

# Мутации в генах, ассоциированных с наследственными аритмиями, у пациентов с синдромом Бругада

Чакова Н.Н.<sup>1</sup>, Ниязова С.С.<sup>1</sup>, Комиссарова С.М.<sup>2</sup>, Плащинская Л.И.<sup>2</sup>, Савченко А.А.<sup>2</sup>, Долматович Т.В.<sup>1</sup>

1 — ГНУ «Институт генетики и цитологии Национальной Академии наук Беларуси»  
220072, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Академическая, 27

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

Методом высокопроизводительного секвенирования у пациентов с синдромом Бругада проведен поиск мутаций в генах, ассоциированных с наследственными аритмиями. Половина нуклеотидных замен локализована в генах, кодирующих белки натриевых и калиевых ионных каналов (*SCN5A*, *KCNJ2*, *KCNJ8*, *HCN4*, *KCNQ1*). Выявлены мутации в генах, ассоциированных преимущественно с другими каналопатиями и аритмогенными кардиомиопатиями.

**Ключевые слова:** синдром Бругада, мутации, высокопроизводительное секвенирование (NGS), фенотипические проявления

**Для цитирования:** Чакова Н.Н., Ниязова С.С., Комиссарова С.М., Плащинская Л.И., Савченко А.А., Долматович Т.В. Мутации в генах, ассоциированных с наследственными аритмиями, у пациентов с синдромом Бругада. *Медицинская генетика* 2020; 19(5): 23-24.

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.05.23-24

**Автор для корреспонденции:** Чакова Наталья Николаевна, e-mail: n.chakova@igc.by

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках мероприятия 25<sup>4</sup> «Разработать метод диагностики наследственных нарушений сердечного ритма и/или проводимости с высоким риском внезапной сердечной смерти» подпрограммы 1 «Инновационные биотехнологии 2020» ГП «Научно-технологические и технические», 2016-2020 гг.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Поступила:** 20.05.2020

## Mutations in genes associated with inherited arrhythmias in patients with brugada syndrome

Chakova N.N.<sup>1</sup>, Niyazova S.S.<sup>1</sup>, Komissarova S.M.<sup>2</sup>, Plashchinskaya L.I.<sup>2</sup>, Savchenko A.A.<sup>2</sup>, Dalmatovich T.V.<sup>1</sup>

1 — State Scientific Institution «The Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus»  
Akademicheskaya str., 27, Minsk, 220072, Republic of Belarus

2 — State Institution «Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology»  
R. Lyuksemburg str., 110B, Minsk, 220036, Republic of Belarus

Mutation detection in the coding sequences of genes associated with inherited arrhythmias was performed by next generation sequencing (NGS) in patients with Brugada syndrome. Half of the mutations are located in the genes encoding the sodium and potassium ion channel proteins (*SCN5A*, *KCNJ2*, *KCNJ8*, *HCN4*, *KCNQ1*). In the genes associated predominantly with other canalopathies and arrhythmogenic cardiomyopathies the mutations were found.

**Keywords:** Brugada syndrome, mutations, next generation sequencing (NGS), phenotypic features.

**For citation:** Chakova N.N., Niyazova S.S., Komissarova S.M., Plashchinskaya L.I., Savchenko A.A., Dalmatovich T.V. Mutations in genes associated with inherited arrhythmias in patients with Brugada syndrome. *Medical genetics*. 2020; 19(5): 23-24. (In Rus)

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.05.23-24

**Corresponding author:** Chakova N.N., e-mail: n.chakova@igc.by

**Funding.** This work was carried out as part of event 25<sup>4</sup> «To develop a method for the diagnosis of hereditary cardiac arrhythmias and / or conduction disorders with a high risk of sudden cardiac death» subprogram 1 "Innovative Biotechnologies 2020" of the State program «High-Tech Technologies and Techniques», 2016-2020.

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

**Accepted:** 20.05.2020

Синдром Бругада (BrS) является генетически гетерогенным заболеванием, характеризующимся специфическим ЭКГ-паттерном (подъем сегмента ST в правых прекардиальных отведениях) при отсутствии явных структурных заболеваний сердца и высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС) в результате рецидивирующей полиморфной желудочковой тахикар-

дии (ЖТ). Это заболевание встречается в 0,12–0,14% в общей популяции и в 4–12 % случаях ВСС.

Мутации в гене *SCN5A*, кодирующем основной натриевый канал Nav1.5 миокарда, являются самыми распространенными при BrS и обнаруживаются в 20–30% случаев [1]. Описаны мутации и в других генах, кодирующих субъединицы натриевых (*SCN1B*, *SCN2B*, *SC-*

*N3B, SCN10A*), кальциевых (*CACNA1C, CACNB2, CACNA2D1*) и калиевых ионных каналов (*KCNE3, KCND3, KCNJ8, ABCC9*), а также взаимодействующие с каналами белки и некоторые другие [2]. Распространенность мутаций в этих генах в группах пациентов с BrS в разных работах сильно варьирует [1,3,4]. Кроме того, список генов, ассоциированных с этим заболеванием, постоянно расширяется, и в настоящее время к ним относят также гены *KCNJ2, DSP, CASQ2, HCN4* [5] и др.

**Цель** – определить спектр мутаций в генах, ассоциированных с наследственными нарушениями ритма, и оценить их фенотипические проявления у пациентов с BrS.

