



## بررسی مسیرهای ژنتیکی موثر در ایجاد بیماری اسکیزوفرنی، با استفاده از داده‌های GWAS Catalog

مریم رحیمی: مرکز تحقیقات مراقبت‌های بالینی و ارتقای سلامت، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران (\* نویسنده مسئول) mar.rahimi20@gmail.com

شیرین اعتبار: گروه میکروبیولوژی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران

علیرضا شکرگزار: مرکز تحقیقات مراقبت‌های بالینی و ارتقای سلامت، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران

### چکیده

#### کلیدواژه‌ها

اسکیزوفرنی،

مسیرهای زیستی،

GWAS Catalog

**زمینه و هدف:** اسکیزوفرنی یک بیماری چند عاملی است که مشکلات متعددی در ادراک، تفکر، احساسات، رفتار و فعالیت‌های ذهنی ایجاد می‌کند. ژن‌ها نقش مهمی در ایجاد این بیماری دارند. امروزه با مطالعات بیوانفورماتیک می‌توان ژن‌های کلیدی بیماری‌هایی مانند اسکیزوفرنی را کشف کرد. این مطالعه به بررسی ژن‌های موثر در ایجاد اسکیزوفرنی با استفاده از داده‌های بیوانفورماتیک می‌پردازد.

**روش کار:** در مطالعه حاضر با استفاده از داده‌های GWAS Catalog، ژن‌ها و مسیرهای کلیدی که در ایجاد، تشخیص و درمان اسکیزوفرنی مهم هستند بررسی شد. در ادامه نتایج حاصل در سایت Enrich R وارد شده و مسیرهای مهم و بافت‌های کلیدی که در ایجاد این بیماری نقش دارند، بررسی گردید.

**یافته‌ها:** این مطالعه نشان داد که ژن‌های مسیرهای متابولیکی ascorbate and aldarate glucuronidation، retinol، porphyrin ارتباط معنی داری با بیماری اسکیزوفرنی دارد که بسیاری از این مسیرها در ایجاد دیگر بیماری‌های روانی همچون دوقطبی نیز نقش دارند.

**نتیجه‌گیری:** ژن‌های کلیدی که با تجزیه و تحلیل داده‌های GWAS Catalog در مطالعه حاضر به دست آمد، اطلاعات مهمی برای آشکار کردن ساز و کار مولکولی و درمان هدفمند اسکیزوفرنی فراهم می‌کند که در آینده با مطالعات بیشتر می‌توان از ژن‌های مذکور در تشخیص و درمان صحیح این بیماری استفاده نمود.

**تعارض منافع:** گزارش نشده است.

**منبع حمایت‌کننده:** حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Rahimi M, Etebar S, Shokrgozar A. Examination of the Effective Genetic Pathways in the Development of Schizophrenia, Using GWAS Catalog Database. Razi J Med Sci. 2023;30(5): 85-94.

\*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با [CC BY-NC-SA 3.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/) صورت گرفته است.

## Examination of the Effective Genetic Pathways in the Development of Schizophrenia, Using GWAS Catalog Database

**Maryam Rahimi:** Health Promotion and Disease Prevention Research Center, Islamic Azad University, Karaj Branch, Karaj, Iran (\* Corresponding author) mar.rahimi20@gmail.com  
**Shirin Etebar:** Microbiology Department, Islamic Azad University, Karaj Branch, Karaj, Iran  
**Alireza Shokrgozar:** Health Promotion and Disease Prevention Research Center, Islamic Azad University, Karaj Branch, Karaj, Iran

### Abstract

**Background & Aims:** Schizophrenia is a mental disorder with frequent psychosis, whose symptoms include delusions, hallucinations, disordered speech or behavior, and impaired cognitive ability. The cause of this disease becoming a debilitating disorder for patients and their families is its early onset and chronic course, which affects one percent of the population. Antipsychotic drugs are only effective in treating half of the patients, and the pathological mechanism of schizophrenia is not fully understood. In addition, these drugs improve generally positive symptoms (such as hallucinations and thought disorders that are at the core of the disease), but negative (such as social isolation) and cognitive symptoms (such as learning and attention disorders) remain untreated. On the other hand, these drugs have severe neurological and metabolic side effects and may lead to sexual dysfunction. Schizophrenia is a multifactorial disorder that involves the interaction of several genes, environmental factors, and epigenetic processes. Over the past ten years, genetic research has yielded new findings that have given rise to hope for the biological origins of schizophrenia. The genetic role is caused by a large number of alleles, including alleles with small effects that can be identified by GWAS studies. The drug treatments that are available for schizophrenia have poor efficacy for many patients in which the mentioned genetic factors are very effective. Identifying the causes of this disease is an important step in the field of improving the treatment for this disorder, which is estimated to be half to one third of the genetic factors influencing the development of schizophrenia by common alleles reported in GWAS studies. Thus, GWAS studies are potentially an important tool for understanding the biological process of schizophrenia. GWAS Catalog is a complete collection of all published studies at the genome level, which makes it possible to investigate and identify the cause, understand the mechanism of the disease, and identify new treatment methods in this disease. In recent years, many efforts have been made to identify biomarkers in the diagnosis, prevention and treatment of schizophrenia, each of which introduces specific genes and pathways that overlap with other mental disorders. In this study, in order to investigate important genes and biological pathways in the development of schizophrenia, the genes reported in the GWAS catalog bioinformatics database were examined so that in the future, with more studies, it can help to treat and diagnose these patients more accurately.

