

Bipolar bozuklukta lityum yanıtıyla ilişkili klinik, genetik ve epigenetik belirteçler

Clinical, genetic, and epigenetic markers associated with lithium response in bipolar disorder

Bilge Targıtay Öztürk¹, Nese Direk²

¹Uz. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye <https://orcid.org/0000-0002-8524-5204>

²Doç. Dr, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0002-3631-5990>

ÖZET

Bipolar bozukluk yaşam kalitesinde azalma ve işlevsellik kaybına neden olan, kronik seyirli ve yaygın bir psikiyatrik hastalıktır. Lityum, bipolar bozukluğun akut mani ve sürdürüm tedavisinde ilk sıradaki yerini korumakla birlikte lityumun etki mekanizmaları günümüzde hala net olarak bilinmemektedir. Ayrıca lityum yanıtı hastalar arasında yüksek oranda değişkenlik göstermektedir. Bipolar bozuklukta %30-55 kadar hasta lityum tedavisinden fayda görmemekte veya tedaviyi bırakmasına neden olan yan etkiler yaşamaktadır. Bugüne kadar yapılan araştırmalar sonucunda kişiler arasında lityum yanıt farklılığını yordayan bazı klinik değişkenler saptanmış ancak tutarlı sonuçlar elde edilememiştir. Klinik değişkenler üzerinden lityum yanıtını saptamada yaşanan güçlükler, tutarlı periferik ve nörogörüntüleme belirteçlerinin bulunmaması, hastalığın ve tedavi yanıtının ailesel kümelenmeler göstermesi araştırmacıları genetik araştırmalar yapmaya yönlendirmiştir. Araştırmacılar öncelikle aday gen çalışmalarına odaklanmıştır. Ancak polijenik olduğu düşünülen lityum yanıtını saptamada aday gen çalışmalarının yetersiz kalması nedeni ile tüm genom ilişki çalışmaları yapılmaya başlanmıştır. Bu çalışmalardan lityum yanıtı ile bazı tek nükleotid polimorfizmleri, kodlama yapmayan RNA'lar ve polijenik risk skoru ilişkilerine dair veriler elde edilmiştir. Son dönemde araştırmacılar gen-çevre etkileşiminde rol alan epigenetik mekanizmaların aydınlatılması için çalışmaktadır. Bu makalede lityum yanıtı ile ilişkili gerek klinik özellikler gerekse öne çıkan genetik ve epigenetik belirteçler gözden geçirilmiş ve gelecek araştırmalarda dikkat edilmesi gereken kritik noktalar vurgulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Lityum, bipolar bozukluk, genetik, epigenetik, biyobelirteç

SUMMARY

Bipolar disorder is a chronic and common psychiatric disease that causes poor quality of life and loss of functionality. Although lithium remains in the first place in the acute mania and maintenance treatment of bipolar disorder, its mechanism of action is still unclear. In addition, the response to lithium varies widely among patients. Up to 30-55% of patients with bipolar disorder do not benefit from lithium treatment or experience side effects that cause them to discontinue the treatment. As a result of the studies carried out to date, some clinical variables that predict the difference in lithium response among individuals have been identified, but consistent results have not been obtained. Difficulties in detecting lithium response over clinical variables, lack of consistent peripheral and neuroimaging markers, and familial clustering of the disease and treatment response led researchers to conduct genetic studies. Researchers have primarily focused on candidate gene studies. However, whole genome association studies have begun to be performed due to the inadequacy of candidate gene studies in detecting the lithium response, which is estimated to be polygenic. Data on lithium response and some single nucleotide polymorphisms, noncoding RNAs, and polygenic risk score associations were acquired from these studies. Recently, researchers have been working to elucidate the epigenetic mechanisms involved in gene-environment interaction. In this article, both clinical features and both prominent genetic and epigenetic markers associated with lithium response are reviewed and critical points that should be considered in future research are emphasized.

Key Words: Lithium, bipolar disorder, genetic, epigenetic, biomarker

DOI: 10.5505/kpd.2024.55632

Cite this article as: Targıtay Ozturk B, Direk N. Clinical, genetic, and epigenetic markers associated with lithium response in bipolar disorder. Turkish J Clin Psych 2024; 27: 83-96

The arrival date of article: 21.08.2023, **Acceptance date publication:** 13.12.2023

Turkish J Clinical Psychiatry 2024;27:83-96

GİRİŞ

Bipolar bozukluk depresyon ve mani/hipomani dönemlerinin tekrarları ile seyreden, dönemler arasında hastaların neredeyse tamamen işlevsel olduğu kronik bir bozukluktur. Yaşam boyu yaygınlığı yaklaşık %1 olmakla birlikte özellikle 2000'li yıllardan itibaren yapılan araştırmalarda hastalığın bir yelpaze olarak ele alınması sonrasında bu oran %5-7 arasında saptanmıştır. Bipolar bozuklukta %90'lara varabilen tekrarlanma oranları mevcuttur, hastaların yarısından fazlası ilk 2 yıl içerisinde yeni bir hastalık dönemi yaşamaktadır ve hastalık %70 civarında yüksek bir kalıtılabilirlik oranına sahiptir (1).

1949'da psikiyatrist John Cade tarafından lityumun psikiyatrik hastalıklar üzerine etkilerini keşfinin ardından lityum 1970'te manik dönemlerde ve dört yıl sonrasında da sürdürüm tedavisinde kullanılmak üzere Amerika'da onay almıştır. Günümüzde etki mekanizmaları net bilinmemekle birlikte glikojen sentaz kinaz 3, inozitol monofosfat, adenil siklaz ve G proteinleri lityumun etkili olduğu 4 temel hedef olarak tanımlanmıştır. Ayrıca lityum antioksidan yolaklar, DNA metilasyon süreçleri, stres proteinlerinin üretimi, proinflamatuvar sitokinlerin inhibisyonu, lipid peroksidasyonu, mitokondriyal fonksiyonlar, remiyelinizasyon, nöronal farklılaşma, apoptoz ve sirkadiyen ritim gibi pek çok yolak üzerinden dolaylı etkiler göstermektedir. Gittikçe artan sayıda yayında bipolar bozukluğun sadece nörotransmitter düzeylerindeki değişikliklerden kaynaklanmadığı, hastalıkta sinapsları ve nöronal döngüleri etkileyen genetik bozulmaların da olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle nöronal plastisite ve hücrenel yaşamın devamlılığını kontrol edebilecek hücre içi yollara etkili olduğu düşünülen lityum hala altın standart tedavi olarak yerini korumaktadır (2). Bununla birlikte bipolar bozuklukta lityum yanıtı ciddi farklılıklar ve ailesel kümelenmeler göstermektedir. Bu derlemede lityum yanıtı ile ilişkili klinik özelliklerin, genetik ve epigenetik belirteçlerle ilişkili güncel sonuçların gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Lityum Yanıtının Klinik Olarak Değerlendirilmesi

Lityum tedavisinde hastalar lityum ile tedavi boyunca duygudurum dönemi olmayanlar (tam yanıtlılar), lityum kullanımı öncesindeki döneme

kıyasla hastalık dönemi sayısında %50 ve daha fazla azalma olanlar (kısmi yanıtlılar) ve lityum kullanımı öncesindeki döneme kıyasla hastalık dönemi sayısında %50'den daha az azalma olanlar, hastalık seyrinde değişme olmayanlar veya kötüleşenler (yanıt vermeyenler/kötü yanıtlayıcılar) olarak 3 gruba ayrılmaktadır (3). Bipolar bozukluk tedavisinde ilk sıra ilaç tedavileri arasında yer almasına rağmen lityuma hastaların ancak %30 u iyi yanıt vermektedir ve hastalarda %40 oranında tedaviye yanıtızlık ve yan etkiler nedeni ile ilaca devamsızlık gözlenmektedir. Bu iyi yanıt veren hastalar genellikle hastalık dönemleri arasında tam yatışma dönemlerinin gözlendiği, psikiyatrik ek hastalık öyküsü olmayan, ailesinde sık bipolar bozukluk ve lityuma iyi yanıt öyküsü bulunan klasik manik-depresif bozukluk örüntüsü gösteren hastalardır (2). Ayrıca lityum yanıtını öngördürebilecek klinik faktörlerin saptanması için yapılan araştırmalarda manik dönemlerin baskın olması, geç başlangıç yaşı, hipertimik kişilik özellikleri lityuma iyi yanıt; depresif dönemlerin baskın olması, hızlı döngülülük, ek psikiyatrik hastalık tanısı, çok defa hastaneye yatış öyküsü, siklotimi, depresif ve anksiyöz kişilik özellikleri, bilişsel bozulma, psikotik belirtilerin şiddeti ve ailede şizofreni öyküsü lityuma kötü yanıt ile ilişkili bulunmuştur (3).

Bugüne kadar lityum tedavi yanıtının değerlendirilmesi için yapılan araştırmaların büyük çoğunluğunda ALDA Ölçeği kullanılmıştır. Bu ölçekte klinik iyileşme ve tedavi ilişkisinin 0-10 arasında puanlandığı A kriteri ve tedavisiz süreçteki hastalık dönemi sayısı, sıklığı, tedavi süresi, uyum ve ek tedavilerin değerlendirildiği B kriteri bulunmaktadır. A kriteri puanından B kriteri puanının çıkarılması ile toplam puan elde edilmektedir. 7 ve üzerindeki puan alanlar lityuma yanıt verenler, 7'nin altında puan alanlar lityuma yanıt vermeyenler olarak değerlendirilmektedir. Ancak son dönemde yapılan araştırmalarda özellikle B kriteri ile yapılan değerlendirmenin hataya açık olduğunu düşündüren sonuçlar elde edilmiştir (4). Fenotipik sınıflandırmada yapılacak olası yanlışların genetik araştırmalarda elde edilen bulguların güvenilirliğini ve geçerliliğini etkileyebileceği akılda tutulmalıdır.

Bugüne kadar lityuma yanıtın değerlendirmesinde kullanılan klinik özellikler açısından çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Klinik değişkenler

üzerinden lityum yanıtını saptamada yaşanan güçlükler, tutarlı periferik ve nörogörüntüleme belirteçlerinin bulunmaması, hastalığın kendisinin ve lityuma tedavi yanıtının ailesel kümelenmeler göstermesi lityum yanıtının değerlendirilmesi için araştırmacıları genetik araştırmalar yapmaya itmiştir.

Lityum Yanıtının Genetik ve Epigenetik Belirteçleri

1. Aday Gen Çalışmaları

Lityum yanıtının değerlendirilmesi için ilk genetik araştırmalar bipolar bozukluk nörobiyolojisi ve lityum etki mekanizmalarında yer aldığı düşünülen nöronal iletim, hücre içi sinyalizasyon, nörokoruma ve sirkadiyen ritim üzerine etkili aday genler üzerine yapılmıştır. Bu amaçla bugüne kadar incelenen pek çok aday gen bulunmaktadır ve sıklıkla üzerinde durulan genler Tablo 1'de sunulmuştur.

