



Исследование генов *PRKAG2* и *PRKAG3* у пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (обзор литературы)

Толстокурова Ю. А.¹, Никулина С. Ю.¹, Чернова А. А.^{1,2}, Максимов В. Н.³, Макаров Я. А.¹

Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW) — синдром с ранним возбуждением желудочков сердца в связи с проведением электрического импульса по дополнительному предсердно-желудочковому пути, обычно сопровождающийся возникновением наджелудочковых тахикардий. В развитии этого синдрома доказан генетический компонент. В обзоре представлены современные литературные данные об ассоциации вариантов нуклеотидной последовательности генов *PRKAG2* и *PRKAG3* у пациентов с WPW.

Ключевые слова: нарушения ритма сердца, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, генетическая этиология, ген *PRKAG2*, ген *PRKAG3*.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Красноярский ГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ²ФГБУ Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России, Красноярск; ³НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия.

Толстокурова Ю. А.* — аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-2261-0868, Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-6968-7627, Чернова А. А. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-2977-1792, Максимов В. Н. — д.м.н., профессор, зав. ла-

бораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-7165-4496, Макаров Я. А. — студент 5-го курса лечебного факультета, ORCID: нет.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
yuliyatolstokorova@mail.ru

ген *PRKAG2* — ген 5'-AMP-активируемая субъединица протеинкиназы гамма-2, ген *PRKAG3* — ген 5'-AMP-активируемая субъединица протеинкиназы гамма-3, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ФП — фибрилляция предсердий, WPW — синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта.

Рукопись получена 02.07.2023

Рецензия получена 30.07.2023

Принята к публикации 03.08.2023



Для цитирования: Толстокурова Ю. А., Никулина С. Ю., Чернова А. А., Максимов В. Н., Макаров Я. А. Исследование генов *PRKAG2* и *PRKAG3* у пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (обзор литературы). *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5505. doi:10.15829/1560-4071-2023-5505. EDN HULOSI

PRKAG2 and *PRKAG3* genes in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome: a literature review

Tolstokorova Yu. A.¹, Nikulina S. Yu.¹, Chernova A. A.^{1,2}, Maksimov V. N.³, Makarov Ya. A.¹

Wolff-Parkinson-White syndrome (WPW) is a syndrome with early ventricular excitation due to the abnormal electrical conduction through an accessory atrioventricular pathway, and is usually accompanied by supraventricular tachycardia. There is a proven genetic component in the development of this syndrome. This review presents current literature data on the association of nucleotide sequence variants of the *PRKAG2* and *PRKAG3* genes in patients with WPW.

Keywords: arrhythmias, Wolff-Parkinson-White syndrome, genetic etiology, *PRKAG2* gene, *PRKAG3* gene.

Relationships and Activities: none.

¹V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; ²Federal Siberian Research Cardiology Center, Krasnoyarsk; ³Research Institute of Therapy

and Preventive Medicine — branch of the Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia.

Tolstokorova Yu. A.* ORCID: 0000-0002-2261-0868, Nikulina S. Yu. ORCID: 0000-0002-6968-7627, Chernova A. A. ORCID: 0000-0003-2977-1792, Maksimov V. N. ORCID: 0000-0002-7165-4496, Makarov Ya. A. ORCID: none.

*Corresponding author: yuliyatolstokorova@mail.ru

Received: 02.07.2023 **Revision Received:** 30.07.2023 **Accepted:** 03.08.2023

For citation: Tolstokorova Yu. A., Nikulina S. Yu., Chernova A. A., Maksimov V. N., Makarov Ya. A. *PRKAG2* and *PRKAG3* genes in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome: a literature review. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5505. doi:10.15829/1560-4071-2023-5505. EDN HULOSI

Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW) — синдром с ранним возбуждением желудочков сердца в связи с проведением электрического импульса по дополнительному предсердно-желудочковому пути, к примеру, пучку Кента, Джеймса, волокнам Махейма, как правило сопровождающийся возникновением наджелудочковых тахикардий, в 95% случаев атриовентрикулярной реципрокной тахикардией, в остальных случаях фибрилляцией, трепетанием

предсердий и другими наджелудочковыми тахикардиями [1-4].

В развитии этого синдрома доказан генетический компонент [5-8]. В обзоре представлены современные литературные данные об ассоциации вариантов нуклеотидной последовательности генов 5'-AMP-активируемой субъединицы протеинкиназы гамма-2 (*PRKAG2*) и 5'-AMP-активируемой субъединицы протеинкиназы гамма-3 (*PRKAG3*) у пациентов с WPW.

