Schlussbericht zu Nr. 3.2

Zuwendungsempfänger:	Prof. Dr. Eric Schulze-Bahr Universitätsklinikum Münster (UKM) Institut für Genetik von Herzerkrankungen Albert-Schweitzer-Campus 1 (D3) D-48155 Münster <u>Verbundpartner: UKM</u>
Förderkennzeichen:	**01GM1926A**
Vorhabenbezeichnung:	**LQTS-NEXT** - Zur nächsten Ebene der Risikovorhersage bei Patienten mit Langem QT-Syndrom (LQTS)
Laufzeit des Vorhabens:	01.09.2020 – 31.08.2023, verlängert bis 31.08.2024

I. Kurze Darstellung

1. Aufgabenstellung

LQTS-NEXT ist ein Vorhaben i.R.d. European Joint Call Program on Rare Diseases (EJCP 2019; https://www.ejprarediseases.org/index.php/fundings-and-calls/general-information/), im Rahmen dessen es darum geht, Wissenschaftlern und Ärzten in Förderländern der Ausschreibung eine effektive Zusammenarbeit bei einem gemeinsamen, interdisziplinären Forschungsprojekt im Bereich der Seltenen Erkrankungen (hier: Langes QT-Syndrom, LQTS; https://www.orpha.net/: ORPHA768) zu ermöglichen, um durch neue Erkenntnisse an großen Patientenkohorten die Diagnosestellung auf genetischem Wege und/oder unter Hinzuziehung von Künstlicher Intelligenz/"machine learning" (KI/ML) eine verbesserte Funktionsanalyse bzw. Beurteilung von häufigen Krankheitsgenvarianten (ACMG 1-3) als Biomarker zu ermöglichen und damit zur Erforschung des Fortschreitens und der Stärke der Krankheitsausprägung (phänotypischen Manifestation) beizutragen.

Die Projektpartner von LQTS-NEXT werden primär das Long-QT-Syndrom (LQTS), das in der Allgemeinbevölkerung bei weniger als 1: 2.000 auftritt und damit eine sog. Seltene Erkrankung ist, untersuchen, um die Hypothese zu testen, dass (1) neben der ursächlichen Genmutation zusätzliche, genetische Faktoren sowie nicht-genetische Parameter (klinisch, EKG) bestehen und die Ausprägung einer Genmutation in Bezug auf die Schwere der Erkrankung modulieren und dass (2) die Einbeziehung solcher zusätzlichen, genetischen und nicht-genetischen Parameter in einen Risikovorhersage-Algorithmus individuelle, personalisierte Bewertung des medizinischen Risikos liefern kann. Darüber hinaus wird LQTS-NEXT modernste, genomische und bioinformatische Ansätze anwenden, um genetische Defekte außerhalb der bekannten LQTS-Gene zu identifizieren (20-30% der Fälle). Unter Verwendung modernster Verfahren zur Sequenzierung des gesamten Genoms („whole-genome sequencing", WGS) und bioinformatischer Ansätze fokussiert sich LQTS-NEXT auf die Hypothese, dass auch sog. nicht-kodierende Regionen und intra- und intergenische Veränderungen in der Kopienanzahl der Gene („copy-number-variation", CNV) mögliche nicht erkannte, genetische Ursachen sein.

2. Voraussetzungen für das Vorhaben

In LQTS-NEXT werden international renommierte Forscher im Bereich der Genomforschung und der klinischen Versorgung von LQTS-Patienten in Europa mit Experten für Künstliche Intelligenz („artificial intelligence", AI) zusammenarbeiten, um diese Hypothesen in einer der größten Kohorte von LQTS-Patienten weltweit (> 7.000 Patienten) zu testen. Von Bedeutung ist es dabei, dass dieses Projekt im Erfolgsfall exemplarisch für analoge, genetische und klinische Studien zur Erfassung von Krankheitsmodifikatoren monogener, seltener Erkrankungen dienen kann, um genomische Risikoprofile zu identifizieren und genetische Risikobewertungen („genetic risk score", GRS) zu erstellen.

3. Planung und Ablauf des Vorhabens

Hypothesen von LQTS-NEXT:

(1) Ein Algorithmus zur Risikostratifizierung, der viele, modulatorische Faktoren umfasst (einschließlich individuelle, genetische, klinische, elektrokardiographische Merkmale), kann unter Zuhilfenahme von KI/ML bei der Prädiktion von EKG-Ausprägung und schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen beim LQTS hilfreich sein, LQTS-Patienten mit einem geringen und hohen Risiko zu unterscheiden;

(2) Whole genome-Sequenzierung (WGS) kann bei LQTS-Gen-negativen Patienten (Mutations-negativ in bekannten Genen) weitere Ursachen der seltenen Erkrankung aufklären.

