



## واریانتهای ژنهای KCNE1 و KCNE2 در بیماران مبتلا به سندرم LQT

**طاهره فروتن:** گروه علوم جانوری، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران  
**محمد دلیلی:** مرکز تحقیقات کاردیوژنتیک، مرکز تحقیقاتی، درمانی و آموزشی قلب و عروق شهید رجایی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران  
**محمد رفیع خورگامی:** مرکز تحقیقات کاردیوژنتیک، 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  
**نجات مهدیه:** مرکز تحقیقات کاردیوژنتیک، 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

**زمینه و هدف:** سندروم QT طولانی (LQTS) نوعی آریتمی بطنی است که با افزایش فاصله QT بر روی الکتروکاردیوگرام یا تاخیر در رپلاریزاسیون بطنی مشخص می‌شود. این بیماری می‌تواند سبب سنکوپ، صرع و مرگ زودهنگام قلبی گردد. در این مطالعه، واریانتهای ژنهای KCNE1 و KCNE2 در خانواده‌های ایرانی مبتلا به این سندرم 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 KCNE1 و KCNE2 با روش PCR تکثیر و توالی‌یابی مستقیم برای شناسایی واریانتهای احتمالی انجام شد. از روش‌های بیوانفورماتیک برای بررسی و پیش‌بینی آسیب‌زایی واریانتهای استفاده گردید.  
**یافته‌ها:** واریانتهای پیدا شده در ژن KCNE1 شامل (c.\*132A>G) (c.\*124A>G) در منطقه ۳ UTR و (c.-12-16A>G) (c.-12-44C>T) و ۲ واریانت‌های (c.170T>C) (c.22A>G) در ژن KCNE2 مشاهده شد. آنالیز بیوانفورماتیک به نفع بیماری‌زایی این واریانتهای بود.  
**نتیجه‌گیری:** واریانتهای KCNE1 و KCNE2 شیوع بالایی 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, Mahdieh 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](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/) صورت گرفته است.

## 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 Mahdieh:** 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 Score 3, QTC 524ms) and the other patient was a 3-year-old boy with a Jervell-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 Jervell-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 JERVELL-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 exonic 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, Mahdih 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.

## 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 سندرم نوعی آریتمی بطنی کشنده است که با افزایش فاصله QT (QT interval) بر روی الکتروکاردیوگرام مشخص می‌گردد. افزایش QT ممکن است به تورداس د پوینت [Torsades de pointes (TdP)] و مرگ زودهنگام قلبی [Sudden cardiac death (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 ناشنوایی 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 آنها واریانت در ژن‌های *KCNE1* و *KCNE2* کمتر از ۲ درصد ژنوتیپ را در برمی‌گیرند (۵). خانواده ژنی *KCNE* شامل ۵ زیر مجموعه *KCNE1-KCNE5* می‌باشد، ژن *KCNE1* به عنوان نماینده این خانواده پروتئین Minimal potassium Mink (channel) را کد می‌کند که در سلول‌های قلبی به عنوان زیر واحد بتا کانال *KCNQ1* برای عبور جریان [Slow delayed rectifier potassium current (Iks (IKs)] ضروری است (۶). از طرفی دیگر ژن *KCNE2* با کد کردن پروتئین MinK-related MiRP1 (MinK-related peptide 1) به عنوان زیر واحد بتا کانال HERG جریان

