

Неонатальный случай дилатационной кардиомиопатии, ассоциированный с новыми генетическими вариантами MYH7 и TBX5

Злотина А.М., Фомичева Ю.В., Вершинина Т.Л., Козырева А.А., Киселёв А.М., Первунина Т.М., Васичкина Е.С., Костарева А.А.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России
197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

В настоящем исследовании описан новый случай выраженной дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) с ранним дебютом. В семейном анамнезе присутствуют как фенотипы ДКМП разной степени тяжести, так и врожденные структурные пороки сердца. С использованием технологии высокопроизводительного секвенирования был охарактеризован полный спектр генетических вариантов в экземе пациентки. В результате анализа выявлен новый вероятно-патогенный миссенс вариант в гене MYH7, кодирующем бета тяжелую цепь сердечного миозина (экзон 27, с.G3578T, p.R1193L). Кроме того, найден новый миссенс вариант с неопределенной клинической значимостью в гене TBX5, кодирующем транскрипционный фактор T-box 5 (экзон 7, с.T988A, p.C330S, ENST00000526441). Полученные данные свидетельствуют о том, что комбинация двух генетических вариантов в кардиальных генах может приводить к усилению клинического фенотипа ДКМП.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, врожденный порок сердца, полноэкзомное секвенирование, MYH7, TBX5.

Для цитирования: Злотина А.М., Фомичева Ю.В., Вершинина Т.Л., Козырева А.А., Киселёв А.М., Первунина Т.М., Васичкина Е.С., Костарева А.А. Неонатальный случай дилатационной кардиомиопатии, ассоциированный с новыми генетическими вариантами MYH7 и TBX5. *Медицинская генетика* 2020; 19(5): 16-17.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.05.16-17

Автор для корреспонденции: Злотина Анна Михайловна, e-mail: anna-zlotina@yandex.ru

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (РНФ), проект № 20-15-00271.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

Neonatal case of dilated cardiomyopathy associated with novel MYH7 and TBX5 genetic variants

Zlotina A.M., Fomicheva Yu.V., Vershinina T.L., Kozyreva A.A., Kiselev A.M., Pervunina T.M., Vasichkina E.S., Kostareva A.A.

Almazov National Medical Research Centre
Akkuratova st., 2, Saint-Petersburg, 197341, Russia

In the present study we report on a new case of severe early-onset dilated cardiomyopathy (DCM). In family medical history, both DCM phenotypes of different expressivity and congenital structural heart defects (CHDs) were revealed. Using high-throughput sequencing technology, we analyzed a full spectrum of genetic variants in the proband's exome. On the results of whole-exome sequencing, we identified a novel likely-pathogenic missense variant in MYH7 encoding beta heavy chain of cardiac myosin (exon 27, c.G3578T, p.R1193L). Additionally, the proband possessed a novel missense variant of uncertain clinical significance in TBX5 (exon 7, c.T988A, p.C330S, ENST00000526441). The data obtained suggest that combination of two genetic variants in cardiac genes could cause the deterioration of the DCM clinical phenotype.

Keywords: dilated cardiomyopathy, congenital heart defects, whole-exome sequencing, MYH7, TBX5.

For citation: Zlotina A.M., Fomicheva Yu.V., Vershinina T.L., Kozyreva A.A., Kiselev A.M., Pervunina T.M., Vasichkina E.S., Kostareva A.A. Neonatal case of dilated cardiomyopathy associated with novel MYH7 and TBX5 genetic variants. *Medical genetics*. 2020; 19(5): 16-17. (In Rus).

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.05.16-17

Corresponding author: Zlotina Anna Mikhailovna, e-mail: anna-zlotina@yandex.ru

Funding. This work was financially supported by Russian Science Foundation (RSF), № 20-15-00271.

Conflicts of Interest. Authors declare that there are no conflicts of interest to disclose.

