродственных пробандов с первичной ДКМП. Все клинически релевантные находки оказались сосредоточены в 173 положении белка тропонина Т, при этом наблюдаемый клинический полиморфизм у разных носителей варианта был обусловлен различными дополнительными факторами как наследственной, так и ненаследственной природы.

**Ключевые слова:** дилатационная кардиомиопатия, ДНК-диагностика, сердечный тропонин

**Для цитирования:** Букаева А.А., Заклязьминская Е.В., Домбровская А.В., Фролова Ю.В., Дземешкевич С.Л. Вклад мутаций в гене *TNNT2* в спектр генетических причин ДКМП у российских больных. *Медицинская генетика* 2020; 19(5): 14-15.

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.05.14-15

**Автор для корреспонденции:** Букаева Анна Александровна, e-mail: annbukaeva@gmail.com

**Финансирование.** Исследование поддержано грантом РФ № 16-15-10421.

**Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие конфликта интересов.

**Поступила:** 20.05.2020

## Contribution of mutations in the *TNNT2* gene to the spectrum of genetic causes of DCM in Russian patients

Bukaeva A.A., Zaklyazminskaya E.V., Dombrovskaya A.V., Frolova Yu.V., Dzemeshkevich S.L.

Petrovsky National Research Centre of Surger  
Abrikosovsky pereulok, 2, Moscow 119991, Russia

Dilated cardiomyopathy is a serious progressive myocardial disease with a wide polymorphism of genetic causes and clinical manifestations. Mutations in the *TNNT2* gene are responsible for 6% of cases of the diagnosed familial DCM. We studied the mutation spectrum in the *TNNT2* gene in 92 unrelated probands with primary DCM. It was found that all clinically significant findings are concentrated at position 173 of the T-troponin protein, thus clinical polymorphism observed between variant carriers is due to various complementary factors of both hereditary and non-hereditary origin.

**Keywords:** dilated cardiomyopathy, DNA diagnostics, cardiac troponin T

**For citation:** Bukaeva A.A., Zaklyazminskaya E.V., Dombrovskaya A.V., Frolova Yu.V., Dzemeshkevich S.L. Contribution of mutations in the *TNNT2* gene to the spectrum of genetic causes of DCM in Russian patients. *Medical genetics*. 2020; 19(5): 14-15. (In Rus).

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.05.14-15

**Corresponding author:** Anna Bukaeva, e-mail: annbukaeva@gmail.com

**Funding.** This study was supported by Russian Science Foundation grant № 16-15-10421.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Accepted:** 20.05.2020

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – высоко гетерогенное заболевание миокарда, характеризующееся неуклонной прогрессией и развитием тяжелой сердечной недостаточности (СН). Распространенность наследственных форм ДКМП может достигать 1:500. Известно не менее 70 генов, мутации в которых приводят к ДКМП, и этот список имеет тенденцию к увеличению ввиду все более широкого применения массового секвенирования (NGS) в кардиологической диагностике. При этом вклад абсолютного большинства известных генов в структуру генетических

причин заболевания не превышает 5%. Исключение составляют варианты, приводящие к прекращению синтеза белка в гене *TTN*, доля которых в выборках взрослых пациентов может достигать 20%, и варианты в гене *LMNA*, обнаруживаемые примерно в 6% случаев и коррелирующие с нарушениями ритма и проводимости у больных с ДКМП. Ген *TNNT2* – наиболее частый среди сердечных тропонинов источник вариантов, ведущих к развитию первичных кардиомиопатий. Вклад патогенных вариантов в гене *TNNT2* в общий спектр мутаций при семейной ДКМП может достигать 6% [1], что

сопоставимо с частотой мутаций в *LMNA*, однако четких корреляций генотип-фенотип, как при ламиновой ДКМП, на данный момент нет. Большинство находок в *TNNT2* при ДКМП являются единичными, кластеризация их практически отсутствует.

**Целью работы** явилось изучение спектра мутаций в гене *TNNT2* у российских больных с ДКМП.

### Материалы и методы

Исследованная выборка включала 92 пробанда с первичной ДКМП, из них 36 пациентам данный диагноз был поставлен в возрасте до 18 лет. Диагноз ДКМП был установлен по общепринятым диагностическим критериям. Все пациенты дали добровольное письменное информированное согласие на генетическое исследование. Работа проведена согласно положениям Хельсинкской декларации и с одобрения локального этического комитета. Поиск генетических вариантов проводился методом полупроводникового секвенирования на платформе IonTorrent (Thermo Fisher Scientific). Для исследования была разработана панель олигопраймеров Ampliseq, фланкирующих кодирующие и прилегающие интронные области 81 гена, ассоциированного с фенотипом ДКМП согласно международным литературным данным. Клинически релевантные находки валидировали двунаправленным секвенированием по Сэнгеру, выполняли анализ *in silico* и присваивали класс патогенности согласно рекомендациям ПОМГ [2].