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

## روش کار

**جمعیت مورد مطالعه:** در این تحقیق، ۵۰ بیمار سندروم QT طولانی مراجعه کننده به مرکز تحقیقاتی، درمانی و آموزشی قلب و عروق شهید رجایی که قبلاً مشخص شده بود در ژن‌های اصلی LQTS یعنی سه ژن اصلی آن واریانت ندارند برای مطالعه انتخاب شدند. **مطالعه مولکولی:** پس از گرفتن رضایت نامه آگاهانه، DNA با روش salting out از خون محیطی استخراج شد. یک جفت پرایمر برای هر یک از ژن‌ها با استفاده از نرم افزار oligo طراحی و در پایگاه‌های Primer blast و Nucleotide blast کنترل شدند (جدول ۱). توالی اگزون کد شونده هر ژن با PCR مستقیم تکثیر شد، PCR با دستگاه ترموسایکلر Simply Amp مدل (A24812) انجام شد. شرایط تکثیر شامل ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه برای دناتوراسیون اولیه، به دنبال ۹۵ درجه سانتی‌گراد ۳۰ ثانیه، ۶۱ درجه سانتی‌گراد ۳۰ ثانیه، ۷۲ درجه سانتی‌گراد ۳۰ سیکل و سپس ۷۲ درجه سانتی‌گراد ۱۰ دقیقه برای Final extension. سپس، قطعات DNA مورد نظر تکثیر شدند و توسط الکتروفورز ژل آگارز ۱ درصد تفکیک شدند. تمامی محصولات PCR با استفاده از توالی‌یابی سانگر دستگاه (Applied BioSystems) آنالیز و با استفاده از نرم افزار BioEdit با سکانس مرجع هر کدام

جدول ۱- توالی پرایمرها برای ژن *KCNE1* و *KCNE2*

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

فنوتیپ RWS و سابقه تپش قلب (Schwartz Score3, QTC524ms) و بیمار دیگر پسر ۳ ساله با فنوتیپ JLNS و سابقه سنکوپ با استرس، ناشنوایی و notched T-wave (Schwartz score7.5, QTC>600ms) یافت شد، واریانت (c.\*124A>G) نیز در منطقه ۳' UTR قرار دارد در ۱۱ بیمار دیده شد (۳ بیمار با فنوتیپ JLNS) در تمامی موارد بیماران دارای واریانت اگزونی ثانویه (c.112A>G) بودند. واریانت اگزونی (p.Thr10Met) (c.29C>T) 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).

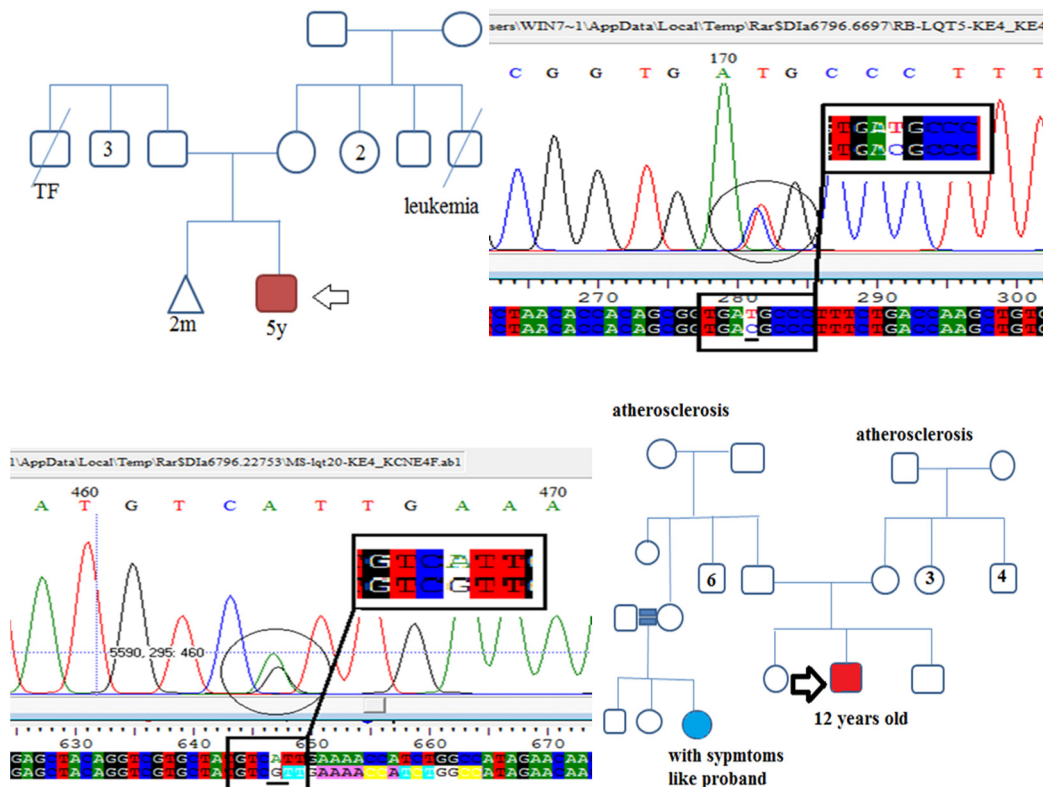
واریانت هتروزیگوت دیگری در (c.325G>A) و ICD و سنکوپ با استرس (QTC>480ms, p.Val109Ile) در یک پسر ۱۲ ساله با سابقه کاشت

