



Роль SNP-маркеров хромосомы 10 в патогенезе фибрилляции предсердий

Никулина С. Ю.¹, Шишкова К. Ю.¹, Шульман В. А.¹, Чернова А. А.¹, Максимов В. Н.²

Фибрилляция предсердий (ФП) — одна из самых распространенных тахикардий, вклад в возникновение которой вносят как факторы среды, так и генетические факторы, четкие представления о которых могут быть чрезвычайно важны для определения тактики лечения и прогнозирования течения заболевания. В статье представлен краткий обзор исследований генетических предикторов ФП, в частности SNP-маркеров, обнаруженных на хромосоме 10. Установление связи выявленных SNP хромосомы 10 с функциональными генами, изменение структуры или регуляции которых может повлиять на развитие ФП, приоткрывает завесу понимания механизмов влияния данных SNP на патогенез ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, генетические маркеры, SNP, хромосома 10, *SYNPO2L*, *MYOZ1*.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ²ФГБУ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины СО РАМН, Новосибирск, Россия.

Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии с курсом ПО, ORCID: 0000-0002-6968-7627, Шишкова К. Ю. — аспирант

кафедры факультетской терапии с курсом ПО, ORCID: нет, Шульман В. А. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии с курсом ПО, ORCID: 0000-0002-1968-3476, Чернова А. А.* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии с курсом, ORCID: 0000-0003-2977-1792, Максимов В. Н. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-7165-4496.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
anechkachernova@yandex.ru

ФП — фибрилляция предсердий, GWAS — genome-wide association studies, eQTL — expression quantitative trait loci, PITX2 — paired-like homeodomain transcription factor 2, SNP — single nucleotide polymorphisms.

Рукопись получена 16.10.2020

Рецензия получена 04.02.2021

Принята к публикации 06.02.2021



Для цитирования: Никулина С. Ю., Шишкова К. Ю., Шульман В. А., Чернова А. А., Максимов В. Н. Роль SNP-маркеров хромосомы 10 в патогенезе фибрилляции предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4148. doi:10.15829/1560-4071-2021-4148

Role of SNP markers on chromosome 10 in the pathogenesis of atrial fibrillation

Nikulina S. Yu.¹, Shishkova K. Yu.¹, Shulman V. A.¹, Chernova A. A.¹, Maksimov V. N.²

Atrial fibrillation (AF) is one of the most common tachyarrhythmias, contributing to both environmental and genetic factors, a clear understanding of which can be extremely important for determining management tactics and predicting the disease course. The article provides a brief overview of studies on genetic predictors of AF, in particular, SNP markers found on chromosome 10. Establishing a relationship between the identified SNPs on chromosome 10 and functional genes, changes in the structure or regulation of which can affect the development of AF, opens the veil of understanding how these SNPs affect the pathogenesis of AF.

Keywords: atrial fibrillation, genetic markers, SNP, chromosome 10, *SYNPO2L*, *MYOZ1*.

Relationships and Activities: none.

¹V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; ²Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia.

Nikulina S. Yu. ORCID: 0000-0002-6968-7627, Shishkova K. Yu. ORCID: none, Shulman V. A. ORCID: 0000-0002-1968-3476, Chernova A. A.* ORCID: 0000-0003-2977-1792, Maksimov V. N. ORCID: 0000-0002-7165-4496.

*Corresponding author:
anechkachernova@yandex.ru

Received: 16.10.2020 **Revision Received:** 04.02.2021 **Accepted:** 06.02.2021

For citation: Nikulina S. Yu., Shishkova K. Yu., Shulman V. A., Chernova A. A., Maksimov V. N. Role of SNP markers on chromosome 10 in the pathogenesis of atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4148. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4148

Фибрилляция предсердий (ФП) представляет собой распространенное нарушение ритма сердца и связана с повышенным риском развития инсульта, сердечной недостаточности, внезапной смерти и поэтому является одной из важнейших проблем современного здравоохранения [1].

