

## Bipolar Bozuklukla İlgili Genetik Araştırmalar: Bir Gözden Geçirme

Dr. Özden ARISOY<sup>1</sup>, Dr. E. Timuçin ORAL<sup>2</sup>

### Özet / Abstract

Bipolar Bozukluk (BPB), toplumun yaklaşık % 1'ini etkileyen, manik ve depresif dönemlerle seyreden bir rahatsızlıktır. BPB'un nedeni halen tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte; BPB'ta genetik faktörlerin merkezi bir rolü olduğu bilinmektedir. Bugüne kadar BPB ile ilgili pek çok araştırma yapılmış olup, BPB'un genetik yatkınlığına dair ilk veriler genetik epidemiyolojik araştırmalardan (aile, ikiz, evlat edinme çalışmaları) elde edilmiştir. Daha sonraları yapılan moleküler genetik araştırmalar da bu epidemiyolojik verileri desteklemiş ve pek çok kromozomal bölge BPB ile bağlantılı bulunmuştur ancak bozukluğa yol açan tek bir gen henüz saptanabilmiş değildir. Bunun nedeni, BPB'ta birden fazla genin çevre faktörleriyle etkileşimi sonucunda rahatsızlığın ortaya çıkması olup, bütün bu veriler BPB'un karmaşık bir genetiği olduğunu göstermiştir. Bu yazıda, BPB'un genetik temelleri ile ilgili bugüne kadar yapılmış araştırmaları gözden geçirmek amacıyla medline veri tabanında Türkçe karşılıkları "bipolar, genetik, kromozom" olan anahtar kelimeler ile literatür taraması yapılmış ve öncelikle pozitif sonuç elde edilen çalışmalar ele alınarak bu çalışmalarda bulunan sonuçlar sistematik olarak gözden geçirilmiş ve her bir kromozom için tek tek özetlenmiş, elde edilen bulguların niçin birbirini desteklemediğine kısaca değinilmiş ve bundan sonra yapılması düşünülen genetik araştırmalarda hangi noktalara dikkat edilmesi gerektiğinden bahsedilmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Bipolar, genetik, bağlantı, assosiasyon, kromozom

### SUMMARY: Genetic Studies of Bipolar Disorder: A Review

*Bipolar disorder is a severe mental illness that afflicts approximately 1% of the world's population, and is characterized by mood swings from elation to depression. Although the etiology of bipolar disorder remains unclear, heritable factors have been shown to be involved. Family, twin, and adoption studies suggest a genetic etiology. Molecular genetic studies also support a genetic component. Many chromosomal regions have been implicated by these molecular genetic studies, but no single susceptibility gene has been identified. These findings show that bipolar disorder has a complex genetic etiology in which multiple unidentified genes and environmental factors play an important role in its pathogenesis. Herein, molecular genetic studies of bipolar disorder are reviewed based on a search of Medline using the key words, bipolar, genetic, and chromosome. Studies with positive results for bipolar disorder were selected first. The findings from these molecular genetic studies are reviewed systematically, chromosome by chromosome. Causes of the differences between the reported findings and of non-replication are discussed. Finally, important factors for designing a genetic study of bipolar disorder are examined.*

**Key Words:** Bipolar, genetic, linkage, association, chromosome

Geliş Tarihi: 20.03.2008 – Kabul Tarihi: 18.09.2008

Teşekkür: Katkılarından dolayı Prof. Dr. A. Nurten Akarsu'ya çok teşekkür ederiz.

<sup>1</sup>Yrd. Doç., Abant İzzet Baysal Ü İzzet Baysal Tıp Fak., Psikiyatri AD., Bolu. <sup>2</sup>Doç., Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 5. Psikiyatri Servisi, İstanbul.

Dr. Özden Arısoy, e-posta: ozdenarisoy@yahoo.com

## GİRİŞ ve AMAÇ

Bipolar Bozukluk (BPB) bozukluk, toplumun yaklaşık % 1'ini etkileyen, manik ve depresif dönemlerle seyreden bir rahatsızlıktır. BPB'un nedeni halen tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, Mitchell (1993) BPB ile ilgili derlemesinde ilk kez Kraepelin'in BPB'ta genetik faktörlerin merkezi bir rolü olduğundan bahsettiğini ve hastaların % 80'nin ailesinde duygudurum bozukluğu (DDB) olduğunu bildirdiğini ifade etmiştir. Derlemede daha sonra yapılan aile, ikiz ve evlat edinme çalışmalarının da BPB'ta güçlü bir genetik yakınlık olduğunu ortaya koyduğu belirtilmiştir. 1960'lı yıllarda başlayan moleküler genetik araştırmalar bu epidemiyolojik verileri desteklemiştir. 2000'li yıllarda İnsan Genom Projesi'nin tamamlanmasıyla moleküler genetik araştırmalar inanılmaz bir hız kazanmış ve pek çok kromozomal bölge BPB ile ilişkili bulunmuştur ancak bozukluğa yol açan tek bir gen henüz saptanabilmiş değildir ve yapılan çalışmalar ne yazık ki birbirini doğrulamamaktadır.

Bu yazıda BPB ile ilgili olarak 1970-2008 yılları arasında yapılmış olan moleküler genetik araştırmalar medline veri tabanında Türkçe karşılıkları "bipolar, genetik, kromozom" olan anahtar kelimeler ile taranmış ve öncelikle BPB ile ilgili pozitif sonuç bulunan araştırmalar seçilerek, elde edilen sonuçlar her bir kromozom için tek tek özetlenmiştir.

### 1) Genetik epidemiyolojik araştırmalar

Genetik epidemiyoloji, bir niteliğe neden olan genetik ve çevresel faktörlerin katkı paylarını inceleyen bilim dalıdır. Aile, ikiz ve evlat edinilenlerle ilgili çalışmalar bu disiplinin en önemli ilgi alanlarıdır.

#### a) ikiz araştırmaları

BPB etiolojisinde genetik yakınlık düşündüren en önemli bulgular ikiz çalışmaları ile gündeme gelmiştir. Eğer bir hastalık çevre etkisinden bağımsız olarak tamamen genetik nedenlere bağlı olarak gelişmiş ise, tek yumurta ikizlerinin her ikisinde birden aynı hastalığın ortaya çıkma olasılığının %100'e yakın olması beklenir. Gen ve çevre faktörleri etiolojide birlikte rol oynuyorsa bu oranın düşmesi beklenir. Bu çalışmaların yorumlanmasında benzer çevre şartlarında yetişen monozigotik (MZ) ve dizigotik (DZ) ikizlerin karşılaştırılması ve ayrı ortamlarda yetişmiş olan MZ ikizlerden elde edilen bilgiler büyük önem taşır. Mitchell (1993) derlemesinde, BPB için eş hastalanma hızının MZ'larda % 60-70, DZ'larda ise sadece % 20 olarak saptandığını ifade etmiştir. Bertelsen ve ark. (1977) ise, Danimarka'da MZ ikizlerle yaptıkları

bir çalışmada BPB'ta unipolar depresif bozukluğa (UPB) göre daha güçlü bir genetik etkilenme olduğunu belirtmişlerdir. Tüm bu sonuçlar BPB etiolojisinde genetik yakınlığın etkin rol oynadığına işaret etmekte ancak tek faktör olmadığını kanıtlamaktadır.

#### b) Evlat edinme araştırmaları

Bu tip çalışmalarda başlıca iki açıdan karşılaştırma yapılabilir. 1) Hasta olan evlatlığın biyolojik olan ve olmayan ebeveynlerinin karşılaştırılması. 2) Biyolojik ailelerinde hastalık olan ve olmayan çocukların birbirleri ile karşılaştırılması. Eğer hastalık genetikse risk biyolojik ebeveynlerde ve biyolojik ailelerinde hastalık olan çocuklarda daha fazla olacaktır.

Mendlewicz ve Rainer (1977) evlat edinilmişlerin biyolojik ailelerinde, evlat edinen ailelere göre daha sık etkilenme saptamışlardır (sırasıyla %28 ve %12). Wender ve ark. (1986) ise UPB'ü olan evlat edinilmiş hastaların biyolojik ailelerinde kontrol grubuna göre UPB sıklığının 8 kat, özkıyım riskinin ise 15 kat daha fazla olduğunu saptamışlardır.

#### c) Aile araştırmaları

Bu çalışmalarda, hastalığın genetik bir yakınlığının olup olmadığının test edilmesinin yanısıra hastalığa özgü kalıtım kalıpları da saptanabilir. Bir hastalığın kalıtım kalıbının tanımlanabilmesi, daha sonra bu hastalıktan sorumlu genin bulunabilmesi için ilk adımdır (Akarsu 1999). Aile çalışmaları hastalığın fenotipik özelliklerinin saptanabilmesini de sağlar. Hastalığın başlangıç yaşı, farklı psikiyatrik hastalıkların aile içinde dağılımı, kuşaklar arasında hastalığın başlama yaşının daha erken olması ve hastalığın şiddetinin artmasıyla giden antisipasyon (erkenleşme) olguları, hastalığın bazı bireylerde ifade bulmadan bir sonraki kuşağa kalıtılabilirliği (penetrans eksikliği) gibi kavramlar aile ağacı metodu kullanıldığında izlenebilir.

