



Primäres APS: Welche Rolle spielen genetische Veränderungen in 2024?

Philipp Sewerin

Rheumazentrum Ruhrgebiet am Marienhospital Herne, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland

Abstract aus Casares-Marfil D, Martínez-Bueno M, Borghi MO, et al.: A genome-wide association study suggests new susceptibility loci for primary antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol*, in press. DOI: 10.1002/art.42947

Keywords

Primary antiphospholipid syndrome · genetics · autoimmune diseases

Abstract

Objective: Primary antiphospholipid syndrome (PAPS) is a rare autoimmune disease characterized by the presence of antiphospholipid antibodies and the occurrence of thrombotic events and pregnancy complications. Our study aimed to identify novel genetic susceptibility loci associated with PAPS.

Methods: We performed a genome-wide association study comprising 5,485 individuals (482 affected individuals) of European ancestry. Significant and suggestive independent variants from a meta-analysis of approximately 7 million variants were evaluated for functional and biological process enrichment. The genetic risk variability for PAPS in different populations was also assessed. Hierarchical clustering, Mahalanobis distance, and Dirichlet Process Mixtures with uncertainty clustering methods

were used to assess genetic similarities between PAPS and other immune-mediated diseases.

Results: We revealed genetic associations with PAPS in a regulatory locus within the HLA class II region near *HLA-DRA* and in *STAT1-STAT4* with a genome-wide level of significance; 34 additional suggestive genetic susceptibility loci for PAPS were also identified. The disease risk allele near *HLA-DRA* is associated with overexpression of *HLA-DRB6*, *HLA-DRB9*, *HLA-DQA2*, and *HLA-DQB2* in immune cells, vascular tissue, and nervous tissue. This association is independent of the association between PAPS and *HLA-DRB1*1302*. Functional analyses highlighted immune-related pathways in PAPS-associated loci. The comparison with other immune-mediated diseases revealed a close genetic relatedness to neuromyelitis optica, systemic sclerosis, and Sjögren syndrome, suggesting co-localized causal variations close to *STAT1-STAT4*, *TNPO3*, and *BLK*.

© 2024 The Author(s). *Arthritis & Rheumatology* published by Wiley Periodicals LLC on behalf of American College of Rheumatology.

Transfer in die Praxis

Das Antiphospholipid-Syndrom (APS) ist eine vergleichsweise seltene Erkrankung, die mit arteriellen oder venösen Thrombosen einhergehen kann. Neben Thrombosen oder Embolien konsultieren häufig Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch und gehäuften Aborten die Gerinnungsmedizin oder, insbesondere bei sekundären Erkrankungen z.B. im Rahmen von Kollagenosen, die Rheumatologie. Bei Nachweis von APS-typischen Antikörpern und/oder definierenden Ereignissen wird dann regelhaft eine häufig lebenslange Antikoagulation empfohlen, um erneuten, dann teilweise lebensbedrohlichen Ereignissen vorzubeugen.

Die genaue Genese des APS ist aktuell nicht hinreichend gut bekannt. Ohne Frage scheinen genetische Faktoren und Veränderungen eine wichtige Rolle zu spielen, wobei auch andere Faktoren wie Umwelteinflüsse oder Infekte offenbar beteiligt sind.

Die aktuelle Publikation von Casares-Marfil et al. ist nun eine große genomweite Analyse möglicher Genloci beim primären APS (PAPS). Ziel der durchgeführten Studie war es, neuartige genetische Loci im Zusammenhang mit PAPS zu identifizieren. Die Forscher führten eine genomweite Assoziationsstudie mit 5485 Personen, darunter 482 betroffene Individuen europäischer Abstammung, durch. Dabei wurden signifikante und suggestive unabhängige Varianten aus einer Metaanalyse von etwa 7 Millionen Varianten bewertet. Zusätzlich wurde die genetische Risikovariabilität in verschiedenen Populationen untersucht. Um genetische Ähnlichkeiten zwischen APS und anderen immunvermittelten Krankheiten zu bewerten, nutzten die Wissenschaftler diverse Clustering-Methoden.

Die Ergebnisse offenbarten genetische Assoziationen des APS in einem regulatorischen Locus innerhalb der HLA-Klasse-II-Region nahe *HLA-DRA* sowie in den Genen *STAT1* und *STAT4*. Zudem wurden 34 weitere suggestive genetische Anfälligkeitsorte identifiziert. Das Risikoallel nahe *HLA-DRA* war mit einer Überexpression von *HLA-DRB6*, *HLA-DRB9*, *HLA-DQA2* und *HLA-DQB2* in Immunzellen,

Gefäßgewebe und Nervengewebe assoziiert, und diese Assoziation war unabhängig von der Verbindung zwischen dem PAPS und *HLA-DRB1*1302*. Funktionale Analysen hoben immunbezogene Signalwege in den PAPS-assoziierten Loci hervor. Der Vergleich mit anderen immunvermittelten Erkrankungen zeigte eine enge genetische Verwandtschaft zu Neuromyelitis optica, systemischer Sklerose und Sjögren-Syndrom, was auf kolokalisierte ursächliche Variationen in der Nähe von *STAT1-STAT4*, *TNPO3* und *BLK* hindeutet. Zusammenfassend stellt diese Studie eine umfassende großangelegte genetische Analyse für APS dar und bietet neue Einblicke in die genetische Grundlage sowie die Pathophysiologie dieser seltenen Erkrankung.

Die Arbeit hat für uns verschiedene Implikationen. Zum einen zeigt sie, dass noch immer zahlreiche Genloci identifiziert werden können, die direkt oder indirekt an der Entstehung von diversen Autoimmunerkrankungen beteiligt sind. Selbst wenn keine «monogenetische» Erkrankung vorliegt, spielen die Gene eine wichtige und entscheidende Rolle. Zum anderen zeigt die Studie, dass dies offenbar auch für verwandte Autoimmunerkrankungen gilt, was möglicherweise das gehäufte Auftreten von APS und z.B. Kollagenosen erklären könnte. Leider finden die Autoren, wie zu erwarten war, kein «Master-Gen», das vollumfänglich die Erkrankung erklären könnte. Die Arbeit zeigt aber klar, dass es sinnvoll und hilfreich ist, weitere Studien zu initiieren, um diesen Zusammenhang besser verstehen zu können.

Disclosure Statement

Kein Interessenkonflikt.

Korrespondenz an:

PD Dr. Dr. Philipp Sewerin, philipp.sewerin@elisabethgruppe.de