

# Neobvykle vysoká incidence mutace T309I v genu *KCNQ1* u českých rodin se syndromem dlouhého QT intervalu

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

1 Interní Kardiologická klinika, 2 Oddělení lékařské genetiky, 3 Pediatrická klinika,  
Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

4 Fyziologický ústav, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

5 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 100 rodinách
- genetické výsledky k dispozici u 93 rodin

30x *KCNQ1*

14x *KCNH2*

1x *SCN5A*

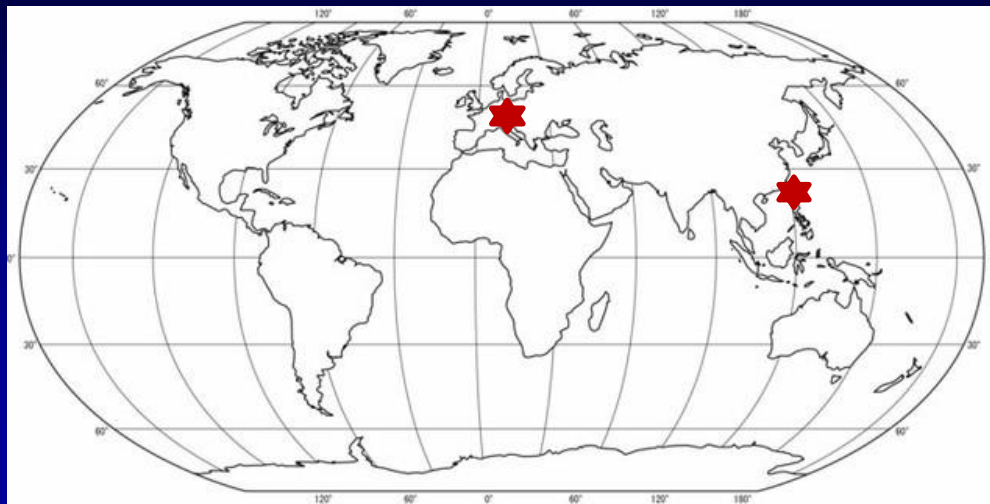
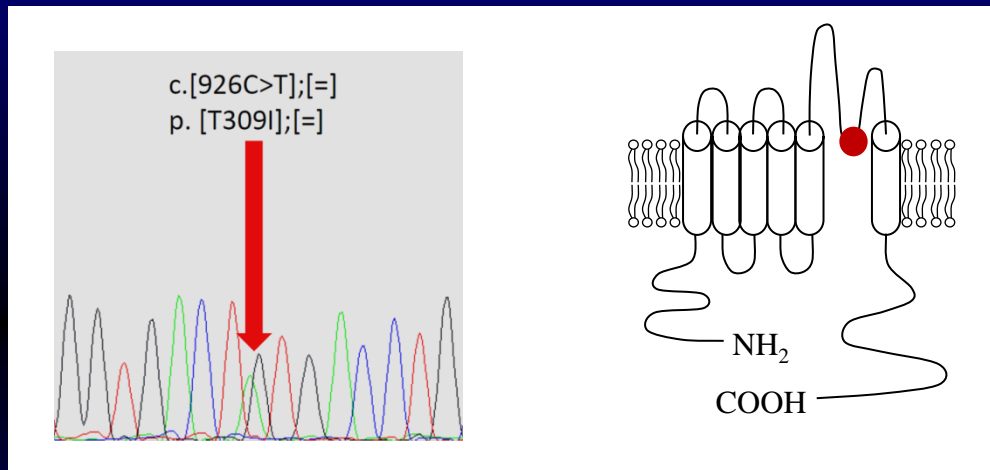
(CPVT 7 (4x *RYR2*), Brugada 6 (2x *SCN5A*), Andersen-Tawil 1 (*KCNJ2*))