Andreasen ve ark. (1987), toplumda UPB için hastalanma oranını %3, BPB için % 1 olarak bulmuş ve BPB'ü olanların birinci derece akrabalarında BPB görülme riskinin %1.5-14.5 arasında olduğunu, kontrol grubunda ise bu oranın % 0.2-1.3 olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca bipolar (BP) ailelerde kontrol grubuna göre daha fazla oranda UPB görmüşler, siklotiminin BP grupta % 3, kontrol grubunda ise sadece % 0.8 oranında görüldüğünü saptamışlardır. Coryell ve ark. (1984) da, BP-I ve BP-II'yi kalıtsallık açısından karşılaştırmış ve BP-I hastaların yakınlarında hem BP-I hem BP-II oranının fazla olduğunu ancak BP-II hastalarının yakınlarında

**TABLO 1.** BPB ile ilgili olarak bugüne kadar bildirilmiş olan kromozomal bölgeler.

Kromozom	Bağlantı bildirilen bölgeler	Aday gen
Kromozom 1	1p35-36 1q31-32, 1q42	
Kromozom 2	2p11-q14 2p12	
Kromozom 3	3q13. 3p14	Dopamin 3 reseptörü (DRD3)
Kromozom 4	4pter-p12 4p	Dopamin 5 reseptörü (DRD5) G protein bağlantılı reseptör 78 (GPR78)
Kromozom 5	5pter 5q32 5q33-34	Dopamin taşıyıcısı Serotonin 4 reseptörü (5HT4)
Kromozom 6	6q24 6q12	
Kromozom 7	7p11	Dopa dekarboksilaz (DDC)
Kromozom 8	8p21	Veziküler monoamin taşıyıcı 1 geni
Kromozom 9	9q34.3	NMDA sübünit 1 reseptör geni (GRIN1)
Kromozom 10	10q25-q26 10p12-p13	
Kromozom 11	11p15 11q14-q21	Tirozin hidroksilaz (TH) geni ve DRD4 Tirozinaz enzimi
Kromozom 12	12p	Glutamat reseptörü 2B ve triptofan hidroksilaz 2 (TPH2) enzimi
Kromozom 13	13q14-q21	Serotonin 2A reseptörü (5HT2A)
Kromozom 14	14q24.1-32.12	TH ve TPH enzimlerinin kofaktörü olan tetrahidrobiopterin (BH4) sentezinde hız kısıtlayıcı olan GTP hidroksilaz geni
Kromozom 15	15q26	
Kromozom 16	16p13.3	Somatostatin reseptörü tip 5 (SSTR5)
Kromozom 17	17q11-q12	Serotonin taşıyıcısı
Kromozom 18	18p11.2	Myo-inositol mono fosfataz 2 (IMPA2)
Kromozom 19		
Kromozom 20	20p11.2-q11.2	2 adrenerjik reseptör, G protein alt-birimi ve lityum tarafından inhibe edilen fosfatidil inositol siklüsünde yer alan fosfolipaz C gamma 1 enzimi (PLCG1)
Kromozom 21	21p22.3	TRPC7 (transient receptor potential cation 7) geni
Kromozom 22	22q11 22q11	Katekol- O- metil- transferaz (COMT) G-protein reseptör kinaz 3 (GRK3)
Kromozom X	Xq24 Xq28	Serotonin 2C reseptörü (5HT2C) GABA reseptörü $\alpha$ 3

daha ziyade BP-II görülme riskinin arttığını, BP-I görülme riskinin ise toplumdaki gibi olduğunu bulmuşlar ve BP-II'nin genetik araştırmalarda BP-I'den ayrı olarak ele alınması gerektiğini öne sürmüşlerdir. Bununla birlikte,

çoğu araştırmada her iki bozukluk bir arada ele alınmaktadır. Sonuç olarak, BP hastalarının akrabalarında benzer hastalık görülme riskinin topluma göre 5-10 kat arttığı bildirilmiştir.

Weissman ve ark. (1984), BPB ve UPB hastalarının anne ve babaları ile kontrol grubunun anne ve babalarını BPB'tan etkilenme sıklığı açısından karşılaştırmıştır. BPB'ü olan hastaların anne-babalarında BPB görülme sıklığı %6, UPB'ü olan hastaların anne-babalarında %3, kontrol grubunun anne-babalarında ise % 0.6 olarak tespit edilmiştir. Gershon ve ark. ise (1982) yaptıkları bir çalışmada ebeveynin birinde major bir DDB varsa çocuklarda hastalık görülme riskinin % 25-30 olduğunu, eğer her iki ebeveynde de DDB varsa ve bunlardan en az biri BPB ise çocuklarda hastalık görülme riskinin %50-75'e çıktığını bildirmişlerdir. Eğer önceki kuşaklarda da hastalık öyküsü varsa risk daha da büyümektedir. Taylor ve Abrams (1981) ise, hastalığı 30 yaşından önce başlayanların birinci derece akrabalarında DDB görülme riskinin hastalığı daha geç başlayanlara göre daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Aynı şekilde, Strober ve ark. (1988) da ergenlik döneminde hastalığı başlayanlarda daha fazla ailesel yükünlük olduğunu bildirmişlerdir.

Özetle, genetik epidemiolojik araştırmalardan elde edilen veriler, DDB olan hastanın akrabalarındaki eş hastalanma oranının MZ ikizlerde % 60, DZ ikizlerde % 20, çocuklarında % 15, birinci derece akrabalarda (anne, baba, kardeş) % 5-10, ikinci derece akrabalarda % 5, kuzenlerde ise % 3.5 olduğunu göstermektedir (Gandini 1992).

## II) Moleküler genetik araştırmalar

Bu tip araştırmalar, hastalığa yol açan genlerin yerlerinin saptanmasına yönelik gen haritalama çalışmaları düzeyindedir. Gen haritalama yönteminde kromozom üzerinde yeri bilinen genetik belirleyiciler (polimorfik markerlar) kullanılarak hastalık genlerinin kromozomlar üzerindeki yerleri bulunmaya çalışılır. Araştırmada kullanılacak olan belirleyicilerin seçiminde iki tip yaklaşım vardır: A. Aday gen yaklaşımı B. Tüm genomun taranması. Aday gen yaklaşımında hastalığın patofizyolojisi ile ilgili varsayımlardan yola çıkılarak etiolojide rol oynayabileceği düşünülen bölgelere özgü genetik belirleyiciler seçilirken, genom taramasında aday gen olup olmasına bakılmaksızın tüm kromozomlar belli aralıklarla seçilen genetik belirleyiciler ile taranır. Esas olarak iki tip moleküler genetik araştırma söz konusudur. Bağlantı (linkage) ve ilişkilendirme (assosiasyon) çalışmaları.

### a) Bağlantı analizleri: (parametrik yöntemler)

Bu yaklaşıma göre, bir ailede hastalığın dağılımını tek bir gen etkilemektedir ve bu genin saptanabilmesi için kuşaklar arası kalıtımın izlenebileceği ve kalıtım

kalıbının saptanabileceği en az 3 kuşaklı büyük ailelere ihtiyaç vardır.

### b) İlişkilendirme (assosiasyon) analizleri: (non-parametrik yöntemler)

Bu yaklaşımda ise hastalığın biyolojisiyle ilgili varsayımlardan yola çıkarak aday genlerde mutasyon belirlenmeye çalışılır. Bu tip analizler için kalıtım kalıbının bilinmesine ve geniş ailelere gerek yoktur. Vakalar ve kontrollerin karşılaştırılması, ana-baba çocuk üçlülerinin birbirlerine göre değerlendirilmesi, kardeş çiftlerinin toplanması ya da hasta bireylerin normal akrabaları ile karşılaştırılması ilişkilendirme analizlerde kullanılacak örneklem tiplerini oluşturur.

Her iki yöntemin de kendisine göre avantajları ve dezavantajları mevcuttur. Bu nedenle hangi yöntemin seçileceği tamamen geniş aile bulunup bulunmamasına, kalıtım kalıbının anlaşılıp anlaşılamayacağına ve ailelerin iyi örneklenip örneklenmemesine göre değişir.

Aşağıda BPB ile ilgili bugüne kadar yapılmış olan moleküler genetik araştırma sonuçları kısaca özetlenmiş ve BPB etiyojisine katıldığı düşünülen gen yerleşimleri sistematik olarak ve bütün kromozomlar ele alınarak özetlenmiştir (Tablo 1).

**Kromozom 1:** Çeşitli genom taramalarında (Savitz ve ark. 2007, Macgregor ve ark. 2004, Curtis ve ark. 2003) bu bölgeye bağlantı saptanmıştır ancak, bu bölgenin BPB ile ilgili nasıl bir önem taşıdığı hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır.

**Kromozom 2:** Goes ve ark. (2007) duygudurumla (DD) uyumsuz psikotik bulguları olan BP hastaları taramış ve 2p11-q14 ile 13q21-23 bölgesine bağlantı saptamışlardır. 13. kromozomun daha önce şizofreniyle (\$) bağlantısı tespit edilmiş olmasına rağmen 2. kromozomla BPB arasında böyle bir bağlantı ilk defa bu çalışmayla bildirilmiştir. Willour ve ark. (2007) ise daha önce özkıyım girişimlerinin olduğu 162 BP aileyi incelediklerinde 2p12 bölgesine bağlantı bulmuşlardır. Bu bölge ayrıca daha önce özkıyım girişimlerinin olduğu alkol bağımlısı ailelerde ve tekrarlayıcı erken başlangıçlı depresyonu olan ailelerde de bağlantılı bulunan bir bölgedir.