**Methods:** In the present study, using the GWAS catalog database and searching for the word Schizophrenia, a list of 3344 SNPs was extracted from 80 research articles. In the next step, the SNPs that cause schizophrenia and other related diseases were extracted (1165 SNPs that were the result of 19 studies). Then, among the SNPs obtained in the previous steps, those with lower and equal p-values were  $5 \times 10^{-8}$ , isolated and checked using ensemble.org in the BioMart section, in order to find the closest genes. Then, the results of BioMart were sorted and collected based on the obtained genes, and the duplicates were removed (removal of duplicate genes) and finally 336 genes were obtained. (In general, for 554 SNPs, the gene was identified, and for the other 574 SNPs, the gene name was not found, which are extragenic.) In the next step, the above list was entered in BioMart and the names of the desired genes were obtained. (Part of Ensemble genes 107; NCBI gene (formerly Entrezgene) accession) which resulted in a total of 339 genes. In the last step, the genes obtained from the previous step were checked using the Enrich R site, and through this site, the pathways that were related to the studied genes were extracted and compared with the results of different articles.

### Keywords

Schizophrenia,  
Biological pathways,  
GWAS Catalog

Received: 06/05/2023

Published: 29/07/2023

**Results:** In this study, after entering the results in Biomart, 339 genes were obtained. Also, after entering the above list in the Enrich R site, the important pathways in which these genes are active were obtained. Pathways which Adjusted-P value was below 0.05 were considered as reliable results.

**Conclusion:** This study was conducted on schizophrenia by analyzing the data of GWAS catalog database to identify the mechanism of the disease and the pathways involved as well as the main and important genes of drug candidates. One of the important pathways in this study was Glucuronidation, which was one of the first pathways obtained from Wiki Pathway studies, which is often involved in the metabolism of substances such as drugs, pollutants, bilirubin, androgens, estrogens, mineralocorticoids, glucocorticoids, fatty acid derivatives, retinoids, and bile acids play a role. This pathway is mainly carried out in the liver, although the enzyme responsible for its catalysis. UGTs are widely expressed in the brain, but at lower levels than in the liver. Brain UGTs are inducible or inhibitable that affect drug release in the central nervous system. UGTs, cytochrome P450s, and transporters act together to influence the pharmacokinetics of drugs in the brain. After glucuronidation, many drugs have the ability to cross the blood-brain barrier. Another pathway is ascorbate metabolism. Ascorbate (vitamin C) is a vital antioxidant molecule in the brain. However, it has several other important functions, participating as a cofactor in several enzymatic reactions, including catecholamine synthesis, collagen production, and HIF-1 $\alpha$  regulation. Ascorbate is transported to the brain and neurons through the sodium-dependent vitamin C transporter (SVCT2), which causes the accumulation of ascorbate in cells against a concentration gradient. The highest concentrations of ascorbate in the body are found in the brain and neuroendocrine tissues such as the adrenals, although the brain is the hardest organ to deplete ascorbate. Together with the regional asymmetry in the distribution of ascorbate in different regions of the brain, this shows the important role of ascorbate in the brain. The next pathway was the porphyrin metabolism pathway, which disruption in this pathway can cause neurological symptoms, neuropathy and a wide range of psychiatric symptoms in addition to specific diseases, until in 1939, Waldenström reported that schizophrenia in families with Acute intermittent porphyria (AIP) is very common, but no statistics were provided. Another study found that 5 of 40 AIP probands had hallucinations, suggesting a possible link between psychosis and AIP. A study in Sweden found that people with AIP were four times more likely to develop schizophrenia or bipolar disorder. In addition, first-degree relatives of these people are twice as likely to be diagnosed with schizophrenia and bipolar disorder. The other pathway was the pathway of retinoid metabolism, the first evidence linking this pathway to schizophrenia is that retinoid toxicity or deficiency frequently leads to the manifestation of symptoms that, although more severe in scope, are similar to those of schizophrenia. For example, mental disorder, mental defect, large ventricles, microcephaly and various major and minor congenital anomalies, among which cranial anomalies are prominent. Such deficits have been reported frequently among schizophrenic samples. With the increasing documentation of the prominent role of retinoids in the development of the central nervous system, the possibility of retinoid involvement in schizophrenia is strengthened. Another important pathway was drug metabolism, which drugs that are widely used today in the treatment of mental disorders, including depression, psychosis, and mood stabilizers, in many cases are associated with many side effects, and only a small number of patients respond appropriately to These drugs show Many factors, including genetic factors, are effective in the effectiveness of drugs, which are of interest today. According to the present study, it can be concluded that genetics and especially polymorphisms play a very important role in the development of schizophrenia and that these genes can be used in the diagnosis and treatment of this disease. In the future, the genes of these pathways can be studied more reliably in schizophrenia for diagnostic and therapeutic purposes. The genes obtained in this research can be suitable and new options for future studies on schizophrenia and optimization of treatment methods.

**Conflicts of interest:** None

**Funding:** None

#### Cite this article as:

Rahimi M, Etebar S, Shokrgozar A. Examination of the Effective Genetic Pathways in the Development of Schizophrenia, Using GWAS Catalog Database. Razi J Med Sci. 2023;30(5): 85-94.

**\*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.**

## مقدمه

اسکیزوفرنی (Schizophrenia) یک اختلال روانی با نوعی روان پریشی به طور مکرر است که علائم آن عبارتند از: هذیان، توهم، بی نظمی گفتار یا رفتار و اختلال در توانایی شناختی (۱). علت تبدیل شدن این بیماری به یک اختلال ناتوان کننده برای بیماران و خانواده آنها، شروع زودرس و سیر مزمن آن است که یک درصد از جمعیت را درگیر می کند (۲).

