



واریانتهای ژن‌های KCNE1 و KCNE2 در بیماران مبتلا به سندروم LQT

طاهره فروتن: گروه علوم جانوری، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

محمد دلیلی: مرکز تحقیقات کاربیوژنتیک، مرکز تحقیقاتی، درمانی و آموزشی قلب و عروق شهید رجایی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

محمد رفیع خورگامی: مرکز تحقیقات کاربیوژنتیک، مرکز تحقیقاتی، درمانی و آموزشی قلب و عروق شهید رجایی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

رامبد نوروزی: گروه علوم جانوری، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران، تهران، ایران

نجات مهدیه: مرکز تحقیقات کاربیوژنتیک، مرکز تحقیقاتی، درمانی و آموزشی قلب و عروق شهید رجایی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

بهاره ربانی: مرکز تحقیقات رشد و تکامل کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران (*نویسنده مسئول) baharehrabbani@yahoo.com

چکیده

کلیدواژه‌ها

سندروم QT طولانی،
واریانت،

KCNE1

KCNE2

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۰/۱۷
تاریخ چاپ: ۱۴۰۱/۱۲/۱۳

زمینه و هدف: سندروم QT طولانی (LQTS) نوعی آریتمی بطنی است که با افزایش فاصله QT بر روی الکتروکاردیوگرام یا تأخیر در ریپلیزیوشن بطنی مشخص می‌شود. این بیماری می‌تواند سبب سنکوب، صرع و مرگ زودهنگام قلبی گردد. در این مطالعه، واریانتهای ژن‌های KCNE1 و KCNE2 در خانواده‌های ایرانی مبتلا به این سندروم بررسی شدند.

روش کار: از بین بیماران مراجعه کننده به مرکز تحقیقاتی، درمانی و آموزشی قلب و عروق شهید رجایی تهران، تعداد ۵۰ بیمار که قبلاً برای ژن‌های اصلی این بیماری بررسی شده بودند انتخاب شدند. ژن‌های KCNE2 و KCNE1 با روش PCR تکثیر و توالی یابی مستقیم برای شنا سایی واریانتهای احتمالی انجام شد. از روش‌های بیوانفورماتیک برای بررسی و پیش‌بینی آسیب زایی واریانتها استفاده گردید.

یافته‌ها: واریانتهای پیدا شده در ژن KCNE1 شامل (c.*124A>G) (c.*132A>G) در منطقه ۳' و UTR وار یا نت‌های اگزونی (c.29C>T) (c.325G>A) (c.112A/G) بود. همچنین دو وار یا نت اینترنونی در -12 (c.-12-16A>G) (c.-12-44C>T) (c.170T>C) در ژن KCNE2 مشاهده شد. آنالیز بیانفورماتیک به نفع بیماریزایی این واریانتها بود.

نتیجه‌گیری: واریانتهای KCNE1 و KCNE2 شیوع بالی در بیماران ایرانی مبتلا به سندروم کیوتی طولانی دارند. بنابراین، بررسی بیماری‌زایی این ۲ ژن و سایر ژن‌های خانواده KCNE در بیماران ایرانی برای تست‌های ژنتیکی پیشنهاد می‌شود.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Foroutan T, Dalili M, Rafie Khorgami M, Norouzi R, Mahdzieh N, Rabbani B. KCNE1 and KCNE2 variants in Patients with Long QT Syndrome. Razi J Med Sci. 2023;29(12): 21-29.

* انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.



Original Article

KCNE1 and KCNE2 variants in Patients with Long QT Syndrome

Tahereh Foroutan: Department of Animal Sciences, Faculty of Biological Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran
Mohammad Dalili: Cardiogenetic Research Center, Rajaie Cardiovascular Medical and Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Mohammad Rafie Khorgami: Cardiogenetic Research Center, Rajaie Cardiovascular Medical and Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Rambod Norouzi: Department of Animal Sciences, Faculty of Biological Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran
Nejat Mahdие: Cardiogenetic Research Center, Rajaie Cardiovascular Medical and Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Bahareh Rabbani: Growth and Development Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
(*Corresponding author) baharehrabbani@yahoo.com

Abstract

Background & Aims: Most cardiovascular diseases have a genetic background. Many of these diseases have a Mendelian (single gene disorders) inherited pattern. For instance, among the arrhythmias, long QT syndrome could be named. This syndrome is a fatal ventricular arrhythmia characterized by an increase in QT interval on the electrocardiogram. An increase in QT may lead to torsade de points and premature heart death. Long QT syndrome has two dominant autosomal inherited patterns (commonly Romano-Ward syndrome) and an autosomal recessive form with congenital deafness (less commonly Jervel-Lange-Nielsen syndrome which is characterized by congenital deafness, prolongation of the QT interval, syncopal attacks due to ventricular arrhythmias, and a high risk of sudden death). The prevalence of this disease is one person per 2000 and it usually affects children and adolescents in the age group of 14 years.

