

Şizofreni ve Bipolar Bozukluğun Genetiği; Örtüşen ve Ayrılan Noktalar

Bilgen Dölek¹, Hasan Herken²

ÖZET:

Şizofreni ve bipolar bozukluğun genetiği; örtüşen ve ayrılan noktalar

Son yıllarda, psikiyatri alanındaki genetik çalışmalar, temel bilimlerdeki moleküler genetik ilerlemeler giderek hız kazanmaktadır. Klinik genetik çalışmalar göstermiştir ki, sadece şizofreni ve duygudurum bozuklukları değil, aynı zamanda anksiyete gibi nevrotik bozukluklar da genetik temellidir. Genetik araştırmalardan elde edilen genetik bilgi birikimi klinik pratikte kullanılmalıdır. Moleküler genetik çalışmalar şizofreni ve bipolar bozukluğun genetik ayırımında kullanılmaktadır. Bu durum, hastalığın patofizyolojisini anlamakta büyük bir etkiye sahip olup patogenezinde rol oynayan genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimi araştırmak için önemli fırsatlar sunmaktadır. Bu gözden geçirme yazısında, şizofreni ve bipolar bozukluğun genetiği ile ilişkili genetik mutasyonlar ve kromozomal bölgeler değerlendirilmiştir.

Anahtar sözcükler: Bipolar bozukluk, şizofreni, genetik

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2008:18(Suppl. 1):S7-S20

ABSTRACT:

The genetics of schizophrenia and bipolar disorder; overlapping and differing points

The recent advances of molecular genetics in basic science, the number of genetic studies in the psychiatric field has been increasing in the last years. Clinical genetic studies revealed that not only schizophrenia and mood disorders but also some of the neurotic disorders such as anxiety disorders have a genetic component. Genetic knowledge obtained by genetic research must be applicable in clinical practice. Molecular genetic positional and candidate gene approaches are being used for the genetic dissection of schizophrenia and bipolar disorder. This will have a major impact on our understanding of disease pathophysiology and will provide important opportunities to investigate the interaction between genetic and environmental factors involved in pathogenesis. The genetic mutations and chromosomal regions related to schizophrenia and bipolar disorder have been evaluated in this review.

Key words: bipolar disorder, schizophrenia, genetic

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2008:18(Suppl. 1):S7-S20

GİRİŞ

Son yıllarda moleküler genetik analiz yöntemlerindeki gelişmeler ve psikiyatrik alanda yapılan genetik çalışmalar giderek artış göstermektedir. Mental hastalıklardan sorumlu genlerin bulunmasındaki zorluklar, genetik yapının karmaşıklığından ve psikiyatrik hastalıkların tanımlanmasındaki güçlüklerden kaynaklanmaktadır. Psikiyatri genetiği, beyin yapı ve fonksiyonları ile ilişkili genlerin klonlanması ve genotip-fenotip korelasyonunun oluşturulması gibi yeni hedefleri de içerecek şekilde genişlemektedir. Genetik çalışmalar, sadece şizofreni ve bipolar bozukluk gibi psikotik bozukluklarda değil, anksiyete gibi nevrotik bozukluklar üzerine de yoğunlaşmaktadır. Klinisyenler; hasta-

nın genetik yapısı ile klinik durumu arasında bağlantı kurmak ve bu durumu hastası ya da ailesi ile tartıştığı durumda karşılaşacağı etik problemler hakkında bilgi sahibi olmak için, genetik araştırmalardan gelecek sonuçlara yoğun ilgi göstermektedirler. İnsan genetik haritasının oluşturulması buna bağlı olarak karmaşık kalıtsal yollardaki bazı bağlantıların çözümü ve moleküler analiz çalışmaları, psikoza neden olduğu düşünülen genetik faktörleri anlamaya olanak sağlamaktadır. DNA markerlerini kullanarak yapılan bağlantı ve ilişkilendirme çalışmaları karmaşık etiyojisi olan genetik hastaların anlaşılmasına alternatif yaklaşımlar sunmaktadır.

Moleküler genetik çalışmalar, pozisyonel ve aday gen yaklaşımları olarak

¹Bristol-Myers Squibb İlaçları Inc., Medikal Departman, İstanbul-Türkiye
²Uludağ Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Denizli-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

Telefon / Phone: +90-XXX-XXX-XXXX

Faks / Fax: +90-XXX-XXX-XXXX

Elektronik posta adresi / E-mail address:
XXXXXXXX@XXXX

Kabul tarihi / Date of acceptance:
15 Ağustos 2008 / August 15, 2008

iki grup altında incelenebilir. Pozisyonel yaklaşımlar, özellikle bağlantı analizi yöntemleri, genlerin kromozomal lokalizasyonlarını belirlemektedir. Bu yöntem, hastalığın patofizyolojisi ile ilgili olarak bilgiye gereksinim duymayan tamamen genetik bir yaklaşım olarak tanımlanabilir. Aday gen yaklaşımları ise, araştırmacının hastalığın biyolojisini anlamasına ve hastalığa müdahil olan genleri iyi tanımasına gereksinim duymaktadır. Güncel uygulamalarda, pozisyonel ve aday gen yaklaşımları birlikte değerlendirilmektedir (1). Genetik bağlantı analizi; genlerin işlevselliğinden kromozomlardaki lokalizasyonları arasındaki ilişkiyi belirlemek için kullanılan bir istatistiksel yöntemdir. Kromozomlar üzerinde yakın yerlerde bulunan markerleri kullanarak hastalığın bir sonraki nesile geçip-geçmediğini belirlemeye olanak sağlayan dolaylı bir genetik analizdir. Özellikle genetik kalıtımı söz konusu olan hastalıklarda ve spesifik gen bölgesinin belirlenemediği durumlarda, sıklıkla bağlantı analizi çalışmaları kullanılmaktadır. Bağlantı analizi yöntemi sonuçları ile; mevcut genlerin yeni genotipleri oluşturacak şekilde bir araya gelmesi olarak tanımlanan "rekombinasyon olasılığı" göz önünde bulundurulurken, genetik danışma verilmektedir.

