

İnsan Genom Projesinden Psikiyatrik Bozukluklar Konusunda Öğrendiklerimiz

WHAT WE LEARN ABOUT PSYCHIATRIC GENETICS FROM HUMAN GENOME PROJECT

Meral SAKIZLI*, Zeliha TUNCA**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı*
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı**

ÖZET

Genetik bağlantıları önceki araştırmalarla belirlenmiş olan psikiyatrik hastalıkların kalıtım biçimlerinin belirlenmesi ve sorumlu gen/genlerin saptanması, gerek hastalığa yatkınlığın belirlenmesinde, gerekse tedavi protokollerinin geliştirilmesinde önemli aşamalarıdır. Bu amaçla son yıllarda genomik çalışmalar kapsamında psikiyatrik bozukluklarla ilgili yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Bu derlemenin amacı, toplumda her biri %1 gibi yüksek oranlarda görülen şizofreni ve duygudurum bozuklukları (bipolar ve unipolar bozukluklar) ile yine toplumda önemli sorunlardan olan alkol ve madde bağımlılığının genetik etyolojisine genomik çalışmalarının katkılarını özetlemektir. Son veriler, belirtilen hastalıkların multifaktöryel, poligenik ve heterojen kalıtılan özellikler olduğunu göstermektedir. Şu ana kadar majör etkin gen belirlenememiş olmakla birlikte, mikroarray yöntemlerinin kullanımıyla, yakın bir gelecekte bu hastalıkların genetik profillerinin çizilebilmesi mümkün olacaktır.

Anahtar sözcükler: İnsan genomu projesi, psikiyatrik genetik, şizofreni, depresyon bipolar bozukluk (BPD), alkolizm

SUMMARY

Learning about the mode of inheritance and the causative gene/genes involved in the psychiatric diseases which had been indicated as having a genetic etiology are very important steps to detect both the predisposition and the new treatment protocols for these diseases. To achieve these goals, concentrated work is done by applying the genomics technology for psychiatric illnesses. Recent data indicate that these diseases are multifactorial and polygenic and they represent a heterogeneous mode of inheritance. Although no indication of a major effective gene/genes is present yet, by using DNA microarray techniques, genetic profiles of these diseases will be available in the near future.

Key words: Human genome projects, psychiatric genetics, schizophrenia, mood disorders, bipolar and unipolar affective disorders, alcoholism

Meral SAKIZLI

Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve
Genetik Anabilim Dalı
e-mail: meral.sakizli@deu.edu.tr

Zeliha TUNCA

Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Psikiyatri Anabilim Dalı
e-mail: zeliha.tunca@deu.edu.tr

McGuffin (2001) davranışın genetiğinin, diğer hastalıkların genetik geçişlerine olan ilgiden daha fazla sansasyonel haber odağı olduğunu, gazetelerde sık sık "saldırganlık, zeka, suça yönelme, eşcinsellik hatta kötü şanslı olma" ile ilgili bir genin keşfedildiği haberleri yayınlandığını, ancak davranışla ilgili eğilimlerin karmaşıklığı üzerinde çok az durulduğunu belirtmektedir. Davranış en karmaşık çalışan organımız olan beynin ürünüdür ve DNA'larımızda da, bizi birbirimizden fark-

ılaştıran milyonlarca baz çifti bulunmaktadır.

Psikiyatrik bozuklukların genetik geçişli olup olmadıkları, hangi kalıtım biçimine (otozomal/X'e bağlı, dominant/resesif) uygun olarak geçiş gösterdikleri, tek gen bozukluğu mu yoksa poligenik mi oldukları, hangi gen/genlerin bu hastalıklarda söz konusu olabileceği gibi soruların yanıtlanması ve genetik bulguların niceliksel olarak değerlendirilmesi, çeşitli bilimsel düzeylerde 70 yıldır süregelen araştırmaları körüklemiştir. Bu

araştırmalar sonucunda, unipolar ve bipolar affektif bozukluklar, şizofreni, panik, Tourette sendromu, alkolizm gibi bir çok hastalığın ailesel yoğunlaşma gösterdikleri (populasyon oranlarının üzerinde) ve olasılıkla multifaktöryel, poligenik, karmaşık etiolojili ve heterojen kalıtılan özellikler oldukları belirtilebilmektedir (1-4).

Psikiyatrik bozuklukların ailesel yoğunluk gösterdiklerinin belirlenmesinden sonra, kalıtım biçiminin anlaşılabilmesi ve çevresel faktörlerin etki düzeyinin belirlenebilmesinde tek/çift yumurta ikizleri ve evlat edinilmiş bireylerin değerlendirilmesi önemli katkı sağlamıştır (2,5). Psikopatolojiyle ilişkili genlerin analizi (çalışmaları) veya geniş hasta ailelerinde genomun polimorfik markerler yardımıyla taranması (linkaj çalışmaları) yoluyla da psikiyatrik bozukluğun nedeni olabilecek aday genlerin olası konumlarının belirlenmesine çalışılmaktadır (6). Genom boyunca dağılmış olan çok sayıdaki polimorfik markerlerden yararlanılarak, geniş pedigrilerde linkaj analizi yapılmaktadır. Bu amaçla kullanılacak DNA marker haritaları, 1980'lerde başlayan çalışmalarla elde edilmiştir ve markerler arası mesafeyi gittikçe daraltacak şekilde sürdürülmektedir (7,8).

