

# Psikiyatrik Bozukluklar ve Epigenetik



Dr. Emine EREN KOÇAK<sup>1</sup>, Dr. Aygün ERTUĞRUL<sup>2</sup>

## ÖZET

Epigenetik, gen ifadesinde DNA'nın baz diziliminin dışındaki değişiklikleri ifade etmekte kullanılan bir terimdir. Son yıllarda epigenetik düzenlemelerin, erişkin yaşamda gen ifadesinin dinamik şekilde kontrol edilmesinde oynadığı rol açıklık kazanmıştır. Bu nedenle psikiyatrik bozukluklarda epigenetik düzenlemelerde sağlıklı kişilerden farklılıklar araştırılmaya başlanmıştır. Bu gözden geçirmenin amacı epigenetik düzenekleri tanıtmak, stres, depresyon, şizofreni ve madde bağımlılığında epigenetik düzenlemelerin rolünü tartışmaktır. Bu amaçla "pubmed" arama motoruna epigenetik, stres, depresyon, şizofreni, madde bağımlılığı anahtar kelimeleri girilerek son 10 yılda yayınlanmış araştırma yazıları ve gözden geçirmeler değerlendirilmiştir. Çalışmalar, annelik davranışlarının ve erken yaşam streslerinin, epigenetik düzeneklerle çeşitli gen ifadelerinde sonraki nesillere aktarılabilen değişikliklere yol açtığını ve bunun geri dönüşlü olduğunu göstermiştir. Stres ve depresyonda epigenetik düzenlemeleri inceleyen çalışmalar hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) ekseninde görev alan proteinlere vurgu yaparken, şizofreniyle ilgili çalışmalarda daha çok GABAerjik sistemdeki epigenetik değişikliklere odaklanılmıştır. Madde bağımlılığıyla ilgili çalışmalar ise maddenin kısa veya uzun süreli epigenetik değişikliklere yol açarak çok sayıda genin ifadesini değiştirebildiğini göstermiştir. Bu bulgulardan hareketle epigenetik düzenlemeleri hedef alan tedavi stratejileri belirlenmiş ve sınanmaya başlanmıştır. Bunlar içinde histon deasetilaz inhibitörleri umut vaat etmektedir. Sonuç olarak psikiyatrik bozukluklarda epigenetik düzeneklerin daha iyi anlaşılması ve yeni tedavi stratejileri geliştirilebilmesi için ek çalışmalara gereksinim vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Epigenetik, stres, depresyon, şizofreni, madde bağımlılığı

## SUMMARY

### Psychiatric Disorders and Epigenetics

The term epigenetic refers to long-lasting changes in gene expression that are beyond the DNA base sequence. Understanding the dynamic role of epigenetic mechanisms in the regulation of gene expression in adulthood has led researchers to investigate epigenetic mechanisms in psychiatric disorders. The aim of this review was to describe epigenetic mechanisms and to discuss the role of epigenetic modifications in stress, depression, schizophrenia, and substance dependence. For this purpose PubMed was searched using the keywords epigenetic, stress, depression, schizophrenia, and substance dependence; studies published between 2000 and 2011 were reviewed.

Different maternal behavioral patterns and early life stress have been reported to yield heritable changes in gene expression via epigenetic mechanisms, which are reversible. Studies that investigated the role of epigenetic modifications in stress and depression focused on the proteins involved in the regulation of the hypothalamo-pituitary adrenal (HPA) axis, whereas epigenetic studies of schizophrenia primarily focused on changes in the GABAergic system. Studies on substance dependence, on the other hand, showed that substance use might change the expression of many genes by causing short- or long-lasting epigenetic modifications. These findings have led to the development of new therapeutic strategies that target epigenetic mechanisms. Among these strategies, histone deacetylase inhibitors are especially promising. More studies are needed to improve our understanding of the role of epigenetic modifications in the development of psychiatric disorders, and to aid in the development of new treatment strategies that focus on epigenetic mechanisms.

**Key Words:** Epigenetic, stress, depression, schizophrenia, substance dependence

## GİRİŞ

Epigenetik, genetik kodu yani DNA baz dizilimini değiştirmeksizin, gen ifadesinde uzun süreli değişikliklere yol açan farklı süreçleri ifade etmekte kullanılan bir terimdir (Delcuve ve ark. 2009). ‘Yanında, yanı sıra’ anlamlarına gelen “epi”, genetik kodu oluşturan adenin, guanin, sitozin, tiamin bazlarının dizilimlerini etkilemeden, bunların yanı sıra oluşan değişiklikleri ifade eder. Terim ilk kez Waddington tarafından 1942’de vücuttaki tüm hücrelerin aynı DNA dizilimine sahip olmasına rağmen, farklı genleri ifade etmelerini açıklamak amacıyla kullanılmıştır (Sweatt 2009). Örneğin aynı genetik koda sahip olmalarına rağmen, karaciğer ve beyinde ifade edilen proteinler birbirlerinden oldukça farklılık gösterirler. Waddington bunu açıklamak için, gelişim esnasında, DNA dizisinin ötesindeki düzeneklerin bu farklılığı kontrol ettiğini ileri sürmüştür. Yakın zamandaki çalışmalar, epigenetiğin yalnızca gelişim esnasında değil, erişkin yaşamda da gen ifadesinin akut olarak düzenlenmesinde rol oynadığını ortaya koymuştur (Kouzarides 2007, Metivier ve ark. 2008, Siegmund ve ark. 2007).

Epigenetik değişiklikler oldukça dengeli/kalıcıdır (Kouzarides 2007). Bu dengeli yapılarına rağmen, epigenetik değişiklikler aynı zamanda geri çevrilebilir niteliktedir (Metivier ve ark. 2008). Bu dinamik özelliği epigenetik düzeneklerin gen ifadesini değişen koşullara göre düzenlemesini sağlar. Bir başka deyişle çevresel koşulların değiştirilmesi, ilaç, terapi vb dış müdahaleler ile gen ifadesinin kontrol edilmesi mümkündür. Bu özelliği epigenetik düzenekleri yeni tedavi stratejileri belirleme çalışmalarının odaklarından biri haline getirmiştir. Bunun yanı sıra epigenetik değişiklikler kalıtılabilir niteliktedir, yani çevresel koşulların gen ifadesi üzerinde yarattığı etki, bunun o bireye sağladığı avantaj veya dezavantaj sonraki nesillere aktarılabilir (Kaminsky ve ark. 2009, Richards 2006).

Birçok psikiyatrik hastalığın ortaya çıkmasında kalıtsal yatkınlık ve çevresel etmenler birlikte rol oynamaktadır. Hastalık gelişiminde kalıtsal ve çevresel etmenlerin birlikte oynadığı rol Caspi ve arkadaşlarının (2003) yaptıkları bir çalışmada ortaya konmuş, çocukluk döneminde maruz kalınan istismar veya erişkin yaşamdaki stresli yaşam olaylarının yalnız serotonin taşıyıcı geninin promotör bölgesinde kısa alel taşıyan kişilerde depresyonu öngördüğü gösterilmiştir. Gen ifadesini değiştirerek, içsel ve çevresel sinyallerin genomda bütünleştirilmesini sağlayan epigenetik düzenlemeler, psikiyatrik hastalıkların gelişiminde etkin rol oynayabilir ve yeni tedavi seçenekleri için hedef belirlemede yol gösterebilir (Jaenisch ve Bird 2003).

Bu gözden geçirmenin amacı epigenetik düzenekleri tanıtmak, stres, depresyon, şizofreni ve madde bağımlılığında epigenetik düzenlemelerin rolünü tartışmaktır. Gözden geçirme için “pubmed” arama motoruna epigenetik, stres, depresyon, şizofreni, madde bağımlılığı anahtar kelimeleri girilerek son

10 yılda yayınlanan araştırma yazıları ve gözden geçirmeler değerlendirilmiştir.

## Epigenetik düzenekler

Epigenetik düzenekler, DNA’ları çekirdeğe sığdırmak üzere sıkı bir paket haline getiren kromatin yapısı ile yakından ilişkilidir. DNA’nın paketlenmesinde histon proteinleri kilit rol oynar. Beş histon proteini vardır: histon 1 (H1), histon 2A (H2A), histon 2B (H2B), histon 3 (H3) ve histon 4 (H4). DNA ve histon proteinlerinin bir araya gelmesiyle oluşan yapıya nükleozom denir ve bu organizasyon DNA’nın 5-10 kat daha sıkı olmasına neden olur (Kornberg 1974). Nükleozom yapısının sıklığı, çekirdekte gen ifadesini düzenleyen yazılım (transkripsiyon) faktörlerinin DNA’ya erişimini, dolayısıyla genin ifade edilip edilmemesini belirler. Epigenetik düzenekler, nükleozomun sıklığını kontrol ederek genlerin ifadesini düzenler (Felsenfeld ve Groudine 2003). Kromatin sıkı, dolayısıyla gen ifadesine izin vermeyen yapıdaysa heterokromatin, açık yani gen ifadesine izin veren yapıdaysa önkromatin ismi alır.

Epigenetik değişikliklere temelde iki düzenek aracılık eder. Bu epigenetik düzenlemeler ya histon yapısındaki kovalent değişiklikler ya da DNA metillenmesi ile sağlanır (Tablo 1).

