

Masterarbeit

**Genetische Prädisposition für Schizophrenie und ihre
Überschneidung mit anderen psychischen Störungen
Literaturrecherche zu GWAS im Zeitraum 2020–2022**

eingereicht von

Dr. med. Pjeter Laska

zur Erlangung des akademischen Grades

Master of Science

(MSc)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an

Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin

Medizinische Universität Graz

unter der Anleitung von

**Prof. Priv.-Doz. Dr. med. Dr. scient. med. Susanne Bengesser,
Bakk.rer.nat.**

Graz, am 15.12.2022

ZUSAMMENFASSUNG

Die Psychiatrie beschäftigt sich mit psychischen Erkrankungen. Die Schizophrenie ist eine häufige psychische Störung und hat ein komplexes Erscheinungsbild mit ebenso komplexer und multifaktorieller Ätiologie. Das biopsychosoziale Modell berücksichtigt die Wechselwirkungen zwischen genetischer, psychologischer und sozialer Ebene. Die genetische „Prädisposition“ erhält eine entscheidende Stellung in dem sogenannten Stress-Vulnerabilitäts-Modell. Es wurde eine Vererbbarkeit von 60 bis 80 % der Schizophrenie beschrieben. Die Pathogenese ist ein komplexes Modell der Gen-Umwelt-Interaktionen. Wie die Zwillingsstudien gezeigt haben, besteht ein erhöhtes Risiko an Schizophrenie zu erkranken, wenn beide Eltern betroffen sind.

Mittels GWAS-Studien konnte eine große Anzahl an Schizophrenie-Risikoorten identifiziert werden.

GWAS verwendet kommerziell verfügbare SNP-Genotypisierungsplattformen, um zahlreiche Krankheitsrisiko-Orte zu identifizieren, und eröffnet somit einen neuen Weg zum Verständnis von Krankheit, Behandlung und Prävention.

In der Masterarbeit wurden die Schizophrenie GWAS Studien für den Zeitraum 2020 – 2022 recherchiert. Die recherchierten Studien haben sogenannte Schizophrenie-Gene genomweit signifikant beschrieben, die im Gehirn exprimiert werden, an der neuronalen Entwicklung beteiligt sind und sich mit anderen psychiatrischen Erkrankungen überschneiden. Darüber hinaus wurden innerhalb der 41 im Rahmen dieser Literaturstudie untersuchten Studien Hinweise gefunden, die auch den Zusammenhang von Schizophrenie mit anderen Störungen, wie Kindesmissbrauch, Cannabiskonsum, Schlafdauer, Krebs (Prostatakrebs), dem Metabolischen Syndrom und Rheuma beschrieben.

ABSTRACT

Psychiatry deals with mental illnesses. Schizophrenia is a common mental disorder and has a complex presentation with an equally complex and multifactorial etiology. The biopsychosocial model takes into account the interactions between the genetic, psychological and social levels. The genetic "predisposition" is given a crucial position in the so-called stress vulnerability model. A heritability of 60 to 80% of schizophrenia has been described. The pathogenesis is a complex model of gene-environment interactions. As the twin studies have shown, there is an increased risk of developing schizophrenia if both parents are affected.

Using GWAS studies, a large number of schizophrenia risk locations could be identified. GWAS uses commercially available SNP genotyping platforms to identify multiple disease risk loci, opening a new avenue for understanding disease, treatment and prevention.

In the master's thesis, the schizophrenia GWAS studies for the period 2020 - 2022 were researched.

The researched studies have significantly described so-called schizophrenia genes genome-wide, which are expressed in the brain, are involved in neuronal development and overlap with other psychiatric disorders.

In addition, within the 41 studies examined within the framework of this literature study, indications were found that also described the connection between schizophrenia and other disorders such as child abuse, cannabis use, sleep duration, cancer (prostate cancer), the metabolic syndrome and rheumatism.

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, 16.12.2022

Pjeter Laska eh

DANKSAGUNG

Ich möchte allen Menschen danken, die mich begleiten und unterstützen. Der größte Dank gilt in erster Linie meiner Familie, meiner Frau und meinen Kindern für ihre Geduld, Mühe und ihr Verständnis in dieser manchmal stressigen Zeit. Danke an meine Eltern für Gebet und Rat. Liebe Brüder, herzlichen Dank für eure grenzenlose Hilfsbereitschaft, immer gemeinsam – alle für einen und einer für alle! Und nicht zuletzt gilt mein großer Dank meinem Onkel Tom für seine unglaubliche Bereitschaft, mich bei jedem Projekt zu unterstützen.

Danke, einfach danke für alles.

INHALTSVERZEICHNIS

ZUSAMMENFASSUNG	ii
ABSTRACT	iii
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	vii
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	x
TABELLENVERZEICHNIS	xi
1. EINLEITUNG	1
1.1 Geschichte	2
1.2 Epidemiologie	2
1.3 Ätiologie/Diagnose	3
1.4 Diagnostik der psychischen Störungen 5 (DSM-5)	5
1.5 Internationale Klassifikation der Krankheiten (ICD-10)	5
1.6 Therapie	6
1.7 Das Stress-Vulnerabilitäts-Modell	6
1.8 Das biopsychosoziale Modell	9
2. METHODEN UND MATERIALIEN	12
2.1 Genome Wide Association Study (GWAS).....	12
2.2 GWAS – Schizophrenie und Assoziation mit anderen (psychischen) Störungen....	166
2.3 Tabellarische Zusammenfassung der Risikogene bzw. SNPs.....	22
3. DISKUSSION UND CONCLUSIO	611
LITERATURVERZEICHNIS	655

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

NA	negativen Affekt
GWAS	genome wide association study
SNP	Singelnukleotid-Polymorphismen
SCZ	Schizophrenie
FAN1	Fanconi-Anämie-assoziierte Nuklease 1
SP4	Specificity Protein 4
CACA1C	Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha1 C
FANCD2	Fanconi anemia group D2 protein
FANCI	Fanconi anemia group I protein
GABA	Gamma-Aminobutyric Acid
NGR1	Negative growth regulatory protein NGR1
DTNBP1	Dystrobrevin-Binding Protein 1
COMT	Katecholamin-O-Methyltransferase
DSM-5	The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5
ICD-10	International Classification of Diseases
COPS	Kriterien für Prodromalsyndrome
SIPS	Structured Interview for Prodromal Syndromes
PACE	Personal Assessment and Crisis Evaluation
HPA	Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis
SUD	Substanzkonsumstörungen
SAD	sozialer Angststörung
BPS	biopsychosoziales Modell
DNA	Deoxyribonucleic acid
NCBI	National Center for Biotechnology Information
dbGaP	Datenbank für Genotyp und Phänotyp
NIH	Foundation for the National Institutes of Health
GAIN	Genetic Association Information Network
ASD	Autism spectrum disorder
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
BIP	bipolare Störung
MDD	major depressive disorder
SCHEMA	Schizophrenia Exome Sequencing Meta-Analysis

MD	Major Depression
GLN3	nitrogen-responsive transcriptional regulator
OPRD1	Delta-Opioidrezeptor 1
MAGMA	MAGMA is a tool for gene analysis
TMEM110	Transmembrane Protein 110
NFkB	Nuclear Factor kappa – B
NOTCH4	notch receptor 4
TCF4	transcription factor 4
SHISA9	shisa family member 9
PES1	pescadillo ribosomal biogenesis factor 1
rRNA	Ribosomal ribonucleic acid
SORCS3	sortilin related VPS10 domain containing receptor 3
VPS10	vacuolar protein sorting receptor vps10
HAPLN4	hyaluronan and proteoglycan link protein 4
NEK4	NIMA related kinase 4
NIMA	5-nitroimidazole antibiotic resistance protein
MED8	mediator complex subunit 8
NMB	neuromedin B
NCAM1	neural cell adhesion molecule 1
NK	natürlichen Killerzellen
CACNA1C	calcium voltage-gated channel subunit alpha1 C
GLT8D1	glycosyltransferase 8 domain containing 1
DDHD2	DDHD domain containing 2
ITIH4	inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 4
COG8	component of oligomeric golgi complex 8
SFMBT1	Scm like with four mbt domains 1
ZDHHC5	zinc finger DHHC-type palmitoyltransferase 5
CXXC4	CXXC finger protein 4
TMEM74	transmembrane protein 74
TRPM1	transient receptor potential cation channel subfamily M member 1
REST	RE1 silencing transcription factor
TNFRSF21	TNF receptor superfamily member 21
ARFGEF1	ADP ribosylation factor guanine nucleotide exchange factor 1

MPO	myeloperoxidase
FOXO1	forkhead box O1
PDE3A	phosphodiesterase 3A
TSLP	thymic stromal lymphopoietin
NLRP9	NLR family pyrin domain containing 9
NLR	Nucleotide-binding leucine-rich repeat receptor
ADAMTS5	ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 5
ROBO1	roundabout guidance receptor 1
DCAF6	DDB1 and CUL4 associated factor 6
DDB1	DNA damage-binding protein 1
CUL4	Cullin-4
REEP3	receptor accessory protein 3
ZNF839	zinc finger protein 839
MYH10	myosin heavy chain 10
PTAR1	protein prenyltransferase alpha subunit repeat containing 1
CPXM1	carboxypeptidase X, M14 family member 1
VMP1	vacuole membrane protein 1
NPNT	nephronectin
ESR2	estrogen receptor 2
AR	androgen receptor
TP53	tumor protein p53
APP	amyloid beta precursor protein
TGFB1	transforming growth factor beta 1
HNF4A	hepatocyte nuclear factor 4 alpha
SDPS	social defeat-induced persistent stress
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
PDZ	Postsynaptic Protein, Disks large 1, Tight-Junction-Protein ZO-1
HGNC	HUGO Gene Nomenclature Committee
GRCh38	Genome Reference Consortium Human Build 38
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
HGVS	Human Genome Variation Society
CTGA	Cytosin, Thymin, Guanin, Adenin
RefSeq,	The Reference Sequence

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Biopsychosoziales Krankheitsmodell. [1].	1
Abbildung 2: Das Stress-Vulnerabilitäts-Modell. [46].	6
Abbildung 3: Zusammenhang zwischen negativem Affekt (NA) und Stressanfälligkeit. [49].	8
Abbildung 4: Biopsychosoziales Modell der Beziehung zwischen sozialer Angst und Substanzstörungen. [64].	10
Abbildung 5: Visualisierung einer GWAS. [75].	12
Abbildung 6: Vorteile und Einschränkungen von GWAS bei der Verwendung von SNP-Arrays. [92].	14
Abbildung 7: Screenshot Pubmed.gov, Suche nach „schizophrenia gwas“, Suche Zeitraum 2020–2022, Article Typ: Meta-Analysis. Gesamtergebnis 41 Studien.	16
Abbildung 8: Walddiagramm des TCF4 rs2958182 Polymorphismus und SCZ-Risikos in mehreren Populationen. [97].	17
Abbildung 9: Relative Positionen der SNP in der FAN1 Gen. [104].	19

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: NOTCH4 Gen.....	222
Tabelle 2: SNP rs2071287.....	233
Tabelle 3: TCF4 Gen.....	233
Tabelle 4: SHISA9 Gen.....	244
Tabelle 5: SNP rs7192086.....	244
Tabelle 6: PES1 Gen.....	25
Tabelle 7: SNP rs57016637.....	266
Tabelle 8: SP4 Gen.....	26
Tabelle 9: SORCS3 Gen.....	277
Tabelle 10: HAPLN4 Gen.....	27
Tabelle 11: NEK4 Gen.....	28
Tabelle 12: MED8 Gen.....	288
Tabelle 13: NMB Gen.....	29
Tabelle 14: NCAM1 Gen.....	30
Tabelle 15: OPRD1 Gen.....	30
Tabelle 16: CACA1C Gen.....	31
Tabelle 17: GLT8D1 Gen.....	31
Tabelle 18: DDHD2 Gen.....	32
Tabelle 19: ITIH4 Gen.....	32
Tabelle 20: COG8 Gen.....	33
Tabelle 21: SFMBT1 Gen.....	33
Tabelle 22: ZDHHC5 Gen.....	34
Tabelle 23: CXXC4 Gen.....	34
Tabelle 24: FAN1 FANCD2 and FANCI Gen.....	35
Tabelle 25: SNP rs7171212.....	35
Tabelle 26 Tabelle 26: SNP rs4779796.....	36
Tabelle 27: SNP rs17076061.....	37
Tabelle 28: TMEMT74 Gen.....	38
Tabelle 29: SNP rs1006737.....	39
Tabelle 30: SNP rs10162727.....	40
Tabelle 31: TRPM1 Gen.....	41
Tabelle 32: REST Gen.....	41
Tabelle 33: TNFRSF21 Gen.....	42
Tabelle 34: ARFGEF1 Gen.....	42

Tabelle 35: MPO Gen.....	43
Tabelle 36: FOXO1 Gen	43
Tabelle 37: PDE3A Gen.....	44
Tabelle 38: TSLP Gen	44
Tabelle 39: NLRP9 Gen	45
Tabelle 40: ADAMTS5 Gen	45
Tabelle 41: ROBO1 Gen	46
Tabelle 42: SNP rs188552424.....	46
Tabelle 43: SNP rs112979588.....	47
Tabelle 44: DCAF6 Gen.....	47
Tabelle 45: TSLP Gen	48
Tabelle 46: REEP3 Gen.....	48
Tabelle 47: PDE3A Gen.....	49
Tabelle 48: SNP rs117823280.....	49
Tabelle 49: ZNF839 Gen.....	50
Tabelle 50: SNP rs117688348.....	50
Tabelle 51: MYH10 Gen	51
Tabelle 52: SNP rs72635025	52
Tabelle 53: SNP rs114216628.....	53
Tabelle 54: SNP rs13974326	54
Tabelle 55: PTAR1 Gen	55
Tabelle 56: SNP rs114858269.....	55
Tabelle 57: SNP rs117658905.....	56
Tabelle 58: CPXM1 Gen	56
Tabelle 59: VMP1 Gen.....	57
Tabelle 60: NPNT Gen.....	57
Tabelle 61: ESR2 Gen	58
Tabelle 62: AR Gen.....	58
Tabelle 63: TP53 Gen.....	59
Tabelle 64: APP Gen	59
Tabelle 65: TGFB1 Gen	60
Tabelle 66: HNF4A Gen	60

1. EINLEITUNG

SCHIZOPHRENIE

Die Psychiatrie beschäftigt sich mit der Prävention, Diagnose und Behandlung von psychischen Erkrankungen. Sie betrachtet den Patienten aus natur-, human- und sozialwissenschaftlicher Perspektive. Dem sogenannten biopsychosozialen Krankheitsmodell (Abb. 1) nach gehört dazu das Stress-Vulnerabilitäts-Modell, das von prädisponierenden Faktoren („Prädisposition“, genetische Faktoren) und Auslösern (Stressoren, Umweltfaktoren) für die Entstehung einer psychischen Erkrankung ausgeht [1].

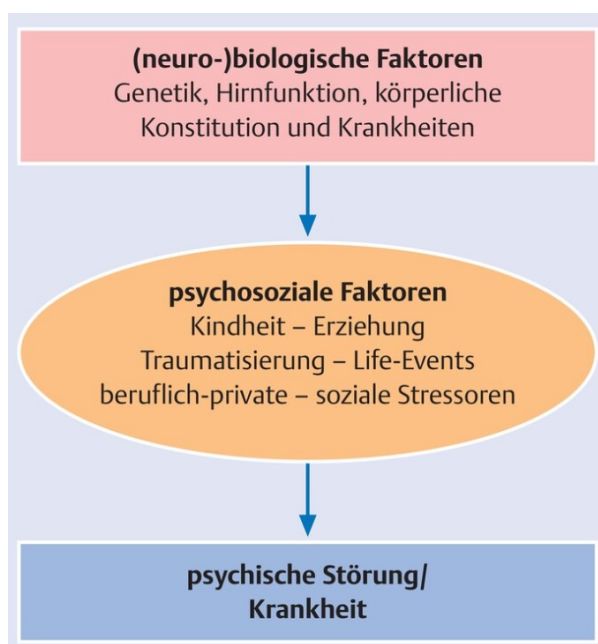


Abbildung 1: Biopsychosoziales Krankheitsmodell. [1].

(Quelle: Duale Reihe Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie. Falkai P, Laux G, Deister A, Möller H, Hrsg. 7., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2021. doi:10.1055/b000000071. p15-31)

Schizophrenie ist eine häufige psychische Störung, die durch das Vorhandensein von wahnhaften Überzeugungen, Halluzinationen und Störungen in Gedanken, Wahrnehmung und Verhalten gekennzeichnet ist [2, 3, 10]. Schizophrenie hat ein komplexes Erscheinungsbild mit komplexer multifaktorieller Ätiologie [3]. Schizophrenie ist ein klinisches Syndrom mit mehreren Manifestationen. Die Symptome werden in positive Symptome (Halluzinationen, Wahnvorstellungen und formale Denkstörungen) und negative Symptome (Anhedonie, Spracharmut und mangelnde Motivation) unterteilt [7–10].

1.1 Geschichte

Der Begriff Schizophrenie stammt aus dem Griechischen *schizo* (Spaltung) und *phren* (Geist) [10]. 1911 verwendete Bleuler den Begriff „Schizophrenie“, um genau die Dissoziation oder Störung von Denkprozessen und die Trennung zwischen Denken, Emotionen und Verhalten zu bezeichnen [5, 6].

1.2 Epidemiologie

Schizophrenie hat eine weltweite Lebensprävalenz von etwa 0,3 bis 0,7 % bis 1 % und gehört zu den Top 10 der globalen Ursachen von Behinderungen [14, 17, 38]. Bei den Erwachsenen beträgt die Prävalenz der Schizophrenie etwa 1 % [10]. Menschen mit Schizophrenie haben eine um fast 20 % kürzere Lebenserwartung als die Allgemeinbevölkerung [44].

Die Störung beginnt normalerweise im Jugendalter, aber es wird geschätzt, dass etwa 30 % der Krankheitsausbrüche nach dem 40. Lebensjahr auftreten [38]. Die Hauptaltersspanne des Risikos für Schizophrenie liegt zwischen 20 und 35 Jahren. Bei Fällen mit hoher genetischer Belastung ist der Geschlechtsunterschied im Erkrankungsalter geringer und bei Fällen mit niedriger genetischer Belastung größer [37]. Schizophrenie hat eine Vererbbarkeit von 60 bis 80 %, wovon ein Großteil auf gemeinsame Risikoallele zurückzuführen ist [41]. Patienten mit diagnostizierter Schizophrenie haben verglichen mit der Allgemeinbevölkerung ein um etwa 50 % erhöhtes Risiko, an Krebs zu sterben, was eine Bedeutung für die Gesundheitsstrategien und Wohlfahrtspolitik hat [43, 44].

1.3 Ätiologie/Diagnose

Die Diagnose beginnt normalerweise mit der Beobachtung psychotischer Symptome und bizarren Verhaltens, negativer (Defizit-) Symptome, einschließlich geringer emotionaler Erregung, geistiger Aktivität und sozialem Antrieb [7–10]. Die Symptome lassen sich in drei Hauptkategorien einteilen: Positive Symptome sind Realitätsverzerrungen und Denkstörungen; negative Symptome sind Defizite in normalen Emotionen, Verhaltensweisen und Avolition; kognitive Symptome. Kognitive Beeinträchtigungen werden als ein weiteres klinisches Merkmal der Krankheit anerkannt. Die Ätiologie der Schizophrenie besteht in einer Kombination komplexer genetischer und Umweltfaktoren [13, 15, 16, 36, 37, 42].

Noch sind nicht sämtliche Faktoren, die Schizophrenie verursachen, geklärt [36]. Die Pathogenese und Entwicklung der Schizophrenie bestehen in einem komplexen Modell von Gen-Umwelt-Interaktionen und sind nicht allein an ein oder zwei Faktoren festzumachen. Das Risiko, an Schizophrenie zu erkranken setzt sich aus einer biologischen Veranlagung mit multigenetischen Risikofaktoren und Veränderungen im Neurotransmittersystem, immunologischen Einflussfaktoren und psychosozialen Risikofaktoren, zusammen [38].

Zu den beobachteten physikalischen Risikofaktoren gehören: Geburtskomplikationen, der Geburtszeitpunkt, schwere Unterernährung der Mutter, Influenza der Mutter während der Schwangerschaft. Zu den psychologischen Faktoren gehören: Kindheitstrauma, soziale Isolation, Urbanisierung, Stress und Drogenmissbrauch.

Diese Symptome können aber auch auf eine andere Erkrankung hindeuten. Zur Abklärung sollten immer Ärzte hinzugezogen werden, die mit unterschiedlichen diagnostischen Methoden die Erkrankung feststellen und die richtige Therapie einleiten können. Die Vererbung und familiäre Vererbung der Schizophrenie (SZ) ist seit mehreren Jahrzehnten bekannt [39]. Die Genetik spielt eine grundlegende Rolle, ist aber nicht die einzige Ursache [21, 24, 25, 36]. Anhand genomweiten Assoziations- und Genexpressionsprofilstudien sind viele Genen in Signalwege impliziert, die mit dem Immunsystem, der Entwicklung des Zytoskeletts und der synaptischen Plastizität und Funktion verbunden sind [20–21]. In genomweiten Assoziationsstudie von Trubetsky et al. 2022 wurden biologische Prozesse identifiziert, die für die Pathophysiologie der Schizophrenie relevant sind [40].