داروهای ضد روان پریشی فقط در درمان نیمی از بیماران موثر است و مکانیسم بیماریزایی اسکیزوفرنی به طور کامل شناخته نشده است. علاوه بر آن، این داروها علائم عموماً مثبت (مانند توهمات و اختلالات فکری که هسته اصلی بیماری هستند) را بهبود می بخشد، اما علائم منفی (مانند انزوای اجتماعی) و شناختی (مانند اختلالات یادگیری و توجه) درمان نشده باقی می ماند. از طرفی این داروها عوارض جانبی شدید عصبی و متابولیک دارند و ممکن است منجر به اختلال عملکرد جنسی شود (۳).

اسکیزوفرنی یک اختلال چند عاملی است که شامل تأثیر متقابل چندین ژن، عوامل محیطی و فرآیندهای اپی ژنتیکی است. در طول ده سال گذشته، با تحقیقات ژنتیکی یافته‌های جدیدی بدست آمده است که باعث ایجاد امیدواری در مورد یافتن ریشه‌های زیستی اسکیزوفرنی شده است (۴).

نقش ژنتیک توسط تعداد زیادی از آلل‌ها، از جمله آلل‌هایی با اثرات کم ایجاد می شود که میتوان توسط مطالعات GWAS آنها را شناسایی نمود. درمان‌های دارویی که برای اسکیزوفرنی در دسترس است، برای بسیاری از بیماران اثربخشی ضعیفی دارد که عوامل ژنتیکی مذکور در آن بسیار موثر است. تصور می شود داروهای ضد روان پریشی موجود، اثرات درمانی اولیه خود را با مسدود کردن گیرنده ۵،۶ دوپامین نوع ۲ اعمال می کنند، اما از زمان کشف این مکانیسم بیش از ۶۰ سال پیش، هیچ داروی ضد روان پریشی جدیدی اثربخشی خود را ثابت نکرده است (۵).

شناسایی علل این بیماری گام مهمی در زمینه بهبود درمان برای مبتلایان به اختلال مذکور است، که تخمین زده می شود نیم تا یک سوم از عوامل ژنتیکی موثر در ایجاد اسکیزوفرنی توسط آلل‌های مشترک گزارش داده

شده در مطالعات GWAS قابل مشاهده می باشد. بدین ترتیب، مطالعات GWAS به طور بالقوه ابزار مهمی برای درک فرایند بیولوژیکی اسکیزوفرنی است (۶). GWAS Catalog مجموعه ای کامل از تمام مطالعات منتشر شده در مطالعات گستره ژنومی می باشد که بررسی و شناسایی علت ایجاد، درک مکانیسم بیماری و شناسایی روش‌های درمانی جدید در این بیماری را ممکن می‌سازد (۷).

در سال‌های اخیر تلاش‌های زیادی برای شناسایی بیماران در تشخیص، پیشگیری و درمان اسکیزوفرنی صورت گرفته است که هر یک از آنها، ژن‌ها و مسیرهای خاصی را معرفی می‌کند که با سایر اختلالات روانی هم پوشانی دارند (۸).

در مطالعه حاضر به منظور بررسی ژن‌ها و مسیرهای زیستی مهم در ایجاد اسکیزوفرنی، ژنهای گزارش شده در پایگاه بیوانفورماتیکی GWAS Catalog مورد بررسی قرار گرفت تا از این طریق بتوان در آینده با مطالعات بیشتر، به درمان و تشخیص دقیقتر این بیماران کمک نمود.

## روش کار

در مطالعه حاضر ابتدا با استفاده از پایگاه داده‌های GWAS catalog و جستجوی کلمه Schizophrenia، لیست SNP‌های موردنظر به تعداد ۳۳۴۴، حاصل از ۸۰ مقاله مطالعاتی، استخراج شد.

در مرحله بعد SNP‌های که باعث ایجاد بیماری اسکیزوفرنی و دیگر بیماری‌های مرتبط می شدند، استخراج گردید (تعداد ۱۱۶۵ SNP که حاصل ۱۹ مطالعه بود).

سپس از میان SNP‌های بدست آمده در مراحل قبل، آنهایی که دارای مقادیر p-value کمتر و مساوی  $5 \times 10^{-8}$  بودند، جدا شده و با استفاده از سایت ensemble.org در قسمت BioMart، به منظور پیدا کردن نزدیکترین ژن‌ها، بررسی شدند.

در ادامه نتایج BioMart بر اساس ژن‌های بدست آمده مرتب و جمع‌آوری شده و موارد تکراری حذف گردید (حذف ژن‌های دوپلیکت) که در نهایت ۳۳۶ ژن بدست آمد (به طور کلی برای ۵۵۴ SNP، ژن مشخص شد و برای ۵۷۴ SNP دیگر، نام ژن پیدا نشد که خارج ژنی

می‌باشند.)

ژن‌ها آورده شده است. همچنین بعد از وارد کردن لیست ژنهای فوق در سایت Enrich R، مسیرهای مهمی که این ژن‌ها در آن فعالیت دارند، بدست آمد که در شکل ۱ قابل مشاهده می‌باشد.

مسیرهایی که Adjusted-P value آنها زیر ۰/۰۵ بود، به عنوان نتایج قابل استناد بررسی گردید. دو منبع اطلاعاتی پر کاربرد در بررسی مسیرهای زیستی KEGG و Wiki pathway می‌باشد که مسیرهای بدست آمده از آنها در این مطالعه بررسی گردید.