In addition to the congenital form that occurs due to variants in genes encoding sodium, potassium, and calcium ion channels, the consumption of certain drugs or electrolyte disturbances can also increase the QT intervals. About 20 genes are known to cause long QT syndrome the *KCNQ1* gene causing LQTS1; *KCNH2* causing LQT2; *SCN5A* causing LQT3; *ANK2* causing LQTS4; *KCNE1* causing LQTS5; *KCNE2* causing LQT6; *KCNJ2* causing LQTS7; *CACNA1c* causing LQTS8; *CAV3* causing LQTS9; *SCN4B* causing LQTS10; *AKAB9* causing LQTS11; *SNTA1* causing LQTS12; *KCNJ5* causing LQTS13; *CALM1* causing LQTS14; *CALM2* causing LQTS15; *CALM2* causing LQTS16; and *TRDN* causing atypical type of LQTS (LQTS17), among which variants in the *KCNE1* and *KCNE2* genes encoding Potassium voltage-gated channel subfamily E member 1 and 2 account for less than 2 % of the genotype. *KCNE1* and 2 proteins act as ancillary proteins assembling as a beta subunit of a voltage-gated potassium channel complex of pore-forming alpha subunits. Jervel-Lange-Nielsen syndrome is due to *KCNQ1* (JLNS1) *KCNE1* (JLNS2). Here, *KCNE1* and *KCNE2* variants are studied among Iranian affected families.

Methods: Genomic DNA was extracted from peripheral whole blood by salting out method. A pair of primers was designed for each gene and checked using the Primer blast and Nucleotide blast sites. The coding regions of each gene were amplified by polymerase chain reaction (PCR). Sanger sequencing was applied to find out the variants.

Results: In this study, a total of 50 patients (ages from 7 months to 25 years) with QTc between 338 ms to > 600 ms including 37 patients with Romano-Ward Syndrome phenotype and 4 patients with Jervel-Lange-Nielsen Syndrome phenotype were studied. The most common symptoms and signs were syncope (in 23 cases), premature heart death (in 11 cases), palpitations (in 11 patients), notched T-wave (in 6 cases), chest pain (in 5 cases) of and epilepsy (in 5 cases). p.Ser38Gly (c.112 A > G) in *KCNE1* was seen in 18 homozygous cases

Keywords

Long QT syndrome,
Variant,
KCNE1 and *KCNE2*

Received: 07/01/2023

Published: 04/03/2023

and 22 heterozygous cases followed by the next variant (c. * 132 A > G) in the 3' UTR region in 2 patients; a 19-month-old boy with Romano-Ward Syndrome phenotype and a history of palpitations (Schwartz Score3, QTc524ms) and the other patient was a 3-year-old boy with a Jervel-Lange-Nielsen Syndrome phenotype and a history of syncope with stress, deafness and notched T-wave (Schwartz score 7.5, QTc > 600 ms). The variant (c. * 124 A > G) located in the 3' UTR region was seen in 11 patients (3 patients with Jervel-Lange-Nielsen Syndrome phenotype). Given that variant (c. * 132A> G) *KCNE1* is predicted by the HSF site to be in a region that is a potential enhancer, it may break Exonic Splicing Enhancers. c.29 C > T (p.Thr10Met) in heterozygous form was found in a 5-year-old Kurdish male with a history of cardiac pacemaker, cardiac arrest and stress syncope (QTc > 500 ms, Schwartz Score 5) which was affected by congenitally lack of right kidney. Another heterozygous variant was observed in (c.325 G > A) (p.Val109Ile) in a 12-year-old boy with a history of ICD implantation and stress syncope (QTc > 480 ms, Schwartz Score 5). The patient's family history showed that one of the family members had proband-like symptoms and the other two had atherosclerosis.