Aday gen içeren bölgelerin belirlenmesinden sonra pozisyonel klonlama çalışmalarıyla gen/genler hakkında daha fazla bilgi edinilmesi mümkün olabilecektir. Ancak, psikiyatrik hastalıklarda genetik yaklaşımları güçleştiren birçok etken vardır; (a) Linkaj (bağlantı analizi) çalışmaları için gerekli olan geniş pedigrilerin bulunmasında karşılaşılan güçlükler, (b) tanı kriterlerindeki değişkenlikler ve tanıya varışta karşılaşılan engeller, (c) laboratuvar ve istatistik yöntem yetersizlikleri, (d) uygun kontrol gruplarının seçiminde dikkate alınması gereken kriterlerin çeşitliliği, (e) eksik penetrans, (f) ekspresivite farklılıkları, (g) kalıtım biçiminin belirsizliği, (h) fenokopi (genetik endikasyonu olmayan fenotipik benzerlerin varlığı) bunlardan bazılarıdır. Bu olumsuzlukların ortadan kaldırılması için araştırmacıların; (A) linkaj sonuçlarını dikkatle değerlendirmelerinin ve farklı pedigrilerde aynı sonucu denetlemelerinin önemli olduğu, (B)'linkaj disequilibrium' (LD) verilerinin, ASP(etikilenmiş kardeş çifti) ve APM (etikilenmiş

pedigri üyesi) yöntemleriyle desteklenmesinin ve verilerin farklı istatistik yöntemlerin kullanılmasının önemli olduğu, (C) araştırma gruplarının işbirliğiyle örneklem büyüklüklerinin artırılmasının ve verilerin birlikte değerlendirilmesinin önemli olduğu vurgulanmaktadır (2,3,9,10).

Bu yazımızda, davranışla ilgili bütün genetik bulgular değil sadece şizofreni, bipolar bozukluklar (duygu durum bozuklukları) ve alkol-madde bağımlılığı gibi psikiyatrinin üç önemli hastalığı ile ilgili son çalışmalar ve veriler gözden geçirilecektir.

Şizofreni

İnsan genetik çalışmalarının en önemli amaçlarından biri toplumun %0.5-1'ini etkileyen ve yıkıma yol açan karmaşık bir nöropsikiyatrik hastalık olan şizofreninin etyoloji ve patogenezinin aydınlatılmasıdır (11). Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları genetik yatkınlığın %68-85 gibi önemli bir oranda yer aldığını göstermektedir (12-14). Tek yumurta ikizlerinde konkordans oranı %48, çift yumurta ikizlerinde %14 civarında bulunmuştur (15,16). Genetik faktörlerin önemi anlaşılmasıyla birlikte kalıtım biçimi net olarak belirlenmemiştir ki bu da şizofreninin heterojen kalıtılan poligenik bir özellik olduğu görüşünü desteklemektedir. Bir hastalık görece yüksek oranlarda görülüyorsa (1/100-1/200) bu hastalığın çoğul etkenli geçişli olması beklenir (11).

Şizofreni aday genlerinin belirlenmesinde yaklaşımlardan biri, hastalıkla gen ilişkisinin bilinen nörobiyoloji ya da farmakolojiden yola çıkılarak saptanmasıdır. Belirlenmiş olan aday genlerden bazıları Tablo 1'de verilmiştir. Şizofrenide dopamin iletiminde bozukluğun önemli rol oynadığı bilinmektedir. Şizofreni tedavisinde kullanılan hemen bütün ilaçlar dopamin antagonistidir. Bilinen beş dopamin reseptörü ve beş farklı dopamin reseptör geni saptanmıştır (17). Ancak linkaj çalışmalarında bu genlerle hastalık arasında bir bağlantı gösterilememiştir (18,19). Şizofreni etiolojisinde rol oynayan diğer bir sistem olan glutamat reseptörleri ile ilgili beş farklı NMDA (N-metil-D-aspartat) glutamat reseptör geni belirlenmiştir (20). Genom boyunca yaygın polimorfik markerlerle yapılan değerlendirmeler sonucunda, daha önce yön-

temiyle aday olabileceği belirlenmiş olan bazı genlerin şizofreni ile gerçekten bağlı olabilecekleri saptanmıştır. Örneğin, COMT (catechol-O-methyltransferase) Val108/158 Met mutant allelinin linkaj dağılımı şizofreni dağılımıyla uygun bulunmuştur (21). Majör histokompetibilite kompleksi (MHC) gen bölgesi (6p) ile şizofreni ilişkisi linkaj çalışmalarıyla da desteklenmiş ve bu bölgede yer alan NOTCH4 geni ile şizofreni bağlantısı oldukça belirgin bir önemlilik göstermiştir (22). NOTCH4 geninin promotöründe bir substitüsyonu ya da Ekson1'deki (CTG)'nin tekranının hastalığa sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Buna karşılık; daha önce şizofreni ile pozitif ilişki belirtilmiş olan Cw4 ve DR8 ile negatif ilişki belirtilmiş olan HLA-DR4 ve HLA-Dqbeta'nın şizofreniyle ilişkili linkaj dağılımı göstermedikleri belirlendi (23,24). Benzer şekilde; nörotrofi-3,4 ve 5 ile NGF (nerve growth factor) de içeren bir protein grubunun üyesi olan ve şizofreni için önemli bir aday gen olduğu yöntemiyle belirlenmiş olan Beyin Kökenli Nörotrofik Faktör (BDNF) allelinin, şizofreniyle birlikte dağılım göster-

mediği linkaj çalışmalarıyla belirlenmiştir (25). Şizofreni etiolojisinde yer aldığı belirtilen dopamin D3 reseptör geni ile 5-HT2a reseptör geni T102C polimorphic allelinin linkaj analizinde de şizofreniyle ilişkilerini destekleyen verilere ulaşılamamıştır (19,26,27). Doğal olarak, psikopatolojiden gidilerek belirlenmiş olan bir aday gen bölgesinin linkajda bağlantısız bulunması o gen bölgesinin şizofrenide önemsiz olduğunu göstermez, o aday gen ile ya da onun ürünüyle etkileşime girebilen genler ve proteinler olabileceğini göz ardı etmemek gerekir.

Şüphelenilen bir aday gende direkt mutasyon analizi de moleküler genetik yaklaşımlardandır. Hawi ve ark.(28), çeşitli hastalıklarda olduğu gibi, ailesel şizofrenilerde de görüldüğü belirtilen (29) antisipasyonunu, mikrosatellit tekrar bölgelerindeki daralma ya da genişlemelerden kaynaklanıp kaynaklanmadığını araştırmak üzere, potasyum kanal geni hSKCa3'deki CAG tekrar bölgesini analiz etmişler ve hastalarla, etnik olarak uyan kontroller arasında bir fark bulmamışlardır.