## Histon yapısındaki değişiklikler

Histon proteinlerinin kuyruklarında (histon proteinlerinin amino-terminal sonları) yer alan amino asitlere (aa) asetil, metil, fosfat, ubikitin veya sumo gibi grupların kovalent bağlanmasıyla olan değişiklikler nükleozom yapısının sıklığını değiştirerek gen ifadesinin düzenlenmesinde rol oynar (Tsankova ve ark. 2007, Renthal ve Nestler 2008). Bunlar içinde asetil veya fosfat gruplarının bağlanması gen ifadesini etkinleştirir. Metil bağlanması ise, bağlandığı lizin aasının pozisyonuna bağlı olarak gen ifadesi üzerinde hem baskılayıcı hem de etkinleştirici etkilere sahip olabilir (Lachner ve Jenuwein 2002) (Tablo 1).

Histon yapısındaki değişiklikler içinde en çok çalışılmış olanlar metillenme ve asetillenmedir. Bu gözden geçirmenin amaçları için sadece bu değişiklikleri sağlayan enzimlere değinilecektir. Metil grubu histon metil transferaz (HMT) enzimi ile eklenir, histon demetilaz (HDM) ile uzaklaştırılır. Asetil grubu ise histon asetil transferaz (HAT) enzimi tarafından eklenir, histon deasetilaz (HDAC) enzimi tarafından da uzaklaştırılır (Tsankova ve ark. 2007) (Tablo 1). HDAC’ler 4 sınıfa ayrılır, ilk sınıfta HDAC1, HDAC2, HDAC3 ve HDAC8; ikinci sınıfta HDAC4, HDAC5, HDAC6, HDAC7, HDAC9 ve HDAC10, üçüncü sınıfta sirtuinler ve son sınıfta da HDAC11 yer alır (Renthal ve Nestler 2009). Psikiyatrik bozuklukların epigenetik düzenlenmesinde rolü olduğu gösterilen HDAC’ler ilk iki sınıfta yer almaktadır.

## DNA Metillenmesi

DNA üzerinde birbirini takip eden sitozin (C)-guanin (G) baz dizilerinden sitozine metil bağlanması ile gerçekleştirilir. DNA metil transferaz (DNMT) enzimi, metil grubunu bir metil vericisi olan S-adenozil metioninden (SAM) DNA'ya transfer eder (Tablo 1). Yakın zamanda genlerin promotör bölgelerinin (gen bölgesinin hemen önünde yer alan ve yazılım (transkripsiyon) faktörlerini bağlayarak genin ifadesini sağlayan bölge) etkin olarak metillendiği ve demetilaz enzimi aracılığıyla metilin uzaklaştırıldığı bildirilmiştir (Metivier ve ark. 2008). DNA metillenmesi ilgili genin ifadesini baskılar.

## STRES ve DEPRESYONDA EPİGENETİK DÜZENLENME

Stresin depresyon gelişiminde önemli olduğu bilinmektedir. Stresli yaşam olayları duygudurum bozukluklarına neden olabilir ya da mevcut bozukluğu alevlendirebilir (Kendler ve ark. 1999, Gold ve Chrousos 2002, Caspi ve ark. 2003). Doğum öncesinde veya doğum sonrası erken dönemde maruz kalınan stresin, stres yanıtının gelişimini etkilediği, glukokortikoid salınımını ve ileride karşılaşılan stresli yaşam olaylarına verilen endokrin yanıtı arttırdığı, hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) eksen etkinliğinin düzenlenmesini bozduğu bilinmektedir. Bunun yanı sıra bu değişikliklerin yaşam boyu sürdüğü, yenidoğanın erişkin yaşamda stresle başetme becerilerini bozduğu, depresyon ve anksiyete bozuklukları gibi ruhsal hastalıkların görülme sıklığını arttırdığı bildirilmiştir (Glover 1997, de Kloet ve ark. 2005, Fumagalli ve ark. 2007, Gluckman ve ark. 2008, Lupien ve ark. 2009). Bu nedenlerle, stres uygulamalarının davranışsal ve moleküler düzeydeki etkileri deney hayvanlarında sıklıkla çalışılan bir konudur.

Bebeğin ruhsal gelişimi açısından, sağlıklı bir anne-bebek ilişkisinin önemi bilinmektedir, bu ilişkinin sağlıklı olmadığı durumlarda bebek stres altına girmekte ve gelişimi etkilenmektedir (Green ve Goldwyn 2002). Bu nedenle stres çalışmalarının bir kısmı bu ilişki üzerine yoğunlaşmıştır. Sıçanlarda da insanlardaki gibi annelik davranışında bireysel farklılıklar görülmektedir. Bazı sıçanlar, yavrularına daha çok temas eder, onları yalar, tımarlar ve emzirirken (yüksek yalama-tımarlama-emzirme), bir grup sıçan bu davranışları çok daha az (düşük yalama-tımarlama-emzirme) gösterir. İlk gruptaki annelerin yavrularının, düşük yalama-tımarlama-emzirme davranışları gösteren annelerin yavrularıyla karşılaştırıldığında, erişkin yaşamda daha az anksiyeteli olduğu ve strese verdikleri HPA yanıtının daha az olduğu bildirilmiştir (Liu ve ark. 1997, Caldji ve ark. 1998). Düşük yalama-tımarlama-emzirme davranışları gösteren anneye doğan yavruların, yüksek yalama-tımarlama-emzirme davranışları gösteren anne tarafından yetiştirildiğinde gelişimlerinin yüksek yalama-tımarlama-emzirme davranışları gösteren annenin doğurup büyüttüğü yavrularla benzer olduğu bildirilmiştir. Benzer

şekilde yüksek yalama-tımarlama-emzirme davranışları gösteren anneye doğup düşük yalama-tımarlama-emzirme davranışları gösteren anne tarafından yetiştirilen yavrular da düşük yalama-tımarlama-emzirme davranışları gösteren annenin doğurup büyüttüğü yavrularla benzer gelişim göstermiştir (Francis ve ark. 1999). Bu bulgular, görülen etkilerin kalıtım dışı etkenlere bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Epigenetik süreçlerin erişkin yaşamda genleri dinamik olarak düzenlediği açıklık kazandıktan sonra, hayatın farklı dönemlerinde karşılaşılan stresli yaşam olaylarının duygudurum bozuklukları açısından kritik genlerde yol açtığı epigenetik değişikliklere odaklanılmıştır. Bu çalışmaların büyük bölümü HPA eksenini ile ilişkili molekülleri hedeflemiş, HPA ekseninin düzenlenmesinde kilit rol oynayan glukokortikoid reseptör (GR) geni, hipofizden adrenokortikotropin (ACTH) salınımını arttırarak stresin HPA eksenini üzerindeki etkilerini düzenleyen arjinin vazopresin (AVP) ve kortikotropin-saliverici faktör (CRF) genleri araştırılmıştır.

### Glukokortikoid reseptör (GR) geni

Doğum öncesi stresin ve erken yaşam stresinin, hipokampus ve hipotalamusta GR promotörünün DNA metillenmesini arttırdığı ve buna paralel olarak da GR ifadesini azalttığı bildirilmiştir (Weaver ve ark. 2004, Weaver ve ark. 2005, Mueller ve Bale 2008) (Tablo 2). Düşük yalama-tımarlama-emzirme davranışları gösteren anneye doğup yüksek yalama-tımarlama-emzirme davranışları gösteren anne tarafından büyütülen yavrularda, GR metillenmesinde bu değişiklik gözlenmemiştir. İlginç bir biçimde bir HDAC inhibitörü olan Trikostatin A verilmesinin de düşük yalama-tımarlama-emzirme davranışları gösteren anne yavrularında GR düzeyini yükselttiği bildirilmiştir (Weaver ve ark. 2004). Aynı ekip her iki grup anneden doğan yavrulara erişkin dönemde bir metil verici olan L-metionini sistemik olarak vermenin, hipokampusta GR geni metillenmesi, GR düzeyi ve davranış üzerine etkilerini incelemiştir. Bu müdahale, yüksek yalama-tımarlama-emzirme davranışları gösteren anne yavrularının hipokampuslarında GR promotöründe DNA metillenmesini arttırmış, GR düzeylerini azaltmış ve depresyon-benzeri davranışları arttırmıştır. Düşük yalama-tımarlama-emzirme davranışları gösteren anne yavrularında ise L-metionin verilen ve verilmeyen gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir (Weaver ve ark. 2005) (Tablo 2). Bu bulgular, erken yaşamda oluşan epigenetik değişikliklerin erişkin yaşamda değiştirilebilir olduğunu göstermesi nedeniyle son derece önemlidir. Dolayısıyla olumsuz etmenlerin epigenetik düzeneklerle gen ifadesi üzerinde yol açtığı değişiklikler, erişkin yaşamdaki sağaltımsal müdahalelerle geri çevrilebilir, bu bağlamda yeni tedavi yaklaşımları geliştirilebilir. Yakın zamanlı bir ölümardı beyin araştırması, GR'de hayvan çalışmalarının işaret ettiği epigenetik değişiklikleri insanlarda da tespit etmiştir (McGowan ve ark. 2009). Bu çalışmada, intihar ederek veya

