

# Klinická, genetická a biofyzikální charakteristika varianty T309I genu *KCNQ1* – nové „founder” mutace syndromu dlouhého QT intervalu

T. Novotný<sup>1</sup>, I. Synková<sup>2</sup>, M. Bébarová<sup>3</sup>, I. Andršová<sup>1</sup>, O. Švecová<sup>3</sup>, J. Hošek<sup>4</sup>, R. Gaillyová<sup>2</sup>, I. Valášková<sup>2</sup>, P. Vít<sup>5</sup>, T. Chlupová<sup>1</sup>, Jindřich Špinar<sup>1</sup>.

1 Interní Kardiologická klinika, 2 Oddělení lékařské genetiky, 3 Fyziologický ústav, 5  
Pediatrická klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno  
4 Ústav molekulární biologie a farmaceutické biotechnologie, Farmaceutická fakulta, Veterinární  
a farmaceutická univerzita Brno, Brno

**Podpořeno grantem 16-30571A AZV MZČR.**

# Východiska

---

- syndrom dlouhého QT intervalu (LQTS) byl asociován již s více než 15 geny
- 95% tvoří tzv. „major genes“ – „hlavní“ geny  
*KCNQ1, KCNH2, SCN5A*
- zpravidla každá LQT rodina má svou „vlastní“ mutaci

# Metody

- jedinci s podezřením na LQTS jsou pravidelně vyšetřováni v poradně pro hereditární arytmiické syndromy FN Brno (klinicky vč. Ergometrie + genetická konzultace)
- u pacientů s klinicky jasnou diagnózou je prováděna mutační analýza LQT-asociovaných genů (dříve SSCP a Sangerovo sekvenování, nyní NGS)
- Novotný et al. *Cor Vasa* 2000;42:260-2  
první identifikace LQT mutace v české rodině (G325R v genu *KCNQ1*)

# Výsledky

- v letech 1998–2018 jsme diagnostikovali LQTS ve více než 150 rodinách
- genetické výsledky k dispozici u 103 rodin

35x *KCNQ1*

16x *KCNH2*

1x *SCN5A*

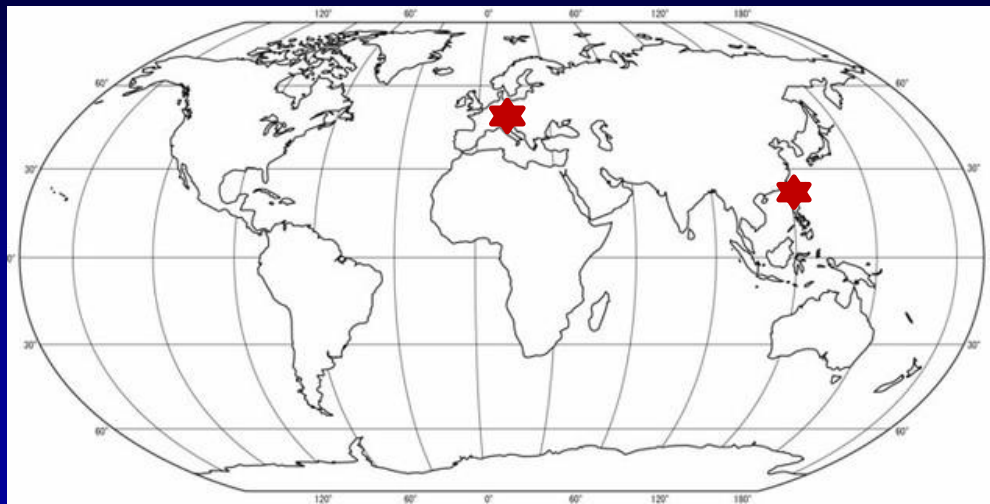
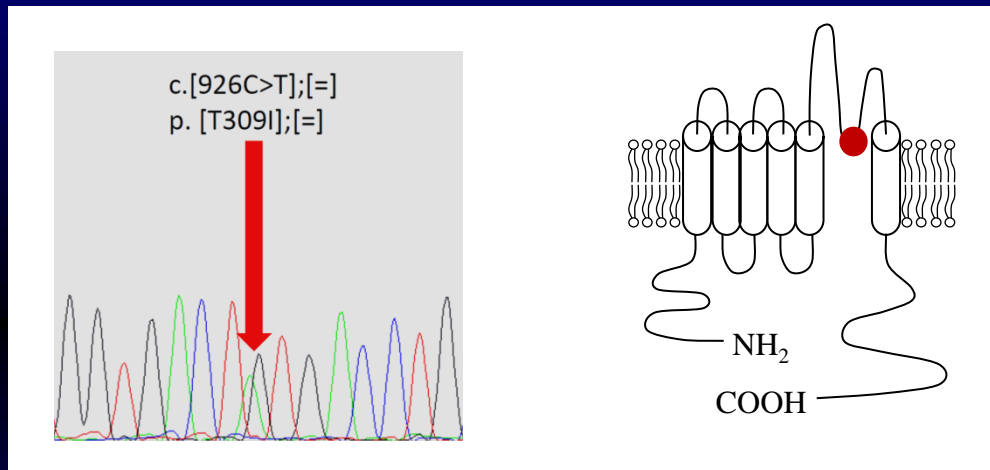
(CPVT 15 (6x *RYR2*), Brugada 6 (2x *SCN5A*), Andersen-Tawil 1 (*KCNJ2*))

