

НОВАЯ МИССЕНС-МУТАЦИЯ Gly238Ala В ГЕНЕ *TBX5* И ЕЕ ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

© 2021 г. Н. Н. Чакова^{1, *}, Т. В. Долматович¹, С. С. Ниязова¹,
С. М. Комиссарова², Е. С. Ребеко², А. А. Савченко²

¹Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, 220072 Республика Беларусь

²Республиканский научно-практический центр “Кардиология”, Минск, 220036 Республика Беларусь

*e-mail: n.chakova@igc.by

Поступила в редакцию 18.09.2020 г.

После доработки 23.11.2020 г.

Принята к публикации 14.12.2020 г.

Ген *TBX5* кодирует Т-бокс содержащий транскрипционный фактор 5 (Тbx5), который регулирует процесс эмбриогенеза у позвоночных и беспозвоночных. Мутации в этом гене являются причиной развития редкого моногенного синдрома Холт–Орама (HOS), характеризующегося скелетными аномалиями верхних конечностей, врожденным пороком сердца и/или нарушениями проводящей системы миокарда. Методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) выявлен новый нуклеотидный вариант с.713G>C (p.Gly238Ala) в гене *TBX5* у пациентки с мягким фенотипом синдрома Холт–Орама (деформация грудного отдела позвоночника (сколиоз), дисплазия лопатки, недостаточность митрального и трикуспидального клапанов с регургитацией I–II степени и истончение межпредсердной перегородки) и угрожающими жизни тахикардиями, потребовавшими имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). Мутация p.Gly238Ala локализована в “горячей точке” гена *TBX5*. Оценка ее патогенности методом анализа *in silico* показала, что нуклеотидная замена с.713G>C может приводить к изменению структуры и/или функции белка. Устойчивая желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков, которые не являются характерной чертой HOS, могли быть результатом двух дополнительных редких замен (MAF < 0.01%): p.Val3634Asp, rs66785829 в гене *ANK2* и p.Arg1193Gln, rs41261344 в гене *SCN5A*. Мутации в этих генах влияют на функционирование натриевого ионного канала и являются причиной наследственных аритмий.

Ключевые слова: ген *TBX5*, синдром Холт–Орама, транскрипционный фактор, имплантация кардиовертера-дефибриллятора, высокопроизводительное секвенирование (NGS), новая мутация, фенотипические проявления, желудочковые тахикардии.

DOI: 10.31857/S0016675821070067

Ген *TBX5*, расположенный на хромосоме 12q24.21, кодирует Т-бокс-содержащий эволюционно консервативный транскрипционный фактор 5 (Тbx5), который регулирует широкий спектр процессов эмбриогенеза у позвоночных и беспозвоночных, включая спецификацию мезодермы и развитие сердечно-сосудистой системы и конечностей [1, 2]. У людей и позвоночных Тbx5 экспрессируется в эпикарде, миокарде всех четырех камер сердца, эндокарде левого желудочка [3] и атриовентрикулярном канале и играет ключевую роль как в структурной организации миокарда, так и в формировании его проводящей системы [4]. Тbx5 является членом семейства транскрипционных факторов, характеризующихся высококонсервативным ДНК-связывающим доменом Т-бокс [5], который состоит из 180 аминокислот. Показано, что Тbx5 посредством специфического связывания с ДНК активирует транскрипцию ге-

нов *ANF*, *CX40* и *SRF*, которые могут по отдельности или совместно работать с белками NKX2-5, GATA4 и *TBX20* [1].

Мутации в гене *TBX5* являются причиной развития редкого моногенного синдрома Холт–Орама (HOS, MIM 142900), характеризующегося скелетными аномалиями верхних конечностей, наличием врожденного порока сердца (ВПС), чаще всего представленного дефектом межпредсердной перегородки, и/или нарушениями проводящей системы миокарда. Заболевание представляет собой плейотропное расстройство с полной пенетрантностью, но с различной экспрессией (выраженностью) даже в одной семье [6]. Около 85% пациентов имеют изменения сразу в обеих системах организма [7].

HOS является наиболее распространенным синдромом “сердце-рука”. Этот синдром был впервые описан М. Холт и С. Орамом в 1960 г. [8].

