

IDENTIFICATION OF *KCNJ2* MUTATIONS IN HUNGARIAN PATIENTS WITH ANDERSEN-TAWIL SYNDROME

Hajegan L¹, Katona M², Környei L³, Csányi B¹, Rác K², Csanády M¹, Forster T¹, Sepp R¹

¹2nd Department of Internal Medicine and Cardiology Center and ²Department of Pediatrics, University of Szeged; ³Gottsegen György National Institute of Cardiology, Budapest, Hungary

Keywords: Andersen-Tawil syndrome, *KCNJ2* gene, ventricular arrhythmia

Background: Andersen-Tawil syndrome is a multisystem disorder mainly caused by mutations in *KCNJ2* gene which encodes the inward rectifier K⁺ channel, Kir2.1. The disease is characterized by ventricular arrhythmias, periodic paralysis and dysmorphic features.

Patients and methods: Four patients (all female, age: 28±10 yrs) were screened for the presence of *KCNJ2* gene mutations. In all patients, ECG displayed mild QT prolongation and frequent ventricular extrasystoles, with bidirectional pattern in some cases. Echocardiography was normal in all cases. Dysmorphic features (low-set ears, hypertelorism and micrognathia) were present in three cases. Genetic analysis was performed on genomic DNA extracted from peripheral blood samples. The whole *KCNJ2* coding sequence was direct sequenced in four overlapping fragments using ABI 310 Genetic Analyzer.

Results: In three cases a suggestive pathogenic *KCNJ2* mutation was detected. In the first case, sequencing revealed a 3 base-pair deletion (del1288-1290TGG) in the region encoding the cytoplasmic, C-terminal part of the protein. The mutation affects the last two base-pair of codon 302 and the first base pair of codon 303, leading to the deletion of the corresponding valine aminoacide (del302V) but allowing the reading frame to remain unaltered. The mutation is present in heterozygous form and it has not been reported before. In the second and third case, we detected two missense point mutations, both transitions that exchanges G to A, but occurring on different positions: 1036G>A (Arg218Gln) and 1318G>A (Arg312His), respectively. These have already been reported. Most of the family members have been screened and some of them inherited the same mutations.

Summary: We identified 3 *KCNJ2* mutations, 1 microdeletion and 2 missense mutations, the first being novel. We assume that these are the putative cause of Andersen-Tawil syndrome in our patients.

ANDERSEN-TAWIL SZINDRÓMÁT OKOZÓ *KCNJ2* MUTÁCIÓK AZONOSÍTÁSA MAGYAR BETEGEKBEN

Kulcsszavak: Andersen-Tawil szindróma, *KCNJ2* gén, karma arrhythmia

Háttér: Az Andersen-Tawil szindróma a Kir 2.1 K⁺ csatornát kódoló *KCNJ2* gén mutációi miatt kialakult több szervet érintő betegség. A szindrómát kamrai arrhythmia, periódikus paralízis és diszmorfias jelek triásza jellemzi.

Betegek és módszerek: Négy nőbetegben (átlagéletkor 28±10 év) végeztük el a *KCNJ2* gén mutációsűrését. Mindegyik betegben enyhe QT megnyúlást és gyakori kamrai extraszisztoliát észleltünk az EKG-n, néhány esetben bidirekcionális jelleggel. Az echokardiográfia minden esetben normális volt. A diszmorfias jelek (alcsonyan ülő fülek, hypertelorismus, micrognathia) három esetben voltak jelen. A genetikai vizsgálatokat perifériás vérmintából izolált DNS-en végeztük. A *KCNJ2* gén teljes kódoló szekvenciáját négy átfedő fragmensben, ABI 310 Genetikai Analizátorral direkt szekvenáltuk meg.

Eredmények: Három esetben detektáltunk kóroki *KCNJ2* mutációt. Az első esetben egy 3 bázispárból álló deléció (del1288-1290TGG) észleltünk a gén C-terminális részét kódoló területén. A mutáció a 302-es kodon utolsó két nukleotidját, valamint a 303-as kodon első nukleotidját érinti, mely egyetlen valin aminosav kieséséhez vezet (del302V), de kereteltolódással nem jár. A mutáció, mely heterozigóta formában volt jelen, korábban még nem közölt 'novel' mutáció. A második és harmadik esetben két G-A tranzícióval járó pontmutációt észleltünk, az 1036-os ill. az 1318-as pozícióban (1036G>A, ill. 1318G>A). A mutációk a 218-as kodonban arginin-glutamin (Arg218Gln), ill. a 312-es kodonban arginin-hisztidin (Arg312His) aminosav cseréhez vezetnek. A családtagok genetikai szűrése több családtagban is igazolta a mutációk jelenlétét.

Összefoglalás: Munkánkban 3 *KCNJ2* mutációt, egy novel microdeléció és két misszensz mutációt azonosítottunk. Az azonosított mutációknak feltehetően kóroki szerepük van a vizsgált betegek Andersen-Tawil szindrómájának hátterében.