Эпидемиологические исследования показывают, что ФП регистрируется у 3 млн человек в США, 8,8 млн европейцев и ~30 млн человек во всем мире [2]. Заболеваемость ФП растет, и к 2050г прогнозируется

увеличение распространенности этой патологии в 5 раз [2]. В 2-16% всех случаев ФП развивается в отсутствие известных предрасполагающих факторов (lone atrial fibrillation) [2]. Факторами риска развития ФП являются многие кардиальные и некардиальные заболевания [3, 4]. Недавно было показано, что фактором риска ФП может быть расовая принадлежность [5]. Выяснилось, что представители европеоидной расы имеют более высокий риск ФП, чем представители негроидной расы. Относительно высокий риск

развития ФП среди европеоидов наблюдается и при отсутствии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний [6-8]. Это указывает на определенный вклад генетических факторов в развитие ФП.

Несмотря на достижения медицины последних десятилетий, отмечается ограниченная эффективность профилактических стратегий и методов лечения ФП. Антиаритмические препараты недостаточно эффективны и имеют побочные эффекты. Процедура катетерной аблации является инвазивной, может вызывать осложнения. Эффективность ее мало предсказуема. Одной из причин малой предсказуемости эффективности аблации является недостаточное понимание этиологии ФП, роли предрасполагающих и, в частности, генетических факторов в развитии заболевания.

Генетический базис ФП начали исследовать с семейных случаев этого заболевания, которые документируются еще с 1936г. В тот период было обследовано несколько семей из Испании, члены которых в нескольких поколениях были подвержены ФП. Наследование осуществлялось по аутосомно-доминантному типу. В последующем удалось выяснить, что гены, ответственные за ФП в этих семьях, локализованы на 10 хромосоме. В качестве кандидатных генов оказались гены симпатoadреналовой системы — β -адренергического рецептора (*ADRB1*, 10q25.3) и α -адренергического рецептора (*ADRA2*, 10q25.2), а также ген *GPRK5* (10q26.11), кодирующий сопряженную с G-белком рецепторную киназу 5, взаимодействующую с адренергическими рецепторами [9].

Однако следует отметить, что для разработки эффективных методов лечения ФП требуются исследования, основанные на результатах genome-wide association studies (GWAS), данных профилей экспрессии генов, протеомики, метилирования и пространственной организации ДНК [10]. GWAS представляет собой генотипирование сотен тысяч (до двух млн на новых чипах) однонуклеотидных полиморфизмов — single nucleotide polymorphisms (SNP), распределенных по всему геному, и сравнение частоты этих полиморфизмов у больных с различными заболеваниями и в контрольной группе. Хотя отдельные SNP часто связаны только с небольшим относительным риском развития заболевания, использование в совокупности сотен тысяч SNP может помочь выявить большую часть генетического разнообразия между людьми, которое, в свою очередь, может быть преобразовано в оценку генетического риска для каждого человека. К настоящему времени с помощью метода GWAS выявлено >140 SNP, связанных с ФП [10].

В отличие от методов, основанных на генах кандидатах, когда идентифицируются полиморфизмы в пределах этих генов, при исследовании методом GWAS в анализ включается весь геном, независимо от наличия или отсутствия известных генов. Это

очень существенно расширяет объём поиска, т.к. на известные белок-кодирующие гены приходится <2% последовательности ДНК. Поэтому нередко выявленный с помощью GWAS хромосомный регион не содержит гены. Генетические варианты, идентифицированные в исследованиях, проведенных с помощью GWAS, нередко расположены в некодирующих областях генома [11].

Это серьезная проблема, возникающая при изучении генетических аспектов сложных полигенных заболеваний, таких как ФП, и одним из подходов к ее преодолению является использование картирования локусов, количественных признаков экспрессии, expression quantitative trait loci (eQTL). Анализ eQTL связывает генотип SNP в конкретном локусе с экспрессией генов в этом регионе (цис-регуляторные элементы) или в отдаленных регионах, даже на других хромосомах (транс-регуляторные элементы). Эффекторами некодирующих областей могут быть цис-регуляторные элементы, такие как энхансеры, репрессоры и промоторы, активность которых может варьировать в зависимости от расположенных в них SNP. При этом один и тот же SNP может быть значимым цис-eQTL для двух и более генов [12].

Большинство локусов, связанных с риском развития ФП, пока не имеют известных eQTL [13]. Регуляторные элементы влияют на гены-мишени, связываясь с факторами транскрипции и образуя петли ДНК так, что регуляторные элементы и промотор гена-мишени оказываются в непосредственной близости [13]. Взаимодействие регуляторных элементов с промотором происходит в пределах одного и того же топологически ассоциированного домена. Но структура топологически ассоциированных доменов варьирует от клетки к клетке; кроме того, между разными топологически ассоциированными доменами возможны взаимодействия [14]. Следовательно, определение того, какой ген для конкретного регуляторного элемента является мишенью, остается сложной задачей.