KCNE2 variants were also found in our patients; c.-12-44 C > T was found in 6 cases, 2 of which had Schwartz score zero and 2 others had Schwartz score 4, 5. In addition, one patient had JERRVEL-LANGE-NIELSEN SYNDROME phenotype and 5 had Romano-Ward Syndrome . Another intron variant (c.-12-16 A > G) was detected in 2 cases, one patient with Schwartz score zero and the other one with Schwartz score five. The heterozygous exon variant was also found in 2 unrelated patients (p.Thr8Ala, c.22 A > G), case number 15, a 3.5-year-old boy with a history of 2 fainting and sinus tachycardia and taking a quarter of captopril twice a day which undergone mitral valve repair. Case number 50 was also a 3.5-year-old boy from Tehran with a history of syncope, epilepsy and taking propranolol at a dose of 10 mg every 8 hours (Schwartz score 5). 3 members of this recent family had a heart attack, one of whom died at the age of 16. Also, proband's father had epileptic seizures before puberty. A heterozygous variant, p.Ile57Thr (c.170 T > C) was found in a 13-year-old boy with a history of chest pain, palpitations and anemia (QTc 371 – 546 ms, Schwartz score 3). Briefly, fifty patients referring to Rajaei Cardiovascular Hospital who negative for common genes were selected. Coding regions of *KCNE1* and *KCNE2* genes were amplified and directly sequenced to find possible variants of these genes. Bioinformatic tools were used to predict pathogenicity of the variants. *KCNE1* variants included c. * 132 A > G and c. * 124 A > G in 3' UTR and c. 325 G > A and c. 112 A > G in exonic regions were found. In addition, two intronic variants, c. -12-16 A > G and c.-12-44 C > T and two exon variants c.170 T > C and c.22 A > G were observed in *KCNE2* gene. Bioinformatics analysis showed pathogenicity of the variants. The exon variant (c. 112A > G ; p. Ser38Gly) and 2 regulatory variants (c. * 132 A > G) and (c. * 124 A > G) were benign and 2 exon variants (c.29 C > T and c. 325 G > A) showed conflicting interpretations of pathogenicity and uncertain significance, respectively. In the case of the *KCNE2* gene, two exonic variants (c. 22 A > G) and (c. 170 T > C) are categorized as disease causing variants based on the predictions of SIFT, Polyphen2 and Mutation Taster.

Conclusion: *KCNE1* and *KCNE2* variants have a high frequency among Iranian patients with Long QT syndrome. Therefore, study of pathogenicity of these two genes and other KCNE gene family is recommended to include in genetic tests for Iranian patients. Due to the fact that the Iran population is composed of different ethnicities and subpopulations and the frequency and type of causative mutations may be different . Therefore, it is suggested that it be studied separately in different subpopulations and ethnicities of Iran.

Conflicts of interest: None

Funding: None

Cite this article as:

Foroutan T, Dalili M, Rafie Khorgami M, Norouzi R, Mahdieh N, Rabbani B. *KCNE1* and *KCNE2* variants in Patients with Long QT Syndrome. *Razi J Med Sci*. 2023;29(12): 21-29.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

Ikr (Rapid delayed rectifier potassium current) عبور می‌دهد (۷). هدف این مطالعه، واریانت‌های ژن‌های KCNE1 و KCNE2 در خانواده‌های ایرانی مبتلا به سندروم QT طولانی بررسی می‌گردد. در این مطالعه برای اولین بار، ژن 2 KCNE2 در جمعیت بیماران بررسی می‌شود. همینطور، انواع واریانت‌های بیماری‌زا و غیر بیماری‌زا در جمعیت مورد مطالعه مشخص می‌گردند.

مقدمه

بیشتر بیماری‌های قلبی عروقی دارای زمینه‌ی ژنتیکی هستند. تعداد زیادی از این بیماری‌های دارای الگوی وراثتی مندلی (تک ژنی) می‌باشند. از گروه آریتمی‌ها می‌توان سندروم QT طولانی را نام برد (۱). این سندروم نوعی آریتمی بطنی کشنده است که با افزایش فاصله QT interval (QT interval) بر روی الکتروکاردیوگرام مخصوص می‌گردد. افزایش QT ممکن است به تورسادس دی پوینت (TdP) [Torsades de pointes] و مرگ زودهنگام قلبی [SCD] منجر شود. سندروم QT طولانی دارای ۲ الگوی وراثتی اتوزومال غالب (که معمولاً شایع است مانند سندروم رومانو وارد) و شکل اتوزومال مغلوب همراه با ناشناختی مادرزادی (که نادرتر است مانند سندروم جرول ولانگ نایل سن) می‌باشد (۲). نرخ شیوع این بیماری یک نفر در هر ۲۰۰۰ نفر است و معمولاً کودکان و نوجوانان در رده سنی ۱۴ سال به آن دچار می‌شوند (۳). علاوه بر فرم مادرزادی که به دلیل واریانت در ژن‌های کد کننده کانال‌های یونی سدیم، پتاسیم و کلسیم رخ می‌دهد مصرف برخی داروها و یا اختلالات الکترولیتی هم می‌توانند سبب افزایش فاصله کیوتی شوند (۴). حدود ۲۰ ژن در ارتباط با سندروم کیوتی طولانی شناخته شده که در بین انها واریانت در ژن‌های KCNE1 و KCNE2 کمتر از ۲ درصد ژنوتیپ را در برمی‌گیرند (۵). خانواده ژنی KCNE شامل ۵ زیر مجموعه- KCNE5 می‌باشد، ژن KCNE1 به عنوان نماینده (Minimal potassium Mink channel) را کد می‌کند که در سلول‌های قلبی به عنوان زیر واحد بتا کanal KCNQ1 برای عبور جریان [Slow delayed rectifier potassium current (Iks)] ضروری است (۶). از طرفی دیگر ژن KCNE2 (MinK-related MiRP1) با کد کردن پروتئین peptide1 به عنوان زیر واحد بتا کanal HERG جریان