Распространенность НОС у новорожденных составляет приблизительно 0.7 на 100000 рождений и не имеет гендерных различий [9]. В 1997 г. выявлены первые мутации в гене *TBX5* у пациентов с НОС [10, 11]. К настоящему моменту идентифицировано более 90 мутаций [12], локализованных преимущественно в 3–7 экзонах, соответствующих области домена Т-бокс. Практически 87% представлены точковыми изменениями, большинство из которых (37% – нонсенс-мутации, 26% – мутации, вызывающие сдвиг рамки считывания, 10% – мутации в сайтах сплайсинга) действуют по принципу гаплонедостаточности за счет синтеза нефункционального укороченного белка или запуска нонсенс-опосредованного распада мРНК и обычно сопровождаются тяжелыми пороками развития верхних конечностей и сердца [13]. На долю обширных внутригенных делеций и дупликаций в гене *TBX5* приходится 8 и 4% соответственно. Описаны также сбалансированные транслокации с участием локуса *TBX5* [13]. Миссенс-мутации по разным данным составляют 14–30%, обладают доминантно-негативным эффектом и являются причиной синтеза белков со сниженной ДНК-связывающей активностью. Некоторые исследователи показали, что аминокислотная замена на аминоконце Т-бокса приводит к очень значительным порокам развития сердца и небольшим аномалиям скелета, а изменение аминокислот на карбоксильном конце наоборот вызывает тяжелые аномалии конечностей и менее значимые сердечные аномалии [7]. Однако существует и противоположное мнение, что ни тип мутации в *TBX5*, ни место мутации в Т-боксе не являются предикторами выраженности пороков развития [14].

По результатам ряда исследований, мутации в гене *TBX5* выявлялись у 36–70% пациентов с клиническими признаками синдрома НОС [13, 15, 16]. У 78% пациентов с мутациями фенотип заболевания строго соответствовал диагностическим критериям НОС, в 20% случаев имелась менее выраженная клиническая симптоматика [13]. Большинство мутаций возникает *de novo* [6]. На данный момент базы данных по мутациям в этом гене продолжают активно пополняться новыми вариантами [5, 7].

В настоящей статье мы также сообщаем о не встречавшейся ранее в мировой популяции мутации с.713G>C, приводящей к изменению аминокислоты р.Gly238Ala в области ДНК-связывающего домена Т-бокса транскрипционного фактора *Tbx5*, выявленной у пациентки с мягким фенотипом НОС и наличием жизнеугрожающих аритмий (устойчивая желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациентка А. с жизнеугрожающими желудочковыми аритмиями и синкопальными состояниями наблюдалась в РНПЦ “Кардиология” г. Минска, Беларусь. Клиническое обследование включало ЭКГ в 12 отведениях, ЭхоКГ, МРТ сердца с отсроченным контрастированием и суточное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ). Получено информированное согласие пациентки на участие в научном исследовании.

Для определения генетической причины нарушения ритма пациентке было выполнено генетическое тестирование методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) с использованием набора реагентов “TruSight™ Cardio Sequencing Panel” (Illumina), включающего кодирующие последовательности 174 генов, ассоциированных с наследственными сердечно-сосудистыми заболеваниями, на приборе MiSeq (Illumina). Обработка и аннотирование результатов секвенирования проводились с помощью специального программного обеспечения ANNOVAR rev. 527 [17], позволяющего оценить патогенность выявленного генетического варианта на основе баз данных (dbSNP, 1000genomes, GWAS, HGMD и др.), и предсказательных модулей (PolyPhen-2 [18], SIFT [19], FATMM [20] и Mutationtester [21]).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Поиск мутаций проводился у 54-летней женщины, которая в 42 года внезапно потеряла сознание на фоне учащавшихся сердцебиений, что потребовало проведение реанимационных мероприятий и имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). На ЭКГ был зафиксирован эпизод желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков (ЖТ/ФЖ). Сердцебиения и синкопальные состояния отмечались с 6-летнего возраста. По данным ЭхоКГ камеры сердца не расширены, нарушений сократительной способности миокарда левого желудочка (ЛЖ) не выявлено. Фракция выброса ЛЖ составила 63%. Зарегистрирована митральная и трикуспидальная регургитация I–II степени и истончение межпредсердной перегородки в средней трети. ВПС не обнаружено.

По данным суточного мониторирования ЭКГ отмечалась частая желудочковая экстрасистолия (1860 за сутки) с неустойчивыми пробежками полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ). На фоне антиаритмической терапии (бисопролол 5 мг/сутки) эпизоды неустойчивой, устойчивой ЖТ и фибрилляции желудочка (ФЖ) сохранялись. По данным монитора ИКД выявлен эпизод фибрилляции желудочков, успешно купированный разрядом в 35 Дж.