Basierend auf Zwillings- und Familienstudien wird geschätzt, dass erbliche Faktoren 80 % des Schizophrenierisikos in einer Bevölkerung erklären [18–19]. Der ausgeprägteste Geschlechterunterschied ist das sozial negative Krankheitsverhalten junger Männer [37].

Mehrere Neurotransmittersysteme sind an der Pathogenese beteiligt [7–10, 13].

Personen mit Schizophrenie zeigen in der Magnetresonanztomographie ein geringeres Volumen der grauen Substanz als gleichaltrige Kontrollpersonen und weniger Dendriten und dendritische Stacheln in postmortalen Studien [20–22]. Die motorischen und kognitiven Beeinträchtigungen gehen dem Ausbruch der Krankheit voraus. Es wurden Anomalien in der Gehirnstruktur und das Fehlen von Gliose festgestellt. Das weist darauf hin, dass Schizophrenie eine neurologische Entwicklungsstörung ist [7–10, 13, 15, 16, 24, 25].

Es wird angenommen, dass diese strukturellen Merkmale zu einer veränderten physiologischen Aktivität und funktionellen Konnektivität zwischen dem präfrontalen Kortex, dem temporalen Kortex, dem Thalamus, dem Hippocampus und dem Kleinhirn beitragen [26].

Bei Schizophrenie ist eine erhöhte Dopaminsynthese und -freisetzung vorhanden. Das führt zu einem erhöhten Gefühl der Wichtigkeit, unabhängig von früheren Erfahrungen, von ansonsten harmlosen Reizen, die Paranoia und von der Realität losgelöste Referenzideen erklären könnten [27, 30]. Forscher haben bei Schizophrenie Veränderungen in der Mikrostruktur und Funktionsweise der Gehirn-Mikroschaltkreise beobachtet [31].

Vor dem Ausbruch einer Psychose gibt es oft ein Psychoseprodrom, einen Zeitraum von Monaten oder Jahren, der durch subtile Verhaltensänderungen und nachlassende Funktionsfähigkeit gekennzeichnet ist [16].

Der Krankheitsverlauf ist individuell sehr unterschiedlich. Man kann eine akute und eine chronische Phase unterscheiden, Schizophrenie verläuft meist phasenweise [36].

1.4 Diagnostik der psychischen Störungen 5 (DSM-5)

Zwei oder mehr der folgenden Symptome müssen für einen signifikanten Teil der Zeit während eines Zeitraums von einem Monat vorhanden sein: Wahnvorstellungen; Halluzinationen; unorganisierte Sprache; grob unorganisiertes oder katatonisches Verhalten und negative Symptome [10, 12].

1.5 Internationale Klassifikation der Krankheiten (ICD-10)

Der Patient muss für einen Zeitraum von mehr als oder gleich einem Monat mindestens eines der folgenden Merkmale aufweisen:

- Gedankeneinfügung, Ausstrahlung oder Entzug;
- Wahnvorstellungen von Kontrolle, Einfluss oder Passivität;
- halluzinatorische Stimmen, die einen laufenden Kommentar des Patienten liefern; und
- anhaltende Wahnvorstellungen, die kulturell unangemessen oder unplausibel sind.

Oder mindestens zwei der folgenden Symptome müssen für einen Zeitraum von mehr als oder gleich einem Monat beobachtet werden:

- anhaltende Halluzinationen in jeder Modalität, begleitet von flüchtigen Wahnvorstellungen;
- Brüche von Interpolationen im Denken, die zu Inkohärenz oder Neologismen führen;
- katatonisches Verhalten;
- negative Symptome und
- signifikante und konsequente Transformation der allgemeinen Verhaltensqualität, die sich in Anhedonie und sozialem Rückzug manifestiert [10, 12].

Verschiedene Screening-Tools, wie COPS (Kriterien für Prodromalsyndrome), SIPS (Structured Interview for Prodromal Syndromes) und PACE (Personal Assessment and Crisis Evaluation) erhöhen die Erkennungsrate von Schizophrenie bei prämorbidem Zuständen [10]. Vor dem Ausbruch einer Psychose gibt es oft ein Psychoseprodrom, einen Zeitraum von Monaten oder Jahren, der durch subtile Verhaltensänderungen und nachlassende Funktionsfähigkeit gekennzeichnet ist [16, 29].

1.6 Therapie

Antipsychotika sind die Hauptstütze der Behandlung. Die pharmakologischen Behandlungen wirken über Dopamin-D2-Rezeptorblockade. Antipsychotische Medikamente sind wirksam, wenn die Spiegel im zentralen Nervensystem ausreichen, um etwa 70 % der D2-Rezeptoren zu besetzen. Ausnahmen sind Clozapin und Quetiapin, die bei klinisch wirksamen Arzneimitteldosen eine geringere Rezeptorbesetzung aufweisen [5, 13, 32, 33]. Die Medikamente, die Dopaminrezeptoren, insbesondere den D2-Rezeptor, blockieren, weisen antipsychotische Eigenschaften auf [27]. Eine erhöhte Dopaminaktivität ist in der Pathophysiologie der Schizophrenie beteiligt [28]. Patienten mit einer ersten Schizophreniepisode sprechen tendenziell eher auf Antipsychotika an und reagieren häufig auf niedrigere Dosen als Patienten mit mehreren Episoden [34–35]. Laut Angabe von Fachorganisationen erleiden etwa 85 % der Menschen mit Schizophrenie ohne Behandlung mit antipsychotischen Medikamenten einen Rückfall. Durch Behandlung mit entsprechenden Arzneimitteln liegt der Anteil der rückfälligen Patienten nur bei 15 % [36].

1.7 Das Stress-Vulnerabilitäts-Modell

In den späten 1970er Jahren entwickelte sich das biopsychosoziale Modell. [47]. Das Stress-Vulnerabilitäts-Modell ist ein Modell zur Identifizierung und Behandlung von psychischen Erkrankungen (Abb. 2) [46]. Goh et al. 2010 haben Gemeinsamkeiten beschrieben, wie das Zusammenspiel von Stress und Vulnerabilität in verschiedenen Krankheitsprozessen auftritt. Stress beeinflusst die Entwicklung von vielen psychischen Erkrankungen durch gemeinsame Mechanismen. [45].

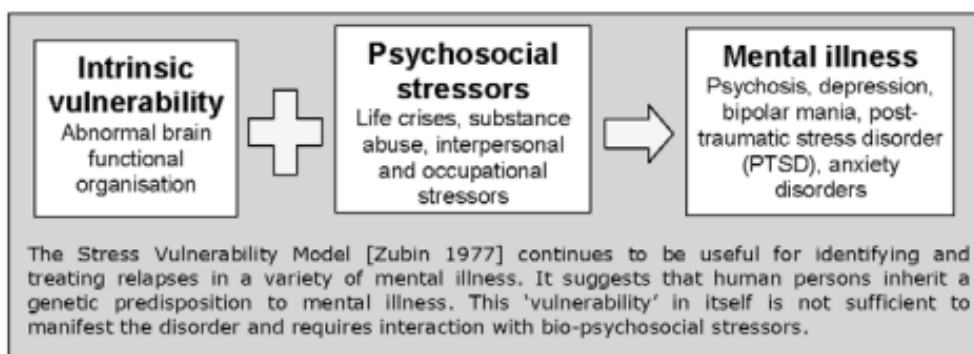


Abbildung 2: Das Stress-Vulnerabilitäts-Modell [46].

(Quelle: Goh C, Agius M. The stress-vulnerability model how does stress impact on mental illness at the level of the brain and what are the consequences? Psychiatr Danub. 2010 Jun;22(2):198-202. PMID: 20562747)

Riga et al. 2018 haben gezeigt, dass die Stressbelastung allein, unabhängig von depressiven Symptomen, den Alkoholkonsum langfristig verändert. Die Stressbelastung bei SDPS-resilienten Personen führt zu einem dauerhaften Anstieg der instrumentellen Alkoholaufnahme, die keine depressiven affektiven und kognitiven Defizite aufweisen [48]. Neuroschaltkreise, die auf stressige und hervorstechende Umweltreize reagieren, wie die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse und die Amygdala, sind bei Schizophrenie stark fehlreguliert und zeigen Hypo- und Hyperaktivität. Das ergibt sich daraus, dass die Personen mit Schizophrenie eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Stress zeigen. Verwandte ersten Grades von Patienten zeigen mehr NA. Umweltbedrohungen, wie Armut, Diskriminierung, Urbanität, Toxinexposition und geburtshilfliche Komplikationen, können NA verursachen, und dieser kausale Zusammenhang kann durch die Anfälligkeit begünstigt werden (Abb. 3) [49, 50, 57].

Die Ergebnisse der Studie von Gomes et al. 2020 deuten darauf hin, dass jugendlicher Stress zu Defiziten führte, die Schizophrenie rekapitulieren, während Stress bei Erwachsenen einen depressionsähnlichen, hypodopaminergen Zustand induzierte [55].

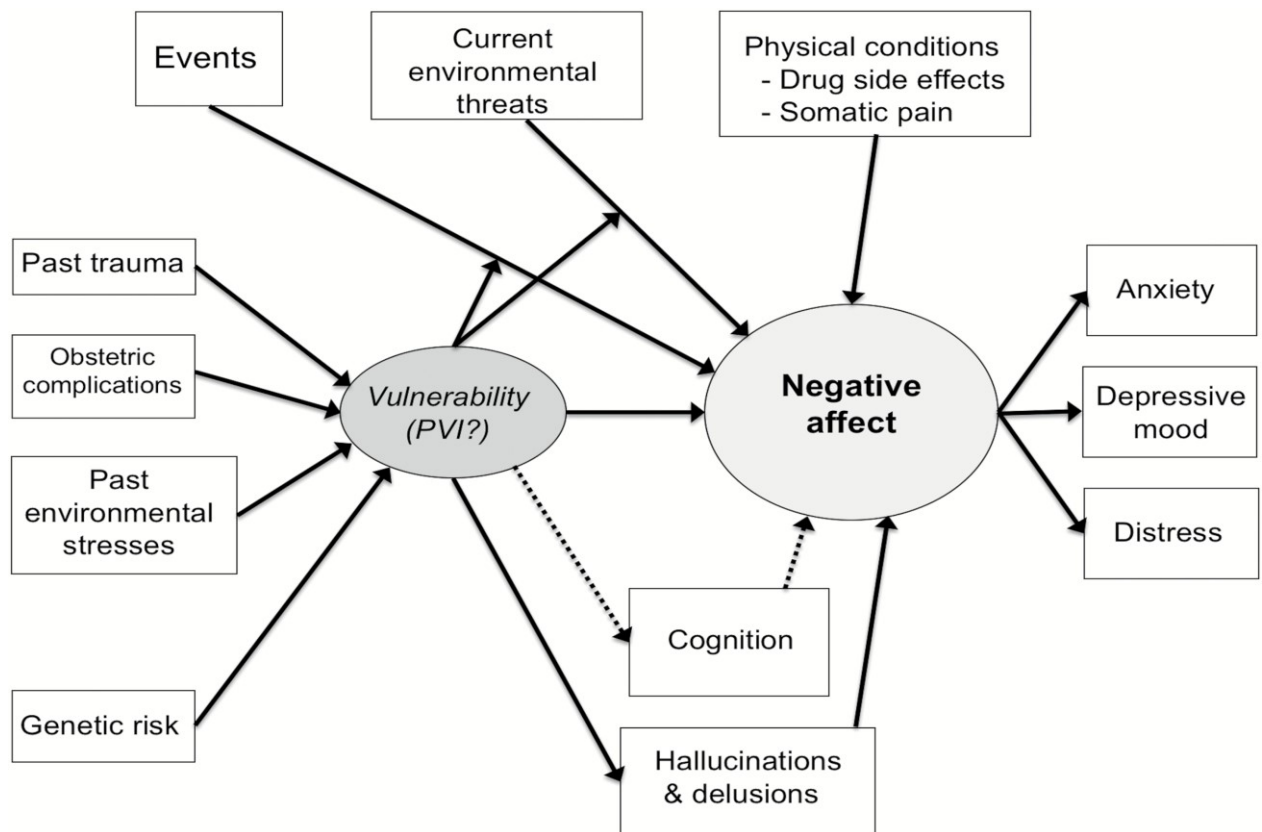


Abbildung 3: Zusammenhang zwischen negativem Affekt und Stressanfälligkeit [49].

(Quelle: Taylor SF, Grove TB, Ellingrod VL, Tso IF. The Fragile Brain: Stress Vulnerability, Negative Affect and GABAergic Neurocircuits in Psychosis. Schizophr Bull. 2019 Oct 24;45(6):1170-1183. doi: 10.1093/schbul/sbz046. PMID: 31150555; PMCID: PMC6811817)

Genomweite Assoziationsstudien und Analysen von Kopienzahlvarianten haben die GABA-erge Signalgebung bei Schizophrenie stark in Verbindung gebracht [51, 52].

Eine portugiesische Studie untersuchte das Arbeitsumfeld in portugiesischen Krankenhäusern und zeigte, dass die Anfälligkeit für Stress die Wahrnehmung von Burnout am Arbeitsplatz negativ beeinflusst [53]. Ramchandani et al. 2018 beschreiben, dass chronischer Alkoholkonsum zu Neuroanpassungen in den kortiko-striatalen Bahnen und der Hypothalamus-Nebennieren-Nebennieren-Achsenfunktion (HPA) führen kann, die sich in veränderten Verhaltens- und kognitiven Kontrollfunktionen manifestieren, die zu Alkoholverlangen, zwanghafter Motivation, Konsum und dessen Folgen beitragen [54]. Stressfaktoren haben eine Wirkung auf die psychotische Dekompensation. Stressabbau (frühzeitiges Eingreifen, Training sozialer Fähigkeiten und Unterstützung) sowie antipsychotische oder anxiolytische medikamentöse Behandlung hat sich als erfolgreich bei der Verringerung der Rate psychotischer Rückfälle erwiesen [55]. Das Stress-Vulnerabilitäts-Schutzfaktoren-Modell wird häufig verwendet, um die Ätiologie und die

bekannten Risiko- und Schutzfaktoren anfänglicher psychotischer Symptome und symptomatischer Rückfälle zu erklären [56].

Die antipsychotischen Medikamente reduzieren die HPA-Aktivierung. Die Arzneimittel, die das Stresshormon (Cortisol) verstärken, verschlechtern die psychotische Symptome. Es gibt Literatur über die Verhaltenseffekte von psychosozialen Stressoren auf Schizophrenie. Die Verhaltens- und die biologischen Daten zeigen, dass Stress die Symptome verschlimmert und dass die Diathese mit einer erhöhten Reaktion auf Stressoren verbunden ist. Die Identifizierung von Stress-Biomarkern könnte die Diagnose und Prognose unterstützen und den Weg für spezifische Versorgungsstrategien ebnen, die auf stressgezielten Therapien basieren [58, 59, 60].

1.8 Das biopsychosoziale Modell

Im Jahr 1977 führte der amerikanische Pathologe und Psychiater George Engel (1913 bis 1999) im Journal Science den Begriff Biopsychosocial Model ein. Zu den Grundprinzipien des Modells gehörten die biologischen, psychologischen und sozialen Dimensionen des Lebens einer Person und die Wahrnehmung, dass die Person als Ganzes und nicht als isoliertes Organ leidet. Das biopsychosoziale Modell berücksichtigt die Wechselwirkungen mit genetischer Anfälligkeit, Persönlichkeit, stressigen Ereignissen und im Allgemeinen mit dem sozialen Kontext des Patienten. Die Psychoedukation von Patienten und ihren Angehörigen durch die Anwendung des biopsychosozialen Modells spielt bei psychiatrischen Therapeutika eine wichtige Rolle und kann auch über das Internet im Rahmen der Telepsychiatrie eingesetzt werden. Die personenzentrierte Diagnose basiert auf dem biopsychosozialen Modell, verbindet Wissenschaft mit Humanismus und nutzt alle möglichen Wege, sodass Kliniker, Patienten und ihre Familien für ein effektiveres Management der Krankheit zusammenarbeiten können [61, 62, 63]. Das BPS-Modell befasst sich mit verschiedenen Bereichen der Medizin [67]. Soziokulturelle Faktoren sind wenig untersucht. Personen mit erhöhter sozialer Angststörung [SAD] sind besonders anfällig für substanzbezogene Probleme, einschließlich Substanzkonsumstörungen (SUD) [64, 65].

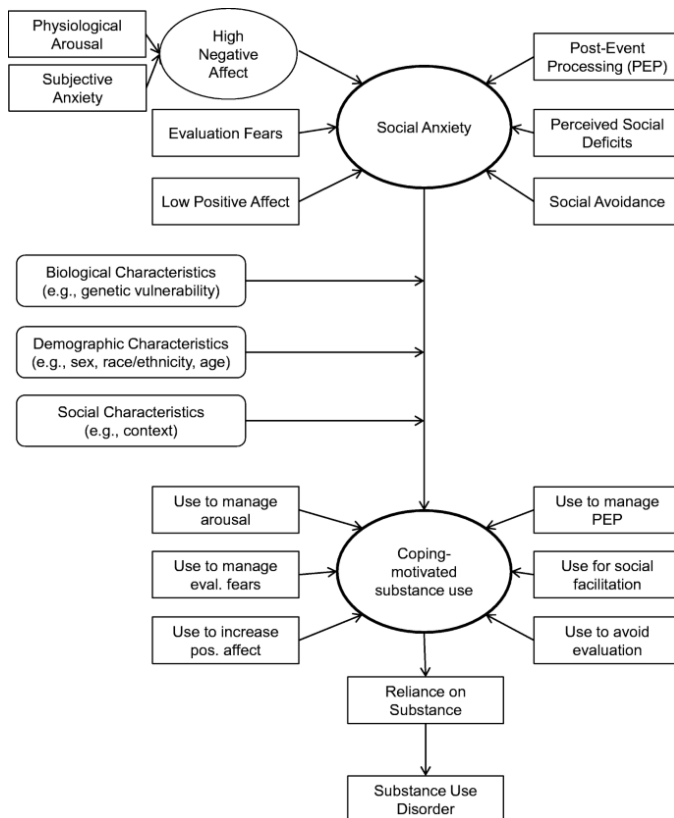


Abbildung 4: Biopsychosoziales Modell der Beziehung zwischen sozialer Angst und Substanzstörungen [64].

(Quelle: Buckner JD, Morris PE, Abaro CN, Glover NI, Lewis EM. Biopsychosocial Model Social Anxiety and Substance Use Revised. *Curr Psychiatry Rep.* 2021 Apr 17;23(6):35. doi: 10.1007/s11920-021-01249-5. PMID: 33864136)

BPS-Kriterien analysieren soziale, psychologische und biologische Daten [68]. Die zirkuläre Kausalität zwischen diesen verschiedenen BPS-Ebenen führt zur Entstehung komplexer psychophysiologischer Phänomene, bidirektionalen Ursache-Wirkungs-Beziehungen zwischen psychologischen und physiologischen Variablen und stressbedingten Übergängen von normaler zu krankheitsbedingter dynamischer Ordnung [66]. Die Behauptung des Modells ist, dass „alle drei Ebenen, biologische, psychologische und soziale, bei jeder Gesundheitsaufgabe berücksichtigt werden müssen“. Keine einzelne Krankheit, kein Patient oder Zustand kann auf einen Aspekt reduziert werden. Sie sind alle mehr oder weniger gleichermaßen relevant, in allen Fällen, zu jeder Zeit [69]. Das Modell ist beliebt und wird in klinischen und gesundheitspädagogischen Einrichtungen herangezogen und hat den Anspruch, dies zu sein: der übergreifende Rahmen für eine moderne Gesundheitsversorgung [70].

Die psychodynamische Psychiatrie basiert auf einem biopsychosozialen Modell zum Verständnis und zur Behandlung psychischer Störungen [71].

Das Biopsychosoziale Modell erklärt die Miteinwirkung der biologischen, psychischen und sozialen Komponenten in der Schizophrenie. Durch das evidenzbasierte Modell werden die genetische Faktoren, pre- und perinatale Entwicklung, Gehirnentwicklung, Umwelteinflüsse, Kindheitserlebnisse, kognitive Faktoren, Persönlichkeitsfaktoren, Erfahrungen im früheren Erwachsenenalter zusammengefasst. Das Modell kann bei der Abklärung und Behandlung der Schizophrenie entscheidend sein [72].

Der Forscher, Eric Kandel stellte die Verbindung zwischen Neurowissenschaften und Psychiatrie aus der Perspektive des Integrationismus dar. Daher kann ein stärker integrierter biopsychosozialer Ansatz zur Behandlung psychiatrischer Störungen einschließlich Schizophrenie und Panikstörung vorgeschlagen werden [73].

Das biopsychosoziale Modell bietet wertvolle klinische, pädagogische und Forschungsdienstleistungen und leistet einen wichtigen Beitrag zur Gestaltung von Gesundheitspolitiken, nicht nur für die Psychiatrie, sondern für die gesamte Medizin [61].

2. METHODEN UND MATERIALIEN

2.1 Genome Wide Association Study (GWAS)

Die GWAS, englische Abkürzung für „Genome Wide Association Study“, ist eine Methode, um häufiger genetische Varianten zu finden [74].