Tablo I. Hastalıklar İçin Olası Aday Genler^{1,2}

Gen	Protein	Fenotip ilişkisi
Reseptörler		
DRD2	D ₂ dopamin reseptörü	Alkolizm, madde bağımlılığı, Tourette sendromu
DRD3	D ₃ dopamin reseptörü	
DRD4	D ₄ dopamin reseptörü	Tourette sendromu
5HT2A	Serotonin 2a reseptörü	Şizofreni
NMDA	(N-metil-D-aspartat) glutamat reseptörü	Şizofreni
Metabolik Enzimler		
ADH2, ADH3	Alkol dehidrogenaz 2	Alkol bağımlılığı
ALDH2	Alkol dehidrogenaz 3	
	Aldehid dehidrogenaz 2	
TPH	Triptofan hidroksilaz	Suisidalite, saldırganlık
MAOA	Monoamin oksidaz	Brunner's, şiddet, zeka geriliği
Büyüme Faktörler		
CNTF	Silier nörotropik faktör	Genel olarak bozukluklar
NT3	Nörotropin-3	Şizofreni
Transport Bölgeleri		
SLC6A3	Dopamin transporteri	Kokain uyarımlı paranoya
SLC6A4	Serotonin transporteri	Duygu durum bozuklukları

¹Hastalık-Protein ilişkisiyle belirlenmiş aday genlerdir. Tablodaki ilişkilerin çoğu henüz tam olarak desteklenmemiştir.

²Gelenter J, Vowse RR. *Psychiatric Annals* 1997; 27(4):262-267 (9)'den değiştirilerek alınmıştır.

İnsan genom projesinden psikiyatrik bozukluklar konusunda öğrendiklerimiz

Birden fazla merkezin linkaj sonuçlarını birlikte değerlendirmeleri sonucunda, 5q, 6q, 10p ve 13q'da şizofreni aday geni içerdiği düşünülen 33-51cM genişlikteki bölgelerde, yaklaşık 5.64 cM aralıklı markerlerle 824 birbirinden bağımsız hasta kardeş çiftinde yapılan bağlantı analizi sonucunda en belirgin bağlantı 6q'da gösterilmiştir (Tablo II) (30,31).

Kendler ve ark.(32), İrlanda'lı 265 pedigriden yararlanarak, markerden-markere linkaj dağılım analiziyle 6p, 8p ve 5q kromozom bölgelerini dar genetik aralıklarda tarayarak bu bölgelerin şizofreniyle ilişkisini gösterdiler. Üç jenerasyonda çok sayıda hasta bireye sahip 13 geniş ailede yapılan bir linkaj çalışmasında ise, dört farklı lokusta (1q33.2, 5q33.2, 8p22-p21 ve 11q21) 3.0'ün üzerinde lod değerleri elde edilmiş ve araştırmacılar özellikle 1q22, 5q33.2 ve 8p22-p21 bölgelerinin daha detaylı incelenmesinin uygun olacağını belirtmişlerdir (33). Çok farklı kromozom lokasyonlarında bağ-

lantı belirtilmiş olmakla birlikte (34-36), üzerinde en çok uzlaşılan bölgelerden biri de 6p21.3-24'tür (D6S296, D6S260 v.b markerler) (37,38). Tablo II'de bir bölümü özetlenmiş olan çok yoğun linkaj çalışmaları sonucunda şizofrenide varılan nokta, ne yazık ki, başlangıçtakinden çok farklı. Williams ve ark.(39) 196 hasta kardeş çiftinde (ASP) 229 mikrosatellit markeriyle ön tarama ve nisbeten yüksek lod değerleri elde edilen kromozom bölgelerinde daha yakın markerlerle detaylı tarama yapmışlar ve sonuçlarını, şizofreni için majör etkili ortak genlerin var olmadığı şeklinde yorumlamışlardır. Farklı araştırma ekiplerinin birlikte gerçekleştirdikleri, tüm genomu kapsayan 310 markerle (yaklaşık 11cM aralıkla) 43 pedigriden 269 bireyin taranması sonucunda şizofreninin karmaşık kalıtılan bir hastalık olduğu, farklı ailelerde farklı gen kombinasyonlarının söz konusu olabileceği görüşü güç kazanmıştır (40).

Tablo II. Linkaj (Bağlantı) çalışmalarında şizofreni için lod değeri ve ASP yöntemleriyle değerlendirilen bazı lokuslar

Marker/Lokus	Lod Değeri (Max)	ASP Sonucu*	APM Sonucu**	Çalışan Grup
HLA	Lod = 2.57	-		Turner (1979)
	Lod < -2.0	-		Mc Guffin ve ark. (1983)
5q11-q13	Lod=2.45-6.45	-		Sherrington ve ark. (1988)
	Lod < -2.0	-		Detora-Wadleigh ve ark.(1989)
5q22 (D5S804)	Lod = 3.35		P = 0.0002(247 birey)	Straub ve ark. (1997)
DXS7(Xp11.3)	Lod = 1.83	-		DeLisi ve ark. (1994)
DXS454 (Xq21-22)	-	P<0.05 (98 kardeş çifti)		DeLisi ve ark. (1994)
		P= 0.001		Gill ve ark.(1996)
D22S274 (22q12)	Lod = 2.09	P<0.01 (9 kardeş çifti)		Coon ve ark.(1994)
	Lod = 2.82	-		Pulver ve ark.(1994)
D22S55	-	-	P = 0.003 (35birey/9aile)	Coon ve ark.(1994)
D4S35	-	-	P = 0.012 (35birey/9aile)	Coon ve ark.(1994)
8p22-21	Lod = 2.35	P= 0.0001 (57 kardeş çifti)		Pulver ve ark.(1995)
	Lod = 2.00-2.52			Kendler ve ark (1996),(2000)
3p26-24	Lod =2.34	-		Pulver ve ark.(1995)
D6S296	Lod = 3.51	P =0.0001 (>285 kardeş çifti)		Straub ve ark. (1995)
	Lod = 3.9			Wang ve ark. (1995)
D6S260	Lod < 1.18	P = 0.004 (57 kardeş çifti)		Antonarakis ve ark.(1995)
6p21.3-24***	Lod = 3.5		P = 0.0003	Wang ve ark. (1995)
		P<0.01 (78 kardeş çifti)		Schwab ve ark. (1995)
		P = 0.0000078		Wei J ve ark. (2000)
6q	Lod = 3.10	P<0.0002 (824 kardeş çifti)		Levinson ve ark. (2000)
	Lod=3.82	P = 0.000014(141 kardeş çifti)		Martinez ve ark. (1999)
10p15-p11	Lod =3.2(265 aile)			Straub ve ark. (1998)
1q21-22	Lod =6.5(304 birey)			Brzustowics ve ark. (2000)
13q32 (D13S79)	Lod =3.81			Brzustowics ve ark. (2000)