Serotonin taşıyıcısı, sinapslarda salınım sonrası

serotonin inaktivasyonunda görev alan temel belirleyicidir ve pek çok antidepresanın etki mekanizmasında yer almaktadır. Serotonin taşıyıcısı bağlantılı promotör bölgedeki (*5-HTTLPR*) etkinliği düzenleyici gen polimorfizmi hem bipolar bozukluk hem de majör depresyon ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle bipolar bozuklukta lityum yanıtının öngörülmesinde bu genin polimorfizmleri açısından yapılacak değerlendirmelerin önemli olduğu düşünülmüştür. *5-HTTLPR*'kısaca (s)' veya 'uzun (l)' allele yol açan bir delesyon/insersiyon varyantını içerir. Yapılan bir klinik araştırmada 3 yıldan fazla proflaktik lityum kullanımı olan bipolar hastalarında l/l varyantına sahip olan hastaların daha fazla duygudurum epizodu geliştirme eğiliminde olduğu görülmüştür. Çalışmada l/l genotipine sahip grubun daha erken hastalık başlangıç yaşına sahip olduğu ve bu grupta daha yüksek dozlarda lityum kullanımı olduğu tespit edilmiştir, ancak genotiplerdeki farklılık ile lityum yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki

Tablo 1. Lityum tedavi yanıtında sıklıkla çalışılmış aday genler, genlerin etki gösterdiği yollar ve bulgular

Aday Gen	Etkili Yolak	Bulgular
5HTTLPR	Serotonin taşınması	L/L genotipine sahip olmak daha kötü yanıt ile ilişkili (5), S/S genotipine sahip olmak daha kötü yanıt ile ilişkili (6) bulunmuştur.
DRD1	Santral sınırsiteminde en yaygın bulunan dopamin reseptörü, nöronal gelişim ve duvgu-davranış süreçleri	-48A/G polimorfizmi için genotiplendirmede kısmi ve kötü yanıt verenlerde G/G genotipi daha sık gözlemlenmiştir (7).
DRD2, DRD3, DRD4	Inhibitör etkili dopamin reseptörleri	Lityum yanıtı ile ilişki saptanmamıştır (8,9).
COMT	Katekolaminin metabolizması	Met alleli yerine Val alleli taşımak daha iyi lityum yanıtı ile ilişkilidir (10). Lityum yanıtı ile ilişki saptanmamıştır (11).
GSK3	Enerji metabolizması, nöronal gelişim, oksidatif stres	T alleline sahip olmak kötü yanıt ile ilişkilendirilmiştir (12,13).
TPH1	Serotonin sentezi	Gen varyantları lityum yanıtı ile zayıf ilişkilidir (5).
INPP1	Fosfoinozitol sinyal yolağı	C973A polimorfizmi lityuma daha iyi yanıt ile ilişkilidir (15).
BDNF	Nöronal çoğalma, sinaptik plastisite	Val66Met polimorfizminde Met alleli varlığı daha iyi yanıt ile ilişkilidir (16). Ancak ilişkisiz bulunduğu çalışmalarda mevcuttur (17).
XBP1	MHC genlerini düzenleme ve endoplazmik retikulum stres yanıtı	C alleli (-116C/G) taşıyıcısı olmak lityuma daha iyi yanıt ile ilişkilidir (49).
CREB1	cAMP yolağı	CREB1-1H ve CREB1-7H polimorfizmleri lityum yanıtı ile ilişkilidir (12).
FYN	Hücre büyümesi kontrolü, iyon iletimi	rs3730353 polimorfizmi lityum koruyucu yanıtı ile ilişkilidir (49).
TIM CLOCK PER3 ARNTL	Sirkadiyen ritmi düzenleme, hücre sağ kalımı, metabolizma ve davranış	ARNTL'de 6 tek nükleotid polimorfizmi ve TIM'de 3 haplotip daha iyi lityum yanıtı ile ilişkili bulunmuştur (19).
MMP9	Hücre dışında etkili endopetidaz	Lityum yanıtı ile ilişki saptanmamıştır (16).
CACNG2	Kalsiyum taşınması, sinaptik yanıt, nöroplastisite	rs22884017, rs2284018, rs5750285 polimorfizmleri lityum yanıtı ile ilişkilidir (22).
COMT	Katekolaminin metabolizması	Met alleli yerine Val alleli taşımak daha iyi lityum yanıtı ile ilişkilidir (10). Lityum yanıtı ile ilişki saptanmamıştır (11).
BCR	Nöronal gelişim	Ser976 allel sıklığı lityuma yanıtız hastalarda yanıt verenlere göre daha yüksektir (50).
REV-ERB- α	Sirkadiyen ritim	rs2314339 için en bir T alleline sahip olmak lityuma kötü yanıt ile ilişkilidir (20). Rs2071427 ve rs8192440 lityum tedavisine daha iyi yanıt ile ilişkilidir (21).
GADL1	Dekarboksilasyonda görevli proteinlerin kodlanması	rs17026688 ve rs17026651 polimorfizmleri lityuma iyi yanıt ile ilişkilidir (23).
PDLIM5	Protein kinaz C ilişkili nörosinyalizasyon	PDLIM5 polimorfizmleri ile lityum yanıtı arasında ilişki saptanmamıştır (51).

Kısaltmalar: 5HTTLPR: serotonin taşıyıcısı bağlantılı promotör bölge, DRD: dopamin reseptörü, GSK: glikojen sentaz kinaz, TPH: triptofan hidroksilaz, INPP: inozitol polifosfat 1 fosfataz, BDNF: beyin kaynaklı nörotrofik faktör, XBP: X-Box bağlayıcı protein, CREB: cAMP'ye yanıt veren element bağlayıcı protein, ARNTL: aril-hidrokarbon reseptörü çekirdek transkriptör benzeri protein, MMP: matris metalloproteinaz, CACNG: kalsiyum kanalı voltaja bağımlı gama alt ünitesi, COMT: katekol-o-metiltransferaz, BCR: kırılma noktası küme proteini, GADL: glutamat dekarboksilaz benzeri.

saptanmamıştır (5). Başka bir çalışmada ise s/s genotipine sahip bipolar hastaların daha kötü lityum yanıtı gösterdikleri bulunmuştur (6).

Bipolar bozuklukta depresyon dönemlerinde dopamin hipoaktivitesi mani dönemlerinde ise dopamin hiperaktivitesi olduğu bilinmektedir. Dopaminerjik sistem dopamin reseptörleri, dopamin taşıyıcısı ve yıkıcı enzimlerden oluşmaktadır. Bu sistem içerisinde dopamin reseptörü 1 (*DRD1*) prefrontal korteks aktivitesinde önemli bir yere sahiptir. Bipolar bozuklukta lityum yanıtı ile *DRD1* geni -48A/G polimorfizminin değerlendirildiği bir çalışmada tam yanıtlılarda, kısmi yanıtlılar ve yanıt vermeyenlere göre G/G genotipi daha düşük oranda tespit edilmiştir (7). Dopamin reseptörü 2 (*DRD2*) agonistleri anti-depresan, antagonistleri ise antimanik etkiler göstermektedir. Dopamin reseptörü 4 (*DRD4*) de benzer etkinliklere sahiptir. Bu nedenle bipolar bozuklukta lityum yanıtının değerlendirilmesi için *DRD2* ve *DRD 4* gen varyantları da incelenmiş ancak lityum yanıtı ile aralarında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (8). Dopamin reseptörü 3 (*DRD3*) hem otoresepör hem de postsinaptik reseptör olarak görev yapmaktadır. Bu reseptör sıklıkla mezolimbik alan içerisinde yer almakta, dopamine yüksek afinite göstermekte ve monoamin döngüsünü düzenlemektedir. Bu nedenle lityum yanıtı ile ilişki olabileceği düşünülen *DRD3* polimorfizmleri incelenmiş, ancak lityum yanıtı ile ilişki saptanmamıştır (9). Katekol-o-metiltransferaz (*COMT*) enzimi katekolaminlerin metabolizmasında rol oynayan bir enzimdir. *COMT* polimorfizmleri ile bipolar bozukluk gelişimi arasında ilişki saptanmayan çalışmalar bulunmakla birlikte bazı çalışmalarda met alleli varlığı hastalığa yatkınlık ve hızlı döngülülük ile ilişkilendirilmiştir. *COMT* enzim aktivitesi Val158Met polimorfizminden etkilenmektedir. Val/Val genotipi yüksek, Val/Met genotipi orta ve Met/Met genotipi düşük enzim aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir. Bipolar bozuklukta düşük enzim aktivitesi ile sonuçlanan Met/Met genotipi lityuma yanıtızsı grupta daha sık tespit edilmiştir (10). Ancak bu verilerden farklı olarak lityum yanıtı ve *COMT* genotipi arasında anlamlı ilişki saptanmayan araştırmalar da bulunmaktadır (11).

Glikojen sentaz kinaz 3β (*GSK-3β*), glikojen sentaz enzimini inaktive ederek enerji metabolizması, oksidatif stres, nöroplastisite, protein sentezi vb.

pek çok yolağı düzenlemektedir. *GSK-3β* inhibisyonu lityumun etki mekanizması içerisinde temel yolaklardan birisidir. Yapılan araştırmalarda *GSK-3β* için transkripsiyonel güç ile ilişkili rs334558 ve rs6438552 polimorfizmlerinde TT genotipine sahip olmak CC genotipine sahip olmaya göre daha kötü lityum yanıtı ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan istatistiksel düzeltmeler sonrası sadece rs334558 polimorfizmi için bu etkinin devam ettiği saptanmıştır. C alleleline sahip olmak daha düşük enzim aktivitesiyle; T alleleline sahip olmak ise *GSK-3β*'nin daha güçlü transkripsiyonu, hiperfosforilasyon sonucunda daha güçlü enzim aktivitesi ve nörodejenerasyonla ilişkili bulunmuştur (12,13). Ülkemizde lityum yanıtı ile genetik belirteçlerin ilişkisini değerlendiren ilk klinik araştırmada bipolar bozukluk hastalarında *GSK-3β* için 5 farklı polimorfizm ile lityum yanıtı ilişkisi incelenmiş ve sadece rs17183839 AG genotipli hastalarda ALDA Ölçeği ile saptanan lityum yanıtı puanlarının daha yüksek seyrettiği görülmüştür (14).

Lityumun diğer temel etki yolağı ise ikinci haberci sistemi üzerinden oluşturduğu değişikliklerdir. Fosfolipaz C sisteminin bir parçası olan ve defosforilasyonda görevli inozitol-polifosfat 1-fosfataz enzimi *INPP-1* tarafından kodlanmaktadır. Bu gen bölgesinde C'den A'ya transversiyon bulunması ve 973A alleleline sahip olma sıklığı, bipolar bozuklukta lityum yanıtı olan grupta, lityuma yanıtızsı olan grup ve sağlıklı kontrollere göre daha yüksektir. Ancak 23 bipolar bozukluk ve 20 sağlıklı kontrol arasında gerçekleştirilen bu çalışma daha büyük bir örneklemede tekrarlandığında benzer sonuçlar elde edilememiştir (15).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (*BDNF*) nöronal çoğalma ve sinaptik plastisite süreçlerinde önemli görevlere sahiptir. *BDNF* seviyelerinin bipolar bozukluğun manik veya depresif dönemlerinde azaldığı, atak dönemleri dışında ise sağlıklı kontrollerle benzerlik gösterdiği bilinmektedir. *BDNF* için Val alleleline sahip olmak bipolar bozukluk gelişimi, hızlı döngülülük, daha iyi bilişsel işlevler gibi pek çok sonuç ile ilişkilendirilmiştir. Bipolar bozuklukta Val66Met polimorfizminde Met alleli varlığı daha iyi lityum yanıtı ile ilişkili bulunmuştur (16), ancak herhangi bir ilişki tespit edilemeyen çalışmalar da mevcuttur (17). Bu araştırma sonuçları içerisinde en dikkat çekenlerden bir tanesi serotonin taşıyıcısı *5HTTLPR* için s alleleline ve *BDNF* için Val/Val genotipine eş zamanlı sahip

olmanın %70 oranında lityum yanıtı ile ilişkili bulunmasıdır (18). Bu da genXgen etkileşimine ve moleküler düzeyde çalışmanın daha fazla mekanizmayı açığa çıkartmadaki önemine işaret eder gibi görünmektedir.