Возможно, сократить разрыв между знаниями о генных вариантах, связанных с ФП, и пониманием механизмов их влияния поможет проведение крупномасштабных исследований с использованием полногеномного секвенирования, которое сейчас стало доступнее. И в отличие от GWAS позволяет прочитать геном целиком, а не отдельные маркеры однонуклеотидных последовательностей, расположенные на расстоянии друг от друга (расстояние зависит от плотности чипа, т.е. количества маркеров, которые с его помощью генотипируют).

Генетические предикторы ФП, ассоциированные с SNP на хромосоме 10

На хромосоме 10 человека расположено как минимум 11 известных SNP, ассоциированных с раз-

Таблица 1

Связь ФП и SNP, расположенных на 10 хромосоме

Rsid	Локус	Ближайший ген	Элемент	Источник
rs10824026	10q22.2	<i>SYNPO2L</i>	Инtron	[15, 19]
		<i>MYOZ1</i>		[15]
rs3740293	10q22	<i>SYNPO2L</i>	3'-нетранслируемая область	[16]
		<i>MYOZ1</i>		
rs3812629	10q22	<i>SYNPO2L</i>	Миссенс-мутация	[20]
rs34163229	10q22.2	<i>SYNPO2L</i>	Миссенс-мутация	[20]
rs60632610	10q22	<i>SYNPO2L</i>	Миссенс-мутация	[20]
rs12415501	10q24.33	<i>NEURL1</i>	Инtron	[2, 19]
rs6584555	10q24.33	<i>NEURL1</i>	Инtron	[2, 19]
rs6480708	10q22.2	<i>VCL</i>		[13]
		<i>SYNPO2L</i>	Инtron	[19]
rs7919685	10q21.3	<i>REEP3</i>	Инtron	[19, 26]
rs11001667	10q22.3	<i>LRMDA</i>	Инtron	[20, 21]
rs1044258	10q24.32	<i>ARMH3</i>	3'-нетранслируемая область	[19, 26]

витиём ФП (табл. 1). Большая часть из них связана с местом нахождения генов *SYNPO2L* и *MYOZ1*, белковые продукты которых, вероятно, вовлечены в патогенез ФП. SNP rs10824026, ассоциированный с риском развития ФП, расположен в генетическом локусе 10q22.2, выше генов *SYNPO2L* и *MYOZ1* [15].

Исследование экспрессии генов в левом предсердии человека (ткани, являющейся главной мишенью ФП) показало, что SNP rs10824026 является значимым цис-eQTL как для гена *SYNPO2L*, так и для гена *MYOZ1*. Более значимым цис-eQTL rs10824026 оказался для гена *MYOZ1*, ген *SYNPO2L* — на втором месте. При этом связь оказалась направлена противоположным образом: rs10824026 связан со сниженной экспрессией гена *MYOZ1*, но с повышенной экспрессией гена *SYNPO2L* [15].

Ген *SYNPO2L* кодирует синаптоподин 2-подобный белок, первоначально описанный в кардиомиоцитах, полученных из плюрипотентных стволовых клеток. Синаптоподин 2-подобный белок, так же как миозенин-1, взаимодействует с α -актинином [15].

Таким образом, измененная экспрессия обоих этих генов, или одного из них, может способствовать развитию ФП. Это согласуется с предыдущими исследованиями, в которых показано, что риск ФП, связанный с локусом хромосомы 10q22, определяется геном *MYOZ1* [16]. Хотя как именно изменение количества этого белка в ткани предсердия приводит к развитию ФП, не совсем понятно.

Гены *MYOZ1* и *SYNPO2L* активно экспрессируются в тканях сердца. Белок миозенин-1, кодируемый геном *MYOZ1*, по-видимому, участвует в пути передачи сигналов кальциневрина и взаимодействует с белками Z-диска саркомера, включая α -актинин и γ -филамин, обеспечивая стабильность структур саркомеров мышечных клеток [17].

Известно, что у мышей гиперэкспрессия фетальной изоформы *SYNPO2L* индуцирует гипертрофические изменения сердца, интерстициальный фиброз, и это сопровождается нарушением атриовентрикулярной проводимости и диастолической дисфункцией [18]. Кроме того, rs10824026 расположен рядом с локусом длинной некодирующей РНК AC073389.2, бессмысловой по отношению к транскриптам генов *SYNPO2L* и *AGAP5* [19] и, возможно, участвующей в их регуляции, что также может опосредовать риск развития ФП.