**Kromozom 3:** 3q13.3 bölgesi dopamin 3 reseptörünü (DRD3) kodlamaktadır. Bilindiği gibi dopamin iletimiyle ilgili varsayımlar \$ kadar DDB için de geçerlidir. DRD3 reseptörü limbik bölgedeki yeri nedeniyle, dopamin reseptörleri arasında DDB ile en yakından ilişkisi olduğu düşünülen reseptördür. Bu genin beyindeki açılım (ekspresyon) şekillerinin davranış, biliş ve duyguları

kontrol ettiği düşünülmektedir. Ayrıca, bu genin kodladığı protein psikotrop ilaçların da hedefidir. Dolayısıyla DRD3 geninin hem BPB'ün patofizyolojisinde rol oynayabileceği hem de tedavide etkili olabileceği öngörülmüştür.

Bunun üzerine yapılan araştırmalarda Dikeos ve ark. (1999) DRD3'ün Bal 1 polimorfizmi ile UPB arasında bir ilişki saptamışlardır. Chiaroni ve ark. (2000) ise Bal 1 polimorfizmi açısından kadınların heterozigot, erkeklerin homozigot olduğunu ve homozigot grubun özellikle unipolar (UP) manik form gösterdiklerini, başlangıç yaşlarının daha erken olduğunu ve hastalıklarının akut sanrılı bir tablo ile başladığını tespit etmişlerdir. Bu sonuçlar DRD3'ün BPB'ta küçük etkili bir gen olabileceğini düşündürmüştür.

**Kromozom 4:** 4pter-p12 bölgesi dopamin 5 reseptörünü (DRD5) kodlamaktadır. DRD5 geni psikotik bozuklukların farmakolojisinde aday bir gen olup Ş çalışmalarında gündeme gelmiştir. BPB ile ilişkisi ilk defa Ginns ve ark tarafından (1998) geniş Amerikan Amish aileleri üzerinde yapılan bağlantı analizi çalışmaları ile gösterilmiştir. Christoforu ve ark. (2007); 368 BP, 386 Ş, 458 kontrol hastasını karşılaştırdıkları bir taramada BPB ve Ş ile 4p bölgesi arasında bağlantı saptamışlardır. Yine Underwood ve ark. (2006), hem BP hem Ş hastalarda 4p bölgesinde yer alan G protein-bağlantılı reseptör 78 (GPR78) genine bağlantı saptamışlardır.

**Kromozom 5:** 5. kromozomun kısa kolunun telomerik bölgesi (5pter) dopaminin sinapslara aktif geri alımını sağlayan dopamin taşıyıcı genini (DAT) kodlamaktadır. Dopamin anomalilerinin manideki önemi ve amfetaminin bu bölgeye etkisi dikkate alındığında BPB için uygun bir aday gen haline gelmektedir. Kelsoe ve ark. (1996) BPB ve DAT geni arasında bağlantı saptamışlardır. Ohtsuki ve ark. (2002) ise aynı kromozomun bu sefer uzun kolunda (q32) bulunan bölgenin serotonin 4 reseptör genini (5HTR4) barındırdığını, dolayısıyla bu genin varyantlarının BPB için yatkınlığa yol açabileceğini belirtmişlerdir. Bu bölge daha önce Ş ile de bağlantılı bulunmuş bir bölgedir. Kerner ve ark. (2007) psikotik özellikli BP-I hastaları taradıkları bir genom taramasında 5q33-34 bölgesine bağlantı saptamışlardır.

**Kromozom 6:** Abou Jamra ve ark. (2007) Avrupa kökenli 52 BP ailede 6q ve 2q bölgelerine bağlantı bulmuşlardır. Yine Schumacher ve ark. (2005) Romanya kökenli BP ailelerde 6q24 bölgesine bağlantı saptamışlardır. McQueen ve ark ise (2005) daha önce BPB ile ilgili olarak 1067 aileden toplam 5179 birey ile yapılmış 11 genom taramasının sonuçlarını analiz etmişler ve 6q

ile 8q bölgelerine belirgin bağlantı olduğunu bildirmişlerdir. Lambert ve ark'nın (2005) 395 BP kardeş çiftinde yaptıkları bir genom taramasında ise özellikle kardeşlerin ikisinin de erkek olduğu kardeş çiftlerinde 6q12 bölgesine belirgin bağlantı saptanmıştır. Schulze ve ark. (2004) da kardeşlerden en az birinin BP-I olduğu 245 BP kardeş çiftinde yaptıkları bir genom taramasında 6q bölgesine bağlantı saptamışlar ve hasta kişilerin anneden gelen kromozomu daha fazla taşıdıklarını, dolayısıyla BPB'ta anneden çocuğa geçiş olabileceğini belirtmişlerdir.

**Kromozom 7:** 7p11 bölgesi Dopa Dekarboksilaz (DDC) genini kodlamaktadır. Bu gen hem dopamin hem serotonin sentezinde yer alan bir enzimdir. Buradan yola çıkılarak DDC'nin BPB ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Borglum ve ark. (2003); DDC'nin 1 baz çiftlik ve 4 baz çiftlik varyantlarını vaka-kontrol grubunda test etmiş ve ailevi vakalarda 1 baz çiftlik varyasyonun artmış olduğunu, ana-baba-çocuk üçlüsü grubunda ise hastalığın babadan geçtiği ailelerde 4 baz çiftlik varyasyonun artmış olduğunu tespit etmiştir. Bu da DDC geninin ailevi vakalar ile ilişkisini ortaya koymuştur.

**Kromozom 8:** Çeşitli genom taramalarında (Cichon ve ark. 2001, Mc Innis ve ark. 2003) 8. kromozoma ait bazı bölgelerde olası bağlantılar bildirilmiştir. Lohoff ve ark. (2006) 585 BP hastayı kontrollerle karşılaştırmışlar ve 8p21 bölgesinde yer alan veziküler monoamin taşıyıcı 1 genindeki polimorfizmin BP hastalarda daha fazla görüldüğünü saptamış ve bu genin monoamin nörotransmitter taşınmasındaki rolü nedeniyle BPB etyopatogenezinde rolü olabileceğini belirtmişlerdir.

**Kromozom 9:** N-methyl-diaspartat 1 reseptör geni (GRIN1) 9q34.3 bölgesinde yer almaktadır. Glutaminerjik iletinin psikozlardaki rolü bilinmektedir. GRIN1 geninin düşük oranda ifade edilmesinin ve glutaminerjik iletinin azalmasının BPB ve Ş patofizyolojisiyle ilişkili olabileceği öne sürülmektedir. Lityum ve valproatın da NMDA reseptörü üzerinden etki ettiği göz önüne alındığında glutamaterjik sistemin BPB patogenezinde özgün bir rolü olabileceği düşünülebilir. Bu varsayımdan yola çıkan Itokawa ve ark. (2003); BP ailelerde bu reseptör geninin düşük aktiviteli allelinin seçici olarak kalıtıldığını saptamışlardır.

**Kromozom 10:** 10. kromozomun kısa ve uzun kolunda iki farklı yerde BPB'a bağlantı saptanmıştır. Savitz ve ark. (2007) 10q25-q26 bölgesine bağlantı saptamışlardır. 10p12-p13 bölgesi ise hem BPB hem Ş için bağlantı vermektedir. Bu bulguya bakılarak Ş ve BPB'un ayrı hastalıklar olmadığı ve yelpazenin farklı uçları olduğu öne sürülmüştür (Berrettini 2001). Bu nedenle ge-

nel anlamda BPB ile ilişkisi gösterilmemiş olsa bile Ş ile bağlantısı kesinlik kazanmış bölgelerin BPB için de test edilmesinin uygun olabileceği belirtilmektedir.

**Kromozom 11:** 11p15 bölgesi tirozin hidroksilaz genini ve DRD4 reseptör genini içermektedir. 11q22-q23 bölgesi ise DRD2 reseptörünü, 11q14-q21 bölgesi ise tirozinaz enzimini kodlamaktadır. Tirozin hidroksilaz, noradrenalin ve dopamin sentezinde hız-kısıtlayıcı enzim olduğundan BPB için uygun bir aday gen olmuş fakat yapılan çalışmalarda BPB ile ilişkisiyle ilgili çelişkili sonuçlar alınmıştır (Turecki 1998).

**Kromozom 12:** Avromopoulos ve ark. (2007) görece homojen bir örneklem olan Askhenazi Yahudileri'ni taramışlar ve 12p bölgesine bağlantı saptamışlardır. Bu bölge ionotropik glutamat reseptör alttipi 2B'yi (GRIN2B) kodlamakta olup bu gen BPB'ta aday genlerden biri gibi durmaktadır. Van der Boagert ve ark. (2006) ise İsveç kökenli 135 UP, 182 BP ve 364 kontrol vakasını karşılaştırdıkları bir analizde 12. kromozom üzerinde yer alan ve serotonin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan Triptofan Hidroksilaz 2'yi (TPH2) kodlayan gen ile UPB ve BPB arasında ilişki bulmuşlardır. De Luca ve ark. (2005) da 35 BP, 35 Ş ve 35 kontrol vakasının postmortem dorsolateral prefrontal kortekslerinde TPH2 mRNA açılımını izlemişler ve BP grupta belirgin olarak daha fazla TPH2 mRNA aktivitesi olduğunu gözlemlemişlerdir.