Ziele von LQTS-NEXT:

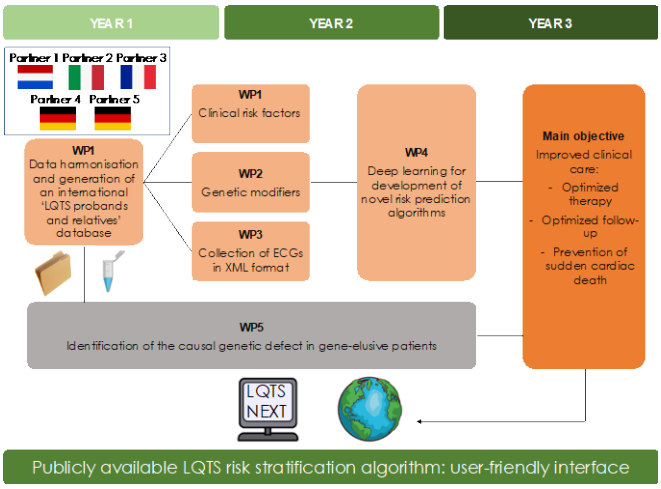
(1) Aufbau der weltweit größten klinischen Datenbank und der damit verbundenen DNA-Biobank von LQTS-Probanden und Verwandten; [WP1/Arbeitspaket 1],

(2) Generierung von genom-weiter SNP- oder CNV-Daten in Bezug auf gemeinsame genetische Varianten für alle, in der Datenbank aufgenommenen Patienten [WP2],

(3) Extrahieren elektrokardiographischer Daten im Rohformat (XML) oder pdf-Format für die in der Datenbank enthaltenen LQTS-Patienten [WP3],

(4) Anwendung und Entwicklung von Machine learning/KI-Methoden, die alle klinischen, elektrokardiographischen und genetischen Daten (aus WP 1-3) in einen Risikostratifizierungs-algorithmus für Arrhythmie-Prädiktion und/oder Repolarisationsstörung einbeziehen [WP4],

(5) Whole genome-Sequenzierung (WGS) und Generierung einer Pipeline zur Identifizierung von neuen und/oder nicht-kodierenden, genetischen Variation und großer chromosomaler Rearrangements, die dem LQTS zugrunde liegen können, bei LQTS-Probanden, die ohne Mutationsnachweis in bekannten LQTS-Genen sind [WP1+5].



4. Wissenschaftlicher Stand bei Förderung

Die Forschung über die genetischen Grundlagen ererbter Herzerkrankungen, namentlich der primären elektrischen Störungen (z.B. Langes Qt-Syndrom, LQTS) und der Kardiomyopathien, ist in den letzten Jahren rasant vorangekommen, so dass klinische Gentests heute bei vielen Erkrankungen routinemäßig eingesetzt werden, um ursächliche pathogene Varianten (Mutationen) zu identifizieren. Mit wenigen Ausnahmen hat das Wissen um den krankheitsverursachenden Gendefekt jedoch einen relativ bescheidenen Einfluss auf die Fähigkeit, wichtige klinische Aspekte wie das Alter des Krankheitsbeginns, das Fortschreiten der Krankheit oder die Entwicklung wichtiger kardialer Ereignisse wie den plötzlichen Herztod vorherzusagen. Studien in Familien mit mehrfach mutations-positiven Individuen haben gezeigt, dass die Krankheitspenetranz (Anteil der Mutationsträger an der Erkrankung) gering sein kann und dass es unter denjenigen mit Krankheitsmanifestation eine breite, klinische Variabilität in der Art und Schwere der Symptome (variable Ausprägung) geben kann. Diese Beobachtungen haben deutlich gemacht, dass, wie bei den meisten erblichen Erkrankungen, die Zuordnung der erblichen Herzerkrankungen ausschließlich zu einer Mutation an einem einzigen Locus

eine zu starke Vereinfachung der biologischen Phänomene darstellen könnte. Es ist wahrscheinlich, dass dieser klinischen Variabilität eine Kombination von genetischen und nicht-genetischen modifizierenden Faktoren zugrunde liegt. Ein umfassendes Wissen über die genetischen und nicht-genetischen Risikofaktoren, die die Penetranz und Expressivität der diesen Störungen zugrunde liegenden Mutationen beeinflussen, wird die Vorhersagekraft genetischer Tests verbessern und gezieltere klinische Interventionen ermöglichen. Es wurden zwar einige klinische Risikofaktoren für einige erbliche Herzerkrankungen aufgedeckt, doch sind diese bisher noch nicht in die Prädiktionsalgorithmen für die klinische Anwendung integriert, und, was wichtig ist, sie berücksichtigen die interindividuelle Variabilität der Krankheitsmanifestationen nicht angemessen, und es müssen noch weitere klinische Risikofaktoren identifiziert werden. In ähnlicher Weise haben zwar einige Proof-of-Concept-Studien robuste Beweise für die Existenz modulierender genetischer Faktoren geliefert, doch sind diese noch weitgehend unbekannt. Unser derzeitiger Mangel an Wissen über die genetischen und nicht-genetischen Faktoren, die die vererbten Herzerkrankungen modulieren, behindert die Entwicklung verfeinerter (personalisierter) Risikoprädiktions- und -managementstrategien.

