

Γενετική συσχέτιση μεταξύ Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου και σχιζοφρένειας: διερεύνηση του *FURIN* και της προβλεπτικής ικανότητας πολυγονιδιακών σκορ γενετικού κινδύνου

TRIANΤΑΦΥΛΛΟΥ Πηνελόπη Μαρία ¹, MORRIS David L.²

*King's College London, Department of Medical & Molecular Genetics, London, UK,
penelope.trian@gmail.com-1*

*King's College London, Department of Medical & Molecular Genetics, London, UK,
david.l.morris@kcl.ac.uk-2*

Περίληψη

Ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ) και η σχιζοφρένεια είναι σύνθετες διαταραχές με σημαντική γενετική συνιστώσα. Η παρούσα μελέτη διερεύνησε την πιθανή γενετική επικάλυψη τους, εστιάζοντας σε επιλεγμένους γενετικούς τόπους και στην περιοχή *FURIN*, καθώς και την ικανότητα πολυγονιδιακών σκορ γενετικού κινδύνου (Polygenic risk scores, PRS) της σχιζοφρένειας μπορούν να προβλέψουν την πιθανότητα εμφάνισης ΣΕΛ. Η παραλλαγή rs4702 αναδείχθηκε ως υποψήφια παραλλαγή ενδιαφέροντος, ενώ τα PRS εμφάνισαν περιορισμένη προγνωστική ικανότητα. Τα ευρήματα υποστηρίζουν την περαιτέρω διερεύνηση πιθανών γενετικών μηχανισμών.

Λέξεις-κλειδιά:

Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος, σχιζοφρένεια, γενετική επικάλυψη, πολυγονιδιακό σκορ γενετικού κινδύνου, GWAS

Εισαγωγή

Ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ) είναι μια σύνθετη αυτοάνοση διαταραχή που χαρακτηρίζεται από φλεγμονή και βλάβες σε πολλαπλά συστήματα οργάνων, ενώ η σχιζοφρένεια είναι μια χρόνια ψυχιατρική διαταραχή με σημαντική γενετική συνιστώσα (American Psychiatric Association 2022, Castro & Ordi-Ros 2008). Παρά τις διαφορετικές κλινικές εκδηλώσεις μεταξύ αυτοάνοσων και ψυχιατρικών διαταραχών, προηγούμενες επιδημιολογικές και γενετικές μελέτες έχουν αναδείξει πιθανές αλληλεπικαλύψεις (Pathak et al. 2022, Tomasik et al. 2016, Tiosano et al. 2016). Η παρούσα εργασία επεκτείνει προηγούμενα ευρήματα (Gong et al. 2026), διερευνώντας επιλεγμένους γενετικούς τόπους, κυρίως το *FURIN*, και την προβλεπτική ικανότητα των PRS της σχιζοφρένειας για τον ΣΕΛ.

Μέθοδοι

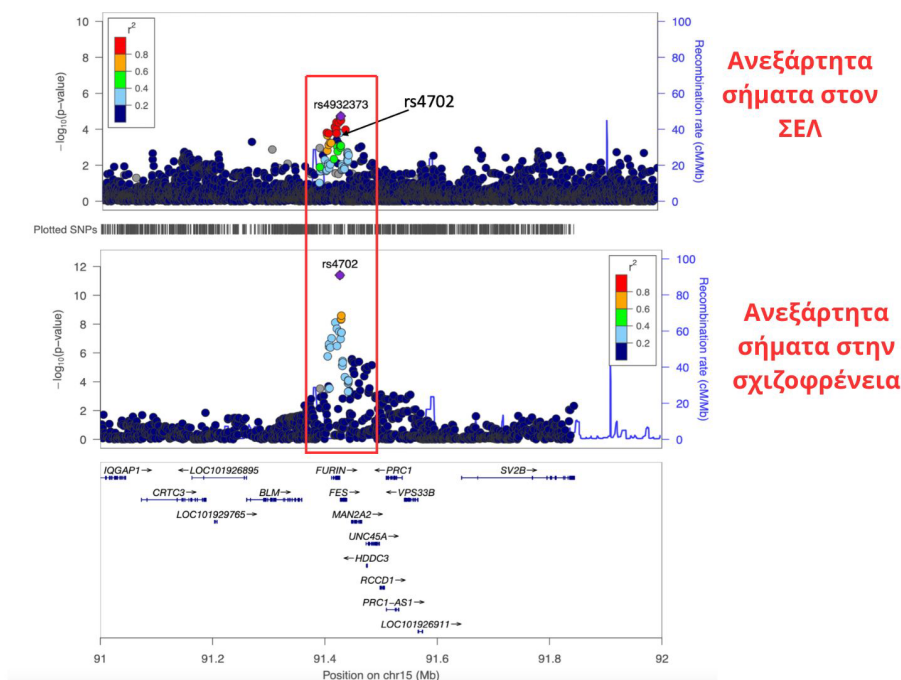
Χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα GWAS για τον ΣΕΛ από τα σύνολα SLE-Main, GENENTECH, SLEGEN, SLE Immunochip και το μη δημοσιευμένο σύνολο SLE-GSA, υπό την ευθύνη του Tim Vyse στο King's College London (Bentham et al. 2015, Harley et al. 2008, Hom et al. 2008, Langefeld et al. 2017). Όλα τα δείγματα ήταν ευρωπαϊκής καταγωγής, ενώ το SLE-SLEGEN περιλάμβανε αποκλειστικά γυναίκες. Για τη σχιζοφρένεια χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από το Psychiatric Genomics Consortium (PGC, 2018).

Πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις συν-εντοπισμού και finemapping σε επιλεγμένους γενετικούς τόπους, βάσει των Ha et al. 2022, εξαιρουμένης της περιοχής του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC). Επιπλέον, κατασκευάστηκαν PRS με βάση τα δεδομένα GWAS της σχιζοφρένειας και αξιολογήθηκαν στα σύνολα SLE-GENENTECH, SLE-SLEGEN και SLE-GSA με clumping thresholds 1×10^{-2} , 1×10^{-5} και 5×10^{-8} . Η διακριτική ικανότητα των PRS αξιολογήθηκε με καμπύλες ROC και την επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC).

Αποτελέσματα

Το FURIN παρουσίασε ισχυρότερη ένδειξη συν-εντοπισμού μεταξύ ΣΕΛ και σχιζοφρένειας (posterior probability >89%). Η παραλλαγή rs4702 παρουσίασε ισχυρή συσχέτιση με τη σχιζοφρένεια και ονομαστική στατιστική σημαντικότητα στον ΣΕΛ (Εικόνα 1), ενώ το fine-mapping απέδωσε σε αυτή posterior probability >99%.

Στα PRS, οι τιμές AUC (Πίνακας 1) παρουσίασαν μικρή διαφοροποίηση μεταξύ των clumping thresholds. Στο GENENTECH, οι τιμές AUC κυμάνθηκαν από 0,517 έως 0,539, ενώ στο SLEGEN από 0,543 έως 0,548. Στο GSA, οι τιμές AUC κυμάνθηκαν από 0,509 έως 0,559, με την υψηλότερη τιμή να παρατηρείται στο threshold 5×10^{-8} . Συνολικά, η διακριτική ικανότητα των PRS ήταν περιορισμένη και δεν παρατηρήθηκε σταθερή υπεροχή ενός threshold μεταξύ των συνόλων δεδομένων.



Εικόνα 1. Διαγράμματα LocusZoom στην περιοχή του *FURIN* για τη σχιζοφρένεια και τον ΣΕΛ. Η περιοχή του *FURIN* επισημαίνεται με ορθογώνιο πλαίσιο στα δεδομένα των δύο διαταραχών. Για κάθε σύνολο δεδομένων, το SNP με την ισχυρότερη συσχέτιση αποτελεί το SNP αναφοράς για την ανάλυση ανισορροπίας σύνδεσης (LD).

Πίνακας 1: Διακριτική ικανότητα των πολυγονιδιακών σκορ γενετικού κινδύνου (PRS) της σχιζοφρένειας για τη διάκριση ατόμων με και χωρίς συστηματικό ερυθματώδη λύκο (ΣΕΛ), σε τρία ανεξάρτητα σύνολα δεδομένων.

Σύνολο δεδομένων	Clumping threshold	AUC (95% Confidence Interval)
SLE-GENENTECH	5×10^{-8}	0.539 (0.518-0.560)
SLE-GENENTECH	1×10^{-5}	0.524 (0.503-0.544)
SLE-GENENTECH	1×10^{-2}	0.517 (0.496-0.538)
SLE-GSA	5×10^{-8}	0.559 (0.541-0.577)
SLE-GSA	1×10^{-5}	0.542 (0.524-0.560)
SLE-GSA	1×10^{-2}	0.509 (0.491-0.526)
SLE-SLEGEN	5×10^{-8}	0.543 (0.515-0.571)
SLE-SLEGEN	1×10^{-5}	0.547 (0.519-0.575)
SLE-SLEGEN	1×10^{-2}	0.548 (0.521-0.575)