Genetik ilişkilendirme çalışmaları, hastalık ile ilişkili olduğu düşünülen genetik bir varyantın var olup-olmadığını belirlemek için yapılan çalışmalardır. Eğer özel bir allel, genotip ya da haplotip ile hastalık arasında ilişki kurulmuşsa bu değişikliği taşıyan bireyin hasta olma olasılığının daha yüksek olması beklenmektedir. Ancak her zaman bu değişikliği taşıyor olmak, hastalığın ortaya çıkması için şart değildir. Bir bireyin ilgili gen değişikliği açısından heterozigot ya da homozigot olma olasılığı, hastalığın ortaya çıkma riskini de beraberinde arttırmaktadır. Doğrudan gen analizleri ise, mutasyon tespitine odaklanmaktadır. Mutasyon, bir gen bölgesi üzerinde meydana gelen nükleotid değişimi, delesyon, duplikasyon veya insersiyon olabilir. Mutasyonun tipine göre yapılan gen mutasyon analiz yöntemleri de farklılık göstermektedir. Mutasyona özgün primerler kullanarak ARMS (amplification refractory mutation system) yöntemi ile allele özgün PCR veya mutasyona özgün probalar kullanılarak (dot-blot, reverse dot-blot) hibridizasyon yöntemi ile örnekler taranarak teşhis yapılabilir. Eğer nokta mutasyonları tanıyan restriksiyon endonükleaz enzimi mevcut ise, genin mutasyon içeren kısmı amplifiye edildikten sonra, enzim kesimi ve

jel elektroforezin'den sonra fragman büyüklüğüne bakılarak mutasyon teşhisi yapılır. Mutasyonu bulunmayan örnekler ise; SSCA (single stranded conformational analysis) ve DGGE (denatüre gradient gel electrophoresis) yapılarak DNA parçası tespit edilmekte ve daha sonra DNA dizi analizi ile mutasyonun varlığı doğrulanmaktadır. Bu yöntemlerin araştırma çalışmaları ile psikiyatrik hastalıklar grubuna uygulanması, ilgili hastalık alanının patofizyolojisinin yeterince bilinmemesi nedeni ile sınırlı kalmaktadır. Son yıllarda şizofreni ve bipolar bozuklukların altında yatan genetik faktörlerin belirlenmesi, çevresel risk faktörlerinin sınıflandırılması, genetik ve çevresel faktörlerin dopamin disregülasyonu üzerine etkileri ile ilgili yapılan çalışmalar giderek artan önem kazanmaktadır. Genetik çalışmaların büyük bir kısmı, dysbindin, neuregulin-1, DAOA, COMT, BDNF ve DISC1 aday genleri üzerine yoğunlaşmaktadır.

Psikiyatrik bozuklukların genetiği konusuna yaklaşırken büyük zorluklarımız bulunduğu öncelikle bilinmesinde yarar vardır. Genetik biliminin uygulamalarında görülen metodolojik problemler, istatistiksel güçlükler ile psikiyatrik bozuklukların tanı ve tedavisinde yaşanan sorunlar; psikiyatrik bozuklukların genetik temellerini araştırma ve sonuçlandırmada zorluklara neden olmaktadır. Psikiyatrik tanılarının biyolojik verilere göre konmaması, belirtiler ve/veya belirti gruplarının bir takım istatistiksel işlemlerden geçirilerek belli belirti gruplarına belli tanılarının konulması ve zaman içinde tanı ölçütlerinin güncellenmesi, bir hastada birden fazla psikiyatrik bozukluğun bulunabilmesi, kullanılan araç ve tanı sistemine göre farklı fenotiplerin tanımlanması, konulan tanıyı destekleyecek dış geçerlilik aracının olmaması ve hastalığın başlangıç yaşının değişkenliği, hasta/sağlam ayırımını güçleştirmektedir. Bir aile çalışması ele alındığında, hasta ve sağlam bireyler saptandıktan sonra genetik analizler ve istatistiksel yöntemler yardımıyla belli bir hastalığa ilişkin belli bir bölgeye odaklanabiliriz. Ancak, bir süre geçtikten sonra ailenin sağlam olarak kaydettiğiniz fertlerinden bazıları hastalandığında (hastalığın başlangıç yaşları farklı olabilmekte) bulunan bölgenin istatistiksel gücü azalmakta, belki patofizyolojide başka gen bölgelerinin de rol alabileceği gerçeği ile yüz-yüze gelebilmekteyiz. Karmaşık genetik bozukluklarda gen ile fenotip arasında doğrudan bir ilişki bulmak hemen hemen olanaksızdır. Bir genotip diğer bazı genlerin bulunup bulun-

mamasına ve çevresel etkilere bağlı olarak farklı klinik belirtilere yol açabilir veya bazı farklı genotipler aynı fenotipe neden olabilir. Genetik çalışmalara, bu yöntemsel zorlukların bilincinde olarak bakmak ve bunların zorluklarını anlamaya çalışmak gereklidir. Bu gözden geçirme yazısında, bugüne kadar yapılan çalışmaların ışığında, şizofreni ve bipolar bozukluğun temelinde yatan ilgili gen bölgeleri ve mutasyonları ile hastalık patogenezi arasında kurulan önemli bağlantılar özetlenmeye çalışılacaktır.

Şizofreni Genetiği

Şizofreni, sanrı, varsanı, bilişsel defisitler ve dezorjane düşünceler/ davranışlar ile karakterize ciddi psikiyatrik bir bozukluktur. Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmalarından elde edilen genetik epidemiyolojik sonuçlar, şizofreninin genetik ve çevresel etkenlere bağlı olarak gelişen karmaşık bir hastalık olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalar, şizofreninin multifaktöriyel bir hastalık olduğunu göstermekle birlikte poligenik kalıtımın varlığını da göstermektedir (2). Yeni genom tarama projeleri ve daha önce bu yönde yapılan çalışmalar, 1q, 2q, 5q, 6q, 6p, 8p, 10p, 13q, 15q ve 22q kromozomları üzerinde yer alan bazı gen bölgelerinin şizofreni için aday gen bölgeleri olduğunu göstermektedir. Bağlantı analizi çalışmaları ise, neuregulin-1 (NRG1, 8p21-p12), dysbindin (DTNBP1, 6p22.3), proline dehidrogenase (PRODH2, 22q11.21), G72 (13q34), D-amino acid oksidase (DAAO, 12q24) ve catechol-O-methyltransferase (COMT, 22q11.21) gen bölgelerinin hastalığın etiolojisinde bir şekilde rol aldığını ortaya koymaktadır. Genom çapında tarama ile yapılan bağlantı çalışmalarının sonuçları, ne yazık ki umut edileni verememiştir. Geniş örneklemlilerde önceki bağlantı verilerinin yinelenemediği görünmektedir. Nitekim yakın zamanlarda De Lisi ve ark. (2002) şizofreni yada şizoaffektif bozukluk tanısı almış bireylerden oluşan 382 ailelik bir grupta genom çapında yaptığı taramanın sonuçları bu düşünceleri destekler niteliktedir. Bu çalışmada önceden şizofreni ile ilgili olduğu öne sürülen 1q, 4p 5p-q, 6p, 8p, 13q, 15p, 18p bölgelerine ait sonuçlar destek bulamamıştır. Bununla birlikte önceki çalışmalarda ortaya çıkmayan 3. ve 12. kromozoma ait bölgelerde de bağlantı bulunmuştur. Yine bu çalışmada en yüksek LOD değeri, 10p15-p13'te (Marker D10S189); ikinci en yüksek değer ise 2. kromozomun sentromer bölgesin-

de bildirilmiştir. Ayrıca kromozom 22q12'de D22S283 belirteci ile işaretli LOD değeri göreceli olarak yüksek bir bölge de saptamışlardır. Çalışmacılar 2., 10. ve 22. kromozomlardaki çalışmaların sürdürülmesi gerektiğini belirtmektedirler (3). Bu yüzden 300-400 ailenin kullanıldığı çalışmalarda bile duyarlılık genleriyle ilgili pek çok pozitif bölge gözden kaçabilmektedir. Dysbindin, neuregulin-1, DAOA gibi psikoz oluşturma ihtimali taşıyan genler etkilerini dopamin regülasyonunu kontrol eden glutamat üzerinden yapmaktadır. Bununla birlikte COMT geni etkisini doğrudan dopamin üzerinden göstermektedir (4).