Özkiyım davranışında serotonerjik iletinin rolü bilindiği için Geijer ve ark. da (2000) özkiyım girişiminde bulunan hastalarda triptofan hidroksilaz, serotonin taşıyıcısı ve 5HT2A reseptör genlerindeki polimorfizmleri araştırmışlar ve triptofan hidroksilaz gen polimorfizmi ile özkiyım girişimi arasında belirgin bir ilişki saptamışlardır.

**Kromozom 13:** 13q14-q21 bölgesi serotonin 2A reseptör (5HT2A) genini kodlamaktadır. Çeşitli antipsikotik ilaçların ve antidepresanların yüksek oranda 5HT2A reseptörüne bağlanması ve depresyondaki hastaların plateletlerinde 5HT2A reseptör yoğunluğunun artma eğiliminde olması 5HT2A reseptör geninin BPB ile ilişkili olabileceği hipotezini desteklemektedir. Chee ve ark. (2001), Kore toplumunda 5HT2A reseptör genindeki bir polimorfizm ile BPB arasında bağlantı göstermiştir. Bonnier ve ark. (2002) da ailelerinde ve kendilerinde özkiyım öyküsü bulunmayan DDB hastalarında 5HT2A reseptör geninin A allelinin daha fazla oranda görüldüğünü belirtmişlerdir.

13q14 bölgesi aynı zamanda hem Ş hem BPB ile ilgili olabileceği düşünülen bir bölgedir. Goes ve ark. (2007)

10 merkezden 708 BP aileyi incelenmiş ve duygudurumla (DD) uyumlu ve uyumsuz sanrıları olan iki grubu genom taraması ile karşılaştırmışlar ve DD uyumsuz sanrıları olan grubun daha fazla yatışının ve özkiyım girişiminin olduğunu, hastalıklarının daha ciddi seyrettiğini görmüşler ve bu grupta 13q21-33 ve 2p11-q14 bölgesine bağlantı saptamışlardır. Bu da BPB'un bazı fenotipik özelliklerinin Ş ile benzer yatkınlık genlerini paylaştığını gösterebilir.

**Kromozom 14:** Segurado ve ark. (2003), yaptıkları bir meta analizde 14q24.1-32.12 bölgesinin BPB ile bağlantılı olduğunu bulmuşlardır. Bu bölge dopamin, noradrenalin, adrenalin, serotonin gibi çeşitli nörotransmitterlerin sentezlenmesini sağlayan tirozin ve triptofan hidroksilazın doğal kofaktörü olan tetrahydrobiopterinin (BH4) sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan GTP siklohidrolazın genini bulundurur. Bu gendeki bir bozukluk belirtilen nörotransmitterlerin sentezinde farklılık oluşturarak BPB etyopatogenezinde rol oynayabilir. Cassidy ve ark. (2007) da İrlandalı BP ailelerde bu genin A allelinin seçici olarak kalıtıldığını saptamışlardır.

**Kromozom 15:** Vazza ve ark. (2007) Kuzey İtalyalı 16 Ş ve BPB ailesinde genom taraması yapmış ve 15q26 bölgesine bağlantı saptamışlar ve süreklilik teorisine göre BPB ve Ş'ye ortak bazı genlerin yol açabileceğini belirtmişlerdir.

**Kromozom 16:** 16p13.3 bölgesinde somatostatin tip 5 reseptörü (SSTR5) bulunmaktadır. SSTR5; dopamin 2 reseptörü (DRD2) ile fiziksel olarak etkileşerek DRD2 aktivitesinde artışa yol açar. DRD2 reseptörü aynı zamanda antipsikotik ilaçların temel hedefidir. Nyegaard ve ark. (2002), SSTR5'in BPB ile bağlantılı olabileceğini belirtmişlerdir. Jones ve ark. (2007) da doğum sonrası atakları olan BP hastalarda 16p13 bölgesine bağlantı saptamışlardır.

**Kromozom 17:** 17q11-q12 bölgesi serotonin taşıyıcı (transporter) genini kodlamaktadır. Schumacher ve ark. (2002) yaptıkları bir gözden geçirmede bu bölgenin BPB ile bağlantılı olduğunu belirlemişlerdir. Lasky-Su ve ark. (2005) da yaptıkları bir meta-analizde serotonin taşıyıcı gen polimorfizmleri ile BPB arasında belirgin ilişki saptamışlardır. Tomas ve ark. (2006) da BP ailelerde 17q11 bölgesine bağlantı saptamışlardır. Bellivier ve ark. (2002) ise erken başlangıçlı BPB'un klinik ve genetik olarak daha homojen bir grup oluşturabileceğini düşünerek, bu grubun serotonin taşıyıcı genindeki VTNR (variable tandem repeat) polimorfizmi ile ilişkisini araştırmışlar ve VTNR allelinin hastalığın başlangıç yaşıyla ilişkili ol-

duğunu, bu allelin en az birini taşıyanların hastalığının daha geç başladığını, her ikisini birden taşıyanların ise daha erken başladığını tespit etmişlerdir. Savas ve Yumru (2006) BPB ile ilgili derlemelerinde Türk BP hastalar ile serotonin taşıyıcı gen polimorfizmi arasında bir ilişki saptanamadığını belirtmişlerdir.

**Kromozom 18:** 18p11.2 bölgesi; fosfolipaz-C sinyalizasyon yolağında yer alan myo-inositol-monofosfat-2 (IMPA2) enzimini kodlamakta olup, bu enzim lityum tarafından engellenmektedir. Yoshikawa ve ark. (2000), bu bölgedeki sessiz mutasyonların BPB ile bağlantılı olabileceğini belirtmişlerdir. Ohnishi ve ark. (2007) da 496 Japon BP hastayı 543 kontrolle karşılaştırmışlar ve 18p11.2 bölgesine bağlantı saptamışlardır. Ancak post-mortem beyindeki açılım (ekspresyon) çalışması BP hastaların frontal kortekslerinde artmış IMPA2 açılımı olduğunu göstermiştir. Bu da lityumun etkisini IMPA2'nin açılımını engelleyerek değil de enzimatik tepkisini engelleyerek gösterdiğini ortaya koymaktadır. Weller ve ark. (2006) ise BP hastalarda, merkezi sinir sistemi iletimindeki hücrenel süreçlerde rolü olan bir proteini kodlayan 18p11 bölgesine bağlantı saptamışlardır.

**Kromozom 19:** Bu kromozom da çeşitli genom taramalarında bildirilmiş fakat BPB ile ne gibi bir bağlantısının olabileceği tam olarak saptanamamıştır (Detera-Wadleigh ve ark. 1997).

**Kromozom 20:** Radhakrishna ve ark. (2001), aile ağacını inceledikleri geniş bir Türk BP ailede 20p11.2-q11.2 bölgesi ile BPB arasında bağlantı saptamışlardır. Bu bölge iki  $\alpha$ -adrenerjik reseptörü, G-protein alt birimini ve lityumun etkisinde rolü olabileceği düşünülen fosfatidilinositol siklusunda yer alan iki enzimi kodlamaktadır. Bu enzimlerden bir tanesi 20q12-q13.1 bölgesinde yer alan fosfolipaz C gamma-1 izoenzimidir (PLCG1). Turecki ve ark. (1998) ile Lovlie ve ark. (2001) lityuma çok iyi cevap veren hastalarda PLCG1 genindeki bir polimorfizmin daha yüksek oranda görüldüğünü saptamışlardır. Fakat bu polimorfizmin BPB'un patogenezinde mi yoksa lityuma cevap mekanizmasında mı rol oynadığı halen bilinmemektedir.

**Kromozom 21:** 21p22.3 bölgesi TRPC7 genini içermekte ve aynı adlı proteini kodlamaktadır. TRCP7, seçici olmayan bir katyon kanalı olup, inositol trifosfat sistemi ile bağlantılı olarak çalışmaktadır. Beyinde yüksek oranda bulunmaktadır ve kalsiyum (Ca) dengesini sağlamaktadır. Yoon ve ark. (2001), hücre içi Ca düzeyleri yüksek olan BP hastalarda TRCP7 m-RNA düzeylerini belirgin bir şekilde düşük olduğunu görmüşler ve bu gendeki azalmış açılımın bazı BP-I hastalardaki

Ca dengesizliğinden sorumlu olabileceğini belirtmişlerdir. McQuillin ve ark. (2006) da 600 BP hastayı 450 kontrolle karşılaştırdıkları bir çalışmada Ca kanal reseptörünü kodlayan TRPM2 genindeki bir polimorfizm ile BPB arasında ilişki saptamışlardır. Bu polimorfizm, oksidatif stres karşısında hücre içi Ca dengesinin bozmaktadır.