В результате генетического тестирования у пациентки обнаружена новая, ранее не описанная

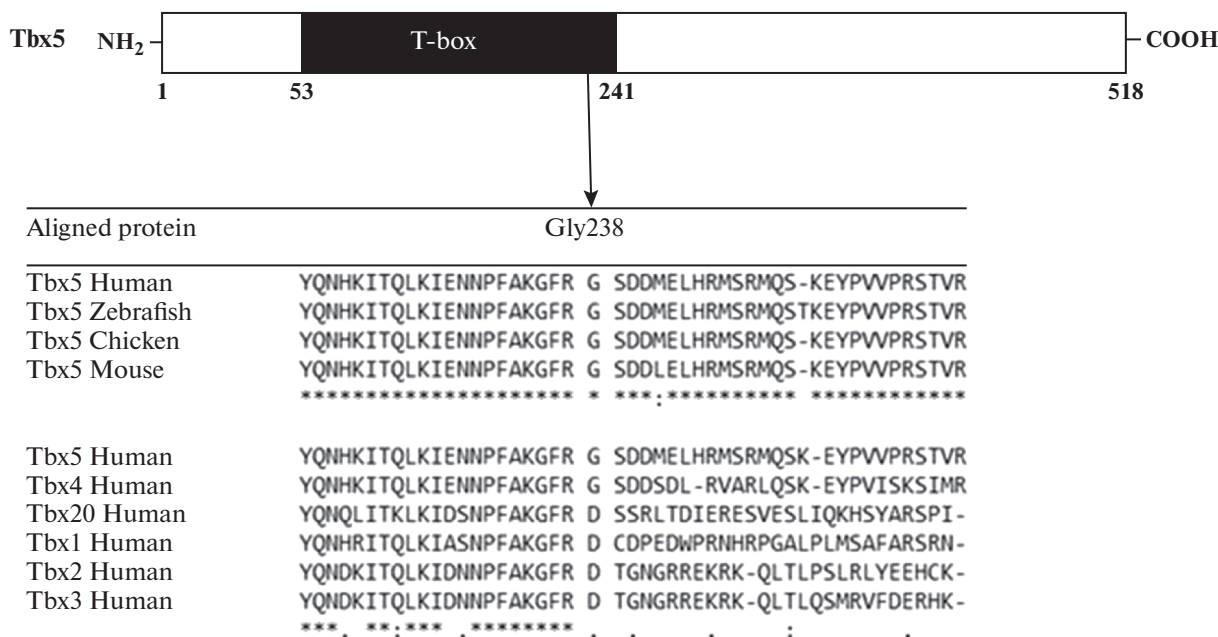


Рис. 1. Сравнительный анализ последовательностей аминокислот. *a* – на участке белка Tbx5 человека, содержащего замену p.Gly238Ala, с некоторыми животными; *b* – с другими T-box-содержащими белками у человека.

миссенс-мутация с.713G>C в экзоне 7 гена *TBX5*, которая приводит к замене глицина на аланин (p.Gly238Ala). Мутация расположена в карбоксильной области ДНК-связывающего домена T-box. Остаток глицина высококонсервативен у разных видов животных и сохраняется в гомологичном белке Tbx4 человека (рис. 1). У всех других членов семейства T-box-содержащих белков, таких как Tbx1, Tbx2, Tbx3 и Tbx20, в этом положении находится аспарагин (D), что также указывает на достаточную консервативность данного региона.

Между гистидином и аланином существует небольшая физико-химическая разница. Анализ функциональной значимости замены с использованием инструментов *in silico* (PolyPhen2, SIFT, Mutation tester) показал, что данный вариант вероятно повреждает структуру и/или функцию белка. В базе ClinVar представлен расположенный рядом вариант неопределенной значимости с.712G>A (VUS – variant of uncertain significance), в результате которого происходит замена этой же аминокислоты на серин (p.Gly238Ser, rs1593866534). Кроме того, соседний 237 кодон является “горячей точкой” нуклеотидных замен и к настоящему моменту в нем описаны три патогенные мутации: с.710G>C (p.Arg237Pro, rs104894378), с.710G>A (p.Arg237Gln, rs104894378), с.709C>T (p.Arg237Trp, rs104894382), что подтверждает функциональную важность данной области. Перечисленные варианты, за исключением p.Arg237Gln и p.Arg237Pro, не наблюдались ни в одном из известных проектов секвенирования экзома, что указывает на их диагностическую значимость. Встречаемость ми-

норного аллеля (C>G/Т в 710 положении нуклеотидной последовательности) в случае мутаций p.Arg237Gln и p.Arg237Pro также является очень низкой и варьирует в пределах 0.0005–0.000008 и, следовательно, они также не являются распространенными доброкачественными заменами в обследованных популяциях.