Показано, что в тесном сцеплении с rs10824026 находятся ассоциированные с ФП SNP, расположенные в последовательности гена *SYNPO2L*: rs3812629, rs34163229, rs60632610 и rs3740293 [20, 21]. Полиморфизм rs3812629 гена *SYNPO2L* был среди наиболее значимо ассоциированных генных вариантов, выявленных в работе, проведенной в рамках Фремингемского исследования сердца (Framingham Heart Study), США [21]. Необходимо более детально расшифровать механизм связи гена *SYNPO2L* и ФП.

Картирование локусов количественных признаков eQTL, выполненное в образцах ткани предсердий человека, позволило установить наличие ассоциации между rs3740293 и экспрессией гена *MYOZ1* [21], что служит косвенным свидетельством роли этого белка патогенезе ФП.

В целом можно предположить, что идентифицированный риск развития ФП у носителей минорных вариантов SNP, расположенных в структурной последовательности или регуляторных участках генов *SYNPO2L* и *MYOZ1*, связан с изменением свойств саркомеров и нарушением молекулярной механики мышечного сокращения.

Ассоциированный с риском развития ФП SNP rs6480708, также расположенный на хромосоме 10

в локусе 10q22.2, находится в интроне гена *VCL*, кодирующего белок винкулин. Этот белок цитоскелета участвует в стабилизации щелевых контактов и является одним из белков, участвующих во взаимодействии F-актина с мембраной. Показано, что мутации в гене *VCL* ассоциированы с наследственной идиопатической дилатационной кардиомиопатией [22]. Кроме того, винкулин функционально взаимодействует с белком *SCN5A* (sodium voltage-gated channel, alpha subunit 5). Итогом взаимодействия винкулина, находящегося под регуляторным контролем последовательности, содержащей rs6480708, с натриевым каналом может оказаться возникновение фатальной аритмии, лежащей в основе синдрома внезапной необъяснимой ночной смерти [22]. SNP rs6480708, так же как и rs10824026, расположен рядом с длинной некодирующей РНК AC073389.2, антисмысловой по отношению к транскриптам генов *SYNPO2L* и *AGAP5*.

Ассоциированные с риском развития ФП SNP rs12415501 и rs6584555 в хромосомном локусе 10q24.33 расположены в интроне гена *NEURL1*, кодирующего убиквитинлигазу E3, взаимодействующую с рядом транскрипционных факторов, включая *PITX2* (paired-like homeodomain transcription factor 2) [23]. Предполагается, что мутация в гене *NEURL1* может увеличивать предрасположенность к ФП за счет убиквитин-опосредованного изменения активности *PITX2* [23]. *PITX2* расположен на длинном плече 4-й хромосомы (4q25), экспрессируется в скелетных мышцах, глазах, левом предсердии, плаценте, толстой и тонкой кишке. В других тканях, включая правое предсердие, экспрессия *PITX2* практически не обнаружена. *PITX2* является критическим медиатором эмбрионального развития сердца и считается геном предрасположенности к предсердным аритмиям [24]. Дефицит *PITX2* приводит к электрическому и структурному ремоделированию и нарушению восстановления сердца в моделях на мышах [25]. Кроме того, показано повышение экспрессии *PITX2* в миоцитах предсердий у пациентов с хронической ФП [26].

Ассоциированный с риском развития ФП SNP rs7919685 в локусе 10q21.3 расположен в интроне гена *REEP3*, кодирующего белок эндоплазматического ретикулума receptor accessory protein 3, один из детерминантов морфологии эндоплазматического ретикулума в метафазных клетках [27, 28].

Ассоциированный с риском развития ФП SNP rs11001667 в генетическом локусе 10q22.3 расположен в интроне гена *LRMDA*, кодирующего богатый лейцином белок, ассоциированный с дифференциров-

кой меланоцитов [29]. Известно, что мутации в этом гене связаны с аутосомно рецессивно наследуемым альбинизмом [29].

Ассоциированный с риском развития ФП SNP rs1044258 в локусе 10q24.32 расположен в 3'-нетранслируемой области гена *ARMH3*, экспрессирующегося во многих тканях и на высоком уровне экспрессирующегося в тканях сердца [30].