NOT: D6S296 ve D6S260 6p21.3-24 bölgesi içindedir. *'Affected Sib Pair' yöntemi; ** 'Affected Pedigree Member' yöntemi;

*** MHC(Major histocompatibility complex) genleri ve NÖCH4 geni bu bölgede bulunuyor.

Şizofreni hastalarında ve normal kontrollerde kortekste presinaptik fonksiyonel genlerinin ekspresyonlarının cDNA mikroarrey yöntemiyle incelenmesi sonucunda N-metilmaleimid-sensitif faktör ve sinapsin-2'nin ekspresyonu hasta olgularda daha düşük bulunmuştur (41).

Şizofreni ve benzeri kompleks genetik hastalıklarda gen bölgesi taramalarında ve gen ekspresyon profillerinin elde edilmesinde mikroarrey yöntemlerinin yaygın olarak kullanılması kaçınılmaz görülmektedir.

Duygudurum Bozuklukları:

Duygudurum bozukluklarının genetik geçişi ile ilgili gözlemler; toplumda bipolar bozukluk (BP) görülme riskinin %1.0-1.5 unipolar depresyon görülme olasılığının ise %5 civarında olduğunu, buna karşın bipolar bozukluk tanılı hastaların birinci derece akrabalarında hastalık riskinin, yaklaşık, %6.5, unipolar depresyonun ise yaklaşık %10 şeklinde artış gösterdiğini belirtmektedir (2,42). Bipolar bozukluklarla ilgili ikiz çalışmalarında konkordans oranları, tek yumurta ikizlerinde %57, çift yumurta ikizlerinde ise %14 bulunmuştur (43). Duygudurum bozukluklarında hastalığın görülme yaşının ve şiddetinin her jenerasyonda arttığı belirtilmektedir (antisipasyon). İkinci jenerasyonda hastalığın 8.9-13.5 yıl daha erken ve 1.8- 3.4 kez daha şiddetli olarak ortaya çıktığı gösterilmiş ve bundan üçlü tekrar dizilerinin ekspansiyonunun sorumlu olabileceği belirtilmiştir (44,45).

McMahon ve ark.(46) bipolar bozukluğun anneden kalıtılma riskinin, beklenenden 2-3 kat daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Maternal geçiş olasılığının yüksekliği, bipolar bozuklukta mitokondriyal DNA mutasyonunun söz konusu olabileceğini düşündürmüştür, ancak bu kanıtlanamamıştır (47).

Duygudurum bozukluklarında da şizofrenide olduğu gibi, aday gen belirleme çabaları psikopatolojik verilerden çıkarılan şüpheli genom bölgelerinde ya da tüm genomu kapsayacak biçimde, linkaj çalışmalarıyla sürmektedir. Bu yöntemlerle elde edilmiş verilerden bir kısmı Tablo III'te görülebilir. Egeland ve ark.nin(48) 1987'de, kendi içinde kapalı bir toplum örneği olarak

yüksek duygudurum bozukluğu görülen 'Old Order Amish' topluluğunda yaptıkları bir çalışmada 11p15 kromozom bölgesinde yakın bir bağlantı (Lod=5.0) belirlenmiş ancak başka topluluklarda benzer sonuç elde edilememiştir (2). 11p15 bölgesinin tirozin hidroksilaz gen polimorfizmi gösterdiği belirlenmiştir (49). Belirlenmiş sekiz pedigride yapılan linkaj çalışmalarında tirozin hidroksilaz gen bölgesiyle bağlantı belirlenememiştir (50).

Dopamine, GABA(Gama-aminobütirik asid), glutamat, norepinefrin reseptör genlerinin kromozom 5q ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (18). Ancak, linkaj çalışmalarıyla bu gen bölgelerinin BP bozukluk ile ilişkisi bulunmamıştır (51). Serretti ve ark.(52) dopamin reseptörleri D2 ve D3 genleri ve tirozin hidroksilaz genini parametrik ve non-parametrik linkaj çalışmalarıyla incelemiş ve kesin bir bağlantı gösterememişlerdir. G-proteininin uyarıcı alfa alt biriminin kodlanmış olduğu kromozom 22q13.2'nin bipolar bozukluk geçişi ile ilişkisi gösterilmiştir (53). Unipolar depresyon ve bipolar bozukluk tanılı bir ailede beş kuşağın incelenmesi sonucu kromozom 9q34 bölgesinde yatkınlık bulunmuştur ki bu bölge dopamin-beta-hidroksilaz lokusunu da kapsamaktadır ve bu genin bipolar bozukluk için aday gen olabileceği belirtilmiştir (54).

Berrettini ve arkadaşları (55) BP bozukluk tanılı 22 ailede genom taraması sonucunda 18 no.lu kromozom üzerinde birkaç bölgede bağlantı gösterdiler. Kromozom 18q ve 18p için başka gruplardan da uyumlu sonuçlar bildirilmekte ve ilgili bölgelerde imprintlenme ve paternal geçişten bahsedilmekte, bu bulguların başka çalışmalarla desteklenmesi gerektiği belirtilmektedir (56). BP bozukluk etiolojisinde 18. kromozom üzerindeki bir gen bölgesinin majör etkiye sahip olabileceği görüşü bir çok araştırma grubunca desteklenmiştir (57-59). Knowles ve arkadaşlarının (60) kromozom 18'de yaptıkları taramanın sonuçları ise bağlantıyı desteklememektedir. Yine de en çok pozitif verinin belirlendiği kromozom olarak 18 en güçlü aday durumunu korumaktadır (61). Daha az desteklenmiş olmakla birlikte, kromozom 6, 13, 15 (62) ve 21q ile (63) ilgili kanıtlar da önemli bulunmaktadır.