Andršová I, et al. J Electrocardiol 2012; 45:746-751  
 m. j. v genu *KCNQ1* bylo nalezeno 17 různých mutací

Gene	<u>Exon</u>	Region	Nucleotide change	Amino acid change	References
<i>KCNQ1</i>	1	N-term	c.453_454insCC	p.P151fsX14	-
	3	S2-S3	c.569G>T	p.R190L <sup>†</sup>	8
	4	S4	c.674C>T	p.S225L	9
	6	S5	c.805_819del	p.269_273del	-
	6	Pore	c.916G>C	p.G306R	8, 10
	7	Pore	c.926C>T	p.T309I <sup>*,‡</sup>	8, 11
	7	Pore	c.935C>T	p.T312I	8, 10
	7	Pore	c.940G>A	p.G314S	8, 12
	7	S6	c.973G>A	p.G325R	8, 13
	7	S6	c.1048G>C	p.G350R	14
	13	C-term	c.1645_1665del	p.M549_H555del	-
	14	C-term	c.1686G>C	p.R562S	-
	15	C-term	c.1760C>T	p.T587M	8, 15
	15	C-term	c.1772G>A	p.R591H	8, 16
	15	C-term	c.1772G>C	p.R591C	-
	16	C-term	c.1831G>A	p.D611N	8
	16	C-term	c.1893insC	p.P631fsX650 <sup>†</sup>	16

# T309I mutace genu *KCNQ1*

Novotny T, et al. New mutation in the *KCNQ1* gene identified in a Czech patient with the LQT phenotype. *Cor Vasa* 2002;44:250-2.



Ko YL, et al.  
*J Formos Med Assoc*  
2001;100:767.