Функциональная связь SNP rs7919685, rs11001667 и rs1044258 с работой сердца пока не определена. Возможно, данные генные варианты связаны не только с генами *REEP3*, *LRMDA* и *ARMH3*, соответственно, но участвуют в других, пока неизвестных молекулярных взаимодействиях.

Заключение

Изучение генетических основ заболеваний сердечно-сосудистой системы и, в частности этиологии и патогенеза ФП, в настоящее время активно развивается, во многом благодаря технологическим достижениям последних десятилетий. К настоящему времени с помощью GWAS уже выявлено >140 SNP, связанных с ФП. Среди SNP, для которых показана связь с ФП, как минимум 11 расположено на 10-й хромосоме человека. Большая часть из них связана с областью, в которой находятся гены *SYNPO2L* и *MYOZ1*, кодирующие сигнальные белки, локализующиеся на Z-диске и участвующие в функционировании саркомеров. Изменение работы этих белков, влекущее за собой изменение свойств саркомеров и нарушение молекулярной механики мышечного сокращения, может быть одним из путей влияния на развитие ФП.

В целом результаты исследований, посвященных выявленным SNP хромосомы 10 как генетическим предикторам развития ФП, обнадеживают. Но по-прежнему для кардиологов и генетиков остается важной задача реплицировать известные SNP на различные популяции и этносы, что позволит дополнить наши знания о механизмах развития ФП и способствовать созданию новых возможностей для лечения и профилактики этого заболевания. Необходимо также продолжить исследование взаимодействия генов или их регуляторных последовательностей между собой и с факторами окружающей среды, а также оценить роль такого взаимодействия в возникновении ФП, прогнозировании её течения и эффективности проводимой терапии.