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

Mutaci T309I jsme dosud našli v 8 rodinách

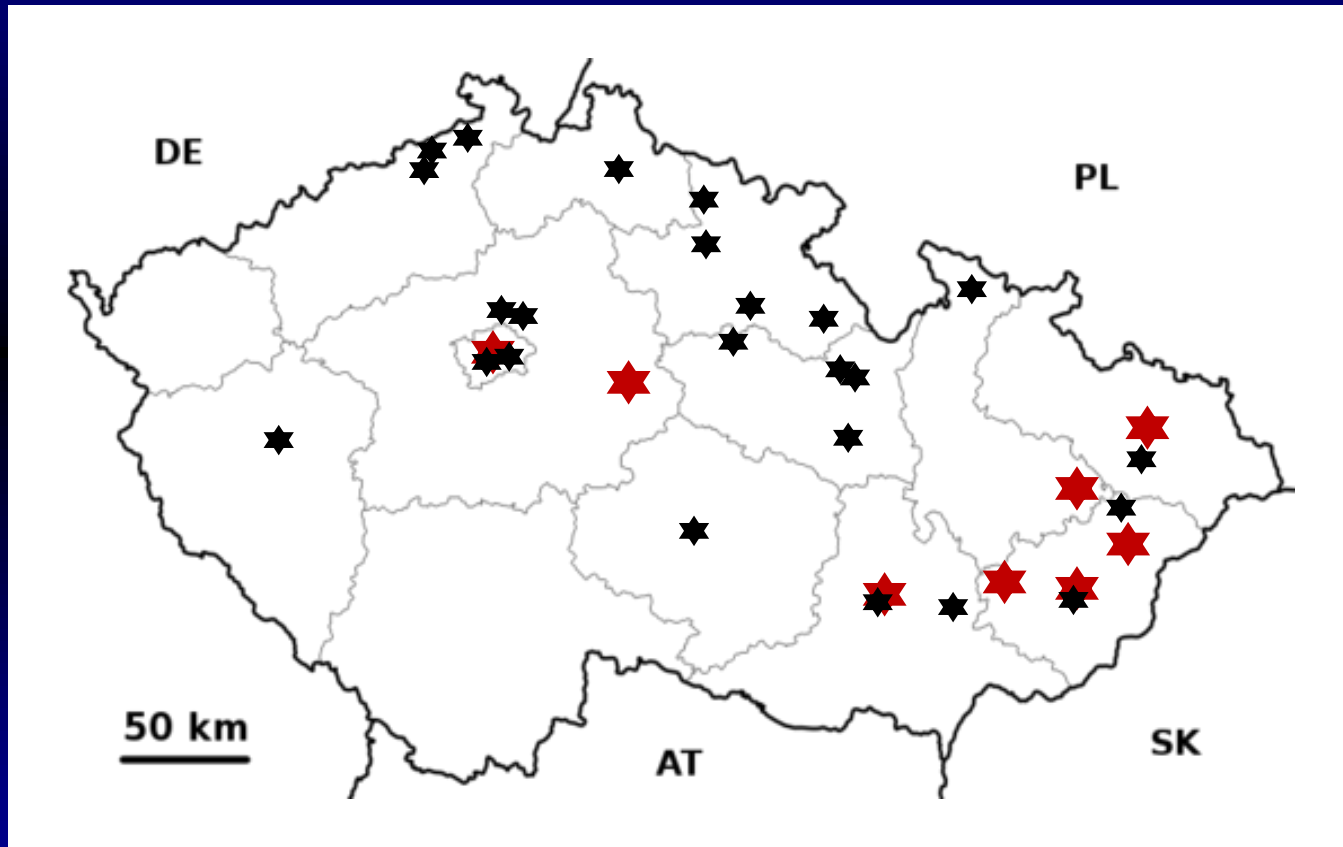
Klinická data ze 6 rodin

(25 jedinců, 17 žen, 8 mužů)

	QTc rest (Bazett) (ms)	QTc 4th min restitution (ms)	Syncope/ ACA
G+ (14)	460±20	500±20	4
G- (11)	410±30	420±20	0

