

Affektif Bozuklukların Genetiği

Ender TANER*, Nevzat YÜKSEL**

ÖZET

Genetik etkinin affektif bozuklukların etiolojisindeki rolü ile ilgili ilk bulgular, aile, ikiz ve evlatlık çalışmaları ile ortaya konmuş, daha sonra geliştirilen genetik çalışma yöntemleri ile genetik etki araştırılmıştır. Böylece psikiyatrik genetik konusunda 'antisi-pasyon' (sonraki nesillerde hastalık beklentisinde artma) ve 'kaynak ebeveyn etkisi' gibi yeni sayılabilecek kavramlar bulunmuştur. Hasta bireylerde kontrollere göre daha fazla geniş trinükleotid tekrarlarının saptanması, bipolar affektif bozukluğun etiolojisinde bunun rol oynayabileceğini ve büyük olasılıkla da antisipasyondan sorumlu olabileceğini göstermektedir. Etkilenmiş annelerden gelen neslin, etkilenmiş babalardan gelen nesile göre belirgin olarak daha fazla hastalanma riskinin olduğu gösterilmiş ve bu durum kaynak ebeveyn etkisi olarak adlandırılmıştır. Kromozomal lokalizasyonu belirlemek için bağlantı analizleri kullanılmış, bu şekilde birçok kromozom üzerinde bağlantı olduğu gösterilmiş, fakat sadece 18. kromozomun ilgili lokusu ile ilişkili bağlantı diğer çalışmalarla da doğrulanmıştır. Diğer kromozomal lokalizasyonlarla ilgili bağlantılar farklı çalışmalarla doğrulanamasa da yanlışlığı da gösterilememiştir. Affektif hastalıkların kompleks kalıtımla geçen genetik bir hastalık olduğu düşünüldürse, eldeki tekniklerle heterojen hasta gruplarında tek ve ortak bir kromozomal lokus gösterebilmenin zorluğu anlaşılabilir. Bu sebeple bir ailede belli bir kromozomal lokusta bağlantı saptanabilirken diğer ailelerde gösterilemeyebilir. Daha geniş ve homojen aile ve hasta gruplarının oluşturulmasıyla bu sınırlama aşılabilir. Eldeki bilgiler affektif bozukluklarda genetik etkinin önemli olduğunu göstermekte ve ileriki çalışmalar için cesaret vermektedir.

Anahtar Sözcükler: Genetik, affektif bozukluklar, antisipasyon, kaynak ebeveyn etkisi, trinükleotid tekrarları, kromozom, bağlantı analizleri.

KLİNİK PSİKİYATRİ 1998;1:5-12

SUMMARY

Genetics of Affective Disorders

First evidences on the role of genetic effect in the etiology of affective disorders were put forward by the family, twin and adoption studies and then effects of genetic have been researched by the means of advanced genetic studies. These researches lead to the development of recent concepts in psychiatric genetics like 'anticipation' (increase in disease severity and / or decrease in age of onset in successive generations) and 'parent of origin effect'. Identification of large intervals of trinucleotide repeats in affected individuals when compared with control subjects, implicated the role of trinucleotide repeats in the etiology of bipolar disorder which at the same time seems to be the cause of anticipation. It has been shown that morbidity risk is significantly higher in off springs of affected mothers when compared with off springs of affected fathers which is defined as 'parent of origin effect'. Linkage analysis has been used to define the chromosomal locations, linkage has been reported on many chromosomes but only the linkage on chromosome 18 has been replicated by other genetic studies. Although the linkages on other chromosomes were not replicated by other studies, they were not denied otherwise. If the bipolar disorder is accepted as a disorder of a complex inheritance, difficulty to find only one or shared chromosomal loci in heterogen samples could be understood. Therefore one chromosomal linkage in one family could not be proven in other families. This limitation could be passed by larger and more homogeneous sample size. Informations in hand indicate that genetic effect is important for affective disorders and encourage for further studies.

* Dr., **Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, ANKARA

Key Words: Genetics, affective disorders, anticipation, parent of origin effect, trinucleotide repeats, chromosomes, linkage analysis.

Ailelerde, ikizlerde ve evlatlık verilen çocuklarda yapılan çalışmalar, affektif bozukluklarda genetik faktörlerin, hastalığın etiolojisinde rol oynadığını göstermektedir. Bu genetik katkının anlaşılması; genetik danışmanlık, risk altındakilerin önceden belirlenmesi, hastalığa yatkınlık sağlayan özgül genetik bozuklukların belirlenmesi gibi konularda yardımcı olabilir (Kupfer 1995, Mc Innis 1997). Burada öncelikle genetik faktörlerin affektif bozukluklarda düşünülme nedenleri gözden geçirilecek daha sonra, bu konuda yapılan genetik çalışmalara değinilecektir.

İlk çalışmalar

Kraepelin, bipolar hastalığın şizofreniden ayrımını öne sürdüğünden beri bipolar bozukluğun genetiği çalışılmaktadır. Mc Innis'in (1997) aktardığına göre, Kraepelin tarafından ilk olarak ele alınan hastalar, Eliot Slater tarafından çalışılmıştır; bu çalışmalar, psikiyatrik genetiğin anlaşılmasında bugünkü bilgilerimizin temellerini oluşturmuştur. Slater'in bu yaklaşımı genetik yatkınlık konusunda daha önceden bildirilmiş raporlar olmasına karşın psikiyatrik genetiğin babası ünvanını kazanmasını sağlamıştır. İlk ikiz çalışmalarında Slater, monozigotik ikizlerde %70 konkordans ve dizigotik ikizlerde de %20 konkordans olduğunu bildirmiştir. Bipolar hastaların birinci derece akrabalarında hastalık riskini %15 olarak bulmuştur. Bu oran modern çalışmalarda bildirilen risklerle uyumludur. Slater'in ilk genetik çalışmaları öncelikle aile ve ikizleri daha sonra da evlatlık çalışmalarını içermektedir. İlk aile çalışmalarına göre manik-depresif hastaların birinci derece akrabalarında genel popülasyona oranla daha yüksek risk gözlenmiştir. Literatürde bildirilen en düşük risk Sjogren tarafından 4.5 kat, en yüksek risk ise Kallman tarafından 58 kat olarak bildirilmiştir (Mc Innis 1997). Bununla birlikte bu ilk çalışmalarda standardize edilmiş yöntemler ve kontrol grupları kullanılmamıştır. Modern çalışmalarda standardize edilmiş görüşmeler hasta ve ailesiyle yapılmış, kontrol grupları tanımlanmış ve çalışılmıştır. Bu şekilde yapılan çalışmalar da önceki bulguları desteklemiştir (Kupfer 1995, Mc Innis 1997, Rice ve Mc Guffin 1990).