جدول ۱- توالی پرایمرها برای ۲ ژن KCNE2 و KCNE1

Name	GC%	Tm	Product size	Sequence (5'>3')
KCNE14f	60	62.5	867	CTGTGGAGTGTCAAGCTCACC
KCNE14r	54.5	64	867	GTCACACAACCTTGCTAGCTGC
KCNE22f	50	61.49	620	ATCTCCCTCCCACCTTACATAGC
KCNE22r	60	59.96	620	TTCGCCAACACATAATCTCCA

(Schwartz Score3 RWS سابقه تپش قلب (Schwartz Score3) و بیمار دیگر پسری ۳ ساله با فنوتیپ QTC524ms) و سابقه سنکوپ با استرس، ناشنوای و JLNS (Schwartz score7.5, notched T-wave اسست) در منطقه ۳ QTC>600ms) یافت شد، واریانت (c.*124A>G) نیز دارد. (۳ بیمار با فنوتیپ JLNS) در تمامی موارد بیماران دارای واریانت اگزونی ثانویه (c.112A>G) بودند. واریانت اگزونی (c.29C>T) (p.Thr10Met) به فرم هتروزیگوت در یک بیمار پسر ۵ ساله کرد اهل سنندج با سابقه پیس میکر قلبی، ایست قلبی و سنکوپ با استرس (QTC>500ms, SchwartzScore5) دیده شد که به صورت مادرزادی فاقد کلیه راست می باشد (شکل ۱ الف).

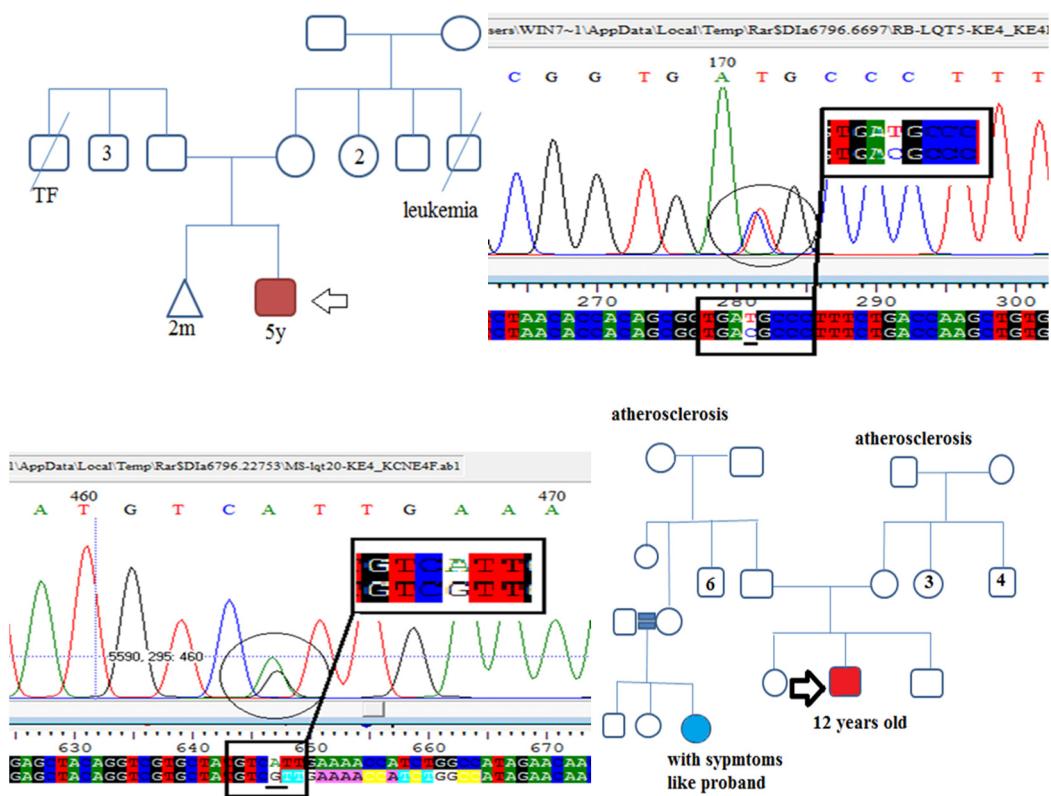
واریانت هتروزیگوت دیگری در (c.325G>A) در یک پسر ۱۲ ساله با سابقه کاشت (QTC>480ms, ICD) و سنکوپ با استرس (c.325G>A)

از ژن های مربوط گرفته شده از سایت NCBI تراز شدن.