GWAS wird in vier Schritten geführt:

- 1.) Sammeln einer großen Zahl phänotypischer Informationen (große Zahl Individuen);
- 2.) extrahieren;
- 3.) Aufrufen der Genotypen und Assoziation mit Softwarepaketen erkennen;
- 4.) Durchforsten der Ergebnisse und mindestens ein Assoziationssignal $P < 10^{-8}$ identifizieren [75].

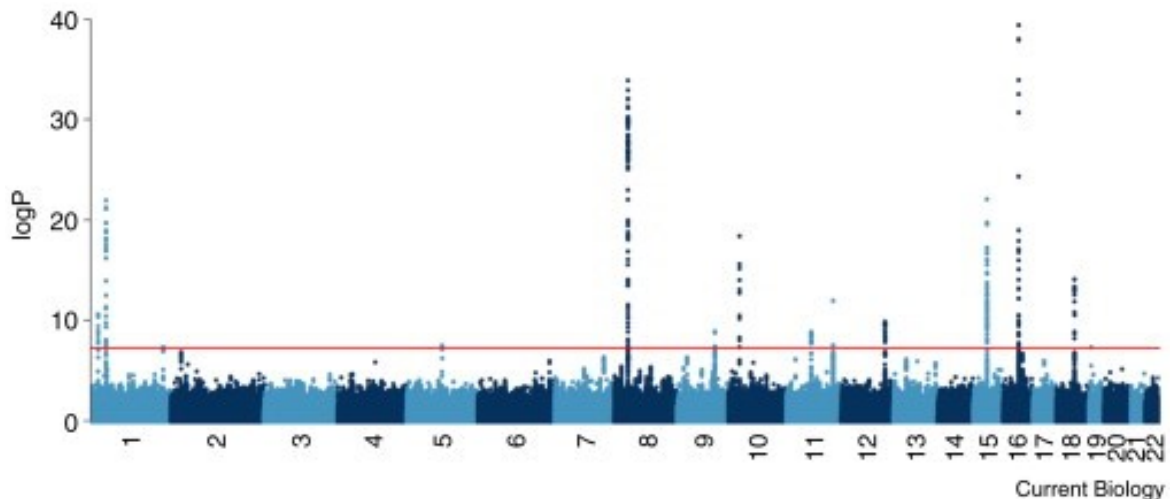


Abbildung 5: Visualisierung einer GWAS [75].

(Quelle: <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Genome-Wide-Association-Studies-Fact-Sheet> [24.11.2022])

Die horizontale Achse zeigt die Position jedes Locus, den das Genotypisierungs-Array abfragt. Die Zahlen bezeichnen Chromosomen, die vertikale Achse ist der negative Logarithmus (Basis 10) des P-Wertes ($\log P$) der Assoziation zwischen Phänotyp und Genotyp. Die Effektgröße wird als Odds Ratio ausgedrückt. Bei quantitativen Merkmalen wird die Größe des Effekts als Prozentsatz der phänotypischen Varianz angegeben. Ziel der GWAS ist die Abfrage der Variation an einigen hunderttausend Positionen, um den Großteil der genetischen Variation zu erfassen [75].

Zu einer genomweiten Assoziationsstudie werden zwei Gruppen von Teilnehmern herangezogen: Menschen mit der untersuchten Krankheit und ähnliche Personen ohne die Krankheit. GWAS machen keine Vorselektion, ein möglicher kausaler Zusammenhang kann erst nach der Identifizierung der „Kandidaten-Gene“ mit molekularbiologischen und biochemischen Methoden erforscht werden. Die meisten Loci der benutzten Marker-SNPs befinden sich in nicht-kodierenden Regionen zwischen zwei Genen [76–80].

Aufgrund gewonnener Informationen werden genetische Variationen gefunden, die zu häufigen, komplexen Krankheiten beitragen. Diese Informationen können Strategien zur Erkennung, Behandlung und Vorbeugung der Krankheit verbessern bzw. neu entwickeln. Diese bestimmten genetischen Variationen werden als Variationen „assoziiert“ mit der Krankheit bezeichnet. Zur genauen Identifizierung der genetischen Veränderung muss die Sequenzierung von DNA-Basenpaaren in bestimmten Regionen des Genoms durchgeführt werden. GWAS verwenden Hochdurchsatz-Genotypisierungstechnologien, um hunderttausende von Singelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) zu untersuchen. Über die NCBI-Website (National Library of Medicine des National Institutes of Health) kann in der Datenbank für Genotyp und Phänotyp (dbGaP) (GWAS) zugegriffen werden: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=gap> [80].

In der dbSNP-Datenbank des National Center for Biotechnology Information wurde eine große Zahl menschlicher SNPs mit einer Referenz-SNP (rs)-Nummer belegt und als spezifische Allele (alternative Formen des SNP), zusammenfassende Allelfrequenzen und andere genomische Informationen charakterisiert. Die massive Anzahl der durchgeführten statistischen Tests kann auch zu einer hohen Zahl falsch-positiver Ergebnisse führen. GWA-Studien stellen auch für nicht-Mendelsche Erkrankungen einen wertvollen Fortschritt gegenüber familienbasierten Verknüpfungsstudien dar [81–84].

Die Projekte Human Genome, International HapMap und Fortschritte bei Hochdurchsatz-Genotypisierungstechnologien haben GWAS technisch machbar gemacht. Durch GWAS werden unter Verwendung kommerziell verfügbarer SNP-Typisierungsplattformen zahlreiche Orte identifiziert, die zum Krankheitsrisiko für häufige Krankheiten beitragen, von denen viele noch nie zuvor vorgestellt wurden, und einen neuen Weg zum Verständnis von Krankheit, Behandlung und Prävention eröffnet haben [85–88].

GWAS haben das Gebiet der Genetik komplexer Krankheiten revolutioniert und zahlreiche überzeugende Assoziationen für komplexe menschliche Merkmale und Krankheiten geschaffen. GWAS beziehen das gesamte Genom in die Krankheitsprädisposition ein und widerspiegeln die meisten Assoziationssignale, Varianten und Gene. Die weiterhin

wachsende Liste der replizierbaren Assoziationen hat sich über die übliche Variation hinaus auf seltene Variationen ausgeweitet [89–91].

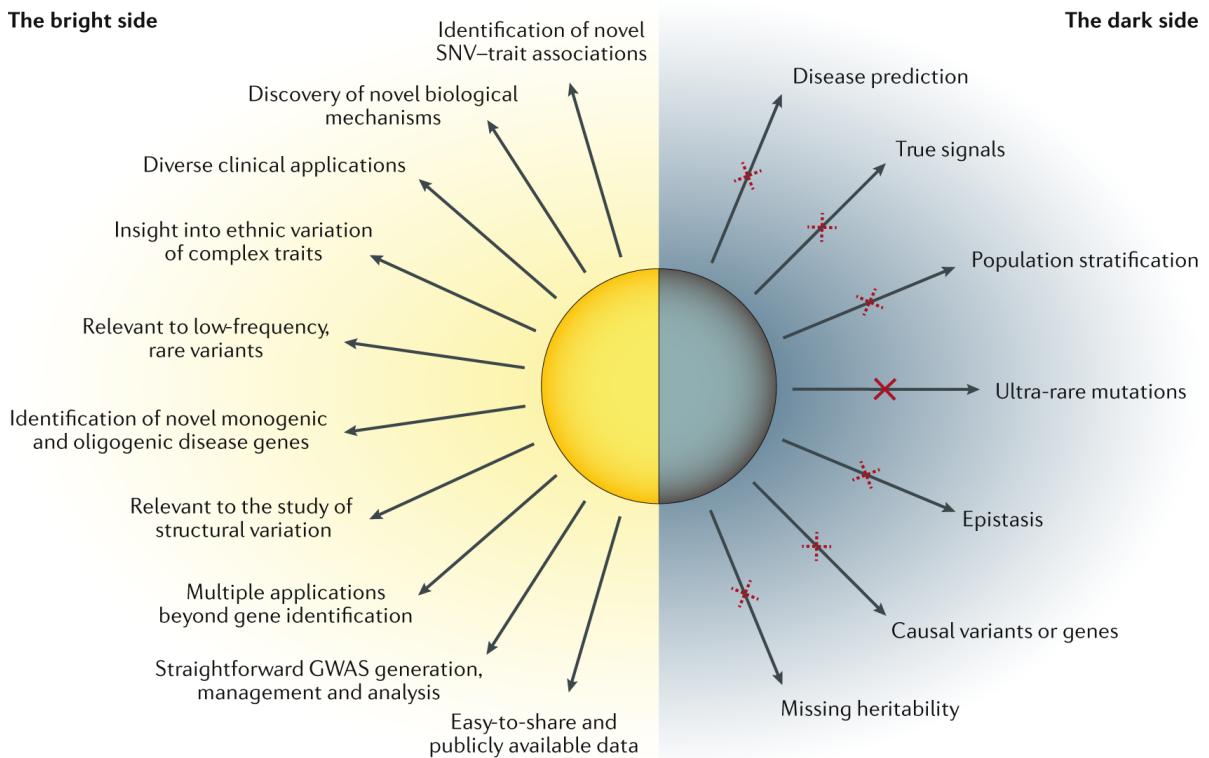


Abbildung 6: Vorteile und Einschränkungen von GWAS bei der Verwendung von SNP-Arrays [92].

(Quelle: Torkamani A, Wineinger NE, Topol EJ. The personal and clinical utility of polygenic risk scores. *Nat Rev Genet.* 2018 Sep;19(9):581-590. doi: 10.1038/s41576-018-0018-x. PMID: 29789686)

Eine visuelle Darstellung der aktuellen Vorteile (die helle Seite) und Einschränkungen (die dunkle Seite) genomweiter Assoziationsstudien (GWAS) ist auf Abbildung 6 zu sehen. [92]. Durch die Datenerfassung und -analyse nähern sich einige polygene Risikowerte, die das Krankheitsrisiko vorhersagen. Es ist nachzudenken, wie polygene Tests am besten in die Klinik integriert werden können. Bei komplexen genetischen Erkrankungen, bei denen das Risiko von mehreren genetischen Komponenten zusammen mit der Umwelt beeinflusst wird, ist der Kalkül jedoch komplizierter. GWAS, die nach der Sequenzierung des menschlichen Genoms entstanden sind, konnten nur einige der Varianten identifizieren, die die genetische Komponente komplexer Krankheiten erklären [93]. Genetische epidemiologische Studien zeigten, dass die Störungen nicht durch die Veränderung eines

einzelnen Gens erklärt werden. Daher der Name „polygene“ oder „komplexe“ Krankheiten. GWAS bietet interessante Möglichkeiten für die Entwicklung neuer Behandlungen, aber bisher waren die Ergebnisse enttäuschend bei der Vorhersage des Gesamtrisikos von Krankheiten. So haben Forscher auf diesem Gebiet erst einmal herausgefunden, was diese noch unbekannte „dunkle Materie“ über die Erbllichkeit komplexer Krankheiten erklärt [94].

2.2 GWAS – Schizophrenie und Assoziation mit anderen (psychischen) Störungen PubMed.gov Literaturrecherche 2020–2022

The screenshot shows the PubMed.gov search interface. The search bar contains 'schizophrenia gwas'. Below the search bar, there are buttons for 'Advanced', 'Create alert', and 'Create RSS', and a 'User Guide' link. The search results are sorted by 'Best match' and displayed on page 1 of 5. A bar chart shows the number of results by year from 2020 to 2022, with a peak in 2022. The filters applied are 'Meta-Analysis'. The first result is a large-scale genome-wide association study meta-analysis of cannabis use disorder, published in Lancet Psychiatry in 2020. The article title is 'A large-scale genome-wide association study meta-analysis of cannabis use disorder'. The authors listed are Johnson EC, Demontis D, Thorgeirsson TE, Walters RK, Polimanti R, Hatoum AS, Sanchez-Roige S, Paul SE, Wendt FR, Clarke TK, Lai D, Reginsson GW, Zhou H, He J, Baranger DAA, Gudbjartsson DF, Wedow R, Adkins DE, Adkins AE, Alexander J, Bacanu SA, Bigdeli TB, Boden J, Brown SA, Bucholz KK, Bybjerg-Grauholm J, Corley RP, Degenhardt L, Dick DM, Domingue BW, Fox L, Goate AM, Gordon SD, Hack LM, Hancock DB, Hartz SM, Hickie IB, Hougaard DM, Krauter K, Lind PA, McClintick JN, McQueen MB, Meyers JL, Montgomery GW, Mors O, Mortensen PB, Nordentoft M, Pearson JF, Peterson RE, Reynolds MD, Rice JP, Runarsdottir V, Saccone NL, Sherva R, Silberg JL, Tarter RE, Tyrfingsson T, Wall TL, Webb BT, Werge T, Wetherill L, Wright MJ, Zellers S, Adams MJ, Bierut LJ, Boardman JD, Copeland WE, Farrer LA, Foroud TM, Gillespie NA, Gruzza RA, Harris KM, Heath AC, Hesselbrock V, Hewitt JK, Hopfer CJ, Horwood J, Iacono WG, Johnson EO, Kendler KS, Kennedy MA, Kranzler HR, Madden PAF, Maes HH, Maher BS, Martin NG, McGue M, McIntosh AM, Medland SE, Nelson EC, Porjesz B, Riley BP, Stallings MC, Vanyukov MM, Vrieze S; Psychiatric Genomics Consortium Substance Use Disorders Workgroup, Davis LK, Bogdan R, Gelernter J, Edenberg HJ, Stefansson K, Børglum AD, Agrawal A. The article is a Free PMC article. The background information states: 'Variation in liability to cannabis use disorder has a strong genetic component (estimated twin and family heritability about 50-70%) and is associated with negative outcomes, including increased risk of psychopathology. The aim of the study was to conduct a lar ...'

Abbildung 7: Screenshot Pubmed.gov, Suche nach „schizophrenia gwas“, Suche Zeitraum 2020–2022, Article Typ: Meta-Analysis. Gesamtergebnis 41 Studien.

Mittels GWAS-Studien konnte eine große Anzahl Schizophrenie-Risikoorte identifiziert werden. In der PubMed Meta-Datenbank wurde nach „schizophrenia gwas“, Zeitraum: 2020–2022 und Article Typ: Meta-Analysis gesucht. 41 Artikel oder Studien wurden gefunden. Diese Studien wurden durchsucht und zusammengefasst (siehe Abb. 7).

Die Studie Yao X et al. 2021 hat durch einen Multi-Omics-Ansatz genetische Loci identifiziert, die mit den fünf neuropsychiatrischen Störungen (ASD, ADHS, SCZ, BIP, MDD) assoziiert sind, die dabei helfen könnten, den zugrundeliegenden molekularen Mechanismus neuropsychiatrischer Erkrankungen besser zu verstehen [109]. Die Studie

Wang Z et al. 2022 identifizierte SNP rs1006737, den Risikomarker, der auf eine wichtige Rolle von CACNA1C Gen bei der Pathogenese von Schizophrenie hindeuten könnte [111]. Das NOTCH4 Gen wurde auch als mit Schizophrenie assoziiert zu sein beschrieben. Im Gehirn von Patienten mit Schizophrenie ist SNP rs2071287 signifikant verringert. Dies führt zur Beeinträchtigung der Fähigkeit von Neuronen, sich zu vermehren, zu reparieren und zu differenzieren [96].

Das TMEM74 Gen zeigte sich signifikant für die Fähigkeit des Patienten, sich an sozialen Inferenzen zu beteiligen. Zur weiteren Abklärung sollte daran in der Zukunft geforscht werden, um die genetische Grundlage der sozialen Dysfunktionen bei Schizophrenie zu charakterisieren [107].

Laut der Studie von Gao et al. 2020 besteht eine signifikante Assoziation zwischen dem TCF4 rs2958182 Polymorphismus und Schizophrenie (siehe Abb. 8) [97].

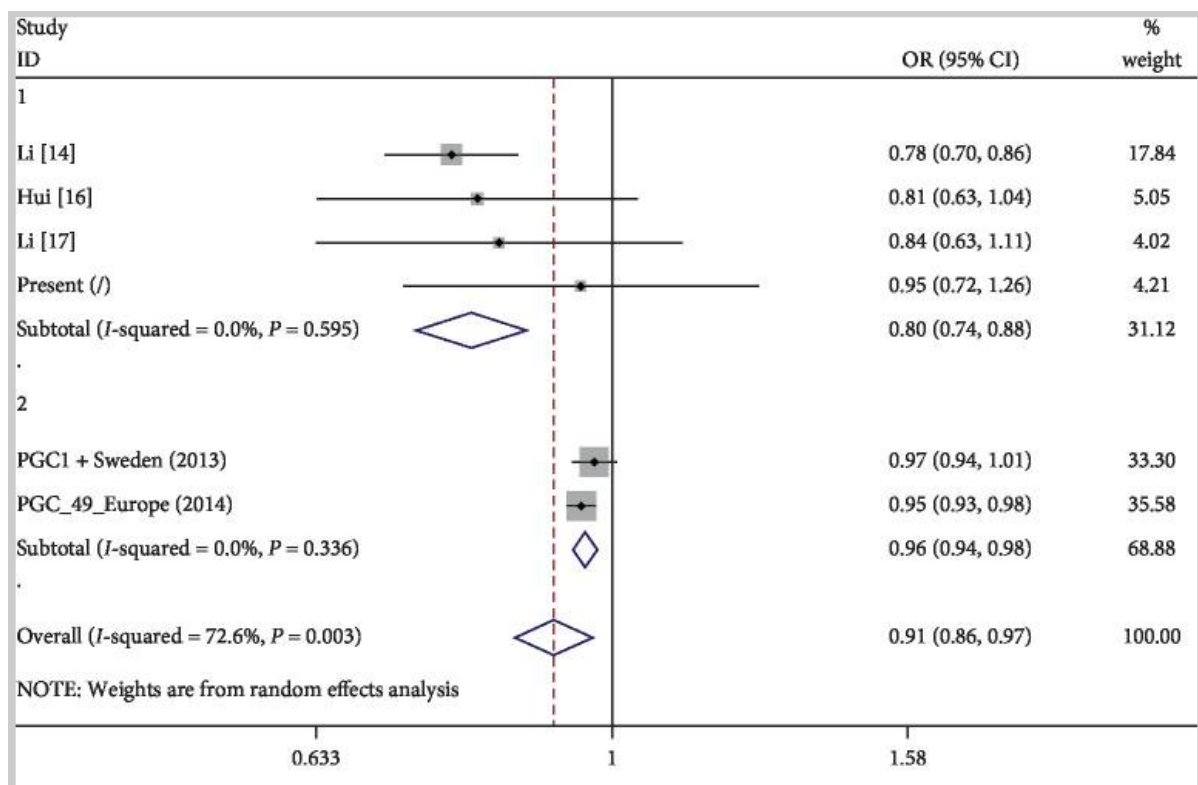


Abbildung 8: Walddiagramm des TCF4 rs2958182 Polymorphismus und SCZ-Risikos in mehreren Populationen [97].

(Quelle: Gao JY et al., Association between a *TCF4* Polymorphism and Susceptibility to Schizophrenia. Biomed Res Int. 2020 Mar 20;2020:1216303. doi: 10.1155/2020/1216303. PMID: 32280673; PMCID: PMC7115149)

Die Studie Liu et al. 2021 hat in der Han-Chinesen-Bevölkerung die Assoziationen in SHISA9 (rs7192086) und PES1 (rs57016637) identifiziert. Anhand dieser Ergebnisse könnte sowohl Einblicke in die genetische Ätiologie als auch Pathophysiologie der Schizophrenie geben werden, womit auch die Entwicklung neuer therapeutischer Angriffspunkte erleichtert werden könnte [100].

Die humangenetischen Studien aus der Schizophrenia Exome Sequencing Meta-Analysis (SCHEMA) und der Genome-Wide Association Study (GWAS) stuften das SP4-Gen als Schizophrenie-Risikogen ein. Die Studie Zhou et al. 2022 ergab, dass SP4 nicht nur ein Hochrisikogen für Schizophrenie ist, sondern es spielt auch eine entscheidende Rolle in der Regulation vieler anderer Schizophrenie-Risikogene für die Pathogenese der Schizophrenie [101].

Gemäß den Ergebnissen der Studie Reay et al. 2020 überlappen sich zahlreiche Schizophrenie-assoziierten Gene mit anderen psychiatrischen Phänotypen. Das Gen SORCS3 (kodiert Sortilin-bezogene VPS10-Domäne, die den Rezeptor 3 [SORCS3] enthält) zeigte sich mit Schizophrenie und zwei zusätzlichen Erkrankungen (ADHS und MD) assoziiert. Die Gene HAPLN4, NEK4 und GLT8D1 wurden sowohl bei Schizophrenie als auch bei BIP überexprimiert beobachtet. Das MED8 Gen (Mediator-Komplex-Untereinheit 8) präsentierte sich sowohl bei Schizophrenie als auch bei ADHS unterexprimiert. Das Neuromedin B Gen (NMB) zeigte sich bei Schizophrenie und BIP-Risiko hochreguliert. Auch das GLN3 Gen (G-Protein Core 3) war ähnlich signifikant für Schizophrenie und BIP. Das neuronale Zelladhäsionsmoleküls 1 Gen (NCAM1) konnte im Schizophrenie- und BIP-Modell signifikant verbunden gesehen werden. Das OPRD1 Gen (Delta-Opioidrezeptor) zeigte sich in den Schizophrenie-Metaanalysen mit ADHS bzw. MDD assoziiert [102].