**Kromozom 22:** 22q11 bölgesi katekol-O-metil transferaz (COMT) enzimini kodlamaktadır. COMT enzimi sinaptik aralıkta dopamin ve noradrenalin gibi katekolaminlerin yıkımından sorumludur. Mynett-Johnson ve ark. (1998) özellikle COMT'un düşük aktiviteli allelinin BP-I kadın hastalarda belirgin olarak kalıtıldığını göstermişlerdir. Kirov ve ark. (1998) ise COMT'un düşük aktiviteli allelinin hızlı döngülü BPB ile, Papolos ve ark. (1998) da ultra-ultra-hızlı döngülü BPB ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Bu durum antidepresanların BPB'ta hızlı döngüye yol açma gözlemiyle de uyumaktadır, çünkü düşük aktiviteli alleli olan hastalarda antidepresanlar sinaptik aralıkta katekolaminlerin daha yüksek oranda bulunmasına yol açmaktadır.

22q11 bölgesi kromozom kayıpları (delesyonları), BPB'un da dahil olduğu farklı tipte psikiyatrik bozukluklarla birlikte görülen VCFS'ye (velokardiyofasial sendrom) yol açmaktadır. VCFS'deki COMT gen polimorfizminin bu sendromda görülen psikiyatrik rahatsızlıklardan sorumlu olabileceği de iddia edilmektedir (Lachmann ve ark. 1996).

22q12 bölgesi aynı zamanda G-protein reseptör kinaz 3 (GRK3) enzimini kodlayan geni de içermektedir. GRK3 enzimi, G-proteinine bağlı reseptörleri fosfatlayarak çeşitli nörotransmitterlerin G-proteinine bağlı sinyalizasyonlarını duyarsızlaştırır (desensitize eder). GRK3 açılımındaki bir düzensizlik, sinyalizasyonun duyarsızlaşmasını bozarak aşırı dopamin duyarlılığına (süpersensitiviteye) ve BPB gelişimine neden olabilir. Barrett ve ark. (2003) hastalığı ciddi seyreden BP hastalarda GRK3 protein düzeylerinin azaldığını saptamışlardır.

### Kromozom X

Xq24 bölgesi serotonin 2C (5HT2C) reseptör genini kodlamaktadır. Serotonin yollarına etkili genlerin DDB'nin patofizyolojisinde rolü olabileceği düşünülmektedir. Karkowski ve ark. (1997) yılında yaptıkları epidemiyolojik bir araştırmada birinde mani diğerinde depresyon olan bir ikiz çiftinden yola çıkarak depresyon ve mani arasında ailevi/genetik bir ilişki olabileceğini düşünmüş ve BPB ile UPB'un tek bir hastalığa yatkınlık

yelpazesinin farklı noktaları olabileceğini öne sürmüştür. Bu bilgilerden hareketle Lerer ve ark. (2001), 5HT<sub>2C</sub> reseptör genindeki bir polimorfizmin UPB, BPB ve kontrol grubu ile ilişkisini araştırmışlar ve bu polimorfizmin hem UPB hem BPB'ü olanlarda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda bulunduğunu saptamışlardır. Gutierrez ve ark. (1996) ise bu polimorfizmin özellikle kadınlarda DDB'na yatkınlığı arttırabileceğini bildirmişlerdir.

Xq28 bölgesi ise SYBL1 genini bulundurmaktadır. Bu gen sinaptik vezikülün zara yapışıp yerleşmesinde, eksositozda ve hücre zarı iletiminde yer alan sinaptobrevin ailesine ait proteinleri kodlar. Muller ve ark. (2002) bu gendeki bir polimorfizmin erkek BP hastalarda daha fazla oranda görüldüğünü bildirmişlerdir. Xq28 bölgesi aynı zamanda GABA reseptör  $\alpha$ -3 altbirimini de kodlamaktadır. GABA'eriik işlev bozukluğunun BPB'a yatkınlığa yol açtığı bilinmektedir. Masat ve ark. (2002) yaptıkları bir çalışmada GABA 3 polimorfizminin BP hastalarda anlamlı derecede artmış olduğunu bulmuşlardır.

## TARTIŞMA

Yukarıda özetlenen gen haritalama çalışmalarında görüldüğü gibi pek çok kromozom bölgesi ile BPB arasında bağlantı bildirilmiştir. Birçok çalışmada da bağlantı bildirilen bölgeler diğer gruplar tarafından doğrulanamamıştır. Bu denli fazla bölge bildirilmesinin altında yatan nedenler şu şekilde sıralanabilir.

### 1. Ruhsal rahatsızlıkların patofizyolojisinin yeterince açık olmaması

Psikiyatrik rahatsızlıklar ile ilgili yapılan genetik analizlerde yaşanan güçlük "ruhsal rahatsızlık" teriminin kendisinden kaynaklanmaktadır. Bu terim ruhsal ve fiziksel rahatsızlıklar arasında bir ayrım olduğunu ifade etmektedir. Ancak ruhsal bozukluklar da en az nörolojik bozukluklar kadar beynin işleyişindeki aksamalardan kaynaklanmaktadır. Ruhsal rahatsızlıklarda özellikle yüksek beyin fonksiyonları olarak nitelendirilen dil, algılama, duygu, düşünce, yürütücü işlevler ve bilinç gibi karmaşık sistemlerin işleyişinde bozukluk vardır. Ruhsal rahatsızlıkların anlaşılabilmesi için özellikle bu sistemlerin normal işleyişlerinin ve bu sistemlerin herhangi bir parçasındaki bozukluğun sistemin tümünde nasıl bir soruna yol açtığının anlaşılması gerekir. Aksi takdirde psikiyatrik rahatsızlıklar ile ilgili genetik analizlerde ciddi bir ilerleme kaydedilmesi mümkün olamayacaktır. Ancak, son zamanlardaki moleküler, bilişsel ve kompüterize nörobilim alanındaki gelişme-

ler ve yeni tekniklerin kullanılması sayesinde bu yönde ciddi bir yol katedilmiştir. Özellikle moleküler genetik yöntemlerin sinir sistemine uygulanması sonucunda sinir uyarılarının iletiminde, sinaptik iletimde ve erken nöral gelişimde rol alan temel mekanizmalar aydınlığa kavuşturulmuştur. Bu yöntem ile pek çok nörolojik bozukluğa yol açan genetik mutasyon belirlenebilmiştir. Ancak benzer bir ilerleme ne yazık ki ruhsal rahatsızlıklara yol açan genlerin saptanmasında elde edilememiştir. Bunun nedeni nörolojik rahatsızlıkların ruhsal bozukluklardan farklı olarak klasik mendeliyen kalıtım göstermeleri ve tek gen etkisinin söz konusu olmasıdır. Ayrıca kanalopati benzeri nörolojik rahatsızlıklarda sinir sinyalizasyonunda yer alan iyon kanallarının işlevleri hakkında yeterli bilgiye sahip olunması ve bu kanalların gen dizilerinin bilinmesi bu hastalıklardan sorumlu mutasyonların bulunmasını oldukça kolaylaştırmıştır. Fakat, ruhsal rahatsızlıklar için bu sayılan özelliklerin çoğu geçerli değildir.

### 2. Fenotipik modellemedeki zorluklar

Psikiyatrik rahatsızlıklarla ilgili genetik analizlerde yaşanan bir başka güçlük, fenotip tanımlanmasında yaşanan güçlüktür. Amerikan Psikiyatri Birliği (1994) pek çok ruhsal rahatsızlık için birtakım çekirdek belirti ve bulgulara dayanan tanı ölçütleri geliştirmiştir. Bu ölçütler sayesinde tanı 30 yıl öncesine göre çok daha kesin ve ortak biçimde konulabilmektedir. Ancak, tanı ölçütlerinin geçerliliğinin tartışma konusu olması, tanı koymada kullanılan standart ölçütlerin zaman içinde değişebilmesi, belirti ve bulguların önemli bir kısmının ilgili hastalığa özgü olmaması, aynı anda birden fazla tanı konmasına imkan vermesi, tanılarının geçerliliğini ölçecek altın-standart laboratuvar testlerinin yokluğu, ruhsal hastalıkların seyir özelliklerinin değişken oluşu, hastalığın ileri yaşlarda da başlayabilmesi, ancak ileri yaş gruplarında da erken ölümlerin olması doğru ve net bir fenotip tanımlanmasının yapılmasını oldukça güçleştirmektedir. Dolayısıyla; araştırmacılar genetik analizler için seçilecek olan fenotipi klinik belirtilere dayanarak belirlemede ve fenotip-genotip bağlantısını kurmakta ciddi zorluklar yaşamaktadır. Bu da ortaya çıkan genotiplerin doğru olarak yorumlanmasını engellemekte ve hastalıkla ilgili genlerin belirlenmesini güçleştirebilmektedir.