Функциональные исследования демонстрируют, что перечисленные мутации в гене *TBX5* вызывают снижение ДНК-связывающей способности, в результате чего уменьшается взаимодействие фактора транскрипции Tbx5 с гомеобокс-содержащими факторами транскрипции NKX2-5 и GATA4 [22, 23], контролирующими формирование и развитие сердца. Имеющиеся данные о функциональной значимости аминокислот Arg237 и Gly238, с большой долей вероятности позволяют утверждать, что другие миссенс-мутации в этих кодонах, включая выявленную в данном исследовании, также будут неблагоприятно сказываться на работе белка Tbx5.

Следует отметить, что окончательный диагноз обследуемой нами пациентки был поставлен только после проведения генетического тестирования и обнаружения мутации в гене *TBX5*, поскольку клинический фенотип заболевания не удовлетворял всем характеристикам НОС. В ходе тщательного дополнительного обследования установлены некоторые скелетные аномалии, включающие деформацию грудного отдела позвоночника (сколиоз) и дисплазию лопатки. Так, например, у некоторых пациентов с НОС описан характерный вид узких наклонных плеч из-за сочетания корот-

Таблица 1. Дополнительные мутации у пациентки А. с синдромом Холта–Орама

Ген	Хромосома (экзон)	Нуклеотидная замена/rs	Аминокислотная замена	Статус мутации	Частота минорного аллеля в популяциях (MAF)
<i>SCN5A</i>	3 (20)	c.35758G>A/rs41261344	p.Arg1193Gln	B/LB	0.0008–0.07
<i>ANK2</i>	4 (42)	c.10901T>A/rs66785829	p.Val3634Asp	B/LB/VUS	0.0009–0.01

Примечание. VUS – вариант с неустановленной значимостью (variant of uncertain significance), B – незначимый вариант (benign); LB – возможно незначимый вариант (likely benign).

ких ключиц, гипоплазии головки плечевой кости и уменьшения мускулатуры [24].

Выявленные при ЭхоКГ-исследовании признаки недостаточности митрального и трикуспидального клапанов с регургитацией I–II степени, а также истончение межпредсердной перегородки также свидетельствовали в пользу патогенности выявленной новой мутации в гене *TBX5*. Одним из наиболее значимых проявлений заболевания у данной пациентки являлось наличие пароксизмов желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков с рецидивирующими синкопальными состояниями в молодом возрасте. В 42 года при внезапно возникшем синкопальном состоянии был зафиксирован эпизод ЖТ/ФЖ, потребовавший проведения реанимационных мероприятий и имплантации ИКД. Злокачественные нарушения ритма описываются у пациентов с НОС [2, 3] преимущественно при наличии ВПС в результате гемодинамических эффектов. В данном случае пароксизмы ЖТ/ФЖ были зарегистрированы у пациентки при отсутствии ВПС, дилатации камер сердца и гемодинамической перегрузки. Возникновению жизнеугрожающих аритмий и синкопе могли способствовать и обнаруженные у пациентки дополнительные редкие варианты в генах *SCN5A* и *ANK2* (табл. 1), кодирующих альфа-субъединицу сердечного натриевого канала Nav1.5 и регуляторный белок анкирин-В соответственно. Мутации в обоих генах приводят к нарушению функционирования натриевого ионного канала и развитию жизнеугрожающих аритмий.

Нуклеотидный вариант c.35758G>A в гене *SCN5A* является хорошо известной редкой мутацией (в среднем, значение MAF < 0.01), которая приводит к аминокислотной замене p.Arg1193Gln в α -субъединице натриевого канала. Данная замена имеет несколько повышенную встречаемость в восточноазиатских популяциях (MAF = 0.07; Exome Aggregation Consortium). Существующие клинические и эпидемиологические исследования в отношении этого варианта демонстрируют несколько противоречивые результаты [25]. Он идентифицирован у пациентов с LQT3 и BrS, а также у лиц с внезапной сердечной смертью (ВСС) [26, 27]. Сообщалось также, что данная мутация дестабилизирует инактивацию каналов и может являться фактором риска перечисленных синдромов [28].