در نتایج حاصل، مسیر متابولیسمی آسکوربات و آلدارات بالاترین درصد OR و کمترین میزان P-value را در اطلاعات KEGG نشان دادند. همچنین مسیر متابولیسمی

در مرحله بعد لیست فوق در BioMart وارد شده و نام ژن‌های موردنظر بدست آمد. (قسمت Ensemble genes 107 NCBI gene (formerly Entrezgene) accession) که در مجموع ۳۳۹ ژن حاصل شد. در مرحله آخر ژن‌های بدست آمده از مرحله قبل با استفاده از سایت Enrich R بررسی گردید که از طریق این سایت، مسیرهایی که با ژن‌های مورد مطالعه ارتباط داشتند، استخراج شده و با نتایج مقالات مختلف مورد مقایسه قرار گرفت.

### یافته‌ها

در مطالعه حاضر پس از وارد کردن نتایج در BioMart، ۳۳۹ ژن بدست آمد که در جدول ۱، لیست

جدول ۱- لیست ژن‌های بدست آمده از BioMart

MAD1L1	ZDHHC2	MACROD1	UTRN	RBKS	MSANTD1
CYP26B1	TUSC3	MYH11	PTPRD	ATF7IP	NKAPL
RBM6	BNIP3L	TMTC1	SPHKAP	FRMD5	FHIT
AP2B1	MED26	LRP4	MSI2	DRC3	SPATS2L
GAS7	SP4	AGO4	PPP2R5E	NEGR1	GRM7
CACNA2D2	PALS2	DMTF1	NRGN	RARG	MRTFA
DNAJC11	GSDME	SRPK2	TNIK	LRRN3	TCF4
HFE	SLC1A1	RAB11FIP5	CNTNAP5	CYB561D1	MAML3
FYN	APBA1	EMX1	PTPRN2	ATP2A2	SYNGAP1
LTF	ERLIN1	TGFBRA1	GRIA1	VWC2L	ZNF823
GRAMD1B	SUFU	EPC2	PSD3	DENND4A	SPRED2
BTN3A1	RAI1	IGF2BP3	MMP16	CADM2	ZNF536
VRK2	YWHAE	SKIL	ADAMTSL3	ARHGAP1	GRM3
CUL3	CLCN3	RALGPS1	SORCS3	LSM1	GIGYF2
MAP4	AMBRA1	PGBD1	PPP2R2B	MLXIP	NOTCH4
SNX29	CDK2AP1	NEK1	TSPAN18	TTLL11	PSORS1C1
LIMA1	FAM184A	SLTM	ZNF618	MSRA	MROH6
MPHOSPH9	CUL9	PAK6	DGK1	ZSCAN2	SLCO6A1
SDCCAG8	MAN2A1	BUB1B-PAK6	AGAP1	GNG7	DENND6B
HHAT	FXR1	ADAM10	ATAD3B	FUT2	SELENOH
ITIH1	BBX	BCAR3	THAP8	MTHFR	ACKR1
ADCK1	MAPKAPK3	ARL3	IP6K3	KCNG2	TMX2
SNAP91	FOXP1	PRKG2	LEMD2	ZNF664	AS3MT
NGEF	COQ10B	BMPR1B	ITIH3	R3HDM2	CPEB1
KLF6	SF3B1	SLC39A8	CADM3	NRXN1	TENM3
RASSF1	PRKD3	RTN1	AXDND1	GSX2	FTCDNL1
SMG6	QPCT	ESR2	MAIP1	PJA1	CCDC192
EPN2	PLCL1	FURIN	C3orf49	DDN	TRIM26
NFATC3	ALMS1	GID4	THOC7	BACE2	JRK
NDE1	OPRD1	NPC1	ATXN7	FES	SHISA9
FRY	RAP1A	RERE	SLC9B1	SNORC	NSUN6
WSCD2	AKT3	PTPRF	TMEM161B	NTM	UGT1A9
ZNF638	STAG1	MPC2	NDUFAF2	RGS6	UGT1A8
ARHGAP15	FOXO3	SLC4A10	ADGRV1	CAMK1D	UGT1A10
NT5C2	PCDH17	RETREG2	GALNT10	CSMD1	UGT1A7
FGFR1	SATB2	CNTN4	HCN1	CALN1	UGT1A4
CARMIL1	BCL11A	LPP	LETM2	CTNNA3	COA8
CHRNA3	ENOX1	DCAF1	FAT3	GRIN2A	H2AC14
IGSF9B	ETF1	EPHA5	GTF2A1	OPCML	UGT1A5

جدول ۱- ادامه

MAD1L1	ZDHHC2	MACROD1	UTRN	RBKS	MSANTD1
MEF2C	KDM3B	MEGF10	CYP2C19	PRKD1	
RRN3	SLC66A2	SLC17A4	TTC7B	EFNA5	
PHACTR3	PTGIS	NLGN4X	CACNB2	MAML2	
DOCK3	STAU1	NSD3	WBP1L	PDE4B	
PPP1R13B	PEPD	PRDM14	CYP17A1-AS1	IMMP2L	
NOS1	SLC17A3	NFIB	UGT1A6	ANKS1B	
PITPNM2	ATXN1	CNNM2	KATNAL2	PRKG1	
RAPGEF4	ST3GAL3	DGKZ	SRR	PCGF3	
CENPM	KLC1	TTC12	TRANK1	AGBL4	
TCF20	PRRG2	NCAM1	TNXB	BTN3A2	
CACNA1I	SCAF1	TAOK2	LRP1B	PCLO	
L3MBTL2	BCL11B	CNKSR2	TET2	TEAD1	
RBM23	SGCE	PCDH15	IL1RAPL1	DCC	
NIN	SPECC1	GPM6A	CHRNA5	MAGI2	
PCNX1	FOXP2	DLG2	PCDH7	ZKSCAN4	
PPP1R16B	HAT1	CACNA1C	BRD3	LIN28B	
RENBP	MINDY2	CACNA1C-IT2	LRRN2	CYHR1	
STK24	MAU2	AKAP6	ZNF804A	ZSCAN23	
NDRG4	ZSWIM6	TLCD4	DENND5B	EYS	
SMPD3	MTRFR	FARP1	SGCD	HYKK	
PLA2G15	EXOC4	PANK1	TSNARE1	DPYD	

اسیدهای چرب، رتینوئیدها و اسیدهای صفراوی نقش دارد (۱۱). این مسیر عمدتاً در کبد انجام می‌شود، اگرچه آنزیم مسئول کاتالیز آن، UDP- (UGT) glucuronyltransferase، در تمام اندام‌های اصلی بدن (مانند روده، کلیه‌ها، مغز، غده فوق کلیوی، طحال و تیموس) یافت شده است (۱۲ و ۱۳).