**TABLO 1.** Epigenetik Değişiklikler ve Bunların İşlevleri.

Epigenetik değişiklik	Gen ifadesine etkisi	Bağı ekleyen enzim	Bağı uzaklaştıran enzim
Histon Asetillenmesi	Artış	Histon asetil transferaz (HAT)	Histon deasetilaz (HDAC I-IV)
Histon Fosforilasyonu	Artış	Kinaz	Fosforilaz
Histon-3 Metillenmesi 4. pozisyondaki lizin metillenmesi (H3-K4) 9. pozisyondaki lizin metillenmesi (H3-K9) 27. pozisyondaki lizin metillenmesi (H3-K27)	Artış Azalma Azalma	Histon metil transferaz (HMT)	Histon demetilaz (HDM)
Histon Ubikitinasyonu	Artış	Ubikitin ligaz	Ubikitin proteaz
Histon SUMOyasyonu	Azalma	SUMO E2/E3	SUMO proteaz
DNA metillenmesi	Azalma	DNA metil transferaz (DNMT)	DNA demetilaz

doğal yollarla ölen insanların hipokampuslarında GR düzeyi ve GR promotör metillenmesi incelenmiştir. Stresin etkisini ayırt etmek için intihar ederek ölenler, çocukluğunda istismara uğrayan ve uğramayanlar olarak ikiye ayrılmıştır. Sonuçta intihar ederek ölenler arasında sadece çocukluğunda istismara maruz kalan grubun hipokampuslarında GR düzeyinde düşüklük ve GR promotöründe artmış DNA metillenmesi saptanmıştır (Tablo 2).

Özetle, çalışmalar erken stresli yaşantıların GR geni promotör bölgesinde DNA metillenmesini arttırdığını, dolayısıyla gen ifadesini baskılayıcı epigenetik değişikliklere yol açtığını ve bunun sonucunda GR geninin ifadesinin azaldığını, bunun da erişkin dönemdeki stres yanıtını belirlediğini göstermektedir (Weaver ve ark. 2004, Weaver ve ark. 2005, Mueller ve Bale 2008, McGowan ve ark. 2009).

### Arjinin vazopresin (AVP) ve kortikotrofin-salıverici faktör (CRF) genleri

GR'nin yanı sıra, stresin HPA eksenini üzerindeki etkilerini düzenleyen hipotalamik peptitler AVP ve CRF'de de doğum öncesi stres veya erken yaşam stresi ile epigenetik değişiklikler bildirilmiştir (Mueller ve Bale 2008, Murgatroyd ve ark. 2009). Erken yaşam stresi, sık kullanılan bir modelle, doğum sonrası erken dönemde anne ve yavrunun tekrarlayan şekilde ve belirli sürelerle birbirinden ayrı tutulmasıyla oluşturulmuştur. Sonuçta strese maruz kalan yavruların hipotalamuslarında CRF geninin promotör bölgesinde ve AVP geninin düzenleyici bölgesinde DNA metillenmesinde azalma, buna paralel olarak CRF ve AVP mRNA ifadelerinde artış tespit edilmiştir (Mueller ve Bale 2008, Murgatroyd ve ark. 2009) (Tablo 2).

### Östrojen reseptör- $\alpha$ (ER- $\alpha$ ) geni

Östrojenin de annelik davranışı için önemli olduğu bilinmektedir (Fahrbach ve ark. 1985, Numan ve Sheehan 1997,

Champagne ve ark. 2001, Champagne ve Meaney 2006). Champagne ve arkadaşları (2006), sıçanlarda farklı annelik tarzlarının östrojen reseptörü- $\alpha$  (ER- $\alpha$ ) üzerinde yol açtığı epigenetik değişiklikleri incelemiştir. Biyolojik annesi hangi gruptan olursa olsun yüksek yalama-tımarlama-emzirme davranışları gösteren anneler tarafından büyütülen yavruların hipotalamuslarının medyal preoptik çekirdeğinde ER- $\alpha$  düzeylerinin daha yüksek ve ER- $\alpha$  geninin promotör bölgesindeki metillenmenin daha az olduğunu tespit etmişlerdir (Tablo 2).

### BDNF geni

Stresli yaşam olaylarının yol açtığı epigenetik değişiklikleri araştıran çalışmaların bir başka hedef molekülü, beyinden elde edilen büyüme faktörü (BDNF) genidir (Ayrıntılı gözden geçirme için bakınız Duman ve Monteggia 2006). Bir çalışmada kronik sosyal yenilgi stresine maruz bırakılan erişkin farelerde BDNF genindeki epigenetik değişiklikler incelenmiştir (Tsankova ve ark. 2006). Kronik sosyal yenilgi stresi için fareler 10 gün boyunca kendilerinden büyük ve saldırgan başka bir fareyle 10 dakika bir araya getirilmiş ve sonraki 24 saat boyunca saldırgan farenin kafesinden delikli plastik bir ayrıla ayrılan yan bölmede tutulmuştur. Sonuçta bu farelerin sosyal etkileşimlerinin azaldığı ve bu azalmanın sosyal yenilgi stresi uygulamasını takiben uygulanan kronik antidepresan (imipramin) tedavisi ile geri çevrilebildiği bildirilmiştir. Bu davranışsal bulgulara paralel olarak kronik sosyal yenilgi stresinin hipokampusta H3'ün 27. pozisyonundaki lizin (H3-K27) metillenmesini arttırdığı, BDNF mRNA ifadesini azalttığı gösterilmiştir (Tablo 2).

BDNF geninde doğum öncesi veya erken doğum sonrası dönemde maruz kalınan stresin yol açtığı değişiklikler, takip eden çalışmalarda araştırılmış, ancak tutarlı bulgular bildirilmemiştir. Doğum öncesi stresin hipotalamusta BDNF geninin promotör bölgesinde yol açtığı metillenmeyi inceleyen bir çalışma herhangi bir değişiklik bildirmemiştir (Mueller ve

**TABLO 2.** Psikiyatrik Bozukluklarda Tespit Edilen Epigenetik Değişiklikler.

İlgili gen	Müdahale/hastalık	İncelenen tür/beyin bölgesi	DNA metillenmesine etkisi	Gen ifadesine etkisi	Davranışa etkisi
GR	Erken yaşam stresi <sup>a</sup>	Sıçan/hipokampus	Artış	Azalma	Erişkin stres yanıtında bozulma
	Erişkin dönemde L-metionin uygulaması	Sıçan/hipokampus	Artış <sup>b</sup>	Azalma <sup>b</sup>	Depresyon-benzeri davranışlarda artış
	Doğum öncesi stres	Fare/hipotalamus	Artış	Azalma	Anhedoni, erişkin stres yanıtında bozulma
	Çocuklukta cinsel istismara maruz kalma	İnsan/hipokampus	Artış	Azalma	
AVP	Erken yaşam stresi <sup>c</sup>	Fare/hipotalamus	Azalma	Artış	Depresyon-benzeri davranışlarda artış, erişkin stres yanıtında bozulma, öğrenmede bozulma
CRF	Doğum öncesi stres	Fare/hipotalamus	Azalma	Artış	Anhedoni, erişkin stres yanıtında bozulma
ER- $\alpha$	Erken yaşam stresi <sup>a</sup>	Sıçan/ hipotalamus	Artış	Azalma	
BDNF	Doğum öncesi stres	Fare/hipotalamus	Değişiklik yok	Değişiklik yok	Anhedoni, erişkin stres yanıtında bozulma
	Erken yaşam stresi <sup>a</sup>	Sıçan/ PFK Sıçan/hipokampus	Artış <sup>d</sup> Değişiklik yok	Azalma <sup>d</sup> Değişiklik yok	Annelik davranışının kalıtımı
Reelin	Şizofreni	İnsan/PFK ve oksipital korteks	Artış DNMT1'le DNMT3a'da artış	Azalma	
	Erişkin dönemde L-metionin uygulaması	Fare/Frontal korteks	Artış	Azalma	Sosyal etkileşimde azalma, önuyarı inhibisyonunda bozulma
GAD1	Şizofreni	İnsan/PFK	Artış DNMT1'le DNMT3a'da artış	Azalma	
	Erişkin dönemde L-metionin uygulaması	Fare/Frontal korteks	Artış	Azalma	Sosyal etkileşimde azalma, önuyarı inhibisyonunda bozulma
	L-metionin + VPA/ Sülpirid/klozapin	Fare/Frontal korteks	Azalma	Artış	L-metioninin davranış üzerindeki etkilerini düzeltme
COMT	Şizofreni	İnsan/Frontal lob	Azalma	Artış	

Bale 2008). Buna karşın başka bir çalışma erken yaşam stresi ile prefrontal kortekste (PFK) BDNF promotörü metillenmesinde artış bildirmiştir, ancak bu bulgu hipokampal BDNF geni için tekrarlanamamıştır (Roth ve ark. 2009) (Tablo 2). Bu çalışmada, sıçan yavruları ya daha önceden yavrularına karşı istismar davranışı (yavruyu düşürme, sürükleme, üstüne basma, yavrudan aktif olarak kaçınma) olduğu bilinen annelere ya da yavrularına iyi baktığı bilinen annelere evlat verilmiştir. İstismarcı anneler tarafından büyütülen yavruların PFK'sında BDNF mRNA ifadesinin azaldığı, BDNF geni DNA metillenmesinin arttığı bildirilmiştir. İlginç olarak, annelik davranışının sonraki nesillere aktarıldığı, yani istismara uğrayan yavruların kendi yavrularını istismar ettiği, annelerinden iyi bakım görmüş olanlarınsa kendi yavrularına iyi bakım verdiği gözlenmiştir (Roth ve ark. 2009). Bununla uyumlu olarak istismara uğrayan yavrulardan doğan sıçanların

BDNF geninde önceki nesilde gözlenen metillenmenin sürdüğü tespit edilmiştir. Metillenme istismara uğrayan annelerden doğan yavruların, normal anneler tarafından büyütülmesi ile kısmen azaltılabilmektedir. Bu bulgu, kalıtılan epigenetik değişikliklerin, daha sonraki çevresel koşullarla değiştirilebildiğini göstermesi açısından önem taşımaktadır.