# České rodiny s mutací T309I

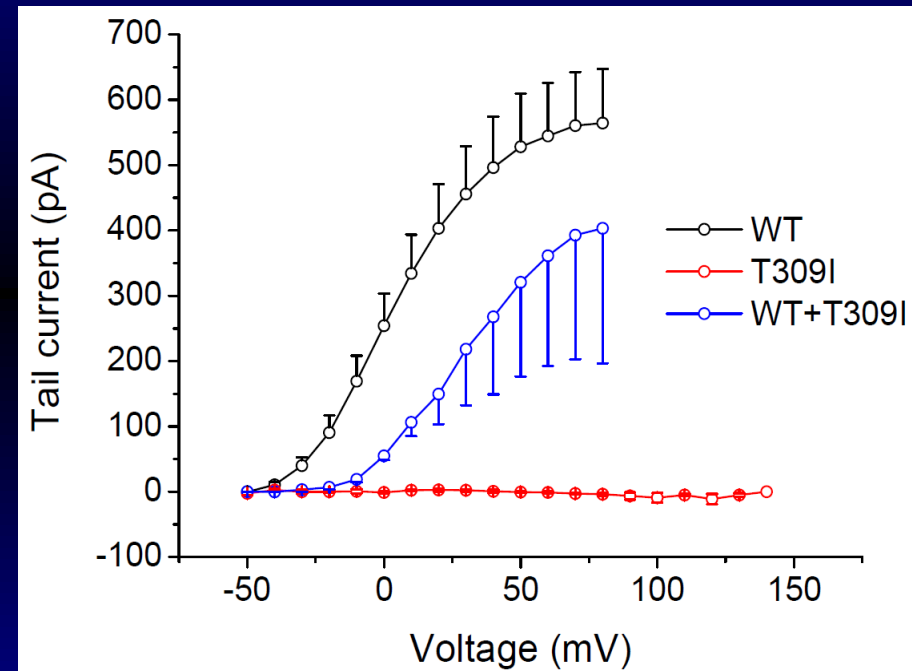
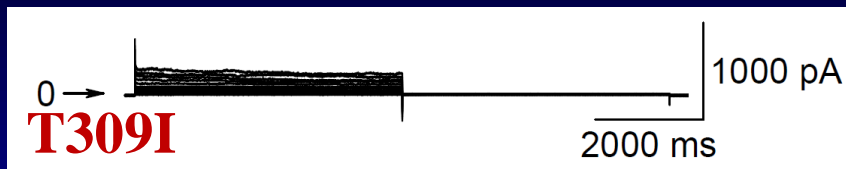
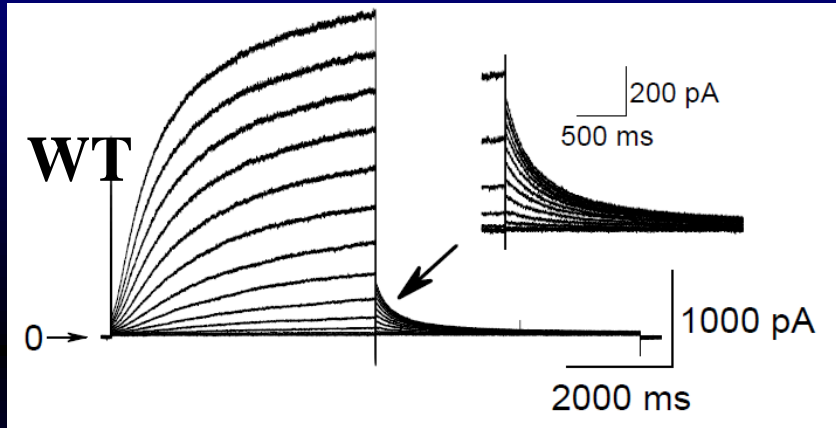
- dosud 35 rodin s mutací v genu *KCNQ1*
- z toho 10x varianta T309I (28%)

	QTc rest (Bazett) (ms)	QTc 4th min restitution (ms)	Syncope/ ACA
G+ (18)	460±20	500±20	6
G- (15)	410±30	420±20	0