UGT ها به طور گسترده در مغز بیان می‌شوند، اما نسبت به کبد سطح پایینتری دارد. UGT های مغزی، القایی یا قابل مهار هستند که بر انتشار دارو در سیستم عصبی مرکزی تأثیر می‌گذارد. UGT ها، سیتوکروم P450 و حامل‌ها با هم عمل می‌کنند تا بر فارماکوکینتیک داروها در مغز تأثیر بگذارند. بسیاری از دارو پس از گلوکوروئیداسیون توانایی عبور از سد خونی مغزی را دارند (۱۴).

کلوزاپین (CLZ) یک آنتی‌سایکوتیک مورد تایید FDA برای درمان اسکیزوفرنی مقاوم است که گلوکوروئیداسیون یک مسیر مهم در متابولیسم آن است. مطالعات مختلف رابطه مسیر گلوکوروئیداسیون و CLZ را نشان می‌دهد و همچنین چندین مطالعه رابطه بین پلی‌مورفیسم در آنزیم‌های گلوکوروئیدکننده فعال

گلوکوروئیداسیون، بالاترین درصد OR و کمترین میزان P-value را در اطلاعات Wiki pathway به خود اختصاص دادند.

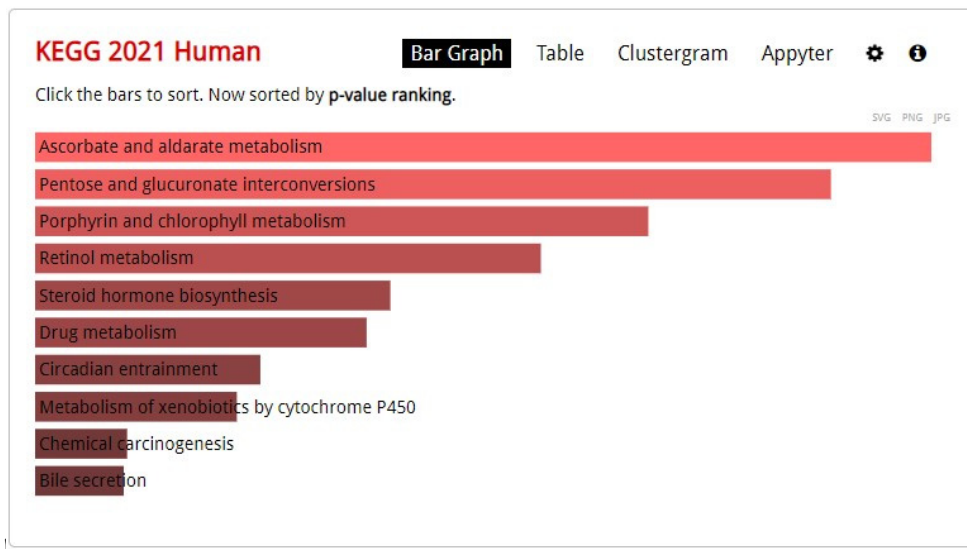
## بحث

مطالعه حاضر بر روی اختلال اسکیزوفرنی با آنالیز داده‌های پایگاه GWAS catalog انجام شد تا مکانیسم بیماری و مسیرهای درگیر و همچنین ژن‌های اصلی و مهم کاندیدای دارویی شناسایی شود.

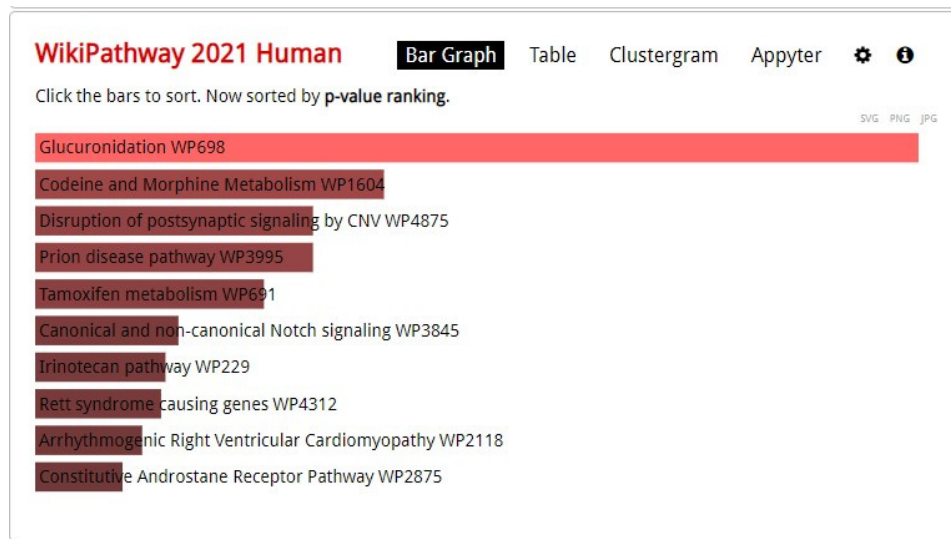
تاکنون مطالعات مشابه بسیاری بر روی دیگر اختلالات روانی همچون دوقطبی و افسردگی با استفاده از داده‌های بیواتفورماتیکی انجام شده است که نتایج آن نقش بسزایی در کشف مسیرهای بیماری‌زایی این اختلالات داشته است (۹ و ۱۰).