Tablo III. Bipolar Bozukluk ile Linkaj Belirtilen Lokuslar

Lokus	Kromozom	Araştıran Grup	Sonuç
İnsülin, HRAS	11p15	Egeland ve ark.(1987)	Lod 5(?)
		Kelsoe ve ark (1989)	Lod 2.88
Tirozin hidroksilaz	11p15	Leboyer ve ark.(1990)	Pozitif ilişki
		Lim ve ark.(1993)	Lod 1.9
		Gurling ve ark.(1995)	Lod 3.58
Renk körlüğü,G6PD	Xq28	Baron ve ark.(1987,1993)	Zayıf kanıt, lod 2,09
DXS994	Xq26	Pekkarinen (1995)	Lod 3.1
D18S40	18p	Berretini ve ark.(1994)	Lod 2.6(ASP&APM)
D18S41	18q	Stine ve ark.(1995)	Lod 3.51(paternal)
D18S554	18q22-q23	Freimer ve ark.(1996)	Lod 3.7
D18S43	18q23	Coon ve ark. (1996)	Lod 2.22
D18S43	18q23	DeBruyn (1996)	Lod 1.18
PFKL	21	Straub ve ark.(1994)	Lod 3.4
D21S171	21	Gurling ve ark.(1995)	Lod 3.58
D4S394	4p	Blackwood ve ark.(1996)	Lod 4.8
D7S78	7	Detera-Wadleigh ve ark.(1994)	Lod 3.87
D16S510	16p13	Ewald ve ark.(1995)	Lod 2.65
D20S66	20	Detera-Wadleigh ve ark.(1993)	Lod 2.54
Dopamin transporter	5p	Kelsoe ve ark (1996)	Lod 2.38
D1S103	1	Gejman ve ark.(1993)	Lod 2.34
D22S29	22	Gerhard (1994)	Lod 2.00
D22S303	22q	Lachman ve ark.(1996)	Lod 2.5
Darier hastalığı	12q	Dawson ve ark.(1995)	Lod 1.6
D5S62	5q	Coon ve ark.(1993)	Lod 1.1
D6S7	6	Ginns ve ark.(1996)	Lod 2.46
D13S1	13	Ginns ve ark. (1996)	Lod 1.6
D15S45	15	Ginns ve ark. (1996)	Lod 1.7

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, Faroe adalarında uzak akrabalıkları olan bipolar bozukluk tanılı hastalarda, 17 mikrosatellit markerle yapılan tarama sonucunda kromozom 12q24 bölgesinin en ilgi çeken bölge olduğu bildirilmiştir (64). Çok yeni bir çalışmada, özellikle 22q12'de olmak üzere diğer altı kromozom bölgesinde; 3p21, 3q27, 5p15, 10q, 13q31-q34, 21q22 bağlantı saptanmıştır (65). Kromozom 22q, 13q, ve 10q hem bipolar bozukluk hem de şizofrenide bağlantılı görülen bölgelerdir. On üç kişinin bipolar hasta olduğu çok geniş bir Türk ailede kromozom

20p11.2'de, daha önce gösterilmemiş olan bir yatkınlık bölgesinin olduğu saptanmıştır (66).

Görüldüğü gibi, duygudurum bozukluklarında da durum şizofrenidekinden farklı değildir. Yukarıda özetlediğimiz yoğun linkaj çalışmalarının sonucunda bu hastalık grubu için de söylenebilecekler; olasılıkla poligenik, multifaktöryel ve heterojen kalıtılan hastalık oluşlarıyla sınırlıdır.

Alkol-Madde Bağımlılığı

Epidemiyolojik çalışmalar alkol, morfin ya da ko-

kain bağımlılığının %40-60 genetik temele dayandığını göstermektedir. Bağımlılık bir çok psikolojik, sosyal etkenden etkilenen biyolojik bir süreçtir. Bağımlılığa neden olan ya da risk oluşturan genomun çözülmesi, hem hastalığın nedenlerin anlaşılmasına hem de tedavilerine katkıda bulunacaktır (67). Bağımlılığın genetiği ile ilgili sistematik çalışmalar oldukça yenidir (68). Ailesinde alkolizm öyküsü olan bireylerin, alkole daha düşük şiddette davranışsal ve biyokimyasal yanıt verdikleri gösterilmiştir (69).

Orta beyinde yer alan beyin dopamin döngülerinin hemen bütün madde bağımlılıklarında rolü olduğuna ilişkin güçlü kanıtlar vardır. Mezolimbik/ mezokortikal dopamin yolları ile ilişkili olan genlerin incelenmesi ile bağımlılık genetiğine önemli katkılar yapılmıştır. Dopamin D2 reseptör geni böyle bir aday genidir. G-proteine bağlı opiat ve kannabis reseptörleri, NMDA, nikotin, GABA reseptörleri, akut ve kronik alkol etkilerinin incelenmesi için aday genler arasındadır (70). Belirtilen reseptörlerde desensitizasyona neden olan çeşitli gen ürünleri (örn; G protein reseptör kinazlar, arrestinler v.b)'de belirlenmekte ve bunların madde bağımlılığıyla ilişkileri araştırılmaktadır ki ilişkili bulunanlar aday gen olarak saptanabilecektir (67). Etil alkolün yıkılarak vücuttan atılmasını sağlayan alkol dehidrogenaz (ADH) ve aldehit dehidrogenaz (ALDH) enzimlerinin ADH2,3,1 ve ALDH2 allelleri ile bağımlılık ilişkisi gösterilmiştir (71). Bu genlerin de aday gen olarak kabul edilmesi olasıdır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde alkol bağımlılığında genetik çalışmalar yapan geniş bir grubun (The Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism; COGA) ürünleri yayınlanmaya başlamıştır. Bu yazıda bu çalışmaların tümüne yer verilemeyecektir. Ancak dikkat çekici olanlar şunlardır: Affektif bozukluklarla birlikte olan alkolizmde kromozom 1'de en yüksek lod değerleri saptanmış (72), COGA çalışmasına alınmış olan 745 bireyden genetik tiplene 336 markerin kullanılması sonucunda ortalama heterozigotluk 0.74, ve lod değeri 2 ya da daha yüksek dört kromozom bölgesinin alkole düşük yanıtla bağlantılı olabileceği gösterilmiştir (73). Alkole düşük yanıtla ilgili bir başka pilot çalışmada GABAA alfa 6 ve serotonin transpor-ter

