

Анализ спектра мутаций в генах *KCNQ1*, *KCNH2* и *SCN5A* у больных с синдромом удлинённого интервала QT с использованием массового параллельного секвенирования

Сивцев А.А.¹, Свинцова Л.И.², Плотникова И.В.², Жалсанова И.Ж.¹,
Постригань А.Е.¹, Минайчева Л.И.¹, Джаффарова О.Ю.¹, Скрябин Н.А.¹

1 — Научно-исследовательский институт медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра РАН
6304050, г. Томск, ул. Набережная Ушайки, 10

2 — Научно-исследовательский институт кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН
634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

Проведен поиск мутаций в генах *KCNQ1*, *KCNH2* и *SCN5A* методом массового параллельного секвенирования (МПС) у 10 пациентов из 8 семей с диагнозом «синдром удлинённого интервала QT» (СУИQT). Для пробоподготовки использована методика целевого обогащения участков ДНК, относящихся к исследуемым генам. В результате проведенной работы выявлено 8 мутаций: 5 из них расположены в гене *KCNQ1*, 2 мутации – в гене *KCNH2*, 1 мутация – в гене *SCN5A*. Во всех случаях были найдены уникальные мутации, не повторяющиеся у неродственных пациентов. Результаты проведенной работы указывают на эффективность использования таргетных панелей для поиска генетических аномалий при СУИQT.

Ключевые слова: синдром удлинённого интервала QT, массовое параллельное секвенирование, *KCNQ1*, *SCN5A*, *KCNH2*

Для цитирования: Сивцев А.А., Свинцова Л.И., Плотникова И.В., Жалсанова И.Ж., Постригань А.Е., Минайчева Л.И., Джаффарова О.Ю., Скрябин Н.А. Анализ спектра мутаций в генах *KCNQ1*, *KCNH2* и *SCN5A* у больных с синдромом удлинённого интервала QT с использованием массового параллельного секвенирования. *Медицинская генетика* 2020; 19(5): 20-22.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.05.20-22

Автор для корреспонденции: Сивцев Алексей Алексеевич, e-mail: svtsev.alexey@medgenetics.ru

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ в рамках государственного задания № АААА-А19-119090990020-0.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

Analysis of mutations spectrum in the *KCNQ1*, *KCNH2* and *SCN5A* genes in patients with long QT syndrome using massively parallel sequencing

Sivtsev A.A.¹, Svintsova L.I.², Plotnikova I.V.², Zhalsanova I.Zh.¹,
Postrigan A.E.¹, Minaicheva L.I.¹, Dzhaifarova O.Yu.², Skryabin N.A.¹

1 — Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences
Naberezhnaya Ushaiki 10, Tomsk, 6304050, Russia

2 — Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences
Kievskaya str. 111a, Tomsk, 634012, Russia

We searched for mutations in the *KCNQ1*, *KCNH2* and *SCN5A* genes using mass parallel sequencing (MPS) in 10 patients from 8 families with a diagnosis of “long QT syndrome” (LQTS). For sample preparation, we used the targeted enrichment of DNA regions method related to the studied genes. As a result of the work, 8 mutations were revealed: 5 of them are located in the *KCNQ1* gene, 2 mutations in the *KCNH2* gene, 1 mutation in the *SCN5A* gene. In all cases, we found unique mutations that did not recur in unrelated patients. The results of this work indicate the effectiveness of using targeted panels to search for genetic abnormalities in LQTS.

Keywords: long QT syndrome, massively parallel sequencing, *KCNQ1*, *SCN5A*, *KCNH2*

For citation: Sivtsev A.A., Svintsova L.I., Plotnikova I.V., Zhalsanova I.Zh., Postrigan A.E., Minaicheva L.I., Dzhaifarova O.Yu., Skryabin N.A. Analysis of mutations spectrum in the *KCNQ1*, *KCNH2* and *SCN5A* genes in patients with long QT syndrome using massively parallel sequencing. *Medical genetics*. 2020; 19(5): 20-22. (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.05.20-22

Corresponding author: Sivtsev Alexey Alexeyevich, e-mail: svtsev.alexey@medgenetics.ru

Funding. This study was supported by budget projects АААА-А19-119090990020-0.

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

Accepted: 20.05.2020

Синдром удлиненного интервала QT (СУИQT) — наследственное заболевание с высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС), характеризующееся удлинением интервала QT на ЭКГ, приступами потери сознания на фоне эпизодов жизнеугрожающих аритмий, наиболее часто — желудочковой тахикардией типа «пируэт». В ряде случаев, первым проявлением синдрома может служить ВСС [1]. Распространенность заболевания в популяции составляет около 1:2000—1:3000 новорождённых [2]. Проявления СУИQT могут быть в покое, но нередко провоцируются физическим или эмоциональным напряжением, резкими звуками, плаванием в холодной воде, гипокалиемией. Наиболее распространённая форма заболевания — синдром Романо-Уорда с аутосомно-доминантным типом наследования. 92% генетически подтвержденных случаев представлены СУИQT 1, 2 и 3 типов, обуславливаемых мутациями в генах *KCNQ1*, *KCNH2* и *SCN5A*, соответственно [3].