Aile çalışmaları

Aile çalışmaları genetik katkının ilk kanıtlarını sunmaktadır. Rahatsızlıkta, etkilenen ailelerde hastalan-

ma riski belirlenmiş; hastanın akrabalarıyla, kontrol grubu ve genel popülasyonla karşılaştırılmıştır.

Gershon ve arkadaşları (1982), bipolar olguların akrabalarında, majör affektif bozukluk riskini %25, unipolar olguların akrabalarında ise %20 olarak bildirmiş, etkilenmemiş olguların akrabalarında majör affektif bozukluk riskini %7 olarak bildirmiştir. Sadece bipolar I bozukluğu olan olguların akrabalarında bipolar I bozukluk oranı %4.5 iken, etkilenmemiş bireylerin akrabalarında %0 olarak bulunmuştur. Unipolar hastalık oranı, sadece bipolar I bozukluğu olanların akrabalarında %14.8 iken, etkilenmeyen bireylerin akrabalarında %5.8'dir. Bipolar bozukluğu olan hastaların akrabalarında, bipolar I riski, %5.7'dir. Rice ve arkadaşları (1987) hastalık başlangıç yaşı erken olan hastaların akrabalarında, hastalık başlangıç yaşı geç olanlara göre riski daha yüksek bulmuştur. Todd ve arkadaşları (1993) hastalık (bipolar affektif bozukluk ve majör depresif bozukluk) başlangıç yaşı erken olan bireylerde hastalık şiddeti ve intihar teşebbüsü sıklığının arttığını gözlemiş, erken hastalık başlangıç yaşının akrabalarda yüksek hastalık prevalansı ile birlikte olduğunu bildirmiştir. Bu gözlemlerden yola çıkarak, hasta çocuklardan oluşturulacak probandların kullanılmasının ailede yaşayan bireylere ulaşabilme şansını arttıracak şekilde ayrışım (segregasyon) ve bağlantı (linkage) analizlerinin daha sağlıklı yapılabileceğini söylemiştir. Özet olarak aile çalışmaları bipolar hastalığın genetik temelleri olduğu tezini desteklemektedir ve bipolar ailelerin bağlantı çalışmalarına alınması ile hastalığı ortaya çıkartan genlerin saptanabilmesi mümkün olabilecektir. Yine de tek başına ele alındığında, aile çalışmaları hastalığın kalıtsal olduğunu göstermek için yeterli değildir, çünkü ailesel görülme ortak çevre paylaşımı (özgül kültür, belirli bir virüse maruz kalma, vb.) ile ilişkili olabilir.

İkiz çalışmaları

Monozigotik (MZ) ikizler ile dizigotik (DZ) ikizler arasında hastalık konkordansını gösteren ikiz çalışmaları yapılmıştır. Monozigotik ikizler aynı genleri taşıırken dizigotik ikizler genlerin yarısını paylaşmaktadır. Eğer monozigotik ikizler daha fazla hastalık konkordansı gösterirse, bu hastalığın ortaya çıkışında genetik geçiş için güçlü bir kanıt oluşturacaktır. Bertelsen ve arkadaşları (1977) tarafından 126 ikiz üzerinde yapılan çalışma bugüne kadar yapılan en kapsamlı ikiz çalışmasıdır. Monozigotik ikizler ile dizigotik ikizlerin konkordans oranları karşılaştırılmış; kesin konkordans oranı (her iki ikizde manik-depresif ise) ve kısmi

konkordans oranı (eğer ikizlerden birinde psikoz, affektif kişilik bozukluğu veya intihar teşebbüsü varsa) olarak tanımlanmış. Konkordans oranları: Monozigotik ikizler için; kesin konkordans oranı = 0.67, kısmi konkordans oranı = 0.87, dizigotik ikizler için; kesin konkordans oranı = 0.22, kısmi konkordans oranı = 0.35 olarak bulunmuş. Belirgin MZ / DZ farkı bipolar bozukluğun genetik geçişli olduğunu desteklemektedir. Konkordans oranının bipolar MZ'larda unipolar MZ'lara göre hafifçe daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Ciarenello ve Ciarenello 1991). Monozigotik ve dizigotik ikizler için çevrenin eşit kabul edilemeyeceği yönünde tartışmalar olmakla birlikte konkordans oranlarındaki belirgin fark, unipolar depresyon ve bipolar bozuklukta majör bir genetik bileşenin olduğu hipotezini kuvvetle desteklemektedir.

Evlatlık çalışmaları

Biyolojik anne-babasından affektif bozukluk öyküsü olan ailelerden normal ailelere evlatlık verilen çocuklarla, biyolojik ailesinde affektif bozukluk öyküsü olmayan fakat evlatlık verildiği ailede affektif bozukluk öyküsü olan çocuklar hastalık ortaya çıkma riski açısından karşılaştırıldığında; ilk grupta daha fazla hastalık görülmesi, herediter faktörlerin hastalığın ortaya çıkışında önemli olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde evlatlık verilmiş olan bipolar hastaların biyolojik anne-babalarında şimdiki anne-babalarına göre daha fazla affektif hastalık bulunmuştur. Aile, ikiz ve evlatlık çalışmalarından elde edilen veriler, affektif hastalıkların patogenezinde kalıtsal faktörlerin rol oynadığını göstermektedir (Kupfer 1995, Mc Innis 1997, Rice ve Mc Guffin 1990).