Bipolar bozuklukta sirkadiyen ritimde, uyku/uyanıklık döngüsünde ve bunlarla ilişkili hormonal sistemlerde düzensizlikler bulunmaktadır. Biyolojik ritimler clock genleri ile düzenlenmektedir. Lityumun ise sirkadiyen periyodu uzattığı bilinmektedir. Bu nedenle sirkadiyen ritim ile ilişkili clock genlerden sirkadiyen lokomotor çıkış döngüsü kaput (*CLOCK*), aril-hidrokarbon reseptör çekirdek translokator benzeri (*ARNTL*), timeless sirkadiyen clock (*TIM*) ve periyot sirkadiyen clock (*PER 3*) genlerindeki polimorfizmler incelenmiş, sonuçta *ARNTL* ve *TIM* polimorfizmleri lityum yanıtı ile ilişkili bulunmuştur (19).

Bipolar bozuklukta lityum yanıtının değerlendirildiği bir çalışmada GSK-3 β rs6438552'de homozigot C alleli ve sirkadiyen ritim düzenlenmesinde görevli Rev-Erb α 'yı kodlayan çekirdek reseptör alt ailesi 1 grup D üye 1 (*NR1D1*) için rs2071427'de homozigot A alleli taşımak %75 lityum yanıtı grupta yer almak ile ilişkili bulunmuştur. Tam aksine rs6438552'te homozigot T alleli ve rs2071427'de homozigot G alleli taşımak %44 lityum yanıtı grupta bulunmak ile ilişkilendirilmiştir (20). Normal şartlarda fosforile iken stabil durumda bulunan Rev-Erb α , kendisini fosforile eden GSK-3 β 'nin lityum ile inhibisyonu sonucu defosforile hale gelir ve parçalanır. *NR1D1* içinde rs2071427 varyantına sahip olmak yapısal olarak farklı Rev-Erb α üretimi ile sonuçlanır. Bu varyant form GSK-3 β tarafından fosforilasyon için hedeflenen aminoasit, protein ve ek dizilerden yoksundur. Bu durum varyant Rev-Erb α 'yı GSK-3 β için zayıf bir substrat haline getirir ve protein tam uzunluktaki haline göre daha stabil bir hal kazanır. Böylece lityumun etkilerine karşı gibi görünen bu yeni yapılanma sirkadiyen ritim için düzenleyici sonuçlar sağlar (21). Ancak bipolar bozuklukta lityum yanıtı ve sirkadiyen ritim genleri ilişkisini inceleyen araştırma sayısı çok kısıtlıdır.

Son dönemlerde kalsiyum kanalı $\gamma 2$ alt birimi (*CACNG2*) geni hem şizofreni hem de bipolar bozukluk gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Bu genin sadece hastalık gelişimi ile değil sinaptik yanıt ve nöroplastisite gibi süreçlerde de yer alması bu geni

lityum yanıtının değerlendirilmesinde kullanılmak için aday gen haline getirmiştir. Şizofreni ve bipolar bozukluk hastaları ile kontrol grubunun post-mortem prefrontal korteks örneklerinin incelendiği iki kohort örnekleminin birleşiminden oluşan bir çalışmada *CACNG2* için her iki kohortta rs2284017, ayrıca farklı kohort gruplarında rs2284018 ve rs5750285 polimorfizmleri için C alleline ve CC genotipine sahip olmanın daha iyi lityum yanıtı ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (22).

Tablo 1'de gösterilen aday genlerin dışında da pek çok farklı gen ve ilişkili polimorfizmler üzerine de klinik araştırmalar yapılmıştır. Aday gen çalışmaları, belli bir genin polimorfizmi ile lityum yanıtı arasında bir dizi ilişkiyi ortaya koymuştur. Ancak ikiden fazla sayıda araştırmada anlamlılık gösteren ve sonuçları tekrarlanabilen aday gen sayısı çok düşüktür. Lityum ile ilgili olarak, belirli bir genin tek nükleotid polimorfizmlerinin her biri en iyi ihtimalle %1 civarında olmak üzere lityum yanıtındaki toplam varyansın küçük bir bölümünü açıklayabilmektedir.

2. Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları (GWAS)

Polijenik olduğu düşünülen lityum yanıtının incelenmesinde birden çok genin ve bu genler içindeki birden çok varyantın eş zamanlı değerlendirmesinin daha etkili olacağını düşünen araştırmacılar tüm genom incelemesine olanak tanıyan genom çapında ilişki çalışmalarına yönelmişlerdir (16). Polijenik analizler özellikle kompleks genetik özellikler gösteren hastalıklarda tüm genom boyunca birden çok bağımsız genetik varyantın klinik bir sonuç üzerindeki etkilerini ölçmeye yardımcı olan hesaplama yöntemleridir. Başarılı bir polijenik model hastalık riskini erken dönemde saptamaya, tanıyı kesinleştirmeye, tedavi yanıtı ve hastalık gidişini belirlemeye yardımcı olabilir.

Bugüne kadar lityum yanıtıyla ilgili yapılmış toplam 5 adet genom çapında ilişki çalışması bulunmaktadır (23–27). Bu çalışmalar Tablo 2' de özetlenmiştir. Başlangıçta küçük örneklemlerde gerçekleştirilen GWAS'larda hiçbir tek nükleotid polimorfizmi genom çapında ilişki eşiğini geçmeyi başaramamıştır ($P < 5 \times 10^{-8}$). Bu örneklem sorunu çözmek için 2008 yılında Amerikan Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü'nde (NIMH) duygudurum bozukluklarının genetiği ile ilgilenen bir grup

Tablo 2. Lityum yanıtı ile ilişkili genom çapında ilişki çalışmalarının sonuçları

Çalışma	Örneklem	Bulgular	Öneriler
Perlis ve ark. (2009) (23)	N=458 bipolar bozukluk tip I ve tip II hastası dahil edilmiştir.	Hiçbir polimorfizm genom çapında ilişki eşiğini geçememiştir.	Kromozom 4q32 üzerinde glutamat AMPA reseptörünü kodlayan GRIA2 genindeki polimorfizmlerin lityum yanıtı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.
Squassina ve ark. (2011) (24)	N=52 bipolar bozukluk hastası dahil edilmiştir.	Hiçbir polimorfizm genom çapında ilişki eşiğini geçememiştir.	Kromozom 17q12 üzerindeki ACCN1 geni üzerindeki polimorfizmler ile lityum yanıtının ilişkili olabileceği düşünülmüştür.
Chen ve ark. (2014) (25)	N=294 bipolar tip I hastası dahil edilmiştir.	Kromozom 3p24.1 üzerindeki GADL1 geni üzerindeki rs17026688 ve rs17026651 polimorfizmleri lityuma iyi yanıt ile ilişkili bulunmuştur.	
Song ve ark. (2016) (26)	N=3874 bipolar bozukluk hastası dahil edilmiştir. Lityum yanıtı 2698 hastada öz bildirim ile değerlendirilmiş 1176 hastada klinik olarak dokümanite edilmiştir.	Hiçbir polimorfizm genom çapında ilişki eşiğini geçememiştir.	Kromozom 2q31.2 üzerindeki SESTD1 genindeki rs116323614 polimorfizminin lityum yanıtı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.
Hou ve ark. (ConLiGen) (2016) (27)	N=2563 bipolar bozukluk hastası dahil edilmiştir.	Kromozom 21q21.1 üzerinde 2 lncRNA kodlayan bölgede (AL157359.3 ve AL157359.4) 4 adet polimorfizm (rs74795342, rs75222709, rs79663003, rs78015114) lityum yanıtı ile ilişkili bulunmuştur.	

Kısaltmalar: AMPA: α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionik asit, GRIA: glutamat ionotropik reseptör AMPA tip alt ünite, ACCN: amilorid duyarlı katyon nöronal kanalı, GADL: glutamat dekarboksilaz benzeri, SESTD: SEC14 ve spektrin alanı içeren, SLC: çözünen taşıyıcı gen.

Uluslararası Lityum Genetik Konsorsiyumu'nu (ConLiGen) kurmuştur. ConLiGen tarafından ilk sonuçlar 2012 yılında yayınlanmış ve 1200'den fazla hasta içeren örnekleme sodyum bikarbonat taşıyıcı ailesinden çözümlü taşıyıcı aile 4'ü kodlayan *SLC4A10* geni lityum yanıtı ile ilişkili bulunmuştur. Bu gen kromozom 2q24 üzerinde yer almaktadır, korteks ve hipokampüste yüksek oranlarda eksprese edilmektedir. Lityumun hücre içine alınmasında bikarbonat ilişkili bu yolak aktif bir rol oynamaktadır (28).

Yapılan GWAS'larda sadece iki çalışmada elde edilen sonuçlar genom çapında ilişki eşiğini geçmeyi başarabilmiştir. Bu çalışmalardan ilki 2014 yılında Chen ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Çalışmada sadece kromozom 3p24.1 üzerindeki glutamat dekarboksilaz benzeri protein 1 (*GADL1*) intronlarında rs1702688 ($p=5.50 \times 10^{-37}$) ve rs17026651 ($p=2.52 \times 10^{-37}$) polimorfizmleri daha iyi lityum yanıtı ile ilişkili bulunmuştur. Bu polimorfizmlerin sırasıyla %93 ve %86 hassasiyet ile lityum yanıtını öngördürebileceği tespit edilmiştir, kontrol için yapılan tekrarlarında benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu polimorfizmlerden rs1702688 için T alleli taşımak farklı bir allele göre daha iyi lityum yanıtı ile ilişkilendirilmiştir. Polimorfizmlerin *GADL1* üzerinde yoğunlaşması nedeniyle çalışma içinde *GADL1* gen ifadesini etkileyebilecek lokal varyant-

lar değerlendirilmiş, *GADL1* intron 8'de 1 baz delesyonu (IVS8+48delG) rs17026688 polimorfizmi ile tesadüfi olmayan şekilde bağlantılı bulunmuştur. *GADL1* proteininin fizyolojik etkileri net bilinmemekle birlikte özellikle glutamat döngüsü ve γ -aminobütirik asit (GABA) biyosentezinde anahtar rol oynayan glutamat dekarboksilaza benzer etkilere sahip olduğu düşünülmektedir. Lityum yanıtı ile ilişkili *GADL1* için saptanan bu genetik değişikliklerin eksitator/inhibitör nörotransmitter dengesinde hem yapısal hem de fonksiyonel değişiklikler üzerine etkilerinin olabileceği öne sürülmüştür (25). ConLiGen tarafından gerçekleştirilen en büyük katılımcı sayısına sahip GWAS'ta ise ($n=2563$) rs79663003 ($p=1.3 \times 10^{-8}$), rs78015114 ($p=1.31 \times 10^{-8}$), rs74795342 ($p=3.31 \times 10^{-9}$) ve rs75222709 ($p=3.50 \times 10^{-9}$) polimorfizmleri lityum yanıtı ile ilişkili bulunmuştur. Bu polimorfizmler 21. kromozom üzerinde iki uzun kodlama yapmayan RNA (lncRNA) bölgesinde (AL157359.3 ve AL157359.4) bulunmaktadır ve henüz etkileri bilinmemektedir. Çalışmanın devamında 73 lityum monoterapisi alan bipolar bozukluk hastası 2 yıl boyunca izlenmiştir. Lityum yanıtıyla ilişkili belirlenen polimorfizmleri ve allelleri taşıyan kişilerde daha düşük yineleme oranları saptanmıştır (27).