# T309I

# Biofyzikální charakteristika

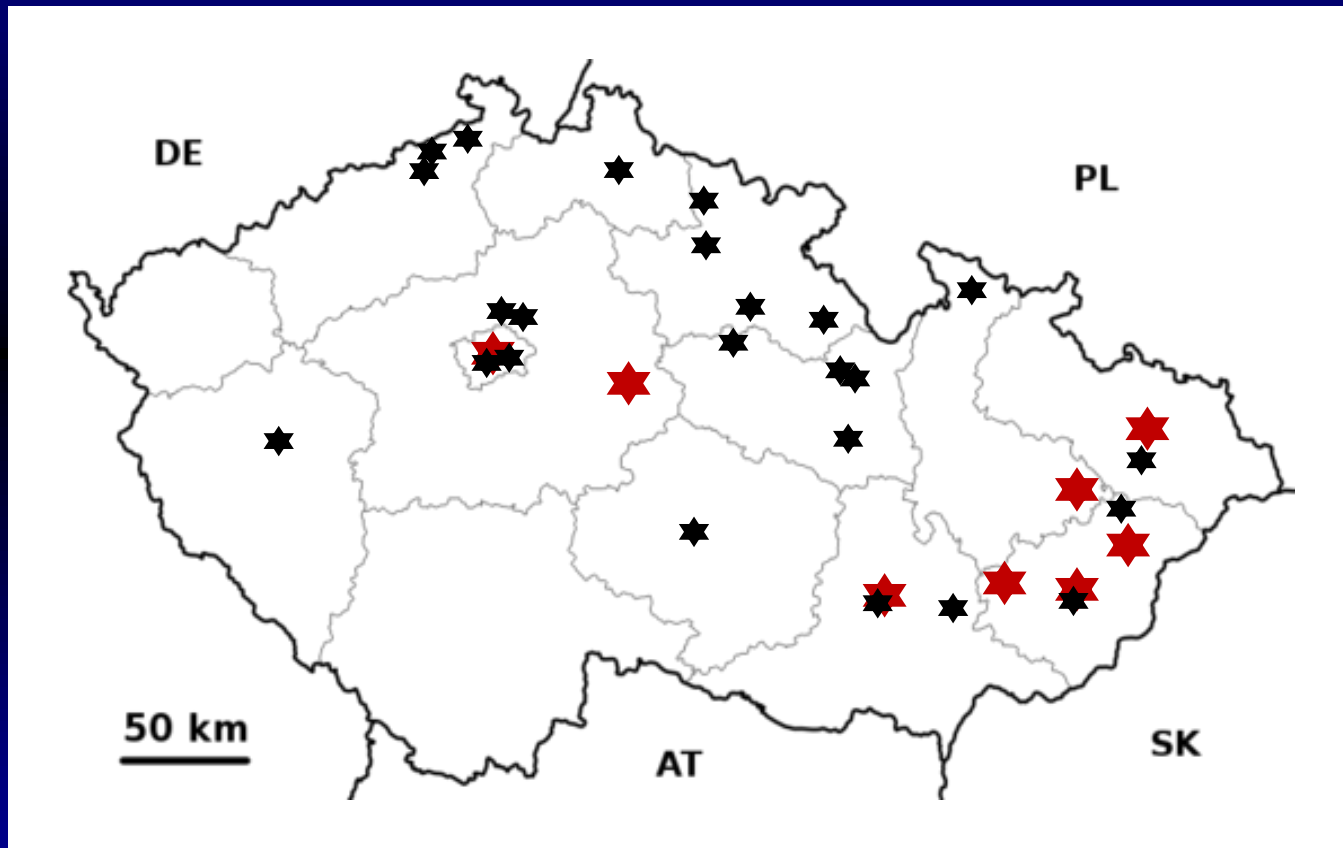
## • WT vs. T309I



Konfokální mikroskopií navíc potvrzena porucha transportu do buněčné membrány.