یافته ها

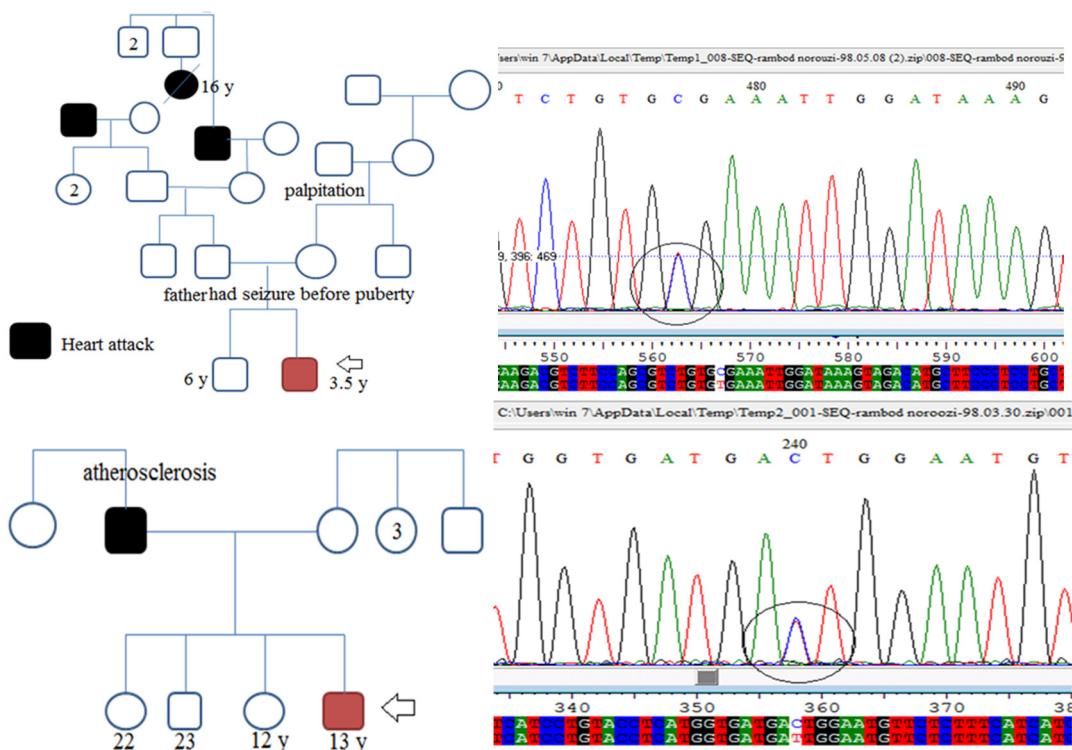
جمعیت مورد مطالعه: در این مطالعه، ۵۰ فرد بیمار با رده سنی ۷ ماهه تا ۲۵ ساله مبتلا به سندروم طولانی (QTc between 338ms to >600 ms) (JLNS) بیمار با فنوتیپ RWS و ۴ بیمار با فنوتیپ JLNS بررسی شدند. علائم شایع دیده شده در این بیماران شامل ۲۳ مورد سنکوپ، ۱۱ مورد مرگ زودهنگام قلبی در خانواده، ۱۱ مورد تپش قلب، ۶ مورد notched T-wave، ۵ مورد درد قفسه سینه و ۵ مورد صرع است.

نتایج بررسی ژن KCNE1 واریانت اگزونی (p.Ser38Gly) (c.112A/G) به ۲ فرم هموزیگوت (۱۸ مورد) و فرم هetrozیگوت (۲۲ مورد) دیده شده، واریانت بعدی (c.*132A>G) در منطقه ۳ قرار دارد در ۲ بیمار که یکی از انها پسری ۱۹ ماهه با



شکل ۱- (الف) جایگاه واریانت هتروزیگوت (c.29C>T) در سکانس بیمار به همراه شجره نامه. (ب) جایگاه واریانت هتروزیگوت (c.325G>A) در سکانس

بیمار به همراه شجره نامه



شکل ۲- (الف) جایگاه واریانت هتروزیگوت (c.22A>G) در سکانس بیمار شماره ۵۰ به همراه شجره نامه. (ب) جایگاه واریانت (c.170T>C) در سکانس بیمار به همراه شجره نامه.

تهران با سابقه سنکوب، صرع و مصرف داروی پروپرانولول به میزان ۱۰ میلی گرم هر ۸ ساعت (Schwartz score5) است. با مطالعه شجرنامه بیمار شماره ۵۰ متوجه شدیم ۳ نفر از اعضای خانواده او دچار حمله قلی شدند که یک نفر از آن‌ها در ۱۶ سالگی فوت شده همچنین پدر پروباند نیز قبل از بلوغ دارای حملات صرعی بوده است (شکل ۲).

واریانت هتروزیگوت (p.Ile57Thr) (c.170T>C) در پسری ۱۳ ساله با سابقه درد قفسه سینه، تپش قلب و QTC ۳۷۱-۵۴۶ms, Schwartz score3 (score3) با مطالعه شجرنامه بیمار دریافتیم که پدر پروباند به تصلب شرایین مبتلا است (شکل ۲ ب).

