

Bipolar Hastalığa Genetik Bakış

Uz. Dr. Meral YİRMİBEŞ KARAOĞUZ*, Prof. Dr. Adnan MENEVŞE*

TANIM

Toplumdaki erişkin nüfusun %0.7-1.6'sını tehdit eden bipolar bozukluk, kişinin duygudurumundan iştahına, uykusundan günlük aktivitelerine kadar pekçok fizyolojik fonksiyonlarında düzensizliğe neden olan karmaşık bir hastalıktır (Yüksel 2001). Genellikle genç erişkin yaşlarda başlamasına karşın, farklı yaş gruplarını ilgilendiren bu hastalığın etiyojisinde çok farklı faktörler suçlanmaktadır. Etiyolojide üzerinde en çok durulanlar arasında yer alan genetik faktörler de en az hastalığın kendisi kadar karmaşa göstermekte, "genetik heterojen" bir yapı oluşturmaktadır.

Aile, İkiz ve Evlatlık Çalışmaları

Bipolar bozuklukta genetik faktörlerin önemi ikiz ve evlatlık çalışmaları ile doğrulanmaktadır. Erken çocukluk yaşlarında, tek yumurta (monozigotik: MZ) ve çift yumurta ikizlerinin (dizigotik: DZ) farklı ortamlarda büyütülmesi sonrası yapılan pekçok araştırmada, MZ ikizlerde hastalığın konkordansının DZ ikizlerden daha yüksek olduğu saptanmıştır (Kringlen 1967, Gerson ve Cloninger 1994) Monozigotik ikizlerde konkordans %61-75 oranında saptanırken, birinci derece akrabalarda oran %1.5-15.5'e düşmektedir (Gerson ve Cloninger

1994). Bu da hastalığın geçiş şeklinin tek gen hastalıklarının kalıtım şekline çok multifaktöriyel kalıtım şekli ile uyumlu olduğunu düşündürmektedir. Biyolojik ebeveynleri hasta olan çocukların, sağlıklı ailelerin yanına verilmesi ile yapılan evlatlık çalışmalarında da görülmüştür ki biyolojik ebeveynleri sağlıklı olan çocuklara göre bu çocuklar hastalığa daha fazla yakalanmaktadır (Cadoret 1978).

Hastalığın Kalıtım Şekli ve Bağlantı Analizi Çalışmaları

Bipolar bozukluklarda hastalığın geçiş şekli ile ilgili görüşler yıllar içinde değişik yorumlara neden olmuştur. Bazı ailelerde hastalığın babadan oğula geçmediğinin farkedilmesi, X'e bağlı dominant kalıtım modelini düşündürmüştü ancak daha sonra bazı ailelerde babadan oğula geçtiğinin farkedilmesi, bu hastalığın geçiş şekli konusunda sorulara neden olmuştur (Reich ve ark. 1969). Günümüzde halen hasta bireyin sıklıkla etkilenmiş annesinin olması ve daha çok annenin akrabalarında hastalığın görülmesi "mitokondriyel kalıtım" şeklini düşündürmektedir (McMahon ve ark. 1995). 31 aile ağacı üzerinde yapılan çalışmada %22 oranında hastalığın geçişi anne ile ilişkilendirilmiştir. Bipolar bozukluk ile X kromozomu arasındaki ilişki X kromozomunun üzerindeki Xg kan grubu, renk körlüğü, glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) ve faktör IX (hemofili B) gen bölgesi

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, ANKARA

markırları ile yapılan "bağlantı analizleri (linkage çalışmaları)" ile de desteklenmeye çalışılmıştır (Mendlewicz ve ark. 1992). Bağlantı analizleri ile yapılan çalışmalar hem olumlu, hem de olumsuz sonuçlar vermekle beraber, halen araştırmacıların üzerinde tam anlamı ile fikir birliği ettikleri "gen/genler veya aday gen/genler" bulunmamaktadır. Buna karşın araştırmacılar günümüzde bağlantı analizi çalışmalarını kararlılıkla sürdürmektedirler.