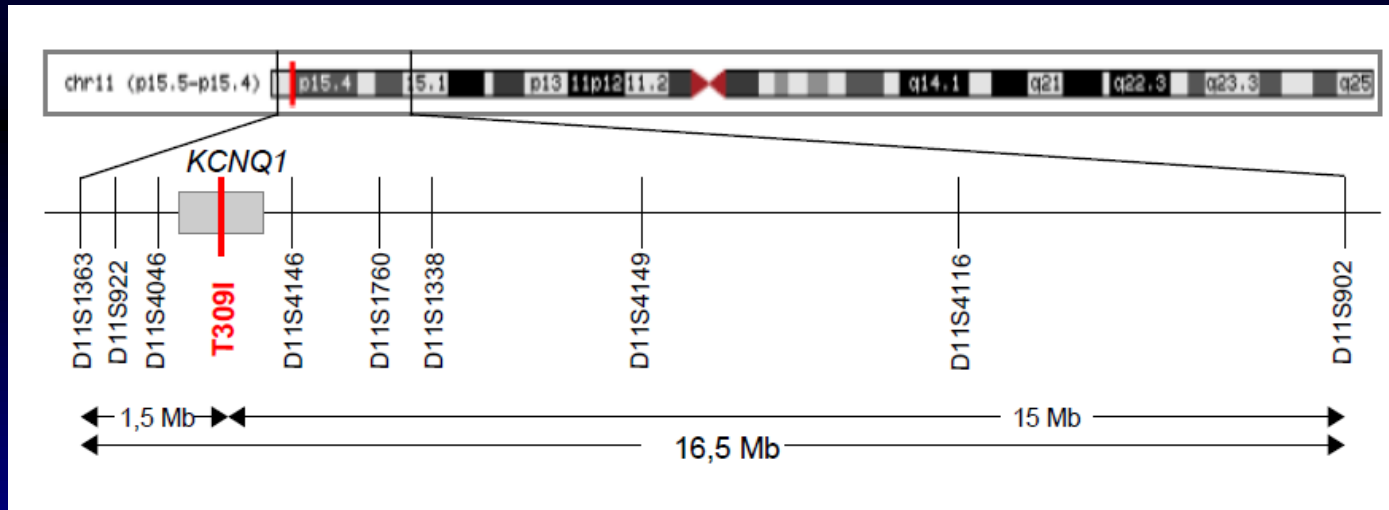


# České rodiny s mutací T309I

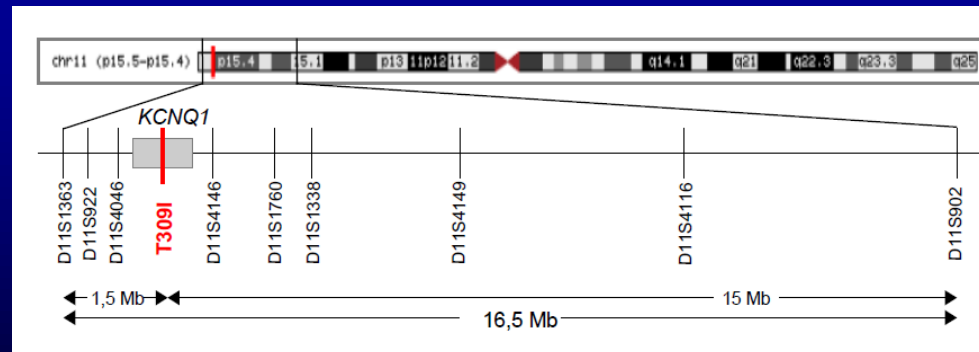


# Analýza STR markerů

STR (short tandem repeats) – mikrosatelitní místa v okolí genu s ním segregují společně a umožňují zjistit příbuznost



# Analýza haplotypů



marker D11S...	1363	922	4046	T309I	4146	1760	1338	4149	4116	902
proband										
911/15	251	94	121	X	206	93	262	223	210	161
310/18	251	94	121	X	206	93	262	223	210	153/161
841/16	251	94	121	X	206	93	262	223	206/226	155/161
689/00	251	94	121	X	206	101	262	219/225	202	159
1209/09	251	94	121	X	210	85	268	223	214	155
1593/14	249/251	90/106	121	X	210	85	268	223	210	155/161
1214/07	251	94	121	X	210	85	268	225	206/214	155
2121/16	251	90/108	121	X	198	101	262	223	204	155
1261/09	251	94	121	X	198	101	262	223	206	157/159
1993/05	251	94	121	X	198	101	262	219	204/210	163

Stejnou barvou jsou vyznačeny rodiny, které mají stejné haplotypy v okolí naší mutace = jsou příbuzné.

# Závěry

- varianta T309I genu *KCNQ1* je kauzální mutací LQT syndromu (narušuje funkci i transport)
- analýza mikrosatelitních míst potvrzuje hypotézu, že varianta T309I je tzv. “founder mutation“ v našem regionu
- v současné době provádíme další extenzi rodokmenů a upřesnění příbuznosti