Genetik çalışma yöntemleri

Genetik geçişli olduğu düşünülen hastalıkların kalıtım şekliyle ilişkili üç ana model vardır. Monogenik kalıtımla (tek majör gende bozukluk olup, Mendelian kanunlara göre geçiş gösteren; baskın, çekinik, X'e bağlı) geçen 4000 hastalığın %25'i mental fonksiyonları etkiler. Bununla birlikte bu hastalıkların yaygınlığı belirsizdir (ör: Lesh Nyhan, fenilketonüri). Bunun aksine, diğer hastalıklar (ateroskleroz, diabet) birden fazla genin bileşik bozukluğu ile karakterize olup, poligenik kalıtım olarak adlandırılır. Diğer kalıtım yolu da multifaktöriyel kalıttır; majör ve minör gen defektlerinin bileşimi ile aynı zamanda çevre ile kalıtımın etkileşimi sonucu oluşur. Bazı çalışmalarda, otozomal kalıtım (Claes ve ark. 1997) veya X'e bağlı geçiş (Baron 1990) (monogenik kalıtım) öngörülse de li-

teratürdeki toplanan bilgiler ele alındığında multifaktöriyel bir kalıttan bahsetmek bugün için daha doğru olacaktır (Gandini 1992). Bu konudaki düşüncelere en büyük destek de henüz affektif bozukluklarla ilgili majör bir genin tespit edilemediğidir.

Ayrışma ve bağlantı analizlerini içeren istatistiksel analizler, hastalığın kalıtım şeklini ve genlerin kromozomal lokasyonlarını araştırmak için kullanılır. Ayrışma analizleri, bir soy ağacında gözlenen hastalık sıklığını, öne sürülen kalıtım yoluyla karşılaştırarak doğruluğunu test eder (Kupfer 1995).

Bağlantı analizleri, belirli bir soy ağacında gözlenen hastalık ve genetik odak belirleyicilerinin (lokus marker) birlikte görülmesinin hastalığa yakınlıkta odakla ilgisi olup olmadığını test eder. Bağlantı analizlerinin yürütülebileceği üç yol vardır; anormal bir proteinin belirlenmesi, özel bir nükleik asit dizisinin belirlenmesi veya affektif hastalıkla ilişkili gen veya genlere bağlı aktarılan biyolojik belirleyici bir genin belirlenmesi.

Protein-gen yaklaşımı; belirli bir hastalıkla ilişkili anormal bir protein bulunduğu, ilişkili anormal genin izini sürmek için, bu anormal proteinden yararlanılabilir (yazık ki, birçok psikiyatrik hastalıkla ilişkili nörokimyasal bozukluklar bilinmemektedir). İkinci bağlantı analizi, gen-protein yaklaşımı ile yürütülebilir. Eğer genomun özgün DNA dizini hastalıkla bağlantılı veya devamlı aktarıyorlarsa, anormal genin olası lokasyonu açığa çıkar. Üçüncü yaklaşım, özgül bir hastalığın patogenezinde veya patofizyolojisinde yer alan 'aday' genin çalışılmasıdır. Eğer bir hastalığın özel biyolojik belirleyicisi veya ilişkili biyolojik anormalliği varsa bu, anormal genden veya ona bağlantılı genden kaynaklanabilir. Eğer biyolojik belirleyiciyi kodlayan genomik bölge biliniyorsa, hastalığa sebep olan genin daha direkt araştırılmasına olanak sağlar (Kupfer 1995).

Bağlantı analizleri, çeşitli genetik belirleyicileri kullanır. Moleküler genetikte olan son değişiklikler sayesinde, DNA dizinindeki değişiklikleri, bir genin alelik değişkenleri olarak kabul edip, DNA'daki bu değişiklikleri, genomu haritalandırmada belirleyici olarak kullanabilmek mümkündür. Bireyler arasında, nükleoitid baz dizinlerindeki bu değişiklik 'polimorfizm' olarak adlandırılır. Bireyler arasındaki bu polimorfizm, restriction enzimleri (DNA dizinindeki özgül nükleik asit dizinlerini tanıyıp kesen bakteriyel moleküller) kullanılarak, karakteristik uzunluklarda 'DNA parçacıkları'

oluşturmak suretiyle belirlenebilir. Polimorfizm, restriksiyon parçacıklarının değişik uzunluklarda olmasına yol açar. Daha sonra işaretlenmiş (radiolabeled) tek zincirli DNA (probe), restriction fragman DNA'nın homolog dizinlerine bağlanır. Bu kombinasyon restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (restriction fragment length polimorfizm = RFLP) olarak adlandırılır. RFLP'lerin değişik boyutlarda olması, elektroforezde X ışınları ile görülebilen bandlar oluşmasına yol açar. Bir ailenin üyelerinde, hastalık ve bir RFLP beraberliği gözleniyorsa, bu durum gen mutasyonunu veya hastalığı oluşturan gene bağlı bir belirleyiciyi temsil edebilir. Bu şekilde hastalıkla ilişkili genin genel kromozomal lokasyonu tespit edilebilir ve daha özgün lokalizasyona başlanabilir. Genden ortaya çıkarılan elçi RNA hastalıkla uyumlu nöroanatomik dağılıma sahipse, bu durum genin psikiyatrik hastalıkla ilişkili olma olasılığını artırır. Farzedilen RFLP'ler bipolar hastalıkta tanımlanmıştır ve gen defektlerinin yakın zamanda açığa çıkacağı ümit edilmektedir (Kupfer 1995).