Catecholamine-O-methyl transferase (COMT), dopamin salınımını metabolize eden postsinaptik bir metilasyon enzimidir ve dopamin taşıyıcılarının düşük seviyelerde eksprese edildiği prefrontal kortekste dopamin için major metabolik süreçtir (5,6). COMT Katekol-O-metiltransferaz enzimini kodlayan COMT geni katekolaminerjik nörotransmitterlerin degradasyonu sürecinde önemli bir rol oynamaktadır. 22q11 gen bölgesinde bulunan COMT geni üzerinde meydana gelen fonksiyonel bir polimorfizm 158. kodonda VAL158 Met transisyonuna neden olmaktadır (7). Bu enzimin gen bölgesi şizofreni için aday gen olarak gösterilmektedir (8). İnsanlarda; COMT aktivitesi polimorfiktir, ve bu polimorfizmin 158. kodondaki G>A transisyonu olduğu rapor edilmiştir (GenBank accession no. Z26491). Bu değişim aminoasit düzeyinde valinin metiyonine dönüşümüne neden olmaktadır (9). Lotta ve ark, metiyoninin fizyolojik sıcaklıklarda termolabil olduğunu ve valin içeren enzime göre 4 kat daha fazla aktiviteye sahip olduğunu göstermişlerdir (10). Bu gen değişimi heterozigot kalıtım göstermekte ve dolayısı ile heterozigot mutant gen taşıyan bir bireyin homozigot olanlara göre enzim aktivitesi daha ılımlı seviyelerdedir (6). COMT VAL158Met genetik polimorfizmi ile ilişkili değişken enzim aktivitesinin altında yer alan moleküler mekanizmalar hala net olarak bilinmemektedir. COMT enzimini de içeren çok sayıda enzimler, metil grubu olarak S-adenozil- metiyonini kullanırlar. Buna ek olarak, kodon 158 enzimin aktif bölgesinde lokalize değildir (10,11). Egan ve ark, COMT Val allelinin, prefrontal dopamin katabolizmasını arttırabileceğini bu durumda prefrontal kognisyon ve fizyolojisinin bozabileceğini, ayrıca şizofreni riskini arttırabileceğini bildirmişlerdir. Çalışmada, COMT val158Met polimorfizm ile beyin fiz-

yolojisi ve kognitif fonksiyon arasında bir ilişki göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada, daha düşük enzim aktivitesine sahip COMT alleli (Met) ile "Wisconsin Card Sorting Test"inde daha iyi performans alan şizofreni hastaları, onların çocukları ve sağlıklı gruplar arasında bir bağlantı saptadılar. Çalışmanın sonuçlarına göre Met/Met genotipine sahip bireylerde dopaminin yüksek seviyelerinin prefrontal korteks fonksiyonunu artırdığı bildirilmiştir (12). Araceli ve ark, yaptıkları başka bir çalışmada ise COMT geninde meydana gelen bu değişimin sağlıklı bireylerindeki frontal lob fonksiyonları ile ilgili olduğu ancak şizofreni hastalarında risk faktörü olmasına ilişkin herhangi bir destekleyici veriye ulaşamadıklarını bildirmiştir (13). Velocardio-facial syndrome (VCFS), 22q11 bölgesinde meydana gelen delesyon sonucu artış gösterir. Delesyona uğrayan bu bölge, özellikle prefrontal kortekste dopamin metabolizmasında role sahip olan COMT genini içermektedir (14). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da bu genin polimorfizminin hem şizofreni hastalarının kliniğini hem de seyirini etkilediği gösterilmiştir (15). Bu sendrom (VCFS) psikoz geçiren hastaların sadece %25'inde olduğu için çok fazla yayın bulunmamaktadır (16).

Disrupted in schizophrenia 1 (DISC1), mikrotubuller ile bağlantılı fosfoprotein olup başlangıç olarak alternatif bir strateji ile şizofreni için korelasyonu sağlayan bir gen bölgesidir. Bu strateji, yüksek insidanlı şizofreni ve diğer psikiyatrik hastalıkları olan segragasyon çalışması yapılmış büyük bir ailede dengeli kromozom translokasyonunun kırılma noktasındaki [(1:11)(q42.1; q14.3)] genler ile tanımlanmıştır (17). Protein interaksiyonu, domen haritalama, immunosito kimya ve hücrel lokalizasyon çalışmaları DISC1'in hücrelerarası transportta farklı komponentli farklı domenler yoluyla etkileşime geçen multifonksiyonel bir protein olduğunu göstermektedir. Bu veriler, DISC1'in hücrel işlevlerinin ve DISC1 disfonksiyonunun şizofreni ile nasıl ilişkili olabileceği ile ilgili bir çalışma modelini üretmenin mümkün olabileceği bildirilmiştir (18). DISC1'in aminoterminali MAP1A proteini ile, sentral domeni ise MIPT3 ile etkileşir; her iki protein de mikrotubulleri bağlar ve muhtemelen DISC1'in mikrotubul bağlantısını gerçekleştirmektedir. Mikrotubul fonksiyonunun bozulması, şizofrenik beyindeki anormal olarak gösterilen reseptör lokalizasyonunu ve nöronal iletimi etkileyebilir. DISC1'in C terminalinde yer alan 100 amino-

noasitlik domeni ise NUDEL protein ile etkileşir ve fonksiyonunun DISC1'in sentrozom ile bağlantısını sağlamaktadır (19). DISC1'e bağlanan NUDEL'in kaybı şizofrenik beyinde sıklıkla bulunan anormal kortikal histogeneze neden olabilir (20). Ayrıca DISC1'in karboksi terminalinde 157 aminoasitlik domeni ATF4 ve ATF5 proteinleri ile etkileşime girmektedir. Bu domen, muhtemelen GABA ya da diğer nörotransmitterler aracılığı ile DISC1'in reseptör transportu, lokalizasyonu ve sinyal transdüksiyon fonksiyonlarını düzenler. DISC1'e bağlanan ATF4/5'in kaybı bu süreçlerin bozulmasına ve şizofrenide nörokimyasal anormalliklerin oluşumuna yol açabilir (21). DISC1 muhtemelen sentrozomal proteinler, NUDEL, MIPT3, MAP1A ve mikrotubulleri içeren dinamik makromoleküler kompleks oluşturmaktadır (18). Finlandiya popülasyonunda yapılan bir çalışmada, DISC1 lokusundaki mikrosatellit markerleri ile şizofreni arasında önemli bir bağlantı gösterilmiştir (22). DISC1 gibi diğer proteinler ile bağlantı kuran ve multifonksiyonel olan gen bölgelerinde meydana gelen mutasyonlar şizofrenide meydana gelen psikolojik defisitlerden sorumlu olabilir. St. Clair ve ark, psikiyatrik hastalıklar açısından yüklü geniş bir Iskoç ailesinde yaptıkları çalışmada şizofreni ile 1. kromozomun q42 bölgesi arasında bir ilişkiye işaret etmişlerdir. Bu ailede (1;11)(q42.1;q14.3) dengeli translokasyonu şizofreni ve diğer psikiyatrik bozukluklar ile kosegregasyon gösterilmiştir (23). Colin ve ark, DISC1 geninin ekson 1 ve ekson 9 arasında yer alan çoklu haplotipler ile şizofreni, şizoaffektif ve bipolar bozukluklar arasında bağlantı olduğunu bildirmişlerdir. Özellikle ekson 9 gen bölgesinde meydana gelen "yanlış anlamlı (missense mutasyon)" mutasyonun varlığı ile şizoaffektif bozukluk arasında kuvvetli bir ilişki bulunduğu belirtilmiştir (24).