genlerindeki varyasyonun alkole düşük yanıt yani alkol bağımlılığı ile ilişkisi olabileceği bildirilmiştir (74).

Alkol ve madde bağımlılığında linkaj çalışmalarıyla gen bağlantısı belirlemenin teknik güçlüklerini çözmek amacıyla hayvan modellerinde çalışılmaktadır. Genlerin belirlenmesinde fare modeliyle ve QTL (Quantitative trait locus) bölgeleri marker olarak kullanılarak genom taraması yapılmaktadır. Son 10 yılı kapsayan çalışmalar sonucunda, fare genomunda nörobiyolojik fonksiyonlarla bağlantılı 24 QTL belirlenmiştir ki bu bölgelerin homologları insan genomunda bilinmektedir (75).

SONUÇ

Kompleks genetik geçiş gösterdiği anlaşılan bozukluklarda genetik belirlenmesi yıllarca sürecektir yoğun deneysel ve bilgisayar destekli değerlendirme çabası gerektirmektedir. Şu anda gereken, şüpheli gen bölgelerinde pozisyonel klonlama çalışmalarıyla, gitükçe alan daraltarak araştırmaları sürdürmektir. Genomik ve proteomik çalışmalarını psikiyatrik hastalıkların sadece genetik temellerinin çözülmesine değil, fizyopatolojilerinin anlaşılmasına ve yeni psikotropik ilaçların bulunmasına da katkı sağlayacaktır (4,76). Şizofreni, duygudurum bozuklukları ve alkol-madde bağımlılıklarından daha karmaşık olan ve kalıtsal geçişin önemli olduğu kişilik bozukluklarının araştırılması daha karmaşık bir süreçtir. Kişilik bozuklukları ve kognitif bozuklukların genetik analizi için QTL (kantitatif trait lokus) haritalaması uygun bir yöntem olarak ve bu konudaki ön çalışmalar fare davranışlarını etkileyen QTL'lerin belirlenmesine yönelik olarak sürdürülmektedir (75,76).

DNA array teknolojisiyle, bağımlılık yapan madde uygulamasının ardından binlerce gen ürününü aynı anda izlemek mümkün olabilecektir. Bağımlılığın biyolojisinin daha iyi anlaşılması; depresyon, anksiyete, gibi çeşitli diğer konuların da daha iyi anlaşılmasına yardımcı olabilecektir. DNA mikroarray yöntemi ve oligonükleotid çipler kullanılarak daha yaygın bir genom taraması yapmak ve tüm psikiyatrik bozukluklarla ilişkili gen bölgelerini bu yolla saptamak mümkündür. Bu konuda çok yakın bir zamanda, izlemekte

zorlanabileceğimiz sürat ve sayıda yayın çıkması kaçınılmazdır.

KAYNAKLAR

1. Leckman JF. What genes confer vulnerability to Gilles de la Tourette's syndrome? *Psychiatric Annals*, 1997; 27:293-296.
2. Kelsoe JR. The genetics of bipolar disorder. *Psychiatric Annals* 1997;27:285-292.
3. Rogue PJ, Weinberger DR. Genomics and psychiatry. *Trends Genet*, 1999;15:351-352.
4. Evans KL, Muir WJ, Blackwood DHR, et al. Nuts and bolts of psychiatric genetics: building on the Human Genome Project. *Trends Genet*, 2001;17:35-40.
5. Hyman SE, Nestler EJ. The Molecular Foundations of Psychiatry. Cp.6. American Psychiatric Press Inc, 1993;173-191.
6. McGuffin P, Riley B, Blomin R. Toward behavioral genomics. *Science* 2001;291:1232-1249.
7. Weissbach J, Gyapay G, Dib C, et al. A second-generation linkage map of the human genome. *Nature* 1992;359:794-801.
8. NIH/CEPH Collaborative Mapping Group. A comprehensive genetic linkage map of the human genome. *Science* 1992;258:67-85.
9. Gelernter J, Crowe RR. Candidate genes and psychiatric genetics: Tomorrow never knows. *Psychiatric Annals*, 1997;27:262-267.
10. Tien AY. Psychiatric epidemiology and information technology. *Psychiatric Annals*, 1997;27:268-272.
11. Byerley W, Coon H. Strategies to Identify Genes for Schizophrenia. *Review of Psychiatry*, 1995;14:14.
12. Kendler KS, Deihl SR. The genetics of schizophrenia: a current, genetic-epidemiologic perspective. *Schizophrenia Bull* 1993;19:261-285.
13. Gottesman II, Shields J. A polygenic theory of schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci*, 1967;58:199-205.
14. Tsuang MT, Gilbertson MW, Faraone SV. The genetics of schizophrenia: current knowledge and future directions. *Schizophren Res*, 1991;4:157-171.
15. Kendler KS. Overview: a current perspective on twin studies of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1983; 40:1413-1425.
16. OMIM (OnLine Mendelian Inheritance in Men) #181500 schizophrenia; SCZD. <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Omim/>
17. Civelli O, Bunzow JR, Grandy DC, et al. Molecular biology of the dopamine receptors. *Eur J Pharmacol* 1991;207:277-286.
18. Coon H, Jensen S, Hoff M, et al. A genome-wide search for genes predisposing to manic-depression, assuming autosomal dominant inheritance. *Am J Hum Genet* 1993;52:1234-1249.
19. Hawi Z, McCabe U, Straub RE, et al. Examination of new and reported data of the DRD3/MscI polymorphism: no support for the proposed association with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 1998;3:150-155.
20. Seeburg PH. The molecular biology of mammalian glutamate receptor channels (the TINS/TIPS lecture). *Trends Neurosci* 1993;16:359-365.
21. Egan MF, Goldberg TE, Kollachana BS, et al. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:6917-22.
22. Wei J, Hemmings GP. The NOTCH4 locus is associated with susceptibility to schizophrenia. *Nat Genet*, 2000;25:376-377.
23. Hawi Z, Gibson S, Straub RE, et al. Schizophrenia and HLA: No association with PCR-SSOP typed classical loci in a large Irish familial sample. *Am J Med Genet* 1999;88:422-429.
24. Gibson S, Hawi Z, Straub RE, et al. HLA and schizophrenia: refutation of reported associations with A9 23/A24), DR4, and DQ beta 1*0602. *Am J Med Genet* 1999;88:416-421.
25. Hawi Z, Straub RE, O'Neill A, Kendler KS, Walsh D, Gill M. No linkage or linkage disequilibrium between brain-derived neurotrophic factor (BDNF) dinucleotide repeat polymorphism and schizophrenia in Irish families. *Psychiatry Res* 998;81:111-116.
26. Hawi Z, Myakishev MV, Straub RE, et al. No association or linkage between the 5-HT2a/T102C polymorphism and schizophrenia in Irish families. *Am J Med Genet*, 1997;74:370-373.
27. Sanders AR, Cao Q, Taylor J, et al. Genetic diversity of