RFLP'ler tek nükleotid değişikliklerine dayanır. Diğer bir polimorfizm'de değişken sayıda birbiri ardına gelen tekrarlar (VNTR = variable number of tandem repeats) olarak adlandırılır. Bunlar göreceli olarak daha kısa oligonükleotid dizinlerinden oluşur. Minisatellit olarak da adlandırılır. Bu polimorfizmde, DNA restriction fragmanlarının uzunluğundaki değişiklik, iki komşu restriction fragman bölgesinin arasındaki kısa oligonükleotid dizininin sayısından kaynaklanır. Örneğin: 100 baz çifti uzunluğundaki dizin iki komşu restriction fragman arasında çok sayıda tekrarlanabilir. Birbiri ardına olan tekrarların sayısı mendelian genetikle geçer ve birçok aleli (herbiri belli sayıda nükleotid tekrar ile tanımlanan) vardır. VNTR lokusu, RFLP lokusunun yerinin belirlenmesindeki teknikler kullanılarak belirlenir. VNTR'ler kromozomun sonunda kümelendiği ve insan genomunda homojen dağılmadığı için, araştırmacılar, başka bir polimorfizm olan, basit dizinli tekrar (Simple sequence repeat = SSR) belirleyicileri kullanmaktadırlar (Kupfer 1995).

SSR belirleyicileri (mikrosatellit) VNTR'lere benzer, çünkü, değişken sayıda nükleotidler birbiri ardına tekrarlanmıştır. VNTR'lerin aksine SSR'ler insan genomunda çok miktarda bulunurlar ve homojen dağılmışlardır. Tekrarlanan dizin genellikle 2-5 nükleotidten oluşur (sıklıkla: -(CA)_n-, -(AG)_n-, -(CAG)_n-, -(AAAT)_n-). Eğer bu dizin birbiri ardına tekrarlanan kesintisiz en az 20 birimden oluşuyorsa, lokusun %60-70 oranında

heterozigot olduğu söylenebilir (Bu konuya temel oluşturan nokta birbiri ardına tekrarlanan birimlerin kalıtsal farklılığıdır). Bu kısa DNA fragmanları, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılarak amplifiye edilebilir. Daha sonra bu amplifiye edilmiş mikrosatellitler, otoradyografi ile belirlenir. Alel büyüklükleri içerdikleri tekrarlanmış nükleotid dizini sayısına (n) göre değişir. Basit birbiri ardına gelen tekrarlar (simple tandem repeats = STR) ve trinükleotid tekrarlar, SSR'lere benzer olup, son genetik çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır (Kupfer 1995).

Araştırmacılar, bipolar hastalıkta kalıtım yolunun, özel bir geçiş şekliyle uyumlu olup olmadığını belirleyebilmek için yıllardır geniş aile ve toplum verilerini analiz etmektedir. Doğru bir geçiş şeklinin belirlenmesi, moleküler genetik çalışmaları ve genetik danışmanlık için daha sağlam bir temel oluşturacaktır. Genetik modelin iki ana bileşeni vardır: 1) Geçiş yolunun tanımlanması, 2) Model tarafından öngörülen geçiş yolu, gözlenen aile örüntüsünü açıklayabiliyor mu? Bu tip model çalışmaları, tüm ailelerin aynı genetik bozukluğu gösterdiği teziyle sınırlanmaktadır. Eğer duygudurum bozuklukları, genetik olarak heterojense, model çalışmalarının sonuçlarının kesin bir geçiş yolunu göstermesini beklemek hayal olur. Dahası, duygudurum bozuklukları heterojen olma eğilimi göstermektedir ve geçiş yolu konusundaki çalışmaların birbiriyle uyumlu olmamasının sebebi de yüksek olasılıkla bu heterojenitedir.

Son Klinik Çalışmalar

Hastalık beklentisinde artma (Antisipasyon)

Antisipasyon, sonraki nesillerde hastalık şiddetinde artma ve/veya hastalık başlangıç yaşında düşmeye karşılık olarak kullanılmaktadır. Mc Innis'in (1997) aktardığına göre bu kavram ilk kez Fransız psikiyatrist, Morel'in 1841 yılında, psikiyatrik hastalıkların sonraki nesillerde daha şiddetli ortaya çıktığını belirtmesine dayanır. Daha sonra Mott'un 450 hasta ve çocuklarında yaptığı çalışma ile, hastaların çocuklarında hastalık başlama yaşının küçüldüğü gözlenmiştir. Bu konuyla ilgili detaylı bilgiler ilk kez myotonik distrofi hastalarda ortaya konmuştur. Miyotonik distrofi çocuklarda hastalık başlama yaşı ebeveynlerine göre daha erken yaşlara kaymaktadır. Bu çalışmadan 3 yıl sonra miyotonik distrofinin genetik temelleri bulunmuştur. Hastalığın ortaya çıkma yaşındaki düşüşün, miyotonik distrofiye yol açan gendeki trinükleotid tekrarların miktarındaki artışla ilişkili olduğu gösteril-

miştir (Mc Innis 1997). Ayrıca Frajil X sendromu, Spinal ve bulbar musküler atrofi, Huntington hastalığı gibi hastalıkların trinükleotid tekrarlarının anormal genişlemesiyle ortaya çıktığı bulunmuştur (Sasaki ve ark. 1996). Antisipasyon ve bipolar hastalıkla ilişkili ilk modern çalışma Mc Innis ve arkadaşları (1993) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 34 unilineal (tek ebeveyn tarafından etkilenmiş fenotipler bulunan) aile, sonraki nesillerde hastalık başlangıç yaşı ve hastalık şiddeti açısından analiz edilmiş, hastalığın ortaya çıkış yaşının daha erken olduğu ve şiddetinde belirgin artış olduğu bulunmuştur. Genç nesil hastalığın ortaya çıkış yaşında 9 ila 14 yıl, hastalık şiddetinde de 1.8 ila 3.4 kat fark göstermiştir. Deprese bir anne-baba ile karşılaşan çocukta, etkilenme olasılığına karşı 34 tane random ebeveyn-çocuk çifti oluşturulmuş, bunlardan 14 tane çocuğun kronolojik olarak anne/baba rahatsızlığından önce hastalandığı ortaya çıkmıştır. Yazarlar, trinükleotid tekrarları içeren genlerin, bipolar hastalıkta etkili olduğunu öne sürmüşlerdir (Mc Innis 1997). Trinükleotid tekrarlarının önemi ayrıca Basset ve Honer (1994) tarafından şizofrenide de bildirilmiştir.