یکی از مسیرهای مهم در این مطالعه Glucuronidation بود که جز اولین مسیر بدست آمده از مطالعات Wiki Pathway بوده که این مسیر اغلب در متابولیسم موادی مانند داروها، آلاینده‌ها، بیلمی‌روبین، آندروژن‌ها، استروژن‌ها، مینرالوکورتیکوئیدها، گلوکوکورتیکوئیدها، مشتقات





الف



ب

**شکل ۱- مهمترین مسیرهای زیستی که ژن‌های آن در ایجاد بیماری اسکیزوفرنی نقش دارند.**

الف: بر اساس اطلاعات KEGG

ب: بر اساس اطلاعات WikiPathway

طریق انتقال دهنده ویتامین C وابسته به سدیم (SVCT2)، به مغز و نورون‌ها منتقل می‌شود که باعث تجمع آسکوربات در سلول‌ها در برابر گرادیان غلظت می‌شود. بیشترین غلظت آسکوربات در بدن در مغز و بافت‌های عصبی غدد درون‌ریز مانند آدرنال یافت می‌شود، اگرچه مغز سخت‌ترین عضو برای تخلیه آسکوربات است. همراه با عدم تقارن منطقه‌ای در توزیع

و تنوع در متابولیسم CLZ را نشان داده است (۱۵). مسیر دیگر، مسیر متابولیسم آسکوربات می‌باشد. آسکوربات (ویتامین C) یک مولکول آنتی‌اکسیدانی حیاتی در مغز است. با این حال، چند عملکرد مهم دیگر نیز دارد که به عنوان یک عامل کمکی در چندین واکنش آنزیمی از جمله سنتز کاتکول‌آمین، تولید کلارژن و تنظیم HIF-1 $\alpha$  شرکت می‌کند. آسکوربات از

مبتلا می شوند (۱۸).

مسیر دیگر مسیر متابولیسم رتینوئیدها بود که اولین شاهدهی که این مسیر را به اسکیزوفرنی متصل می کند این است که سمیت یا کمبود رتینوئید مکرراً منجر به تظاهرات علائمی می شود که اگرچه از نظر وسعت شدیدتر هستند، اما به علایم اسکیزوفرنی شباهت دارند. به عنوان مثال، اختلال فکری، نقص ذهنی، بطن های بزرگ، میکروسفالی و انواع ناهنجاری های مادرزادی عمده و جزئی که در میان آن ها ناهنجاری های جمجمه ای برجسته است. چنین نقص هایی به طور مکرر در بین نمونه های اسکیزوفرنی گزارش شده است. با گسترش مستندات نقش برجسته رتینوئیدها در توسعه سیستم عصبی مرکزی، امکان درگیری رتینوئید در اسکیزوفرنی تقویت می شود (۱۹).

دومین عاملی که رتینوئیدها را در بحث ژنتیکی اسکیزوفرنی دخیل می کند، از مطالعاتی ناشی می شود که جایگاه های ژنتیکی تکراری خاصی را شناسایی کرده اند که به طور احتمالی با اسکیزوفرنی مرتبط هستند.

عامل مشترک بین این ژن ها با اسکیزوفرنی این است که آنها جایگاه ژن های شناخته شده در سیستم سیگنال دهی رتینوئید یا آبشار متابولیک هستند. این رویکرد شناسایی بیماری های همپوشان و جایگاه های متابولیک، عاملی برای یافتن مبنای مولکولی یک بیماری می باشد (۲۰ و ۲۱).

مسیر مهم دیگر، متابولیسم دارو بود که داروهایی که امروزه به شکل وسیع در درمان اختلالات روانی از جمله افسردگی، روان پریشی و تثبیت کننده های خلق و خو استفاده می شود، در بسیاری از موارد با عوارض جانبی زیادی همراه هستند و تنها تعداد کمی از بیماران پاسخ مناسب به این داروها نشان می دهند. فاکتورهای بسیاری از جمله عوامل ژنتیکی در اثربخشی داروها موثر است که امروزه مورد توجه می باشد. فارماکوژنومیک مطالعه ای ارتباط تفاوت های ژنتیکی در ژن های کدکننده ناقلین، رسپتورها و آنزیم های متابولیزه کننده دارو با پاسخ دهی به داروها می باشد. ژن های بسیاری در ارتباط با پاسخ دهی به داروهای اختلالات روانی معرفی شده اند

آسکوربات در مناطق مختلف مغز، این موضوع نقش مهم آسکوربات در مغز را نشان می دهد. آسکوربات به عنوان یک تعدیل کننده عصبی انتقال گلوتاماترژیک، دو پامینرژیک، کولینرژیک و گابا و رفتارهای مرتبط پیشنهاد شده است. بیماری های تخریب کننده عصبی معمولاً سطوح بالایی از استرس اکسیداتیو را شامل می شوند و در نتیجه آسکوربات نقش های درمانی بالقوه ای در برابر سکتته مغزی ایسکمیک، بیماری آلزایمر، بیماری پارکینسون و بیماری هانتینگدون دارد (۱۶).