Ключевые моменты

Что уже известно о предмете исследования?

- Значимая роль в развитии синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW) отводится генетическому компоненту.

Что нового?

- В обзоре представлены данные об ассоциации вариантов нуклеотидной последовательности генов *PRKAG2* и *PRKAG3* у пациентов с WPW.

Возможный вклад в клиническую практику

- Изучение генетических ассоциаций WPW — это возможность проведения ранней диагностики скрытых форм заболевания и основа персонализированного прогноза. Генотипирование генов *PRKAG2* и *PRKAG3* потенциально могло бы выявить этиологию формирования WPW с точки зрения молекулярной биологии, но также необходимы дальнейшие исследования для объяснения функциональной роли этих генов в специфическом патогенезе WPW.

Цель исследования — изучение ассоциации полиморфизмов генов *PRKAG2* и *PRKAG3* с развитием у пациентов WPW.

Методология поиска источников

Поиск публикаций на русском и английском языке осуществляли на базах данных и электронных ресурсах PubMed (MEDLINE), Scopus, eLIBRARY по следующим ключевым словам: «синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта», «нарушения ритма сердца», «генетическая этиология», «ген *PRKAG2*», «ген *PRKAG3*». В представленном обзоре литературы рассмотрены только статьи с полным текстом в открытом доступе. При подготовке обзора литературы проведён анализ публикаций с 2001г. Дата последнего поиска — 12.05.2023. Всего была рассмотрена 31 статья.

Обзор ассоциации полиморфизмов генов *PRKAG2* и *PRKAG3* с WPW

Американской ассоциацией сердца в 2000г представлена схема локализации на хромосомах изученных генов-предикторов сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. WPW. Доказано, что в определенном проценте случаев этиологическим фактором синдрома WPW является мутация в гене *PRKAG2* [9].

В 2001г Gollob МН, Roberts R [10] представили сочетание WPW в ассоциации с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ген *PRKAG* картирован на длинном плече 7-й хромосомы (7q34-36) [11]. Мутация гена *PRKAG2* отличается плеiotропией и может вызывать как синдром WPW, так и врожденную с леталь-

Key messages

What is already known about the subject?

- The genetic component plays a significant role in the development of Wolff-Parkinson-White (WPW) syndrome.

What might this study add?

- The review presents data on the association of nucleotide sequence variants of the *PRKAG2* and *PRKAG3* genes in patients with WPW.

How might this impact on clinical practice?

- The study of genetic associations of WPW is an opportunity for early diagnosis of silent forms of the disease and the basis for a personalized prognosis. *PRKAG2* and *PRKAG3* genes genotyping could potentially reveal the WPW origin from a molecular biology perspective, but further studies are also needed to elucidate the functional role of these genes in the specific pathogenesis of WPW.

ным исходом гипертрофическую кардиомиопатию (ГКМП) 6-го типа, гликогеноз сердца. Однако генетическая основа синдрома WPW у людей без органической патологии сердца остается недостаточно изученной.

Группа американских ученых в 2020г в Медицинском колледже Бейлора, г. Уэйко, штат Техас, США изучали генетические предикторы развития WPW, ассоциированные с развитием ГКМП и фибрилляции предсердий (ФП). В результате исследования был обнаружен гетерозиготный вариант гена *PRKAG2* у одного субъекта [12].

У другого пациента с WPW и гипертрофией левого желудочка идентифицировали известный патогенный вариант гена *MYH7*. Также были обнаружены редкие варианты в генах, связанных с аритмией и кардиомиопатией (*ANK2*, *NEBL*, *PITX2* и *PRDM16*) в этой популяции. Ученые пришли к выводу, что редкие варианты в генах, связанных с ФП при WPW, определяющие развитие дополнительных проводящих путей, могут быть связаны с повышенной восприимчивостью мышц предсердий к ФП у подгруппы пациентов, в связи с чем повышается риск внезапной сердечной смерти [13].

В литературе представлены описания ядерных семей с WPW и спорадические случаи этого синдрома. Семейные случаи WPW передаются по аутосомно-доминантному типу и связаны с мутацией в гене *PRKAG2* (7q3). *PRKAG2* — фермент, определяющий выработку внутриклеточной энергии [14].