- the human serotonin receptor 1B (HTR1B) gene. *Genomics*, 2001;72:1-14.
28. Hawi Z, Mynett-Johnson L, Murphy V, et al. No evidence to support the association of the potassium channel gene hSKCa3 CAG repeat with schizophrenia or bipolar disorder in the Irish population. *Mol Psychiatry* 1999;4:488-491.
29. Bassett AS, Husted J. Anticipation or ascertainment bias in schizophrenia? Penrose's familial mental illness sample. *Am J Hum Genet*, 1997;60:630-637.
30. Rao PA. Review of gene mapping and molecular genetic studies of schizophrenia. *Psychiatric Annals*, 1997;27:279-284.
31. Levinson DF, Holmans P, Straub RE, et al. Multicenter linkage study of schizophrenia candidate region on chromosomes 5q, 6p, 10p, and 13q: schizophrenia linkage collaborative group III. *Am J Hum Genet* 2000;67:652-663.
32. Kendler KS, MacLean CJ, Ma Y, et al. Marker to marker linkage disequilibrium on chromosomes 5q, 6p, and 8p in Irish high-density schizophrenia pedigrees. *Am J Med Genet*, 1999;88:29-33.
33. Gurling HMD, Kalsi G, Brynjolfson J, et al. Genomewide genetic linkage analysis confirms the presence of susceptibility loci for schizophrenia, on chromosomes 1q32.2, 5q33.2, and 8p21-22 and provides support for linkage to schizophrenia, on chromosomes 11q23.3-24 and 20q12.1-11.23. *Am J Hum Genet*, 2001;68:661-673.
34. Kendler KS, MacLean CJ, O'Neill FA, et al. Evidence for a schizophrenia vulnerability locus on chromosome 8p in the Irish study of High-Density Schizophrenia families. *Am J Psychiatry*, 1996; 153:1534-40.
35. Gill M, Vallada H, Collier D, et al. A combined analysis of D22S278 marker alleles in affected sib-pairs: support for a susceptibility locus for schizophrenia at chromosome 22q12. *Am J Med Genet*, 1996;67:40-45.
36. Kendler KS, Myers JM, O'Neill FA, et al. Clinical features of schizophrenia and linkage to chromosomes 5q, 6p, 8p, and 10p in the Irish Study of High Density Schizophrenia Families. *Am J Psychiatry* 2000;157:402-408.
37. Straub RE, MacLean CJ, O'Neill FA, et al. A potential vulnerability locus for schizophrenia on chromosome 6p24-22: evidence for genetic heterogeneity. *Nat Genet*, 1995;11:287-293.
38. Wang S, Sun C-E, Walczak CA, et al. Evidence for a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 6pter-p22. *Nat Genet*, 1995;10:41-46.
39. Williams NM, Rees MI, Holmans P, et al. A two-stage genome scan for schizophrenia susceptibility genes in 196 affected sibling pairs. *Hum Molec Genet*, 1999;8:1729-1739.
40. Levinson DF, Mahtani MM, Nancarrow DJ, et al. Genome Scan of Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998;155:741-749.
41. Mirnics K, Middleton FA, Marquez A, et al. Molecular characterization of schizophrenia viewed by microarray analysis of gene expression in prefrontal cortex. *Neuron*, 2000;28:53-67.
42. Weissman MM, Gershon ES, Kidd KK, et al. Psychiatric disorders in the relatives of probands with affective disorders: the Yale University—National Institute of Mental Health Collaborative Study. *Arch Gen Psychiatry*, 1984;41:13-21.
43. Cadoret, RJ. Evidence for genetic inheritance of primary affective disorder in adoptees. *Am J Psychiatry* 1978;135:463-466.
44. McInnis MG, McMahon FJ, Chase GA, et al. Anticipation in bipolar affective disorder. *Am J Hum Genet*, 1993;53:385-390.
45. McInnis MG. Anticipation: an old idea in new genes. *Am J Hum Genet*, 1996;59:973-979.
46. McMahon FJ, Stine OC, Meyers DA, et al. Patterns of maternal transmission in bipolar affective disorder. *Am J Hum Genet* 1995;56:1277-1286.
47. Kirk R, Furlong RA, Amos W, et al. Mitochondrial genetic analyses suggest selection against maternal lineages in bipolar affective disorder. *Am J Hum Genet* 1999;65:508-518.
48. Egeland JA, Gerhard DS, Pauls DL, et al. Bipolar affective disorders linked to DNA markers on chromosome 11. *Nature*, 1987;325:783-787.