SchwartzScore5) مشاهده شد. با رسم شجرنامه بیمار مشخص شد که یکی از افراد خانواده علائمی شبیه به پروباند داشته و ۲ شخص دیگر به تصلب شرایین مبتلا بودند (شکل ۱ ب).

نتایج بررسی ژن KCNE2 واریانت اینترونی (c.12-44C>T) در ۶ مورد یافت شد که ۲ مورد دارای Schwartz score zero و ۲ مورد دیگر دارای Schwartz score 4, 5 بودند همچنین یک فرد دارای فنوتیپ JLNS و ۵ فرد فنوتیپ RWS داشتند، واریانت اینترونی دیگری در (c.-12-16A>G) در ۲ شخص، یک شخص با Schwartz score zero دارای Schwartz score five باشد. واریانت اگزونی هتروزیگوت در (p.Thr8Ala) (c.22A>G) در ۲ بیمار متفاوت یافت شد، مورد شماره ۱۵ که پسری ۳/۵ ساله با سابقه ۲ مرتبه از هوش رفت و تاکی کاردی سینوسی و مصرف یک چهارم کاپتوپریل دو مرتبه در روز که در تحت عمل ترمیم ALCAPA و ترمیم دریچه میترال قرار گرفته و کیس شماره ۵۰ که او نیز پسری ۳/۵ ساله اهل

بحث

این مطالعه بر روی ژن‌های KCNE1&2 در ۵۰ بیمار ایرانی مبتلا به LQTS انجام گردید. دو واریانت در منطقه ۳' UTR (c.*132A>G) (c.*124A>G) و (c.112A/G) (c.325G>A) واریانتهای اگزونی (شکل ۲ ب).

با توجه به این که واریانت *KCNE1* (c.*132A>G) طبق پیش بینی سایت HSF در منطقه ای قرار دارد که یک افزاینده بالقوه بوده و اگر در این ناحیه واریانتی رخداد و ال وحشی در دیتابیس وجود داشته باشد و ال واریانت یافته نباشد واریانت مذکور Exonic Splicing Enhancers را می شکند. در آزمایش ما نیز این واریانت در ۲ شخص یکی با فنوتیپ RWS و امتیاز بیماریزایی ۳ و دیگری با فنوتیپ JLNS و امتیاز بیماریزایی ۷/۵ دیده شده به نظر می رسد این واریانت میتواند از سایت بیماریزایی حائز اهمیت بوده و بهتر است تحقیقات بیشتری درباره آن صورت گیرد.

واریانت *KCNE1* c.325G>A (p.Val109Ile) اولین بار در بین ۱۵۰ بیمار المانی مبتلا به سندروم کیوتی طولانی مادرزادی در پسری ۱۷ ساله دارای علائم با فنوتیپ خفیف (QTc 460ms) و پدر او بدون هیچ علائم بالینی گزارش شده است و در مقایسه با الکتروکاردیوگرام تر مال سایر اعضای خانواده او (QTc440ms) پژوهشگران نتوانسته بودند ارتباط معنی داری بین این واریانت و افزایش QTc پیدا کنند (۱۰). واریانت (p.Thr8Ala) *KCNE2* c.22A>G بالایی در جمعیت اروپایی و سفید پوستان امریکایی دارد (<۱%) در صورتی که تا به حال در سیاهپوستان امریکایی دیده نشده است (۱۱) این واریانت بارها در ارتباط با diLQTS همراه با داروهایی مثل امیودارون و کینیدین گزارش شده است (۱۲) همچنین، انتی

(c.29C>T) در ژن *KCNE1* و همچنین، دو واریانتواریانت اینترونی (c.-12-44C>T)(c.-12-16A>G) و ۲ واریانت اگزونی (c.170T>C) (c.22A>G) در ژن *KCNE2* مشاهده شد.

پیش بینی وضعیت بیماریزایی این واریانت ها با استفاده از دیتا بیس های مختلف مانند Clinvar و Mutation taster و تاثیر تغییرات اسیدهای امینه بر ساختار پروتئین نیز با استفاده از ۲ نرم افزار های SIFT و Polyphen2 انجام شد. با استفاده از سایت CLINVAR واریانت اگزونی (c.112A/G) و ۲ واریانت (c.*124A>G) و (c.*132A>G) خوش خیم و ۲ واریانت اگزونی (c.29C>T) و (c.325G>A) از نظر Conflicting interpretations of ترتیب pathogenicity Uncertain significance و هستند. در مورد ژن *KCNE2*، ۲ واریانت اگزونی (c.22A>G) و (c.170T>C) براساس پیش بینی پایگاه های SIFT و Mutation Taster و Polyphen2 بیماری زا هستند (جدول ۲).