Dysbindin (Dystrobrein-binding protein DTNBP1), beyinin belirli bölgelerindeki nöronlar tarafından salınan 40-50 kDa büyüklüğünde bir proteindir. Beyin ve kaslardaki alfa ve beta distrobreinlerini bağlamaktadır. Beyindeki dysbindin özellikle; serebellum ve hipokampüsteki akson terminallerinde yer alır. Dysbindin, Duchenne/Becker tipi kas distrofisinde rol almaktadır. Dysbindin şizofreni ile bağlantılı 6. kromozoma lokalize olan bir gendir. 6p lokusu ve şizofreni arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda tekrar edilmiştir. Dysbindin, distrobrein ile hem kas hem de beyinde birlikte bulunmaktadır. Beyinde özellikle hipokampüste yaygın ola-

rak dağılmış olup hem pre hem de postsinaptik nöronlarda lokalize olmuştur (25). Dysbindin geninde DNA düzeyinde meydana gelen değişikliklerin şizofreni hastalığı ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalar ile gösterilmektedir. Dysbindin'in beyinde üstlendiği işlev net olarak anlaşılamamıştır. Glutamat nörotransmisyonunu etkilediği raporlanmıştır (26). Dysbindin geni ile ilgili çok sayıda allel ve haplotip farklı çalışmalar ile gösterilmiştir (27,28). Dysbindin ekspresyonu ve azalan protein seviyeleri şizofreni beyinde gözlenmektedir (29). Straub ve ark., İrlanda ailelerinde yaptıkları bir çalışmada, şizofreni ve bazı SNP'ler ve DTNBP1 proteinini kodlayan gen bölgesine özgü çoklu marker haplotipler arasında bağlantı olduğunu ileri sürmektedir (30).

Neuregulin 1, EGF (ErbB4) ailesi üyelerini aktive eden ayrıca NMDA ekspresyonunu ve diğer reseptörleri module eden sinaptik vezikül proteini olup 8p12-21 kromozom bölgesine lokalizedir. Yapılan çok sayıda çalışmada, neuregulin 1 ve şizofreni arasında bağlantı olduğunu göstermektedir. Neuregulin 1 geni oldukça karmaşıktır. Gen 25 eksondan oluşmaktadır. Alternatif splicing mekanizması ile çok sayıda protein ürününe sahiptir. Genin son 50 bazlık kısmının özellikle şizofreni ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (31,32). Bununla birlikte, gen bölgesi üzerinde işlevsel bir polimorfizm adlandırılmamıştır. Neuregulin 1, membrana lokalize olmuş sinyal iletiminden sorumlu protein ailesidir. Neuregulin 1'in C terminali nukleusta translokasyona uğramakta ve PSD-95'ide (postsynaptic density 95) içeren genlerin ekspresyonunu hızlandıracak transkripsiyon faktörleri ile iletişime geçmektedir. Şizofrenide Neuregulin 1'in işlevsel rolü net olarak belli değildir. Bununla birlikte, insan dokularında yapılan son biyokimyasal analizlerde Neuregulin 1 sinyal sürecinin NMDA reseptör işlevinin baskılayarak şizofrenide artışa neden olduğunu ileri sürmektedir (33). 8p21-22 kromozom bölgesinde lokalize NRG1 geninin multimarker haplotipi ve şizofreni arasındaki bağlantı bir İrlanda vakasında ve ardından İskoçya popülasyonunda yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (32).

G72 ve G30, 13. kromozomun q22-34 lokusunda bağlantı bulguları olması sonucu araştırmacıların dikkati bu bölgeye çekilmiştir. Araştırmacılar bu bölgede G72 ve G30 adlı iki olası genden söz etmektedirler. Bu genlerin genomun aynı bölgesinde ancak DNA nin karışık zincirinde yer aldığı düşünülmektedir. Bilinen ho-

molog genlerinin olmadığı ve analizlerde benzer fonksiyonlar göstermediği belirtilmektedir. Ancak yalnız G72'in vitro translyasyondan sonra ürün vermektedir. Etkileşim içinde olduğu düşünülen en olası madde DAO (D-amino asid oksidaz) olduğundan G72'nin ileri fonksiyonel analizleri DAO üzerinden yapılmaktadır. İlk olarak 2002'de Chumakov ve arkadaşlarının Fransız-Kanadalı'lar üzerinde yaptığı ilişkilendirme çalışması ile DAO'nun şizofreni ile ilişkisi ortaya çıkarılmıştır (34). DAO'da beyinde ekprese edilmekte ve burda N-metil-D-aspartat adlı potent glutamat reseptörü olan D-serinle okside olmaktadır. Bu mekanizmayla detoksifikasyon enzimi olarak çalıştığı düşünülmektedir. Yakın zamanlarda yapılan meta analizler de şizofreni ile olan bağlantısını destekler nitelikte sonuçlar getirmiştir (35). G72 ve DAO ilişkilendirmeleri şizofreniye ait abnormal glutamerjik transmisyon hipotezini desteklemektedir. Ancak bu genin varyantlarının şizofreniye yatkınlığı artırmaktan çok duygudurum bozukluklarının farklı epizodlarına duyarlılıkla ilgili olabileceği düşünülmektedir (36). Bu gen için de risk varyantının belirlenmesi önem kazanmaktadır.

Beyin kökenli nörotropik faktör (BDNF), geninin C270T polimorfizminin T aleli ve C/T genotipi şizofrenilerde daha fazla olduğu ve bu genin şizofreniye yatkınlığı artırıcı olduğu bildirilmiştir (37). Yine aynı genin val66met polimorfizmi ile klozapin tedavisine iyi yanıt verme arasında ilişki bildirilmiştir (38). Son zamanlarda çok çalışılan ve ilgi odağı olan ve nöroplastisitede rol alan BDNF geninin genelde psikiyatrik hastalıklarla ve özelde şizofreni ile ilişkisi ilgi uyandırmaktadır.