В то же время, не выявлено статистически значимых различий по частоте минорной аллели между группами пациентов с аритмией, у большинства из которых были структурные заболевания сердца, и здоровым контролем в Японии (0.063 для обеих групп), между случаями с синдромом ВСС и контрольной группой на юге Китая (0.0608 и 0.0476 соответственно), а также между пациентами с полным блокадой атриовентрикулярной проводимости и контрольной группой в Корее (0.071 и 0.082 соответственно), что указывает на вероятную доброкачественность этой замены [29, 30]. Можно предположить, что влияние аллельного варианта c.35758G>A в гене *SCN5A* на формирование клинического фенотипа проявляется при наличии определенных дополнительных факторов, в том числе генетических. В данном случае таким фактором может быть выявленный редкий вариант c.10901T>A (p.Val3634Asp) в гене *ANK2* с противоречивой оценкой патогенной значимости (табл. 1) и значением MAF < 0.01. Как известно, анкирин-В в качестве мембранного “адаптера” связывается с различными белками и участвует в регуляции потенциал-зависимого натриевого канала Nav1.5.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного генетического тестирования пациентки с мягким фенотипическим проявлением синдрома НОС и злокачественными желудочковыми тахикардиями (желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков) выявлена новая мутация c.713G>C (p.Gly238Ala) в экзоне 7 гена *TBX5*, а также два редких нуклеотидных варианта p.Val3634Asp (rs66785829) в гене *ANK2* и p.Arg1193Gln (rs41261344) в гене *SCN5A*.

В представленном случае основной причиной наблюдаемого клинического фенотипа, по всей видимости, являлась новая мутация в гене *TBX5*. Вероятно патогенная значимость этого нуклеотидного варианта подтверждается данными анализа с использованием предикторов *in silico* (PolyPhen2, SIFT, Mutation tester), а также ее локализацией в “горячей точке” функционально-значимых мутаций и фенотипическими проявлениями, характерными для синдрома НОС. Можно предположить, что нуклеотидные замены в генах *SCN5A* и *ANK2* вносят определенный вклад в более тяжелое течение

заболевания в виде жизнеугрожающих аритмий, демонстрируя аддитивный эффект трех мутаций. Однако данное предположение требует дополнительного изучения.

Приведенный клинический случай показывает важность генетического тестирования для установления точного диагноза у пациентов, имеющих нарушения опорно-двигательной системы верхних конечностей, ВПС и нарушения ритма.

Работа выполнена в рамках мероприятия 25⁴ “Разработать метод диагностики наследственных нарушений сердечного ритма и/или проводимости с высоким риском внезапной сердечной смерти” подпрограммы 1 “Инновационные биотехнологии 2020” ГП “Научно-технологические и технические”, 2016–2020 гг.