### Результаты

В гене *TNNT2* выявлено три патогенных варианта в гетерозиготном состоянии у троих взрослых пробандов (3,3% от всей выборки, 5,4% от числа взрослых пациентов). Примечательно, что все три замены (с.517C>T, р.Arg173Trp; с.518G>T, р.Arg173Leu; с.518G>A, р.Arg173Gln) затрагивают аминокислоту 173 в белке тропонина Т. В результате каскадного скрининга родственников пробандов с заменами в этом сайте белка в двух из трех семей был установлен семейный характер заболевания. В зарубежных исследованиях ранее сообщалось, что кодон 173 тропонина Т является «горячей точкой» при семейных формах ДКМП [3]. Данные, полученные в настоящей работе, позволяют заключить, что эта тенденция выполняется и в российской выборке больных. В обеих семьях с мутациями в положении 173 тропонина Т (р.Arg173Leu и р.Arg173Gln) отмечался полиморфизм клинических проявлений среди членов семьи: некоторые носители мутаций в кодоне 173 демонстрировали «мягкие» или субклинические показатели дилатации и были клинически стабильны многие годы, тогда как у их родственников с такой же заменой сердечная недостаточность прогрессировала фульминантно, в молодом или младенческом возрасте. Клинико-анамнестический анализ этих семей показал, что все обладатели тяжелого фенотипа подвергались воздействию какого-либо провоцирующего фак-

тора (интоксикация, беременность, дополнительный генетический фактор). В белке тропонина Т аминокислота 173 входит в активационный NH<sub>2</sub>-домен и участвует в образовании комплекса с тропонином I. Повидимому, мутации в этом домене белка имеют критическое значение в развитии ремоделирования миокарда по пути дилатации, однако для прогрессирования изменений такого типа необходимо воздействие триггерного фактора, который может иметь как наследственную, так и ненаследственную природу.

### Выводы

Доля мутаций в гене *TNNT2* в российской выборке больных с ДКМП составила 3,3%, что согласуется с данными мировых исследований. Повторное выявление замен в положении 173 позволяет полагать, что данный кодон является «горячим» в *TNNT2* при ДКМП, как было предположено ранее. Результаты анализа внутрисемейного клинического полиморфизма у носителей данной группы замен указывают на необходимость тщательного сбора анамнеза и более широкого генетического обследования в семьях, где имеются данные о случаях ДКМП разной степени тяжести.

### Литература

1. Van Acker H., De Sutter J., Vandekerckhove K., de Ravel T.J., Verhaaren H., De Backer J. Dilated cardiomyopathy caused by a novel TNNT2 mutation – added value of genetic testing in the correct identification of affected subjects. *Int J Cardiol.* 2010 Oct 8;144(2):307–309.
2. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А., Афанасьев А.А., Заклязьминская Е.В., Ребриков Д.В., Савостьянов К.В., Глотов А.С., Костарева А.А., Павлов А.Е., Голубенко М.В., Поляков А.В., Кутев С.И. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика* 2019; 18(2): 3-23.
3. Campbell N., Sinagra G., Jones K.L., Slavov D., Gowan K., Merlo M., Carniel E., Fain P.R., Aragona P., Di Lenarda A., Mestroni L., Taylor M.R. Whole exome sequencing identifies a troponin T mutation hot spot in familial dilated cardiomyopathy. *PLoS One.* 2013 Oct 29;8(10):e78104.

### References

1. Van Acker H., De Sutter J., Vandekerckhove K., de Ravel T.J., Verhaaren H., De Backer J. Dilated cardiomyopathy caused by a novel TNNT2 mutation – added value of genetic testing in the correct identification of affected subjects. *Int J Cardiol.* 2010 Oct 8;144(2):307–309.
2. Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prokhorchuk E.B., Konovalov F.A., Maslennikov A.B., Stepanov V.A., Afanasyev A.A., Zaklyazmynskaya E.V., Rebrikov D.V., Savostianov K.V., Glotov A.S., Kostareva A.A., Pavlov A.E., Golubenko M.V., Polyakov A.V., Kutsev S.I. Rukovodstvo po interpretatsii dannykh posledovatel'nosti DNK cheloveka, poluchennykh metodami massovogo parallel'nogo sekvenirovaniya (MPS) (redaktsiya 2018, versiya 2). [Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2)]. *Meditsinskaya genetika [Medical genetics]* 2019; 18(2): 3–24. (In Russ.)
3. Campbell N., Sinagra G., Jones K.L., Slavov D., Gowan K., Merlo M., Carniel E., Fain P.R., Aragona P., Di Lenarda A., Mestroni L., Taylor M.R. Whole exome sequencing identifies a troponin T mutation hot spot in familial dilated cardiomyopathy. *PLoS One.* 2013 Oct 29;8(10):e78104.