Tüm bu girişimlere rağmen genom çapında ilişki çalışmalarında küçük etkilere sahip genetik

varyantların etkilerini tespit edebilmek için yüzbinler ile milyonlar arasında değişen sayıda katılımcının bulunduğu örneklerle ihtiyaç duyulmaktadır. Chen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da gözlemlendiği gibi mevcut popülasyon etnik kökenlerine göre gruplandırıldığında bazı polimorfizmlerin etkileri sadece belirli gruplarda devamlılık gösterebilmiştir (25).

Bipolar bozuklukta lityum yanıtını değerlendiren, 47.465 tek nükleotid polimorfizmini içeren en büyük genomik veri seti, makine öğrenme yöntemleri kullanılarak analiz edilmiştir. Farklı bölgelerden katılımcıları içeren bu analizde iki bölgede lityum yanıtı ile ilişkili örtüşen genetik değişkenler saptanmıştır. Bu değişkenlerin en sık postsinaptik membran genlerinin (ankirin (*ANK3*), *DISC1*, Homer scaffold protein (*HOMER1*), çeşitli glutamat ve adhezyon moleküllü ilişkili genler vb.) artmış ifadesi ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu genler hücrel uyarılma ve plastisitede önemli görevlere sahiptir. Ancak tüm veri seti analizi sonucunda bipolar bozuklukta lityum yanıtı tahmin edilememiştir (29).

Şizofreni ve bipolar bozukluk arasında yaklaşık %68 oranında benzer genetik varyasyon saptanması üzerine yakın dönemde yapılan bir çalışmada şizofreni polijenik risk skorunun bipolar bozuklukta lityuma kötü yanıt ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Polijenik risk skoru hesaplandıktan sonra aynı çalışma içinde tek nükleotid polimorfizmi temelli bir metaanaliz gerçekleştirilmiştir. Bu metaanalizde 15 genetik bölgede genom çapında ilişki eşikini aşan farklılık tespit edilmiştir. En yüksek ilişkiye sahip genetik bölgeler çeşitli insan lökosit antijen (*HLA*) genlerinde kümelenmiştir. Ayrıca ilişkili iki fonksiyonel ağ tespit edilmiştir. Bu ağlarda tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlekin-4 (IL-4) ve interferon- γ (IFN- γ) şizofreni riski ve lityum yanıtı ile ilişkide önemli yer tutmaktadır. Bu sonucun geçmiş dönemde klinik olarak gözlemlenmiş i) bipolar bozuklukta psikotik belirtilerin şiddetinin lityum yanıtı ile ters orantılı olması, ii) akut manide psikotik belirtilerin geç çözülmesinin kötü lityum yanıtı ile ilişkili olması ve iii) ailesinde bipolar bozukluk yerine şizofreni öyküsü olan hastalarda lityuma yanıtın daha kötü olması gibi bulguları açıklayabileceği düşünülmüştür (30).

Bipolar bozuklukta lityum yanıtında doku uygunluk antijenleri ve inflamatuvar belirteçlerin ön plana çıkması nedeni ile ConLiGen tarafından yapılan iki genom çapında ilişki çalışması *HLA* bölgeleri açısından yeniden analiz edilmiştir. Bu çalışma sonucunda hiçbir *HLA* varyantı Bonferroni düzeltmeleri sonucunda ilişki eşikini aşamamıştır. Ancak birinci çalışmada *HLA-DRB1* için 37. pozisyonda tirozin veya lösin, 71. pozisyonda arjinin ve 67. pozisyonda fenilalanin bulunması daha iyi lityum yanıtı ile ilişkilendirilmiştir. *HLA-DQB1* için ise 26. pozisyonda lösin zayıf lityum yanıtı ile bağlantılandırılmıştır. Ancak bu sonuçların hiçbirisi ikinci çalışma grubunda yeniden gösterilememiştir. Her iki çalışmanın birlikte analiz edilmesi sonucunda neredeyse eşik değere erişecek iki sinyal belirlenmiştir. *HLA-DQB1*02* ağır zincir lityum yanıtı ile ilişkilendirilmiştir. *HLA-DRB1* için 74. pozisyonda alanin veya lösin taşımak daha iyi lityum yanıtı, arjinin veya glutamik asit taşımak ise daha zayıf lityum yanıtı ile paraleldir. Geçmiş dönemde farklı karmaşık genetik mekanizmalara sahip inflamatuvar poliartrit, multiple skleroz, Graves hastalığı, hepatit C gibi hastalıklarda benzer *HLA* bölgelerindeki değişikliklerin hastalık riski, hastalığın seyri ve tedavi yanıtı ile ilişkileri gösterilmiştir (31).

Şizofreni ile olduğu gibi bipolar bozukluk majör depresyon ile de yaklaşık %47 oranında genetik korelasyon göstermektedir. Majör depresyon polijenik risk skorunun bipolar bozuklukta lityum yanıtı üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada majör depresyon için polijenik yüklenme artışı bipolar bozuklukta kötü tedavi yanıtı ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada daha anlamlı sonuçlar multi-etnik grupta ve Avrupa popülasyonunda elde edilmiştir. Asya kökenli grupta depresyon için polijenik risk skoru ile lityum yanıtı arasında saptanan ilişki daha sınıra yakın anlamlılık göstermektedir. Bu farkın en önemli sebepleri arasında örneklemde Asya kökenli grubun Avrupa kökenli gruba kıyasla neredeyse sayıca 10 kat daha az katılımcı içermesi yer almaktadır. Bununla birlikte polijenik risk skoru daha önce ConLiGen kohortundan elde edilen alleller ile belirlenmiştir. Ancak yapılan çalışmada Doğu Asya ve Avrupa grubu arasında depresyon için genetik korelasyon 0.33-0.41 arasında değişmektedir. Bu nedenle belirlenen risk skorunun Asya grubunda etkisinin olduğundan daha az hesaplanmış olabileceği öne sürülmüştür.

Bu çalışma i) lityum yanıtı iyi hastaların manik epizot baskın hastalık seyri göstermesi, ii) lityumun manik epizotları önlemede depresyona göre daha başarılı olması ve iii) eşlik eden farklı genetik psikiyatrik hastalık özelliklerinin daha kötü lityum yanıtı ile ilişkili olması gibi bulguları destekler niteliktedir (32).

Bipolar bozuklukta lityum yanıtını değerlendirmek için majör depresif bozukluk ve şizofreni için kombine polijenik risk skoru hesaplanmıştır. En düşük kombine skora sahip %10'luk grupta en yüksek kombine skora sahip %10'luk gruba göre lityum yanıtı yaklaşık 2.5 kat daha iyi bulunmuştur. Bu kombine risk skoru varyantlarında en sık histon biyolojisi ve diyabet gibi metabolik hastalıklarla ilişkili genler olduğu görülmüştür. Ayrıca bipolar bozukluğun polijenik risk skoru ile lityum yanıtı arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Bunun nedeni olarak şizofreni ve depresyonda polijenik risk skorlarının daha geniş örneklerde hesaplanması öne sürülmüştür (33). Polijenik risk hesaplaması ile ilişkili araştırmalar umut verici olmakla birlikte polijenik skorun başarısı başlangıç genom çapında ilişki çalışmalarının gücü, populasyonun homojenitesi ve örneklem büyüklüğü ile ilişkilidir. Bipolar bozuklukta geçmiş genom çapında ilişki çalışmalarının azlığı, hastalığın heterojen yapısı, örneklem büyüklüğü polijenik araştırma yapmayı ve yeni veriler elde etmeyi güçleştirmektedir.

3. Epigenetik Belirteçler

Epigenetik değişiklikler gen ifadesi veya hücre fenotipinde DNA nükleotid dizisinden bağımsız mekanizmaların yol açtığı kalıtsal değişikliklerdir. Gelişim sürecinde çevre etkisine bağlı gen ifadesinde değişikliğe neden olan en önemli epigenetik mekanizmalar histon modifikasyonu, DNA metilasyonu, genomik damgalanma ve kodlama yapmayan RNA'ların aracılık ettiği düzenlemelerdir. Bu nedenle polijenik multifaktöriyel kalıtıma sahip olduğu düşünülen bipolar bozuklukta son 5 yıl içinde lityum ve epigenetik değişikliklerle ilişkili çalışmalar yapılmaya başlanmıştır.

Lityum kullanan bipolar bozukluk hastalarında metilasyon değişikliklerini inceleyen çalışmalar çoğunlukla global DNA metilasyon değişikliklerine odaklanmıştır. Global metilasyon değişikliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada duygudurum düzen-

leyiciler ile tedavi edilen hastalara göre antipsikotik ilaç kullanan bipolar bozukluk hastalarında daha düşük global metilasyon oranları tespit edilmiştir. Yine global metilasyonun değerlendirildiği farklı bir çalışmada lityum monoterapisi kullanan hastalarda lityum-valproik asit kombinasyonu kullanan hastalara ve sağlıklı kontrollere göre azalmış metilasyon saptanmıştır. Ancak lityum yanıtı ve global metilasyon düzeyleri arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir. Küçük örneklerde yapılan çalışmalarda tutarlı ve tekrarlanabilir kesin sonuçlar elde edilememiştir. Lityum kullanımı olan bipolar bozukluk hastalarında *BDNF* promotor bölge, prodinorfin (*PDYN*) promotor bölge ve iki *ARNTL* CpG adasında metilasyon değişiklikleri bildiren tek gen çalışmaları mevcuttur. Lityum kullanan hastalarda *BDNF* ve *PDYN* promotor bölgelerinde genellikle daha düşük metilasyon oranları gözlenmiştir (34).