Allel-spesifik DNA metilasyonunun (bir genin ifade lenmesinde tek bir ebeveynin etkin olması) rol oynadığı "genomik basımlama (genomic imprinting)" olayının da bu hastalıkta rol oynadığı düşünülmektedir (Nothen ve ark. 1999). 18. kromozomun p11 bölgesindeki bağlantı analizi çalışmaları geçiş şeklinin daha çok paternal kalıtım ile uyumlu olduğunu göstermekte ve genomik basımlama kavramını doğrulamaktadır. Halen bu çalışmalar devam etmekle beraber hastalığın genomik basımlama ile ilgisi tam anlamı ile kesinlik kazanmamıştır.

X'e bağlı geçiş şekli ile ilgili çelişkili görüşler, araştırmacıları otozomal kromozomlar üzerinde çalışmaya yönlendirmiştir. Özellikle 1989 yılında Smith ve arkadaşlarının bipolar bozukluğu olan 5 üyeye sahip bir Amerikan ailesinde kromozom 9 ve 11 arasında translokasyon (t (9;11) (pter;q 22.3) belirlemeleri, dikkatleri 11. kromozom üzerine çekmiştir. 11. kromozom üzerindeki bu translokasyon bölgesinin, başta alkolizm olmak üzere pek çok psikiyatrik hastalık için "aday gen" konumundaki dopamin D2 reseptör (DRD2) gen bölgesiyle çakışması heyecan uyandırmış; ancak hem DRD2, hem de yine 11. kromozomun uzun kolunda yerleşmiş olan bir diğer gen, tirozinaz geni ile yapılan bağlantı analizleri pozitif sonuç vermemiştir (Mendlewicz ve ark. 1992, Grandy ve ark. 1989, Propping 1998). Ayrıca 11. kromozomun kısa kolunda yer alan HRAS onkogeni ile yapılan sınırlı sayıda çalışma pozitif sonuç verse de daha geniş çalışma grupları ile desteklenmemiştir (Mendlewicz ve ark. 1992). Araştırmacıların öncelikle ilgisini çeken diğer otozomal kromozomlardan 6. (HLA genleri ili ilgili çalışmalar) ve 9. (ABO kan grupları ile ilgili çalışmalar) kromozomlar üzerindeki çalışmalar da pek farklı sonuçlar vermemiştir. Hastalığın oluşumunda metabolizmasındaki bozukluğun önemli olduğu düşünülen

monoaminerjik yol ile ilgili genlerden "monamino oksidaz", "serotonin taşıyıcısı (5HTT)" ve ayrıca "triptofan hidroksilaz (TPH)" aday genleri ile yapılan allel polimorfizmi çalışmalarında da farklı sonuçlar elde edilmiştir (Kato 2001, Propping 1998). Bu genlerin içinde monoaminooksidaz-A geni en çok üzerinde durulan aday genlerden biridir (Kato 2001).

1994 yılında Craddock ve arkadaşları, büyük Britanya'da bir aile üzerinde yaptıkları çalışmada 12. kromozomun q23-q24.1 bölgesinin Darier hastalığı ve bipolar hastalık için ortak bir gen bölgesi olduğunu bildirmişlerdir. Bu görüşü desteklemeyen çalışmalar mevcut olmakla beraber, aynı araştırmacının çalıştığı aile sayısını arttırarak 23 ayrı aile üzerinde benzer sonuçlara ulaştığı bildirilmiştir (Propping 1998).