### 3. Genotipten fenotipe giden yolda karşılaşılan zorluklar

Pek çok hastalıkta fenotip, ilgili genotipin kusursuz bir göstergesi değildir. Genden fenotipe giden yolda çok



sayıda karıştırıcı etmenle karşılaşılabilir. Tek gene bağlı olarak ortaya çıkan hastalıklarda bile 1) aynı genin birbirinden tamamen farklı fenotiplere yol açabilmesi (pleitropy) 2) farklı genlerin aynı klinik fenotipe yol açabilmesi (genetik heterojenite) ve buna bağlı olarak farklı ailelerde veya toplumlarda aynı hastalığa yol açan birden fazla gen bulunabilmesi ki bu BPB için 15-20 gen civarındadır 3) aynı aile içinde hastalığa yatkınlık geni taşıyan bireylerin bazılarında hastalığın ortaya çıkmaması (penetrance) 4) bazen genetik olmayan etkenler sonucunda benzer fenotipik özelliklerin ortaya çıkabilmesi (fenokopiler) gibi durumlar hastalık tanıları ile genetik altyapının bire bir uyum içinde olmasını engelleyebilmektedir. BPB gibi çok sayıda gen ve çevresel etkenin bir arada hastalığa neden olduğu bozukluklarda birebir fenotip-genotip ilişkisi kurmak daha da zordur.

#### 4. BPB için öne sürülen fenotipik model

BPB için öne sürülen fenotipik model “çok etkenli eşik modeli”dir. Bu modelde, söz konusu fenotip her birinin etkisi küçük olan çok sayıda genin etkileşimiyle toplam bir etki olarak ortaya çıkar. Epistasis modeline göre ise çok sayıda genin etkileşimiyle ortaya çıkan etki, her birinin tek tek gösterdiği etkinin toplamından fazladır. Birden fazla genin etkili olduğu bu tip bozukluklarda özellikle belli kritik eşikler aşıldığında aynı yelpaze üzerinde yer alan ancak niteliği farklı fenotipler ortaya çıkar. Dolayısıyla, farklı genlerin bir arada bulunması durumunda ruhsal hastalığa yatkınlık ve/veya hastalık tipi değişebilir. Bu varsayıma göre DDB ile ilgili olarak genetik açıdan farklı kritik eşikler aşıldığında sırasıyla Ş, BP-I, BP-II, UPB gibi farklı fenotipler ortaya çıkabilir.

Ancak fenotipin ortaya çıkmasında genlerin kendi aralarındaki etkileşimi kadar, çevresel etkenlerle etkileşimi de önem taşır. Güçlü etkisi olan tek bir kromozom bölgesi, farklı çevresel koşullarda nicelik olarak farklı fenotiplere yol açabilir. Ayrıca, çok sayıda genin çok sayıda çevresel faktör ile etkileşmesi sonucunda niteliksel olarak farklı fenotipler de ortaya çıkabilir. Çevresel etkenler herhangi bir genin açılımını belirleyerek genotipi değiştirebileceği gibi tam tersi de doğrudur, yani genler de çevresel etkenlere gösterilecek tepkileri ve direnci belirleyebilir. Caspi ve arkadaşlarının (2003) yaptıkları bir çalışma buna örnektir. Bu çalışmada araştırmacılar, serotonin taşıyıcı geninin kısa alleline sahip olan kişilerin stresör yaşam olayları karşısında bu genin uzun allelini taşıyanlara göre daha fazla depresif belirti geliştirdiklerini saptamışlar ve kişinin genetik altyapısının çevresel olaylara karşı verdiği tepkiyi belirlediğini

söylemişlerdir. Dolayısıyla BPB gibi çok genli ve çok etkenli bozukluklarda doğrudan bir genotip-fenotip ilişkisinin kurulması oldukça zor olup, bu tip bozukluklar için farklı fenotipik modellemelerin geliştirilmesi gerekmektedir.

#### 5. Parametrelerin belirlenmesi

İstatistik analizlerde kullanılacak parametrelerin belirlenmesi için aile üyelerinin normal ya da hasta profillerinin çıkarılması gereklidir. İstatistik analiz olasılık tahminlerine dayandığı için her bir fenotipik özellik belli bir olasılık değeri verilerek parametrelerin oluşturulmasında kullanılabilir. Örneğin bir ailede akrabalık dışı evlenme yolu ile aileye katılan normal eşlerin hastalık genini ifade etmeksizin taşımaları olasılığı ile ebeveynlerinden biri hasta olan normal çocukların aynı hastalık geni için taşıyıcı olma olasılıkları bir değildir. Yine ebeveynlerinden biri hasta olduğu için risk altında olan normal çocuklardan yaşı küçük olanlar ile ileri yaşta bulunanların hastalık geni için taşıyıcı olma olasılıkları da bir olmayacaktır. Hastalık cinsiyet ayrımı yapan bir nitelik gösteriyorsa kadın ve erkeklerin gen taşıyıcısı olması riskleri yine ayrı ayrı hesaplanmalıdır. Normal bireylerde bu denli farklılık var iken, hasta bireyler göz önüne alındığında saptanacak parametreler yine modellemeye göre farklılıklar gösterecektir. Dolayısıyla bir gen haritalama çalışmasını başlatabilmek ve etkili sonucu alabilmek için doğru fenotipik modelleme çalışmanın esasını teşkil etmektedir.

#### 6. Parametrelerin belirlenmesinde yeni bir yaklaşım: Endofenotipler

BPB'un genetik temellerinin tam olarak açıklığa kavuşturulamayışının önemli bir nedeni, moleküler biyolojik araştırmalarda geleneksel psikiyatrik tanı sınıflandırmasının kullanılıyor olmasıdır. Klasik yöntemle hasta olan ve olmayan bireyler klinik tanı için kullanılan ölçütler ile belirlendiğinde, açık bir klinik tablo sergilemeyen ancak bazı yatkınlık genlerini taşıyan bireyler atlanmıştır. Oysa bu bireyler, hastalıkla genetik ilişkisi olan yelpazedeki başka bozuklukları ya da klinik olarak hiç fark edilmeyecek ara fenotipleri sergiliyor olabilirler. Normal görünen bu bireylerin, hastalığın yer aldığı yelpazedeki bozukluklar için genetik yatkınlık taşıdıkları halde hastalığı geliştirmek için gereken özgül genetik bileşime sahip olmadıkları düşünülebilir. İşte bu noktada endofenotip yaklaşımı gündeme gelmektedir. Hastalık genleri ile ilişkili olan ancak klinik görünümüne yol açmayan özelliklere “endofenotip” ya da “eşik-altı özellik” denmektedir. Endofenotipler

genlerden kliniğe giden yolda ara özelliklerdir (Ozer ve ark. 2004). Çok genli modelin ileri sürüldüğü BPB'ta, farklı genetik bozukluklar, her biri farklı bir işlev bozukluğuyla eşleştirilebilecek özgül protein değişikliklerine yol açacaktır. Fenotip olarak hastalığın kendisi yerine bu basit işlev değişikliği kullanıldığında bağlantı analizi ya da aday gen yaklaşımı ile genler daha kolay belirlenebilir.

Bir biyolojik göstergenin endofenotip adayı olabilmesi için genel toplumda dağılımı hastalıkla ilişkili olmalı; genetik olarak kalıtılmalı; aile içinde hastalık ile birlikte aktarılmalı; bireylerde hastalık aktifken ya da değilken saptanabilmeli, yani durumdan bağımsız olmalı; hasta olmayan aile üyelerinde genel toplumdan daha yüksek oranda bulunmalıdır. Ayrıca endofenotipik özellikler hastalığın başlangıcından önce var olmalı, süreklilik göstermeli, hastalığın tedavisinden etkilenmemeli, ayrıca tedavi gerektirmemeli ve ölçülebilir olmalıdır. Biyokimyasal, endokrin, nörofizyolojik, nöroanatomik, bilişsel ya da nöropsikolojik özellikler endofenotip olabilirler. Pek çok durumda açık bir klinik belirti ve bulgu oluşturmadıkları için dışarıdan gözlenemezler, kesin olarak saptanabilmeleri için özgül yöntemler gereklidir.

BPB için bugüne kadar bildirilen endofenotipler; döngüsel ritimler ve uyku yoksunluğu, kolinerjik uyarıya duyarlılık, P300 ölçümlerindeki latans uzaması ve genlik azalması, beyaz cevher hiperintensiteleri, ventrikül hacminde artış ve serebellum atrofileri gibi diğer bazı yapısal endofenotipler ve beyin serotonin düzeyindeki değişikliklerdir (Ozer ve ark. 2004).

### **7. Bulunan bölgelerin çoğunun aslında istatistiksel bir hata olması**

Gen haritalama çalışmaları için kullanılan parametrik olan ve olmayan analizlerin kendilerine göre riskleri vardır ve bu riskler yüksek oranda önlenemeyen yorum hatalarına açıktır. Bağlantı çalışmalarındaki risk, özellikle geç yaşta başlayan hastalıklarda önceki kuşakların çalışma başladığı anda ölmüş olması ve yeni kuşakların da hastalığı henüz ifade etmemiş olmasıdır. Bu durumda normal ya da hasta bireyleri tanımlamak zorlaşacaktır. Ek olarak psikiyatrik hastalıkların modellenmesinde yaşanan karmaşa kimin hasta kimin sağlıklı olduğunun tespitini zorlaştırmakta, bu da bağlantı analizlerinin tam doğrulukla sonuçlanmasını engellemektedir. İlişkilendirme çalışmalarında ise kontrol grubunu oluşturmada örneklemin

yapısından kaynaklanan sorunlar vardır. Bunların içinde en önemlisi; etnik kökenlerin tam belirlenemeyişinden dolayı herhangi bir etnik gruba ait polimorfik özelliklerin hastalıkla bağlantı görülüyormuşcasına yorumlanmasıdır. Bu durum istatistik analizlerin doğruluğunu önleyebilir ve ilişkilendirme çalışmalarının güvenilirliğini azaltabilir.