Bipolar Bozukluk Genetiği:

Psikiyatrik bozukluklar hakkında yapılan genetik çalışmalara bakıldığında şizofreni üzerine yapılan çalışmalar bipolar bozuklukla yapılan çalışmalardan daha fazladır. Bu nedenle şizofreninin genetiği hakkındaki bilgi, bipolar bozukluk hakkındaki bilgiye oranla daha fazla ve daha önceden ortaya konmaktadır. Bu bölümde bipolar bozukluğun genetiği ele alınırken bipolar bozuklukla ilişkili olan bazı noktalar şizofreniyle ilişkisi birlikte ele alınacaktır.

Manik-depresif hastalık olarak da bilinen bipolar bozukluk, manide aşırı yükselmeden şiddetli depresyona kadar uzanan, çoğunlukla sanrı ve varsanılarını eşlik ettiği bir bozukluktur. Bipolar bozukluk tanısı, ICD-

10 ve DSM-IV'e göre, depresif atak olsun olmasın, hayatında bir ya da daha fazla mani atağı geçirilmesini gerektirir. Bipolar bozukluk, tekrarlar riski yüksek, kronik, bilişsel ve işlevsel harabiyet, psikososyal yetersizlik ile tanımlanabilen bir bozukluktur (39-41). Bipolar bozukluğu olan hastaların yaklaşık olarak %15'i intihar ve diğer sağlık nedenleri ile ölmektedirler (42). Morbidite ve mortalite oranı yüksek olan bir hastalığın nörobiyolojisi hakkında bilgi sahibi olmak hastalığın altında yatan gerçeğin belirlenmesine ve muhtemelen uygun tedavi seçeneklerinin bulunmasına da yol açabilir. Genetikçi gözüyle bipolar bozukluk denilince ilk akla gelen bilinen manik ve depresif dönemlerin görüldüğü bipolar I bozukluktur. Bu yazıdaki genetik çalışma verileri değerlendirilirken bu göz önünde bulundurulmalıdır.

Bipolar bozukluğun genetiğinde; dinamik mutasyonların rol oynadığı ileri sürülmektedir. Kuşaklar arası geçişte trinükleotid tekrarların sayısının artmasının klinik tabloda bozukluğun daha erken yaşta ortaya çıkması ve seyirinin daha şiddetli olması ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (43). Bipolar bozukluğun genetiği ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda (bağlantı ve ilişkilendirme çalışmaları) belli kromozom bölgeleri ve aday genler üzerinde yoğunlaşmıştır. 1q31-q32 (44), 4p16 (45), 4q35 (46), 5p15.3 (47), 6p24 (48), 7q 31 (44), 16p13 (49), 18p11.2 (50), 21q22.3 (51), 22q11-q13 (52), 13q32 (53) ve 20p11.1-q11.2 gen bölgelerinin bipolar bozukluk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Bipolar bozukluğun genetiğinde dinamik mutasyonların olası rolü bulunabileceği son zamanlarda öne sürülmektedir. Bu modelde erkenleşme (anticipation) kuşaklar arası geçişte trinükleotid tekrarlarında artma ve buna bağlı olarak klinik tablonun da daha erken ve daha şiddetli seyretmesi olarak tanımlanmaktadır (54). O'Donovan ve ark., yayımladığı bir gözden geçirme yazısında Bipolar bozukluklu bir çok ailede erkenleşme bulunduğu ancak bunu açıklayacak trinükleotid tekrarlarına ilişkin yeterli kanıt olmadığını belirtmektedirler (55).

Bipolar bozukluğun kalıtımında öne sürülen modellerden biri de sadece anneden çocuklara geçerek kalıtılan mitokondrial kalıtım modelidir. Buna göre hasta annenin bütün çocuklarında hastalık görülür. Bipolar bozukluklu 31 aile ile yapılan bir çalışmada hastalığın daha çok anneden aktarıldığı ve anne tarafındaki akra-

balarda bipolar bozukluk riskinin yüksek olduğu ve bu nedenle bipolar bozukluğun mitokondrial geçiş gösterdiği öne sürülmektedir (56).

Bir başka genetik geçiş modelinde ise bazı özelliklerde genin açılanması anneden mi, babadan mı geçtiğine bağlı olarak değişmektedir. Buna göre basımlama (imprinting) gösteren taraftan geçen gen, hastanın kendi çocuklarında hastalığa yol açmazken karşı cinsiyetteki çocuklarının kız-erkek bütün çocuklarında (basımlama gösterenin tüm torunlarında) hastalık görülebilmektedir. Dopa dekarboksilaz geninin bipolar bozuklukta baba tarafından basımlama gösterdiği ve bu şekilde kalıtıldığı belirtilmektedir (57).

Catecol-O-Methyl Transferase (COMT) geni, codon 158'deki bir G>A dönüşümünün insan hepatik hücresi ve kırmızı kan hücrelerindeki COMT enzim aktivitesini üç ile dört kat değişim ile ilişkili olduğuna dair kesin bir kanıt bulunmaktadır. Yüksek aktiviteli allel için (HH genotip) Kafkasların (beyaz ırk) yaklaşık olarak %25'inde bulunmaktadır. Heterozigot LH genotip ise orta seviyede COMT aktivitesine sahiptirler (58,59). LL genotipi COMT aktivitesi bakımından en az olan genetik tipidir. COMT geni L alleli ile mental bozukluklar arasındaki ilişki VCSF (7), hızlı döngülü bipolar bozukluk (60,61), agresif davranışlar gösteren şizofreni ve şizoafektif bozukluk (62,63) ve obsesif kompulsif bozukluk (OCD) (64) hastalarında istatistiksel olarak gösterilmiştir. Diğer taraftan, bazı çalışmalar COMT polimorfizmi ile şizofreni ve/veya duygudurum bozuklukları arasında herhangi bir ilişki göstermemektedir (65-68). COMT geninin düşük aktiviteli "L alleli"nin unipolar depresif hastalarda (69) daha fazla görüldüğü ve bozukluk ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca yapılan çalışmalarda; triptofan A alleli ve COMT geni H alleli ile cinsiyet arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (70).

COMT'un, şizofreni, bipolar bozukluk ve şizoafektif bozukluk bipolar tipi ile ilişkisi bağlantı çalışmaları ile gösterilmiştir (71-75). Val/ Met 158'in şizofreniye yakınlıkta küçük bir etkisi olmasına ve fenotipik değişimde önemli bir rol oynamamasına rağmen, COMT geni üzerindeki diğer dizi değişimleri ve ARVCF (76) gibi komşu genler üzerindeki etkisi şizofreniye yakınlığı arttırmaktadır. COMT geni bipolar bozukluk vakalarında daha az çalışılmasına rağmen bir meta analizde Val/Met 158 (77) polimorfizm ile ilişkilendirilmiştir. Bu lokustaki genetik varyasyonların, psikoz spektrumu

boyunca yatkınlığı etkilediği bildirilmekle birlikte sadece bu gen bölgesi üzerinde meydana gelen değişimlerin hastalık/ bozukluk yatkınlığını etkileyip etkilemediği henüz net olarak bilinmemektedir.