В 2016г группа ученых Тайваня проводила молекулярно-генетическое исследование тайваньской

популяции. Целью этого исследования было выяснить, связана ли мутация в генах субъединицы AMP-активируемой протеинкиназы (АМПК) (*PRKAG3-230*) со спорадическим изолированным WPW. В этом исследовании приняли участие 87 пациентов с WPW (53 мужчины и 34 женщины; возраст $24,4 \pm 18,0$ лет) и 93 здоровых человека контрольной группы (57 мужчин и 36 женщин; возраст $16,8 \pm 4,2$ лет). Генотипы гена *PRKAG3-230* определяли с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени. Пациенты с генотипами CG и CG+CC имели значительно повышенный риск WPW по сравнению с пациентами с генотипом GG (отношение шансов = 1,99, 95% доверительный интервал: 1,01–3,89, $p=0,045$; отношение шансов = 1,99, 95% доверительный интервал: 1,04–3,78, $p=0,037$, соответственно). Это исследование показало, что ген *PRKAG3* может быть связан со спорадическим WPW среди населения Тайваня. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения роли мутаций в гене *PRKAG3* при спорадическом WPW [15].

В ряде литературных источников описана семейная форма WPW, где данная патология передается по аутосомно-доминантному типу и вызвана мутацией в гене *PRKAG2* (7q3) [16–18]. Сочетание WPW и ГКМП у одного пациента было представлено Gollob MH и Roberts R [19]. Открыта мутация Arg302Gln в гене *PRKAG2*. Эта миссенс мутация приводит к замене аргинина на глутамин в положении 302 (Arg302Gln) [20].

В литературе описаны случаи семейного WPW при наличии данной мутации, который может проявляться как в сочетании с ГКМП, так и с поражением атриовентрикулярного соединения. В литературе представлены также мутации в генах эндотелина, нейрогулина и *NKX2-5*, сопровождающиеся электрокардиографическими проявлениями семейного WPW [21].

Другая миссенс мутация Arg531Gln в гене *PRKAG2* также ассоциирована с семейным WPW, не сопровождающимся ГКМП [22]. Мутация этого гена не подтверждается при спорадических случаях WPW. Однако сочетание спорадического случая WPW с ГКМП подтверждает в 10% случаев наличие мутантного гена *PRKAG2* (изменения в 9 экзоне) [23]. Кроме того, согласно данным литературы, можно говорить о плейотропном действии гена, поскольку его мутации обнаруживаются и при редком ритме,

нарушениях внутрижелудочковой проводимости и при укороченном сегменте PQ [24].

Мутантный ген *PRKAG* может обусловить и появление ФП, нередко сочетающейся с синдромом измененного интервала QT, нередко с синдромом Бругада [25, 26]. Представлены в литературе случаи ФП, ассоциированные с мутацией в гене *PRKAG* и сочетающиеся с ГКМП, семейной формой WPW [27]. Описаны формы ФП, в т.ч. синдром слабости синусового узла, вариант тахи-брадикардии, при котором выявлены ассоциации с полиморфизмом гена *ADRB1*, гена *SCN5A* [28].

Несмотря на то, что найден ген *PRKAG2*, мутации в котором вызывают нарушение нормального эмбрионального развития, есть исследования, показавшие пациентов с WPW синдромом, у которых мутации не обнаружено. Интересна семья, в которой у сибсовсестер диагностирован WPW (лево-латеральный дополнительный пучок проведения). Остальные родственники в этой семье были здоровы. Клинические проявления WPW в виде различных нарушений ритма были разнообразны [29, 30].

В литературе также представлены 2 семьи (всего 70 человек): 57 и 13 человек с полноценным инструментальным и молекулярно-генетическим обследованием. Секвенирование генома членов этих семей идентифицировало мутацию в гене *PRKAG2* у здоровых и больных родственников. 23 родственника из первой семьи и 8 родственников из второй семьи на электрокардиограмме имели WPW, нередко сочетающийся с ГКМП [31].