Son yıllarda otozomal kromozomlar ile ilgili çalışmalar birkaç kromozom ile sınırlı kalmayıp 22 otozomal kromozomun tamamı ve X kromozomunu da içine almıştır (Propping 1998, DeLisi 1997). Birkaç ayrı merkezden eş zamanlı yürütülen çalışmaların sonucunda dikkatler 1, 3, 5, 6, 10, 13, 16, 21, 22 ve X (özellikle Xq22 ile q26-28 bölgeleri) kromozomları üzeri toplanmıştır. Bu kadar geniş yelpazede yürütülen çalışmalarda da herhangi bir kromozom üzerinde pozitif sonuçtan daha çok negatif sonuç bulunmuş ve bulunan pozitif sonuçlar da başka merkezlerden yapılan çalışmalar ile uyumlu bulunamamıştır (Propping 1998). 2001 yılı itibarı ile toplam 13 genom bağlantı analizi çalışması yayınlanmış ve bu çalışmalarda ortak bir gen lokusu bulunamamıştır (Kato 2001). İki veya daha fazla çalışmada 1q21-42, 4p16, 10q21-26, 12q23-24, 13q11-32, 18p11 ve 22q11-12 bölgeleri bipolar bozukluk ile ilişkilendirilmiştir (Craddock ve Jones 1999, DeLisi ve ark. 2000). Tüm bu çalışmalardan çıkan sonuç, son derece genetik heterojen bir hastalık olan bipolar bozukluk için etiolojide genetik faktörlerin önemini açığa çıkarmak için katedilecek daha çok yolun olmasıdır.

Bipolar Bozukluğunun Tirnükleotid Tekrar Hastalıkları ile İlişkisi

Geçiş şekli son derece tartışmalı olan bu hastalıkta "antisipasyon" kavramı bu karışıklığa biraz da olsa açıklık getirebilmektedir. İlk olarak bir kas hastalığı olan myotonik distrofide ortaya atılan bu kavram; bir hastalığın ilk ortaya çıktığı kuşaklara göre takip

eden kuşaklarda daha ağır bir klinik tablo ile ve daha erken yaşlarda ortaya çıkmasıdır (Howeler ve ark. 1989). Daha sonra fragil X ve pekçok hastalıkta önem kazanan bu kavram son zamanlarda "trinükleotid tekrar hastalıkları" denilen DNA bozulmaları gibi daha geniş bir grup hastalıkla ilişkili olarak tanımlanmaya başlamıştır. 1993 yılında Melvin ve arkadaşları bipolar hastalığa sahip 34 ailede antisipasyonun önemini göstermişler, hastalığın 2. kuşakta 1. kuşağa göre 8.9-13.5 yıl daha önce ve 1.8-3.4 kat daha şiddetli ortaya çıktığını belirlemişlerdir. Buradan da bipolar hastalığın trinükleotid tekrar hastalıklarından biri olduğu fikri ortaya atılmıştır. Burada özellikle de CAG tekrarları üzerinde durulmaktadır (O'Donovan ve ark. 1995). CAG tekrarlarının, hem bipolar bozuklukla hem de şizofreni ile ilgili olduğu düşünülmekle beraber, Graham ve arkadaşlarının 1997 yılında 4. kromozomun CAG/CTG tekrarları üzerinde yaptıkları çalışma bunu tam olarak desteklememiştir. Franks ve arkadaşları (1999) aynı tekrarları 12. kromozom üzerinde çalışmışlar ve hastalıkla ilişkili bulamamışlardır. Craddock ve arkadaşları (1997) hastalığın klinik şiddeti ve başlama yaşının CAG/CTG tekrarları ile ilişkisini çalışmışlar ve anlamlı bir fark bulamamışlar; trinükleotid tekrarlarının hastalığın etiolojisinde sorumlu olabilecek tek bir gen değil, genlerden biri olabileceği sonucuna ulaşmışlardır. Bu sonuç, etiolojisinde birden fazla genin rol aldığı hastalıkları ifade eden "oligogenik hastalık" kavramının şizofreni ile beraber bipolar bozukluk için de son derece uygun olduğunu göstermektedir (Gershon 2000). Trinükleotid tekrarları ile ilgili sonuçlar geniş bir yelpazede kabul görmese de, genetik heterojen bir hastalık olan bipolar bozuklukta pekçok trinükleotid tekrarları bilim adamlarının ilgisi ni çekmeye devam edecek gibi görünmektedir.