5. Zusammenarbeit des nationalen Verbundpartnern UKM mit anderen Stellen:

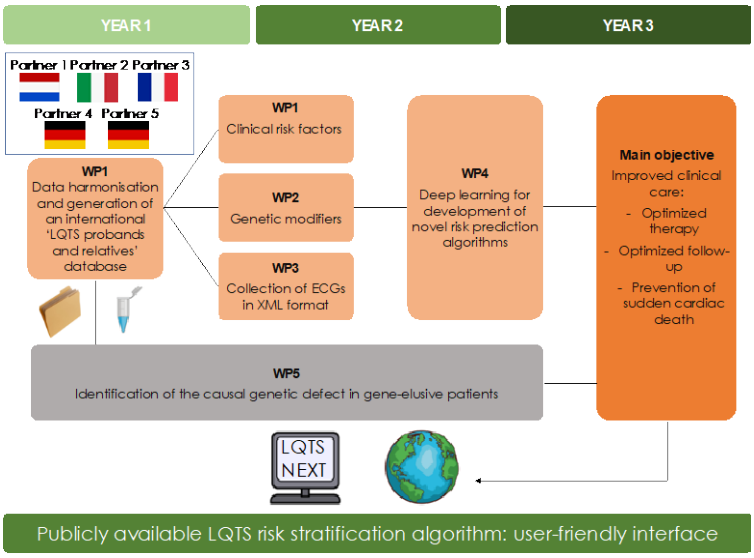
Weitere Verbundpartner im LQTS-Next Projekt:

Partner AMC: Bezzina, Connie *(Principle Investigator)*
Amsterdam University Medical Center (AUMC), University of Amsterdam, NL

Partner Inserm: Barc, Julien
L'institut du thorax, Inserm UMR 1087/CNRS UMR 6291, Nantes, F

Partner IRCCS: Schwartz, Peter J.
Istituto Auxologico Italiano IRCCS, Mailand, IT

Partner SYTE: Keck, Andreas
Syte Capital GmbH, Hamburg, D



II. Eingehende Darstellung

1. Verwendung der Zuwendung und Ergebnisse

Hintergrund und Ziele: Die zunehmende Entdeckung von Genen, die zu seltenen Erbkrankheiten und zum plötzlichen Herztod („sudden cardiac death“, SCD) führen, hat zu einer standardisierten Implementierung von Gentests in der routinemäßigen kardiologischen Versorgung geführt. Genetische Informationen werden häufig zur Unterstützung einer seltenen, klinischen Diagnose, aber auch zur spezifischen Behandlung und Risikobewertung in Bezug auf den genetischen Subtyp verwendet. Das angeborene Long QT-Syndrom (LQTS) ist hierfür eine solche, hervorgehobene Erkrankung; bei> 70% der Patienten kann eine zugrunde liegende genetische Ursache identifiziert werden. Innerhalb einer Familie bzw. bei Trägern derselben, identischen Genmutation variiert das Risiko für schwere, kardiale Ereignisse oder SCD individuell, was auf zusätzliche Krankheitsmodifikatoren hinweist.

Die **Projektpartner von LQTS-NEXT** werden primär das Long-QT-Syndrom (LQTS), das in der Allgemeinbevölkerung bei weniger als 1: 2.000 auftritt und damit eine sog. Seltene Erkrankung ist, untersuchen, um die Hypothese zu testen, dass (1) neben der ursächlichen Genmutation zusätzliche, genetische Faktoren sowie nicht-genetische Parameter (klinisch, EKG) bestehen und die Ausprägung einer Genmutation in Bezug auf die Schwere der Erkrankung modulieren und dass (2) die Einbeziehung solcher zusätzlichen, genetischen und nicht-genetischen Parameter in einen Risikovorhersage-Algorithmus individuelle, personalisierte Bewertung des medizinischen Risikos liefern kann.

In LQTS-NEXT werden international renommierte Forscher im Bereich der Genomforschung und der klinischen Versorgung von LQTS-Patienten in Europa mit Experten für Künstliche Intelligenz („artificial intelligence“, AI) zusammenarbeiten, um diese Hypothesen in einer der größten Kohorte von LQTS-Patienten weltweit (> 7.000 Patienten) zu testen. Von Bedeutung ist es dabei, dass dieses Projekt im Erfolgsfall exemplarisch für analoge, genetische und klinische Studien zur Erfassung von Krankheitsmodifikatoren monogener, seltener Erkrankungen dienen kann, um genomische Risikoprofile zu identifizieren und genetische Risikobewertungen („genetic risk score“, GRS) zu erstellen.

Darüber hinaus wird LQTS-NEXT modernste, genomische und bioinformatische Ansätze anwenden, um genetische Defekte außerhalb der bekannten LQTS-Gene zu identifizieren (20-30% der Fälle). Unter Verwendung modernster Verfahren zur Sequenzierung des gesamten Genoms („whole-genome sequencing“, WGS) und bioinformatischer Ansätze fokussiert sich LQTS-NEXT auf die Hypothese, dass auch sog. nicht-kodierende Regionen und intra- und intergenische Veränderungen in der Kopienanzahl der Gene („copy-number-variation“, CNV) mögliche nicht erkannte, genetische Ursachen sein können.