Заключение

Изучение генетических ассоциаций WPW — это возможность проведения ранней диагностики скрытых форм заболевания и основа персонифицированного прогноза. Генотипирование генов *PRKAG2* и *PRKAG3* потенциально могло бы выявить этиологию формирования WPW с точки зрения молекулярной биологии, но также необходимы дальнейшие исследования для объяснения функциональной роли данных генов в специфическом патогенезе WPW. Результаты молекулярно-генетических исследований могут использоваться при генетическом прогнозировании течения заболевания, развития его симптомов и манифестации.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Bokeria LA, Golukhova EZ. Clinical cardiology: diagnosis and treatment. M.: Bakulev National Scientific and Practical Center for Cardiovascular Surgery, 2011. p. 598. (In Russ.) Бокерия Л.А., Голухова Е.З. Клиническая кардиология: диагностика и лечение. М.: Национальный научно-практический центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева, 2011. 598 с. ISBN: 978-5-7982-0280-5.
2. Kuzmin YuV, Bakalov SA. Diagnosis and treatment of WPW syndrome. Atmosphere. Cardiology News 2007;1:2-5. (In Russ.) Кузьмин Ю.В., Бакалов С.А. Диагностика и лечение синдрома WPW. Атмосфера. Новости кардиологии. 2007;1:2-5.
3. Saifudinov RG, Pak EV, Gilyadova AR, et al. Wolf-Parkinson-White syndrome in cardiologist practice. Bulletin of Modern Clinical Medicine. 2010;3(3):68-73. (In Russ.) Сайфудинов Р.Г.,