Bipolar bozuklukta lityum ve metilasyon değişiklikleri ilişkisini genom çapında analiz eden iki çalışma bulunmaktadır. Bunlardan birincisinde farklı psikotrop ilaçlara maruz kalan bipolar bozukluk tanılı hastalar metilasyon değişiklikleri açısından incelenmiştir. Çalışma sonunda valproik asit ve ketiapinin metilasyon değişikliklerine neden olduğu saptanmış, ancak lityumda böyle bir etki gözlenmemiştir (35). İkinci araştırma ise bipolar bozukluk tanılı hastalarda lityum yanıtı ve metilasyon değişiklikleri ilişkisini genom çapında analiz eden ilk çalışmadır. Bu araştırmaya 15 lityum yanıtı iyi ve 11 lityum yanıtı olmayan bipolar bozukluk tip 1 tanılı hasta dahil edilmiştir. Çalışma sonunda iki grup arasında 111 farklı metilasyon bölgesi saptanmış, bunlardan sadece 7 tanesi istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. 14 farklı kromozoma dağılan bu değişimlerin %17'si promotor bölgede, %39'u intergenik, %11'i egzonik, %27'si intronik ve %6'sı kodlama yapmayan bölgededir. Bu 7 farklı metilasyon değişikliği olan bölgenin üçü ökaryotik translasyon inisiyasyon faktörü 2B epsilon alt ünitesi (*EIF2B5*), Ral GTPaz aktive edici protein katalitik alfa 1 alt ünitesi (*RALGAP1*) gibi tanımlanmış genler ile ilişkili bulunmuştur (36).

Mikro RNA'lar (miRNA) kodlama yapmayan RNA'ların bir alt sınıfını oluşturmaktadır. Bu kısa RNA molekülleri özellikle post-transkripsiyonel düzenleyiciler olarak işlev görmektedir. Geçmiş araştırmalarda miRNA'ların kanser, psöriazis gibi kompleks hastalıklar ve tedavi yanıtı ile ilişkili

olduğu saptanmıştır. Ayrıca miRNAlar sinaptik plastisite ve beyin gelişiminde de görev almaktadır. Bipolar bozukluk için yapılan genom çapında ilişki çalışmasında 9 adet miRNA bipolar bozukluk gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Bu 9 aday miRNA bipolar bozuklukta lityum yanıtı ile bağlantısı açısından da incelenmiş ve sadece miR-499a lityum yanıtı ile ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışma içerisinde genom çapında diğer miRNAların incelemesinde lityum yanıtı açısından farklı fenotipler ile 15 miRNA arasında ilişki saptanmış ancak yapılan çoklu test düzeltmeleri sonrasında miR-499a dahil olmak üzere hiçbirisinde anlamlı ilişki gözlenmemiştir. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa bile lityum yanıtı ile en güçlü ilişkiler miR-633 ve miR-607 arasında saptanmıştır (37). Yakın zamanlı çalışmalarda miR-499'un bipolar bozukluğun gelişiminde önemli rolü olduğu düşünülen voltaj bağımlı L tipi kalsiyum kanalı alt birimi beta-2'yi (*CACNB2*) hedef aldığı gösterilmiştir. *CACNB2* bu kalsiyum kanallarının düzenleyici alt birimidir ve nöronlara depolarizasyonla ilişkili kalsiyum girişinde görev almaktadır. miR-499a eksikliğinin artmış *CACNB2* ve artmış hücre içi kalsiyum düzeyleri ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ölüm sonrası incelemelerin yapıldığı başka bir çalışmada bipolar bozukluk hastalarında miR-499a için ifade değişiklikleri saptanmıştır (38). miR-633 ve miR-607 için ise literatürde daha kısıtlı bilgiler bulunmaktadır. miR-633 delesyonunun lupusta AKT/mTOR yolağını aktive ederek lupus gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir. AKT ailesi bipolar bozukluk ve şizofreni gelişimi için aday gen araştırmalarında üst sıralarda yer almaktadır. Bu yolda temel role sahip proteinlerden birisi fosfotidilinozitol-3-kinazdır (PI3K) ve hücre sağkalımı, proliferasyonu, protein sentezi ve vezikül taşınmasında görevlidir. PI3K, AKT'yi aktif hale getirir, yolak aktivasyonu insülin, glukoz, sitokinler ve büyüme faktörleri gibi pek çok molekülün salınımı veya inhibisyonu için sinyal oluşturur. AKT/mTOR ilişkili risk lokusu şizofreni ve psikoz eşlik eden bipolar bozuklukta daha güçlü örtüşmeler göstermiştir (39). Kronik lenfositler lösemide miR-607 ulaşılabilirliği engellenirse WNT/ β -Katenin yolağında aktivasyon olduğu saptanmış ve miR-607'nin bu kanser türünün progresyonunu baskıladığı düşünülmüştür. İnaktif durumdaki WNT/ β -Katenin yolağında; β -Katenin, içerisinde lityumun etki mekanizmalarında önemli bir yere sahip GSK-3 β 'nin da bulunduğu bir komp-

lekse bağlı bulunmaktadır ve β -Katenin'in hücre içi stabilizasyonu bu kompleks tarafından düzenlenmektedir (40). GSK-3 β aracılı bu temel mekanizma üzerine etkisi olabileceği düşünülen miR-607 bu nedenle bipolar bozuklukta lityum yanıtının ön görülmesinde önemli bir rol oynayabilir. Ülkemizde yapılan güncel bir çalışmada lityum kullanımı olan 66 ötimik bipolar bozukluk hastası ve 66 sağlıklı kontrolde miR-499, miR-607 ve miR-633'ün de içinde bulunduğu 13 miRNA'nın lityum yanıtı ile ilişkisine bakılmış ancak istatistiksel anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Aynı çalışmada miR-155-5p seviyelerinde bipolar bozukluk hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla azalma tespit edilmiştir (41).

Lenfoblastoid hücre serilerinde yeni nesil dizileme yöntemi kullanılarak yapılan ilk genom çapında ilişki çalışmasında 12 lityum yanıtı iyi ve 12 lityuma yanıtı hasta örneği analiz edilmiştir. İncelemeler sonucunda miR-320a ve miR-155-3p ifadesinde değişiklik saptanmıştır. Nöronal farklılaşma, apoptoz ve sinaptik plastisite süreçlerinde görevli miR-320a ifadesinde azalma, bununla ilişkili kalpain küçük alt ünite 1 (*CAPNS1*) ve sirkadiyen ritimde görevli ribozomal protein S16 (*RSG16*) gen ifadelerinde artış gözlenmiştir. *CAPNS1* nöroprotektif etkili kalpain-1ve nörodejenerasyonda etkili kalpain-2 için düzenleyici işlevlere sahiptir. Henüz bipolar bozuklukta *CAPNS1* için yapılmış araştırma bulunmamaktadır. *RSG16* suprakiazmatik çekirdekte siklik AMP'nin (cAMP) sirkadiyen düzenlenmesinde görev almaktadır (42). Sirkadiyen ritim düzensizliklerinin ise bipolar bozuklukta relapsları öngördürebildiği bilinmektedir. miR-155'in inflammatuar yanıtta rolüne ilişkin farklı sonuçlar bulunmaktadır. Bazı araştırmalar negatif geri besleme ile inflammatuar yanıtı baskıladığı (43) bazı araştırmalar ise interlökin-1 yolağı aktivasyonu ile proinflammatuar role (44) sahip olduğuna dair sonuçlar içermektedir. SP4 bir transkripsiyon faktörüdür ve dendritik gelişim, hipokampal uzun süreli potansiyalizasyon, bellek vb. birçok karmaşık nöronal süreçte görev almaktadır. SP4 geninin hem bipolar bozukluk hem de şizofreni yakınlığında rolü olduğuna ilişkin çalışmalar bulunmaktadır (45). Glutamat ilişkili sitotoksititeye yanıt olarak kalsiyum aktive edici proteazlar ile nöronlarda SP4 bozulması gösterilmiştir. Kalsiyum bağımlı düzenleme ve yakın dönemde ortaya çıkan ubiquitin bağımlı bozulmaya yol açan posttranslasyonel mo-

difikasyonlar, nöronlarda SP4 stabilizasyonu için temel yollardır. Membranın non-depolarize olması ve N-metil-D-aspartat reseptörü (NMDA) ilişkili sinyalizasyonun inhibisyonu SP4 fosforilasyonunu arttırmakta ve SP4 bozulmasını hızlandırmaktadır. Çoğu (%80) intihar ile ölen bipolar bozukluk hastaları ve kontroller arasında yapılan ölüm sonrası bir incelemede, bipolar bozukluk hastalarında serebellum ve prefrontal kortekste SP4 seviyelerinde azalma tespit edilmiştir. Ayrıca prefrontal kortekste SP4 mRNA seviyesinde azalma gözlenmiş, ancak serebellumda böyle bir değişiklik saptanmamıştır. Bu nedenle tüm sonuçlar analiz edildiğinde serebellumda azalmış SP4 seviyelerinin posttranskripsiyonel nedenlerle ilişki olabileceği düşünülmüştür. Çalışmanın ilerleyen kısmında non-depolarize koşullarda nöronlar lityum ile tedavi edilmiş, lityumun SP4 yarı ömrünü uzattığı ve ubiquitin proteazom kompleksini ile hızlıca parçalanacak SP4'ü kısmen daha stabil hale getirdiği gösterilmiştir. Lityum dışında farklı 3 spesifik GSK-3 inhibitörü nöronlara uygulandığında ise benzer etki gözlenmemiştir. İn vitro koşullarda ve terapötik dozlardan daha yüksek dozlarda gözlenen bu etki sonuçlarının genellenebilirliğini sınırlandırmaktadır (46). Yapılan postmortem incelemelerde SP4 S770 fosforilasyonunun intihar girişimi ile ölen bipolar bozukluk ve şiddetli şizofreni hastalarının serebellumunda arttığı gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada hastalık seyriyle bağımsız olarak prefrontal korteks ve serebellumda SP4 düzeylerinde azalma ve SP4 fosforilasyonunda artış olduğu saptanmıştır. Şizofreni hastalarında serebellumda fosforillenmiş SP4/SP4 oran artışının daha şiddetli negatif belirtilerle korelasyonu tespit edilmiştir (47).

Lenfoblastoid hücre serilerinden elde edilen transkriptomik veri setlerinin bipolar bozuklukta lityum yanıtını değerlendirmek için kullanıldığı ilk çalışmanın sonuçları 2023 yılında yayınlanmıştır. Bu çalışmaya 9 lityum yanıtı ve 10 lityum yanıtı olmayan bipolar bozukluk hastası ile 10 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Başka bir kohort çalışmasından 12 lityum yanıtı ve 12 lityum yanıtı olmayan bipolar bozukluk hastasının sonuçları da eklenerek çalışma güçlendirilmiştir. Farklı ekspresyon olan genleri tanımlamak için RNA sekanslama ve makine öğrenme yöntemleri kullanılmıştır. Lityum yanıtı olmayan grupta lityum yanıtı gruba göre immunglobulin hafif ve ağır zincir bölgelerine ilişkin genlerin

ekspresyonunun arttığı görülmüştür. İmmunglobulin genlerinden farklı olarak HLA-U, çinko parmak protein 300 (*ZNF300*) ve T hücre reseptörü ilişkili transmembran adaptör 1 (*TRAF1*) genlerinin ekspresyonu lityum yanıtı olmayan grupta azalmıştır. Bu genler majör histokompatibilite kompleksi (MHC) ve nörogeleleim ile ilişkilidir. Ayrıca interlekin-18'in (IL-18) lityum yanıtı olmayan grupta baskılandığı görülmüştür. Proinflamatuvar özellikli IL-18'in nöroinflamasyon süreçlerinde görev aldığı bilinmektedir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar geçmiş GWAS sonuçları ile karşılaştırıldığında toplam 5 çalışma ile bir veya iki farklı ekspresyon edilen gen bölgesi açısından ortaklaşmalar görülmüştür. Sinaptik membran ekzositom düzenleyici 1 (*RIMS1*) ve *BCL11B* en sık ortalaşan genler olarak belirtilmiştir. Geçmiş çalışmalarda şizofreni ve otizmde *RIMS1* ekspresyonunda değişimler gösterilmiştir. *BCL11B*'nin ise nöronal döngülerde yer aldığı ve immünolojik fonksiyonları olduğu biliniyor (48).