Spezifische Ziele der nationalen Projektpartner (UKM und Syte-Institut): Ziel ist es, bestehende diagnostische Routine- und Risikobewertungsmethoden (EKG-Parameter, Patientendaten) mit umfassenden, Genom – weiten Daten aus SNP–Analysen und Methoden der künstlichen Intelligenz (KI) innovativ weiter zu entwickeln. Diesbezüglich gibt es nur wenige publizierte Daten, weltweit, so dass das Innovationspotential des Projektes durch große Patientenzahlen einer seltenen Erkrankung (LQTS), systematische Datenerhebung, digitalisierte EKG – Dateien und KI – Technologien als hoch im Sinne einer personalisierten Medizin eingestuft wird. Hierfür sollte ein hochentwickeltes Modell für maschinelles Lernen (ML) und Deep Learning (DL) entwickelt werden, um zunächst den quantitativen

Einfluss von häufigen Genom – Daten (SNP) auf digitale EKG-Parameter zu prüfen, unter der Vorstellung, dass hier durch KI-Technologien bislang unentdeckte Assoziationsmuster identifiziert werden können, die als Modifikatoren eines bestimmten Genotyp beziehungsweise genetischen Untertyps die Wahrscheinlichkeit lebensbedrohlicher kardialer Ereignisse, einschließlich Arrhythmien, beeinflussen und damit vorhersagbar sind. Der Verbundpartner SYTE war für die Entwicklung und Implementierung des Modells verantwortlich und hat in den Bereichen Deep Learning, Datenvorverarbeitung und Modellinterpretierbarkeit erste, wichtige Ergebnisse geliefert (siehe eingereichte Publikation), die aufgrund der etablierten Pipeline zur Datenverarbeitung ein hohes Potential zur Fortführung und erweiterten Anwendung in Bezug auf sämtliche EKG-Parameter bieten und liefern werden. Letztendlich soll in einem translationalen Ansatz das klinische Management von LQTS-Patienten verbessert werden, wobei durch den methodischen Ansatz grundsätzliche Daten jenseits der Modellerkrankung LQTS zu erwarten sind, d.h. eine deutlich breitere potentielle Anwendbarkeit der Ergebnisse auf andere Arrhythmie–Formen und ihre EKG-Parameter.

Im Rahmen des WP4 (WP: work package, Teilprojekt), maschinelles Lernen zur Risikovorhersage bei LQTS, wurden umfangreiche Patientendaten in einem einheitlichen Datensatz zusammengeführt, vorverarbeitet (Daten-Normalisierung, EKG-Merkmalextraktion) und fehlende beziehungsweise unvollständige Genom – Daten durch Imputierung (Verbundpartner: AMC) vervollständigt. Anschließend von aktuell werden verschiedene Deep-Learning-Modelle entwickelt zur Testung, inwieweit einzelne EKG – Parameter und dann im weiteren ein klinisches, kardialer Risiko vorhersagbar sind. Es kommen Convolutional Neural Networks (CNNs), die sich besonders für die Analyse der sequentiellen Natur von EKG-Wellenformdaten eignen, und Recurrent Neural Networks (RNNs), die besonders nützlich sind, um zeitabhängige Muster in EKG-Daten zu erfassen, zur Anwendung, wobei die Datensätze in Trainings-, Validierungs- und Testsets aufgeteilt werden. Abschließend soll das Projekt die Nutzung von Leistungskennzahlen wie ROC-AUC (Receiver Operating Characteristic – Area Under Curve), Präzisions-Erinnerungs-Kurven, Sensitivität, Spezifität und Vorhersagewerten ermitteln, um eine zuverlässige, klinische Anwendbarkeit in der Risikoeinschätzung von Patienten (individuelles Profil, EKG – Merkmale, Genotyp-Signatur) zur ermöglichen. Die die Untersuchungen und ihre Ergebnisse sind aufgrund der umfassenden Datenmengen (> 1000 Patienten, circa 600.000 SNP–Informationen pro Patient) noch nicht abgeschlossen und werden fortgeführt.