Die Studie Liu et al. 2020 ergab 67 Gene, die sowohl mit Schizophrenie als auch mit anderen psychiatrischen Phänotypen (darunter bipolare Störung, schwere depressive Störung, ADHS und Autismus-Spektrum-Störung) assoziiert waren. Die MAGMA, DDHD2, TMEM110, ITIH4, COG8, CACNA1C und GLT8D1 Gene zeigten sich mit Schizophrenie und BIP assoziiert. Die SFMBT1 Gen Expression zeigte sich signifikant bei Schizophrenie und BIP herunterreguliert. Das ZDHHC5 Gen zeigte sich bei Schizophrenie und MDD überexprimiert [103].

Das FAN1 Gen (Genlokalisierung 15q13.3) kodiert die Fanconi-Anämie-assoziierte Nuklease 1. Das Gen zeigte sich mit Schizophrenie, bipolaren und anderen neurologischen

Entwicklungsstörungen assoziiert. Es konnte gezeigt werden, dass SNPs rs7171212 mit bipolaren und Schizophrenie assoziiert waren, rs4779796 nur mit Schizophrenie [104].

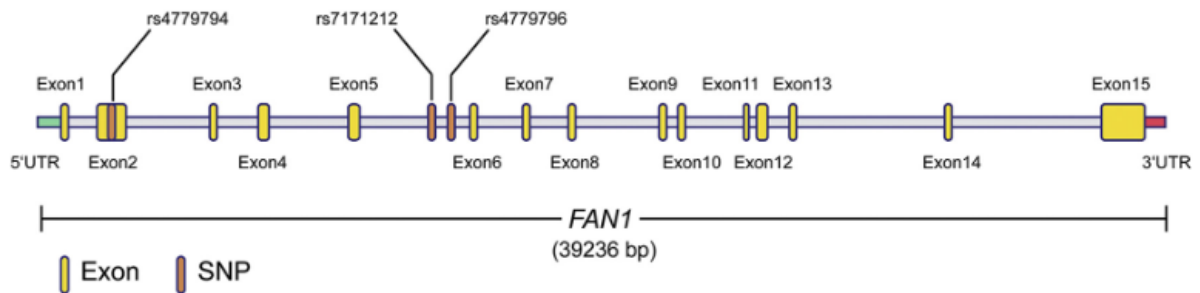


Abbildung 9: Relative Positionen der SNP in der FAN1 Gen [104].

(Quelle: Jian X et al., Common variants in FAN1, located in 15q13.3, confer risk for schizophrenia and bipolar disorder in Han Chinese. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020 Dec 20;103:109973. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.109973. Epub 2020 May 22. PMID: 32450113)

Das SNP rs17076061 (Locus auf Chromosom 5q35.2) beteiligt sich an der neuronalen Entwicklung und Regeneration [106].

Die GWAS-Studie Thalamuthu et al. 2022 identifizierte eine Reihe signifikant interagierender SNPs bzw. Gene, die im Gehirn exprimiert werden und wichtige Rollen, wie etwa die für die neuronale Entwicklung, spielen:

- Hier konnten mehrere Gene identifiziert werden, die an physiologischen Prozessen zur Entwicklung und Aufrechterhaltung der Kognition bei MDD beteiligt sind (MPO, FOXO1, PDE3A, TSLP, NLRP9, ADAMTS5, ROBO1). Die Ergebnisse deuten auf Gene, die auf potenzielle neuartige therapeutische Wirkstoffe, die bei Patienten mit MDD-assoziiierter kognitiver Dysfunktion erforscht werden könnten.
- Das SNP rs188552424 in TNFRSF21 Gen ist an der negativen Regulation der Oligodendrozyten-Reifung beteiligt.
- Das SNP rs112979588 in DCAF6 Gen wird vermutet, an der Stabilität der neuromuskulären Verbindung beteiligt zu sein.
- Einzelne SNPs in TSLP (ein an der Immunfunktion beteiligtes Gen), REEP3 (an der Mikrotubulibindung beteiligt), und 2 SNPs in PDE3A (ein an der zerebralen endothelialen Dysfunktion beteiligtes Gen) zeigten sich mit der Exekutivfunktion verbunden zu sein.
- Die SNPs rs117823280 (ZNF839) und rs117688348 (MYH10) präsentierten sich signifikant mit verzögerten Gedächtnis assoziiert zu sein.

- Eine Punktmutation des MYH10-Gens bei Mäusen konnte zeigen, an Entwicklungsherz- und Hirndefekten beteiligt zu sein.
- Die Gene DCAF6, REEP3 und PDE3A zeigten sich mit der exekutiven Funktion assoziiert.
- Das SNP rs72635025 (ADAMTS5) ist beteiligt an der Regulation von Reelin – einem wichtigen Protein für die kortikale Entwicklung, und das SNP rs114216628 (ROBO1) ist an der Axonführung beteiligt.
- Die SNPs rs139747326 (PTAR1), rs148528269 (REEP3), rs112979588 (DCAF6), rs117658905 (CPXM1) und rs72635025 (ADAMTS5) zeigten sich der Exekutivfunktion und Verarbeitungsgeschwindigkeit zugeordnet.
- Es konnte eine Reihe von Genen gefunden werden, die im Gehirn exprimiert werden: in der Amygdala (TNFRSF21, DCAF6), im anterioren cingulären Kortex (TNFRSF21), in Basalganglien (MYH10, DCAF6), im frontalen Kortex (TNFRSF21, DCAF6, VMP1), im Hippocampus (REEP3), im Hypothalamus (TNFRSF21, REEP3) und im Kleinhirn (REEP3, TNFRSF21, DCAF6, VMP1, PTAR1).
- Es wurde eine Reihe von Genen festgestellt, die mit kognitiven Phänotypen assoziiert sind (kanonische Signalwege, Krankheiten und Biofunktionen usw.), darunter MPO, FOXO1, PDE3A, TSLP, NLRP9, ADAMTS5, ROBO1 und REST.
- Es konnten Gene nachgewiesen werden:
 - 1.) für die exekutive Funktion das Datensatzgen NPNT, das Östrogenrezeptor 2 Gen (ESR2), das Androgenrezeptor Gen (AR), das Tumorprotein 53 Gen (TP 53) und das Amyloid-Vorläuferprotein Gen (APP).
 - 2.) für die Verarbeitungsgeschwindigkeit wurde das Datensatzgen VMP1, TP53, TGFB1, HNF4A und NFkB-Komplex nachgewiesen [113].

Es wurden genetische Komponenten beschrieben, die mit einem erhöhten Risiko für Schizophrenie und andere Psychopathologien bei Cannabiskonsum verbunden sind [95].

Anhand der Ergebnisse der GWAS-Metaanalyse (Warrier et al. 2021) wird vermutet, dass Misshandlungen in der Kindheit eine Kausalität mit der psychischen Gesundheit aufweisen könnten. Diese Ergebnisse identifizierten Forschungswege, die Kindesmisshandlung vorbeugen und über langfristige Auswirkungen informieren [99].

Die Studie Ma C et al. 2020 umfasste eine Cross-Disorder-Meta-Analyse in der Han-Chinesen-Bevölkerung. Hier wurde das SNP rs10162727, Locus im TRPM1-Gen, in Schizophrenie untersucht, und es konnten keine signifikanten Hinweise gefunden, die die

Varianten des TRPM1-Gens mit einer der untersuchten psychischen Störungen in Verbindung bringen [112]. Es wurde ein Zusammenhang zwischen Schizophrenie und rheumatoider Arthritis vermutet. Dies konnte aber in der Studie Zamanpoor et al. 2020 statistisch nicht bewiesen werden. Jedoch wurde in dieser Studie darauf hingedeutet, dass sowohl Schizophrenie eine autoimmune Grundlage als auch rheumatoide Arthritis eine aktive neurologische Komponente haben könnte [98]. Gemäß Studienbeobachtungen wurde ein Zusammenhang der Schizophrenie mit Prostatakrebs vermutet. Die Meta-Analyse in der Studie Ge F et al. 2022 konnte keine Verbindung zwischen Schizophrenie und Prostatakrebs bringen [105]. Laut Studie Wang Z et al. 2022 war genetisch vorhergesagte Schizophrenie negativ mit morgendlicher Tagespräferenz und kurzer Schlafdauer und positiv mit Mittagsschlaf und langer Schlafdauer assoziiert. Diese Schlafmerkmale könnten als potenzielles Behandlungsziel für Patienten mit Schizophrenie gesehen werden [108]. Die Studie Aoki et al. 2022 untersuchte die genetische Korrelation zwischen Schizophrenie und metabolischem Syndrom. Hier zeigte sich, dass das metabolische Syndrom bei Schizophrenie-Patienten nicht mit genetischen Komponenten assoziiert war, sondern mit Umweltfaktoren, einschließlich Antipsychotika, Änderungen des Lebensstils, schlechter Ernährung, körperlicher Inaktivität und Lebensbedingungen [110].

2.3 Tabellarische Zusammenfassung der Risikogene bzw. SNPs

PubMed.gov Literaturrecherche 2020–2022

Die in den recherchierten Studien beschriebenen Schizophrenie-Risikogene bzw. SNPs wurden in den Datenbanken OMIM und NCBI gesucht. In dieser Masterarbeit wurden die Gene nach Funktion, Beschreibung, zytogenetischer Lage, genomischer Koordination, Biotyp, OMIM Code und Quelle zusammengefasst und in Tabellenform dargestellt.

Es wurden auch Gene – ID und Updated-Datum notiert.

NOTCH4 notch receptor 4 [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 4855, updated on 25-Sep-2022

Das Genprodukt gehört zu der NOTCH-Proteinfamilie. Das ist eine Transmembranproteinfamilie und spielt eine Rolle in dem interzellulären Signalweg. Es wurden Mutationen von dem Gen beschrieben, die mit Schizophrenie assoziiert sein könnten [RefSeq, Jan 2016] [114].

Tabelle 1: NOTCH4 Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	NOTCH4
Beschreibung	Notch-Rezeptor 4
Zytogenetische Lage	6p21.32
Genomische Koordinaten (GRCh38)	6:32,194,843-32,224,067
Biotyp	protein_coding
OMIM	164951
Quelle	https://omim.org/entry/164951?search=164951&highlight=164951 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=NOTCH4

SNP rs2071287

Tabelle 2: SNP rs2071287

Variantentyp	SNV
Allele	C > T
Chromosom	6:32202656 (GRCh38) 6:32170433 (GRCh37)
Kanonische SPDI	NC_000006.12:32202655:C:T
Gen	NOTCH4
Funktionale Konsequenz	intron_variant
Gültig	nach Frequenz,nach Alfa,nach Cluster
HGVS	NC_000006.12:g.32202656C>T, NC_000006.11:g.32170433C>T, NG_028190.1:g.26412G>A, NT_113891.3:g.3641016T>C, NT_113891.2:g.3641122T>C, NT_167249.2:g.3518873T>C, NT_167249.1:g.3518171T>C, NT_167248.2:g.3425864C>T, NT_167248.1:g.3431460C>T, NT_167247.2:g.3544682C>T, NT_167247.1:g.3550267C>T, NT_167246.2:g.3507639C>T, NT_167246.1:g.3513259C>T, NT_167244.2:g.3535267T>C, NT_167244.1:g.3485183T>C
Quelle	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs2071287

TCF4 transcription factor 4 [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 6925, updated on 6-Nov-2022

Dieses Gen kodiert ein Protein für den Transkriptionsfaktor 4. Bei breiter Expression kann das Gen unter anderem auch eine wichtige Rolle bei der Entwicklung des Nervensystems spielen. Ein TCF4 Defekt ist Ursache des Pitt-Hopkins-Syndroms. Eine Fuchs-Endothelhornhautdystrophie wird durch > 50 intronische CTG-Wiederholungseinheiten verursacht. Es wurden mehrere alternativ gespleißte Transkriptvarianten beschrieben [zur Verfügung gestellt von RefSeq, Jul 2016] [115].

Tabelle 3: TCF4 Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	TCF4
Beschreibung	Transkriptionsfaktor 4
Zytogenetische Lage	18q21.2
Genomische Koordinaten (GRCh38)	18:55,222,185-55,635,957
Biotyp	protein_coding
OMIM	602272
Quelle	https://www.omim.org/entry/602272 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=TCF4

SHISA9 shisa family member 9 [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 729993, updated on 22-Sep-2022

Das SHISA9 Gen beteiligt sich an der Rezeptoraktivität in neuronalen Synapsen, die PDZ-Domänenbindungsaktivität, AMPA-Rezeptoraktivität, neuronalen synaptischen Plastizität, und ist Bestandteil der postsynaptischen Dichtemembran [zur Verfügung gestellt von Alliance of Genome Resources, Apr 2022] [116].

Tabelle 4: SHISA9 Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	SHISA9
Beschreibung	SHISA FAMILY, MEMBER 9
Zytogenetische Lage	16p13.12
Genomische Koordinaten (GRCh38)	16:12,901,598-13,563,017
Biotyp	protein_coding
OMIM	613346
Quelle	https://omim.org/entry/613346?search=SHISA9&highlight=shisa9 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=SHISA9

SNP rs7192086

Tabelle 5: SNP rs7192086

Variantentyp	SNV
Allele	T>A,C,G
Chromosom	16:12967754 (GRCh38) 16:13061611 (GRCh37)
Kanonische SPDI	NC_000016.10:12967753:T:A, NC_000016.10:12967753:T:C, NC_000016.10:12967753:T:G
Gen	SHISA9
Funktionale Konsequenz	genic_downstream_transcript_variant.intron_variant
Gültig	nach Frequenz,nach Alfa,nach Cluster
MAF	T=0,244687/20310 (ALFA) G=0,0,/0 (KOREANISCH) T=0,052632/2 (PRJEB36033) T=0,180556/39 (Katar) T=0,197321/884 (Estnisch) T=0,20428/105 (SGDP_PRJ)T=0,21
LKW	NC_000016.10:g.12967754T>A, NC_000016.10:g.12967754T>C, NC_000016.10:g.12967754T>G, NC_000016.9:g.13061611T>A, NC_000016.9:g.13061611T>C, NC_000016.9:g.13061611T>G
Quelle	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs7192086

PES1 pescadillo ribosomal biogenesis factor 1 [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 23481, updated on 6-Nov-2022

Das Gen kodiert ein Protein, das sich an Bildung vom PeBoW-Komplex beteiligt, somit eine Rolle bei der Zellproliferation durch prä-rRNA-Prozessierung und 60S ribosomale Untereinheitenreifung spielt. Wichtig zu erwähnen ist die Expression dieses Gens bei der Proliferation und Tumorgenität von Brustkrebs. Es wurden alternativ gespleißte Transkriptvarianten beobachtet, die mehrere Isoformen kodieren [zur Verfügung gestellt von RefSeq, Aug 2011] [117].

Tabelle 6: PES1 Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	PES1
Beschreibung	Pescadillo ribosomale Biogenese Faktor 1
Zytogenetische Lage	22q12.2
Genomische Koordinaten (GRCh38)	22:30,576,625-30,607,013
Biotyp	protein_coding
OMIM	605819
Quelle	https://omim.org/entry/605819?search=PES1&highlight=pes1 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=PES1

SNP rs57016637

Tabelle 7: SNP rs57016637

Variantentyp	SNV
Allele	C>G,T
Chromosom	22:30596938 (GRCh38) 22:30992925 (GRCh37)
Kanonische SPDI	NC_000022.11:30596937:C:G, NC_000022.11:30596937:C:T
Gen	PES1
Funktionale Konsequenz	intron_variant,genic_upstream_transcript_variant
Gültig	nach Frequenz, nach Alfa, nach Cluster
MAF	G=0.00005/1 (ALFA) G=0.00022/1 (Estonian) G=0.01817/91 (1000Genomes) G=0.08664/253 (KOREAN) G=0.09034/1510 (TOMMO) G=0.10079/179 (Korea1K) C=0.44444/8 (SGDP_PRJ)
HGVS	NC_000022.11:g.30596938C>G, NC_000022.11:g.30596938C>T, NC_000022.10:g.30992925C>G, NC_000022.10:g.30992925C>T
Quelle	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs57016637

SP4 Sp4-Transkriptionsfaktor [Homo sapiens (human)]

Gen-ID: 6671, aktualisiert am 26-Oct-2022

Das Gen kodiert ein Transkriptionsfaktor, der an die GC-Promotorregion einer Vielzahl von Genen binden kann. Dieses Gen kann an bipolarer Störung und Schizophrenie beteiligt sein [zur Verfügung gestellt von RefSeq, Mai 2016] [118].

Tabelle 8: SP4 Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	SP4
Beschreibung	Sp4-Transkriptionsfaktor
Zytogenetische Lage	7p15.3
Genomische Koordinaten (GRCh38)	7:21,428,083-21,514,822
Biotyp	protein_coding
OMIM	605819
Quelle	https://omim.org/entry/600540?search=SP4&highlight=sp4 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=SP4+

SORCS3 sortilin related VPS10 domain containing receptor 3 [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 22986, updated on 22-Sep-2022

Das Gen kodiert ein Typ-I-Rezeptor-Transmembranprotein, das Mitglied der Vakuolarproteinsortier-10-Rezeptorfamilie ist. Es wurde beschrieben, dass das Transkript im Gehirn überexprimiert wird und dass genetische Variation in diesem Gen mit der Alzheimer-Krankheit assoziiert ist [zur Verfügung gestellt von RefSeq, Dez 2014] [119].

Tabelle 9: SORCS3 Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	SORCS3
Beschreibung	sortilin related VPS10 domain containing receptor 3
Zytogenetische Lage	10q25.1
Genomische Koordinaten (GRCh38)	10:104,641,290-105,265,242
Biotyp	protein_coding
OMIM	606285
Quelle	https://omim.org/entry/606285?search=SORCS3&highlight=sorcs3 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/22986

HAPLN4 hyaluronan and proteoglycan link protein 4 [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 404037, updated on 5-Aug-2022

Es wird vermutet, dass HAPLN4 an der Entwicklung des zentralen Nervensystems und des Skelettsystems beteiligt ist [zur Verfügung gestellt von Alliance of Genome Resources, Apr 2022] [120].

Tabelle 10: HAPLN4 Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	HAPLN4
Beschreibung	hyaluronan and proteoglycan link protein 4
Zytogenetische Lage	19p13.11
Genomische Koordinaten (GRCh38)	19:19,254,756-19,262,804
Biotyp	protein_coding
OMIM	619710
Quelle	https://omim.org/entry/619710?search=HAPLN4&highlight=hapln4 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=HAPLN4+

NEK4 NIMA related kinase 4 [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 6787, updated on 5-Aug-2022

Das Gen kodiert eine Serin/Threonin-Proteinkinase. Diese Proteinkinase beteiligt sich an die replikative Seneszenz, am Zellzyklus-Arrest als Reaktion auf doppelsträngige DNA-Schäden. Ebenso spielt es eine Rolle bei der Aufrechterhaltung der Ciliumintegrität. Die NEK4-Gendefekte wurden mit Ziliopathien in Verbindung gebracht [zur Verfügung gestellt von RefSeq, Jan 2017] [121].

Tabelle 11: NEK4 Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	NEK4
Beschreibung	NIMA related kinase 4
Zytogenetische Lage	3p21.1
Genomische Koordinaten (GRCh38)	3:52,708,444-52,770,940
Biotyp	protein_coding
OMIM	601959
Quelle	https://omim.org/entry/601959?search=nek4&highlight=nek4 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=NEK4

MED8 mediator complex subunit 8 [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 112950, updated on 22-Sep-2022

Das Gen kodiert ein Protein, dass die transkriptionelle Aktivierung durch Interaktion mit RNA-Polymerase II und genspezifischen Transkriptionsfaktoren unterstützt. Das Protein kann auch bei der Ubiquitin-Ligatur und beim Proteinabbau funktionieren [zur Verfügung gestellt von RefSeq, Jan 2013] [122].

Tabelle 12: MED8 Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	MED8
Beschreibung	mediator complex subunit 8
Zytogenetische Lage	1p34.2
Genomische Koordinaten (GRCh38)	1:43,383,917-43,389,800
Biotyp	protein_coding
OMIM	607956
Quelle	https://omim.org/entry/607956?search=MED8&highlight=med8 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=MED8

NMB neuromedin B [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 4828, updated on 28-Sep-2022

Das Gen kodiert ein Neuropeptid, den Neuromedin-B-Rezeptor (NMBR), der die Kontraktion der glatten Darmmuskulatur negativ reguliert. Es wurden Polymorphismen dieses Gens beschrieben, die mit Hunger, Gewichtszunahme und Fettleibigkeit assoziiert sein könnten [zur Verfügung gestellt von RefSeq, Jul 2015] [123].