DOPA decarboxylase (DDC), aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) olarak da bilinmektedir. DDC, bipolar bozukluk BPAD oluşumuna neden olduğu düşünülen çok ilginç bir aday genidir. Katekolamin ve indolamin yolaklarının duygudurum bozuklukların oluşumunun altında yatan sebeplerinden olduğu ile ilgili çeşitli kanıtlar bulunmaktadır. Bununla birlikte DDC enzimi; bu iki yolak üzerin de de müdahale edebilmektedir (78-81). DDC enzimi, iki nörotransmitterin, dopamin ve serotonin sentezlerini, l-dihydroxyphenylalanine (l-DOPA) ve l-5-hydroxytryptophan (l-5HTP)'in dekarboksilasyonu ile katalizlemektedir (82). DDC geni 7p11-p1322-24 bölgesinde lokalize olmuştur. 85 kb'den daha büyük bir alanda yer alıp 15 eksondan ibarettir. İki promotör bölgesi adlandırılmıştır: biri nöral dokularda gen ekspresyonunu kontrol eder, diğeri ise diğer dokularda ki gen ekspresyon kontrolünden sorumludur (83-87). DDC, değişik birçok nöropsikiyatrik hastalıklar için potansiyel bir gen olduğu değerlendirilmektedir. Bu konuda yapılan bir çalışmada, bipolar duygudurum bozukluğundaki DDC rolü incelenmiştir. DDC geninin kodlama yapan bölgesindeki dizi değişimlerini belirlemek için 10 bireyde nöron spesifik promotör bölge ve 59 transasyonu yapılmayan bölge dizileme yöntemi ile analiz edildi. Bu değişimlerden biri promotör bölgedeki bir bazlık delesyonu. Diğeri de ekson 1 gen bölgesinin translasyona uğramayan bölgesindeki 4 bazlık delesyonu. Her iki delesyonda muhtemelen ekspresyon seviyesinde işlevsel etki yapan transkripsiyon faktörlerinin bağlanma bölgelerine etkilemektedir. Bu iki varyant 80 Danimarkalı bipolar bozukluğu olan hasta, 112 İngiliz bipolar bozukluğu olan hasta, 223 Danimarkalı kontrol ve 349 İngiliz kontrol gruplarını içeren bir ilişkilendirme çalışmasında değerlendirildi. Çalışmanın sonuçları 1-bp delesyon ile bipolar bozukluk BPAD arasında bir ilişki göstermişlerdir (P-değeri:0.037 (allel) ve 0.021 (genotipik)). 1-bp delesyonun sıklığı, bipolar bozukluğu olan hasta grubunda %13.3 ve kontrol grubunda %9.4'tü. Sonuçlar DDC'nin bipolar duygudurum bozukluğunun etiyolojisinde düşük etkili bir rol oynayacağını ileri sürmektedir (88). DOPA dekarboksilaz gen polimorfizmi, intihar davranışı ve agresyon ile ilişkili

bulunurken, TH (Triptofan hidroksilaz) geni ile intihar davranışı arasında bir ilişki bulunamamıştır (89).

Serotonin (HT) genleri, affektif bozukluklarda serotonin sisteminin rolü yoğun bir çalışma konusudur. Özellikle, bipolar duygudurum bozukluğunun depresif evresinde kullanılan antidepresan ilaçlar serotonin sistemini hedef almaktadır. İkiz, evlat edinme ve aile çalışmalarından elde edilen sonuçlar, bipolar duygudurum bozukluğunun etiyolojisinde genetik faktörlerin varlığını göstermektedir. Yapılan çok sayıdaki çalışmada, serotonin sisteminde yer alan HTR2A, HTR2C, serotonin transoporter (hSERT), ve triptofan hidroksilaz (TPH) genleri aday olarak gösterilmektedir (90-96). Angela ve ark., 102 bipolar bozukluğu olan hasta ve 79 sağlıklı gönüllü ile yaptıkları bir çalışmada, serotonin transoporter, 5-HTT; serotonin 2a reseptör, 5-HT2a; dopamin D2 reseptör, DRD2; dopamin D3 reseptör, DRD3; dopamin transoporter, DAT1 genleri ile hastalık arasında olası bağlantıyı araştırmışlardır. 5-HTT alleli ve genotipik frekansı arasında bir bağlantı bildirmişlerdir. 5-HT2a, DRD2, DRD3, DAT1 genleri ve bipolar bozukluk arasında bir ilişki bulunamamıştır (97).

P-glikoprotein (P-gp), multidrug resistance 1 (MDR1) geni tarafından kodlanan ABC transport proteindir. Genin 26. ekzonunda bulunan C3435T polimorfizmi P-gp'nin ekspresyonunda azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. İlk olarak Quian ve ark. 62 Japon duygudurum bozukluğu (49 major depresyon, 8 bipolar ve 5 distimik bozukluk tanılı hastada MDR1 geni ile duygudurum bozuklukları arasında bir ilişki saptadı (98). Daha sonra Turgut ve ark., yaptıkları bir çalışmada DSM-IV'e göre bipolar tanısı almış 104 Türk bipolar bozukluklu hasta ve 169 sağlıklı gönüllüde MDR1 geni C3435T genetik varyantını araştırmışlar. Alel dağılımları hem hasta (CT %91.2, TT %6.8, and CC %2) hem de kontrol (CT %52.7, TT %26, CC %21.3) grubunda benzer iken bipolar bozukluklu hastalarda TC genotipi anlamlı şekilde fazla idi. Lityum ya da valproat serum konsantrasyonları (72.92±20.55, 80.47±14.01 ve 68.29±12.17 lg/ml) ve genotipler (CT, TT ve CC) arasında önemli bir farklılık gözlenmemiştir (99).

G protein reseptör kinaz-3 (GRK3), 22q122 bölgesinde lokalize olan geninin promotör bölgesindeki bir SNP'in bipolar bozukluk ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Barret ve ark., 35 SNPs belirlemek için 28 kb'lik gen bölgesini DNA dizi analizi yöntemi ile 181 ailede in-

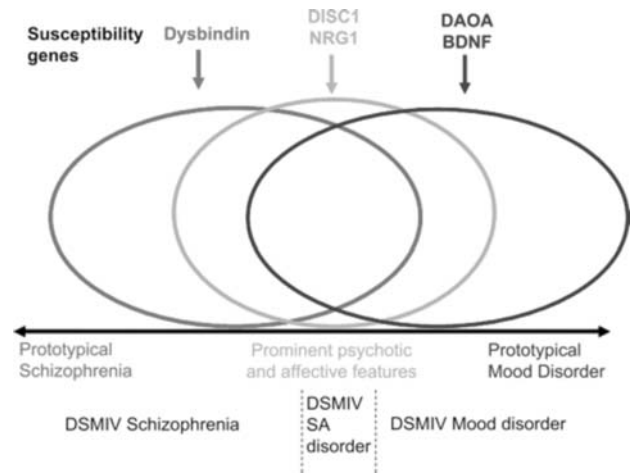
celediler. Bu çalışmada, iki farklı haplotipin ve ikiden fazla daha fazla sayıdaki mutasyonun bipolar bozukluk ile ilişkili olduğu ve GRK3 ekspresyonundaki disregülasyonun sinyal iletimini değiştirdiğini bildirdiler (100).