Folgende Zwischenergebnisse wurden erreicht:

- 40 genotyp-negative LQTS-Patienten bzw. Familien wurden mittels einer WGS-Sequenzierung (Teilprojekt WP5) untersucht und die Sequenzdaten sind in derzeitiger, bioinformatischer Auswertung (mit Verbundpartner INSERM); derzeit bioinformatische Auswertung von circa 200 Genotyp–negativen LQTS-Patienten auf seltene, möglicherweise pathogene Varianten (SNVs, CNVs) in kardialen Kandidatengenen,

- >600 LQTS-Patienten (Genotyp+) wurden detailliert für eine Phänotyp-Erhebung ausgewählt und die Daten in die RedCAP-Datenbank eingespeist. Für die GWAS-Studie + Entwicklung von genetischen Risiko-Profilen (inkl. ML) wurden die Patienten ebenfalls genotypisiert und den Verbundpartnern SYTE und AMC zur Verfügung gestellt,

- Multinationale Studie zur Identifizierung der elektrokardiographischen Marker des Belastungstoleranztests (ETT) von Hochrisiko-LQTS-Patienten: 695 genotypisierte LQTS-Patienten aus den Niederlanden (AMC), Italien (IRCCS), Frankreich (INSERM) und Dänemark sowie eine Validierungskohorte von 635 Patienten aus den Vereinigten Staaten und Deutschland (n=324; UKM). Bei LQT1- und LQT2-Patienten waren die Veränderungen des QTc vom Ruhezustand zur Erholung (Rest-Recover ΔQTc) bei symptomatischen Patienten stärker ausgeprägt; diese Ergebnisse wurden erfolgreich validiert. In einer Unteranalyse fanden wir für LQT1- und LQT2-Patienten signifikante Ergebnisse zwischen Rest-Recover ΔQTc und kardialen Ereignissen, die nach dem Index-ETT auftraten. Auch diese Ergebnisse wurden erfolgreich validiert, (s.u. eingereichte Publikation),

- Entwicklung eines automatisierten Algorithmus mit dem Open-Source-Programm MATLAB® (2021a, The MathWorks, Natick, MA, USA), um das Ende der T-Welle (TW-Algorithmus) als Marker der Repolarisation in einzelnen Schlägen gezielt und automatisch zu erkennen mit der Tangentenmethode; Grundlage für das AI-Teilprojekt (Teilprojekt WP3), federführend: SYTE, (s.u. eingereichte Publikation). Neben dem Ende der T-Welle mittels der sog. Lepeschkin-Tangentenmethode wurden weitere Parameter der Repolarisation (T-Peak und T-End), verschiedene Formen zur Anpassung der QT-Intervalle an die Herzfrequenz implementiert um ein exaktes Bild der myokardialen Repolarisation als Teil der LQTS-Diagnostik, eine Repolarisationserkrankung, zukünftig zu ermöglichen. Hierfür wurden Daten von 466 LQTS-Patienten validiert, wobei manuelle EKG-Messungen von Experten mit Ergebnissen des MUSE™ GE-EKG-Systems verglichen wurden; die Validierung zeigte eine hohe Genauigkeit des entwickelten Algorithmus mit 78,1 % Treffergenauigkeit und einer Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,85 bei der Klassifikation von Patienten mit verlängerten QTc-Intervallen, was einen hohen Nutzen des Algorithmus für die automatische LQTS-Screening- und Diagnostik bedeutet.

2. Projektmittel

Die Projektgelder wurden überwiegend für Personalmittel verwendet, um einerseits systematisch Patienten – spezifische Daten (auch XML – EKG Daten) zu erheben und in die gemeinsame Datenbank zu importieren, andererseits wurden die Sachmittel für Genotypisierungszwecke (SNP-Analysen, Whole genome sequencing) verwendet. Die Mittel wurden entsprechend des Verwendungszweckes eingesetzt und in Verwendungsnachweise entsprechend dokumentiert.

Die Projektziele wurden im Bereich der Datenerhebung, der Datenbankerfassung, der Verfügungstellung von digitalen EKG-Daten und klinischen Daten (WP1) weitgehend erreicht, wobei umfassende und detaillierte, klinische Daten erhoben wurden. Auch die Projektziele des WP2, Durchführung einer Genom–weiten Assoziationsanalyse und Genotypisierung, wurden seitens des Projektpartners erreicht und eine hohe Anzahl von Patienten – Blutproben erfolgreich untersucht und dem Kooperationspartner zur Verfügung gestellt.

Aufgrund der Komplexität und des Umfangs der Daten wäre das Projekt ohne Zuwendung der Mittel nicht umsetzbar gewesen.

3. Nutzen und zukünftige Verwertbarkeit der Ergebnisse

Der entwickelte Algorithmus ist Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen, wo der Einfluss von genetischer Information (SNPs) auf diese und andere EKG-Parameter untersucht wird und mittels künstlicher Intelligenz-Algorithmen modelliert wird. Langfristig sollen die Ergebnisse zu einer Präzisions-Medizin aus exakten EKG – Parametern, Genotyp-Befunden, KI–Algorithmen zur Diagnostik und Risikoeinstufung beim LQTS beitragen. Neben der Arbeit mit dem Primärdatensatz werden zukünftig auch Methoden der Datenaugmentation und externe Datensätze und Genom-Daten integriert, um die Leistung des Algorithmus in breiteren Anwendungen zu testen und unabhängig zu validieren. Diese Integration wird dazu beitragen, die individuelle Prädisposition bestimmter Patienten für eine schwere Krankheitsmanifestation zu identifizieren und so zu einer personalisierten Risikobewertung beizutragen.