Tabelle 13: NMB Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	NMB
Beschreibung	neuromedin B
Zytogenetische Lage	7p15.3
Genomische Koordinaten (GRCh38)	7:23,246,775-23,275,108
Biotyp	protein_coding
OMIM	604368
Quelle	https://omim.org/entry/604368?search=NMB&highlight=nmb https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=NMB

NCAM1 neural cell adhesion molecule 1 [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 4684, updated on 26-Oct-2022

Das Gen kodiert ein Zelladhäsionsprotein der Immunglobulin-Superfamilie. Das Protein reguliert die Neurogenese, das Neuritenwachstum, die Zellmigration. Das NCAM1-Gen ist an der Entwicklung des Nervensystems beteiligt. Dazu beteiligt sich auch an der Expansion von T-Lymphozyten, B-Lymphozyten und natürlichen Killerzellen (NK), somit spielt eine wichtige Rolle bei der Immunüberwachung. Das Protein spielt eine Rolle bei der Signaltransduktion. Eine Isoform dieses Gens ist das Zelloberflächenmolekül CD56. Dies spielt eine Rolle bei mehreren myeloproliferativen Erkrankungen [zur Verfügung gestellt von RefSeq, Aug 2020] [124].

Tabelle 14: NCAM1 Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	NCAM1
Beschreibung	neural cell adhesion molecule 1
Zytogenetische Lage	11q23.2
Genomische Koordinaten (GRCh38)	11:112,961,420-113,278,436
Biotyp	protein_coding
OMIM	116930
Quelle	https://omim.org/entry/116930?search=NCAM1&highlight=ncam1 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=NCAM1

OPRD1 opioid receptor delta 1 [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 4985, updated on 25-Sep-2022

Das Gen kodiert das Protein, intrinsischer Bestandteil der Plasmamembran und beteiligt sich an mehreren Prozessen (G-Protein-gekoppeltem Opioidrezeptor-Signalweg; zelluläre Reaktion auf Hypoxie; und positive Regulation der Peptidyl-Serin-Phosphorylierung. Es ist intrinsischer Bestandteil der Plasmamembran [zur Verfügung gestellt von Alliance of Genome Resources, Apr 2022] [125].

Tabelle 15: OPRD1 Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	OPRD1
Beschreibung	opioid receptor delta 1
Zytogenetische Lage	1p35.3
Genomische Koordinaten (GRCh38)	1:28,812,170-28,871,267
Biotyp	protein_coding
OMIM	165195
Quelle	https://omim.org/entry/165195?search=OPRD1&highlight=opr1 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=OPRD1

CACNA1C calcium voltage-gated channel subunit alpha1 C [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 775, updated on 13-Nov-2022

Das Gen kodiert ein Protein für eine alpha-1-Untereinheit eines spannungsabhängigen Kalziumkanals. Das kodierte Protein bindet an Dihydropyridin und wird durch Dihydropyridin gehemmt. In bestimmten Situationen werden möglicherweise

nichtfunktionelle Ionenkanal-Untereinheiten gebildet [zur Verfügung gestellt von RefSeq, Okt 2012] [126].

Tabelle 16: CACNA1C Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	CACNA1C
Beschreibung	calcium voltage-gated channel subunit alpha1 C
Zytogenetische Lage	12p13.33
Genomische Koordinaten (GRCh38)	12:1,970,780-2,697,950
Biotyp	protein_coding
OMIM	114205
Quelle	https://omim.org/entry/114205?search=CACNA1C&highlight=cacna1c https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=CACNA1C

GLT8D1 glycosyltransferase 8 domain containing 1 [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 55830, updated on 6-Nov-2022

Das Gen kodiert ein Protein der Glykosyltransferase-Familie [zur Verfügung gestellt von RefSeq, Mai 2013] [127].

Tabelle 17: GLT8D1 Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	GLT8D1
Beschreibung	glycosyltransferase 8 domain containing 1
Zytogenetische Lage	3p21.1
Genomische Koordinaten (GRCh38)	3:52,694,486-52,705,791
Biotyp	protein_coding
OMIM	618399
Quelle	https://omim.org/entry/618399?search=GLT8D1&highlight=glt8d1 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=GLT8D1

DDHD2 DDHD domain containing 2 [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 23259, updated on 28-Sep-2022

Das Gen kodiert ein Phospholipase-Enzym, dies beteiligt sich am Membrantransport zwischen dem endoplastischen Retikulum und dem Golgi-Körper. Eine Gen-Mutation hier kann autosomal-rezessive spastische Paraplegie verursachen [zur Verfügung gestellt von RefSeq, Dez 2013] [128].

Tabelle 18: DDHD2 Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	DDHD2
Beschreibung	DDHD domain containing 2
Zytogenetische Lage	8p11.23
Genomische Koordinaten (GRCh38)	8:38,231,585-38,273,647
Biotyp	protein_coding
OMIM	615003
Quelle	https://omim.org/entry/615003?search=DDHD2&highlight=ddhd2 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=DDHD2

ITIH4 inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 4 [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 3700, updated on 5-Aug-2022

Das Gen kodiert ein Protein, das ins Blut sezerniert wird. Die Überexpression dieses Gens wurde während eines chirurgischen Traumas beobachtet [zur Verfügung gestellt von RefSeq, Okt 2009] [129].

Tabelle 19: ITIH4 Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	ITIH4
Beschreibung	inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 4
Zytogenetische Lage	3p21.1
Genomische Koordinaten (GRCh38)	3:52,812,962-52,830,672
Biotyp	protein_coding
OMIM	600564
Quelle	https://omim.org/entry/600564?search=ITIH4&highlight=itih4 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=ITIH4

COG8 component of oligomeric golgi complex 8 [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 84342, updated on 26-Oct-2022

Das Gen kodiert ein Protein, das eine strukturelle Rolle im Golgi-Apparat spielt und am intrazellulären Membrantransport und der Glykoproteinmodifikation beteiligt ist. Mutationen an COG8 Gen verursachen schwere psychomotorische Retardierung, Gedeihstörungen, Krampfanfälle und Intoleranz gegenüber Milch- und Weizenprodukten [zur Verfügung gestellt von RefSeq, Jul 2008] [130].

Tabelle 20: COG8 Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	COG8
Beschreibung	component of oligomeric golgi complex 8
Zytogenetische Lage	16q22.1
Genomische Koordinaten (GRCh38)	16:69,326,428-69,339,564
Biotyp	protein_coding
OMIM	606979
Quelle	https://omim.org/entry/606979?search=COG8&highlight=cog8 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=COG8

SFMBT1 Scm like with four mbt domains 1 [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 51460, updated on 6-Sep-2022

Das Gen kodiert ein Protein. Das Protein enthält vier bösartige Hirntumor-Wiederholungsdomänen (mbt) und wird vermutet, an der Antigenerkennung beteiligt zu sein [zur Verfügung gestellt von RefSeq, Jun 2012] [131].

Tabelle 21: SFMBT1 Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	SFMBT1
Beschreibung	Scm like with four mbt domains 1
Zytogenetische Lage	3p21.1
Genomische Koordinaten (GRCh38)	3:52,903,572-53,046,073
Biotyp	protein_coding
OMIM	607319
Quelle	https://omim.org/entry/607319?search=SFMBT1&highlight=sfmbt1 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=SFMBT1

ZDHHC5 zinc finger DHHC-type palmitoyltransferase 5 [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 25921, updated on 6-Nov-2022

Das Gen kodiert ein Protein, dass Palmitoyltransferase-Aktivität aktiviert [zur Verfügung gestellt von Alliance of Genome Resources, Apr 2022] [132].

Tabelle 22: ZDHHC5 Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	ZDHHC5
Beschreibung	zinc finger DHHC-type palmitoyltransferase 5
Zytogenetische Lage	11q12.1
Genomische Koordinaten (GRCh38)	11:57,668,114-57,701,182
Biotyp	protein_coding
OMIM	614586
Quelle	https://omim.org/entry/614586?search=ZDHHC5&highlight=zdhhc5 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=ZDHHC5

CXXC4 CXXC finger protein 4 [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 80319, updated on 13-May-2022

Das Gen kodiert ein Protein, das negativ die integrierte Signalübertragung durch Interaktion mit dem postsynaptischen Dichteprotein reguliert [zur Verfügung gestellt von RefSeq, Sep 2015] [133].

Tabelle 23: CXXC4 Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	CXXC4
Beschreibung	CXXC finger protein 4
Zytogenetische Lage	4q24
Genomische Koordinaten (GRCh38)	4:104,468,308-104,494,894
Biotyp	protein_coding
OMIM	611645
Quelle	https://omim.org/entry/611645?search=CXXC4&highlight=cxxc4 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=CXXC4

FAN1 FANCD2 and FANCI associated nuclease 1 [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 22909, updated on 30-Oct-2022

Das Gen kodiert ein Protein, das eine Rolle bei der Reparatur von DNA-Interstrang-Vernetzungen spielt [zur Verfügung gestellt von RefSeq, Feb 2016] [134].

Tabelle 24: FAN1 FANCD2 and FANCI Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	FAN1
Beschreibung	FANCD2 and FANCI associated nuclease 1
Zytogenetische Lage	15q13.3
Genomische Koordinaten (GRCh38)	15:30,903,852-30,943,108
Biotyp	protein_coding
OMIM	613534
Quelle	https://omim.org/entry/613534?search=FAN1&highlight=fan1 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=FAN1

SNP rs7171212**Tabelle 25:** SNP rs7171212

Variantentyp	SNV
Allele	C>T
Chromosom	15:30915508 (GRCh38) 15:31207711 (GRCh37)
Kanonische SPDI	NC_000015.10:30915507:C:T
Gen	FAN1
Funktionale Konsequenz	genic_downstream_transcript_variant,intron_variant
Gültig	nach Frequenz, nach Alfa, nach Cluster
MAF	T=0.092439/4313 (ALFA) T=0.009524/2 (Vietnamese) T=0.018823/55 (KOREAN) T=0.025/1 (GENOME_DK) T=0.051074/856 (TOMMO) T=0.056604/18 (HapMap) T=0.073333/44 (NorthernSweden) T=0.076152/76 (GoNL) T=0.082524/306 (TWINSUK) T=0.084847/327 (ALSPAC) T=0.096246/482 (1000Genomes) T=0.097222/21 (Qatari) T=0.101915/26976 (TOPMED) T=0.106118/14859 (GnomAD) T=0.122991/551 (Estonian) C=0.477273/42 (SGDP_PRJ) C=0.5/5 (Siberian)
HGVS	NC_000015.10:g.30915508C>T, NC_000015.9:g.31207711C>T, NG_032946.2:g.16657C>T, NW_011332701.1:g.3088788C>T, NT_187660.1:g.3201240C>T
Quelle	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs7171212

SNP rs4779796

Tabelle 26 Tabelle 26: SNP rs4779796

Variantentyp	SNV
Allele	C>T
Chromosom	15:30915847 (GRCh38) 15:31208050 (GRCh37)
Kanonische SPDI	NC_000015.10:30915846:C:T
Gen	FAN1
Funktionale Konsequenz	genic_downstream_transcript_variant,intron_variant
Gültig	nach Frequenz, nach Alfa, nach Cluster
MAF	T=0.176548/3335 (ALFA) T=0.025/1 (GENOME_DK) T=0.086857/152 (Korea1K) T=0.101706/298 (KOREAN) T=0.115/69 (NorthernSweden) T=0.116826/1958 (TOMMO) T=0.131263/131 (GoNL) T=0.144283/535 (TWINSUK) T=0.144785/558 (ALSPAC) T=0.165644/54 (HapMap) T=0.168527/755 (Estonian) T=0.189815/41 (Qatari) T=0.191671/26799 (GnomAD) T=0.199188/52723 (TOPMED) T=0.213858/1071 (1000Genomes) T=0.217593/47 (Vietnamese) C=0.385/77 (SGDP_PRJ) C=0.5/7 (Siberian)
HGVS	NC_000015.10:g.30915847C>T, NC_000015.9:g.31208050C>T, NG_032946.2:g.16996C>T, NW_011332701.1:g.3089127C>T, NT_187660.1:g.3201579C>T
Quelle	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs4779796

SNP rs17076061

Tabelle 27: SNP rs17076061

Variantentyp	SNV
Allele	G>A,T
Chromosom	5:173531940 (GRCh38) 5:172958943 (GRCh37)
Kanonische SPDI	NC_000005.10:173531939:G:A NC_000005.10:173531939:G:T
Gen	Konsequenz 0 (zero konsequenz)
Funktionale Konsequenz	genic_downstream_transcript_variant,intron_variant
Gültig	nach Frequenz, nach Alfa, nach Cluster
MAF	T=0.259989/4802 (ALFA) T=0.173038/507 (KOREAN) T=0.174403/2923 (TOMMO) T=0.176856/324 (Korea1K) T=0.193396/41 (Vietnamese) T=0.231629/145 (Chileans) T=0.275/11 (GENOME_DK) T=0.294917/499 (HapMap) T=0.315296/1579 (1000Genomes) T=0.337963/73 (Qatari) T=0.345/207 (NorthernSweden) T=0.353571/1584 (Estonian) T=0.353659/1363 (ALSPAC) T=0.364729/364 (GoNL) T=0.365707/96799 (TOPMED) T=0.367584/1363 (TWINSUK) T=0.369904/51757 (GnomAD) G=0.380952/112 (SGDP_PRJ) G=0.416667/15 (Siberian)
HGVS	NC_000005.10:g.173531940G>A, NC_000005.10:g.173531940G>T, NC_000005.9:g.172958943G>A, NC_000005.9:g.172958943G>T
Quelle	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs17076061

TMEM74 transmembrane protein 74 [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 157753, updated on 22-Sep-2022

Das Gen kodiert ein Protein, das sich vermutlich an Makroautophagie beteiligt [zur Verfügung gestellt von Alliance of Genome Resources, Apr 2022] [135].

Tabelle 28: TMEM74 Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	TMEM74
Beschreibung	transmembrane protein 74
Zytogenetische Lage	8q23.1
Genomische Koordinaten (GRCh38)	8:108,606,850-108,787,594
Biotyp	protein_coding
OMIM	613935
Quelle	https://omim.org/entry/606979?search=COG8&highlight=cog8 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=TMEM74

SNP rs1006737

Tabelle 29: SNP rs1006737

Variantentyp	SNV
Allele	G>A
Chromosom	12:2236129 (GRCh38) 12:2345295 (GRCh37)
Kanonische SPDI	NC_000012.12:2236128:G:A
Gen	CACNA1C
Funktionale Konsequenz	intron_variant
Gültig	nach Frequenz, nach Alfa, nach Cluster
MAF	A=0.319568/68137 (ALFA) A=0.037383/8 (Vietnamese) A=0.046075/135 (KOREAN) A=0.050764/93 (Korea1K) A=0.059487/997 (TOMMO) A=0.061869/49 (PRJEB37584) A=0.166667/36 (Qatari) A=0.247604/155 (Chileans) A=0.251323/285 (Daghestan) A=0.301518/1510 (1000Genomes) A=0.311623/311 (GoNL) A=0.324814/610 (HapMap) A=0.328333/197 (NorthernSweden) A=0.335761/1245 (TWINSUK) A=0.335964/26437 (PAGE_STUDY) A=0.347691/1340 (ALSPAC) A=0.353179/93483 (TOPMED) A=0.364322/51000 (GnomAD) G=0.375/9 (Siberian) A=0.383482/1718 (Estonian) A=0.390244/32 (PRJEB36033) A=0.4/16 (GENOME_DK) G=0.405/81 (SGDP_PRJ)
HGVS	NC_000012.12:g.2236129G>A, NC_000012.11:g.2345295G>A, NG_008801.2:g.270344G>A, NW_018654718.1:g.578273G>A
Quelle	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs1006737

SNP rs10162727

Tabelle 30: SNP rs10162727

Variantentyp	SNV
Allele	C>A,T
Chromosom	15:31051683 (GRCh38) 15:31343886 (GRCh37)
Kanonische SPDI	NC_000015.10:31051682:C:A, NC_000015.10:31051682:C:T
Gen	TRPM1
Funktionale Konsequenz	genic_downstream_transcript_variant,intron_variant
Gültig	nach Frequenz, nach Alfa, nach Cluster
MAF	T=0.019254/912 (ALFA) T=0.001667/1 (NorthernSweden) T=0.003006/3 (GoNL) T=0.00463/1 (Qatari) T=0.004792/3 (Chileans) T=0.005933/22 (TWINSUK) T=0.007525/29 (ALSPAC) T=0.01317/59 (Estonian) T=0.030351/152 (1000Genomes) T=0.030458/8062 (TOPMED) T=0.046915/73 (HapMap) C=0.458333/11 (SGDP_PRJ)
HGVS	NC_000015.10:g.31051683C>A, NC_000015.10:g.31051683C>T, NC_000015.9:g.31343886C>A, NC_000015.9:g.31343886C>T, NG_016453.2:g.114591G>T, NG_016453.2:g.114591G>A, NW_011332701.1:g.3224990C>A, NW_011332701.1:g.3224990C>T, NT_187660.1:g.3337442C>A, NT_187660.1:g.3337442C>T
Quelle	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs10162727

**TRPM1 transient receptor potential cation channel subfamily M member 1
[Homo sapiens (human)]**

Gene ID: 4308, updated on 13-Oct-2022

Das Gen kodiert ein Protein, das ein Mitglied der transienten Rezeptorpotential-Melastatin-Unterfamilie der transienten Rezeptorpotential-Ionenkanäle ist [zur Verfügung gestellt von RefSeq, Okt 2011] [136].

Tabelle 31: TRPM1 Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	TRPM1
Beschreibung	transient receptor potential cation channel subfamily M member 1
Zytogenetische Lage	15q13.3
Genomische Koordinaten (GRCh38)	15:31,001,065-31,161,160
Biotyp	protein_coding
OMIM	603576
Quelle	https://omim.org/entry/603576?search=TRPM1&highlight=trpm1 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=TRPM1

REST RE1 silencing transcription factor [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 5978, updated on 6-Nov-2022

Das Gen kodiert Protein, das zur Familie der Zinkfinger-Transkriptionsfaktoren vom Kruppel-Typ gehört [zur Verfügung gestellt von RefSeq, Mai 2018] [137].

Tabelle 32: REST Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	REST
Beschreibung	RE1 silencing transcription factor
Zytogenetische Lage	4q12
Genomische Koordinaten (GRCh38)	4:56,907,900-56,935,844
Biotyp	protein_coding
OMIM	600571
Quelle	https://omim.org/entry/600571?search=RESt&highlight=rest https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=REST

TNFRSF21 TNF receptor superfamily member 21 [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 27242, updated on 22-Sep-2022

Das Gen kodiert ein Protein der Tumornekrosefaktor-Rezeptor-Superfamilie [zur Verfügung gestellt von RefSeq, Jul 2013] [138].

Tabelle 33: TNFRSF21 Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	TNFRSF21
Beschreibung	TNF receptor superfamily member 21
Zytogenetische Lage	6p12.3
Genomische Koordinaten (GRCh38)	6:47,231,532-47,309,905
Biotyp	protein_coding
OMIM	605732
Quelle	https://omim.org/entry/605732?search=TNFRSF21&highlight=tnfrsf21 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=TNFRSF21

ARFGEF1 ADP ribosylation factor guanine nucleotide exchange factor 1 [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 10565, updated on 9-Nov-2022

Das Gen kodiert ein Aktivierungsprotein von ARFs (ADP-Ribosylierungsfaktoren). [zur Verfügung gestellt von Repse, Aug 2011] [139].

Tabelle 34: ARFGEF1 Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	ARFGEF1
Beschreibung	ADP ribosylation factor guanine nucleotide exchange factor 1
Zytogenetische Lage	8q13.2
Genomische Koordinaten (GRCh38)	8:67,173,511-67,343,781
Biotyp	protein_coding
OMIM	604141
Quelle	https://omim.org/entry/604141?search=ARFGEF1&highlight=arfgef1 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=ARFGEF1

MPO myeloperoxidase [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 4353, updated on 6-Nov-2022

Das Gen kodiert Myeloperoxidase (MPO), die für die mikrobizide Aktivität von Neutrophilen von zentraler Bedeutung sind [zur Verfügung gestellt von RefSeq, Nov 2014] [140].

Tabelle 35: MPO Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	MPO
Beschreibung	myeloperoxidase
Zytogenetische Lage	17q22
Genomische Koordinaten (GRCh38)	17:58,269,855-58,280,935
Biotyp	protein_coding
OMIM	606989
Quelle	https://omim.org/entry/606989?search=MPO&highlight=mpo https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=MPO

FOXO1 forkhead box O1 [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 2308, updated on 6-Nov-2022

Das Gen kodiert ein Protein der Forkhead-Familie der Transkriptionsfaktoren, die durch eine ausgeprägte Forkhead-Domäne gekennzeichnet sind [zur Verfügung gestellt von RefSeq, Jul 2008] [141].

Tabelle 36: FOXO1 Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	FOXO1
Beschreibung	forkhead box O1
Zytogenetische Lage	13q14.11
Genomische Koordinaten (GRCh38)	13:40,555,667-40,666,641
Biotyp	protein_coding
OMIM	136533
Quelle	https://omim.org/entry/136533?search=FOXO1&highlight=foxo1 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=FOXO1

PDE3A phosphodiesterase 3A [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 5139, updated on 28-Sep-2022

Das Gen kodiert ein Protein der cGMP-inhibierten zyklischen Nukleotidphosphodiesterase (cGI-PDE) Familie [zur Verfügung gestellt von RefSeq, Sep 2011] [142].

Tabelle 37: PDE3A Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	PDE3A
Beschreibung	phosphodiesterase 3A
Zytogenetische Lage	12p12.2
Genomische Koordinaten (GRCh38)	12:20,368,537-20,688,583
Biotyp	protein_coding
OMIM	123805
Quelle	https://omim.org/entry/123805?search=PDE3A&highlight=pde3a https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=PDE3A

TSLP thymic stromal lymphopoietin [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 85480, updated on 13-Nov-2022

Das Gen kodiert ein Protein für ein hämopoetisches Zytokin [zur Verfügung gestellt von RefSeq, Jul 2020] [143].