Türk toplumunda Anjiotensin konverting enzim gen, "serotonin transporter gen", "COMT gen" ve "triptofan hidroksilaz gen" polimorfizmi ile bipolar duygulanım bozukluğu ile ilişkili saptanmadı (70,101,102). Fakat COMT gen ve triptofan hidroksilaz gen polimorfizmi ile cinsiyet arasında bir ilişki saptanmıştır. Çalışmada, Kadın hastalarda COMT geninin yüksek aktiviteli aleli (H) daha fazla ve triptofan hidroksilaz geninin A/A genotipi kadın hastalarda kontrollere göre daha yüksek olduğu bildirildi (70,102). Bu da kadın ve erkek hastalardaki kliniğin farklılığını açıklayan bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca antidepresan kullanımına bağlı olarak gelişen mani olgularının serotonin transporter gen bakımından homozigot kısa alel taşıyıcısı olduğunun bulunması, yan etkileri de önceden öngörebilme imkanını verebilecek gibi görünmektedir (103).

Özetlemek gerekirse bipolar bozukluğun altında yatan genetik nedenlerin belirlenmesine yönelik yapılan çalışmalar hala çelişkili sonuçlar göstermektedir. Bipolar bozukluktaki ilişki çalışmaları hastalığın genetik nedenlerini bütünüyle ortaya koymaktan halen uzaktır. Bir çalışmanın verdiği olumlu bildirim diğer çalışmalarca doğrulanamamaktadır. Fakat ilişki çalışmaları hastalığın kliniğini ve seyrini öngörmede ve cinsiyetler arası klinik ve seyre ait farklılıkları açıklayacak gibi görünmektedir.

Psikozlarla örtüşen noktalar

Son yıllarda üzerinde durulan dikkate değer önemli kavramlardan biri de psikotik bozuklukların genetiğindeki bazı ortak genlerden hareketle bir süreklilik olduğu düşüncesidir. Bir ucunda bipolar bozukluğun diğer ucunda ise şizofreninin bulunduğu bir ekseninde psikotik bozuklukların ortak kalıtılıyor olabileceği görüşüdür. Bu görüşü destekler nitelikte bildirimlerde bulunmaktadır. Şizofreni ve bipolar bozukluğun kalıtımında suçlanan bölgelerin önemli bir kısmı her iki bozukta da ortaktır. Aday gen çalışmalarında her iki bozuklukta da Dysbindin, NRG1, DISC1, COMT, DAOA ve BDNF genleriyle ilgili pozitif bildirimler bulunması bu kavramı destekler niteliktedir.



Grafik 1: Şizofreni ve bipolar bozukluğun kalıtımında örtüşen ve ayrılan yönler

Bu grafik Craddock ve ark. (2006) çalışmasından alınmıştır. (104)

Dysbindin, güncel nozoloji, bipolar affektif bozukluk ve şizofreniyi birbiri ile ayrı etiyolojilere sahip, kesişmeyen kategorilere ayırır. Bu görüş, çok sayıda aile çalışması tarafından desteklenmektedir. Bununla birlikte son dönemlerde farklı bir görüş, psikozun şizofreni ve bipolar affektif bozukluk arasında bulunan etiyolojik kesişmelerin devamı olduğunu söylemektedir. Bu durum genetik epidemiyoloji tarafından, bazı ikiz ve aile çalışmaları ve son dönemlerde yapılan bağlantı ve ilişkilendirme analizleri ile desteklenmektedir (105). Son yıllarda yapılan çalışmalar şizofreni ve bipolar bozukluğun hem fenotipik hem de genetik olarak benzerlikler gösterebileceği üzerine odaklanmıştır. Danimarka'da geniş popülasyona özgü yapılan iki çalışma dizayn edilmiştir. Bu çalışmalarda, bipolar bozukluğu olan hastaların ailerinde hem şizofreni hem de şizoaffektif bozukluğun çok yüksek oranda bulunduğunu ancak bipolar bozukluğun daha az olduğu görülmektedir (106). Ayrıca, hem şizofreni hemde bipolar bozukluğu olan hastaların akrabalarının, eğer kendilerinde şizofreni ya da bipolar bozukluk yok ise, unipolar depresyon ve şizoaffektif bozukluk geliştirme risklerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (107). Breen ve ark., bu hipotezi değerlendirmek amacıyla şizofreni için aday gen olarak kabul edilen dysbindin'in bipolar affektif bozukluk ile ilişkili olup olmadığını incelediler. Çalışmaya, bipolar I tanısı almış 213 hasta ile sağlıklı kontrollerden oluşan 197 birey dahil ettiler. Her bir vaka için, dysbindin geni üzerinde lokalize olmuş 10 polimorfizm, mole-

küler biyoloji teknikleri yardımı ile analiz edilip genotipler belirlendi. İki polimorfizm bipolar I bozukluk ile ilişkili genotip gösterdi. Çalışmanın bulguları insan dysbindin geninin, şizofreni etiolojisinde yer almakla birlikte bipolar affektif bozuklukta rol oynayabileceğini ve bu genetik risk faktörleri paylaşımının major psikozun güncel nozolojisinde değişikliklere yol açabileceğini bildirmişlerdir (108).

Neuregulin 1 (NRG1), şizofreni etiolojisinde rol oynadığı düşünülen kuvvetli bir aday genidir (31). Bununla birlikte NRG1'in bipolar bozukluk için de aday gen olduğu düşünülmektedir. Green ve ark., yaptıkları bir çalışmada şizofreni için aday gen olarak bilinen 8p12 bölgesinde lokalize olmuş NRG1 geninin bipolar bozukluğun etiolojisindeki rolü araştırmışlardır. Bu amaçla, çalışmaya DSM-IV'e göre bipolar bozukluk tanısı almış 529 vaka ile 1011 kontrol birey dahil edilmiştir. Bipolar hasta grubunda, kontrol grubunda NRG1 haplotipi ile ilişkili markerler genotiplenmiş olup, DSM-IV'e göre şizofreni tanısı almış 573 bireyde varolan veriler tekrar analiz edilmişlerdir. Çalışma sonuçları; bipolar vakalar ile kontrol grubun arasında haplotip dağılımı açısından önemli bir fark ($P=0.003$) göstermiştir. Frekanslar, bipolar vakalarda %10.2 ve kontrol grubunda %7.8 olarak bildirilmiştir (OR], 1.37; %95 güven aralığı [CI], 1.03-1.80; $P=0.04$). Bipolar örneklerdeki etki boyutu şizofreni örneklemelerinkine benzerdir (OR, 1.22; %95 CI, 0.92- 1.61). Duyguduruma uygun olmayan psikotik özellikli bipolar vakalardaki ($n=193$) etki (OR, 1.71; %95 CI, 1.29-2.59; $P=0.009$) mani geçirmiş şizofreni vakalarına göre ($n=27$) (OR, 1.64; %95 CI, 0.54-5.01) daha büyüktür. Bu çalışmadaki bulgular, neurogulin 1'in şizofreni, ve bipolar affektif bozukluğa yakınlığı arttıran büyük bir role sahip olduğunu göstermektedir (109).

