

Новые мутации в гене интегрин-связанной киназы (ILK) у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией

Сивицкая Л.Н.¹, Вайханская Т.Г.², Даниленко Н.Г.¹, Курушко Т.В.¹, Левданский О.Д.¹, Ермакович Д.П.¹, Давыденко О.Г.¹

1 — Институт генетики и цитологии Национальной Академии Наук Беларуси
220072, Беларусь, г. Минск, ул. Академическая, 27

2 — Республиканский научно-практический центр «Кардиология»
220036, Беларусь, г. Минск, ул. Р. Люксембург, 110

Представлены два случая аритмогенной правожелудочковой кардиомиопатии (АПЖК) с вовлечением левого желудочка и кожными проявлениями у неродственных пациентов. Методом NGS в обоих случаях выявлены новые варианты в консервативных позициях гена интегрин-связанной киназы (ILK) - p.T181A и p.I188T. Изменения в работе ILK нарушают контакты клеток с матриксом и проведение сигналов, вызывая развитие кардиомиопатий, blistering и гиперплазию эпидермиса. С большой вероятностью замены p.T181A и p.I188T являются причиной развития АПЖК и неспецифических кожных проявлений у представленных в статье пациентов, однако требуют дополнительных исследований.

Ключевые слова: интегрин-связанная киназа, аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия, ILK, интегрины

Для цитирования: Сивицкая Л.Н., Вайханская Т.Г., Даниленко Н.Г., Курушко Т.В., Левданский О.Д., Ермакович Д.П., Давыденко О.Г. Новые мутации в гене интегрин-связанной киназы у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией. *Медицинская генетика* 2020; 19(5): 18-19.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.05.18-19

Автор для корреспонденции: Сивицкая Лариса Николаевна, e-mail: cytoplasmic@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена при поддержке научно-технической программы Союзного Государства «ДНК-идентификация» 2017-2021.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

New mutations in the integrin-linked kinase gene (ILK) in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy

Sivitskaya L.N.¹, Vaikhanskaya T.G.², Danilenko N.G.¹, Kurushka T.V.², Liaudanski A.D.¹, Yermakovich D.P.¹, Davydenko O.G.¹

1 — Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus
Akademicheskaya str. 27, 220072, Minsk, Belarus

2 — Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology»
R. Luxemburg str., 110, 220036, Minsk, Belarus

Two cases of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) with the left ventricle involvement and skin manifestations in unrelated patients are presented in the article. In both cases, new variants in the conserved positions of the integrin-linked kinase gene (ILK), p.T181A and p.I188T, were found using the NGS method. Changes of ILK functioning disrupt cell contact with the matrix and signalling, causing cardiomyopathies development in the heart; blistering and hyperplasia of the epidermis. With a high probability, the substitutions p.T181A and p.I188T result in the ARVC and nonspecific skin manifestations in the patients described in the article. However additional investigations are required.

Key words: integrin-linked kinase, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, ILK, integrins

For citation: Sivitskaya L.N., Vaikhanskaya T.G., Danilenko N.G., Kurushka T.V., Liaudanski A.D., Yermakovich D.P., Davydenko O.G. New mutations in the integrin-linked kinase gene (ILK) in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy. *Medical genetics*. 2020; 19(5): 18-19. (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.05.18-19

Corresponding author: Sivitskaya Larysa, e-mail: cytoplasmic@mail.ru

Funding. The research was supported by the Scientific and Technical Program of the Union State «DNA-Identification» 2017-2021.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interests.

Accepted: 20.05.2020

Интегрин-связанная киназа (ILK, 11p15.4) является одним из главных компонентов передачи сигналов внутрь клеток через взаимодействие с β1-интегринами. Последние осуществляют контакт клеток с матриксом, проводят механические сигналы, важ-

ные для функционирования различных тканей. Показано, что изменение работы ILK в сердце человека приводит к дисрегуляции клеточной адгезии и передачи сигналов внутрь клетки, способствуя развитию аритмогенной или дилатационной кардиомиопатии [1].

Методом NGS у двух неродственных пациентов с аритмогенной правожелудочковой кардиомиопатией (АПЖК) были выявлены новые варианты в гене *ILK* – р.Т181А и р.П188Т (NM_004517). Поиск мутаций осуществлялся с использованием TruSight Cardio Sequencing Kit (Illumina Inc., USA) на MiSeq System. Патогенность вариантов определялась на основе руководства по интерпретации данных NGS [2]. Оба обнаруженных варианта локализируются в 7-ом экзоне гена *ILK* в высоко консервативных позициях. Замена аминокислотных остатков в них оценивается высокими баллами патогенности в предсказательных программах.