### Epigenetik düzenekleri hedef alan antidepresan tedavi stratejileri

Yukarıda özetlenen bulgular, epigenetik düzenekleri yeni antidepresan tedavi stratejileri geliştirme çabalarının odaklarından biri haline getirmiştir. Giderek artan sayıda çalışma, bilinen antidepresan ilaçların epigenetik düzeneklerle etki edebileceğine dair kanıtlar sunmaktadır. Kronik imipramin tedavisinin, kronik sosyal yenilgi stresine maruz bırakılan

TABLO 2'nin Devamı.

İlgili gen	Müdahale/hastalık	İncelenen tür/beyin bölgesi	Histon metillenmesine etkisi	Gen ifadesine etkisi	Davranışa etkisi
BDNF	Kronik sosyal yenilgi stresi	Fare/hipokampus	H3-K27 metillenmesinde artış	Azalma	Sosyal etkileşimde azalma
	Kronik imipramin	Fare/hipokampus	H3-K4 metillenmesinde artış	Artış	Sosyal etkileşimde artış
GAD-1	Sağlıklı bireyler Şizofreni	İnsan/PFK	H3-K4 metillenmesinde artış H3-K4 metillenmesinde azalma <sup>e</sup> ve HDAC1'de artış	Artış Azalma	
	Klozapin		H3-K4 metillenmesinde artış	Artış	
Birçok gen	Akut kokain	Fare/Akümbens çekirdek	H3-K9 metillenmesinde artış	Azalma	
	Kronik kokain	Fare/Akümbens çekirdek	H3-K9 metillenmesinde azalma HMT enzimi G9a'da azalma	Artış	İki bölmeli bir alanda kokain verilen bölmede kalma tercihinde (koşullu yer tercihi yanıtı) artış
İlgili gen	Müdahale/hastalık	İncelenen tür/beyin bölgesi	Histon asetillenmesine etkisi	Gen ifadesine etkisi	Davranışa etkisi
BDNF	Tekrarlayan elektrokonvulzif nöbet	Sıçan/hipokampus	H3 asetillenmesinde artış	Artış	Antidepresan etki
	Kronik kokain	Fare/akümbens çekirdek	H3-asetillenmesinde artış	Artış	İki bölmeli bir alanda kokain verilen bölmede kalma tercihinde (koşullu yer tercihi yanıtı) artış
Birçok gen	Kronik sosyal yenilgi stresi	Fare/akümbens çekirdek	H3-asetillenmesinde artış HDAC2 ve HDAC5'te azalma		Sosyal etkileşimde azalma
	Kronik imipramin/ HDAC inhibitörleri	Fare/akümbens çekirdek	H3-asetillenmesinde HDAC5'te artış		Sosyal etkileşimde artış ve antidepresan etki
	Majör depresyon	İnsan/akümbens çekirdek	H3-asetillenmesinde artış HDAC2'te azalma		
Birçok gen	Kronik kokain	Fare/akümbens çekirdek	H3-asetillenmesinde artış H4-asetillenmesinde artış	Artış	İki bölmeli bir alanda kokain verilen bölmede kalma tercihinde (koşullu yer tercihi yanıtı) artış
c-fos	Akut kokain	Fare/akümbens çekirdek	H4-asetillenmesinde artış	Artış	
fosb	Akut kokain	Fare/akümbens çekirdek	H4-asetillenmesinde artış	Artış	
cdk5	Kronik kokain	Fare/akümbens çekirdek	H3-asetillenmesinde artış	Artış	İki bölmeli bir alanda kokain verilen bölmede kalma tercihinde (koşullu yer tercihi yanıtı) artış

<sup>a</sup> Düşük yalama-tımarlama-emzirme davranışları gösteren anne tarafından büyütülme, <sup>b</sup> Yalnız yüksek yalama-tımarlama-emzirme davranışları gösteren anneler tarafından yetiştirilen yavru-  
rularında, <sup>c</sup> Doğum sonrası erken dönemde anneden tekrarlayan şekilde ve belirli sürelerle ayrı tutulma, <sup>d</sup> Aynı epigenetik değişiklik sonraki nesilde de tespit edilmiştir, <sup>e</sup> Sadece kadınlarda.

hayvanlarda hipokampusta BDNF geninin H3 asetillenmesini ve H3'te 4. pozisyonundaki lizin (H3-K4) metillenmesini arttırdığı saptanmıştır (Tsankova ve ark. 2006) (Tablo 2). Kronik sosyal yenilgi stresinin BDNF üzerindeki etkisini H3-K27 metillenmesini arttırarak yaptığı hatırlanacak olursa, bu bulgu epigenetik düzenekleri kullanarak etki etmesi tasarlanan yeni tedavi yaklaşımlarının, hastalıkta saptanan epigenetik değişikliği düzeltmeden de etki edebileceğini göstermektedir. İlginç bir şekilde aynı grubun yaptığı başka bir çalışmada, etkin bir antidepresan tedavi yöntemi olan tekrarlayan elektrokonvulzif nöbetin (EKN) sıçan hipokampusunda H3 asetillenmesini ve BDNF mRNA ifadesini arttırdığı bildirilmiştir (Tsankova ve ark. 2004) (Tablo 2). Bunların yanı

sıra duygudurum düzenleyici olarak kullanılan valproik asitin bir HDAC inhibitörü olması, dolayısıyla nöronlarda histon asetillenmesini arttırması da yukarıdaki çalışma bulgularını desteklemektedir (Tremolizzo ve ark. 2002, Yıldırım ve ark. 2003, Dong ve ark. 2005). Bu nedenle HDAC'lerin duygudurum bozukluklarındaki rolü de çok sayıda araştırmaya konu olmuştur. Kronik stresin ve antidepresan uygulamalarının HDAC ifadesi üzerine etkisini inceleyen çalışmalar birbiriyle uyumsuz sonuçlar bildirmiştir. Bu çalışmalardan biri kronik sosyal yenilgi stresi sonrasında kronik imipramin uygulamasının hipokampusta HDAC5 mRNA ifadesini azalttığını (Tsankova ve ark. 2006); diğerleri ise bunun tam aksine kronik sosyal yenilgi stresi uygulamasının akümbens çekirdekte

HDAC5 ve HDAC2 ifadesini azalttığını, kronik imipraminin ise HDAC5 ifadesini arttırdığını bildirmiştir (Renthal ve ark. 2007, Covington ve ark. 2009) (Tablo 2). Ancak BDNF ifadesinin de sözü edilen iki beyin bölgesinde stresle zıt yönlerde değiştiği (stres akümbens çekirdekte BDNF ifadesini artırırken, hipokampusta azaltır) göz önüne alındığında bu bulgulardaki çelişki anlaşılabilir (Nestler ve ark. 2002). Bu verilerden yola çıkarak HDAC inhibitörlerinin antidepresan etkinliğini sınavan çalışmalar depresyon tedavisi için umut vaat etmektedir.. Seçici olmayan HDAC inhibitörleri sodyum butirat ile suberoylanilid hidroksamik asitin (SAHA) ve seçici HDAC inhibitörü MS-275'in depresyon-benzeri davranışı değerlendirmede kullanılan birçok testte antidepresan etki gösterdiği bildirilmiştir (Tsankova ve ark. 2006, Schroeder ve ark. 2007, Covington ve ark. 2009) (Tablo 2).

Bu bulgular, H3 asetillenmesini veya H3-K4 metillenmesi artıran; başka bir deyişle gen ifadesi üzerinde etkinleştirici nitelikteki epigenetik değişikliklerin rol oynadığı ortak bir antidepresan düzeneği düşündürmektedir. Ancak kronik sosyal yenilgi stresinde ve klinik depresyonlu hastaların ölümardı beyin incelemesinde akümbens çekirdekte H3-asetillenmesinde artış ve bunun yanı sıra HDAC2 ve HDAC5 ifadelerinde azalma bildiren çalışmalar bu önermeyi desteklememektedir (Renthal ve ark. 2007, Covington ve ark. 2009). Ayrıca seçici olmayan monoamin oksidaz inhibitörlerinin, hücre kültürlerinde etkinleştirici nitelikte bir epigenetik değişiklik olan H3-K4 metillenmesini önlediği gösterilmiştir (Lee ve ark. 2006). Bu nedenle yukarıda sözü edilen gözlemin bir başka açıklaması kronik uyarınların histon asetillenmesini arttırdığı şeklinde olabilir, bu konunun daha ayrıntılı incelenmesi gerekmektedir.