Mc Innis ve arkadaşları (1993) tarafından öne sürülen hipoteze iki çeşit destek bulunmaktadır. Antisipasyon konusunda yapılan ikinci bir çalışmada, benzer sonuçlar bulunmuş, hastalık başlangıç yaşında nesiller arasında yaklaşık 10 yıllık bir fark bulunmuş. İki çalışma da bipolar hastalarda trinükleotid tekrarlarının artmasının mümkün olabileceğini düşündürmektedir. Linblad ve arkadaşları (1995) tekrar genişlemesini belirleme (repeat extension detection = RED) metodu kullanarak, 46 İsveç ve 51 Belçikalı bipolar I ve bipolar II hastalarda 'CAG' tekrar genişlemesinin varlığını incelemiştir. Kontrol popülasyonunda aynı analiz kullanılarak test edilmiştir. 'RED', geniş trinükleotid tekrar aralıklarını belirlemek için kullanılan bir methodur. Hasta grubu ve kontrollerde trinükleotid tekrarlarının uzunluğu ölçülmüş, probandda istatistiksel olarak anlamlı derecede geniş trinükleotid tekrarları görülmüş (tekrar uzunluğu probandda 175.9 baz çifti, kontrollerde 147.7 baz çifti). İkinci bir RED'a dayalı çalışmada da kontrol bireylere göre bipolar ve şizofrenlerde belirgin olarak daha büyük genişlemiş 'CAG' tekrarları bulunmuştur. Bu konuda toplanan tüm bilgiler, trinükleotid tekrarı içeren genlerin bipolar hastalığın etiolojisinde rol oynadığını kuvvetle öngörmektedir (Mc Innis 1997). Son bir çalışmada, 43 otozomal ve 7 X kromozomu lokusunda genişlemiş CAG/CTG trinükleotid tekrarı araştırılmış fakat sonuçlar genel hipote-

zi desteklememiştir. Fakat bu çalışmayı yapan yazarların da belirttiği gibi, trinükleotid tekrarlarının bipolar hastalığıdaki rolünü reddedebilmek şimdilik pek olası görünmemektedir (Guy ve ark. 1997).

Kaynak Ebeveyn etkisi

Kaynak ebeveyn etkisi, genomun bir kısmının aktarılması (imprinting) ve mitokondriyal kalıtım olmak üzere iki mendelian olmayan geçiş yoluyla ortaya çıkıyor olabilir. Bipolar hastalık gibi kompleks bir hastalıkta geleneksel kalıtım mekanizmalarının çalışmıyor olması olasıdır. Mc Mahon ve arkadaşları (1995), ebeveynlerden hangisinin hastalığı taşıdığına önemli olup olmadığını değerlendirmek için, 31 adet bipolar I hastalığı olan aileyi ele almış ve etkilenmiş fenotipleri ebeveynlerden birinin soy ağacında araştırmıştır. Yazarlar, kalıtımı taşıyan babalarla anneleri karşılaştırmışlar, bipolar hastalığın ortaya çıkma sıklığını etkilenmiş anne ve babaların akrabalarında incelemişler, son olarak da etkilenmiş annelerin çocuklarıyla etkilenmiş babaların çocuklarında gözlenen bipolar hastalık sıklığını ve hayat boyu riski karşılaştırmışlar. Beklenenden daha yüksek bir oranda, hasta olanların, rahatsızlığı maternal yolla kazandığı ortaya çıkmıştır (68 hastanın 43'ünde kaynağın anne tarafından olduğu bulunmuş). Anne tarafından akrabaların, baba tarafından akrabalara göre 2.3 ila 2.8 kat daha fazla hastalık riskine sahip olduğu sonucu çıkmıştır. Anne tarafından olan akrabaların %27.3'ü etkilenirken, baba tarafından olan akrabaların sadece %14'ü etkilenmiştir. Etkilenmiş annelerden gelen neslin etkilenmiş babalardan gelen nesle göre hastalanma riski belirgin olarak fazladır. Babadan, sonraki nesile geçişle ilgili 10 ailede kanıt bulunamaması, mitokondriyal veya X'e bağlı kalıtım için delil olarak değerlendirilebilir (Mc Innis 1997).

Antisipasyon ve kaynak ebeveyn etkisi üzerine yapılacak ileriki çalışmalar, bipolar hastalığın kalıtım yolunun anlaşılmasını kolaylaştıracaktır.

Bipolar bağlantı (linkage) çalışmaları: son bir kaç sene bipolar hastalıkla; X, 11, 3, 6, 5, 21, 12, 16, 18'inci kromozomlardaki lokuslar arasında bağlantı olduğu bildirilmiştir. Yeni markerlar ve aile çalışmalarının genişletilmesiyle bunlardan Xq28 kromozomu üzerine olan bulgular geri çekilmiştir.

X kromozomu

X kromozomu ile ilk bağlantıyı bildiren raporlar, renk körlüğü ve Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (Xq28) gibi

fenotipik belirleyiciler ile elde edilmiştir. Bununla birlikte PCR kullanılarak elde edilen belirleyicilerle yapılan analizler ilk bulguları desteklememiştir. Mendelwicz ve arkadaşları (1987) tarafından yapılan bir çalışmada Xq27 üzerindeki bir lokusla bağlantı öngörülmüştür. Sonraki çalışmalarda, Xq27 ve Xq24 hakkındaki bulguların doğruluğu gösterilememekle birlikte aksi de ispatlanamamıştır. PCR kullanılarak yapılan bir çalışmada Xq26 ile bağlantı olabileceği bildirilmiştir. Affektif bozukluklarla ilgili öne sürülen bağlantılar arasında X kromozomu üzerindeki lokusların bir kısmı ile ilgili olanlar hala geçerliliğini korumakta ve aydınlatılması için ileri çalışmalar gerekmektedir. Affektif bozuklukların en azından bir alt grubunda X kromozomu ile bağlantı olabileceği düşünülebilir (Mc Innis 1997, Baron 1990).