Συμπεράσματα

Η διερεύνηση επιλεγμένων γενετικών τόπων ανέδειξε το *FURIN* ως περιοχή ενδιαφέροντος για την πιθανή γενετική επικάλυψη μεταξύ ΣΕΛ και σχιζοφρένειας, με την παραλλαγή rs4702 να αποτελεί υποψήφια παραλλαγή προς περαιτέρω διερεύνηση. Παράλληλα, η περιορισμένη

προβλεπτική ικανότητα των PRS είναι συμβατή με πιθανή κοινή πολυγονιδιακή συνιστώσα, πράγμα το οποίο υποστηρίζεται σε σχετικές μελέτες (Szombathyne-Meszaros et al. 2012, Tiosano et al. 2017, Zhang et al. 2022). Η αξιολόγηση μεγαλύτερων και γενετικά πιο ποικιλόμορφων πληθυσμών, σε συνδυασμό με λειτουργικά δεδομένα, θα μπορούσε να διευκρινίσει περαιτέρω αυτή τη σχέση.

Βιβλιογραφία

- American Psychiatric Association. (2022). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fifth edition, text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing.
- Bentham, J., Morris, D. L., Cunninghame Graham, D. S., et al. (2015). Genetic association analyses implicate aberrant regulation of innate and adaptive immunity genes in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nature Genetics*, 47, 1457–1464. <https://doi.org/10.1038/ng.3434>.
- Bipolar Disorder and Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2018). Genomic dissection of bipolar disorder and schizophrenia, including 28 subphenotypes. *Cell*, 173, 1705–1715.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.05.046>.
- Castro, J., Balada, E., Ordi-Ros, J. & Vilardell-Tarrés, M. (2008). The complex immunogenetic basis of systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews*, 7, 345–351.
- Gong, C., Dand, N., Butler, A. W., Amar, A., Liu, L., Triantafyllou, P. M., Morris, D. L. & Vyse, T. J. (2026). Shared genetic architecture of schizophrenia and lupus identifies pleiotropic loci with distinct downstream mechanisms. *Human Molecular Genetics*, 35, ddag099. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddag099>.
- Ha, E., Bae, S. & Kim, K. (2022). Recent advances in understanding the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Seminars in Immunopathology*, 44, 29–46.
- Harley, J. B., Alarcón-Riquelme, M. E., Criswell, L. A., et al. (2008). Genome-wide association scan in women with systemic lupus erythematosus identifies susceptibility variants in ITGAM, PXX, KIAA1542 and other loci. *Nature Genetics*, 40, 204–210. <https://doi.org/10.1038/ng.81>.
- Hom, G., Graham, R. R., Modrek, B., et al. (2008). Association of systemic lupus erythematosus with C8orf13–BLK and ITGAM–ITGAX. *The New England Journal of Medicine*, 358, 900–909. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707865>.
- Langefeld, C. D., Ainsworth, H. C., Graham, D. S. C., et al. (2017). Transancestral mapping and genetic load in systemic lupus erythematosus. *Nature Communications*, 8, 16021. <https://doi.org/10.1038/ncomms16021>.
- Pathak, B. D., Regmi, B. U., Dhakal, B., Joshi, S., Simkhada, N., Sapkota, S., Joshi, S. & Thapa, S. R. (2022). Psychotic symptoms in a patient with Systemic Lupus Erythematosus: A diagnostic dilemma between lupus psychosis and steroid induced psychosis. *Annals of Medicine and Surgery*, 84, 104843.
- Szombathyne Meszaros, Z., Perl, A. and Faraone, S.V. (2012). Psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *The journal of clinical psychiatry*, 73, 993-1001.

- Tiosano, S., Farhi, A., Watad, A., Grysman, N., Stryjer, R., Amital, H., Comaneshter, D., Cohen, A.D. and Amital, D. (2017). Schizophrenia among patients with systemic lupus erythematosus: population-based cross-sectional study. *Epidemiology and psychiatric sciences*, 26, 424-429.
- Tomasik, J., Rahmoune, H., Guest, P.C. and Bahn, S. (2016). Neuroimmune biomarkers in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 176, 3- 13.
- Vyse, T. J. (King's College London). SLE-GSA European GWAS cohort. Μη δημοσιευμένα δεδομένα, γονοτυπημένα με την πλατφόρμα Infinium Global Screening Array-24 v2.0.
- Zhang, Y., Gao, X., Bai, X., Yao, S., Chang, Y. & Gao, G. (2022). The emerging role of furin in neurodegenerative and neuropsychiatric diseases. *Translational Neurodegeneration*, 11, 1–39.