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Greulich F., Rudat C., Kispert A.* Mechanisms of T-box gene function in the developing heart // *Cardiovasc. Res.* 2011. V. 91. № 2. P. 212–222. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvr112>
2. *Stennard F.A., Harvey R.P.* T-box transcription factors and their roles in regulatory hierarchies in the developing heart // *Development.* 2005. V. 132. P. 4897–4910. <https://doi.org/10.1242/dev.02099>
3. *Hatcher C.J., Goldstein M.M., Mah C.S. et al.* Identification and localization of TBX5 transcription factor during human cardiac morphogenesis // *Dev. Dyn.* 2000. V. 219. № 1. P. 90–95. [https://doi.org/10.1002/1097-0177\(200009\)219:1<90::AID-DVDY1033>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/1097-0177(200009)219:1<90::AID-DVDY1033>3.0.CO;2-L)
4. *Postma A.V., Christoffels V.M., Bezzina C.R.* Developmental aspects of cardiac arrhythmogenesis // *Cardiovasc. Res.* 2011. V. 91. № 2. P. 243–251. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvr134>
5. *Packham E.A., Brook J.D.* T-box genes in human disorders // *Hum. Mol. Genet.* 2003. V. 12. № 1. P. 37–44. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddg077>
6. *Spiridon M.R., Petris A.O., Gorduza E.V. et al.* Holt-Oram Syndrome with multiple cardiac abnormalities // *Cardiol. Res.* 2018. V. 9. № 5. P. 324–329. <https://doi.org/10.14740/cr767w>
7. *Basson C.T., Huang T., Lin R.C. et al.* Different TBX5 interactions in heart and limb defined by Holt-Oram syndrome mutations // *PNAS.* 1999. V. 96. № 6. P. 2919–2924. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.6.2919>
8. *Holt M., Oram S.* Familial heart disease with skeletal malformations // *Br. Heart. J.* 1960. V. 22. № 2. P. 236–242. <https://doi.org/10.1136/hrt.22.2.236>
9. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data // *Orphanet Rep. Series.* 2020. № 1. P. 1–78. http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf
10. *Basson C.T., Bachinsky D.R., Lin R.C. et al.* Mutations in human TBX5 [corrected] cause limb and cardiac malformation in Holt-Oram syndrome // *Nat. Genet.* 1997. V. 15. № 1. P. 30–35. <https://doi.org/10.1038/ng0197-30>
11. *Li Q.Y., Newbury-Ecob R.A., Terrett J.A. et al.* Holt-Oram syndrome is caused by mutations in TBX5, a member of the Brachyury (T) gene family // *Nat. Genet.* 1997. V. 15. P. 21–29. <https://doi.org/10.1038/ng0197-21>
12. *Zhu T., Qiao L., Wang Q. et al.* T-box family of transcription factor-TBX5, insights in development and disease // *Am. J. Transl. Res.* 2017. V. 9. № 2. P. 442–453.
13. *Vanlerberghe C., Jourdain A.S., Ghomid J. et al.* Holt-Oram syndrome: clinical and molecular description of 78 patients with TBX5 variants // *Eur. J. Hum. Genet.* 2019. V. 27. № 3. P. 360–368. <https://doi.org/10.1038/s41431-018-0303-3>
14. *Brassington A.M., Sung S.S., Toydemir R.M. et al.* Expressivity of Holt-Oram syndrome is not predicted by TBX5 genotype // *Am. J. Hum. Genet.* 2003. V. 73. № 1. P. 74–85. <https://doi.org/10.1086/376436>
15. *McDermott D.A., Bressan M.C., He J. et al.* TBX5 genetic testing validates strict clinical criteria for Holt-Oram syndrome // *Pediatr. Res.* 2005. V. 58. № 5. P. 981–986. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000182593.95441.64>
16. *Debeer P., Race V., Gewillig M. et al.* Novel TBX5 mutations in patients with Holt-Oram syndrome // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2007. V. 462. P. 20–26. <https://doi.org/10.1097/BLO.0b013e3181123ffe>
17. *Wang K., Li M., Hakonarson H.* ANNOVAR: Functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data // *Nucl. Ac. Res.* 2010. V. 38. № 16. P. e164. <https://doi.org/10.1093/nar/gkq603>
18. *Adzhubei I.A., Schmidt S., Peshkin L. et al.* A method and server for predicting damaging missense mutations // *Nat. Methods.* 2010. V. 7. № 4. P. 248–249. <https://doi.org/10.1038/nmeth0410-248>
19. *Kumar P., Henikoff S., Nag P.C.* Predicting the effects of coding nonsynonymous variants on protein function using the SIFT algorithm // *Nat. Protoc.* 2009. V. 4. № 7. P. 1073–1081. <https://doi.org/10.1038/nprot.2009.86>
20. *Shihab H.A., Gough J., Cooper D.N. et al.* Predicting the functional, molecular and phenotypic consequences of amino acid substitutions using hidden Markov models // *Hum. Mutat.* 2013. V. 34. № 1. P. 57–65. <https://doi.org/10.1002/humu.22225>
21. *Schwarz J.M., Rödelberger C., Schuelke M., Seelow D.* Mutation Taster evaluates disease-causing potential of