11. kromozom

Nörotransmitter metabolizmasında rol alan genlerin 11. kromozomda yer alması, araştırmaların bu kromozom üzerinde yoğunlaşmasını sağlamıştır. Eski tip Amish ailesinde (old order Amish family) kromozom 11'de bağlantı olduğu ve otozomal dominant kalıtıldığı yönündeki çalışma klinik izlem ve soy ağacının genişletilmesiyle geri çekilmiştir (Kupfer 1995, Mc Innis 1997). Diğer çalışmalarda da kromozom 11 ile bipolar hastalık arasında bir bağlantı gösterilememiştir. 11. kromozomun kısa kolu üzerinde bulunan Tirozin Hidroksilaz (TH) geni ile ilgili çalışmalar yapılmış, sonuçta TH geni ile bipolar bozukluk arasında zayıf da olsa bir ilişki olabileceği (Mc Innis 1997), başka bir çalışmada da bulunan zayıf bağlantının genetik heterojenite ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Lim ve ark. 1993). Yine 11. kromozomun kısa kolu üzerinde TH genine yakın bulunan D4 reseptör geni de çalışmalara dahil edilmiş, fakat bipolar hastalığın patogenezinde rolü olmadığı gözlenmiştir (De Bruyn ve ark. 1994). Tirozinaz (11q14-q21) ve D2 reseptör (11q22-q23) genlerinin de 11. kromozomda yer alması üzerine bağlantı analizi bu genlerle ilişkili yapılmış fakat sonuç olumsuz olmuştur (De Bruyn ve ark. 1994, Kelsoe ve ark. 1993). Sonuç olarak 11. kromozom üzerindeki aday genlerin bipolar hastalıkla ilişkisi saptanamamıştır. Fakat iki çalışmada bildirilen TH ve D2 reseptör geni ile ilgili zayıf ilişki bu lokus yakınlarında minör bir genin varlığını öngörmektedir (Mc Innis 1997).

En son yapılan bir çalışmada triptofan hidroksilaz geni ile deprese hastalarda intihar davranışı arasındaki ilişki araştırılmış, triptofan hidroksilaz geninin daha az görülen 'U' alelinin majör depresyonlu hastalarda

intihar davranışıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. Serotonerjik işlevin genetik kontrol altında olduğu bilinmektedir. Bu anlamda, serotonerjik disfonksiyonun geçmiş intihar eylemleri ile ilişkili olduğu söylenebilir ve ileride olabilecek intihar davranışları hakkında da uyarıcı olarak kullanılabilmesi mümkündür. Bu alandaki bulgular, genetik faktörlerin serotonerjik aktiviteyi etkileyerek intihar riskini ayarlayabileceği hipotezini desteklemektedir (Mann ve ark. 1997).

18. kromozom

Son zamanlarda 18. kromozom üzerine ilgi yoğunlaşmıştır. Berrettinni ve arkadaşları (1994), 18. kromozomun perisentromerik bölgesinde belirgin alel paylaşımı olan bir lokusu 18p'de belirlemişlerdir. Bağlantı analizleri ile düşük oranda bir bağlantı görülmüş, yazarlar sonuçları, bipolar hastalık gibi kompleks kalıtımı olan bir hastalıkta, bu lokusun etkili olabileceği şeklinde yorumlamışlardır. Berrettinni ve arkadaşlarının örnekleme eski tip Amish ailesinin sağ uzantısını içermektedir. Bu grup üzerinde uzun süredir çalışan başka bir grup tarafından da, yazarların bulguları desteklenmiştir (Mc Innis 1997). Bipolar bozukluğu olan Belçika'lı üç geniş soy ağacı üzerinde yapılan çalışmada; tüm bulgular perisentromerik bölgede hastalıklı bir genin aleyhine olmuş, fakat daha önceki bir çalışmada gösterilen 18q ile bağlantıyı destekleyen sonuçlar elde edilmiştir (Claes ve ark. 1997).

Hopkins bipolar genetik çalışmasında; 28 unilineal (tek ebeveyn tarafından etkilenmiş fenotipler bulunan) bipolar ailede 31 adet kromozom 18 marker'ı incelenmiş. Araştırmaya tedavi edilmiş bipolar hastalığı ve birinci derece akrabalarında en az iki tane bipolar bozukluğu olan aileler alınmış. 28 ailede 243 birey yer almış, bunların 59 tanesi bipolar I, 42'si bipolar II, 24'ü tekrarlayan unipolar, 54'ü belirlenmemiş fenotip ve 64 tanesi de etkilenmemiş fenotipi içermiş. Genotipler PCR'a dayalı belirleyiciler kullanılarak incelenmiş, daha sonra da bağlantı analizi uygulanmıştır. Biri 18q diğeri 18p olmak üzere 18. kromozomun iki noktasında ortak alellerin olduğu gösterilmiştir (Stine ve ark. 1995). Ortak alellerin bulunduğu 18p bölgesi, Berrettinni ve arkadaşları tarafından tanımlanan bölgeyle uyumlu bulunmuş ve bu bölgenin D18S37 civarında odaklandığı saptanmıştır. 18q da yer alan ortak alellerin bulunduğu nokta D18S41 civarında yer almış, otozomal dominant geçiş olduğu kabul edilerek yapılan analiz sonucunda her iki bölgenin bipolar hastalıkla bağlantılı olabileceği bulunmuştur. Otozomal resesif modele göre yapılan analizde bu bölgeler

ile hastalık arasında bağlantı saptanamamıştır (Stine ve ark. 1995). Freimer ve arkadaşları (1996), şiddetli bipolar bozukluk için 18q22-23'de bir lokus olabileceğini göstermişler, ortak alellerin D18S469 ile D18S70 arasında olduğunu bildirmişler. Bu nokta önceki çalışmalarda tanımlanan 18q bölgesine yaklaşık 15cM telomerik mesafe uzaklıkta bulunmuş. Bu bulgular birbirlerinden bir miktar farklılık gösterse de, ailesel meme kanseri geninin ilk tanımlandığı noktadan yaklaşık 20 cM telomerik mesafe uzaklıkta saptandığını hatırlamak gerekir (Stine ve ark. 1995).