Gelişen Moleküler Teknikler ile Tanı

Son yıllarda gelişen moleküler analiz yöntemlerinden biri olan DNA mikrodizi tekniği, etiolo-

jisinde pekçok aday gen olan bipolar bozukluk gibi hastalıkların tanısında önem kazanmaktadır (Kato 2001). Bu yöntemle 10 000'den fazla genin "gen ifadenmesini" çalışmak mümkün olmakta, böylece bipolar bozuklukta yeni aday genlerin belirlenmesi gerçekleştirilmektedir. Bu anlamda, Ebstein ve arkadaşları (2000) bipolar hastaların lenfoblastik hücre kültüründe gen ifadenmesini çalışmışlardır. Lenfoblastik hücre kültüründe lityuma cevap veren hücrelerdeki gen ifadenmesi lityuma rezistan hücrelere göre daha yüksek olarak belirlenmiştir. Yine son yıllardaki en gelişmiş benzer moleküler tekniklerden biri olan ve yüzlerce polimorfizmi ve mutasyonu hızlı olarak tarayabilen "GeneChip" tekniği kullanılarak bipolar hastalardaki aday genlerin veya polimorfizmlerin belirlenmesi gerçekleştirilecektir (Kato 2001).

SONUÇ

Sonuç olarak, bipolar hastalık "genetik heterojen" hastalıklardandır. Epistazis, lokus heterojenitesi, allelik heterojenite, dinamik mutasyonlar, genomik basımlama ve mitokondriyal kalıtım gibi pekçok genetik bileşen hastalığa eşlik etmektedir (Sourey ve ark. 2001). Son derece karmaşık olan bu hastalığın geçiş şekli de karmaşa göstermekte ve tipik olarak Mendel kalıtım şekillerine uymamaktadır. Kalıtım şeklindeki bu karışıklığa "antisipasyon" kavramı bir ölçüde açıklık getirmektedir. Antisipasyon kavramı "bu hastalığın trinükleotid tekrar hastalıklarından biri olabilir mi?" sorusunu da gündeme getirmiştir. Günümüzde de trinükleotid tekrarları halen üzerinde çalışılan bir alan olarak önemini korumaktadır. İkiz ve evlat edinme çalışmaları bu hastalığı genetik yatkınlığı desteklemekle beraber, "bağlantı analizi" çalışmaları ile ilgili veya aday gen/genler aynı desteği tam olarak vermemektedir. Ancak artarak devam eden bu alandaki bilimsel çalışmalar, bipolar bozukluğun etiolojisinde genetik faktörlerin gerçek önem ve etkisini açığa çıkarmak için umut verici görünmektedir.

KAYNAKLAR

- Cadoret RJ (1978). Am J Psychiatry, 143:463-466.
 Craddock N, Jones I (1999) Genetics of bipolar disorders. J Med Genet, 36(8):585-594.
 Craddock N, McKeon P, Moorhead S ve ark. (1997) Expanded CAG/CTG repeats in bipolar disorder: No correlation with

phenotypic measures of illness severity. Biol Psychiatry, 42:876-881.

Craddock N, Owen M, Burge S ve ark. (1994) Familial cosegregation of major affective disorder and Darier's disease. Br J Psychiatry, 164:355-358.