Lenfoblastoid hücre serileri üzerinde çalışmak indüklenmiş pluripotent kök hücrelerle çalışmaya göre daha ekonomiktir, ayrıca standardizasyon ve örnekleme açısından kolaylık sağlamaktadır. Ancak periferde saptanan bu değişikliklerin beyindeki etkileri yansıtmama ihtimali ve küçük örneklem sayısı çalışmaların en önemli kısıtlılıklarıdır (37). Yapılan miRNA analizleri hala başlangıç aşamasındadır, çünkü tüm normal dokulara ait miRNA veri tabanı bulunmamakta, doku spesifik miRNA çalışmamakta ve belki de hastalığın başlangıç döneminde ekspresyon olan ancak etkisi ilaç yanıtı üzerine hala devam eden miRNA'lar göz ardı edilebilmektedir. Ancak bugüne kadar elde edilen sonuçlar miRNA'ların bipolar bozukluk gelişimi, hastalığın seyri ve lityum tedavi yanıtı üzerine etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir.

Bipolar bozukluk için altın standart tedavi olan lityuma yanıtı öngörebilmek için yapılan araştırmaların sonuçları an itibariyle çok defa tekrarlanabilir ve genellenebilir değildir. Yapılan araştırmalarda lityum klinik yanıtının değerlendirmesinde kullanılan yöntem farklılıkları, eşik altı belirtiler için yapılan değerlendirmelerin yokluğu, hastaların lityum için monoterapi altında olup olmadığının, yaşam boyu lityum seviyelerinin lityum yanıtı ile ilişkisinin, lityumun hangi duygudurum epizotlarını daha fazla engellediğinin,

yaşam olaylarının sürece etkisinin göz ardı edilmesi, geçmiş dönemde yan etkiler nedeni ile lityum tedavisi sonlandırılan ancak lityum yanıtı iyi olan hastaların çalışmaya dahil edilmemesi vb. faktörlerin sonuçlardaki tutarsızlıkların nedeni olabileceği düşünülmüştür. Ancak bugüne kadar yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar bazı yolakları detaylı incelemeler için aday hale getirmektedir. Yakın dönemde bipolar bozuklukta lityum yanıtını değerlendirmek için pluripotent kök hücre serilerinde multiomiks yaklaşımlar denemeye başlanmıştır. İleride lityum yanıtının daha iyi öngörülebilmesi ve kişiselleştirilmiş tedavi yöntemlerinin oluşturulabilmesi için büyük örneklerde, iyi tanımlanmış bipolar bozukluk gruplarında, gelişmiş tekniklerle yapılacak genetik ve epigenetik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu şekilde yapılacak çalışmalardan elde edilecek verilerin kronik bir hastalık olan bipolar bozukluğun etiyolojisini daha iyi anlamaya ve hastaların tedavi yanıtlarını daha kolay öngörmeyi sağlamaya yardımcı

olabileceği düşünülmüştür. Kişiselleştirilmiş tedaviler ile hastaların daha az miktarda ve uygun ilaç ile daha az yan etki deneyimleyerek daha kısa sürede iyileşmesi olasılığı artabilir. Böylece hastaların ilaç uyumu yükselebilir ve koruma tedavisinde de daha etkili olabilecek ilacın belirlenebilir olması hastaların atak sıklığını azaltabilir. Tüm bu kazanımların, ciddi işlevsellik kayıplarına ve ölüme yol açabilen bipolar bozukluğun hastalık yükünün hafifletilmesine katkı sunabileceği düşünülmektedir.

Yazışma Adresi: Uz. Dr. Bilge Targıtay Ozturk, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye btargitay90@yahoo.com

KAYNAKLAR

- Rowland TA, Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Ther Adv Psychopharmacol* 2018; 8:251–269.
- Malhi GS, Outhred T. Therapeutic Mechanisms of Lithium in Bipolar Disorder: Recent Advances and Current Understanding. *CNS Drugs* 2016; 30:931–49.
- Rybakowski JK. Factors associated with lithium efficacy in bipolar disorder. *Harv Rev Psychiatry* 2014; 22:353–7.
- Scott J, Etain B, Manchia M, Brichant-Petitjean C, Geoffroy PA, Schulze T, Alda M, Bellivier F, ConLiGen collaborators. An examination of the quality and performance of the Alda scale for classifying lithium response phenotypes. *Bipolar Disord* 2020; 22:255–265.
- Serretti A, Malitas PN, Mandelli L, Lorenzi C, Ploia C, Alevizos B, Nikolaou C, Boufidou F, Christodoulou GN, Smeraldi E. Further evidence for a possible association between serotonin transporter gene and lithium prophylaxis in mood disorders. *Pharmacogenomics J* 2004; 4:267–73.
- Serretti A, Lilli R, Mandelli L, Lorenzi C, Smeraldi E. Serotonin transporter gene associated with lithium prophylaxis in mood disorders. *Pharmacogenomics J* 2001; 1:71–7.
- Rybakowski JK, Dmitrzak-Weglarz M, Suwalska A, Leszczynska-Rodziewicz A, Hauser J. Dopamine D1 receptor gene polymorphism is associated with prophylactic lithium response in bipolar disorder. *Pharmacopsychiatry* 2009; 42:20–2.
- Serretti A, Lilli R, Lorenzi C, Franchini L, Di Bella D, Catalano M, Smeraldi E. Dopamine receptor D2 and D4 genes, GABA(A) alpha-1 subunit genes and response to lithium prophylaxis in mood disorders. *Psychiatry Res* 1999; 87:7–19.
- Serretti A, Lilli R, Lorenzi C, Franchini L, Smeraldi E. Dopamine receptor D3 gene and response to lithium prophylaxis in mood disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 1998; 1:125–129.
- Lee H-Y, Kim Y-K. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism affects therapeutic response to mood stabilizer in symptomatic manic patients. *Psychiatry Res* 2010; 175:63–6.
- Serretti A, Lorenzi C, Lilli R, Mandelli L, Pirovano A, Smeraldi E. Pharmacogenetics of lithium prophylaxis in mood disorders: analysis of COMT, MAO-A, and Gbeta3 variants. *Am J Med Genet* 2002; 114:370–9.
- Mamdani F, Alda M, Grof P, Young LT, Rouleau G, Turecki G. Lithium response and genetic variation in the CREB family of genes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B:500–4.
- Iwahashi K, Nishizawa D, Narita S, Numajiri M, Murayama O, Yoshihara E, Onozawa Y, Nagahori K, Fukamauchi F, Ikeda K, Ishigooka J. Haplotype analysis of GSK-3β gene polymorphisms in bipolar disorder lithium responders and nonresponders. *Clin Neuropharmacol* 2014; 37:108–10.
- Altınbaş K, Yesilbaş D, Ince B, Cansız A, Silan F, Özdemir O, Guloksuz S. Evaluation of The Association Between Lithium Treatment and GSK3β Polymorphism in Bipolar Disorder Patients. *Turkish J Psychiatry* 2018; 29:73–78.
- Steen VM, Løvlie R, Osher Y, Belmaker RH, Berle JO, Gulbrandsen AK. The polymorphic inositol polyphosphate 1-phosphatase gene as a candidate for pharmacogenetic prediction of lithium-responsive manic-depressive illness. *Pharmacogenetics* 1998; 8:259–68.
- Rybakowski JK. Genetic influences on response to mood stabilizers in bipolar disorder: current status of knowledge. *CNS Drugs* 2013; 27:165–73.
- Masui T, Hashimoto R, Kusumi I, Suzuki K, Tanaka T,

