

Легкий фенотип болезней импринтинга у пациентов с первым молекулярно-генетическим вариантом синдрома удлинённого интервала QT.

Научный руководитель – Воинова Виктория Юрьевна

Парфененко Мария Алексеевна

Студент (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет
фундаментальной медицины, Москва, Россия
E-mail: masha.parfenenko@student.msu.ru

Работа выполнена на базе Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России

Введение: Синдром удлинённого интервала QT (СУИQT) - врожденное моногенное нарушение ритма сердца, характеризующееся удлинением интервала QT на ЭКГ, являющаяся одной из наиболее распространенных причин внезапной сердечной смерти у детей и подростков [3]. Описано более десяти различных молекулярно-генетических вариантов СУИQT. Первый, самый распространенный вариант (СУИQT1) (1:2000 детей), связанный с мутациями в гене *KCNQ1*, ведущими к нарушению работы кодируемого им калиевого канала [4]. Этот ген локализован в 11p15.5 и является импринтируемым. В раннем эмбриогенезе *KCNQ1* экспрессируется с материнского аллеля, но становится биаллельно экспрессируемым в процессе развития плода. В этом же регионе находятся несколько импринтируемых генов, в том числе - *CDKN1C* и *KCNQ1OT1*. Ген *CDKN1C* кодирует ингибитор циклинзависимой киназы C1, который отрицательно регулирует рост и пролиферацию клеток, патогенные мутации в нем связаны с моногенной формой карликовости - синдромом IMAGE (OMIM 600856). *KCNQ1OT1* - это экспрессируемая с отцовского аллеля некодирующая РНК, транскрибируемая в антисмысловом направлении (по отношению к *KCNQ1*, с интрона 10 данного гена). Её 5' конец является центром импринтинга IC2, контролирующим экспрессию генов региона. Мутации гена *CDKN1C*, потеря метилирования IC2 на материнской хромосоме 11 и отцовская однородительская дисомия по хромосоме 11 ведут к снижению экспрессии материнского аллеля *CDKN1C* - одной из причин развития синдрома Беквита-Видемана (OMIM 130650), проявляющегося гигантизмом [1].

Тестируемая гипотеза: Определенные генетические варианты в гене *KCNQ1*, приводящие к СУИQT1, помимо нарушения структуры соответствующего калиевого канала, могут приводить к нарушению структуры транскрипта *KCNQ1OT1*, и/или работы IC2, что ведет к изменению экспрессии импринтированных генов в регионе 11p15.5p15.4, фенотипическим проявлением чего являются аномально высокие или аномально низкие антропометрические показатели.

Метод: Мы провели глубокое фенотипирование пациентов с СУИQT1, унаследовавших заболевание по материнской (n=5) и по отцовской (n=1) линии. У пациентов, унаследовавших СУИQT1 по материнской линии, наблюдались многие классические симптомы синдрома Беквита-Видемана: гигантизм (рост и масса >97 перцентиль), висцеромегалия, опережение костного возраста, аномалии почек и сердца, насечки на мочках ушных раковин, а также психоэмоциональные особенности, характерные для пациентов с IC2-ассоциированной формой синдрома Беквита-Видемана [2]. У пациента, унаследовавшего СУИQT1 от отца, наблюдались выраженный дефицит роста и массы (оба показателя <3 перцентиль), отставание костного возраста, задержка речи, отставание в половом развитии и аномалии мочеполовой системы, характерные для синдрома IMAGE.

Вывод: На основании выполненного нами анализа фенотипа, мы предполагаем, что при СУИQT1 могут наблюдаться нарушения импринтинга, ведущие к нарушениям физического развития и развитию фенотипа к синдрому Беквита-Видемана, если мутация унаследована от матери, или синдрому IMAGE - при её наследовании от отца.

Благодарности: Автор выражает особую благодарность руководству Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева, в лице д.м.н. Школьниковой Марии Александровны и д.м.н. Воиновой Виктории Юрьевны, за уникальную возможность работать под их руководством.

Источники и литература

- 1) 1. Eßinger, C., Karch, S., Moog, U. et al. Frequency of KCNQ1 variants causing loss of methylation of Imprinting Centre 2 in Beckwith-Wiedemann syndrome. Clin Epigenet 12, 63 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13148-020-00856-y>
- 2) 2. Kent L, Bowdin S, Kirby GA, Cooper WN, Maher ER. Beckwith Weidemann syndrome: a behavioral phenotype-genotype study. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2008;147B(7):1295-1297. doi:10.1002/ajmg.b.30729
- 3) 3. Школькова, М.А., Чупрова, С.Н., Клинический и генетический полиморфизм наследственного синдрома удлиненного интервала QT, факторы риска синкопе и внезапной смерти. Вестник аритмологии 26, 35-42 (2002)
- 4) 4. Syed Raza Shah, MD Ki Park, MD, Richard Alweis, MD, Long QT Syndrome: A Comprehensive Review of the Literature and Current Evidence. Current Problems in Cardiology 44, Issue 3, pages 92-106 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2018.04.002>