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

## یافته‌ها

**جمعیت مورد مطالعه:** در این مطالعه، ۵۰ فرد بیمار با رده سنی ۷ ماهه تا ۲۵ ساله مبتلا به سندرم QT طولانی (QTC between 338ms to >600 ms) (۳۷ 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 زود هنگام 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 (c.112A/G) (p.Ser38Gly) به فرم هموزیگوت (۱۸ مورد) و فرم هتروزیگوت (۲۲ مورد) دیده شده، واریانت بعدی (c.\*132A>G) در منطقه ۳' UTR قرار دارد در ۲ بیمار که یکی از آنها پسر 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 واریانتهتروزیکوت (c.22A>G) در سکاس بیمار شماره ۵۰ به همراه شجره نامه. ب) جایگاه واریانته (c.170T>C) در سکاس بیمار به همراه شجره نامه.

تهران با سابقه سنکوپ، صرع و مصرف داروی پروپرانولول به میزان ۱۰ میلی گرم هر ۸ ساعت (Schwartz score 5) است. با مطالعه شجرنامه بیمار شماره ۵۰ متوجه شدیم ۳ نفر از اعضای خانواده او دچار حمله قلبی شدند که یک نفر از آن ها در ۱۶ سالگی فوت شده همچنین پدر پروباند نیز قبل از بلوغ دارای حملات صرعی بوده است (شکل ۲).

واریانتهتروزیکوت (c.170T>C) (p.Ile57Thr) در پسری ۱۳ ساله با سابقه درد قفسه سینه، تپش قلب و کم خونی یافت شد (Schwartz score 3، QTC 371-546ms). با مطالعه شجرنامه بیمار دریافتیم که پدر پروباند به تصلب شرایین مبتلا است (شکل ۲ ب).

### بحث

این مطالعه بر روی ژنهای KCNE1&2 در ۵۰ بیمار ایرانی مبتلا به LQTS انجام گردید. دو واریانتهتروزیکوت (c.\*124A>G) (c.\*132A>G) UTR ۳ منطقه واریانتهتروزیکوت (c.112A>G) (c.325G>A) های اگزونی

(SchwartzScore 5) 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** واریانتهترونی (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 فوتوتیپ JLNS و ۵ فرد فوتوتیپ RWS داشتند، واریانتهترونی دیگری در (c.-12-16A>G) در ۲ شخص، یک شخص با Schwartz score zero و بیمار دیگر با Schwartz score five پیداشد. واریانتهترونی هتروزیکوت در (c.22A>G) (p.Thr8Ala) در ۲ بیمار متفاوت یافت شد، مورد شماره ۱۵ که پسری ۳/۵ ساله با سابقه ۲ مرتبه از هوش رفتن و تاکی کاردی سینوسی و مصرف یک چهارم کاپتوپریل دو مرتبه در روز که تحت عمل ترمیم ALCAPA و ترمیم دریچه میترال قرار گرفته و کیس شماره ۵۰ که او نیز پسری ۳/۵ ساله اهل

با توجه به این که واریانت  $KCNE1$  (c.\*132A>G) طبق پیش بینی سایت HSF در منطقه ای قرار دارد که یک افزایشنده بالقوه بوده و اگر در این ناحیه واریانته رخ دهد و آلل وحشی در دیتابیس وجود داشته باشد و آلل واریانته یافته نباشد واریانته مذکور Exonic Splicing Enhancers را می شکند. در آزمایش ما نیز این واریانته 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 واریانته میتواند از نظر بیماریزایی حائز اهمیت بوده و بهتر است تحقیقات بیشتری درباره آن صورت گیرد.