Hopkins çalışmasına kaynak ebeveyn etkisini düşünerek analiz yapılmış, Hopkins aile örneğinde, 11 tane baba tarafından etkilenmiş aile, 16 tane de anne tarafından etkilenmiş aile bulunurken, bir aile sınıflanamamıştır. Baba tarafından kaynaklanan alellerin sonraki nesillerde de benzer şekilde D18S41 civarında lokalize olduğu gözlenirken, anne tarafından kaynaklanan alellerin gelişigüzel dağıldığı gözlenmiştir. Baba ve anne tarafından etkilenmiş aileler ayrı grup olarak alınıp analiz edildiğinde, baba tarafından gelen ailelerde baba tarafından olan genlerin belirgin olarak ortak olduğu gözlenmiştir. Ortak alellerin D18S41'de en fazla olduğu bulunmuştur. Berrettinni ve arkadaşları da bu bulguları dikkate alarak önceki yaptıkları çalışmadaki aileleri, baba ve anne tarafından olarak ayırmış ve analiz sonucunda, 18p'de bulmuş oldukları ortak alellerin ve bağlantının baba tarafından olan ailelerde en fazla olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonuç kaynak ebeveyn etkisinin varlığını desteklemektedir.

Diğer kromozomlar

Diğer kromozomal bölgelerle ilgili çalışmalar, sonraki çalışmalarla desteklenemese de yanlışlığı da gösterilemediği için hala üzerlerinde çalışılmaya adaydır.

Coon ve arkadaşları (1993) tarafından öne sürülen 5. kromozomda dominant geçişle ilgili bulgular diğer araştırmacılar tarafından gösterilemese de dışlanabilmesi de mümkün olmamıştır. Coon ve arkadaşları, RFLP ve SSR belirleyicileri kullanarak, 5q'nun distal kesiminde D5S62 ve D5S43'ün yer aldığı bölgedeki aday genleri incelemişler, bu aday genler, D1 reseptör geni (5q35.1), alfa-1 ve beta-2 adrenerjik reseptör genleri (5q32-34), GABAa reseptörünün alfa-1 altbirimi (5q34-35), glutamat reseptör genlerinden birini (5q32-33) içermektedir. Analiz yapıldığında ortak alellerin D5S62 bölgesinde toplandığı saptanmıştır. Daha sonra SSR belirleyicileri kullanılarak yapılan diğer çalışmalarda bu sonuçlar destek bulamamıştır.

Mitchell ve arkadaşları (1993) tarafından Dopamin 3 Reseptör geninin hemen sadece limbik sistemde rastlanması üzerine bipolar hastalığın etiolojisinde rol alabileceği düşünülerek, yineleyici depresyonda dahil olmak üzere affektif bozukluğu olan aileler çalışmaya alınmıştır. Yakın zamanda belirlenen 3. kromozom üzerindeki D3 reseptör geni lokusu (3q13.3) ile bağlantı araştırılmış fakat ilgili bağlantı kurulamamıştır.

Sherington ve arkadaşları (1994) tarafından, 9. kromozomda bulunan dopamin beta hidroksilaz geni, unipolar ve bipolar affektif bozukluğu olan aileler üzerinde araştırılmış, genin bulunduğu 9q34 bölgesi için SSR belirleyicileri kullanılmıştır. Analiz yapıldığında affektif bozukluğu olanlarda (unipolar ve bipolar) bu lokusla ilgili bağlantı saptanmış fakat bu sonuç diğer çalışmalarla henüz desteklenememiştir. Aynı zamanda bu çalışma bipolar ve unipolar hastalıkların gerçekte farklı antiteler olmadığı tezini de desteklemektedir. Bu konudaki genel kanı bazı ailelerde unipolar ve bipolar affektif bozuklukların farklı genetik lokuslardan kaynaklanabileceği şeklindedir.

Dawson ve arkadaşları (1995) tarafından 12. kromozomda Darier hastalığı geni bölgesinde 12q22-23.1 lokusunda bipolar hastalıkla bağlantı bildirilmiş fakat sonraki çalışmalarla gösterilememiştir (Mc Innis 1997).

Straub ve arkadaşları (1994) 21. Kromozomda 21q22.3 bölgesinde hastalığa yakınlıkla ilgili bir gen tespit etmişler fakat yine bu sonuç da diğer çalışmalarla desteklenmemiştir.

6. kromozomdaki HLA bölgesi ile de bağlantı olabileceği öngörülmüş, fakat sonraki çalışmalarda bu tez destek bulmamıştır (Mc Innis 1997).

Blackwood ve arkadaşları (1996) tarafından 4. Kromozomun 4p bölgesinde D4S394'de artmış ortak alel paylaşımı olduğu görülmüş fakat araştırmaya alınan aile miktarı genişletilince elde edilen bulguların daha çok ilk aileyle ilişkili olduğu görülmüştür.

İki Danimarka'lı ailede 16. kromozomun D16S510 bölgesinde bipolar hastalıkla ilgili resesive kalıtımı destekleyen bulgular elde edilmiş fakat bu bulgu genom taranması ile desteklenememiştir (Mc Innis 1997).

Sonuç

Yukardaki çalışmalarda da görüldüğü gibi, affektif bozukluklar gibi heterojen olan hastalıklarda saptanan bulguları diğer çalışmalarla desteklemek oldukça zor-

dur. Diabet gibi geçişi daha iyi bilinen bir hastalıkta bile yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilebilmektedir. Affektif hastalıklar kompleks kalıtımla geçen genetik bir hastalıktır. Bu yüzden bir ailede bağlantı saptanırken diğerinde bulunamayabilmektedir. 18'inci kromozomla ilişkili birbirini destekleyen çalış-

malar bu kromozom üzerinde hastalığa yatkınlıkta orta düzeyde etkili bir genin varlığına işaret etmektedir. Bu bulguların desteklenebilmesi için daha geniş ve homojen aile grupları oluşturulmalıdır. Bugüne kadar toplanan bulgular cesaret vericidir.