- Пак Э. В., Гилядова А. Р. и др. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта в практике кардиолога. Вестник современной клинической медицины. 2010;3(3):68-73.
4. Ardashiev AV, Rybachenko MS, Zhelyakov EG, et al. Wolf-Parkinson-White syndrome: classification, clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Cardiology*. 2009;10:84-94. (In Russ.) Ардашев А. В., Рыбаченко М. С., Желяков Е. Г. и др. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта: классификация, клинические проявления, диагностика и лечение. *Кардиология*. 2009;10:84-94.
 5. Chernova AA, Nikulina SY, Matyushin GV, et al. Signs of connective tissue dysplasia and the type 3 endothelial nitrogen synthase (NOS3) gene in Wolf-Parkinson-White syndrome. *Therapy*. 2020;6:27-34. (In Russ.) Чернова А. А., Никулина С. Ю., Матюшин Г. В. и др. Признаки дисплазии соединительной ткани и ген эндотелиальной синтазы азота 3 типа (NOS3) при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта. *Терапия*. 2020;6:27-34. doi:10.18565/therapy.2020.6.27-34
 6. Shkolnikova MA, Kharlap MS, Ildarova RA. Genetically determined cardiac arrhythmias. *Russian Journal of Cardiology*. 2011;87:8-25. (In Russ.) Школьникова М. А., Харлап М. С., Ильдарова Р. А. Генетически детерминированные нарушения ритма. *Российский кардиологический журнал*. 2011;87:8-25.
 7. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113(14):1807-16. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287.
 8. Priori SG, Antzelevitch C. Inherited arrhythmogenic diseases. In: Priori SG, Zipes DP, eds. *Sudden Cardiac Death*. 2006:132-46. ISBN: 9781405173353.
 9. Zipes DP, Jalife J. *Cardiac electrophysiology. From cell to bedside*. 5th edition. Philadelphia: Saunders, 2009. p. 1173. ISBN: 1416059733.
 10. Murphy RT, Mogensen J, McGarry K, et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase disease mimicks hypertrophic cardiomyopathy and Wolff-Parkinson-White syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(6):922-30. doi:10.1016/j.jacc.2004.11.053.
 11. Gollob MH, Roberts R. AMP-activated protein kinase and familial Wolff-Parkinson-White syndrome: new perspectives on heart development and arrhythmogenesis. *European Heart Journal*. 2002;23(9):679-81. doi:10.1053/euhj.2001.2954.
 12. Porto AG, Brun F, Severini GM, et al. Clinical Spectrum of PRKAG2 Syndrome. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2016;9(1):e003121. doi:10.1161/CIRCEP.115.003121.
 13. Coban-Akdemir ZH, Charng WL, Azamian M, et al. Wolff-Parkinson-White syndrome: De novo variants and evidence for mutational burden in genes associated with atrial fibrillation. *American Journal of Medical Genetics, Part A*. 2020;182(6):1387-99. doi:10.1002/ajmg.a.61571.
 14. Vaughan CJ, Hom Y, Okin DA, et al. Molecular genetic analysis of PRKAG2 in sporadic Wolff-Parkinson-White syndrome. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2003;14(3):263-8. doi:10.1046/j.1540-8167.2003.02394.x
 15. Weng KP, Yuh YS, Huang SH, et al. PRKAG3 polymorphisms associated with sporadic Wolff-Parkinson-White syndrome among a Taiwanese population. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2016;79(12):656-60. doi:10.1016/j.jcma.2016.08.008.
 16. Bokeria OL, Akhobolov AA. Wolf-Parkinson-White syndrome. *Annals of Arrhythmology*. 2015;12(1):25-36. (In Russ.) Бокерия О. Л., Ахоболов А. А. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта. *Анналы аритмологии*. 2015;12(1):25-37. doi:10.15275/annaritmol.2015.14.
 17. Chhabra L, Goyal A, Benham MD. Wolff-Parkinson-White Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023.
 18. Khan SS, Kim KA, Peng J, et al. Clinical correlates and heritability of cardiac mechanics: The HyperGEN study. *International Journal of Cardiology*. 2018;274:208-13. doi:10.1016/j.ijcard.2018.07.057.
 19. Arad M, Moskowitz IP, Patel VV, et al. Transgenic mice overexpressing mutant PRKAG2 define the cause of Wolff-Parkinson-White syndrome in glycogen storage cardiomyopathy. *Circulation*. 2003;107(22):2850-6. doi:10.1161/01.CIR.0000075270.13497.2B.
 20. Li K, Liang Y, Sun Y, et al. The relationship between polymorphisms at 17 gene sites and hypertension among the Aboriginal Tibetan people. *Biomedical and Environmental Sciences*. 2012;25(5):526-32. doi:10.3967/0895-3988.2012.05.005.
 21. Chernova AA, Matyushin GV, Nikulina SYu, et al. Wolf-Parkinson-White syndrome (Literary Review). *RMZH*. 2017;25(4):269-72. (In Russ.) Чернова А. А., Матюшин Г. В., Никулина С. Ю. и др. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (литературный обзор). *PMЖ*. 2017;25(4):269-72.
 22. Zhang LP, Hui B, Gao BR. High risk of sudden death associated with a PRKAG2-related familial Wolff-Parkinson-White syndrome. *Journal of Electrocardiology*. 2011;44(4):483-6. doi:10.1016/j.jelectrocard.2010.02.009.
 23. Gollob MH, Green MS, Tang A, et al. Identification of a gene responsible for familial Wolff-Parkinson-White syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(24):1823-31. doi:10.1056/NEJM200106143442403.
 24. Patel DD, Parchwani DN, Dikshit N, et al. Analysis of the Pattern, Alliance and Risk of rs1799752 (ACE I/D Polymorphism) with Essential Hypertension. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2022;37(1):18-28. doi:10.1007/s12291-020-00927-0.
 25. Folkersen L, Hooft F, Chernogubova E, et al. Association of genetic risk variants with expression of proximal genes identifies novel susceptibility genes for cardiovascular disease. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2010;3(4):365-73. doi:10.1161/CIRCGENETICS.110.948935.
 26. Oleychuk D, Kruchina TK, Vasichkina S, et al. Short PQ Interval Syndrome and Phenomenon in Children. *Journal of Arrhythmology*. 2011;65:58-63. (In Russ.) Олейчук Е. Д., Кручина Т. К., Васичкина Е. С. и др. Синдром и феномен короткого интервала PQ у детей. *Вестник аритмологии*. 2011;65:58-63.
 27. Mascia G, Della Bona R, Ameri P, et al. Erratum for: "Brugada syndrome and syncope: A systematic review" (Volume 31, Issue 12: 3334-3338). *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2021;32(7):2015-8. doi:10.1111/jce.15124.
 28. Li KHC, Lee S, Yin C, et al. Brugada syndrome: A comprehensive review of pathophysiological mechanisms and risk stratification strategies. *IJC Heart and Vasculature*. 2020;26:100468. doi:10.1016/j.ijcha.2020.100468.
 29. Brembilla-Perrot B, Tatar C, Suty-Selton C. Risk factors of adverse presentation as the first arrhythmia in Wolff-Parkinson-White syndrome. *PACE — Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2010;33(9):1074-81. doi:10.1111/j.1540-8159.2010.02782.x.
 30. Chernova AA, Nikulina SYu, Tretyakova SS. Genetic predictors of idiopathic sinus node weakness syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;8(6):804-9. (In Russ.) Чернова А. А., Никулина С. Ю., Третьякова С. С. Генетические предикторы идиопатического синдрома слабости синусового узла. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012;8(6):804-9. doi:10.20996/1819-6446-2012-8-6-804-809.
 31. Bittinger LD, Tang AS, Leather RA. Three Sisters, One Pathway. *Canadian Journal of Cardiology*. 2011;27(6):870.e5-e6. doi:10.1016/j.cjca.2011.04.009.