- Nakagawa S, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Kato T, Kunugi H, Koyama T. Lithium response and Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene in Japanese patients with bipolar disorder. *Psychiatr Genet* 2006; 16:49–50.
18. Rybakowski JK, Suwalska A, Skibinska M, Dmitrzak-Weglarz M, Leszczynska-Rodziewicz A, Hauser J. Response to lithium prophylaxis: interaction between serotonin transporter and BDNF genes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144B:820–3.
19. Rybakowski JK, Dmitrzak-Weglarz M, Kliwicki S, Hauser J. Polymorphism of circadian clock genes and prophylactic lithium response. *Bipolar Disord* 2014; 16:151–8.
20. Campos-de-Sousa S, Guindalini C, Tondo L, Munro J, Osborne S, Floris G, Pedrazzoli M, Tufik S, Breen G, Collier D. Nuclear receptor rev-erb- α circadian gene variants and lithium carbonate prophylaxis in bipolar affective disorder. *J Biol Rhythms* 2010; 25:132–7.
21. McCarthy MJ, Nievergelt CM, Shekhtman T, Kripke DF, Welsh DK, Kelsoe JR. Functional genetic variation in the Rev-Erba pathway and lithium response in the treatment of bipolar disorder. *Genes Brain Behav* 2011; 10:852–61.
22. Silberberg G, Levit A, Collier D, St Clair D, Munro J, Kerwin RW, Tondo L, Floris G, Breen G, Navon R. Stargazin involvement with bipolar disorder and response to lithium treatment. *Pharmacogenet Genomics* 2008; 18:403–12.
23. Perlis RH, Smoller JW, Ferreira MAR, McQuillin A, Bass N, Lawrence J, Sachs GS, Nimgaonkar V, Scolnick EM, Gurling H, Sklar P, Purcell S. A genomewide association study of response to lithium for prevention of recurrence in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2009; 166:718–25.
24. Squassina A, Manchia M, Borg J, Congiu D, Costa M, Georgitsi M, Chillotti C, Ardaur R, Mitropoulos K, Severino G, Del Zompo M, Patrinos GP. Evidence for association of an ACCN1 gene variant with response to lithium treatment in Sardinian patients with bipolar disorder. *Pharmacogenomics* 2011; 12:1559–69.
25. Chen CH, Lee CS, Lee MT, Ouyang WC, Chen CC, Chong MY, Wu JY, Tan HK, Lee YC, Chuo LJ, Chiu NY, Tsang HY, Chang TJ, Lung FW, Chiu CH, Chang CH, Chen YS, Hou YM, Chen CC, Lai TJ, Tung CL, Chen CY, Lane HY, Su TP, Feng J, Lin JJ, Chang CJ, Teng PR, Liu CY, Chen CK, Liu IC, Chen JJ, Lu T, Fan CC, Wu CK, Li CF, Wang KH, Wu LS, Peng HL, Chang CP, Lu LS, Chen YT, Cheng AT; Taiwan Bipolar Consortium. Variant GADL1 and response to lithium therapy in bipolar I disorder. *N Engl J Med*. 2014 Jan 9;370(2):119–28. doi: 10.1056/NEJMoa1212444. Epub 2013 Dec 25. Erratum in: *N Engl J Med*. 2014 May 8;370(19):1866. PMID: 24369049.
26. Song J, Bergen SE, Di Florio A, Karlsson R, Charney A, Ruderfer DM, Stahl EA; Members of the International Cohort Collection for Bipolar Disorder (ICCBD); Chambert KD, Moran JL, Gordon-Smith K, Forty L, Green EK, Jones I, Jones L, Scolnick EM, Sklar P, Smoller JW, Lichtenstein P, Hultman C, Craddock N, Landén M. Genome-wide association study identifies SESTD1 as a novel risk gene for lithium-responsive bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2016; 21:1290–7.
27. Hou L, Heilbronner U, Degenhardt F, Adli M, Akiyama K, Akula N, Ardaur R, Arias B, Backlund L, Banzato CEM, Benabarre A, Bengesser S, Bhattacharjee AK, Biernacka JM, Birner A, Brichant-Petitjean C, Bui ET, Cervantes P, Chen GB, Chen HC, Chillotti C, Cichon S, Clark SR, Colom F, Cousins DA, Cruceanu C, Czerski PM, Dantas CR, Dayer A, Étain B, Falkai P, Forstner AJ, Frisén L, Fullerton JM, Gard S, Garnham JS, Goes FS, Grof P, Gruber O, Hashimoto R, Hauser J, Herms S, Hoffmann P, Hofmann A, Jamain S, Jiménez E, Kahn JP, Kassem L, Kittel-Schneider S, Kliwicki S, König B, Kusumi I, Lackner N, Laje G, Landén M, Lavebratt C, Leboyer M, Leckband SG, Jaramillo CAL, MacQueen G, Manchia M, Martinsson L, Mattheisen M, McCarthy MJ, McElroy SL, Mitjans M, Mondimore FM, Monteleone P, Nievergelt CM, Nöthen MM, Ösby U, Ozaki N, Perlis RH, Pfennig A, Reich-erkelenz D, Rouleau GA, Schofield PR, Schubert KO, Schweizer BW, Seemüller F, Severino G, Shekhtman T, Shilling PD, Shimoda K, Simhandl C, Slaney CM, Smoller JW, Squassina A, Stamm T, Stopkova P, Tighe SK, Tortorella A, Turecki G, Volkert J, Witt S, Wright A, Young LT, Zandi PP, Potash JB, DePaulo JR, Bauer M, Reininghaus EZ, Novák T, Aubry JM, Maj M, Baune BT, Mitchell PB, Vieta E, Frye MA, Rybakowski JK, Kuo PH, Kato T, Grigoriou-Serbanescu M, Reif A, Del Zompo M, Bellivier F, Schalling M, Wray NR, Kelsoe JR, Alda M, Rietschel M, McMahon FJ, Schulze TG. Genetic variants associated with response to lithium treatment in bipolar disorder: a genome-wide association study. *Lancet (London, England)* 2016; 387:1085–1093.
28. The Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen) genome-wide association studies of lithium response phenotypes in bipolar disorder. In: CIMP Congr. Stockholm; 2012, p 36.
29. Stone W, Nunes A, Akiyama K, Akula N, Ardaur R, Aubry JM, Backlund L, Bauer M, Bellivier F, Cervantes P, Chen HS, Chillotti C, Cruceanu C, Dayer A, Degenhardt F, Del Zompo M, Forstner AJ, Frye M, Fullerton JM, Grigoriou-Serbanescu M, Grof P, Hashimoto R, Hou L, Jiménez E, Kato T, Kelsoe J, Kittel-Schneider S, Kuo PH, Kusumi I, Lavebratt C, Manchia M, Martinsson L, Mattheisen M, McMahon FJ, Millischer V, Mitchell PB, Nöthen MM, O'Donovan C, Ozaki N, Pisanu C, Reif A, Rietschel M, Rouleau G, Rybakowski J, Schalling M, Schofield PR, Schulze TG, Severino G, Squassina A, Veeh J, Vieta E, Trappenberg T, Alda M. Prediction of lithium response using genomic data. *Sci Rep* 2021; 11:1155.
30. International Consortium on Lithium Genetics (ConLi+Gen). Association of Polygenic Score for Schizophrenia and HLA Antigen and Inflammation Genes With Response to Lithium in Bipolar Affective Disorder: A Genome-Wide Association Study. *JAMA psychiatry* 2018; 75:65–74.
31. Le Clerc S, Lombardi L, Baune BT, Amare AT, Schubert KO, Hou L, Clark SR, Papiol S, Cearns M, Heilbronner U, Degenhardt F, Tekola-Ayele F, Hsu YH, Shekhtman T, Adli M, Akula N, Akiyama K, Ardaur R, Arias B, Aubry JM, Backlund L, Bhattacharjee AK, Bellivier F, Benabarre A, Bengesser S, Biernacka JM, Birner A, Brichant-Petitjean C, Cervantes P, Chen HC, Chillotti C, Cichon S, Cruceanu C, Czerski PM, Dalkner N, Dayer A, Del Zompo M, DePaulo JR, Étain B, Jamain S, Falkai P, Forstner AJ, Frisen L, Frye MA, Fullerton JM, Gard S, Garnham JS, Goes FS, Grigoriou-Serbanescu M, Grof P, Hashimoto R, Hauser J, Herms S, Hoffmann P, Jiménez E, Kahn JP, Kassem L, Kuo PH, Kato T, Kelsoe JR, Kittel-Schneider S, Ferenczajn-Rochowiak E, König B, Kusumi I, Laje G, Landén M, Lavebratt C, Leckband SG, Tortorella A, Manchia M, Martinsson L, McCarthy MJ, McElroy SL, Colom F, Millischer V, Mitjans M, Mondimore FM, Monteleone P,

- Nievergelt CM, Nöthen MM, Novák T, O'Donovan C, Ozaki N, Ösby U, Pfennig A, Potash JB, Reif A, Reininghaus E, Rouleau GA, Rybakowski JK, Schalling M, Schofield PR, Schweizer BW, Severino G, Shilling PD, Shimoda K, Simhandl C, Slaney CM, Pisanu C, Squassina A, Stamm T, Stopkova P, Maj M, Turecki G, Vieta E, Veeh J, Witt SH, Wright A, Zandi PP, Mitchell PB, Bauer M, Alda M, Rietschel M, McMahon FJ, Schulze TG, Spadoni JL, Boukouaci W, Richard JR, Le Corvoisier P, Barrau C, Zagury JF, Leboyer M, Tamouza R. HLA-DRB1 and HLA-DQB1 genetic diversity modulates response to lithium in bipolar affective disorders. *Sci Rep* 2021; 11:17823
32. Amare AT, Schubert KO, Hou L, Clark SR, Papiol S, Cearns M, Heilbronner U, Degenhardt F, Tekola-Ayele F, Hsu YH, Shekhtman T, Adli M, Akula N, Akiyama K, Ardaur R, Arias B, Aubry JM, Backlund L, Bhattacharjee AK, Bellivier F, Benabarre A, Bengesser S, Biernacka JM, Birner A, Brichtant-Petitjean C, Cervantes P, Chen HS, Chillotti C, Cichon S, Cruceanu C, Czerski PM, Dalkner N, Dayer A, Del Zompo M, DePaulo JR, Étain B, Jamain S, Falkai P, Forstner AJ, Frisen L, Frye MA, Fullerton JM, Gard S, Garnham JS, Goes FS, Grigoriou-Serbanescu M, Grof P, Hashimoto R, Hauser J, Herms S, Hoffmann P, Hofmann A, Jiménez E, Kahn JP, Kassem L, Kuo PH, Kato T, Kelsoe JR, Kittel-Schneider S, Kliwicki S, König B, Kusumi I, Laje G, Landén M, Lavebratt C, Leboyer M, Leckband SG, Tortorella A, Manchia M, Martinsson L, McCarthy MJ, McElroy SL, Colom F, Mitjans M, Mondimore FM, Monteleone P, Nievergelt CM, Nöthen MM, Novák T, O'Donovan C, Ozaki N, Ösby U, Pfennig A, Potash JB, Reif A, Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Reininghaus E, Rouleau GA, Rybakowski JK, Schalling M, Schofield PR, Schweizer BW, Severino G, Shilling PD, Shimoda K, Simhandl C, Slaney CM, Squassina A, Stamm T, Stopkova P, Maj M, Turecki G, Vieta E, Veeh J, Witt SH, Wright A, Zandi PP, Mitchell PB, Bauer M, Alda M, Rietschel M, McMahon FJ, Schulze TG, Baune BT. Association of polygenic score for major depression with response to lithium in patients with bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2020; 26(6):2457-2470.
33. Schubert KO, Thalamuthu A, Amare AT, Frank J, Streit F, Adl M, Akula N, Akiyama K, Ardaur R, Arias B, Aubry JM, Backlund L, Bhattacharjee AK, Bellivier F, Benabarre A, Bengesser S, Biernacka JM, Birner A, Marie-Claire C, Cearns M, Cervantes P, Chen HC, Chillotti C, Cichon S, Clark SR, Cruceanu C, Czerski PM, Dalkner N, Dayer A, Degenhardt F, Del Zompo M, DePaulo JR, Étain B, Falkai P, Forstner AJ, Frisen L, Frye MA, Fullerton JM, Gard S, Garnham JS, Goes FS, Grigoriou-Serbanescu M, Grof P, Hashimoto R, Hauser J, Heilbronner U, Herms S, Hoffmann P, Hou L, Hsu YH, Jamain S, Jiménez E, Kahn JP, Kassem L, Kuo PH, Kato T, Kelsoe J, Kittel-Schneider S, Ferencsajtajn-Rochowiak E, König B, Kusumi I, Laje G, Landén M, Lavebratt C, Leboyer M, Leckband SG, Maj M, Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Manchia M, Martinsson L, McCarthy MJ, McElroy S, Colom F, Mitjans M, Mondimore FM, Monteleone P, Nievergelt CM, Nöthen MM, Novák T, O'Donovan C, Ozaki N, Ösby U, Papiol S, Pfennig A, Pisanu C, Potash JB, Reif A, Reininghaus E, Rouleau GA, Rybakowski JK, Schalling M, Schofield PR, Schweizer BW, Severino G, Shekhtman T, Shilling PD, Shimoda K, Simhandl C, Slaney CM, Squassina A, Stamm T, Stopkova P, Tekola-Ayele F, Tortorella A, Turecki G, Veeh J, Vieta E, Witt SH, Roberts G, Zandi PP, Alda M, Bauer M, McMahon FJ, Mitchell PB, Schulze TG, Rietschel M, Baune BT. Combining schizophrenia and depression polygenic risk scores improves the genetic prediction of lithium response in bipolar disorder patients. *Transl Psychiatry* 2021; 11:606.
34. Pisanu C, Merkouri Papadima E, Melis C, Congiu D, Loizedda A, Orrù N, Calza S, Orrù S, Carcassi C, Severino G, Ardaur R, Chillotti C, Del Zompo M, Squassina A. Whole Genome Expression Analyses of miRNAs and mRNAs Suggest the Involvement of miR-320a and miR-155-3p and their Targeted Genes in Lithium Response in Bipolar Disorder. *Int J Mol Sci* 2019; 20:6040.
35. Houtepen LC, van Bergen AH, Vinkers CH, Boks MPM. DNA methylation signatures of mood stabilizers and antipsychotics in bipolar disorder. *Epigenomics* 2016; 8:197-208.
36. Marie-Claire C, Lejeune FX, Mundwiler E, Ulveling D, Moszer I, Bellivier F, Étain B. A DNA methylation signature discriminates between excellent and non-response to lithium in patients with bipolar disorder type 1. *Sci Rep* 2020; 10:12239.
37. Reinbold CS, Forstner AJ, Hecker J, Fullerton JM, Hoffmann P, Hou L, Heilbronner U, Degenhardt F, Adli M, Akiyama K, Akula N, Ardaur R, Arias B, Backlund L, Benabarre A, Bengesser S, Bhattacharjee AK, Biernacka JM, Birner A, Marie-Claire C, Cervantes P, Chen GB, Chen HC, Chillotti C, Clark SR, Colom F, Cousins DA, Cruceanu C, Czerski PM, Dayer A, Étain B, Falkai P, Frisen L, Gard S, Garnham JS, Goes FS, Grof P, Gruber O, Hashimoto R, Hauser J, Herms S, Jamain S, Jiménez E, Kahn JP, Kassem L, Kittel-Schneider S, Kliwicki S, König B, Kusumi I, Lackner N, Laje G, Landén M, Lavebratt C, Leboyer M, Leckband SG, López Jaramillo CA, MacQueen G, Manchia M, Martinsson L, Mattheisen M, McCarthy MJ, McElroy SL, Mitjans M, Mondimore FM, Monteleone P, Nievergelt CM, Ösby U, Ozaki N, Perlis RH, Pfennig A, Reich-erkelenz D, Rouleau GA, Schofield PR, Schubert KO, Schweizer BW, Seemüller F, Severino G, Shekhtman T, Shilling PD, Shimoda K, Simhandl C, Slaney CM, Smoller JW, Squassina A, Stamm TJ, Stopkova P, Tighe SK, Tortorella A, Turecki G, Volkert J, Witt SH, Wright AJ, Young LT, Zandi PP, Potash JB, DePaulo JR, Bauer M, Reininghaus E, Novák T, Aubry JM, Maj M, Baune BT, Mitchell PB, Vieta E, Frye MA, Rybakowski JK, Kuo PH, Kato T, Grigoriou-Serbanescu M, Reif A, Del Zompo M, Bellivier F, Schalling M, Wray NR, Kelsoe JR, Alda M, McMahon FJ, Schulze TG, Rietschel M, Nöthen MM, Cichon S. Analysis of the Influence of microRNAs in Lithium Response in Bipolar Disorder. *Front psychiatry* 2018; 9:207.
38. Banigan MG, Kao PF, Kozubek JA, Winslow AR, Medina J, Costa J, Schmitt A, Schneider A, Cabral H, Cagsal-Getkin O, Vanderburg CR, Delalle I. Differential expression of exosomal microRNAs in prefrontal cortices of schizophrenia and bipolar disorder patients. *PLoS One* 2013; 8:e48814.
39. Stahl EA, Breen G, Forstner AJ, McQuillin A, Ripke S, Trubetskoy V, Mattheisen M, Wang Y, Coleman JRI, Gaspar HA, de Leeuw CA, Steinberg S, Whitehead Pavlides JM, Trzaskowski M, Byrne EM, Pers TH, Holmans PA, Richards AL, Abbott L, Agerbo E, Akil H, Albani D, Alliey-Rodriguez N, Als TD, Anjorin A, Antilla V, Awasthi S, Badner JA, Bækvad-Hansen M, Barchas JD, Bass N, Bauer M, Belliveau R, Bergen SE, Pedersen CB, Boen E, Boks MP, Boocock J, Budde M, Bunney W, Burmeister M, Bybjerg-Grauholm J, Byerley W, Casas M, Cerrato F, Cervantes P, Chambert K, Charney AW, Chen D, Churchhouse C, Clarke TK, Coryell W, Craig DW,