Tabelle 38: TSLP Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	TSLP
Beschreibung	thymic stromal lymphopoietin
Zytogenetische Lage	5q22.1
Genomische Koordinaten (GRCh38)	5:111,070,062-111,078,026
Biotyp	protein_coding
OMIM	607003
Quelle	https://omim.org/entry/607003?search=TSLP&highlight=tslp https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=TSLP

NLRP9 NLR family pyrin domain containing 9 [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 338321, updated on 5-Aug-2022

Das Gen kodiert ein Protein der NALP-Proteinfamilie [zur Verfügung gestellt von RefSeq, Jul 2008] [144].

Tabelle 39: NLRP9 Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	NLRP9
Beschreibung	NLR family pyrin domain containing 9
Zytogenetische Lage	19q13.42
Genomische Koordinaten (GRCh38)	19:55,708,438-55,738,402
Biotyp	protein_coding
OMIM	609663
Quelle	https://omim.org/entry/609663?search=NLRP9&highlight=nlrp9 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=NLRP9

ADAMTS5 ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 5 [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 11096, updated on 23-Sep-2022

Das Gen kodiert ein Protein der ADAMTS-Proteinfamilie (eine Disintegrin- und Metalloproteinase mit Thrombospondin-Motiven [zur Verfügung gestellt von RefSeq, Feb 2016] [145].

Tabelle 40: ADAMTS5 Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	ADAMTS5
Beschreibung	ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 5
Zytogenetische Lage	21q21.3
Genomische Koordinaten (GRCh38)	21:26,917,922-26,967,088
Biotyp	protein_coding
OMIM	605007
Quelle	https://omim.org/entry/605007?search=ADAMTS5&highlight=adamts5 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=ADAMTS5

ROBO1 roundabout guidance receptor 1 [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 6091, updated on 6-Nov-2022

Das Gen kodiert ein Protein der Immunglobulin-Gen-Superfamilie und kodiert ein integrales Membranprotein, das bei der Axonlenkung und neuronaler Vorläuferzellmigration fungiert [zur Verfügung gestellt von RefSeq, Mär 2009] [146].

Tabelle 41: ROBO1 Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	ROBO1
Beschreibung	roundabout guidance receptor 1
Zytogenetische Lage	3p12.3
Genomische Koordinaten (GRCh38)	3:78,597,239-79,767,998
Biotyp	protein_coding
OMIM	602430
Quelle	https://omim.org/entry/605007?search=ADAMTS5&highlight=adamts5 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=ROBO1

SNP rs188552424

Tabelle 42: SNP rs188552424

Varianteentyp	SNV
Allele	G>A,T
Chromosom	6:47368271 (GRCh38) 6:47336007 (GRCh37)
Kanonische SPDI	NC_000006.12:47368270:G:A, NC_000006.12:47368270:G:T
Gen	Konsequenz 0 (zero konsequenz)
Gültig	nach Frequenz, nach Alfa, nach Cluster
MAF	A=0.002724/51 (ALFA) T=0.00006/1 (TOMMO) A=0.002796/14 (1000Genomes) A=0.003795/17 (Estonian) T=0.00463/1 (Qatari) A=0.006221/871 (GnomAD) A=0.006328/1675 (TOPMED) A=0.007784/30 (ALSPAC) A=0.011597/43 (TWINSUK) A=0.011667/7 (NorthernSweden)
HGVS	NC_000006.12:g.47368271G>A, NC_000006.12:g.47368271G>T, NC_000006.11:g.47336007G>A, NC_000006.11:g.47336007G>T
Quelle	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs188552424

SNP rs112979588

Tabelle 43: SNP rs112979588

Variantentyp	SNV
Allele	T>G
Chromosom	1:168019313 (GRCh38) 1:167988551 (GRCh37)
Kanonische SPDI	NC_000001.11:168019312:T>G
Gen	DCAF6
Funktionale Konsequenz	intron_variant
Gültig	nach Frequenz, nach Alfa, nach Cluster
MAF	G=0.012017/227 (ALFA) G=0.001198/6 (1000Genomes) G=0.006022/1594 (TOPMED) G=0.008545/1198 (GnomAD) G=0.01002/10 (GoNL) G=0.010518/39 (TWINSUK) G=0.012195/47 (ALSPAC) G=0.023884/107 (Estonian) G=0.043333/26 (NorthernSweden) T=0.5/3 (SGDP PRJ)
HGVs	NC_000001.11:g.168019313T>G, NC_000001.10:g.167988551T>G, NG_053062.1:g.88075T>G
Quelle	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs112979588

DCAF6 DDB1 and CUL4 associated factor 6 [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 55827, updated on 28-Sep-2022

Das Gen kodiert ein Protein der ligandenabhängiger Koaktivator von nukleären Rezeptoren, einschließlich der Kernrezeptor-Unterfamilie 3 Gruppe C Mitglied 1 (NR3C1), Glukokortikoidrezeptor (GR) und Androgenrezeptor (AR) [zur Verfügung gestellt von RefSeq, Mär 2017] [147].

Tabelle 44: DCAF6 Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	DCAF6
Beschreibung	DDB1 and CUL4 associated factor 6
Zytogenetische Lage	1q24.2
Genomische Koordinaten (GRCh38)	1:167,863,576-168,075,836
Biotyp	protein_coding
OMIM	610494
Quelle	https://omim.org/entry/610494?search=DCAF6&highlight=dcaf6 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=DCAF6

TSLP thymic stromal lymphopoietin [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 85480, updated on 13-Nov-2022

Das Gen kodiert ein Protein, das ist ein hämopoetisches Zytokin [zur Verfügung gestellt von RefSeq, Jul 2020] [148].

Tabelle 45: TSLP Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	TSLP
Beschreibung	thymic stromal lymphopoietin
Zytogenetische Lage	5q22.1
Genomische Koordinaten (GRCh38)	5:111,070,062-111,078,026
Biotyp	protein_coding
OMIM	607003
Quelle	https://omim.org/entry/607003?search=TSLP&highlight=tslp https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=TSLP

REEP3 receptor accessory protein 3 [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 221035, updated on 22-Sep-2022

Das Gen kodiert ein Protein, das sich an der Wiedermontage der mitotischen Kernmembran beteiligt [zur Verfügung gestellt von Alliance of Genome Resources, Apr 2022] [149].

Tabelle 46: REEP3 Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	REEP3
Beschreibung	receptor accessory protein 3
Zytogenetische Lage	10q21.3
Genomische Koordinaten (GRCh38)	10:63,521,401-63,625,128
Biotyp	protein_coding
OMIM	609348
Quelle	https://omim.org/entry/609348?search=REEP3&highlight=reep3 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=REEP3

PDE3A phosphodiesterase 3A [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 5139, updated on 28-Sep-2022

Das Gen kodiert ein Protein der cGMP-inhibierten zyklischen Nukleotidphosphodiesterase (cGI-PDE) Familie [zur Verfügung gestellt von RefSeq, Sep 2011] [150].

Tabelle 47: PDE3A Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	PDE3A
Beschreibung	phosphodiesterase 3A
Zytogenetische Lage	12p12.2
Genomische Koordinaten (GRCh38)	12:20,368,537-20,688,583
Biotyp	protein_coding
OMIM	123805
Quelle	https://omim.org/entry/123805?search=PDE3A&highlight=pde3a https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=PDE3A

SNP rs117823280

Tabelle 48: SNP rs117823280

Variantentyp	SNV
Allele	C>T
Chromosom	14:102329516 (GRCh38) 14:102795853 (GRCh37)
Kanonische SPDI	NC_000014.9:102329515:C:T
Gen	ZNF839
Funktionale Konsequenz	intron_variant
Gültig	nach Frequenz, nach Alfa, nach Cluster
MAF	T=0.007729/146 (ALFA) T=0.004393/22 (1000Genomes) T=0.005157/721 (GnomAD) T=0.005629/1490 (TOPMED) T=0.006472/24 (TWINSUK) T=0.007784/30 (ALSPAC) T=0.008016/8 (GoNL) T=0.008482/38 (Estonian) T=0.013889/3 (Qatari) T=0.02/12 (NorthernSweden) C=0.5/2 (Siberian)
HGVS	NC_000014.9:g.102329516C>T, NC_000014.8:g.102795853C>T
Quelle	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs117823280

ZNF839 zinc finger protein 839 [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 55778, updated on 5-Aug-2022

Das Gen kodiert ein Protein, das sich vermutlich an Metallionenbindungsaktivität beteiligt [zur Verfügung gestellt von Alliance of Genome Resources, Apr 2022] [151].

Tabelle 49: ZNF839 Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	ZNF839
Beschreibung	zinc finger protein 839
Zytogenetische Lage	7q22.1
Genomische Koordinaten (GRCh38)	7:100,015,596-100,045,374
Biotyp	protein_coding
OMIM	601260
Quelle	https://omim.org/entry/601260?search=znf139&highlight=znf139 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=ZNF839

SNP rs117688348

Tabelle 50: SNP rs117688348

Variantentyp	SNV
Allele	G>C
Chromosom	17:8532498 (GRCh38) 17:8435816 (GRCh37)
Kanonische SPDI	NC_000017.11:8532497:G:C
Gen	MYH10
Funktionale Konsequenz	intron_variant
Gültig	nach Frequenz, nach Alfa, nach Cluster
MAF	C=0.019058/360 (ALFA) C=0.003594/18 (1000Genomes) C=0.010469/2771 (TOPMED) C=0.012117/1699 (GnomAD) C=0.015/9 (NorthernSweden) C=0.01503/15 (GoNL) C=0.01972/76 (ALSPAC) C=0.021575/80 (TWINSUK) C=0.025/1 (GENOME_DK) C=0.037946/170 (Estonian) G=0.5/2 (SGDP_PRJ)
HGVS	NC_000017.11:g.8532498G>C, NC_000017.10:g.8435816G>C, NG_042305.2:g.103264C>G, NG_042305.1:g.103264C>G
Quelle	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs117688348

MYH10 myosin heavy chain 10 [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 4628, updated on 6-Nov-2022

Das Gen kodiert ein Protein der Myosin-Superfamilie, ein herkömmliches Nicht-Muskel-Myosin. Mutationen in diesem Gen wurden mit May-Hegglin-Anomalie und Entwicklungsdefekten in Gehirn und Herz festgestellt [zur Verfügung gestellt von RefSeq, Dez 2011] [152].

Tabelle 51: MYH10 Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	MYH10
Beschreibung	myosin heavy chain 10
Zytogenetische Lage	17p13.1
Genomische Koordinaten (GRCh38)	17:8,474,212-8,631,345
Biotyp	protein_coding
OMIM	160776
Quelle	https://omim.org/entry/601260?search=znf139&highlight=znf139 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4628

SNP rs72635025

Tabelle 52: SNP rs72635025

Variantentyp	SNV
Allele	A>G,T
Chromosom	21:26959907 (GRCh38) 21:28332226 (GRCh37)
Kanonische SPDI	NC_000021.9:26959906:A:G NC_000021.9:26959906:A:T
Gen	ADAMTSS
Funktionale Konsequenz	intron_variant
Gültig	nach Frequenz, nach Alfa, nach Cluster
MAF	G=0.033095/647 (ALFA) G=0.007014/7 (GoNL) G=0.007282/27 (TWINSUK) G=0.008822/34 (ALSPAC) G=0.009259/2 (Qatari) G=0.02/12 (NorthernSweden) G=0.023438/105 (Estonian) G=0.045864/6428 (GnomAD) G=0.053134/14064 (TOPMED) G=0.084098/6618 (PAGE_STUDY) G=0.113219/567 (1000Genomes) G=0.156384/2621 (TOMMO) G=0.176451/517 (KOREAN) G=0.18559/340 (Korea1K) G=0.28972/62 (Vietnamese) A=0.413462/43 (SGDP_PRJ) A=0.5/2 (Siberian)
HGVS	<u>NC_000021.9:g.26959907A>G,</u> <u>NC_000021.9:g.26959907A>T,</u> <u>NC_000021.8:g.28332226A>G,</u> <u>NC_000021.8:g.28332226A>T</u>
Quelle	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs72635025

SNP rs114216628

Tabelle 53: SNP rs114216628

Variantentyp	SNV
Allele	C>T
Chromosom	3:79399342 (GRCh38) 3:79448492 (GRCh37)
Kanonische SPDI	NC_000003.12:79399341:C:T
Gen	ROBO1
Funktionale Konsequenz	intron_variant,genic_upstream_transcript_variant
Gültig	nach Frequenz, nach Alfa, nach Cluster
MAF	T=0.006514/125 (ALFA) T=0.002796/14 (1000Genomes) T=0.003333/2 (NorthernSweden) T=0.003571/16 (Estonian) T=0.005683/796 (GnomAD) T=0.00654/1731 (TOPMED) T=0.007821/29 (TWINSUK) T=0.009018/9 (GoNL) T=0.011676/45 (ALSPAC) C=0.5/1 (SGDP_PRJ)
HGVS	NC_000003.12:g.79399342C>T, NC_000003.11:g.79448492C>T, NG_011729.1:g.373568G>A
Quelle	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs114216628

SNP rs139747326

Tabelle 54: SNP rs13974326

Variantentyp	SNV
Allele	T>C,G
Chromosom	9:69734188 (GRCh38) 9:72349104 (GRCh37)
Kanonische SPDI	NC_000009.12:69734187:T:C, NC_000009.12:69734187:T:G
Gen	PTAR1
Funktionale Konsequenz	coding_sequence_variant,non_coding_transcript_variant, synonymous_variant,missense_variant
Gültig	nach Frequenz, nach Alfa, nach Cluster
MAF	G=0.003944/804 (ALFA) C=0.00006/1 (TOMMO) G=0.000559/44 (PAGE_STUDY) G=0.002196/11 (1000Genomes) G=0.002297/608 (TOPMED) G=0.002335/9 (ALSPAC) G=0.003051/36 (GoESP) G=0.003236/12 (TWINSUK) G=0.004442/589 (GnomAD) G=0.005302/1318 (GnomAD_exomes) G=0.006012/6 (GoNL) G=0.006381/766 (ExAC) G=0.012277/55 (Estonian) G=0.023026/7 (FINRISK) G=0.025/1 (GENOME_DK) G=0.041667/25 (NorthernSweden) T=0.5/2 (SGDP_PRJ)
HGVS	NC_000009.12:g.69734188T>C, NC_000009.12:g.69734188T>G, NC_000009.11:g.72349104T>C, NC_000009.11:g.72349104T>G, XM_005251980.5:c.390A>G, XM_005251980.5:c.390A>C, XM_005251980.1:c.390A>G, XM_005251980.1:c.390A>C, NM_001099666.2:c.390A>G, NM_001099666.2:c.390A>C, NM_001099666.1:c.390A>G, NM_001099666.1:c.390A>C, XM_011518640.1:c.174A>G, XM_011518640.1:c.174A>C, NM_001366936.1:c.390A>G, NM_001366936.1:c.390A>C, NM_001366937.1:c.390A>G, NM_001366937.1:c.390A>C, XM_011518639.1:c.276A>G, XM_011518639.1:c.276A>C, NR_159517.1:n.293A>G, NR_159517.1:n.293A>C, NM_001366935.1:c.153A>G, NM_001366935.1:c.153A>C, NR_159516.1:n.293A>G, NR_159516.1:n.293A>C, NR_159515.1:n.293A>G, NR_159515.1:n.293A>C, NM_001366939.1:c.390A>G, NM_001366939.1:c.390A>C, NM_001366938.1:c.153A>G, NM_001366938.1:c.153A>C, NM_001366940.1:c.390A>G, NM_001366940.1:c.390A>C, XP_005252037.1:p.Leu130Phe, NP_001093136.1:p.Leu130Phe, XP_011516942.1:p.Leu58Phe, NP_001353865.1:p.Leu130Phe, NP_001353866.1:p.Leu130Phe, XP_011516941.1:p.Leu92Phe, NP_001353864.1:p.Leu51Phe, NP_001353868.1:p.Leu130Phe, NP_001353867.1:p.Leu51Phe, NP_001353869.1:p.Leu130Phe
Quelle	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs139747326

PTAR1 protein prenyltransferase alpha subunit repeat containing 1 [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 375743, updated on 6-Nov-2022

Das Gen kodiert ein Protein, das sich an Protein-Prenyltransferase-Aktivität, Proteinprenylierung beteiligt und im Zytoplasma aktiv ist [zur Verfügung gestellt von Alliance of Genome Resources, Apr 2022] [153].

Tabelle 55: PTAR1 Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	PTAR1
Beschreibung	protein prenyltransferase alpha subunit repeat containing 1
Zytogenetische Lage	3p21.31
Genomische Koordinaten (GRCh38)	3:46,877,721-46,903,799
Biotyp	protein_coding
OMIM	168468
Quelle	https://omim.org/entry/168468?search=pthr1&highlight=pthr1 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=PTAR1

SNP rs1148528269

Tabelle 56: SNP rs1148528269

Variantentyp	SNV
Allele	T>C
Chromosom	10:64011591 (GRCh38) 10:65771351 (GRCh37)
Kanonische SPDI	NC_000010.11:64011590:T:C
Gen	Konsequenz 0 (zero konsequenz)
Funktionale Konsequenz	intron_variant,genic_upstream_transcript_variant
Gültig	nach Frequenz, nach Alfa, nach Cluster
MAF	C=0.005611/106 (ALFA) C=0.002396/12 (1000Genomes) C=0.004464/20 (Estonian) C=0.004942/1308 (TOPMED) C=0.005/3 (NorthernSweden) C=0.00501/5 (GoNL) C=0.005177/726 (GnomAD) C=0.0089/33 (TWINSUK) C=0.00986/38 (ALSPAC) C=0.025/1 (GENOME_DK) T=0.5/1 (SGDP_PRJ) T=0.5/2 (Siberian)
HGVS	NC_000010.11:g.64011591T>C, NC_000010.10:g.65771351T>C
Quelle	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs148528269

SNP rs117658905

Tabelle 57: SNP rs117658905

Variantentyp	SNV
Allele	A>G
Chromosom	20:2781903 (GRCh38) 20:2762549 (GRCh37)
Kanonische SPDI	NC_000020.11:2781902:A:G
Gen	Konsequenz 0 (zero konsequenz)
Gültig	nach Frequenz, nach Alfa, nach Cluster
MAF	G=0.005732/110 (ALFA) G=0.001997/10 (1000Genomes) G=0.004258/1127 (TOPMED) G=0.00463/1 (Qatari) G=0.005895/827 (GnomAD) G=0.006696/30 (Estonian) G=0.007265/28 (ALSPAC) G=0.008091/30 (TWINSUK) G=0.008333/5 (NorthernSweden) G=0.016032/16 (GoNL) A=0.5/2 (SGDP_PRJ)
HGVS	NC_000020.11:g.2781903A>G, NC_000020.10:g.2762549A>G
Quelle	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs117658905

CPXM1 carboxypeptidase X, M14 family member 1 [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 56265, updated on 5-Aug-2022

Das Gen kodiert ein Protein der Carboxypeptidase-Familie. Es hat sich gezeigt, dass das kodierte Protein eine Discoidin-Domäne und eine Carboxypeptidase-Domäne enthält, aber keine Carboxypeptidase-Aktivität besteht [zur Verfügung gestellt von RefSeq, Mai 2010] [154].

Tabelle 58: CPXM1 Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	CPXM1
Beschreibung	carboxypeptidase X, M14 family member 1
Zytogenetische Lage	20p13
Genomische Koordinaten (GRCh38)	20:2,794,074-2,800,627
Biotyp	protein_coding
OMIM	609555
Quelle	https://omim.org/entry/609555?search=CPXM1&highlight=cpxm1 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=CPXM1

VMP1 vacuole membrane protein 1 [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 81671, updated on 2-Oct-2022

Das Gen kodiert ein Transmembranprotein. Das Protein spielt eine wichtige regulatorische Rolle im Prozess der Autophagie [zur Verfügung gestellt von RefSeq, Jul 2016] [155].

Tabelle 59: VMP1 Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	VMP1
Beschreibung	vacuole membrane protein 1
Zytogenetische Lage	17q23.1
Genomische Koordinaten (GRCh38)	17:59,707,654-59,842,255
Biotyp	protein_coding
OMIM	611753
Quelle	https://omim.org/entry/611753?search=VMP1&highlight=vmp1 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=VMP1

NPNT nephronectin [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 255743, updated on 13-Nov-2022

Das Gen kodiert ein Protein, das sich die Integrinbindungsaktivität aktiviert und an mehreren interzellulären Prozessen beteiligt ist (der Zell-Zell-Adhäsion, der ERK1- und ERK2-Kaskade) [zur Verfügung gestellt von Alliance of Genome Resources, Apr 2022] [156].

Tabelle 60: NPNT Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	NPNT
Beschreibung	Nephronectin
Zytogenetische Lage	4q24
Genomische Koordinaten (GRCh38)	4:105,895,471-105,971,671
Biotyp	protein_coding
OMIM	610306
Quelle	https://omim.org/entry/610306?search=NPNT&highlight=npnt https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=NPNT

ESR2 estrogen receptor 2 [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 2100, updated on 9-Oct-2022

Das Gen kodiert ein Protein der Familie der Östrogenrezeptoren und der Superfamilie der nukleären Rezeptortranskriptionsfaktoren [zur Verfügung gestellt von RefSeq, Jul 2008]. [157].