Accepted: 20.05.2020

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) представляет собой прогрессирующе заболевание сердца, характеризующееся расширением желудочковых камер сердца и дисфункцией сократимости миокарда, таким образом, являясь одной из глав-

ных причин сердечной недостаточности. Кардиомиопатии зачастую имеют генетическую природу и демонстрируют высокую степень генетической гетерогенности, неполную пенетрантность и варибельную экспрессивность. Кроме того, растет количество

данных, свидетельствующих о том, что комбинация сразу нескольких генетических вариантов может вносить вклад в фенотип ДКМП и определять время дебюта, клинические проявления и тяжесть течения болезни [1].

В настоящем исследовании представлен новый семейный случай дилатационной кардиомиопатии. Пробанд, девочка в возрасте 3-х месяцев, была госпитализирована с диагнозом ДКМП с выраженным снижением сократительной функции миокарда (ФВ 30%). Вследствие быстрого прогресса заболевания, пациентка умерла в возрасте 1 год и 7 месяцев. Мать девочки — клинически здорова, отец — с диагностированным бicuspidальным клапаном аорты; у родственников со стороны отца были выявлены случаи единого желудочка. У пары есть старшие дети: дочь с умеренной формой ДКМП и сын с дефектом предсердной перегородки. Таким образом, в семейном анамнезе присутствуют как фенотипы ДКМП разной степени выраженности, так и врожденные структурные пороки сердца. В целях расширить представления об этиологии тяжелых форм ДКМП с ранней манифестацией, мы проанализировали полный спектр генетических вариантов в экзоне (то есть, в белок-кодирующей области генома) пациентки.

Материалы и методы

Скрининг геномных вариантов был выполнен с использованием технологии полноэкзомного секвенирования на платформе Illumina HiSeq. Двухнаправленное секвенирование методом Сэнгера использовали для верификации результатов высокопроизводительного секвенирования пробанда и для таргетного генетического анализа родственников.

Результаты

На основе результатов полноэкзомного секвенирования у пробанда был идентифицирован новый вероятно-патогенный миссенс вариант в гене *MYH7*, кодирующем бета тяжелую цепь сердечного миозина (экзон 27, с. G3578T, p.R1193L). Данный вариант был

унаследован от клинически здоровой матери и cosegregировал с ДКМП у пробанда и её сестры. Важно отметить, что сходные генетические варианты, приводящие к замене аминокислоты в этом же положении (p.R1193H, rs397516187; p.R1193S, rs886039090) были ранее описаны в ассоциации со случаями ДКМП. Дополнительно у пробанда был найден новый миссенс вариант с неопределенной клинической значимостью в гене *TBX5* (экзон 7, с. T988A, p.C330S, ENST00000526441), кодирующем транскрипционный фактор T-box 5. Данный вариант был также обнаружен у отца и брата пробанда, имеющих врожденный порок сердца. В этой связи, интересно подчеркнуть, что помимо врожденных структурных пороков сердца, мутации *TBX5* с потерей функции, были ранее выявлены в семейных и спорадических случаях ДКМП [2,3].

Выводы

В настоящей работе представлен случай выраженной ДКМП с ранним дебютом, ассоциированный с двумя новыми геномными вариантами *MYH7* (ген структуры саркомера) и *TBX5* (сердечный транскрипционный фактор). Полученные данные свидетельствуют о том, что комбинация двух генетических вариантов в кардиальных генах может приводить к усилению клинического фенотипа ДКМП. Накопление детальных данных о корреляциях фенотип-генотип оказывается полезным для лучшего понимания этиологии заболевания, уточнения диагноза и прогноза пациента, а также для проведения корректного генетического консультирования семьи.

Литература/References

1. Haas J., Frese K.S., Peil B. et al. Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2015; 36(18):1123–1135.
2. Zhang X.L., Qiu X.B., Yuan F. et al. *TBX5* loss-of-function mutation contributes to familial dilated cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015; 459(1):166–171.
3. Zhou W., Zhao L., Jiang J.Q. et al. A novel *TBX5* loss-of-function mutation associated with sporadic dilated cardiomyopathy. *Int J Mol Med.* 2015; 36(1):282–288.