KCNE1 c.112A/G (p.Ser38Gly) واریانتی شایع با تاثیر خوش خیم است که شکل هتروزیگوت ان شایع تر بوده و در ۱۰ بیمار با QTc>480ms گزارش شده است (۸). در آزمایش ما نیز فرم هتروزیگوت این واریانت شایع تر از شکل هموزیگوت ان بود (۲۴) مور د هتروزیگوت و ۱۸ مورد هموزیگوت (با این تفاوت که تعداد بیشتری QTc>480 ms داشتند. ۲۱ نفر)

جدول ۲- بررسی وضعیت بیماریزایی واریانت ها به کمک نرم افزارها

Gene	Mutation	Amino acid changes	SIFT	Polyphen2	Clinvar	Mutation Taster	References
KCNE1	c.112A/G	p.Ser38Gly	Tolerated	benign	Benign	polymorphism	Kapplinger(9)
KCNE1	c.*124A>G	3' UTR			Benign	polymorphism	
KCNE1	C.29C>T	p.Thr10Me	Tolerated		COIP	polymorphism	
KCNE1	c.*132A>G	3' UTR			Benign	polymorphism	
KCNE1	c.325G>A	p.Val109Ile	Tolerated		UN	polymorphism	Schulze-Bahr (10)
KCNE2	c.-12-44C>T	Intron	Not Reported			polymorphism	
KCNE2	c.-12-16A>G	Intron			Benign	polymorphism	
KCNE2	c.22A>G	p.Thr8Ala	DAMAGING	PROBABLY DAMAGING	Benign	disease causing	Sesti(11)
KCNE2	c.170T>C	p.Ile57Thr	DAMAGING	PROBABLY DAMAGING	COIP	disease causing	Abbot(7)

جمعیت‌های مختلف تشکیل شده است و ممکن است فراوانی و نوع جهش‌های مسبب متفاوت باشد که این مسئله در مورد چندین بیماری و ژن دیگر دیده شده است (۱۸ و ۱۹). بنابراین، پیشنهاد می‌شود که در زیر جمعیت‌ها و قومیت‌های مختلف ایران جداگانه مطالعه گردد. درزهایت، می‌توان نتیجه گرفت که واریانت‌های ژن‌های KCNE ممکن است در جمعیت ایران شایع باشند و یا حتی فراوانی متفاوتی نسبت به سایر جمعیت‌ها داشته باشند.

تقدیر و تشکر

از بیمارانی که در این مطالعه شرکت کردند و همینطور، از مرکز تحقیقاتی، درمانی و آموزشی قلب و عروق شهید رجایی، دانشگاه علوم پزشکی ایران (RHC.AC.IR.REC.1996.48) تشکر می‌شود.

References

1. Kalayinia S, Goodarzynejad H, Maleki M, Mahdih N. Next generation sequencing applications for cardiovascular disease. Ann Med. 2018 Mar;50(2):91-109.
2. Mizusawa Y, Horie M, Wilde AAM. Genetic and clinical advances in congenital long QT syndrome. Circ J. 2014;78(12):2827-33.
3. Schnell F, Behar N, Carré F. Clinical Reviews : Clinical Arrhythmias Long-QT Syndrome and Competitive Sports Clinical Reviews : Clinical Arrhythmias. 2018;187-92. Available from: <https://doi.org/10.15420/aer.2018.39.3>
4. Fernández-Falgueras A, Sarquella-Brugada G, Brugada J, Brugada R, Campuzano O. Cardiac channelopathies and sudden death: Recent clinical and genetic advances. Biology (Basel). 2017;6(1):1-21.
5. Campuzano O, Sarquella-brugada G. Chapter 2 Update on the Genetic Basis of Long QT Syndrome. 2017;2-31.
6. Kang C, Tian C, Sönnichsen FD, Smith JA, Meiler J, George AL, et al. Structure of KCNE1 and implications for how it modulates the KCNQ1 potassium channel. Biochemistry. 2008;47(31):7999-8006.
7. Abbott GW, Sesti F, Splawski I, Buck ME, Lehmann MH, Timothy KW, et al. MiRP1 Forms I.

بیوپتیک سولفاماتازول با حذف یک ناحیه گلیکولیزیشن سبب بلوک شدن کانال hERG-KCNE2 می‌شود (۱۳). از طرفی دیگر، واریانت‌های ژن KCNE2 به یک عامل ثانویه مثلاً واریانت در ژن دیگر احتیاج داشته تا فنوتیپ اریتمی را نشان دهدند (۱۳) بر همین اساس، در مطالعه‌ای مربوط به کالبدشناسی مولکولی بیماران دچار SUD در نیوزلند این واریانت در ۲ شخص متفاوت یافت شد که یکی از آنها سابقه مصرف دارو نداشته و هنگام شنا در استخیر به طور ناگهانی فوت می‌کند شخص مورد نظر در ۲ ژن *KCNH2* و *KCNE1* دارای واریانت بوده و مشخص نیست کدام یک از این واریانت‌ها باعث مرگ او شده است (۱۵). در مطالعه ما واریانت مذکور در ۲ پسر ۳/۵ ساله یافت شده که یکی از انها تحت درمان با داروی کاپتویریل بوده و سابقه ۲ بار سنکوب و جراحی ترمیم الپاکا را داشته و دیگری نیز تحت درمان با داروی پروپرانولول بوده با توجه به اینکه *KCNE2* (p.Thr8Ala) براساس تحقیقات واریانت (p.Thr8Ala) حساسیت کانال hERG به بلوکه شدن توسط پروپرانولول را افزایش میدهد (۱۶). این دارو نباید توسط افرادی که این واریانت را دارند مصرف شود. از سوی دیگر این ۲ شخص که هر دو فنوتیپ اریتمی را نشان میدهند به احتمال زیاد در دیگر ژن‌های مرتبط با سندروم کیوتی طولانی واریانت داشته و باید مورد بررسی قرار گیرند.