- DeLisi LE (1997) 1997 (Vth) World Congress of Psychiatric Genetics Santa Fe, New Mexico, October 19-23, 1997, Sponsored by the International Society of Psychiatric Genetics. *Am J Med Genet, (Neuropsychiatric Genetics)*, 74:238-269.
- DeLisi LE, Craddock N, Detera-Wadleigh S ve ark. (2000) Update on chromosomal locations for psychiatric disorders: Report of the interim meeting of chromosome workshop chairpersons from the VIIth World Congress of Psychiatric Genetics, Monterey, California, October 14-18, 1999. *Am J Med Genet*, 96:434-449.
- Ebstein RP, Horn-Saban S, Nemanov L ve ark. (2000) Differential gene expression profiles due to lithium and bipolar disorder. *Am J Med Genet*, 96:482.
- Franks E, Guy C, Jacopsen N ve ark. (1999) Eleven trinucleotide repeat loci that map to chromosome 12 excluded from involvement in the pathogenesis of bipolar disorder. *Am J Med Genet*, 5:67-70.
- Gershon ES (2000) Bipolar illness and schizophrenia as oligogenic diseases: Implication for the future. *Biol Psychiatry*, 47:240-244.
- Gerson ES, Cloninger CR (1994) *Genetic Approaches to Mental Disorders*. American Psychiatric Press, Washington, DC, s.376.
- Graham S, Carol G, Timothy B ve ark. (1997) Exclusion of CAG/CTG trinucleotide repeat loci which map to chromosome 4 in bipolar disorder and schizophrenia. *Am J Med Genet (Neuropsychiatric Genetics)*, 74:204-206.
- Grandy DK, Marchionni M, Makam H ve ark. (1989) Cloning of the cDNA and gene for a human D2 dopamine receptor. *Proc Natl Acad Sci*, 86:9762-9766.
- Grandy DK, Litt M, Allen L ve ark. (1989) The human dopamine D2 receptor gene located on chromosome 11 at q22-q23 and identifies a Taq 1 RFLP. *Am J Hum Genet*, 45:778-785.
- Howeler CJ, Busch HFM, Geraedts JPM ve ark. (1989) Anticipation in myotonic dystrophy: Fact or fiction. *Brain*, 112:779-797.
- Kato T (2001) Molecular genetics of bipolar disorder. *Neuro Res*, 40:105-113.
- Kringlen E (1967) Heredity and environment in the functional psychoses. An epidemiological- clinical twin study. Universitetsforlaget, Oslo.
- McMahon FJ, Stine OC, Meyers DA ve ark. (1995) Patterns of maternal transmission in bipolar affective disorder. *Am J Hum Genet*, 56:1277-1286.
- Melvin GM, Francis JMcM, Gary AC ve ark. (1993) Anticipation in bipolar affective disorder. *Am J Hum Genet*, 53:385-390.
- Mendlewicz J, Sevy S, Mendelbaum K (1992) Molecular genetics in affective illness. *Life Sci*, 52:231-242.
- Nothen MM, Cichon S, Rohleder H ve ark. (1999) Evaluation of linkage of bipolar affective disorder to chromosome 18 in a sample of 57 German families. *Mol Psychiatry*, 4(1):76-84.
- O'Donovan MC, Guy C, Craddock N ve ark. (1995) Expanded CAG repeats in schizophrenia and bipolar disorder. *Nat Genet*, 10:380-381.
- Propping P (1998) 1998 6th World Congress of Psychiatric Genetics Bonn, Germany, October 6-10, 1998, Sponsored by the International Society of Psychiatric Genetics. *Am J Med Genet (Neuropsychiatric Genetics)*, 81:451-556.
- Reich T, Clayton P, Winokur G (1969) Family history studies; V. The genetics of mania. *Am J Psychiatry*, 125:1358-1359.
- Sourey D, Rivelli SK, Mendlewicz J (2001) Molecular genetic and family studies in affective disorders: State of the art. *J Affect Disord*, 62:45-55.
- Smith RL, Wasmuth J, Mcperson JD ve ark. (1989) Cosegregation of an 11q22.3-9q22 translocation with affective disorder: Proximity of the dopamine D2 receptor relative to the translocation breakpoint. *Am J Hum Genet, (Suppl 45)*, A220.
- Yüksel N (2001) *Ruhsal Hastalıklar. Yenilenmiş 2. Baskı*, Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi. s.208-255.