## **SONUÇ**

Bağlantı çalışmaları ya da aday gen yaklaşımı ile kaydedilen önemli ilerlemeler olmakla birlikte halen psikiyatri genetiği çok genli/çok etkenli bir bozukluk olan BPB'ta rol oynayan özgül mutasyonların belirlenmesinden uzaktır. Bu başarısızlığın en önemli nedenlerinden biri fenotip tanımlamasından kaynaklanan sorunlar ve hastalığın aktarımında rol oynayabilecek farklı genetik mekanizmalardır. Epidemiyolojik veriler, BPB gibi ruhsal rahatsızlıklara yakınlığın kategorik (var/yok) değil, sürekli bir ölçek üzerinde incelenmesi ve fenotipin de nitelik değil nicelik ölçümlerine dayandırılması gerektiğine işaret etmektedir. Ancak günümüzdeki tanı sınıflandırma sistemleri ile yapılan fenotip tanımlamaları bozukluğun genetik mekanizmalarını ya da nörobiyolojik temellerini değerlendirebilecek ölçümlere dayanmamaktadır. "Hasta olma" durumunu belirlemek için sadece klinik belirtiler değil, hastalığın patofizyolojisi ve genetik etiyojisi ile daha yakından ilişkili ve daha homojen biyolojik göstergelerin kullanılması gereklidir. Genetik çalışmalarda endofenotip yaklaşımının kullanılması şu ana kadar bağlantı gösterilen bölgelerin daraltılabilmesini, her bir bağlantı bölgesi ile bozukluğun hangi özgeninin kalıtıldığına anlaşılmasını ve bozuklukla ilgili genlerin belirlenmesini sağlayabilir. Ancak aday endofenotiplerin belirlenmesi de, öncelikle bozukluğun nörobiyolojisinin iyi anlaşılmasını gerektirmektedir. Eğer BPB'ta kalıtılabilir özgenlerin genetik ve nörobiyolojik temeldeki etkileşimi anlaşılabilirse, bozukluğun patogenezi de netlik kazanabilir. Bu nedenle genetikçilerin, temel nörobilimcilerin ve davranış bilimcilerin çalışmalarının bütünleştirilmesi gerekmektedir (Ozer ve ark. 2004). Endofenotip yaklaşımı ile bakıldığında BPB, her biri basit genetik temelleri olan çeşitli endofenotiplerin etkileşimi ile oluşan çok boyutlu bir yapı olarak görülebilir. Bu bağlamda yazıda gözden geçirilmiş olan birbirinden çok farklı genetik bölgelere saptanmış olan bağlantılar farklı bir anlam kazanabilir.

## KAYNAKLAR

- Abou-Jamra R, Fuerst R, Kaneva R ve ark. (2007) The first genomewide interaction and locus-heterogeneity linkage scan in bipolar affective disorder: strong evidence of epistatic effects between loci on chromosomes 2q and 6q. *Am J Hum Genet*, 81:974-86.
- Akarsu N (1999) Genetik hastalıklara neden olan genlerin saptanmasında aile ağacı (pedigri) analizlerinin önemi. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 30: 85-91.
- Amerikan Psikiyatri Birliği (1994) *Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı*, dördüncü baskı (DSM IV) (Çev ed: E Köroğlu) Hekimler Yayın Birliği, Ankara.
- Andreasen N, Rice J, Endicott J ve ark. (1987) Familial rates of affective disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 44: 461-469.
- Avramopoulos D, Lasseter VK, Fallin MD ve ark. (2007) Stage II follow-up on a linkage scan for bipolar disorder in the Ashkenazim provides suggestive evidence for chromosome 12p and the GRIN2B gene. *Genet Med*, 9:745-51.
- Barrett TB, Hauger RL, Kennedy JL ve ark. (2003) Evidence that a single nucleotide polymorphism in the promoter of the G protein receptor kinase 3 gene is associated with bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 8:546-557.
- Bellivier F, Leroux M, Henry C ve ark. (2002) Serotonin transporter gene polymorphism influences age at onset in patients with bipolar affective disorder. *Neurosci Lett*, 334:17-20.
- Berrettini WH (2001) Susceptibility loci for bipolar disorder, overlap with inherited vulnerability to schizophrenia. *Biol Psychiatry*; 47:245-251.
- Bertelsen A, Harvald B, Hauge M (1977) A Danish twin study of manic-depressive disorders. *Br J Psychiatry*, 130: 330-351.
- Bonnier B, Gorwood P, Hamon M ve ark. (2002) Association of 5HT(2A) receptor gene polymorphism with major affective disorders: the case of a subgroup of bipolar disorder with low suicide risk. *Biol Psychiatry*, 51:762-765.
- Borglum AD, Kirov G, Craddock N ve ark. (2003) Possible parent-of-origin effect of Dopa decarboxylase in susceptibility to bipolar affective disorder. *Am J Med Genet*, 117B:18-22.
- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE ve ark. (2003) Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 18;301:386-9.
- Cassidy F, Zhao C, Badger J ve ark. (2007) Genome-wide scan of bipolar disorder and investigation of population stratification effects on linkage: support for susceptibility loci at 4q21, 7q36, 9p21,12q24,14q24 and 16p13. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 144:791-801.
- Chee IS, Lee SW, Kim JL ve ark. (2001) 5HT2A receptor gene promoter polymorphism-1438A/G and bipolar disorder. *Psychiatr Genet*, 11:111-114.
- Chiaroni P, Azorin JM, Dassa D ve ark. (2000) Possible involvement of the dopamine D3 receptor locus in subtypes of bipolar affective disorder. *Psychiatr Genet*, 10: 43-49.
- Christoforu A, Le Hellard S, Thomson PA ve ark. (2007) Association analysis of the chromosome 4p15-p16 candidate region for bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 12:1011-25.
- Cichon S, Schumacher J, Muller DJ ve ark. (2001) A genome screen for genes predisposing to bipolar disorder detects a new susceptibility locus on 8q. *Hum Mol Genet*, 10:2933-2944.
- Coryell W, Endicott J, Reich T ve ark. (1984) A family study of bipolar II disorder. *Br J Psychiatry*, 145:49-54.
- Curtis D, Kalsi G, Brynjolfsson J ve ark. (2003) Genome scan of pedigrees multiply affected with bipolar disorder provides further support for the presence of additional loci on 1p and 1q. *Psychiatr Genet*, 13:77-84.
- De Luca V, Likhodi O, Van Tol HH ve ark. (2005) Tryptophan hydroxylase 2 gene expression and promoter polymorphisms in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychopharmacology*, 183:378-82.
- Detera-Wadleigh SD, Badner JA, Yoshiawa T ve ark. (1997) Initial genome scan of the NIMH genetics initiative bipolar pedigrees: chromosomes 4,7,9,18,19,20 and 21q. *Am J Med Genet*, 31; 74:254-262.
- Dikeos DG, Papadimitriou GN, Avramopoulos D ve ark. (1999) Association between the dopamine D3 receptor gene locus (DRD3) and bipolar affective disorder. *Psychiatr Genet*, 9:189-195.
- Gandini E (1992) Genetics of affective Disorders. *J Psychiatry Res*, 26:271-277.
- Gejter T, Frisch A, Persson ML ve ark. (2000) Search for association between suicide attempt and serotonergic polymorphisms. *Psychiatr Genet*, 10: 19-26.
- 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.
- Giros F, St Jean P, Philibert RA ve ark. (1998) A genome-wide search for chromosomal loci linked to mental health wellness in relatives at high risk for bipolar affective disorder among the Old Order Amish. *PNAS* 95: 15531-15536.
- Goes FS, Zandi PP, Miao K ve ark. (2007) Mood-incongruent psychotic features in bipolar disorder: familial aggregation and suggestive linkage to 2p11-q14 and 13q21-23. *Am J Psychiatry*, 164: 236-47.
- Guttierrez B, Fananas L, Arranz MJ ve ark. (1996) Allelic association analysis of the 5HT2C receptor gene in bipolar affective disorder. *Neurosci Lett*, 212:65-67.
- Itokawa M, Yamada K, Iwayama-Shigeno Y ve ark. (2003) Genetic analysis of a functional GRIN2A promoter (GT)n repeat in bipolar disorder pedigrees in humans. *Neurosci Lett*, 10; 345:53-56.
- Jones I, Hamshere M, Nangle JM ve ark. (2007) Bipolar affective puerperal psychosis: genome-wide significant evidence for linkage to chromosome 16. *Am J Psychiatry*, 164:999-1001.
- Karkowski LM, Kendler KS (1997) An examination of the genetic relationship between bipolar and unipolar illness in an epidemiological sample. *Psychiatr Genet*, 7:159-163.
- Kelsoe JR, Sadovnick AD, Kristbjarnarson H ve ark. (1996) Possible locus for bipolar disorder near the dopamine transporter on chromosome 5. *Am J Med Genet*, 22 ;67: 533-540.
- Kerner B, Brugman DL, Freimer NB (2007) Evidence for linkage to psychosis on chromosome 5q33-34 in pedigrees ascertained for bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 5; 144:74-8.
- Kirov G, Murphy KC, Arranz MJ ve ark. (1998) Low activity allele of catechol-O-methyltransferase gene associated with rapid cycling bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 3: 342-345.
- Lachmann HM, Morrow B, Shprintzen R ve ark. (1996) Association of codon 108/158 catechol-O-methyltransferase gene polymorphism with the psychiatric manifestations of velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet*, 67:468-472.
- Lambert D, Middle F, Hamshere ML ve ark. (2005) Stage 2 of the Wellcome Trust UK-Irish bipolar affective disorder sibling-pair genome screen: evidence for linkage on chromosomes 6q16-q21, 4q12-q21, 9p21, 10p14-p12 and 18q22. *Mol Psychiatry*, 10:831-41.
- Lasky-Su JA, Faraone SV, Glatt SJ ve ark. (2005) Meta-analysis of the association between two polymorphisms in the serotonin transporter gene and affective disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 133:110-5.
- Lerer B, Macciardi F, Segman RH ve ark. (2001) Variability of 5HT2C receptor cys23ser polymorphism and vulnerability to affective disorder. *Mol Psychiatry*, 6:579-585.
- Lohoff FW, Dahl JP, Ferraro TN ve ark. (2006) Variations in the vesicular monoamine transporter 1 gene (VMAT1/SLC18A1) are associated with bipolar I disorder. *Neuropsychopharmacology*, 31:2739-47.
- Lovlie R, Berle JO, Stordal E ve ark. (2001) The phospholipase C-gamma 1 gene (PLCG1) and lithium responsive bipolar disorder: re-