## **ŞİZOFRENİDE EPİGENETİK DÜZENLENME**

Şizofreni hastalarının beyinlerinde olası bir biyolojik belirteç tespit etmek amacıyla yapılan çalışmalarda 100'den fazla belirteç incelenmiş, reelin ve glutamik asit dekarboksilaz (GAD) sıkça çalışılmıştır (Impagnatiello ve ark. 1998, Guidotti ve ark. 2000, Costa ve ark. 2004, Torrey ve ark. 2005). Her iki protein de kortikal GABA'erjik nöronlarda ifade edilmektedir. GAD, GABA sentezinde rol alırken, hücre dışı matriks proteini olan reelin dendritlere bağlanarak öğrenme ve bellekte önemli olan uzun erimli güçlendirmede (long term potentiation) rol oynar. Hem reelin hem de GAD1 mRNA'larında düşüklük şizofreni beyinlerinde en çok tekrarlanan bulgulardan biridir (Akbarian ve ark. 1995, Fatemi ve ark. 2000, Guidotti ve ark. 2000, Benes ve ark. 2007, Benes ve ark. 2008, Hashimoto ve ark. 2008). Bu da şizofrenide GABA'erjik sistemin düzenlenmesinde bozukluk olduğuna işaret etmektedir. Bu bozukluğun şizofreni hastalarında görülen çalışma belleğindeki bozulmayla ilişkili olduğu bildirilmiştir (ayrıntılı gözden geçirme için bakınız Lewis ve ark. 2005).

## **GABA'erjik sistemle ilişkili genlerde histon yapısında bildirilmiş epigenetik değişiklikler**

Sağlıklı insanlarda GABA'erjik sistemin gelişim boyunca dinamik biçimde düzenlendiği gösterilmiştir (Huang ve ark. 2007). İnsan prefrontal korteksinin gelişimi esnasında, GAD ile diğer GABA'erjik genler olan nöropeptit Y ve somatostatin gen promotörlerinin H3-K4 metillenmesinde, doğum öncesi dönemden başlayarak ergenlik dönemine kadar süren bir artış olduğu bildirilmiştir (Tablo 2). Bu artışa kortikal ara nöronlarda ifade edilen bir HMT enziminin aracılık ettiği saptanmıştır. Beklendiği gibi bu metillenme artışının, ilgili genlerin mRNA ifadesinde artışla paralellik gösterdiği bildirilmiştir. Kadın şizofreni hastalarında GAD1 geninin H3-K4 metillenmesinde azalma olduğu ve klozapinin bu azalmayı geri çevirdiği tespit edilmiştir (Huang ve ark. 2007) (Tablo 2). Şizofreni hastalarında histon yapısında değişiklikler olduğunu düşündüren bir başka kanıt da bu hastaların ölümardı beyin incelemesinde HDAC1 enziminde artış bildiren çalışmalardan gelmektedir (Benes ve ark. 2007, Sharma ve ark. 2008) (Tablo 2).

## **GABA'erjik sistemle ilişkili genlerde DNA metillenmesinde bildirilmiş değişiklikler**

Birçok çalışma histon yapısındaki değişikliklerin yanı sıra, reelin ve GAD1 genlerinin promotör bölgelerinde DNA metillenmesinde artış ve ilgili gen ifadelerinde azalma bildirmiştir (Abdolmaleky ve ark. 2005, Grayson ve ark. 2005, Huang ve Akbarian 2007, Costa ve ark. 2009) (Tablo 2). Buna paralel olarak şizofreni hastalarının kortekslerinin I., II. ve IV. tabakalarındaki GABA'erjik nöronlarda DNA metillenmesinden sorumlu enzimler DNMT1'de ve DNMT3a'da artış bildirilmiştir (Veldic ve ark. 2004, Veldic ve ark. 2005, Ruzicka ve ark. 2007, Costa ve ark. 2009, Zhubi ve ark. 2009) (Tablo 2). Hücre kültürlerinde DNMT inhibitörlerinin uygulanmasının veya DNMT1 enziminin silinmesinin reelin mRNA ifadesini arttırdığı gösterilmiştir (Noh ve ark. 2005, Kundakovic ve ark. 2007). Bulgular dolaylı olarak, DNMT enzimindeki bu artışın reelin ve GAD1 genlerinin aşırı metillenmesinden sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Öte yandan, reelin ve GAD1 metillenmesinde değişiklik bildirmeyen çalışmalar da mevcuttur (Tamura ve ark. 2007, Mill ve ark. 2008, Tochigi ve ark. 2008). Bu durum taranan gen bölgesinin ya da metillenmeyi saptamak için kullanılan yöntemin farklılığından kaynaklanabilir.

Bununla birlikte ölümardı bir çalışmada, tüm genomu içeren tarama sonucunda şizofren hastaların beyinlerinde nörogelişimsel, glutamaterjik ve GABA'erjik sistemle ilişkili çok sayıda genin metillenme düzeyinde değişiklik bildirilmiştir (Mill ve ark. 2008). Şizofreni hastalarına araştırma amacıyla bir metil vericisi olan L-metionin verilmesinin hastalık belirtilerini kötüleştirme de metillenmenin bu bozukluğun nörobiyolojisinde önemli olabileceğini düşündürmektedir (Antun ve ark. 1971, Cohen ve ark. 1974). Bu bulguyla uyumlu olarak,

L-metioninin tekrarlayan enjeksiyonlarının farelerde önuyarı (prepulse) inhibisyonunu bozduğu, reelin ve GAD promotör bölgelerinde DNA metillenmesini artırdığı ve bu genlerle ilgili mRNA'ların ifadesini azalttığı saptanmıştır (Tremolizzo ve ark. 2002, Dong ve ark. 2005) (Tablo 2).

### **Dopaminerjik sistemle ilişkili genlerde bildirilen epigenetik değişiklikler**

Epigenetik çalışmalar dopaminerjik sisteme de odaklanmıştır, ancak bu alandaki çalışmaların sayısı azdır. Katekol-O-metiltransferaz (COMT), katekolaminlerin metabolizmasında görev alan bir enzimdir ve ifadesindeki artış frontal kortekste dopaminin yıkımını artırarak dopamin düzeyine neden olabilir. Şizofreni hastalarının frontal loblarında COMT geni promotörünün metillenmesinde azalma ve COMT ifadesinde artış tespit edilmiş (Abdolmaleky ve ark. 2006) (Tablo 2), ancak bu bulgu diğer çalışmalarla tekrarlanamamıştır (Murphy ve ark. 2005, Dempster ve ark. 2006, Iwamoto ve Kato 2009).

### **Epigenetik düzenekleri hedef alan antipsikotik tedavi stratejileri**

Şizofrenideki epigenetik değişikliklerin düzeltilmesi, çok sayıda ilaç çalışmasının hedefi haline gelmiştir. Kromatin yapısını değiştiren ilaçlar, geleneksel antipsikotik ilaçlara yanıt vermeyen negatif belirtilerin tedavisinde umut vermektedir (Kirkpatrick ve ark. 2001). Bu bağlamda HDAC inhibisyonu, HMT veya HDM inhibisyonu, DNMT inhibisyonu ve DNA demetilaz etkinleştirilmesi denenmektedir (Gavin ve Sharma 2010). HDAC inhibitörlerinin şizofreni hastalarında faydalı olabileceğini düşündüren çok sayıda bulgu vardır. Dong ve arkadaşları (2008), metionin verilen farelerde HDAC inhibisyonu yapan antipsikotik ilaçlar sulpirid ve klozapinin etkilerini bu özelliğe sahip olmayan antipsikotikler haloperidol ve olanzapinle karşılaştırmıştır. Sonuçta, reelin ve GAD promotör bölgelerinde metionin uygulamasının yol açtığı metillenme artışını sadece sulpirid ve klozapinin geri çevirdiği saptanmıştır (Tablo 2). HDAC inhibitörü olan valproik asitin (VPA), farelerde metioninin yol açtığı şizofreni-benzeri davranışsal ve epigenetik değişiklikleri geri çevirdiği gösterilmiştir (Tremolizzo ve ark. 2002, Dong ve ark. 2005, Tremolizzo ve ark. 2005) (Tablo 2). VPA'nın, hücre kültürlerinde DNMT enzimini inhibe ederek, reelin ve GAD mRNA düzeylerini artırdığı gösterilmiştir (Kundakovic ve ark. 2009). HDAC inhibitörlerinin, bu etkilerinin yanı sıra DNA demetilaz enzimini indükleyerek etki ettiğine işaret eden çalışmalar da mevcuttur (Detich ve ark. 2003, Weaver ve ark. 2004, Dong ve ark. 2008).