Die Weiterentwicklung des LQTS-NEXT-Projektes könnte einerseits ein skalierbares Modell der Präzisionsmedizin für andere EKG-basierte Erkrankungen sein (z.B. Prädisposition für weitere, seltene Arrhythmie-Syndrome oder häufige Arrhythmie-Formen wie Vorhofflimmern), andererseits aber auch in seiner methodischen Systematik und Vorgehensweise ein Ansatz für andere, seltene Erkrankungen sein und somit hier eine globale Gesundheitsinnovation triggern.

Weitere Ziele könnten sein, die Validierung in anderen und größeren Kohorten mit LQTS, das Langzeit – Monitoring verschiedener Risiko-Patienten im Verlauf, ggf. mit Einbindung von telemetrischen und Echtzeit-Daten, die Genauigkeit des Algorithmus weiter verbessern.

Perspektivisch könnte der Algorithmus bei der zukünftigen Entwicklung und Durchführung klinischer Studien relevant sein, z.B. bei der Reduzierung unerwünschter kardialer Ereignisse, der Verbesserung von Behandlungsstrategien, bei Patientenzufriedenheit und Effizienz in der klinischen Versorgung. Weitere, langfristige Perspektiven könnten eine Einführung des Tools in Gesundheitssysteme sein, die regulatorische Zulassung und Kommerzialisierung eines ausgereiften und umfassenden Risikovorsage-Algorithmus sein, ferner einen Impuls für die Erweiterung in KI- und Genomikforschung.

Es ist zu erwarten, dass aus den Vorergebnissen weitere, innovative Ergebnisse sich entwickeln und publiziert werden. Zudem wird eine Anschlussförderung innerhalb des Konsortiums beantragt werden.

4. Fortschritte auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen:

Folgende Veröffentlichungen mit zum Teil direkten Bezug zum Projekt wurden veröffentlich; Koautoren des Projektes LQTS-Next sind unterstrichen:

(1) Draelos RL, Ezekian JE, Zhuang F, Moya-Mendez ME, Zhang Z, Rosamilia MB, Manivannan PKR, Henao R, Landstrom AP. GENESIS: Gene-Specific Machine Learning Models for Variants of Uncertain Significance Found in Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia and Long QT Syndrome-Associated Genes. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2022 Apr;15(4):e010326.

Publikation, die eine Methodik mit gen-spezifische Modellen für maschinelles Lernen vorstellt und mit zellulären, elektrophysiologischen Daten validiert, inwieweit Varianten mit unklarer, klinischer Signifikanz in den Genen RYR2, KCNQ1, KCNH2 und SCN5A als potenzielle pathogenen eingestuft werden können.

(2) Yu Y, Deschenes I, Zhao MT. Precision medicine for long QT syndrome: patient-specific iPSCs take the lead. Expert Rev Mol Med. 2023 Jan 4;25:e5.

Stammzell-Modelle von Patienten mit LQTS als Grundlage für Präzisionsmedizin.

(3) Asatryan B, Murray B, Gasperetti A, McClellan R, Barth AS. Unraveling Complexities in Genetically Elusive Long QT Syndrome. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2024 Feb;17(2):e012356. doi: 10.1161/CIRCEP.123.012356. Epub 2024 Jan 24. PMID: 38264885. (Review)

(4) Jiang R, Cheung CC, Garcia-Montero M, Davies B, Cao J, Redfearn D, Laksman ZM, Grondin S, Atallah J, Escudero CA, Cadrin-Tourigny J, Sanatani S, Steinberg C, Joza J, Avram R, Tadros R, Krahn AD. Deep Learning-Augmented ECG Analysis for Screening and Genotype Prediction of Congenital Long QT Syndrome. JAMA Cardiol. 2024 Apr 1;9(4):377-384.

Veröffentlichung, die eine Entwicklung eines Deep-Learning-basierten neuronalen Netzes (CNN) zur Identifizierung von LQTS und Differenzierung von LQTS-Untertypen (Genotyp LQT1-2, Genotyp-negativ) mittels 12-Kanal-EKG berichtet und die CNN-Methode zur QTc-basierten Erkennung vergleicht. Eine breitere Validierung über eine nicht-selektierte Allgemeinpopulation könnte die Anwendung dieses Modells auf Patienten mit Verdacht auf LQTS unterstützen.

(5) Nauffal V, Morrill VN, Jurgens SJ, Choi SH, Hall AW, Weng LC, Halford JL, Austin-Tse C, Haggerty CM, Harris SL, Wong EK, Alonso A, Arking DE, Benjamin EJ, Boerwinkle E, Min YI, Correa A, Fornwalt BK, Heckbert SR; National Heart, Lung, and Blood Institute Trans-Omics for Precision Medicine (TOPMed) Consortium; Kooperberg C, Lin HJ, J F Loos R, Rice KM, Gupta N, Blackwell TW, Mitchell BD, Morrison AC, Psaty BM, Post WS, Redline S, Rehm HL, Rich SS, Rotter JI, Soliman EZ, Sotoodehnia N, Lunetta KL, Ellinor PT, Lubitz SA; TOPMed Investigators. Monogenic and Polygenic Contributions to QTc Prolongation in the Population. Circulation. 2022 May 17;145(20):1524-1533.