Целью настоящего исследования являлся поиск мутаций в генах *KCNQ1*, *KCNH2* и *SCN5A* методом МПС у больных с СУИQT.

Материалы и методы

Молекулярно-генетический анализ проводился 10 пациентам из 8 семей с диагнозом СУИQT. Исследование было выполнено с использованием оборудования центра коллективного пользования «Медицинская геномика» на базе НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ. Все семьи, принявшие участие в исследовании, подписали информированное согласие. Проведение работы было одобрено Комитетом по биомедицинской этике НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ.

Обогащение кодирующих регионов генов *KCNQ1*, *KCNH2* и *SCN5A* проведено с использованием набора SureSelectXT (Agilent, США) по протоколу, рекомендованному производителем. МПС осуществлялось на секвениаторе MiSeq (Illumina, США) с использованием набора для секвенирования MiSeq Reagent Kit V2 (Illumina, США) по рекомендованному производителем протоколу. Обработка данных секвенирования проведена с использованием стандартного пакета программ. Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы выборки проектов «1000 геномов», ESP6500, gnomAD и Exome Aggregation Consortium. Оценка клинической значимости (патогенности) проводилась на основании российских рекомендаций для интерпретации данных, полученных методами МПС [4].

Результаты

В результате проведенной работы было выявлено 8 мутаций: 5 из них расположены в гене *KCNQ1* (с.651G>A; с.96+1G>A; с.424G>A; с.352G>A; с.659T>C), 2 мутации — в гене *KCNH2* (с.916G>C; с.526C>T), 1 мутация — в гене *SCN5A* (с.5350G>A). Шесть выявленных мутаций являлись миссенс-мутациями, 1 — нонсенс-мутацией и одна — мутацией сайта сплайсинга. В двух семьях были найдены по две мутации у больных: в первой семье у пациента выявлены мутации *KCNQ1*:с.96+1G>A и *KCNQ1*:с.651G>A, во второй семье у двух сибсов выявлены мутации *KCNH2*:с.916G>C и *KCNH2*:с.526C>T. Во всех семьях были найдены уникальные мутации, не повторяющиеся у неродственных пациентов. В двух семьях патогенные или вероятно-патогенные варианты нуклеотидной последовательности найдены не были.

Выводы

Результаты проведенной работы указывают на то, что секвенирование ограниченных таргетных панелей эффективно при СУИQT. Идентификация мутаций необходима не только для молекулярно-генетического подтверждения диагноза, но и для выбора правильной тактики ведения пациента и медико-генетического консультирования семьи.

Литература

1. Ильдарова Р.А., Школьников М.А. Современная тактика ведения пациентов молодого возраста с синдромом удлиненного интервала QT: от ранней диагностики к имплантации кардиовертера-дефибриллятора и мониторингу риска внезапной смерти. Сибирский медицинский журнал. 2015;30(1):28–35.
2. Stramba-Badiale M., Crotti L., Goulene K. et al. Electrocardiographic and genetic screening for long QT syndrome: results from a prospective study on 44,596 neonates. Circulation. 2007;116:377.
3. Priori S.G., Wilde A.A., Horie M., et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. Heart Rhythm 2013;10:1932–1963.
4. 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.

References

1. Ildarova R.A., Shkolnikova M.A. Sovremennaya taktika vedeniya patsiyentov s sindromom udlinennogo intervala QT: ot ranney diagnostiki do implantatsii kardiovertera-defibrillyatora i monitoringa riska vnezapnoy smerti [Modern management tactics for patients with long QT syndrome: from early diagnosis to implantation of a

- cardioverter-defibrillator and monitoring the risk of sudden death]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal [Siberian medical journal]*. 2015; 30 (1): 28–35. (In Russ.)
2. Stramba-Badiale M., Crotti L., Goulene K. et al. Electrocardiographic and genetic screening for long QT syndrome: results from a prospective study on 44,596 neonates. *Circulation*. 2007;116:377
 3. Priori S.G., Wilde A.A., Horie M., et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm* 2013;10:1932–1963.
 4. Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prokhorchuk E.B., et al. *Rukovodstvo po interpretatsii dannykh posledovatel'nosti DNK cheloveka, poluchennykh metodami massovogo parallel'nogo sekvenirovaniya (MPS) (redaktsiya 2018, versiya 2) [Guidelines for the interpretation of human DNA sequence data obtained by mass parallel sequencing (MPS) methods (edition 2018, version 2)]. Meditsinskaya genetika. [Medical genetics] 2019; 18 (2): 3–23. (In Russ.)*