### **MADDE BAĞIMLILIĞINDA EPİGENETİK DÜZENLENME**

Beynin ödül bölgelerinde gen ifadelerindeki değişikliklerin madde bağımlılığının oluşmasında ve sürdürülmesinde

önemli olduğu düşünülmektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar, bu gen ifadelerinin kısmen epigenetik düzeneklerle değiştirildiğine işaret etmektedir (Kumar ve ark. 2005, Levine ve ark. 2005, Renthall ve ark. 2007).

### **Madde bağımlılığında histon asetillenmesi**

Madde bağımlılığında en yaygın gösterilmiş epigenetik değişikliklerden biri histon asetillenmesidir. Histon asetillenmesinin gen ifadesini etkinleştirici bir epigenetik değişiklik olduğu hatırlanacak olursa, bunun çok sayıda genin ifadesinde artışa yol açması beklenebilir. Kokainin baskın etkisinin gen etkinleştirme olduğu daha önce gösterilmiştir (McClung ve Nestler 2003). Epigenetik bulgular da bu bulguyla uyum göstermektedir. Yakın zamanda yapılan bir genom-boyu taramada tekrarlayan kokain uygulaması sonucunda 1000'in üzerinde gende H3 asetillenmesinde, 700'e yakın gende de H4 asetillenmesinde artış bildirilmiştir (Tablo 2). Bunun aksine çok daha az sayıda gende H3 ve H4 asetillenmelerinde (sırasıyla 83 ve 123) azalma saptanmıştır (Renthall ve ark. 2009). Nitekim başka bir çalışmada tekrarlayan kokain uygulamasının akümbens çekirdekte heterokromatin miktarını dinamik olarak düzenlediği ve 24 saat sonunda heterokromatin miktarını azalttığı bildirilmiştir (Maze ve ark. 2011). Dolayısıyla kokain, DNA-histon paketindeki sıklığı azaltarak çok sayıda genin ifade edilebilirliğini arttırmaktadır. Hayvanlarda akut kokain uygulaması akümbens çekirdekte c-fos ve fosb hızlı erken genlerinin (immediate early genes) promotör bölgelerinde H4 asetillenmesini ve bu genlerin ifadelerini arttırmıştır (Kumar ve ark. 2005) (Tablo 2). Bunun yanı sıra akümbens çekirdekte ve dorsal striatumda H3 fosfo-asetillenmesinde artış bildirilmiştir (Brami-Cherrier ve ark. 2005, Kumar ve ark. 2005). Tekrarlayan kokain uygulamasının BDNF ve siklin-bağımlı kinaz-5 (cdk5) gen ifadelerini artırdığı bilinmektedir (Bibb ve ark. 2001, Grimm ve ark. 2003). Bunlarla uyumlu olarak kronik kokain uygulamasının her iki gen promotöründe da H3 asetillenmesini artırdığı bildirilmiştir (Kumar ve ark. 2005, Renthall ve ark. 2009) (Tablo 2).

### **Madde yoksunluğunun histon asetillenmesinde yol açtığı değişiklikler**

Madde bağımlısı olan hastalarda maddeyi bıraktıktan çok sonra da, özellikle madde ile ilgili uyarılarla karşılaştıklarında aşerme (craving) siktir ve nüks nedenidir (Drummond 2000). Dolayısıyla madde kullanımı kesilse bile beyindeki etkileri sürmektedir. Moleküler etkilerin davranışsal etkiler kadar uzun sürüp sürmediğini araştırmak için, kronik kokain uygulaması kesildikten 1, 10 ve 100 gün sonra çeşitli gen ifadeleri ve bu genlerdeki histon asetillenmeleri incelenmiştir (Freeman ve ark. 2008). İncelenen hızlı erken genlerin ifadelerinin hem medyal PFK'da hem de akümbens çekirdekte azaldığı ve bu hızlı erken genlerden erken büyüme yanıtı-1 (egr1= early growth response-1) promotörünün H3 asetillenmesinde azalma olduğu



bildirilmiştir. İlginç olarak H3 asetillenmesindeki azalmanın akümbens çekirdekte yoksunluğun 10. günü de devam ettiği gösterilmiştir (Freeman ve ark. 2008). Bunların yanında bazı genlerin ifadesi madde kullanımı esnasında artarken, yoksunlukta normale dönmektedir. Örneğin tekrarlayan kokain uygulaması ile akümbens çekirdekte kokain ve amfetaminin düzenlediği transkript (CART) geninin hem H3 hem de H4 asetillenmesinde artış olduğu, ancak kokain kesildikten sonra CART ifadesinin kontrol düzeylerine döndüğü bildirilmiştir (Freeman ve ark. 2008, Renthall ve ark. 2009).

### **Madde bağımlılığında histon deasetilaz inhibitörleri**

Madde bağımlılığında, epigenetik çalışmaların bir başka hedefi de histon yapısında değişiklik yapan enzimlerdir. Bunlar arasında farklı HDAC sınıfları incelenmiştir, HDAC inhibitörlerinin kokainin davranışsal etkilerini ve H3 fosfoasetillenmesini arttırdığı gösterilmiştir (Kumar ve ark. 2005, Renthall ve ark. 2007). Bunun yanı sıra HDAC inhibisyonunun D1 reseptör agonistlerinin ve amfetaminin de davranışsal etkilerini arttırdığı bildirilmiştir (Kalda ve ark. 2007, Schroeder ve ark. 2008). Buraya kadar sözü edilen 1. ve 2. sınıf HDAC inhibitörlerinin yanı sıra 3. sınıf HDAC enzimleri sirtuinlerin de madde bağımlılığında rolü olabileceği gösterilmiştir. Tekrarlayan kokain uygulaması sonrası akümbens çekirdekte sirtuin 1 ve sirtuin 2 genlerinin histon asetillenmesinde ve ifadelerinde artış tespit edilmiştir (Renthall ve ark. 2009). İlginç şekilde sirtuin agonisti verildiğinde kokaine verilen davranışsal yanıtın arttığı, sirtuin antagonistinin ise bunun aksi etki gösterdiği bildirilmiştir.

Kronik kokainin, akümbens çekirdekte HDAC5 ifadesini etkilemediği, ancak fosforlanmasını değiştirdiği saptanmıştır (Renthall ve ark. 2007). Bu çalışmada kronik kokain uygulamasının HDAC5 fosforlanmasını arttırdığı ve bunun da HDAC5'in çekirdekte sitoplazmaya ihraç edilmesine neden olduğu bildirilmiştir. Bu değişiklik akut kokain uygulaması sonrasında izlenmemiştir. Bu da kronik kokain kullanımının davranışsal etkilerine, bu epigenetik düzeneğin katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Bu çıkarmayla uyumlu olarak akümbens çekirdekte HDAC5'in ifadesinin arttırılmasının kokaine bağlı davranışsal etkileri azalttığı, HDAC5 geninin silinmesinin ise kokainin ödülleyici etkilerine duyarlılığı arttırdığı bildirilmiştir (Renthall ve ark. 2007).

### **Madde bağımlılığında histon metillenmesi**

Kokain, asetillenmenin yanı sıra histon metillenmesinde de değişikliklere yol açmaktadır. Akut ve kronik kokain uygulamalarının akümbens çekirdekte H3-K9 metillenmesini dinamik olarak ve birbirlerinden farklı yönlerde düzenlediği bildirilmiştir (Maze ve ark. 2010, Maze ve ark. 2011) (Tablo 2). Akut kokain H3-K9 metillenmesini hızlı bir biçimde arttırmakta, bu etki 24 saat sonunda kontrol düzeylerine

dönmektedir. Ancak kronik kokain H3-K9 metillenmesinde önce geçici bir artış, daha sonra madde kesildikten sonra en az 1 hafta süren azalmaya neden olmaktadır. H3-K9 metillenmesinde azalmanın gen ifadesini arttırması beklenmediğinden, bu bulgular da histon asetillenmesi çalışmalarıyla uyumludur ve gen ifadesini arttıran müdahalelerin bağımlılık yapan maddelere duyarlılığı arttırdığını düşündürmektedir (Renthall ve Nestler 2008). Histon metillenmesinde rol alan bir HMT enzimi G9a'nın kokainin davranışsal yanıtlarını düzenlediği gösterilmiştir (Maze ve ark. 2010). Akümbens çekirdekte tekrarlayan kokain uygulaması sonrası G9a'nın ifadesinin ve H3-K9 metillenmesinin azaldığı bildirilmiştir (Tablo 2). Bununla uyumlu olarak akümbens çekirdekte G9a'nın ifadesinin arttırılmasının H3-K9 metillenmesini arttırdığı, tekrarlayan kokain uygulamasının indüklediği birçok gen ifadesini azalttığı ve kokainin yol açtığı davranışsal ve morfolojik değişiklikleri geri çevirdiği gözlenmiştir (Maze ve ark. 2010).

Bu bulgular, uzun süreli madde kullanımının hem kullanım esnasında, hem de madde bırakıldıktan sonra ortaya çıkan uzun süren etkilerinin en azından bir kısmına epigenetik düzenlemelerin aracılık ettiğini düşündürmektedir. Dolayısıyla bu düzenlemeleri hedef alan farmakolojik veya genetik müdahaleler tedavi için umut vaat etmektedir.

