The Genetic Makeup of the Electrocardiogram

Niek Verweij, Jan-Walter Benjamins, Michael P. Morley, ..., Wibke Reinhard, Thomas P. Cappola, Pim van der Harst

Cell Systems 11, 229–238.e1–e5, September 23, 2020 e5

Текущие полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) сердечной проводимости предоставили понимание биологии сердца (проводимости), указав новые генетические локусы и гены. Однако одним из основных ограничений этого подхода является то, что он игнорирует большой размерный характер ЭКГ. Также сложно сравнивать результаты различных GWAS ЭКГ, потому что сами по себе признаки фрагментированы в ЭКГ, измерены в разных популяциях, с использованием разных методов и распространены в разных публикациях.

Мы обнаружили, что полигенная оценка риска интервала PR связана со сдвигом зубца P; оценка полигенетического риска продолжительности QRS, связанная с продолжительностью зубцов Q и S; оценка полигенного риска для суммарной площади из 12 отведений соответствовала площади под кривой комплекса QRS; и оценка полигенетического риска QT-времени, связанного с удлинением зубца T. Чтобы получить представление о потенциальном влиянии частоты сердечных сокращений на сердечную проводимость и амплитуду ЭКГ, мы включили фенотип морфологии ЭКГ с поправкой на R-R в качестве вторичного анализа, чтобы показать потенциальное влияние частоты сердечных сокращений на генетические сигнатуры ЭКГ. Классические признаки ЭКГ в значительной степени не зависят от частоты сердечных сокращений, но полигенная оценка частоты сердечных сокращений показывает совершенно другую генетическую сигнатуру ЭКГ для фенотипа с поправкой на R-R, как и ожидалось. Некоторые интересные примеры фибрилляции предсердий включают:

Главный локус фибрилляции предсердий PITX2 (фактор транскрипции парного гомеодомена) и SYNPO2L (подобный синаптоподину 2), оба демонстрируют генетическую сигнатуру ЭКГ, соответствующую генетической сигнатуре ЭКГ фибрилляции предсердий. Однако локусы, не входящие в состав TTN и PLN, показывают очень разные генетические сигнатуры ЭКГ, которые не учитываются ни одной из оценок полигенного риска.

Сгруппировать генетические варианты со схожими основными эффектами на ЭКГ.

Мы выполнили беспристрастную кластеризацию нормализованных профилей морфологической ассоциации ЭКГ. Этот анализ предложил 5 подмножеств генетических эффектов на ЭКГ. Четыре кластера A, B, D и E содержали варианты, которые были связаны в первую очередь с различиями в морфологии зубца Q, зубца P, зубца R-S и зубца T на ЭКГ соответственно. Пятый кластер (кластер C) содержал разнообразные морфологии ЭКГ, влияющие на края ЭКГ и влияющие на компонент частоты сердечных сокращений. Хотя генетические варианты сгруппированы в кластер с общими морфологическими признаками, многие из них выражали уникальные особенности внутри каждого кластера, указывая на различия в лежащей в основе биологии.

Амплитуды между зубцами S и T (сегмент ST) в значительной степени наследуются, что позволяет предположить, что эта часть ЭКГ может быть особенно интересной.

Current genome-wide association studies (GWASs) of cardiac conduction provided insights into cardiac (conduction) biology by pointing out new genetic loci and genes. However, one of the major limitations of this approach is that it ignores the high-dimensional nature of the ECG. It is also challenging to compare findings across different ECG GWASs because the traits themselves are fragmented across the ECG, measured in different populations, using different methods, and disseminated across different publications.

We found that the polygenic risk score of PR interval associated with a shift of the P wave; the polygenetic risk score of QRS duration associated with Q and S wave durations; the polygenic risk score of 12-lead sum area matched the area under the curve of the QRS complex; and the polygenetic risk score of QT-time associated with T wave prolongation. To obtain insights into the potential effects of heart rate on cardiac conduction and ECG amplitudes, we included the R-R-adjusted ECG morphology phenotype as a secondary analysis to show the potential effect of heart rate on the genetic ECG signatures. The classical ECG traits are largely unaffected by heart rate, but the polygenic score of heart rate shows a very different genetic ECG signature for the R-R-adjusted phenotype, as expected. For atrial fibrillation some interesting examples include the major atrial fibrillation locus PITX2 (paired-like homeodomain transcription factor) and SYNPO2L (synaptopodin 2-like), both showing a genetic ECG signature consistent with the genetic ECG signature of atrial fibrillation. The loci uncompassing TTN and PLN, however, show very different genetic ECG signatures not captured by any of the polygenic risk scores in Figure 2.

Amplitudes between the S and T wave (the ST segment) are highly heritable, suggesting that this part of the ECG may be particularly interesting.

To group genetic variants with similar main effects on the ECG

We performed unbiased clustering of the normalized ECG morphology association profiles. This analysis suggested 5 subsets of genetic effects on the ECG (Figure 4B). Four clusters A, B, D, and E contained variants that associated primarily with differences in ECG’s Q wave, P wave, R-S wave, and T wave morphology, respectively. The 5th cluster contained a diversity of ECG morphologies affecting the edges of the ECG and influence a component of heart rate. Although genetic variants grouped into a cluster sharing morphological features, many expressed unique features within each cluster, pointing toward differences in underlying biology.