Вариант р.П188Т был выявлен у 43-летнего пациента Ш. Пограничный диагноз АПЖК ему установили в возрасте 35 лет при наличии трёх (ХМ, ЭхоКГ, ЭКГ) малых критериев: эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ), желудочковой экстрасистолии (ЖЭС) с конфигурацией блокады левой ножки пучка Гиса и изменения площади ПЖ (ФИП) до 42%. При первичном МРТ патологических изменений правого желудочка (ПЖ) сердца не было обнаружено. В возрасте 39 и 40 лет у пациента появились пресинкопе и синкопе, пароксизмы устойчивой ЖТ с морфологией полной блокады левой ножки пучка Гиса (ПБЛНППГ). При МРТ и ЭхоКГ выявлены большие критерии АПЖК (дилатация и региональный акинез/дискинез верхушки ПЖ, микроаневризмы в задне-нижней стенке ПЖ, ФИП 33%) и умеренные изменения левого желудочка (ЛЖ) – дилатация со снижением регионарной сократимости и легкой систолической дисфункцией ЛЖ (ФВЛЖ 49-50%). В возрасте 40 лет пациенту Ш. был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор (КВД) из-за отсутствия эффекта от медикаментозной терапии и радио-частотной абляции (РЧА) субстрата эктопии.

Другая замена – р.Т181А – обнаружена у пациента С. с верифицированным диагнозом АПЖК в возрасте 42 лет. При МРТ и серийном ЭхоКГ исследовании у пациента (наряду с дилатацией ПЖ и акинезией верхушки, дискинезией боковой стенки ПЖ, ТАРСЕ 11 мм, ФВПЖ 39%) обнаружена дилатация ЛЖ с сократительной и глобальной систолической дисфункцией (ФВЛЖ 46%). Эпизоды устойчивой монорморфной ЖТ сопровождались синкопе, морфология индуцированной ЖТ с конфигурацией ПБЛНППГ была подтверждена при эндокардиальном ЭФИ. КВД был имплантирован в возрасте 42 лет из-за отсутствия эффекта от медикаментозного и РЧА лечения.

Ранее взаимосвязь миссенс-вариантов в гене *ILK* и аритмогенной кардиомиопатии была описана Brodehl et al. в двух неродственных семьях [1]. Патогенность мутаций была подтверждена функциональным анализом с использованием рыбок Zebrafish: в клетках,

трансфицированных мутантным *ILK*, наблюдали изменение цитоплазматической локализации этого фермента, снижение сократительной способности сердца рыбок и их раннюю гибель [1].

Следует отметить, что у обоих наших пациентов обнаружены неспецифические изменения кожных покровов в виде небольших красновато-коричневых, гипопигментированных папул или бляшек с чешуйками, расположенных в основном в области конечностей. Специфические заболевания кожи (инфекции, системный саркоидоз и псориаз) были исключены. Мы предполагаем, что такие кожные проявления также могут быть обусловлены мутациями р.Т181А и р.П188Т. Известно, что нарушение работы *ILK* и β 1-интегринов в коже приводит к аномальному формированию волосяных фолликулов, снижению пролиферативной активности фолликулярных кератиноцитов, появлению волдырей на коже (блистерингу), гиперплазии эпидермиса. Кератиноциты с дефектным *ILK* в культуре демонстрировали нарушение в адгезии и пролиферации [3].

Мы полагаем, что выявленные варианты р.Т181А и р.П188Т в гене *ILK* с высокой вероятностью являются причиной развития АПЖК и кожных проявлений у представленных пациентов, однако, для того, чтобы классифицировать их как патогенные, необходимо проведение дополнительных исследований.

Литература

1. Brodehl A., Rezazadeh S., Williams T., et al. Mutations in *ILK*, encoding integrin-linked kinase, are associated with arrhythmogenic cardiomyopathy. *Translational Research* 2019; (208): 15–29.
2. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., и др. 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. Риппа А.Л., Воротеляк Е.А., Васильев А.В., Терских В.В. Роль интегринов в формировании и гомеостазе эпидермиса и придатков кожи. *Acta Naturae* 2013; №4 (19): 24–36.

References

1. Brodehl A., Rezazadeh S., Williams T., et al. Mutations in *ILK*, encoding integrin-linked kinase, are associated with arrhythmogenic cardiomyopathy. *Translational Research* 2019; (208): 15–29.
2. Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B. et al. Rukovodstvo po interpretacii dannyh posledovatel'nosti DNK cheloveka, poluchennyh metodamy massovogo parallelnogo sekvenirovaniya (MPS) (redakcia 2018, versia 2). [Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants of human DNA (edition 2018, version 2)]. *Medicinskaya genetika [Medical Genetics]* 2019; 18(2): 3–23. (In Russ.)
3. Rippa A.L., Voroteliak E.A., Vasilev A.V., Terskih V.V. Rol integrinov v formirovanii i gomeostaze epidermisa i pridatkov kozhi. [The role of integrins in the formation and homeostasis of the epidermis and skin appendages]. *Acta Naturae* 2013; №4 (19): 24–36. (In Russ.)