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

Литература/References

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(1):50. doi:10.1016/j.rec.2016.11.033.
- Campuzano O, Perez-Serra A, Iglesias A, Brugada R. Genetic basis of atrial fibrillation. *Genes Dis*. 2016;3(4):257-62. doi:10.1016/j.gendis.2016.09.003.
- Pan KL, Hsiao YW, Lin YJ, et al. Shorter Leukocyte Telomere Length Is Associated With Atrial Remodeling and Predicts Recurrence in Younger Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation After Radiofrequency Ablation. *Circ J*. 2019;83(7):1449-55. doi:10.1253/circj. CJ-18-0880.
- Su C, Liu Z, Gao Y, et al. Study on the relationship between telomere length changes and recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(7):1117-24. doi:10.1111/jce.13958.
- Stamos TD, Darbar D. The "Double" Paradox of Atrial Fibrillation in Black Individuals. *JAMA Cardiol*. 2016;1(4):377-9. doi:10.1001/jamacardio.2016.1259.
- Kaufman ES. Recurrent atrial fibrillation after ablation: Can telomere length identify patients who are young at heart? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(7):1125-6. doi:10.1111/jce.13960.
- Dewland TA, Olgin JE, Vittinghoff E, Marcus GM. Incident atrial fibrillation among Asians, Hispanics, blacks, and whites. *Circulation*. 2013;128(23):2470-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002449.
- Marcus GM, Olgin JE, Whooley M, et al. Racial differences in atrial fibrillation prevalence and left atrial size. *Am J Med*. 2010;123(4):375.e1-7. doi:10.1016/j.amjmed.2009.05.019.
- Ragab AAY, Sitorus GDS, Brundel B, de Groot NMS. The Genetic Puzzle of Familial Atrial Fibrillation. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:14. doi:10.3389/fcvm.2020.00014.
- Roselli C, Rienstra M, Ellinor PT. Genetics of Atrial Fibrillation in 2020: GWAS, Genome Sequencing, Polygenic Risk, and Beyond. *Circ Res*. 2020;127(1):21-33. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.316575.
- Hucker WJ, Saini H, Lubitz SA, Ellinor PT. Atrial Fibrillation Genetics: Is There a Practical Clinical Value Now or in the Future? *Can J Cardiol*. 2016;32(11):1300-5. doi:10.1016/j.cjca.2016.02.032.
- Hsu J, Gore-Panter S, Tchou G, et al. Genetic Control of Left Atrial Gene Expression Yields Insights into the Genetic Susceptibility for Atrial Fibrillation. *Circ Genom Precis Med*. 2018;11(3):e002107. doi:10.1161/CIRCGEN.118.002107.
- van Ouwkerk AF, Bosada FM, van Duijvenboden K, et al. Identification of atrial fibrillation associated genes and functional non-coding variants. *Nat Commun*. 2019;10(1):4755. doi:10.1038/s41467-019-12721-5.
- Finn EH, Pegoraro G, Brandao HB, et al. Extensive Heterogeneity and Intrinsic Variation in Spatial Genome Organization. *Cell*. 2019;176(6):1502-15.e10. doi:10.1016/j.cell.2019.01.020.
- Roberts JD, Hu D, Heckbert SR, et al. Genetic Investigation Into the Differential Risk of Atrial Fibrillation Among Black and White Individuals. *JAMA Cardiol*. 2016;1(4):442-50. doi:10.1001/jamacardio.2016.1185.
- Lin H, Dolmatova EV, Morley MP, et al. Gene expression and genetic variation in human atria. *Heart Rhythm*. 2014;11(2):266-71. doi:10.1016/j.hrthm.2013.10.051.
- Sigurdsson MI, Soddic L, Heydarpour M, et al. Post-operative atrial fibrillation examined using whole-genome RNA sequencing in human left atrial tissue. *BMC Med Genomics*. 2017;10(1):25. doi:10.1186/s12920-017-0270-5.
- van Eldik W, den Adel B, Monshouwer-Kloots J, et al. Z-disc protein CHAPB induces cardiomyopathy and contractile dysfunction in the postnatal heart. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189139. doi:10.1371/journal.pone.0189139.
- GWAS Catalog. Available from: <https://www.ebi.ac.uk/gwas/home>.
- Nielsen JB, Fritsche LG, Zhou W, et al. Genome-wide Study of Atrial Fibrillation Identifies Seven Risk Loci and Highlights Biological Pathways and Regulatory Elements Involved in Cardiac Development. *Am J Hum Genet*. 2018;102(1):103-15. doi:10.1016/j.ajhg.2017.12.003.
- Lubitz SA, Brody JA, Bihlmeyer NA, et al. Whole Exome Sequencing in Atrial Fibrillation. *PLoS Genet*. 2016;12(9):e1006284. doi:10.1371/journal.pgen.1006284.
- Zemljic-Harpf AE, Godoy JC, Platoshyn O, et al. Vinculin directly binds zonula occludens-1 and is essential for stabilizing connexin-43-containing gap junctions in cardiac myocytes. *J Cell Sci*. 2014;127(Pt 5):1104-16. doi:10.1242/jcs.143743.
- Feghaly J, Zakka P, London B, et al. Genetics of Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(20):e009884. doi:10.1161/JAHA.118.009884.
- Wang J, Klysis E, Sood S, et al. Pitx2 prevents susceptibility to atrial arrhythmias by inhibiting left-sided pacemaker specification. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(21):9753-8. doi:10.1073/pnas.0912585107.
- Syeda F, Kirchhof P, Fabritz L. PITX2-dependent gene regulation in atrial fibrillation and rhythm control. *J Physiol*. 2017;595(12):4019-26. doi:10.1113/JP273123.
- Pérez-Hernández M, Matamoros M, Barana A, et al. Pitx2c increases in atrial myocytes from chronic atrial fibrillation patients enhancing I_{Ks} and decreasing I_{CaL}. *Cardiovasc Res*. 2016;109(3):431-41. doi:10.1093/cvr/cvv280.
- Kumar D, Golchoubian B, Belevich I, et al. REEP3 and REEP4 determine the tubular morphology of the endoplasmic reticulum during mitosis. *Mol Biol Cell*. 2019;30(12):1377-89. doi:10.1091/mbc.E18-11-0698.
- Roselli C, Chaffin MD, Weng LC, et al. Multi-ethnic genome-wide association study for atrial fibrillation. *Nat Genet*. 2018;50(9):1225-33. doi:10.1038/s41588-018-0133-9.
- Gronskov K, Dooley CM, Ostergaard E, et al. Mutations in c10orf11, a melanocyte-differentiation gene, cause autosomal-recessive albinism. *Am J Hum Genet*. 2013;92(3):415-21. doi:10.1016/j.ajhg.2013.01.006.
- Fagerberg L, Hallstrom BM, Oksvold P, et al. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics. *Mol Cell Proteomics*. 2014;13(2):397-406. doi:10.1074/mcp.M113.035600.