

<https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-01>

ГЕНЕТИКА СИНДРОМА УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT

А.А.Костарева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2.

Данная редакционная заметка ссылается на статью Комиссарова СМ, Чакова НН, Ребеко ЕС, Долматович ТВ, Ниязова СС. Клиническая характеристика пациентов с различными генетическими типами синдрома удлиненного интервала QT. Вестник аритмологии. 2022;29(1): 7-16.

Ключевые слова: синдром удлиненного QT; каналопатии; генетическое исследование

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 14.01.2022 **Принята к публикации:** 18.01.2022

Ответственный автор: Костарева Анна Александровна, E-mail: akostareva@hotmail.com

А.А.Костарева - ORCID ID 0000-0002-9349-6257

Для цитирования: Костарева АА. Генетика синдрома удлиненного интервала QT. *Вестник аритмологии.* 2022;29(1): 5-6. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-01>.

GENETICS OF THE LONG QT SYNDROME

A.A.Kostareva

Almazov National Medical Research Centre, Russian Federation, Saint-Petersburg, 2 Akkuratova str.

This editorial refers to a paper Komissarova SM, Chakova NN, Rebeko ES, Dolmatovich TV, Niyazova SS. Clinical characteristics of patients with various genetic types of long QT syndrome. Journal of Arrhythmology. 2022;29(1): 7-16.

Keywords: long QT syndrome; channelopathies; genetic testing

Conflict of Interests: nothing to declare.

Funding: none.

Received: 14.01.2022 **Accepted:** 18.01.2022

Corresponding author: Kostareva Anna, E-mail: akostareva@hotmail.com

А.А.Костарева - ORCID ID 0000-0002-9349-6257

For citation: Kostareva AA. Genetics of the long QT syndrome. *Journal of Arrhythmology.* 2022;29(1): 5-6. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-01>.

Синдром удлиненного интервала QT (СУИQT) - одно из первых сердечно-сосудистых заболеваний, которое было признано преимущественно наследственным заболеванием и для которого были быстро выявлены причинные гены [1]. Относительно высокая распространенность СУИQT в популяции (приблизительно 1:2500), хорошо узнаваемая картина ЭКГ и четкие корреляции генотипа и фенотипа послужили толчком для внедрения генетического тестирования СУИQT в клиническую практику. Являясь одним из первых генетических синдромов в области сердечно-сосудистых заболеваний, СУИQT продолжает доказывать свою новаторскую роль в кардиогенетике, вынося на сцену проблему «вариантов неизвестной клинической значимости» и фокусируя внимание на растущем числе новых генов предрасположенности

к СУИQT, которые лишь изредка описываются в связи с заболеванием без убедительного сегрегационного анализа и функциональных исследований [2]. В результате СУИQT первым претерпел эволюцию, которая позже была повторена многими другими сердечно-сосудистыми заболеваниями генетической природы, такими как синдром Бругада, аритмогенная кардиомиопатия и дилатационная кардиомиопатия. Эта эволюция включала быструю идентификацию широкого спектра генов, ассоциированных с заболеванием при помощи технологий NGS, определение корреляций генотип-фенотип, признание вклада полигенных детерминант в фенотип заболевания, идентификацию важных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) и анализ их роли в изменении проявлений болезни. Сегодня для сужения спектра всех обнару-

женных причинных генов до функционально значимых используются последние достижения структурной биологии, молекулярной электрофизиологии и фармакогенетики с целью дальнейшего безопасного использования в клинической генетике.