- Cruceanu C, Curtis D, Czernski PM, Dale AM, de Jong S, Degenhardt F, Del-Favero J, DePaulo JR, Djurovic S, Dobbyn AL, Dumont A, Elvsaashagen T, Escott-Price V, Fan CC, Fischer SB, Flickinger M, Foroud TM, Forty L, Frank J, Fraser C, Freimer NB, Frisén L, Gade K, Gage D, Garnham J, Giambartolomei C, Pedersen MG, Goldstein J, Gordon SD, Gordon-Smith K, Green EK, Green MJ, Greenwood TA, Grove J, Guan W, Guzman-Parra J, Hamshere ML, Hautzinger M, Heilbronner U, Herms S, Hipolito M, Hoffmann P, Holland D, Huckins L, Jamain S, Johnson JS, Juréus A, Kandaswamy R, Karlsson R, Kennedy JL, Kittel-Schneider S, Knowles JA, Kogevinas M, Koller AC, Kupka R, Lavebratt C, Lawrence J, Lawson WB, Leber M, Lee PH, Levy SE, Li JZ, Liu C, Lucae S, Maaser A, MacIntyre DJ, Mahon PB, Maier W, Martinsson L, McCarroll S, McGuffin P, McInnis MG, McKay JD, Medeiros H, Medland SE, Meng F, Milani L, Montgomery GW, Morris DW, Mühleisen TW, Mullins N, Nguyen H, Nievergelt CM, Adolfsson AN, Nwulia EA, O'Donovan C, Loohuis LMO, Ori APS, Oruc L, Ösby U, Perlis RH, Perry A, Pfennig A, Potash JB, Purcell SM, Regeer EJ, Reif A, Reinbold CS, Rice JP, Rivas F, Rivera M, Roussos P, Ruderfer DM, Ryu E, Sánchez-Mora C, Schatzberg AF, Scheftner WA, Schork NJ, Weickert CS, Shekhtman T, Shilling PD, Sigurdsson E, Slaney C, Smeland OB, Sobell JL, Hansen CS, Spijker AT, St Clair D, Steffens M, Strauss JS, Streit F, Strohmaier J, Szlinger S, Thompson RC, Thorgeirsson TE, Treutlein J, Vedder H, Wang W, Watson SJ, Weickert TW, Witt SH, Xi S, Xu W, Young AH, Zandi P, Zhang P, Zöllner S; eQTLGen Consortium; BIOS Consortium; Adolfsson R, Agartz I, Alda M, Backlund L, Baune BT, Bellivier F, Berrettini WH, Biernacka JM, Blackwood DHR, Boehnke M, Børglum AD, Corvin A, Craddock N, Daly MJ, Dannlowski U, Esko T, Etain B, Frye M, Fullerton JM, Gershon ES, Gill M, Goes F, Grigoriou-Serbanescu M, Hauser J, Hougaard DM, Hultman CM, Jones I, Jones LA, Kahn RS, Kirov G, Landén M, Leboyer M, Lewis CM, Li QS, Lissowski J, Martin NG, Mayoral F, McElroy SL, McIntosh AM, McMahon FJ, Melle I, Metspalu A, Mitchell PB, Morken G, Mors O, Mortensen PB, Müller-Myhsok B, Myers RM, Neale BM, Nimgaonkar V, Nordentoft M, Nöthen MM, O'Donovan MC, Oedegaard KJ, Owen MJ, Paciga SA, Pato C, Pato MT, Posthuma D, Ramos-Quiroga JA, Ribasés M, Rietschel M, Rouleau GA, Schalling M, Schofield PR, Schulze TG, Serretti A, Smoller JW, Stefansson H, Stefansson K, Stordal E, Sullivan PF, Turecki G, Vaaler AE, Vieta E, Vincent JB, Werge T, Nurnberger JI, Wray NR, Di Florio A, Edenberg HJ, Cichon S, Ophoff RA, Scott LJ, Andreassen OA, Kelsoe J, Sklar P; Bipolar Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nat Genet* 2019; 51:793–803.
40. Xia L, Wu L, Bao J, Li Q, Chen X, Xia H, Xia R. Circular RNA circ-CBFB promotes proliferation and inhibits apoptosis in chronic lymphocytic leukemia through regulating miR-607/FZD3/Wnt/ β -catenin pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 503:385–390.
41. Tekdemir R, Selvi Y, Altınbaş K, Koçak N. Decreased miR-15b-5p/miR-155-5p levels and increased miR-134-5p/miR-652-3p levels among BD patients under lithium treatment. *J Affect Disord* 2022; 317:6–14.
42. Goto K, Doi M, Wang T, Kunisue S, Murai I, Okamura H. G-protein-coupled receptor signaling through Gpr176, Gz, and RGS16 tunes time in the center of the circadian clock [Review]. *Endocr J* 2017; 64:571–579.
43. Ceppi M, Pereira PM, Dunand-Sauthier I, Barras E, Reith W, Santos MA, Pierre P. MicroRNA-155 modulates the interleukin-1 signaling pathway in activated human monocyte-derived dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106:2735–40.
44. Marques-Rocha JL, Garcia-Lacarte M, Samblas M, Bressan J, Martínez JA, Milagro FI. Regulatory roles of miR-155 and let-7b on the expression of inflammation-related genes in THP-1 cells: effects of fatty acids. *J Physiol Biochem* 2018; 74:579–589.
45. Zhou X, Tang W, Greenwood TA, Guo S, He L, Geyer MA, Kelsoe JR. Transcription factor SP4 is a susceptibility gene for bipolar disorder. *PLoS One* 2009; 4:e5196.
46. Pinacho R, Villalmanzo N, Lalonde J, Haro JM, Meana JJ, Gill G, Ramos B. The transcription factor SP4 is reduced in postmortem cerebellum of bipolar disorder subjects: control by depolarization and lithium. *Bipolar Disord* 2011; 13:474–85.
47. Pinacho R, Saia G, Meana JJ, Gill G, Ramos B. Transcription factor SP4 phosphorylation is altered in the post-mortem cerebellum of bipolar disorder and schizophrenia subjects. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25:1650–1660.
48. Mizrahi L, Choudhary A, Ofer P, Goldberg G, Milanesi E, Kelsoe JR, Gurwitz D, Alda M, Gage FH, Stern S. Immunoglobulin genes expressed in lymphoblastoid cell lines discern and predict lithium response in bipolar disorder patients. *Mol Psychiatry*. Erişim tarihi: 24 Temmuz 2023.
49. Amare AT, Schubert KO, Baune BT. Pharmacogenomics in the treatment of mood disorders: Strategies and Opportunities for personalized psychiatry. *EPMA J* 2017; 8:211–227.
50. Masui T, Hashimoto R, Kusumi I, Suzuki K, Tanaka T, Nakagawa S, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Kato T, Takeda M, Kunugi H, Koyama T. A possible association between missense polymorphism of the breakpoint cluster region gene and lithium prophylaxis in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32:204–8.
51. Squassina A, Congiu D, Manconi F, Manchia M, Chillotti C, Lampus S, Severino G, Zompo M Del. The PDLIM5 gene and lithium prophylaxis: an association and gene expression analysis in Sardinian patients with bipolar disorder. *Pharmacol Res* 2008; 57:369–73.