- sequence alterations // *Nat. Methods*. 2010. V. 7. № 8. P. 575–576.
<https://doi.org/10.1038/nmeth0810-575>
22. Kimura M., Kikuchi A., Ichinoi N., Kure S. Novel *TBX5* duplication in a Japanese family with Holt-Oram syndrome // *Pediatr. Cardiol.* 2015. V. 36. № 1. P. 244–247.
<https://doi.org/10.1007/s00246-014-1028-x>
 23. Dreßfen M., Lahm H., Lahm A. et al. A novel de novo *TBX5* mutation in a patient with Holt-Oram syndrome leading to a dramatically reduced biological function // *Mol. Genet. Genomic Med.* 2016. V. 4. № 5. P. 557–567.
<https://doi.org/10.1002/mgg3.234>
 24. Smith A.T., Sack G.H., Jr., Taylor G.J. Holt-Oram syndrome // *J. Pediatr.* 1979. V. 95. № 4. P. 538–543.
[https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(79\)80758-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(79)80758-1)
 25. Abe M., Kinoshita K., Matsuoka K. et al. Lack of modulatory effect of the *SCN5A* R1193Q polymorphism on cardiac fast Na^+ current at body temperature // *PLoS One*. 2018. V. 13. № 11. P.: e0207437.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207437>
 26. Matsusue A., Kashiwagi M., Hara K. et al. An autopsy case of sudden unexpected nocturnal death syndrome with R1193Q polymorphism in the *SCN5A* gene // *Legal Med. (Tokyo)*. 2012. V. 14. № 6. P. 317–319.
<https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2012.04.009>
 27. Hwang H.W., Chen J.J., Lin Y.J. et al. R1193Q of *SCN5A*, a Brugada and long QT mutation, is a common polymorphism in Han Chinese // *J. Med. Genet.* 2005. V. 42. № 2. P.: e7.
<https://doi.org/10.1136/jmg.2004.027995>
 28. Maekawa K., Saito Y., Ozawa S. et al. Genetic polymorphisms and haplotypes of the human cardiac sodium channel alpha subunit gene (*SCN5A*) in Japanese and their association with arrhythmia // *Ann. Hum. Gen.* 2005. V. 69. № 4. P. 413–428.
<https://doi.org/10.1046/j.1529-8817.2005.00167.x>
 29. Cheng J., Makielski J.C., Yuan P. et al. Sudden unexplained nocturnal death syndrome in Southern China: An epidemiological survey and *SCN5A* gene screening // *Am. J. Forensic Med. Pathol.* 2011. V. 32. № 4. P. 359–363.
<https://doi.org/10.1097/PAF.0b013e3181d03d02>
 30. Park H.S., Kim Y.N., Lee Y.S. et al. Genetic analysis of *SCN5A* in Korean patients associated with atrioventricular conduction block // *Genomics Inform.* 2012. V. 10. № 2. P. 110–116.
<https://doi.org/10.5808/GI.2012.10.2.110>

New Missense Mutation Gly238Ala in the *TBX5* Gene and Its Phenotypical Characteristics

N. N. Chakova^{a,*}, T. V. Dolmatovich^a, S. S. Niyazova^a,
 S. M. Komissarova^b, E. S. Rebeko^b, and A. A. Savchenko^b

^a*Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, 220072 Republic of Belarus*

^b*Republican Scientific and Practical Centre “Cardiology”, Minsk, 220036 Republic of Belarus*

*e-mail: n.chakova@igc.by

The *TBX5* gene encodes the T-box transcription factor 5 (Tbx5) involved in the regulation of developmental processes both in vertebrates and invertebrates. Mutations in this gene cause rare monogenic Holt–Oram syndrome (HOS) characterized by skeletal anomalies of upper limbs, a congenital heart defect and/or cardi-conduction system diseases. Next generation sequencing (NGS) allowed to detect a new nucleotide variant c.713G>C (p.Gly238Ala) in the *TBX5* gene in the patient with a mild Holt–Oram syndrome phenotype (the thoracic spine deformity (scoliosis) and scapula dysplasia and showed the signs of mitral and tricuspid valve insufficiency with the first- and second-degree regurgitation and atrial septal thinning) and life-threatening tachyarrhythmias that required the cardioverter-defibrillator implantation (ICD). The mutation is localized in the “hot spot” of the *TBX5* gene. Evaluation of its pathogenicity by *in silico* analysis showed that the c.713G>C nucleotide substitution can lead to changes in the protein structure and/or its function. Non-sustained ventricular tachycardia/ventricular fibrillation, which is not characteristic of HOS, could have resulted from two additional rare substitutions (MAF < 0.01%): p.Val3634Asp, rs66785829 in the *ANK2* gene and p.Arg1193Gln, rs41261344 in the *SCN5A* gene. Mutations in these genes affect the voltage-gated sodium channel functioning and cause hereditary arrhythmia.

Keywords: *TBX5* gene, Holt–Oram syndrome, transcription factor, cardioverter-defibrillator implantation, next generation sequencing (NGS), new mutation, phenotypic manifestations, ventricular tachyarrhythmias.