examination of an intronic dinucleotide repeat polymorphism. *Psychiatr Genet*, 11:41-43.

MacGregor S, Visscher PM, Knott SA ve ark. (2004) A genome scan and follow-up study identify a bipolar disorder susceptibility locus on chromosome 1q42. *Mol Psychiatry*, 9:1083-90.

Masat I, Souery D, Del-Favero J ve ark. (2002) Excess of allele 1 for alpha 3 subunit GABA receptor gene (GABRA3) in bipolar patients: a multicentric association study. *Mol Psychiatry*, 7:201-207.

McInnis MG, Lan TH, Willour VL ve ark. (2003) Genome-wide scan of bipolar disorder in 65 pedigrees: supportive evidence for linkage at 8q24, 18q22, 4q32, 2p12 and 13q12. *Mol Psychiatry*, 8:288-298.

McQuenn MB, Devlin B, Faraone SV ve ark. (2005) Combined analysis from eleven linkage studies of bipolar disorder provides strong evidence of susceptibility loci on chromosomes 6q and 8q. *Am J Hum Genet*, 77: 582-95.

McQuillin A, Bass NJ, Kasi G ve ark. (2006) Fine mapping of a susceptibility locus for bipolar and genetically related unipolar affective disorders, to a region containing the C21ORF29 and TRPM2 genes on chromosome 21q22.3. *Mol Psychiatry*, 11:134-42.

Mendlewicz J, Rainer JD (1977) Adoption study supporting genetic transmission in manic-depressive illness. *Nature*, 268: 327-329.

Mitchell P, Mackinnon A, Waters B (1993) The genetics of bipolar disorder. *Aust NZ J Psychiatry*, 27:560-80.

Muller DJ, Schulze TG, Jahnes E ve ark. (2002) Association between a polymorphism in the pseudoautosomal X-linked gene SYBL1 and bipolar affective disorder. *Am J Med Genet*, 114:74-78.

Mynett-Johnson LA, Murphy VE, Claffey E ve ark. (1998) Preliminary evidence of an association between bipolar disorder in females and catechol-O-methyl transferase gene. *Psychiatr Genet*, 8:221-225.

Nyegaard M, Borglum AD, Bruun TG ve ark. (2002) Novel polymorphisms in the somatostatin receptor 5 (SS1R5) gene associated with bipolar affective disorder. *Mol Psychiatry*, 7:745-754.

Ohnishi T, Yamada K, Ohba H ve ark. (2007) A promoter haplotype of the inositol monophosphatase 2 gene (IMPA2) at 18p11.2 confers a possible risk for bipolar disorder by enhancing transcription. *Neuropsychopharmacology*, 32:1727-37.

Ohtsuki T, Ishiguro H, Detera-Wadleigh Sd ve ark. (2002) Association between serotonin 4 receptor gene polymorphisms and bipolar disorder in Japanese case-control samples and the NIMH Genetics Initiative Bipolar Pedigrees. *Mol Psychiatry*, 7:954-961.

Özer S, Ayhan Y, Uluşahin A (2004) Bipolar bozukluk ve şizofreni genetiğindeki sorunların giderilmesinde endofenotip yaklaşımının yeri. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 15:125-137.

Papoulos DF, Veit S, Faedda GL ve ark. (1998) Ultra-ultra rapid cycling bipolar disorder is associated with the low activity catechol-O-methyl transferase allele. *Mol Psychiatry*, 3:346-349.

Radhakrishna U, Şenol S, Herken H ve ark. (2001) An apparently dominant bipolar affective disorder locus on chromosome 20p11.2-q11.2 in a large Turkish pedigree. *Eur J Hum Genet*, 9:39-44.

Savas HA, Yumru M (2006) Bipolar Bozuklukta Genetik Çalışmalar. *Türkiye Klinikleri*, 2:10-16.

Savitz J, Cupido CL, Ramesar RK (2007) Preliminary evidence for linkage to chromosome 1q31-32, 10q23.3 and 16p13.3 in a South African cohort with bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatry Genet*, 5:144:383-7.

Schulze TG, Buervenich S, Badner JA ve ark. (2004) Loci on

chromosomes 6q and 6p interact to increase susceptibility to bipolar affective disorder in the national institute of mental health genetics initiative pedigrees. *Biol Psychiatry*, 1;56:18-23.

Schumacher J, Cichon S, Rietschel M ve ark. (2002) Genetics of bipolar affective disorders. Current status of research for identification of susceptibility genes. *Nervenarzt*, 73:581-592.

Schumacher J, Kaneva R, Jamra RA ve ark. (2005) Genomewide scan and fine-mapping linkage studies in four European samples with bipolar affective disorder suggest a new susceptibility locus on chromosome 1p35-36 and provides further evidence of loci on chromosome 4q31 and 6q24. *Am J Hum Genet*, 77:1102-11.

Segurado R, Detera, Wadleigh SD, Levinson DF ve ark. (2003) Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, Part III: Bipolar Disorder. *Am J Hum Genet*, 73:49-62.

Strober M, Morrell W, Burroughs J ve ark. (1988) A family study of bipolar I disorder in adolescence. *J Affect. Disord*, 15: 255-268.

Taylor MA, Abrams R (1981) Early and late onset bipolar illness. *Arch of Gen Psychiatry*, 38: 58-61.

Tomas C, Canellas F, Rodriguez V ve ark. (2006) Genetic linkage study for bipolar disorders on chromosomes 17 and 18 in families with a high expression of mental illness from the Balearic Islands. *Psychiatr Genet*, 16: 145-51.

Turecki G, Grof P, Cavazzoni P ve ark. (1998) Lithium responsive bipolar disorder, unilinearity, and chromosome 18: A linkage study. *Am J Med Genet*, 8:411-415.

Turecki G, Rouleau GA, Mari J ve ark. (1998) Lack of association between bipolar disorder and tyrosine hydroxylase: a meta-analysis. *Am J Med Genet*, 4:349-52.

Underwood SL, Christoforu A, Thomson PA ve ark. (2006) Association analysis of the chromosome 4p-located G-protein-coupled receptor 78 (GPR78) gene in bipolar affective disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 11:384-94.

Van der Boagert A, Slegers K, De Zutter S ve ark. (2006) Association of brain-specific tyrtprophan hydroxylase, TPH2, with unipolar and bipolar disorder in a Northern Swedish, isolated population. *Arch Gen Psychiatry*, 63:1103-10.

Vazza G, Bertolin C, Schudellaro E ve ark. (2007) Genome-wide scan supports the existence of a susceptibility locus for schizophrenia and bipolar disorder on chromosome 15q26. *Mol Psychiatry*, 12:87-93.

Weissman MM, Gershon ES, Kidd KK ve ark. (1984) Psychiatric disorders in relatives of probands with affective disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 41: 13-21.

Weller AE, Dahl JP, Lohoff FW ve ark. (2006) Analysis of variations in the NAPG gene on chromosome 18p11 in bipolar disorder. *Psychiatr Genet*, 16:3-8.

Wender PH, Kety SS, Rosenthal D ve ark. (1986) Psychiatric disorders in the biological and adoptive families and adopted individuals with affective disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 43:923-929.

Willour VL, Zandi PP, Bardner JA ve ark. (2007) Attempted suicide in bipolar disorder pedigrees: evidence for linkage to 2p12. *Biol Psychiatry*, 1;61:725-7.

Yoon IS, Li PP, Siu KP ve ark. (2001) Altered TRPC7 gene expression in bipolar-I disorder. *Biol Psychiatry*, 15;50:620-626.

Yoshikawa T, Padigaru M, Karkera JD ve ark. (2000) Genomic structure and novel variants of myo-inositol monophosphatase 2 (IMPA2) *Mol Psychiatry*, 5:165-171.