## **SONUÇ**

Çalışmalar epigenetik düzenlemelerin, gen ifadesini değiştirerek, çevresel faktörlerin etkilerini genomu taşıdığını ve bu değişikliklerin kalıtılarak sonraki nesile aktarılabilirdiğini ortaya koymuştur. Bunun sağkalım ve çevreye uyum için son derece önemli bir işlev olduğu açıktır.

Epigenetik çalışmalarla elde edilen bilgiler, insan davranışı ve psikiyatrik hastalıklar ile ilgili önemli ipuçları vermekte, çeşitli psikiyatri ve psikoloji okullarının davranış ve psikopatoloji ile ilgili sunduğu bilgileri tamamlamaktadır. Beyin gibi genom da dinamiktir ve çevreyle etkileşim halindedir. Doğum öncesinden başlayarak yaşam boyu karşılaştığımız her olayın davranışlarımızda, kişiliğimizde ve geliştirdiğimiz ruhsal bozukluklarda etkisi vardır ve yaşantıların bu etkisinde gen ifade kalıplarındaki değişimin önemli rolü olduğu anlaşılmaktadır. Bu alandaki çalışmaların diğer heyecan verici yönü gen ifade kalıplarındaki değişimin geri dönüşlü olabilmesidir. Hastalık gelişiminde rol alan epigenetik düzeneklerin daha iyi anlaşılması, psikiyatrik bozukluklar için yeni tedavi stratejileri geliştirilebilmesi, hatta belki de önlenbilmesi açısından yol gösterici olabilir. Bu nedenle psikiyatri, nörobiyoloji ve genetik alanlarında çalışan bilim adamlarının ortaklaşa yürütecekleri çalışmalara gereksinim vardır.

## KAYNAKLAR

- Abdolmaleky HM, Cheng KH ve ark. (2006) Hypomethylation of MB-COMT promoter is a major risk factor for schizophrenia and bipolar disorder. *Hum Mol Genet*, 15:3132-45.
- Abdolmaleky HM, Cheng KH, Russo A ve ark. (2005) Hypermethylation of the reelin (RELN) promoter in the brain of schizophrenic patients: a preliminary report. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 134(1):60-6.
- Akbarian S, Kim JJ, Potkin SG ve ark. (1995) Gene expression for glutamic acid decarboxylase is reduced without loss of neurons in prefrontal cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*, 52:258-66.
- Antun FT, Burnett GB, Cooper AJ ve ark. (1971) The effects of L-methionine (without MAOI) in schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 8:63-71.
- Benes FM, Lim B, Matzilevich D ve ark. (2008) Circuitry-based gene expression profiles in GABA cells of the trisynaptic pathway in schizophrenics versus bipolars. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105:20935-20940.
- Benes FM, Lim B, Matzilevich D ve ark. (2007) Regulation of the GABA cell phenotype in hippocampus of schizophrenics and bipolars. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104:10164-10169.
- Bibb JA, Chen J, Taylor JR ve ark. (2001) Effects of chronic exposure to cocaine are regulated by the neuronal protein Cdk5. *Nature*, 410:376-80.
- Brami-Cherrier K, Valjent E, Herve D ve ark. (2005) Parsing molecular and behavioral effects of cocaine in mitogen- and stress-activated protein kinase-1-deficient mice. *J Neurosci*, 25:11444-54.
- Caldji C, Tannenbaum B, Sharma S ve ark. (1998) Maternal care during infancy regulates the development of neural systems mediating the expression of fearfulness in the rat. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95:5335-40.
- 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*, 301:386-9.
- Champagne F, Diorio J, Sharma S ve ark. (2001) Naturally occurring variations in maternal behavior in the rat are associated with differences in estrogen-inducible central oxytocin receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98:12736-741.
- Champagne FA, Meaney MJ (2006) Stress during gestation alters postpartum maternal care and the development of the offspring in a rodent model. *Biol Psychiatry*, 59:1227-35.
- Champagne FA, Weaver IC, Diorio J ve ark. (2006) Maternal care associated with methylation of the estrogen receptor- $\alpha$ 1b promoter and estrogen receptor- $\alpha$  expression in the medial preoptic area of female offspring. *Endocrinology*, 147:2909-15.
- Cohen SM, Nichols A, Wyatt R ve ark. (1974) The administration of methionine to chronic schizophrenic patients: a review of ten studies. *Biol Psychiatry*, 8:209-25.
- Costa E, Chen Y, Dong E ve ark. (2009) GABAergic promoter hypermethylation as a model to study the neurochemistry of schizophrenia vulnerability. *Expert Rev Neurother*, 9:87-98.
- Costa E, Davis JM, Dong E ve ark. (2004) A GABAergic cortical deficit dominates schizophrenia pathophysiology. *Crit Rev Neurobiol*, 16:1-23.
- Covington HE 3rd, Maze I, LaPlant QC ve ark. (2009) Antidepressant actions of histone deacetylase inhibitors. *J Neurosci*, 29:11451-60.
- de Kloet ER, Joels M, Holsboer F (2005) Stress and the brain: From adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci*, 6:463-75.
- Delcuve GP, Rastegar M, Davie JR (2009) Epigenetic control. *J Cell Physiol*, 219:243-50.
- Dempster EL, Mill J, Craig IW ve ark. (2006) The quantification of COMT mRNA in post mortem cerebellum tissue: Diagnosis, genotype, methylation and expression. *BMC Med Genet*, 7:10.
- Detich N, Bovenzi V, Szyf M (2003) Valproate induces replication-independent active DNA demethylation. *J Biol Chem*, 278:27586-92.
- Dong E, Agis-Balboa RC, Simonini MV ve ark. (2005) Reelin and glutamic acid decarboxylase67 promoter remodeling in an epigenetic methionine-induced mouse model of schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102:12578-83.
- Dong E, Nelson M, Grayson DR ve ark. (2008) Clozapine and sulpiride but not haloperidol or olanzapine activate brain DNA demethylation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105:13614-19.
- Drummond DC (2000) What does cue-reactivity have to offer clinical research? *Addiction*, 95 (Suppl. 2): 129-44.
- Duman RS, Monteggia LM (2006) A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry*, 59:1116-27.
- Fahrbach SE, Morrell JI, Pfaff DW (1985) Possible role for endogenous oxytocin in estrogen-facilitated maternal behavior in rats. *Neuroendocrinology*, 40:526-32.
- Fatemi SH, Earle JA, McMenomy T (2000) Reduction in Reelin immunoreactivity in hippocampus of subjects with schizophrenia, bipolar disorder and major depression. *Mol Psychiatry*, 5:654-63, 571.
- Felsenfeld G, Groudine M (2003) Controlling the double helix. *Nature*, 421:448-53.
- Francis D, Diorio J, Liu D ve ark. (1999) Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science*, 286:1155-8.
- Freeman WM, Patel KM, Brucklacher RM ve ark. (2008) Persistent alterations in mesolimbic gene expression with abstinence from cocaine self-administration. *Neuropsychopharmacology*, 33:1807-17.
- Fumagalli F, Molteni R, Racagni G ve ark. (2007) Stress during development: Impact on neuroplasticity and relevance to psychopathology. *Prog Neurobiol*, 81:197-217.
- Gavin DP, Sharma RP (2010) Histone modifications, DNA methylation, and schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*, 34:882-8.
- Glover V (1997) Maternal stress or anxiety in pregnancy and emotional development of the child. *Br J Psychiatry*, 171:105-6.
- Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C ve ark. (2008) Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med*, 359:61-73.
- Gold PW, Chrousos GP (2002) Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: High vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry*, 7:254-75.
- Grayson DR, Jia X, Chen Y ve ark. (2005) Reelin promoter hypermethylation in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102:9341-6.
- Green J, Goldwyn R (2002) Annotation: Attachment disorganisation and psychopathology: New findings in attachment research and their potential implications for developmental psychopathology in childhood. *J Child Psychol Psychiatry*, 43: 835-46.
- Grimm JW, Lu L, Hayashi T ve ark. (2003) Time-dependent increases in brain-derived neurotrophic factor protein levels within the mesolimbic dopamine system after withdrawal from cocaine: Implications for incubation of cocaine craving. *J Neurosci*, 23:742-7.
- Guidotti A, Auta J, Davis JM ve ark. (2000) Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder: a postmortem brain study. *Arch Gen Psychiatry*, 57:1061-9.
- Hashimoto T, Arion D, Unger T ve ark. (2008) Alterations in GABA-related transcriptome in the dorsolateral prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 13:147-61.
- Huang HS, Akbarian S (2007) GAD1 mRNA expression and DNA methylation in prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *PLoS One*, 2:e809.
- Huang HS, Matevosian A, Whittle C ve ark. (2007) Prefrontal dysfunction in schizophrenia involves mixed-lineage leukemia 1-regulated histone methylation at GABAergic gene promoters. *J Neurosci*, 27:11254-62.
- Impagnatiello F, Guidotti AR, Pesold C ve ark. (1998) A decrease of reelin expression as a putative vulnerability factor in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95:15718-23.
- Iwamoto K, Kato T (2009) Epigenetic profiling in schizophrenia and major mental disorders. *Neuropsychobiology*, 60:5-11.
- Jaenisch R, Bird A (2003) Epigenetic regulation of gene expression: How the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet*, 33 (Suppl): 245-54.
- Kalda A, Heidmets LT, Shen HY ve ark. (2007) Histone deacetylase inhibitors modulates the induction and expression of amphetamine-induced behavioral sensitization partially through an associated learning of the environment in mice. *Behav Brain Res*, 181:76-84.
- Kaminsky ZA, Tang T, Wang SC ve ark. (2009) DNA methylation profiles in monozygotic and dizygotic twins. *Nat Genet*, 41:240-5.
- Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA (1999) Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psychiatry*, 156:837-41.