در یک مطالعه وضعیت ویتامین C در افراد اسکیزوفرنی با استفاده از سطوح پلاسمایی ناشتا و پاسخ دوز ادرار پس از بار خوراکی ۰/۱ گرم اسید اسکوربیک، تعیین شد. این مطالعه بر روی ۲۰ بیمار اسکیزوفرنیک و ۱۵ فرد کنترل با تشخیص روان پریشی که حداقل ۲ ماه در همان رژیم غذایی بیمارستانی بودند، انجام شد. نتایج نشان داد که پس از ۴ هفته مصرف مکمل، میانگین سطح ویتامین C پلاسمایی ناشتا در هر دو گروه مورد بررسی تقریباً یکسان است، اما دفع ویتامین C ادراری مجدداً در بیماران اسکیزوفرنی به طور معنی داری کمتر بود (P کمتر از ۰,۰۵). این نتایج با این فرضیه که اسکیزوفرنی ممکن است با اختلال در متابولیسم اسید اسکوربیک همراه باشد مطابقت دارد (۱۷).

مسیر بعدی مسیر متابولیسم پورفرین بود که اختلال در این مسیر می تواند علاوه بر بیماری های اختصاصی، علایم عصبی، نوروپاتی و طیف وسیعی از علائم روانپزشکی نیز ایجاد کند، تا آنجا که در سال ۱۹۳۹، Waldenström گزارش کرد که اسکیزوفرنی در خانواده هایی با اختلال AIP (پورفیری حاد متناوب) بسیار شایع است، اما هیچ آماری ارائه نشد. یک مطالعه دیگر نشان داد که ۵ نفر از ۴۰ پروباند AIP دارای توهم هستند که ارتباط احتمالی بین روان پریشی و AIP را نشان می دهد. یک مطالعه در سوئد نشان داد که افراد با AIP چهار برابر بیشتر به اسکیزوفرنی یا اختلال دوقطبی مبتلا می شوند. علاوه بر این، بستگان درجه یک این افراد، دو برابر بیشتر به اسکیزوفرنی و دوقطبی



ژن‌های به دست آمده در این پژوهش، می‌توانند گزینه‌های مناسب و جدیدی برای مطالعات آینده در مورد اسکیزوفرنی و نیز بهینه سازی روش‌های درمانی باشند. مسیرهای اثرگذار شناسایی شده در تحقیق حاضر اکثراً در مغز نقش داشتند و نقص در عملکرد یک قسمت مغز باعث اسکیزوفرنی می‌شود و ژن‌های کلیدی دخیل در این بیماری در چند بیماری اثرگذار هستند، که این امر موجب می‌شود در افراد مبتلا به این بیماری شانس ابتلا به دیگر بیماری‌ها نیز افزایش یابد. در پایان پیشنهادات زیر برای مطالعات آینده می‌تواند مفید باشد:

۱. بررسی تغییرات ژن‌های حاصل از این پژوهش در نمونه‌های بیماران مبتلا، در جهت معرفی نشان‌گرهای بیماری
۲. بررسی ژن‌های مشترک و متفاوت این بیماری با سایر بیماری‌های روانی
۳. تعیین مهم‌ترین ژن‌های افتراقی به دست آمده در این مطالعه، جهت تاثیر کنترل بیان In-vivo نمونه‌های بیمار و سالم و مطالعات این ژن‌ها بر درمان بیماری
۴. ساخت کیت تشخیصی برای اختلال اسکیزوفرنی و استفاده از آن برای مشاوره ژنتیک قبل از ازدواج و بارداری

## References

1. Feng Sh, Sun P, Qu ch, Wu X, Yang L, Exploring the Core Genes of Schizophrenia Based on Bioinformatics Analysis. *Genes*. 2022;13: 967.
2. Chesney, E.; Goodwin, G.M.; Fazel, S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: A meta-review. *World Psychiatry*. 2014;13: 153–160.
3. Freddy Sarin, Lennart Wallin & Birgitta Widerlöv. Cognitive behavior therapy for schizophrenia: A meta-analytical review of randomized controlled trials. *Nordic J Psychiatry*. 2011; 65:3, 162-174.
4. Coll, Cynthia Garcia, Elaine L. Bearer, and Richard M. Lerner. Nature and nurture: The complex interplay of genetic and environmental influences on human behavior and development. Psychology Press, 2014.
5. Trillmich, Fritz, Thorben Müller, and Caroline Müller. "Understanding the evolution of personality

که تنوع‌های ژنتیکی موجود در آن‌ها می‌تواند منجر به تفاوت در اثربخشی و عوارض جانبی مشاهده شده آن داروها شود (۲۲ و ۲۳ و ۲۴).

مطالعات گذشته نشان می‌دهد پلی مورفیسم‌های ژنتیکی حدود ۲۰ تا ۹۵ درصد در تنوع پاسخ به داروهای سیستم اعصاب مرکزی و فارماکودینامیک نقش دارند. بیشترین بخش از تنوع ژنتیکی انسان توسط چند شکلی تک نوکلئوتیدی (SNP) که تغییرات یک جفت باز در توالی DNA هستند، توضیح داده شده است. امید است از طریق فارماکوژنتیک بتوانیم پروفایل ژنتیکی را با تست‌های ساده ژنتیکی تعیین کنیم که قبل از شروع درمان پیش بینی می‌کنند بیماران چگونه به داروهای اختلالات روانی مختلف پاسخ خواهند داد. این مزایا واضح است زیرا به پزشکان امکان می‌دهد که داروها را به گونه‌ای برای بیماران خود تنظیم کنند که حداکثر کارایی و تحمل آن‌ها را داشته باشد و بدین ترتیب حوزه پزشکی فردمحور آغاز شود. بنابراین، نوید فارماکوژنتیک در روانپزشکی این است که منجر به استفاده هوشمندانه از داروهای موجود و به نوبه خود تولید حتی داروهای هوشمندتر برای مبارزه با بیماری‌های روانی می‌شود (۲۵ و ۲۶).