Population-basierte Studie zu häufigen, polygenen Varianten mit Beeinflussung der Dauer des QT-Intervalls. Genomweite Assoziationsstudie des QTc- Intervalls an 26.976 UK Biobank-Teilnehmern, Erstellung eines polygenen Risiko-Score (PRS) im Rahmen des TOPMed-Programms (Trans-Omics for Precision Medicine). 54 unabhängige genom-weite Loci wurden identifiziert, hierunter 21 neuartige (12 mit Replikation) in TOPMed. Die QTc-Dauer in der Population wird sowohl von seltenen Varianten in Genen, die der kardialen Repolarisation als auch dem polygenen Risiko zugrunde liegen, beeinflusst, wobei das polygene Risiko einen erheblichen Beitrag leisten kann.

(6) Shimamoto K, Dagradi F, Ohno S, Spazzolini C, Crotti L, Giovenzana FLF, Musu G, Pedrazzini M, Kusano K, Takegami M, Nishimura K, Horie M, Aiba T, Schwartz PJ. Clinical Features, Long-Term Prognosis, and Clinical Management of Genotype-Negative Long QT Syndrome Patients. JACC Clin Electrophysiol. 2024 Sep 17:S2405-500X(24)00750-3. doi: 10.1016/j.jacep.2024.07.022. Epub ahead of print. PMID: 39387742.

Vergleich von Genotyp-negativen LQTS-Patienten mit Genotyp-positiven in Bezug auf das arrhythmische Risiko; 832 genetisch gescreente LQTS-Patienten in Japan (n = 347) und Italien (n = 485), darunter 698 Genotyp-positive Patienten bzw. und 134 ohne LQTS-Genvarianten. Der klinische Verlauf in beiden Gruppen war ähnlich.

(7) Huang S, Chen J, Song M, Yu Y, Geng J, Lin D, Yang J, Wu J, Li K, Yu Y, Wang J, Hu L, Shan Q, Wang J, Chen P, Chen F. Whole-exome sequencing and electrophysiological study reveal a novel loss-of-function mutation of KCNA10 in epinephrine provoked long QT syndrome with familial history of sudden cardiac death. Leg Med (Tokyo). 2023 May;62:102245.

Identifizierung eines neuen Kandidatengens (KCNA10) für LQTS.

(8) Lahrouchi N, Tadros R, Crotti L, Mizusawa Y, Postema PG, Beekman L, Walsh R, Hasegawa K, Barc J, Ernsting M, Turkowski KL, Mazzanti A, Beckmann BM, Shimamoto K, Diamant UB, Wijeyeratne YD, Kucho Y, Robyns T, Ishikawa T, Arbelo E, Christiansen M, Winbo A, Jabbari R,

Lubitz SA, Steinfurt J, Rudic B, Loeys B, Shoemaker MB, Weeke PE, Pfeiffer R, Davies B, Andorin A, Hofman N, Dagradi F, Pedrazzini M, Tester DJ, Bos JM, Sarquella-Brugada G, Campuzano Ó, Platonov PG, Stallmeyer B, Zumhagen S, Nannenberg EA, Veldink JH, van den Berg LH, Al-Chalabi A, Shaw CE, Shaw PJ, Morrison KE, Andersen PM, Müller-Nurasyid M, Cusi D, Barlassina C, Galan P, Lathrop M, Munter M, Werge T, Ribasés M, Aung T, Khor CC, Ozaki M, Lichtner P, Meitinger T, van Tintelen JP, Hoedemaekers Y, Denjoy I, Leenhardt A, Napolitano C, Shimizu W, Schott JJ, Gourraud JB, Makiyama T, Ohno S, Itoh H, Krahn AD, Antzelevitch C, Roden DM, Saenen J, Borggrefe M, Odening KE, Ellinor PT, Tfelt-Hansen J, Skinner JR, van den Berg MP, Olesen MS, Brugada J, Brugada R, Makita N, Breckpot J, Yoshinaga M, Behr ER, Rydberg A, Aiba T, Kääb S, Priori SG, Guicheney P, Tan HL, Newton-Cheh C, Ackerman MJ, Schwartz PJ, Schulze-Bahr E, Probst V, Horie M, Wilde AA, Tanck MWT, Bezzina CR. Transethnic Genome-Wide Association Study Provides Insights in the Genetic Architecture and Heritability of Long QT Syndrome. Circulation. 2020 Jul 28;142(4):324-338.