# České rodiny s mutací T309I

8 ze 30 rodin s mutacemi *KCNQ1* genu

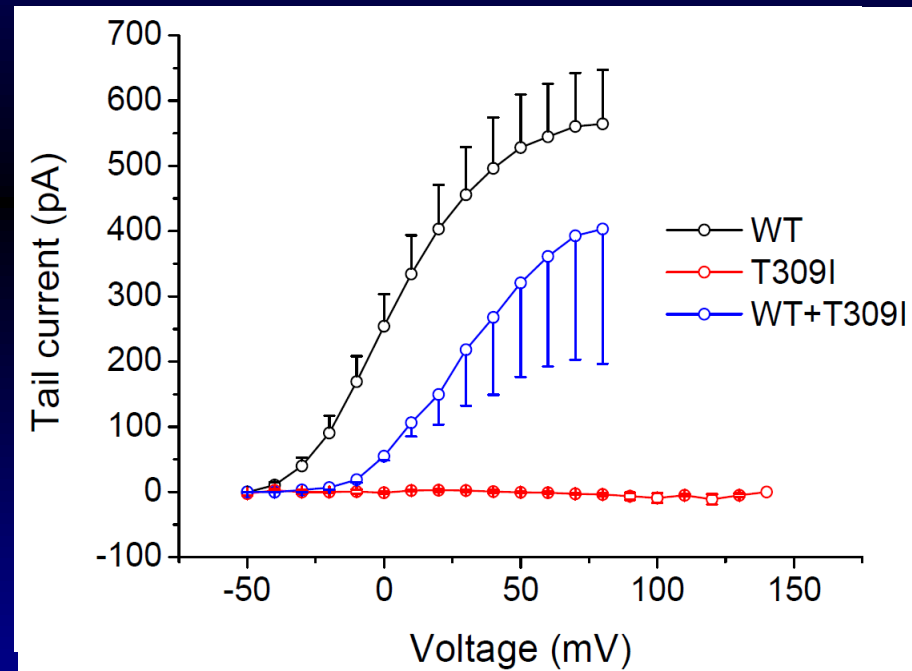
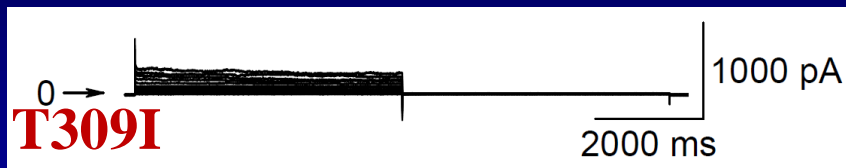
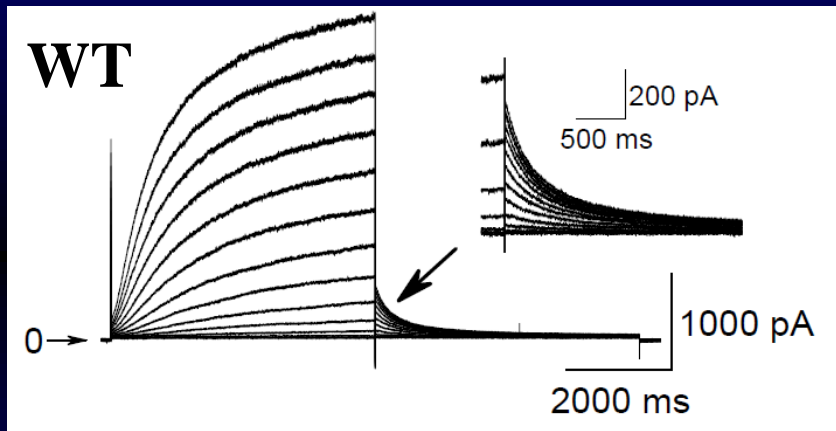




# T309I

# Biofyzikální charakteristika

## • WT vs. T309I



# Závěry

- varianta T309I genu *KCNQ1* je kauzální mutací LQT syndromu
- produkuje nefunkční kanály
- vysoká incidence mutace T309I podporuje hypotézu, že by se mohlo jednat o tzv. “founder mutation“ v našem regionu
- v současné době provádíme další extenzi rodokmenů a geografickou lokalizaci původu