مطالعه حاضر حاصل بررسی نتایج حاصل از مطالعات و SNP‌های گزارش شده از تحقیقات معتبر گذشته می‌باشد که می‌توان در آینده با انجام مطالعات بیشتر، مخصوصاً در سطح آزمایشگاهی و بررسی *in vivo* نتایج بدست آمده را تایید یا رد نمود تا بتوان در نهایت در سطح بالینی از نتایج آن بهرمنند شد.

## نتیجه‌گیری

با توجه به مطالعه حاضر می‌توان نتیجه گرفت که ژنتیک و مخصوصاً پلی مورفیسم‌ها در ایجاد بیماری اسکیزوفرنی نقش بسیار مهمی دارد که از این ژن‌ها می‌توان در تشخیص و درمان بیماری مذکور استفاده نمود.

در آینده با اطمینان بیشتر می‌توان ژن‌های این مسیرها را در اسکیزوفرنی در جهت اهداف تشخیصی و درمانی مورد مطالعه قرار داد.

requires the study of mechanisms behind the development and life history of personality traits." *Biol Lett*. 2018; 20170740.

6. Arnedo J, Svrakic DM, Del Val C, Romero-Zalaz R, Hernandez- Cuervo H, Fanous AH, et al. Uncovering the hidden risk architecture of the schizophrenias: confirmation in three independent genome-wide association studies. *Am J Psychiatry*. 2015;172: 139–53.

7. de Vries PJ. Genetics and neuropsychiatric disorders: genome wide, yet narrow. *Nat Med*. 2009; 15:850–1.

8. Feng S, Sun P, Qu C, Wu X, Yang L, Yang T, Wang S, Fang Y, Chen J. Exploring the Core Genes of Schizophrenia Based on Bioinformatics Analysis. *Genes (Basel)*. 2022;13(6):967.

9. Esmaeili F, Zolghadri S, Bioinformatics analysis of gene expression profile in women with major depressive disorder. *Arch Cogn Sci*. 2021; 23:85-102.

10. Shibata T, Yamagata H, Uchida S, Otsuki K, Hobara T, Higuchi F, et al. The alteration of hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) and its target genes in mood disorder patients. *Progress Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013;43:222-229

11. Rowland, Andrew, John O. Miners, and Peter I. Mackenzie. "The UDP-glucuronosyltransferases: their role in drug metabolism and detoxification." *Int J Biochem Cell Biol*. 2013; 1121-1132.

12. Shuji O, Shizuo N. Determination of mRNA Expression of Human UDP-Glucuronosyltransferases and Application for Localization in Various Human Tissues by Real-Time Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction. *Drug Metabolism and Disposition. Am Soc Pharmacol Experim Ther*. 2008; 37 (1): 32–40.

13. Oda, Shingo, et al. "A comprehensive review of UDP-glucuronosyltransferase and esterases for drug development." *Drug Metab Pharmacokinet*. 2015; 30-51.

14. Zhang ZQ, Sheng L, Li Y. Drug glucuronidation and disposition in brain. *Yao Xue Xue Bao*. 2016;51(11):1674-80.

15. Erickson-Ridout KK, Sun D, Lazarus P. Glucuronidation of the second-generation antipsychotic clozapine and its active metabolite N-desmethyleclozapine. Potential importance of the UGT1A1 A(TA)<sub>7</sub>TAA and UGT1A4 L48V polymorphisms. *Pharmacogenet Genom*. 2012;22(8):561-76.

16. Harrison FE, May JM. Vitamin C function in the brain: vital role of the ascorbate transporter SVCT2. *Free Radic Biol Med*. 2009;46(6):719-30.

17. Suboticanec K, Folnegović-Smalc V, Turcin R, Mestrovic B, Buzina R. Plasma levels and urinary vitamin C excretion in schizophrenic patients. *Hum Nutr Clin Nutr*. 1986;40(6):421-8.

18. Cederlöf, M., Bergen, S., Larsson, H., Landén, M., & Lichtenstein, P. Acute intermittent porphyria:

Comorbidity and shared familial risks with schizophrenia and bipolar disorder in Sweden. *The Br J Psychiatry*. 2015; 207(6), 556-557.

19. S O Moldin, I I Gottesman *Schizophr Bull*. 1997; 23, 547–561.

20. M Rahav, A B Goodman, M Popper, S P Lin *Am J Psychiatry*. 1986; 143, 1249–1254.

21. Goodman, Ann B. Three independent lines of evidence suggest retinoids as causal to schizophrenia. *Proceed Natl Acad Sci*. 1998;13: 7240-7244.

22. Drozda K, Müller DJ, Bishop JR. Pharmacogenomic testing for neuropsychiatric drugs: current status of drug labeling, guidelines for using genetic information, and test options. *Pharmacotherapy*. 2014; 34: 166-184.

23. Kitzmiller JP, Groen DK, Phelps MA, Sadee W. Pharmacogenomic testing: relevance in medical practice: why drugs work in some patients but not in others. *Clevel Clin J Med*. 2011; 78: 243.

24. Zhang JP, Lencz T, Malhotra AK. D2 receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2010; 167: 763-772.

25. Fernandez-Novoa L, Lombardi V, Carrera I, et al. Genomics and pharmacogenomics of brain disorders. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012; 13: 674-725.

26. Corponi F, Fabbri C, Serretti A. Pharmacogenetics in psychiatry. *Adv Pharmacol*. 2018; 83: 297-331.