(9) Glazer AM, Davogustto G, Shaffer CM, Vanoye CG, Desai RR, Farber-Eger EH, Dikilitas O, Shang N, Pacheco JA, Yang T, Muhammad A, Mosley JD, Van Driest SL, Wells QS, Shaffer LL, Kalash OR, Wada Y, Bland HT, Yoneda ZT, Mitchell DW, Kroncke BM, Kullo IJ, Jarvik GP, Gordon AS, Larson EB, Manolio TA, Mirshahi T, Luo JZ, Schaid D, Namjou B, Alsaied T, Singh R, Singhal A, Liu C, Weng C, Hripcsak G, Ralston JD, McNally EM, Chung WK, Carrell DS, Leppig KA, Hakonarson H, Sleiman P, Sohn S, Glessner J; eMERGE Network; Denny J, Wei WQ, George AL Jr, Shoemaker MB, Roden DM. Arrhythmia Variant Associations and Reclassifications in the eMERGE-III Sequencing Study. Circulation. 2022 Mar 22;145(12):877-891.

Population-basierte Studie (größer 20.000 Teilnehmer) eMERGE-III-Studie (Electronic Medical Records and Genomics Phase III), wo ein kardialer Gentest (hierunter 10 Arrhythmie-Gene) durchgeführt wurde, um Varianten mit unklarer klinischer Signifikanz (n=50) weiter durch in vitro Methoden zu charakterisieren. Von 50 Varianten mit unklarer Signifikanz konnten 11 Varianten neu bewertet werden, hierunter 3 als gutartig und 8 als P/LP.

(10) Winbo A, Diamant UB, Persson J, Jensen SM, Rydberg A. To Modify or Not to Modify: Allele-Specific Effects of 3'UTR-KCNQ1 Single Nucleotide Polymorphisms on Clinical Phenotype in a Long QT 1 Founder Population Segregating a Dominant-Negative Mutation. J Am Heart Assoc. 2022 Sep 20;11(18):e025981. doi: 10.1161/JAHA.122.025981. Epub 2022 Sep 14. PMID: 36102229; PMCID: PMC9683681.

Studie zur Genotyp-spezifischen Phänotyp-Modulation im LQT1-Syndrom.

(11) Halford JL, Morrill VN, Choi SH, Jurgens SJ, Melloni G, Marston NA, Weng LC, Nauffal V, Hall AW, Gunn S, Austin-Tse CA, Pirruccello JP, Khurshid S, Rehm HL, Benjamin EJ, Boerwinkle E, Brody JA, Correa A, Fornwalt BK, Gupta N, Haggerty CM, Harris S, Heckbert SR, Hong CC, Kooperberg C, Lin HJ, Loos RJF, Mitchell BD, Morrison AC, Post W, Psaty BM, Redline S, Rice KM, Rich SS, Rotter JI, Schnatz PF, Soliman EZ, Sotoodehnia N, Wong EK; NHLBI Trans-Omics for Precision Medicine (TOPMed) Consortium; Sabatine MS, Ruff CT, Lunetta KL, Ellinor PT, Lubitz SA. Endophenotype effect sizes support variant pathogenicity in monogenic disease susceptibility genes. Nat Commun. 2022 Aug 30;13(1):5106.

Studie zur klinischen Modifikatioren und Endophänotypen bei Monogenenerkrankung, u.a. LQTS.

(12) Senthivel V, Jolly B, Vr A, Bajaj A, Bhoyar R, Imran M, Vignesh H, Divakar MK, Sharma G, Rai N, Kumar K, Mp J, Krishna M, Shenthar J, Ali M, Abqari S, Nadri G, Scaria V, Naik N, Sivasubbu S. Whole genome sequencing of families diagnosed with cardiac channelopathies reveals structural variants missed by whole exome sequencing. J Hum Genet. 2024 Sep;69(9):455-465

Whole exome-Sequenzierung bei LQTS-Patienten und Identifizierung von pathogenen Varianten (2 SNVs in bekannten LQTS-Gene, 1 CNV im KCNQ1-Gen).

5. Veröffentlichungen des Projektes

(1) C. Krijger Juarez, V.M. Proost, M.W. Tanck, S. Dittmann, J.M. Bos, L. Crotti, J. Barc, M.P. van der Berg, J. Mujkanovic, C. Rickert, R. Almeida Lopes Neve4, G. Mus5, A. Clédel, A. Thollet, J. Tfelt, V. Probst, P.J. Schwartz, M.J. Ackerman, E. Schulze-Bahr, C.R. Bezzina and A.A.M. Wilde

Novel risk predictor of arrhythmias for patients with potassium channel related congenital Long-QT Syndrome. Heart Rhythm (2024, eingereicht)

(2) E. Tzvi-Minker, S. Dittmann, C. Krijger, C. Bezzina, A. Keck, E. Schulze-Bahr
Journal of Cardiovascular Translational Research - (2024, in Revision)

An open-source MATLAB algorithm to automatically estimate the QT interval duration in digital ECGs using a machine learning approach in congenital long-QT syndrome

(3) **Weitere Veröffentlichungen** aus den einzelnen WPs sind in Vorbereitung, u.a. zur Whole genome-Sequenzierung, zum polygenen Risikoscore und zur Weiterentwicklung eines Machine learning-Algorithmus auf der Basis von digitalen EKG-Daten.