49. Smyth C, Kalsi G, Curtis D, et al. Two-locus admixture linkage analysis of bipolar and unipolar affective disorder supports the presence of susceptibility loci on chromosomes 11p15 and 21q22. *Genomics* 1997;39: 271-278.
50. Byerley W, Plaetke R, Hoff M, et al. Tyrosine hydroxylase gene not linked to manic depression in seven of eight pedigrees. *Hum Hered*, 1992;42:259-263.
51. Hadley D, Hoff M, Holik J, et al. Manic-depression and the norepinephrine transporter gene. *Hum Hered*, 1995;45:165-168.
52. Serretti A, Macciardi F, Cusin C, et al. Linkage of mood disorders with D2, D3 and TH genes: a multicenter study. *Journal of Affective Disorders*, 2000;58:51-61.
53. Le F, Mitchell P, Vivero C, et al. Exclusion of close linkage of bipolar disorder to the GS-alpha subunit gene in nine Australian pedigrees. *J Affect Disord* 1994;32:187-195.
54. Sherrington R, Curtis D, Brynjolfsson J, et al. A linkage study of affective disorder with DNA markers for the ABO-AK1-ORM linkage group near the dopamine beta hydroxylase gene. *Biol Psychiat* 1994;36:434-442.
55. Berrettini WH, Ferraro TN, Goldin LR, et al. Chromosome 18 DNA markers and manic-depressive illness:evidence for a susceptibility gene. *Proc Natl Acad Sci*, 1994;91:5918-5921.
56. Sine OC, Xu J, Koskela R, et al. Evidence for linkage of bipolar disorder to chromosome 18 with a parent-of-origin effect. *Am J Hum Genet* 1995;57:1384-1394.
57. Freaner NB, Reus VI, Escamilla MA, et al. Genetic mapping using haplotype, association and linkage methods suggests a locus for severe bipolar disorder (BPI) at 18q22-q23. *Nat Genet*,1996;12:436-441.
58. DeBruyn A, Saucy D, Mendelbaum K, et al. Linkage analysis of families with bipolar illness and chromosome 18 markers. *Biol Psychiatry*, 1996;39:679-688.
59. Coon H, Hoff M, Holik J, et al. Analysis of chromosome 18 DNA markers in multiplex pedigrees with manic depression. *Biol Psychiatry*, 1996;39:689-696.
60. Knowles JA, Rao PA, Cox-Matise T, et al. No evidence for significant linkage between bipolar affective disorder and chromosome 18 pericentromeric markers in a large series of multiplex extended pedigrees. *Am J Hum Genet* 1998;62:916-924.
61. OMIM (OnLine Mendelian Inheritance in Men) #125480 Major Affective Disorder 1; MAFD1 HYPERLINK "<http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/htbinpost/Omim/>"
62. Ginns EI, St. Jean P, Philibert RA, et al. A genome-wide search for chromosomal loci linked to mental health wellness in relatives at high risk for bipolar affective disorder among the Old Order Amish. *Proc Nat Acad Sci USA* 1998;95:15531-15536.
63. Aita VM, Liu J, Knowles JA, Terwilliger, et al. A comprehensive linkage analysis of chromosome 21q22 supports prior evidence for a putative bipolar affective disorder locus. *Am J Hum Genet* 1999;64:210-217.
64. Degen B, Lundorf MD, Wang A, et al. Further evidence for a bipolar risk gene on chromosome 12q24 suggested by investigation of haplotype sharing and allelic association in patients from the Faroe Islands. *Molec Psychiat* 2001;6:450-455.
65. Kelsoe JR, Spence MA, Loetscher E, et al. A genome survey indicates a possible susceptibility locus for bipolar disorder on chromosome 22. *Proc Nat Acad Sci USA* 2001;98:585-590.
66. Radhakrishna U, Senol S, Herken H, et al. An apparently dominant bipolar affective disorder (BPAD) locus on chromosome 20p11.2-q11.2 in a large Turkish pedigree. *Europ J Hum Genet* 2001;9:39-44.
67. Nestler EJ, Landsman D. Learning about addiction from the genome *Nature* 2001;409:834.
68. Schuckit MA. Biology of risk for alcoholism. In: Meltzer H, ed. *Psychopharmacology: a third generation of progress*, New York: Raven Press, 1987;1527-1533.
69. Moss HB, Yao JK, Maddock JM. Responses by sons of alcoholic fathers to alcoholic and placebo drinks: perceived mood, intoxication, and plasma prolactin. *Alcohol Clin Exp Res* 1989;13:252-257.
70. Heath AC, Martin NG. Teenage alcohol use in the Australian twin register: genetic and determinants of starting to drink. *Compr Psychiatry* 1988;12:735-741.

71. Thomasson HR, Edenberg HJ, Crabb DW, et al. Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes and alcoholism in Chinese men. *Am J Hum Genet* 1991;48:677-681.
72. Nurnberger JI Jr, Foroud T, Flury L, et al. Evidence for a locus on chromosome 1 that influences vulnerability to alcoholism and affective disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:718-724.
73. Schuckit MA, Edenberg HJ, Kalmijn J, et al. A genome-wide search for genes that relate to a low level of response to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;323-329.
74. Schuckit MA, Mazzanti C, Smith TL, et al. Selective genotyping for the role of 5-HT2A, 5HT2C, and GABA alpha 6 receptors and the serotonin transporter in the level of response to alcohol: a pilot study. *Biol Psychiatry* 1999;1:647-651.
75. Crabbe JC, Phillips TJ, Buck KJ, et al. Identifying genes for alcohol and drug sensitivity: recent progress and future directions. *Trends Neurosci*, 1999;22:173-179.
76. Pickar D, Rubinow K. Pharmacogenomics of schizophrenia. *Molecular Genetics of Mental Disorders: The Place of Molecular Genetics in Basic Mechanisms and Clinical Applications in Mental Disorders*(Eds: Mike Briley ve Fridolin Sulser). Martin Dunitz Ltd, London, 2001.