Tabelle 61: ESR2 Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	ESR2
Beschreibung	estrogen receptor 2
Zytogenetische Lage	14q23.2-q23.3
Genomische Koordinaten (GRCh38)	14:64,226,707-64,338,613
Biotyp	protein_coding
OMIM	601663
Quelle	https://omim.org/entry/601663?search=ESR2&highlight=esr2 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=ESR2

AR androgen receptor [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 367, updated on 13-Nov-2022

Das Gen kodiert ein Protein, das drei Hauptfunktionsdomäne hat: die N-terminale Domäne, die DNA-bindende Domäne und die Androgenbindungsdomäne. Mutationen in diesem Gen sind mit Androgenunempfindlichkeit assoziiert [zur Verfügung gestellt von RefSeq, Jan 2017] [158].

Tabelle 62: AR Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	AR
Beschreibung	androgen receptor
Zytogenetische Lage	Xq12
Genomische Koordinaten (GRCh38)	X:67,544,021-67,730,619
Biotyp	protein_coding
OMIM	313700
Quelle	https://omim.org/entry/313700?search=AR&highlight=ar https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=AR

TP53 tumor protein p53 [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 7157, updated on 13-Nov-2022

Das Gen kodiert ein Protein, Tumorsuppressorprotein, das transkriptionelle Aktivierung, DNA-Bindung und Oligomerisierungsdomänen enthält [zur Verfügung gestellt von RefSeq, Dez 2016] [159].

Tabelle 63: TP53 Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	TP53
Beschreibung	tumor protein p53
Zytogenetische Lage	17p13.1
Genomische Koordinaten (GRCh38)	17:7,668,421-7,687,490
Biotyp	protein_coding
OMIM	191170
Quelle	https://omim.org/entry/191170?search=TP53&highlight=tp53 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=TP+53

APP amyloid beta precursor protein [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 351, updated on 13-Nov-2022

Das Gen kodiert ein Protein. Das ist ein Zelloberflächenrezeptor und ein Transmembran-Vorläuferprotein. Mutationen in diesem Gen wurden mit der autosomal-dominanten Alzheimer-Krankheit und der zerebroarteriellen Amyloidose (zerebrale Amyloidangiopathie) beschrieben [zur Verfügung gestellt von RefSeq, Aug 2014] [160].

Tabelle 64: APP Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	APP
Beschreibung	amyloid beta precursor protein
Zytogenetische Lage	21q21.3
Genomische Koordinaten (GRCh38)	21:25,880,550-26,171,128
Biotyp	protein_coding
OMIM	605714
Quelle	https://omim.org/entry/104760?search=APP&highlight=app https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=APP

TGFB1 transforming growth factor beta 1 [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 7040, updated on 12-Nov-2022

Das Gen kodiert ein Protein, einen Liganden der TGF-beta (transforming growth factor-beta) Superfamilie [zur Verfügung gestellt von RefSeq, Aug 2016] [161].

Tabelle 65: TGFB1 Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	TGFB1
Beschreibung	transforming growth factor beta 1
Zytogenetische Lage	19q13.2
Genomische Koordinaten (GRCh38)	19:41,330,323-41,353,922
Biotyp	protein_coding
OMIM	190180
Quelle	https://omim.org/entry/190180?search=tgfb1&highlight=tgfb1 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=TGFB1

HNF4A hepatocyte nuclear factor 4 alpha [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 3172, updated on 26-Oct-2022

Das Gen kodiert ein Protein. Das ist ein nukleärer Transkriptionsfaktor, der DNA als Homodimer bindet [zur Verfügung gestellt von RefSeq, Apr 2012] [162].

Tabelle 66: HNF4A Gen

HGNC-zugelassenes Gensymbol	HNF4A
Beschreibung	hepatocyte nuclear factor 4 alpha
Zytogenetische Lage	20q13.12
Genomische Koordinaten (GRCh38)	20:44,355,699-44,434,596
Biotyp	protein_coding
OMIM	600281
Quelle	https://omim.org/entry/600281?search=HNF4A&highlight=hnf4a https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=HNF4A

3. DISKUSSION UND CONCLUSIO

Die Identifizierung von Stress-Biomarkern ist ein wichtiges Ziel zur Unterstützung der Diagnose, Prognose und der gezielten Therapie der Schizophrenie und damit für die Betreuung und Behandlung von an Schizophrenie erkrankten Menschen [58, 59, 60].

Die Genetik spielt eine grundlegende Rolle, ist aber nicht die einzige Ursache [21, 24, 25, 36]. Aus Zwillings- und Familienstudien lässt sich ein erbliches Risiko in einer Bevölkerung schätzen [10, 18, 19].

Mit der Beteiligung mehrerer Neurotransmittersysteme (Dopamin, Glutamat, GABA und Acetylcholin) und der Assoziation mit Polymorphismen von Risikogenen (NGR1, DTNBP1, COMT) gibt es Hinweise auf eine genetische Prädisposition für die Pathogenese der Schizophrenie [7–10, 13].

Das Gebiet der Genetik komplexer Krankheiten wurde durch GWAS revolutioniert, aber auch GWAS sind nicht unumstritten [89–91]. GWAS bietet durch Datenerfassung und -analyse einiger polygener Risikowerte, die das Krankheitsrisiko vorhersagen, interessante Möglichkeiten für die Entwicklung neuer Behandlungen [93, 94].

Mittels GWAS-Studien konnte eine große Anzahl Schizophrenie-Risikooten identifiziert werden.

Ziel dieser Masterarbeit war es, die genetische Veranlagung der Schizophrenie und ihre Überschneidung mit anderen psychischen Störungen auf Basis einer Literaturrecherche zu GWAS im Zeitraum 2020 bis 2022 zu erforschen.

Die in der Studie von Yao X et al. 2021 identifizierten genetischen Loci sind mit neuropsychiatrischen Störungen (ASD, ADHS, SCZ, BIP, MDD) mit genomweiten Signifikanzschwelle von p -Wert $< 5 \times 10^{-8}$ assoziiert [109].

Das SNP rs1006737 als Risikomarker wies auf eine wichtige Rolle des CACNA1C Gens in der Pathogenese von Schizophrenie hochsignifikant ($p = 1,62 \times 10^{-42}$) hin [111].

Eine reduzierte Expression des SNP rs2071287 (NOTCH4 Schizophrenie Gen) signifikant beeinträchtigt die neuronale Proliferation und Reparatur ($p=2,53 \times 10^{-3}$) [96].

Das TMEM74 Gen ist an sozialen Fähigkeit des Patienten beteiligt (p -Wert = $5,24 \times 10^{-9}$). Dies sollte in Zukunft erforscht werden, um die genetischen Grundlagen der sozialen Dysfunktionen bei Schizophrenie zu charakterisieren [107].

Es besteht ein signifikanter Zusammenhang ($P = 0,003$) zwischen dem TCF4 rs2958182 Polymorphismus und Schizophrenie [97].

Die Studie Liu et al. 2021 identifizierte die Assoziation der Gene SHISA9 (rs7192086 $P = 4,92 \times 10^{-08}$) und PES1 (rs57016637 $P = 2,33 \times 10^{-11}$) mit Schizophrenie. Dies könnte Einblicke in die genetische Ätiologie und Pathophysiologie der Schizophrenie geben und dadurch die Entwicklung neuer therapeutischer Ziele erleichtern [100].

Die SCHEMA- und GWAS-Studien stuften das SP4-Gen als Schizophrenie-Risikogen (p -Wert $< 10^{-4}$) ein. Es wurde beschrieben, dass SP4 eine entscheidende Rolle bei der Regulation vieler anderer Schizophrenie-Risikogene in der Pathogenese von Schizophrenie spielt [101].

Die Studie Reay et al. 2020 zeigte, dass sich mehrere Schizophrenie-assoziierten Gene mit anderen psychiatrischen Phänotypen überschneiden. Das Gen SORCS3 Gen ist mit Schizophrenie, ADHS und MD assoziiert ($P_{SZ} = 2,91 \times 10^{-8}$, $P_{ADHS} = 1,51 \times 10^{-9}$ und $P_{MDD} = 5,66 \times 10^{-8}$). Die Gene NCAM1, GLN3, NMB, HAPLN4, NEK4 und GLT8D1 sind mit Schizophrenie und BIP assoziiert. Das MED8 Gen ist mit Schizophrenie und ADHS assoziiert. Das OPRD1 Gen ist mit Schizophrenie, ADHS bzw. MDD assoziiert [102].

Die Studie Liu et al. 2020 ergab 67 Gene, die sowohl mit Schizophrenie als auch mit anderen psychiatrischen Phänotypen: MAGMA, DDHD2, TMEM110, ITIH4, COG8, CACNA1C und GLT8D1 Gene zeigten sich mit Schizophrenie- und BIP-assoziiert zu sein. Die SFMBT1 Gen Expression bei Schizophrenie und BIP herunterreguliert. Das ZDHHC5 Gen bei Schizophrenie und MDD überexprimiert. In dieser Studie waren die CACNA1C-Genpolymorphismen (rs1006737, rs2007044 und rs4765905) mit der Anfälligkeit für Schizophrenie assoziiert [103].

Das SNPs rs7171212 (Locus auf Chromosom 15q13.3) zeigte sich mit bipolaren ($p = 0,658$) und Schizophrenie ($p = 0,645$) assoziiert und das SNPs rs4779796 (auch Locus auf Chromosom 15q13.3) zeigte sich mit Schizophrenie ($p = 0,325$) assoziiert zu sein [104].

Das SNP rs17076061 (Locus auf Chromosom 5q35.2) ist an der neuronalen Entwicklung und Regeneration beteiligt [106].

Die GWAS-Studie Thalamuthu et al. 2022 identifizierte eine Reihe signifikant interagierender SNPs bzw. Gene, die im Gehirn exprimiert werden und wichtige Rollen, u.a. in der neuronalen Entwicklung, spielen:

- MPO, FOXO1, PDE3A, TSLP, NLRP9, ADAMTS5, ROBO1 sind an physiologischen Prozessen zur Entwicklung und Aufrechterhaltung der Kognition bei MDD beteiligt.
- Das SNP rs188552424 in TNFRSF21 Gen beteiligt sich an der negativen Regulation der Oligodendrozyten-Reifung.
- Das SNP rs112979588 in DCAF6 Gen beteiligt sich an der Stabilität der neuromuskulären Verbindung.
- Einzelne SNPs in TSLP, REEP3 und 2 SNPs in PDE3A beteiligen sich an der Exekutivfunktion.
- Die SNPs rs117823280 (ZNF839) und rs117688348 (MYH10) sind signifikant mit verzögertem Gedächtnis assoziiert.
- Eine Punktmutation des MYH10 Gens bei Mäusen beteiligt sich an der Entwicklung von Herz- und Hirndefekten.
- Die Gene DCAF6, REEP3 und PDE3A sind mit der exekutiven Funktion assoziiert.
- Das SNP rs72635025 (ADAMTS5) beteiligt sich an der kortikalen Entwicklung,
- Das SNP rs114216628 (ROBO1) beteiligt sich an der Axonführung.
- Die SNPs rs139747326 (PTAR1), rs148528269 (REEP3), rs112979588 (DCAF6), rs117658905 (CPXM1) und rs72635025 (ADAMTS5) beteiligen sich an der Exekutivfunktion und Verarbeitungsgeschwindigkeit.
- Die Gene, die im Gehirn exprimiert werden: in der Amygdala (TNFRSF21, DCAF6), im anterioren cingulären Kortex (TNFRSF21), in Basalganglien (MYH10, DCAF6), im frontalen Kortex (TNFRSF21, DCAF6, VMP1), im Hippocampus (REEP3), im Hypothalamus (TNFRSF21, REEP3) und im Kleinhirn (REEP3, TNFRSF21, DCAF6, VMP1, PTAR1).
- Die Gene, die mit kognitiven Phänotypen assoziiert sind: MPO, FOXO1, PDE3A, TSLP, NLRP9, ADAMTS5, ROBO1 und REST.
- Gene,
 - 1.) für die exekutive Funktion: NPNT, ESR2, AR, TP53 und APP und
 - 2.) für die Verarbeitungsgeschwindigkeit: VMP1, TP53, TGFB1, HNF4A und NFκB-Komplex wurden nachgewiesen [113].

Die Studie Ma C et al. 2020 untersuchte das SNP rs10162727, Locus im TRPM1 Gen, bei Schizophrenie und fand keine signifikanten Hinweise, die Varianten des TRPM1 Gens mit einer der untersuchten psychischen Störungen in Verbindung bringen [112].

Es wurden genetische Komponenten beschrieben, die mit einem erhöhten Risiko ($p = 1,84 \times 10^{-9}$) für Schizophrenie und andere Psychopathologien bei Cannabiskonsum verbunden sind [95].

Die GWAS-Metaanalyse Warrier et al. 2021 legt nahe (genetische Korrelationen 0,24-1,00), dass Kindesmisshandlungen eine psychische Kausalität haben könnte [99].

Basierend auf der Studie von Zamanpoor et al. 2020 wird vermutet, dass sowohl Schizophrenie eine autoimmune Grundlage als auch rheumatoide Arthritis eine aktive neurologische Komponente haben könnte, aber es wurde kein Zusammenhang zwischen Schizophrenie und rheumatoide Arthritis nachgewiesen ($p > 0,179$) [98].

Studie Ge F et al. 2022 fand keinen Zusammenhang ($p < 0,001$) zwischen Schizophrenie und Prostatakrebs [105].

In der Studie Wang Z et al. 2022 war genetisch vorhergesagte Schizophrenie negativ mit morgendlicher Tagespräferenz und kurzer Schlafdauer ($p = 2,9 \times 10^{-5}$) und positiv mit Mittagsschlaf und langer Schlafdauer ($p = 3,4 \times 10^{-16}$) assoziiert [108].

Die Studie Aoki et al. 2022 zeigte, dass das metabolische Syndrom bei Schizophreniepatienten nicht mit genetischen Komponenten, sondern mit Umweltfaktoren, einschließlich Antipsychotika, Änderungen des Lebensstils, schlechter Ernährung, körperlicher Inaktivität und Lebensbedingungen. assoziiert sind [110].

LITERATURVERZEICHNIS

1. Duale Reihe Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie. Falkai P, Laux G, Deister A, Möller H, Hrsg. 7., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2021. doi:10.1055/b000000071. p15-31
2. <https://www.janssen.com/germany/therapiegebiete/schizophrenie#:~:text=Schizophrenie%2C%20auch%20als%20schizophrene%20Psychose,Realitätsverlust%2C%20Trugwahrnehmungen%20und%20Wahnvorstellungen%20führt.> [24.11.2022]
3. McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia-An Overview. *JAMA Psychiatry*. 2020 Feb 1;77(2):201-210. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.3360. PMID: 31664453.
4. Carpenter WT Jr, Buchanan RW. Schizophrenia. *N Engl J Med*. 1994 Mar 10;330(10):681-90. doi: 10.1056/NEJM199403103301006. PMID: 8107719.
5. Howells JG, ed. The concept of schizophrenia: historical perspectives. 1st ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Press, 1991.
6. Bleuler E. Dementia praecox; or, The group of schizophrenias. Zinkin J, trans. New York: International Universities Press, 1950.
7. Carpenter WT Jr, Strauss JS, Muleh S. Are there pathognomonic symptoms in schizophrenia? An empiric investigation of Schneider's first-rank symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 1973;28:847-852
8. Carpenter WT Jr, Strauss JS. Cross-cultural evaluation of Schneider's first-rank symptoms of schizophrenia: a report from the International Pilot Study of Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1974;131:682-687
9. Pope HG Jr, Lipinski JF Jr. Diagnosis in schizophrenia and manic-depressive illness: a reassessment of the specificity of "schizophrenic" symptoms in the light of current research. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35:811-828
10. Hany M, Rehman B, Azhar Y, Chapman J. Schizophrenia. 2022 May 22. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 30969686.
11. Kirkbride JB, Errazuriz A, Croudace TJ, Morgan C, Jackson D, Boydell J, Murray RM, Jones PB. Incidence of schizophrenia and other psychoses in England, 1950-2009: a systematic review and meta-analyses. *PLoS One*. 2012;7(3):e31660.
12. Jablensky A. The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues Clin Neurosci*. 2010;12(3):271-87.
13. Dean L. Schizophrenia. 2012 Mar 8 [updated 2017 Feb 6]. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kane MS, Kattman BL, Malheiro AJ, editors. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012-. PMID: 28520342.

14. van Os, J. and S. Kapur, Schizophrenia. *Lancet*, 2009. 374(9690): p. 635-45.
15. Dean, K. and R.M. Murray, Environmental risk factors for psychosis. *Dialogues Clin Neurosci*, 2005. 7(1): p. 69-80.
16. Marder SR, Cannon TD. Schizophrenia. *N Engl J Med*. 2019 Oct 31;381(18):1753-1761. doi: 10.1056/NEJMra1808803. PMID: 31665579
17. Fleischhacker WW, Arango C, Arteel P, et al. Schizophrenia — time to commit to policy change. *Schizophr Bull* 2014;40:Suppl 3:p165-194.
18. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014;511:421-427.
19. Purcell SM, Moran JL, Fromer M, et al. A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia. *Nature* 2014;506:185-190.
20. Radhakrishnan R, Kaser M, Guloksuz S. The link between the immune system, environment, and psychosis. *Schizophr Bull* 2017;43:693-697.
21. Bennett MR. Schizophrenia: susceptibility genes, dendritic-spine pathology and gray matter loss. *Prog Neurobiol* 2011;95:275-300.
22. Konopaske GT, Lange N, Coyle JT, Benes FM. Prefrontal cortical dendritic spine pathology in schizophrenia and bipolar disorder. *JAMA Psychiatry* 2014;71:1323-1331.
23. Glausier JR, Lewis DA. Dendritic spine pathology in schizophrenia. *Neuroscience* 2013;251:90-107.
24. Cannon TD, Chung Y, He G, et al. Progressive reduction in cortical thickness as psychosis develops: a multisite longitudinal neuroimaging study of youth at elevated clinical risk. *Biol Psychiatry* 2015;77:147-157.
25. Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature* 2016;530:177-183.
26. van den Heuvel MP, Sporns O, Collin G, et al. Abnormal rich club organization and functional brain dynamics in schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2013;70:783-792.
27. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III — the final common pathway. *Schizophr Bull* 2009;35:549-562.
28. Sigurdsson T. Neural circuit dysfunction in schizophrenia: insights from animal models. *Neuroscience* 2016;321:42-65.
29. Stone JM, Erlandsson K, Arstad E, et al. Relationship between ketamine-induced psychotic symptoms and NMDA receptor occupancy: a [(123)I]CNS-1261 SPET study. *Psychopharmacology (Berl)* 2008;197:401-408.

30. Feldman DE. Synaptic mechanisms for plasticity in neocortex. *Annu Rev Neurosci* 2009;32:33-55.
31. Lewis DA, Sweet RA. Schizophrenia from a neural circuitry perspective: advancing toward rational pharmacological therapies. *J Clin Invest* 2009;119:706-716.
32. Uchida H, Takeuchi H, Graff-Guerrero A, Suzuki T, Watanabe K, Mamo DC. Dopamine D2 receptor occupancy and clinical effects: a systematic review and pooled analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31:497-502.
33. Vernaleken I, Janouschek H, Raptis M, et al. Dopamine D2/3 receptor occupancy by quetiapine in striatal and extrastriatal areas. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:951-960.
34. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36:71-93.
35. Robinson DG, Woerner MG, Delman HM, Kane JM. Pharmacological treatments for first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull* 2005;31:705-722.
36. <https://www.janssen.com/germany/therapiegebiete/schizophrenie#:~:text=Schizophrenie%2C%20auch%20als%20schizophrene%20Psychose,Realitätsverlust%2C%200Trugwahrnehmungen%20und%20Wahnvorstellungen%20führt.> [24.11.2022]
37. Häfner H, an der Heiden W. Epidemiology of schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 1997 Mar;42(2):139-51. doi: 10.1177/070674379704200204. PMID: 9067063.
38. Löhrs L, Hasan A. Risikofaktoren für die Entstehung und den Verlauf der Schizophrenie [Risk factors for the development of schizophrenia]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2019 Feb;87(2):133-143. German. doi: 10.1055/a-0836-7839. Epub 2019 Feb 25. PMID: 30802921
39. van de Leemput J, Hess JL, Glatt SJ, Tsuang MT. Genetics of Schizophrenia: Historical Insights and Prevailing Evidence. *Adv Genet*. 2016; 96:99-141. doi: 10.1016/bs.adgen.2016.08.001. Epub 2016 Sep 27. PMID: 27968732.
40. Trubetskoy et al., 2022. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature*. 2022 Apr;604(7906):502-508. doi: 10.1038/s41586-022-04434-5. Epub 2022 Apr 8. PMID: 35396580
41. Owen, M. J., Sawa, A. & Mortensen, P. B. Schizophrenia. *Lancet* 388, 86– 97 (2016).
42. Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJ. Schizophrenia. *Lancet*. 2022 Jan 29;399(10323):473-486. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01730-X. PMID: 35093231.