### Материалы и методы

В исследование были включены 11 пациентов с BrS (5 мужчин и 6 женщин от 25 до 61 года, средний возраст – 38,0 лет). Диагноз установлен согласно рекомендациям HRS/EHRA/APHRS, 2013. Медиана наблюдения составила 3,5 года (от 1 месяца до 5 лет). У 4 пациентов выявлен спонтанный ЭКГ-паттерн Бругада 1 типа на серии ЭКГ, у остальных 7 пациентов – спровоцирован проведением фармакологической пробы с новокаином. Возраст манифестации первых симптомов заболевания варьировал от 18 до 47 лет с медианой 30,9 года. Семейная форма заболевания установлена у 2 (18,2%) пробандов, ВСС в семейном анамнезе – у 2 (18,2%). У 4 из 11 (36,4%) пациентов заболевание манифестировало синкопальными состояниями, у 3 (27,3%) – наличием верифицированных жизнеугрожающих аритмий. Четверем пациентам были имплантированы ИКД.

У всех пациентов методом NGS проведено секвенирование кодирующей последовательности 174 генов, ассоциированных с наследственными сердечно-сосудистыми заболеваниями, с использованием набора «TruSight™ Cardio Sequencing Panel».

### Результаты

У 9 из 11 (81,8%) пациентов с BrS выявлены 1 патогенная мутация в гене *SCN5A* и 11 редких генетических вариантов с возможной клинической значимостью (VUS) в 9 генах *KCNJ2, KCNJ8, HCN4, DSP, CASQ2* (2 пациента), *MYOZ2, KCNQ1* (2 пациента), *SNTA1* и *DES*. У 2 из 9 (22,2%) пациентов с генетическими дефектами выявлено несколько мутаций в кодирующей области анализируемых генов. Половина мутаций локализована в генах, кодирующих белки натриевых и калиевых ионных каналов, при этом только 3 из этих генов непосредственно связывают с BrS (*SCN5A, KCNJ8, HCN4*).

У пробанда с патогенной мутацией с.3840+1G>A (rs1366120635) в гене *SCN5A* семейный анамнез отягощен случаем ВСС брата; на данный момент заболевание носит бессимптомный характер, однако на серии ЭКГ

выявлен спонтанный ЭКГ-паттерн Бругада. У обладательницы трех замен в генах *KCNJ8, HCN4* и *CASQ2* наблюдались рецидивирующие синкопальные состояния, документированная ЖТ и отягощенный ВСС семейный анамнез. Диагноз был подтвержден пробой с новокаином и эндокардиальным электрофизиологическим исследованием. Пациентке был имплантирован ИКД.

Редкие замены в генах, ассоциированных с аритмогенной дисплазией правого желудочка и дилатационной кардиомиопатией (*DSP, DES*) были обнаружены у двух пробандов с ЭКГ-паттерном Бругада и отсутствием структурных нарушений миокарда. Пациенту с впервые обнаруженной мутацией с.752A>C (p.Gln251Pro) в гене *DES* был имплантирован ИКД в связи с рецидивирующими синкопальными состояниями и отягощенным семейным анамнезом. У его сестры без фенотипических проявлений заболевания, но с положительным ответом на провокационную пробу, также обнаружена эта замена. Мутация в гене *CASQ2*, отвечающем за развитие катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии, была обнаружена также у пациента с ЭКГ-паттерном Бругада и наличием ЖТ. Ему имплантирован ИКД после успешной реанимации. Кроме того, у 4 пациентов обнаружены мутации в генах, вовлеченных в развитие синдрома удлиненного интервала QT (*KCNQ1* (2 пациента), *KCNJ2, SNTA1*), при этом на серии ЭКГ удлинение интервала QT отсутствовало. У 2 из 11 (18,2%) обследованных пациентов генетические изменения, ассоциированные со злокачественными аритмиями, не обнаружены.

### Выводы

У 9 из 11 (81,8%) пациентов с BrS выявлены 12 мутаций в 10 генах. Половина нуклеотидных замен локализована в генах, кодирующих белки натриевых и калиевых ионных каналов (*SCN5A, KCNJ2, KCNJ8, HCN4, KCNQ1*). 72,7% редких замен выявлены в генах, ассоциированных с другими каналопатиями и аритмогенными кардиомиопатиями.

### Литература/References

1. Wilde A.A., Behr E.R. Genetic testing for inherited cardiac disease. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10(10):571–583.
2. Betzenhauser M.J., Pitt G.S., Antzelevitch C. Calcium Channel Mutations in Cardiac Arrhythmia Syndromes. *Curr Mol Pharmacol.* 2015;8(2):133–142.
3. Crotti L., Marcou C.A., Tester D.J., et al. Spectrum and prevalence of mutations involving BrS1- through BrS12-susceptibility genes in a cohort of unrelated patients referred for Brugada syndrome genetic testing: implications for genetic testing. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(15):1410–1418.
4. Hu D., Barajas-Martinez H., Pfeiffer R., et al. Mutations in SCN10A are responsible for a large fraction of cases of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(1):66–79.
5. Allegue C., Coll M., Mates J., et al. Genetic Analysis of Arrhythmogenic Diseases in the Era of NGS: The Complexity of Clinical Decision-Making in Brugada Syndrome. *PLoS One.* 2015;10(7):e0133037.