Помимо наиболее частых форм СУИQT - СУИQT 1, 2 и 3 типов, вместе с рецессивными и редкими жизнеопасными заболеваниями, такими как синдром Джервелла и Ланге-Нильсена, синдром Тимоти и синдром Андерсена-Тавила, подавляющее большинство генов, связанных с СУИQT, часто имеют очень скудные доказательства и подтверждены только отдельными сообщениями о клинических случаях. В отношении причинной роли многих из этих генов, например, *AKAP9*, *ANK2*, *CAV3*, *KCNE1*, *KCNE2*, *SCN4B*, *SNTA1*, в настоящее время имеются сомнения, что приводит к необходимости пересмотра спектра причинных генов для СУИQT [3]. В настоящее время только *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A* считаются причинными генами для типичного СУИQT, а еще четыре гена (*CALM1*, *CALM2*, *CALM3*, *TRDN*) считаются значимыми для СУИQT с атипичными клиническими признаками, включая неонатальную атриовентрикулярную блокаду. В то время как для *CACNA1C* уровень доказательности признан умеренным, для остальных генов имеются крайне ограниченные доказательства их причинной роли в отношении СУИQT. Параллельно появляется все больше данных о роли частых генетических вариантов (SNP) в генах, связанных с СУИQT, в качестве важных модуляторов фенотипической изменчивости заболевания. Так, ранее описанные СУИQT-ассоциированные гены *KCNE1* и *KCNE2* сейчас признаны в качестве значимых детерминант приобретенного СУИQT, также доказана роль частых генетических вариантов в генах *NOS1AP*, *KCNQ1* и *KLF12* в развитии приобретенного удлинения СУИQT [4].

Поскольку СУИQT, в основном, проявляется в детстве, большинство пациентов, у которых проводятся результаты генетического тестирования - дети. На территории СНГ наследственный СУИQT у взрослых пациентов долгое время не распознавался, и диагноз СУИQT не был общепринятым. Поэтому опубликовано всего несколько статей о генетическом спектре взрослых российских пациентов с СУИQT [5]. Текущая исследовательская работа представляет собой один из них, предоставляя клиническую и генетическую информацию о 24 взрослых пациентах с СУИQT. В целом, это исследование подтверждает мировые данные о примерной частоте положительного генотипирования при СУИQT около 60-70% и подтверждает данные о распространенности патогенных вариантов *KCNQ1* и *KCNQ2* среди пациентов с данной патологией. Важно отметить, что авторы также продемонстрировали низкую частоту вариантов в генах *CACNA1C* и других генах среди пациентов с СУИQT, что вызвало критику в отношении включения этих генов в рутинное клиническое тестирование [6]. Вместе с недавно опубликованными работами о роли редких генетических вариантов в СУИQT это исследование может привести к переоценке клинических интерпретаций ранее опубликованных генов и их использованию в целевых панелях для генетического тестирования.

В настоящее время наши знания о генетике СУИQT, электрофизиологии и структурной биологии вместе с данными о влиянии SNP требуют новых клинических концепций в отношении подходов к диагностике и лечению пациентов с наследственными и приобретенными заболеваниями миокарда. Таким образом, статья, представленная в этом выпуске, хорошо соответствует самым современным взглядам на генетику СУИQT и поддерживает современные тенденции в генетике сердечно-сосудистых заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Schwartz PJ, Ackerman MJ, Antzelevitch C, et al. Inherited cardiac arrhythmias. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1): 58.
2. Walsh R, Lahrouchi N, Tadros R, et al. Enhancing rare variant interpretation in inherited arrhythmias through quantitative analysis of consortium disease cohorts and population controls. *Genet Med*. 2021;23(1): 47-58.
3. Adler A, Novelli V, Amin AS, et al. An International, Multicentered, Evidence-Based Reappraisal of Genes Reported to Cause Congenital Long QT Syndrome. *Circulation*. 2020;141(6): 418-28.
4. Lahrouchi N, Tadros R, Crotti L, et al. Transethnic Genome-Wide Association Study Provides Insights in the Genetic Architecture and Heritability of Long QT Syndrome. *Circulation*. 2020;142(4): 324-38.
5. Комиссарова СМ, Чакова НН, Ребеко ЕС, и др. Клиническая характеристика пациентов с различными генетическими типами синдрома удлиненного интервала QT. *Вестник аритмологии*. 2022;29(1): 7-16. [Komissarova SM, Chakova NN, Rebeko ES, et al. Clinical characteristics of patients with various genetic types of long QT syndrome. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(1): 7-16. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-02>.
6. Ohno S, Ozawa J, Fukuyama M, et al. An NGS-based genotyping in LQTS; minor genes are no longer minor. *J Hum Genet*. 2020;65(12): 1083-9.