43. Nordentoft M, Plana-Ripoll O, Laursen TM. Cancer and schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2021 May 1;34(3):260-265. doi: 10.1097/YCO.0000000000000697. PMID: 33560020.
44. Chou FH, Tsai KY, Wu HC, Shen SP. Cancer in patients with schizophrenia: What is the next step? *Psychiatry Clin Neurosci*. 2016 Nov;70(11):473-488. doi: 10.1111/pcn.12420. Epub 2016 Aug 14. PMID: 27392126.
45. Zubin, J., & Spring, B. (1977). Vulnerability: A new view of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 86(2), 103–126. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.86.2.103>
46. Goh C, Agius M. The stress-vulnerability model how does stress impact on mental illness at the level of the brain and what are the consequences? *Psychiatr Danub*. 2010 Jun;22(2):198-202. PMID: 20562747
47. Demke E. The Vulnerability-Stress-Model-Holding Up the Construct of the Faulty Individual in the Light of Challenges to the Medical Model of Mental Distress. *Front Sociol*. 2022 May 23; 7:833987. doi: 10.3389/fsoc.2022.833987. PMID: 35677188; PMCID: PMC9168073
48. Riga D, Schmitz LJM, van Mourik Y, Hoogendijk WJG, De Vries TJ, Smit AB, Spijker S. Stress vulnerability promotes an alcohol-prone phenotype in a preclinical model of sustained depression. *Addict Biol*. 2020 Jan;25(1): e12701. doi: 10.1111/adb.12701. Epub 2018 Dec 18. PMID: 30561063; PMCID: PMC6916303
49. Taylor SF, Grove TB, Ellingrod VL, Tso IF. The Fragile Brain: Stress Vulnerability, Negative Affect and GABAergic Neurocircuits in Psychosis. *Schizophr Bull*. 2019 Oct 24;45(6):1170-1183. doi: 10.1093/schbul/sbz046. PMID: 31150555; PMCID: PMC6811817
50. Myin-Germeys I, Delespaul P, van Os J. Behavioural sensitization to daily life stress in psychosis. *Psychol Med*. 2005 May;35(5):733-41. doi: 10.1017/s0033291704004179. PMID: 15918350
51. Devor A, Andreassen OA, Wang Y, Mäki-Marttunen T, Smeland OB, Fan CC, Schork AJ, Holland D, Thompson WK, Witoelar A, Chen CH, Desikan RS, McEvoy LK, Djurovic S, Greengard P, Svenningsson P, Einevoll GT, Dale AM. Genetic evidence for role of integration of fast and slow neurotransmission in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2017 Jun;22(6):792-801. doi: 10.1038/mp.2017.33. Epub 2017 Mar 28. PMID: 28348379; PMCID: PMC5495879
52. Pocklington AJ, Rees E, Walters JT, Han J, Kavanagh DH, Chambert KD, Holmans P, Moran JL, McCarroll SA, Kirov G, O'Donovan MC, Owen MJ. Novel Findings from CNVs Implicate Inhibitory and Excitatory Signaling Complexes in Schizophrenia. *Neuron*. 2015 Jun 3;86(5):1203-14. doi: 10.1016/j.neuron.2015.04.022. PMID: 26050040; PMCID: PMC4460187
53. Orgambidez-Ramos A, Borrego-Alés Y, Ruiz-Frutos C. Empowerment, vulnerabilidad al estrés y burnout en enfermeros portugueses [Empowerment, stress

- vulnerability and burnout among Portuguese nursing staff]. *Cien Saude Colet*. 2018 Jan;23(1):259-266. Spanish. doi: 10.1590/1413-81232018231.15522015. PMID: 29267829
54. Ramchandani VA, Stangl BL, Blaine SK, Plawecki MH, Schwandt ML, Kwako LE, Sinha R, Cyders MA, O'Connor S, Zakhari S. Stress vulnerability and alcohol use and consequences: From human laboratory studies to clinical outcomes. *Alcohol*. 2018 Nov;72:75-88. doi: 10.1016/j.alcohol.2018.06.001. Epub 2018 Jun 8. PMID: 30322482; PMCID: PMC6842306
 55. Brake WG, Flores G, Francis D, Meaney MJ, Srivastava LK, Gratton A. Enhanced nucleus accumbens dopamine and plasma corticosterone stress responses in adult rats with neonatal excitotoxic lesions to the medial prefrontal cortex. *Neuroscience*. 2000;96(4):687-95. doi: 10.1016/s0306-4522(00)00002-6. PMID: 10727787
 56. Lecomte T, Potvin S, Samson C, Francoeur A, Hache-Labelle C, Gagné S, Boucher J, Bouchard M, Mueser KT. Predicting and preventing symptom onset and relapse in schizophrenia-A metareview of current empirical evidence. *J Abnorm Psychol*. 2019 Nov;128(8):840-854. doi: 10.1037/abn0000447. Epub 2019 Jul 25. PMID: 31343181
 57. Pruessner M, Cullen AE, Aas M, Walker EF. The neural diathesis-stress model of schizophrenia revisited: An update on recent findings considering illness stage and neurobiological and methodological complexities. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017 Feb; 73:191-218. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.12.013. Epub 2016 Dec 16. PMID: 27993603
 58. Walker E, Mittal V, Tessner K. Stress and the hypothalamic pituitary adrenal axis in the developmental course of schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol*. 2008; 4:189-216. doi: 10.1146/annurev.clinpsy.4.022007.141248. PMID: 18370616
 59. Chaumette B, Kebir O, Mam Lam Fook C, Bourgin J, Godsil BP, Gaillard R, Jay TM, Krebs MO. Stress et transition psychotique: revue de la littérature [Stress and psychotic transition: A literature review]. *Encephale*. 2016 Aug;42(4):367-73. French. doi: 10.1016/j.encep.2015.10.001. Epub 2016 May 6. PMID: 27161263.
 60. Holtzman CW, Trotman HD, Goulding SM, Ryan AT, Macdonald AN, Shapiro DI, Brasfield JL, Walker EF. Stress and neurodevelopmental processes in the emergence of psychosis. *Neuroscience*. 2013 Sep 26; 249:172-91. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.12.017. Epub 2013 Jan 5. PMID: 23298853; PMCID: PMC4140178.
 61. Papadimitriou G. The "Biopsychosocial Model": 40 years of application in Psychiatry. *Psychiatriki*. 2017 Apr-Jun;28(2):107-110. Greek, Modern, English. doi: 10.22365/jpsych.2017.282.107. PMID: 28686557
 62. Engel GL. The clinical application of the biopsychosocial model. *Am J Psychiatry*. 1980 May;137(5):535-44. doi: 10.1176/ajp.137.5.535. PMID: 7369396
 63. Adler RH. Engel's biopsychosocial model is still relevant today. *J Psychosom Res*. 2009 Dec;67(6):607-11. doi: 10.1016/j.jpsychores.2009.08.008. PMID: 19913665

64. Buckner JD, Morris PE, Abarno CN, Glover NI, Lewis EM. Biopsychosocial Model Social Anxiety and Substance Use Revised. *Curr Psychiatry Rep.* 2021 Apr 17;23(6):35. doi: 10.1007/s11920-021-01249-5. PMID: 33864136
65. Buckner JD, Heimberg RG, Ecker AH, Vinci C. A biopsychosocial model of social anxiety and substance use. *Depress Anxiety.* 2013 Mar;30(3):276-84. doi: 10.1002/da.22032. Epub 2012 Dec 13. PMID: 23239365
66. Schubert C. Biopsychosocial research revisited. *J Psychosom Res.* 2010 Apr;68(4):389-90. doi: 10.1016/j.jpsychores.2010.01.018. PMID: 20307707
67. Thomas SE, Thevos AK, Randall CL. Alcoholics with and without social phobia: a comparison of substance use and psychiatric variables. *J Stud Alcohol.* 1999 Jul;60(4):472-9. doi: 10.15288/jsa.1999.60.472. PMID: 10463803
68. Buckner JD, Timpano KR, Zvolensky MJ, Sachs-Ericsson N, Schmidt NB. Implications of comorbid alcohol dependence among individuals with social anxiety disorder. *Depress Anxiety.* 2008;25(12):1028-37. doi: 10.1002/da.20442. PMID: 18781667; PMCID: PMC2778209
69. Ghaemi SN. The rise and fall of the biopsychosocial model. *Br J Psychiatry.* 2009 Jul;195(1):3-4. doi: 10.1192/bjp.bp.109.063859. PMID: 19567886
70. Bolton D, Gillett G. *The Biopsychosocial Model of Health and Disease: New Philosophical and Scientific Developments* [Internet]. Cham (CH): Palgrave Pivot; 2019. PMID: 31886965
71. Plakun EM. Psychodynamic Psychiatry, the Biopsychosocial Model, and the Difficult Patient. *Psychiatr Clin North Am.* 2018 Jun;41(2):237-248. doi: 10.1016/j.psc.2018.01.007. Epub 2018 Mar 21. PMID: 29739523
72. <http://www.psychotherapie-kornberger.at/wp-content/uploads/Kornberger-2016.pdf> [24.11.2022]
73. Park SC, Kim YK. An Integrated Bio-psycho-social Approach to Psychiatric Disorders. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1192:331-340. doi: 10.1007/978-981-32-9721-0_17. PMID: 31705503
74. Flint J. GWAS. *Curr Biol.* 2013 Apr 8;23(7): R265-6. doi: 10.1016/j.cub.2013.01.040. PMID: 23578868
75. <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Genome-Wide-Association-Studies-Fact-Sheet> [24.11.2022]
76. https://de.wikipedia.org/wiki/Genomweite_Asoziationsstudie [24.11.2022]
77. Manolio TA. Genomewide association studies and assessment of the risk of disease. *N Engl J Med.* 2010 Jul 8;363(2):166-76. doi: 10.1056/NEJMra0905980. PMID: 20647212

78. Begum F, Ghosh D, Tseng GC, Feingold E. Comprehensive literature review and statistical considerations for GWAS meta-analysis. *Nucleic Acids Res.* 2012 May;40(9):3777-84. doi: 10.1093/nar/gkr1255. Epub 2012 Jan 12. PMID: 22241776; PMCID: PMC3351172
79. Hirschhorn JN, Daly MJ. Genome-wide association studies for common diseases and complex traits. *Nat Rev Genet.* 2005 Feb;6(2):95-108. doi: 10.1038/nrg1521. PMID: 15716906.
80. <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Genome-Wide-Association-Studies-Fact-Sheet> [24.11.2022]
81. Pearson TA, Manolio TA. How to interpret a genome-wide association study. *JAMA.* 2008 Mar 19;299(11):1335-44. doi: 10.1001/jama.299.11.1335. Erratum in: *JAMA.* 2008 May 14;299(18):2150. PMID: 18349094.
82. Wheeler et al. 2008. Database resources of the National Center for Biotechnology Information. *Nucleic Acids Res.* 2008 Jan;36(Database issue): D13-21. doi: 10.1093/nar/gkm1000. Epub 2007 Nov 27. PMID: 18045790; PMCID: PMC2238880.
83. Hunter DJ, Kraft P. Drinking from the fire hose--statistical issues in genomewide association studies. *N Engl J Med.* 2007 Aug 2;357(5):436-9. doi: 10.1056/NEJMp078120. Epub 2007 Jul 18. PMID: 17634446.
84. Altmüller J, Palmer LJ, Fischer G, Scherb H, Wjst M. Genomewide scans of complex human diseases: true linkage is hard to find. *Am J Hum Genet.* 2001 Nov;69(5):936-50. doi: 10.1086/324069. Epub 2001 Sep 14. Erratum in: *Am J Hum Genet* 2001 Dec;69(6):1413. PMID: 11565063; PMCID: PMC1274370.
85. Yang TH, Kon M, DeLisi C. Genome-wide association studies. *Methods Mol Biol.* 2013; 939:233-51. doi: 10.1007/978-1-62703-107-3_15. PMID: 23192550.
86. Feenstra B, Boyd HA, Melbye M. Associationsstudier af hele genomet [Genome-wide association studies]. *Ugeskr Laeger.* 2008 Oct 6;170(41):3216-20. Danish. PMID: 18940150
87. Kim J, Oh S, Min H, Kim Y, Park T. Practical issues in genome-wide association studies for physical activity. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Jul; 1229:38-44. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06102.x. PMID: 21793837.
88. Nakabayashi K, Tajima A, Shirasawa S. [Genome-wide association studies: recent advances and future directions]. *Nihon Rinsho.* 2009 Mar;67(3):469-76. Japanese. PMID: 19280918.
89. Tam V, Patel N, Turcotte M, Bossé Y, Paré G, Meyre D. Benefits and limitations of genome-wide association studies. *Nat Rev Genet.* 2019 Aug;20(8):467-484. doi: 10.1038/s41576-019-0127-1. PMID: 31068683
90. MacArthur et al. 2017. The new NHGRI-EBI Catalog of published genome-wide association studies (GWAS Catalog). *Nucleic Acids Res.* 2017 Jan 4;45(D1):D896-

- D901. doi: 10.1093/nar/gkw1133. Epub 2016 Nov 29. PMID: 27899670; PMCID: PMC5210590
91. Visscher PM, Wray NR, Zhang Q, Sklar P, McCarthy MI, Brown MA, Yang J. 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. *Am J Hum Genet.* 2017 Jul 6;101(1):5-22. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.06.005. PMID: 28686856; PMCID: PMC5501872
 92. Torkamani A, Wineinger NE, Topol EJ. The personal and clinical utility of polygenic risk scores. *Nat Rev Genet.* 2018 Sep;19(9):581-590. doi: 10.1038/s41576-018-0018-x. PMID: 29789686
 93. GWAS to the people. *Nat Med.* 2018 Oct;24(10):1483. doi: 10.1038/s41591-018-0231-3. PMID: 30297896.
 94. Riancho JA. Genome-wide association studies (GWAS) in complex diseases: advantages and limitations. *Reumatol Clin.* 2012 Mar-Apr;8(2):56-7. doi: 10.1016/j.reuma.2011.07.005. Epub 2011 Nov 15. PMID: 22089059.
 95. Johnson et al., A large-scale genome-wide association study meta-analysis of cannabis use disorder. *Lancet Psychiatry.* 2020 Dec;7(12):1032-1045. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30339-4. Epub 2020 Oct 20. Erratum in: *Lancet Psychiatry.* 2022 Apr;9(4):e12. PMID: 33096046; PMCID: PMC7674631.
 96. Zhang Y et al., Convergent lines of evidence support NOTCH4 as a schizophrenia risk gene. *J Med Genet.* 2021 Oct;58(10):666-678. doi: 10.1136/jmedgenet-2020-106830. Epub 2020 Sep 8. PMID: 32900838.
 97. Gao JY et al., Association between a *TCF4* Polymorphism and Susceptibility to Schizophrenia. *Biomed Res Int.* 2020 Mar 20;2020:1216303. doi: 10.1155/2020/1216303. PMID: 32280673; PMCID: PMC7115149.
 98. Zamanpoor M et al., The genetic basis for the inverse relationship between rheumatoid arthritis and schizophrenia. *Mol Genet Genomic Med.* 2020 Nov;8(11):e1483. doi: 10.1002/mgg3.1483. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32965087; PMCID: PMC7667353.
 99. Warrier et al, Gene-environment correlations and causal effects of childhood maltreatment on physical and mental health: a genetically informed approach. *Lancet Psychiatry.* 2021 May;8(5):373-386. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30569-1. Epub 2021 Mar 16. Erratum in: *Lancet Psychiatry.* 2022 Apr;9(4):e12. PMID: 33740410; PMCID: PMC8055541.
 100. Liu J et al., Genome-wide association study followed by trans-ancestry meta-analysis identify 17 new risk loci for schizophrenia. *BMC Med.* 2021 Aug 12;19(1):177. doi: 10.1186/s12916-021-02039-9. PMID: 34380480; PMCID: PMC8359304.
 101. Zhou X et al., Over-representation of potential SP4 target genes within schizophrenia-risk genes. *Mol Psychiatry.* 2022 Feb;27(2):849-854. doi:

- 10.1038/s41380-021-01376-8. Epub 2021 Nov 8. PMID: 34750502; PMCID: PMC9054665.
102. Reay WR et al., Pairwise common variant meta-analyses of schizophrenia with other psychiatric disorders reveals shared and distinct gene and gene-set associations. *Transl Psychiatry*. 2020 May 12;10(1):134. doi: 10.1038/s41398-020-0817-7. PMID: 32398653; PMCID: PMC7217970.
 103. Liu YP et al., The genome-wide supported CACNA1C gene polymorphisms and the risk of schizophrenia: an updated meta-analysis. *BMC Med Genet*. 2020 Aug 8;21(1):159. doi: 10.1186/s12881-020-01084-0. PMID: 32770953; PMCID: PMC7414708.
 104. Jian X et al., Common variants in FAN1, located in 15q13.3, confer risk for schizophrenia and bipolar disorder in Han Chinese. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020 Dec 20;103:109973. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.109973. Epub 2020 May 22. PMID: 32450113.
 105. Ge F et al., Association between schizophrenia and prostate cancer risk: Results from a pool of cohort studies and Mendelian randomization analysis. *Compr Psychiatry*. 2022 May;115:152308. doi: 10.1016/j.comppsy.2022.152308. Epub 2022 Mar 12. PMID: 35303584.
 106. Andlauer TFM et al., Genetic factors influencing a neurobiological substrate for psychiatric disorders. *Transl Psychiatry*. 2021 Mar 29;11(1):192. doi: 10.1038/s41398-021-01317-7. PMID: 33782385; PMCID: PMC8007575.
 107. Gennarelli M et al., Italian Network for Research on Psychoses. Genome-wide association study detected novel susceptibility genes for social cognition impairment in people with schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*. 2022 Jan;23(1):46-54. doi: 10.1080/15622975.2021.1907722. Epub 2021 Jun 16. PMID: 34132174.
 108. Wang Z et al., The causal relationship between sleep traits and the risk of schizophrenia: a two-sample bidirectional Mendelian randomization study. *BMC Psychiatry*. 2022 Jun 15;22(1):399. doi: 10.1186/s12888-022-03946-8. PMID: 35705942; PMCID: PMC9202113.
 109. Yao X et al., Integrative analysis of genome-wide association studies identifies novel loci associated with neuropsychiatric disorders. *Transl Psychiatry*. 2021 Jan 21;11(1):69. doi: 10.1038/s41398-020-01195-5. PMID: 33479212; PMCID: PMC7820351.
 110. Aoki R et al., Shared genetic components between metabolic syndrome and schizophrenia: Genetic correlation using multipopulation data sets. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2022 Aug;76(8):361-366. doi: 10.1111/pcn.13372. Epub 2022 May 30. PMID: 35536160; PMCID: PMC9546074.

111. Wang Z et al., An independent, replicable, functional and significant risk variant block at intron 3 of *CACNA1C* for schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry*. 2022 Apr;56(4):385-397. doi: 10.1177/00048674211009595. Epub 2021 May 2. PMID: 33938268.
112. Ma C et al., Association Analysis Between Common Variants of the *TRPM1* Gene and Three Mental Disorders in the Han Chinese Population. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2020 Oct;24(10):649-657. doi: 10.1089/gtmb.2019.0096. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33001715; PMCID: PMC7585623.
113. Thalamuthu A et al., Genome-wide interaction study with major depression identifies novel variants associated with cognitive function. *Mol Psychiatry*. 2022 Feb;27(2):1111-1119. doi: 10.1038/s41380-021-01379-5. Epub 2021 Nov 15. PMID: 34782712; PMCID: PMC7612684.
114. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4855> [24.11.2022]
115. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6925> [24.11.2022]
116. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/729993> [24.11.2022]
117. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/23481> [24.11.2022]
118. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6671> [24.11.2022]
119. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/22986> [24.11.2022]
120. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/404037> [24.11.2022]
121. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6787> [24.11.2022]
122. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/112950> [24.11.2022]
123. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4828> [24.11.2022]
124. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4684> [24.11.2022]
125. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4985> [24.11.2022]
126. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/775> [24.11.2022]
127. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/55830> [24.11.2022]
128. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/23259> [24.11.2022]
129. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3700> [24.11.2022]
130. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/84342> [24.11.2022]
131. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/51460> [24.11.2022]

132. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/25921> [24.11.2022]
133. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/80319> [24.11.2022]
134. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/22909> [24.11.2022]
135. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/157753> [24.11.2022]
136. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4308> [24.11.2022]
137. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5978> [24.11.2022]
138. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/27242> [24.11.2022]
139. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/10565> [24.11.2022]
140. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4353> [24.11.2022]
141. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2308> [24.11.2022]
142. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5139> [24.11.2022]
143. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/85480> [24.11.2022]
144. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/338321> [24.11.2022]
145. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/11096> [24.11.2022]
146. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6091> [24.11.2022]
147. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=DCAF6> [24.11.2022]
148. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/85480> [24.11.2022]
149. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/221035> [24.11.2022]
150. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5139> [24.11.2022]
151. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/55778> [24.11.2022]
152. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4628> [24.11.2022]
153. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/375743> [24.11.2022]
154. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/56265> [24.11.2022]
155. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/81671> [24.11.2022]
156. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/255743> [24.11.2022]

157. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2100> [24.11.2022]
158. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/367> [24.11.2022]
159. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7157> [24.11.2022]
160. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/351> [24.11.2022]
161. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7040> [24.11.2022]
162. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3172> [24.11.2022]