بر اساس مطالعات گذشته به نظر می‌رسد واریانت *KCNE2* c.170T>C (p.Ile57Thr) پاتوزنیک است زیرا در ۱۳۰۰ شخص سالم تا به حال دیده نشده و سبب رپلاریزاسیون قلبی خوربه خودی و وابسته به دارو شده و عملکرد جریان Ikr را مختل می‌کند. یک گزارش موردی در هلند، زن ۳۷ ساله عراقی را توصیف می‌کند که بدون هیچ پیش اگاهی از مشکلات قلبی دچار ایست قلبی به خاطر فیبریلاسیون بطنی شده و هنگام ازمایش ژنتیکی متوجه واریانت مورد نظر در ژن *KCNE2* و *KCNH2* شده که این همزمانی بسیار نادر است (۱۷).

نتیجه‌گیری

با توجه به اینکه جمعیت ایران از قومیت‌ها و زیر

1999;97:175–87.

8. Riuró H, Campuzano O, Berne P, Arbelo E, Iglesias A, Pérez-Serra A, et al. Genetic analysis, in silico prediction, and family segregation in long QT syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(1):79–85.

9. Kapplinger JD, Tester DJ, Salisbury BA, Carr JL, Harris-Kerr C, Pollevick GD, et al. Spectrum and prevalence of mutations from the first 2,500 consecutive unrelated patients referred for the FAMILION® long QT syndrome genetic test. *Hear Rhythm [Internet]*. 2009;6(9):1297–303. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.05.021>

10. Schulze-Bahr E, Schwarz M, Hoffmann S, Wedekind H, Funke H, Haverkamp W, et al. A novel long-QT 5 gene mutation in the C-terminus (V109I) is associated with a mild phenotype. *J Mol Med*. 2001;79(9):504–9.

11. Sesti F, Abbott GW, Wei J, Murray KT, Saksena S, Schwartz PJ, et al. A common polymorphism associated with antibiotic-induced cardiac arrhythmia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(19):10613–8.

12. Paulussen ADC, Gilissen RAHJ, Armstrong M, Doevedans PA, Verhasselt P, Smeets HJM, et al. Genetic variations of HCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, and KCNE2 in drug-induced long QT syndrome patients. *J Mol Med*. 2004;82(3):182–8.

13. 12. Park KH, Kwok SM, Sharon C, Berga R, Sesti F. N-glycosylation-dependent block is a novel mechanism for drug-induced cardiac arrhythmia. *FASEB J*. 2003;17(15):2308–9.

14. Roberts JD, Krahn AD, Ackerman MJ, Rohatgi RK, Moss AJ, Nazer B, et al. Loss-of-Function KCNE2 Variants: True Monogenic Culprits of Long-QT Syndrome or Proarrhythmic Variants Requiring Secondary Provocation? *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2017;10(8).

15. Marcondes L, Crawford J, Earle N, Smith W, Hayes I, Morrow P, et al. Long QT molecular autopsy in sudden unexplained death in the young (1-40 years old): Lessons learnt from an eight year experience in New Zealand. *PLoS One*. 2018;13(4):1–17.

16. Abbott GW. KCNE2 and the K⁺ channel . *Channels*. 2012;6(1):1–10.

17. Heida A, Van Der Does LJME, Ragab AAY, De Groot NMS. A Rare Case of the Digenic Inheritance of Long QT Syndrome Type 2 and Type 6. *Case Rep Med*. 2019;2019(Figure 1):1–5.

18. B. Rabbani, N. Mahdieh, M.T. Ashtiani, B. Larijani, M.T. Akbari, M. New, A. Parsa, J.P. Schouten, and A. Rabbani, Mutation analysis of the CYP21A2 gene in the Iranian population, *Genet Test Mol Biomarkers* 16 (2) (2012) 82-90.

19. A. Ramazani, K. Kahrizi, M. Razaghizar, N. Mahdieh, and P. Koppens, The frequency of eight common point mutations in CYP21 gene in Iranian patients with congenital adrenal hyperplasia, *Iran Biomed J* 12 (1) (2008) 49-53.