واریانته  $KCNE1$  c.325G>A (p.Val109Ile) اولین بار در بین ۱۵۰ بیمار آلمانی 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 نرمال سایر اعضای خانواده او (QTC440ms) پژوهشگران نتوانسته بودند ارتباط معنی داری بین این واریانته و افزایش QTC پیدا کنند (۱۰). واریانته  $KCNE2$  c.22A>G (p.Thr8Ala) فرکانس بالایی در جمعیت اروپایی و سفید پوستان امریکایی دارد (<1٪) در صورتی که تا به حال در سیاهپوستان امریکایی دیده نشده است (۱۱) این واریانته بارها در ارتباط با diLQTS همراه با داروهایی مثل امیودارون و کینیدین گزارش شده است (۱۲) همچنین، انته

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

پیش بینی وضعیت بیماریزایی این واریانته ها با استفاده از دیتابیس های مختلف مانند Clinvar و Mutation taster و تاثیر تغییرات اسیدهای آمینه بر ساختار پروتئین نیز با استفاده از نرم افزارهای Plyphen2 و SIFT انجام شد. با استفاده از سایت CLINVAR واریانته اگزونی (c.112A/G) و ۲ واریانته (c.\*132A>G) و (c.\*124A>G) خوش خیم و ۲ واریانته اگزونی (c.29C>T) و (c.325G>A) از نظر بیماریزایی به ترتیب Conflicting interpretations of pathogenicity و Uncertain significance هستند. در مورد ژن  $KCNE2$ ، ۲ واریانته اگزونی (c.22A>G) و (c.170T>C) براساس پیش بینی پایگاه های SIFT، Mutation Taster و Polyphen2 بیماریزا هستند (جدول ۲).

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

جدول ۲- بررسی وضعیت بیماریزایی واریانته 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	
KCNE1	c.*124A>G	3' UTR			Benign	polymorphism	
KCNE1	C.29C>T	p.Thr10Me	Tolerated	benign	COIP	polymorphism	Kapplinger(9)
KCNE1	c.*132A>G	3' UTR			Benign	polymorphism	
KCNE1	c.325G>A	p.Val109Ile	Tolerated	benign	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 مختلفی تشکیل شده است و ممکن است فراوانی و نوع جهش‌های مسبب متفاوت باشند که این مسئله در مورد چندین بیماری و ژن دیگر دیده شده است (۱۸ و ۱۹). بنابراین، پیشنهاد می‌شود که در زیرجمعیت‌ها و قومیت‌های مختلف ایران جداگانه مطالعه گردد. در نهایت، 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.

بیوتیک سولفامتازول 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 ژنی دیگر احتیاج داشته تا فنوتیپ اریتمی را نشان دهند (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 شننا در استخر به طور ناگهانی فوت می‌کند شخص مورد نظر در ۲ ژن KCNE1 و KCNH2 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 شد که یکی از آنها تحت درمان با داروی کاپتوپریل بوده و سابقه ۲ بار سنکوپ و جراحی ترمیم الپاکا را داشته و دیگری نیز تحت درمان با داروی پروپرانولول بوده با توجه به اینکه براساس تحقیقات واریانت KCNE2 (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) پاتوژنیک است زیرا در ۱۳۰۰ شخص سالم تا به حال دیده نشده و سبب ریپلریزاسیون 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 پیش‌اگاهی از مشکلات قلبی دچار ایست قلبی به خاطر فیبریلاسیون بطنی شده و هنگام آزمایش ژنتیکی متوجه واریانت مورد نظر در ژن KCNE2 و واریانتی دیگر در ژن 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, Doevendans 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<sup>+</sup> 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. Razaghiazar, 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.