- Kirkpatrick B, Buchanan RW, Ross DE ve ark. (2001) A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 58:165-71.
- Kornberg RD (1974) Chromatin structure: a repeating unit of histones and DNA. *Science*, 184:868-71.
- Kouzarides T (2007) Chromatin modifications and their function. *Cell*, 128:693-705.
- Kumar A, Choi KH, Renthal W ve ark. (2005) Chromatin remodeling is a key mechanism underlying cocaine-induced plasticity in striatum. *Neuron*, 48:303-14.
- Kundakovic M, Chen Y, Costa E ve ark. (2007) DNA methyltransferase inhibitors coordinately induce expression of the human reelin and glutamic acid decarboxylase 67 genes. *Mol Pharmacol*, 71:644-53.
- Kundakovic M, Chen Y, Guidotti A ve ark. (2009) The reelin and GAD67 promoters are activated by epigenetic drugs that facilitate the disruption of local repressor complexes. *Mol Pharmacol*, 75:342-54.
- Lachner M, Jenuwein T (2002) The many faces of histone lysine methylation. *Curr Opin Cell Biol*, 14:286-98.
- Lee MG, Wynder C, Schmidt DM ve ark. (2006) Histone H3 lysine 4 demethylation is a target of nonselective antidepressive medications. *Chem Biol*, 13:563-7.
- Levine AA, Guan Z, Barco A ve ark. (2005) CREB-binding protein controls response to cocaine by acetylating histones at the fosB promoter in the mouse striatum. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102:19186-91.
- Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW (2005) Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*, 6:312-24.
- Liu D, Diorio J, Tannenbaum B ve ark. (1997) Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science*, 277:1659-62.
- Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR ve ark. (2009) Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci*, 10:434-5.
- Maze I, Covington HE 3rd, Dietz DM ve ark. (2010) Essential role of the histone methyltransferase G9a in cocaine-induced plasticity. *Science*, 327:213-6.
- Maze I, Feng J, Wilkinson MB ve ark. (2011) Cocaine dynamically regulates heterochromatin and repetitive element unsilencing in nucleus accumbens. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108:3035-40.
- McClung CA, Nestler EJ (2003) Regulation of gene expression and cocaine reward by CREB and DeltaFosB. *Nat Neurosci*, 6:1208-15.
- McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC ve ark. (2009) Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci*, 12:342-8.
- Metivier R, Gallais R, Tiffoche C ve ark. (2008) Cyclical DNA methylation of a transcriptionally active promoter. *Nature*, 452:45-50.
- Mill J, Tang T, Kaminsky Z ve ark. (2008) Epigenomic profiling reveals DNA-methylation changes associated with major psychosis. *Am J Hum Genet*, 82:696-711.
- Mueller BR, Bale TL (2008) Sex-specific programming of offspring emotionality after stress early in pregnancy. *J Neurosci*, 28:9055-65.
- Murgatroyd C, Patchev AV, Wu Y ve ark. (2009) Dynamic DNA methylation programs persistent adverse effects of early-life stress. *Nat Neurosci*, 12:1559-66.
- Murphy BC, O'Reilly RL, Singh SM (2005) Site-specific cytosine methylation in S-COMT promoter in 31 brain regions with implications for studies involving schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 133(1):37-42.
- Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ ve ark. (2002) Neurobiology of depression. *Neuron*, 34:13-25.
- Noh JS, Sharma RP, Veldic M ve ark. (2005) DNA methyltransferase 1 regulates reelin mRNA expression in mouse primary cortical cultures. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102:1749-54.
- Numan M, Sheehan TP (1997) Neuroanatomical circuitry for mammalian maternal behavior. *Ann N Y Acad Sci*, 807:101-25.
- Renthal W, Kumar A, Xiao G ve ark. (2009) Genome-wide analysis of chromatin regulation by cocaine reveals a role for sirtuins. *Neuron*, 62:335-48.
- Renthal W, Maze I, Krishnan V ve ark. (2007) Histone deacetylase 5 epigenetically controls behavioral adaptations to chronic emotional stimuli. *Neuron*, 56:517-29.
- Renthal W, Nestler EJ (2008) Epigenetic mechanisms in drug addiction. *Trends Mol Med*, 14:341-50.
- Renthal W, Nestler EJ (2009) Chromatin regulation in drug addiction and depression. *Dialogues Clin Neurosci*, 11:257-68.
- Richards EJ (2006) Inherited epigenetic variation--revisiting soft inheritance. *Nat Rev Genet*, 7:395-401.
- Roth TL, Lubin FD, Funk AJ ve ark. (2009) Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF gene. *Biol Psychiatry*, 65:760-9.
- Ruzicka WB, Zhubi A, Veldic M ve ark. (2007) Selective epigenetic alteration of layer I GABAergic neurons isolated from prefrontal cortex of schizophrenia patients using laser-assisted microdissection. *Mol Psychiatry*, 12:385-97.
- Schroeder FA, Lin CL, Crusio WE ve ark. (2007) Antidepressant-like effects of the histone deacetylase inhibitor, sodium butyrate, in the mouse. *Biol Psychiatry*, 62:55-64.
- Schroeder FA, Penta KL, Matevossian A ve ark. (2008) Drug-induced activation of dopamine D(1) receptor signaling and inhibition of class I/II histone deacetylase induce chromatin remodeling in reward circuitry and modulate cocaine-related behaviors. *Neuropsychopharmacology*, 33:2981-92.
- Sharma RP, Grayson DR, Gavin DP (2008) Histone deacetylase 1 expression is increased in the prefrontal cortex of schizophrenia subjects: Analysis of the National Brain Databank microarray collection. *Schizophr Res*, 98:111-7.
- Siegmund KD, Connor CM, Campan M ve ark. (2007) DNA methylation in the human cerebral cortex is dynamically regulated throughout the life span and involves differentiated neurons. *PLoS One*, 2:e895.
- Sweatt JD (2009) Experience-dependent epigenetic modifications in the central nervous system. *Biol Psychiatry*, 65:191-7.
- Tamura Y, Kunugi H, Ohashi J ve ark. (2007) Epigenetic aberration of the human REELIN gene in psychiatric disorders. *Mol Psychiatry*, 12:519, 593-600.
- Tochigi M, Iwamoto K, Bundo M ve ark. (2008) Methylation status of the reelin promoter region in the brain of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*, 63:530-3.
- Torrey EF, Barci BM, Webster MJ ve ark. (2005) Neurochemical markers for schizophrenia, bipolar disorder, and major depression in postmortem brains. *Biol Psychiatry*, 57:252-60.
- Tremolizzo L, Carboni G, Ruzicka WB ve ark. (2002) An epigenetic mouse model for molecular and behavioral neuropathologies related to schizophrenia vulnerability. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99:17095-100.
- Tremolizzo L, Doueiri MS, Dong E ve ark. (2005) Valproate corrects the schizophrenia-like epigenetic behavioral modifications induced by methionine in mice. *Biol Psychiatry*, 57:500-9.
- Tsankova N, Renthal W, Kumar A ve ark. (2007) Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*, 8:355-67.
- Tsankova NM, Bertone O, Renthal W ve ark. (2006) Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nat Neurosci*, 9:519-25.
- Tsankova NM, Kumar A, Nestler EJ (2004) Histone modifications at gene promoter regions in rat hippocampus after acute and chronic electroconvulsive seizures. *J Neurosci*, 24:5603-10.
- Veldic M, Caruncho HJ, Liu WS ve ark. (2004) DNA-methyltransferase 1 mRNA is selectively overexpressed in telencephalic GABAergic interneurons of schizophrenia brains. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101:348-53.
- Veldic M, Guidotti A, Maloku E ve ark. (2005) In psychosis, cortical interneurons overexpress DNA-methyltransferase 1. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102:2152-7.
- Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA ve ark. (2004) Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci*, 7:847-54.
- Weaver IC, Champagne FA, Brown SE ve ark. (2005) Reversal of maternal programming of stress responses in adult offspring through methyl supplementation: Altering epigenetic marking later in life. *J Neurosci*, 25:11045-54.
- Yıldırım E, Zhang Z, Uz T ve ark. (2003) Valproate administration to mice increases histone acetylation and 5-lipoxygenase content in the hippocampus. *Neurosci Lett*, 345:141-3.
- Zhubi A, Veldic M, Puri NV ve ark. (2009) An upregulation of DNA-methyltransferase 1 and 3a expressed in telencephalic GABAergic neurons of schizophrenia patients is also detected in peripheral blood lymphocytes. *Schizophr Res*, 111:115-22.