KAYNAKLAR

- Baron M (1990) X linkage and Manic-Depressive illness: A reassessment. *Social Biology*, 38:179-188.
- Basset AS, Honer WG (1994) Evidence of anticipation in schizophrenia. *Am J Hum Genet*, 54:864-870.
- Berrettini WH, Ferraro TN, Goldin LR ve ark. (1994) Chromosome 18 DNA markers and manic-depressive illness: evidence for a susceptibility gene. *Proc Natl Acad Sci USA*, 91:5918-5921.
- Bertelsen A, Harvald B, Hauge M ve ark. (1977) A Danish twin study of bipolar disorder. *Br J Psychiatry*, 130:330-351
- Blackwood DHR, He L, Morris SW ve ark. (1996) A locus for bipolar affective disorder on chromosome 4p. *Nat Genet*, 12:427-430.
- Ciarenello RD, Ciarenello AL (1991) Genetics of major psychiatric disorders. *Annu Rev Med*, 42:151-158.
- Claes S, Raeymaekers P, Van den Broeck M ve ark. (1997) A chromosome 18 study in three large Belgian pedigrees with bipolar disorder. *J Affect Disorders*, 43:195-205.
- Coon H, Jensen S, Hoff M ve ark. (1993) A genome wide search for genes predisposing to manic depression assuming autosomal dominant inheritance. *Am J Hum Genet*, 52:1234-1249.
- Dawson E, Parfitt E, Roberts Q ve ark. (1995) Linkage studies of bipolar disorder in the region of Darier's disease gene on chromosome 12q23-24.1. *Am J Med Genet*, 60:94-102.
- De Bruyn A, Mendelbaum K, Sankuij LA ve ark. (1994) Nonlinkage of bipolar illness to tyrosine hydroxylase, tyrosinase, D2 and D4 receptor genes on chromosome 11. *Am J Psychiatry*, 151:102-106.
- Freimer NB, Reus VI, Escamilla MA ve ark. (1996) Genetic mapping using haplotype, association and linkage methods suggests a locus for severe bipolar disorder (BPI) at 18q22-q23. *Nat Genet*, 12:436-441.
- Gandini E (1992) Genetics of affective disorders. *J Psychiat Res*, 26:271-277.
- Gershon ES, Hamovit J, Guroff JJ ve ark. (1982) A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar and normal control probands. *Arch Gen Psychiatry*, 39:1157-1167.
- Guy C, Bowen T, Daniels JK ve ark. (1997) Exclusion of expansion of 50 CAG/CTG trinucleotide repeats in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 154:1146-1147.
- Kelsoe JR, Kristbjarnarson H, Bergesh P ve ark. (1993) A genetic linkage study of bipolar disorder and 13 markers on chromosome 11 including the D2 dopamine receptor. *Neuropsychopharmacology*, 9:293-301.
- Kupfer DJ (1995) Genetics of affective disorders. *Textbook of Psychopharmacology*, AF Schatzberg, CB Nemeroff (Ed), Washington DC, American Psychiatric Press, s. 442-447.
- Lim LCC, Gurling H, Curtis D ve ark. (1993) Linkage between tyrosine hydroxylase gene and affective disorder can not be excluded in two of six pedigrees. *Neuropsychiatric Genetics*, 48:223-228.
- Mann JJ, Malone KM, Nielsen DA ve ark. (1997) Possible association of tryptophan hydroxylase gene with suicidal behavior in depressed patients. *Am J Psychiatry*, 154:1451-1453.
- Mc Innis MG, Mc Mahon FJ, Chase G ve ark. (1993) Anticipation in bipolar affective disorder. *Am J Hum Gen*, 53:385-390.
- Mc Innis MG (1997) Recent advances in the genetics of bipolar disorder. *Psychiatric Annals*, 27:482-488.
- Mc Mahon FJ, Stine OC, Meyers DA ve ark. (1995) Patterns of maternal transmission of bipolar affective disorder. *Am J Hum Genet*, 56:1277-1286.
- Mendlewicz J, Simon P, Sevy ve ark. (1987) Polymorphic DNA marker on X-chromosome and manic depression. *Lancet*, 1:1230-1232.
- Mitchell P, Waters B, Vivero C ve ark. (1993) Exclusion of close linkage of bipolar disorder to the dopamine D3 receptor gene in nine Australian families. *J Affect Disorders*, 27:213-214.
- Rice JP, McGuffin P (1990) Genetic etiology of schizophrenia and affective disorders. R Mitchell, PJ Wilner (Ed) Chapter 62, Lippincott. 1-23.
- Rice J, Reich T, Andreasen NC ve ark. (1987) The familial transmission of manic depressive illness. *Arch Gen Psychiatry*, 44:441-447.
- Sasaki T, Billet E, Petronis A ve ark. (1996) Psychosis and genes with Trinucleotide repeat polymorphism. *Hum Genet*, 97:244-246.
- Sherrington R, Curtis D, Brynjolfsson J ve ark. (1994) A linkage study of affective disorders for the dopamine beta hydroxylase gene. *Society of Biological Psychiatry*, 36:434-442.
- Stine OC, Xu J, Koskela R ve ark. (1995) Evidence for linkage of bipolar disorder to chromosome 18 with a parent of origin effect. *Am J Hum Genet*, 57:1384-1394.
- Straub RE, Lehner T, Luo Y ve ark. (1994) A possible vulnerability locus for bipolar affective disorder on chromosome 21q22.3. *Nat Genet*, 8:291-296.
- Todd RD, Neumann R, Fox LW ve ark. (1993) Genetic studies of affective disorders: Should we be starting with childhood onset problems? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 32:1164-1171.