DISC 1; geni üzerinde meydana gelen dengeli translokasyon ile şizofreni ve bipolar bozukluk arasında kuvvetli bir bağlantı bildirilmiştir(110). Bu translokasyon DISC1 ve 2 genlerini tahrip etmektedir. DISC 2 geni, anti-sense RNA ile DISC1 ekspresyonunu kontrol etmektedir (17,111). Küçük bir aile çalışması, DISC1 geninin 12. eksonunda meydana gelen 4 bp'lik delesyonun şizofreni ve şizoaffektif bozukluk ile birlikte gittiğini göstermektedir. Finlandiyalı ailelerde yapılan bağlantı çalışmaları, DISC 1 ve 2'nin kromozom 1 üzerinde birbirine yakın konumlu olduklarını göstermektedir (22,112). Edinburgh grubu, DISC1 ve şizofreni arasında

ilişki kurmamış olmalarına rağmen bipolar bozukluk ile bir ilişki bildirmişlerdir (113). Hamshere ve ark., bu gen lokusunda şizoaffektif, bipolar tip ile bağlantı analizi çalışmaları ile birliktelik kurduklarını göstermişlerdir (114).

BDNF'nin 11p13 kromozom bölgesindeki lokalizasyonu bipolar bozukluğun bazı bağlantı analizi çalışmalarında gösterilmiş olmak ile birlikte meta-analizlerde gösterilmemiştir. Avrupa-Amerika kökenli kafa bipolar bozukluğu olan hastalarda aileye dayalı ilişkilendirme çalışmalarında üç pozitif sonuç elde edilmiştir (115-116). Bununla birlikte, İngiltere'de yapılan 1000 bipolar vakadan oluşan bir çalışmada, Val alleli ve bipolar bozukluk arasında bir ilişki kurulamamıştır. Fakat yine aynı çalışmada, hızlı döngülü bipolar bozukluk ile Val alleli arasında ilişkilendirme yapılmıştır. 152 bipolar hasta ve 113 sağlıklı kontrol ile Türklere yaptığımız çalışmada BDNF geninin 196G/A polimorfizminin A alleli taşıma ile bipolar bozukluk arasında anlamlı ilişki saptandı (117).

BDNF, Val66Met ve bu polimorfizmi içeren iki lokus haplotipinde ilişkinin bir pozitif rapor bulunmasına rağmen şizofreni hakkında daha az ilgi uyandırmıştır. Son yıllardaki ilgi, şizofreni ve unipolar depresyon ile ilişkisi üzerine odaklanmaktadır. Böyle bir bulgu bipolar bozukluktaki hızlı döngü ile birliktelik göstermektedir. Çünkü, depresyon bu durumlarda gözlenen baskın bir özelliktir. BDNF'nin rolünü belirlemek amacı ile psikoz ve duygudurum bozukluklarına yakınlığının etkilerini araştırmal üzere çok sayıda genetik ve biyolojik çalışmalar gerekecektir (118-119).

DAOA/G30; ile ilgili olarak bugüne kadar yapılan en büyük çalışma, DSM-IV'e göre tanı almış 709 şizofreni, 706 bipolar I bozukluk ve 1416 kontrol içeren toplam 2831 bireyden oluşmaktadır. Yazarlar, bipolar bozukluk ile ilgili önemli bir ilişki belirlemelerine rağmen şizofreni ile tam anlamı ile ilişki kuramamışlardır. Majör duygudurum bozukluğu geçiren ($n=818$) vaka ile ilişkilendirilirken benzer bir ilişkilendirme majör duygudurum bozukluğu yaşayan hem şizofreni hem bipolar vakalarda gözlenmiştir. Buna karşın, psikotik özellik gösteren ($n=1153$) vakada herhangi bir ilişkilendirme sağlanmamıştır. Bu bulgulardaki çelişki daha fazla çalışmanın yapılmasını gerektirmektedir. DAOA/G30 geni üzerinde meydana gelen varyasyon, şizofreniye yakınlık lokusu olarak raporlanmış olmakla birlikte psi-

koz ya da şizofreni oluşumunda primer olarak yatkınlık sağlamamaktadır. Bununla birlikte, bu gen bölgesi üzerindeki varyasyonların duygudurum bozukluğuna yatkınlık sağladığı bildirilmektedir (36).

SONUÇ

Şizofreni ve bipolar bozukluklar hastalık başlangıç yaşı, yaşam süresinde azalma riski, hastalığın süreci, dünyadaki dağılımları, intihar riski, her iki cinsiyette eşit görülme oranı gibi birçok açıdan benzerlikler göstermektedirler. Bununla birlikte; şizofreni ve bipolar bozukluk klinik, etiyolojik ve tedavi farklılıkları açısından birbirinden ayrı hastalıklar olarak kabul edilmektedir (120). Psikiyatrik hastalıkların genetik temeli diğer yaygın hastalıklar ile karşılaştırıldığında çok daha karmaşıktır. Özellikle şizofreni oldukça karmaşık bir genetik hastalıktır ve genetik verilerin yorumlanması da zordur. Bununla birlikte; fenotipik analizler, nörogörüntüleme, genetik, molekülerpatoloji alanındaki ilerlemeler hastalığın aydınlatılmasına katkıda bulunmaktadır. Aday genler ve proteinleri ile ilgili olarak yapılan çalışmalar şizofreninin moleküler, hücresel ve sistemler seviyesinde patogenezi hakkında bilgi sahibi olmayı sağlamaktadır. Bipolar bozukluk, şizofreni ve major psikoz etiyolojisine katkıda bulunan genetik faktörlerin önemi, çok sayıda yapılan genetik epidemiyolojik çalışma ile gösterilmiştir (121). Bununla birlikte, transmisyon çok karmaşıktır ve Mendel kalıtımını göstermez. Çok

sayıda yapılan bağlantı ve ilişkilendirme çalışmaları aday genler ile ilgili bilgiler sunmaktadır (122-125). Nörogenetik ve nörobiyoloji alanındaki çalışmaların sayılarındaki artış, şizofreni-bipolar fenotipinin ve şizofreni-bipolar ile diğer major psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişkinin aydınlatılmasına olanak sağlamaktadır. Burada yönelinmesi gereken noktalardan biri de endofenotip çalışmalarıdır. Endofenotip çalışmalarında kompleks bir hastalığın nasıl kalıtıldığı değil bir belirtinin nasıl kalıtıldığı ortaya konmaya çalışıldığı için daha net sonuçlar verebilmektedir. Bu yöntem genelde psikiyatrik bozuklukların, özelde şizofreni ve bipolar bozukluğun genetik temelini ortaya koymada daha kullanışlı gibi görünmektedir. Temel patolojik süreçlerin anlaşılması daha etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için yeni hedefler sağlayabilir. Genetik bilimi ile uğraşan araştırmacılar, şizofreni ve bipolar bozukluk gibi psikiyatrik bozuklukların altında yatan katılımsal etkileşimleri anlamaya çalışan medikal alandaki meslektaşlarına ve hastalara net cevaplar verebilmek için çalışmalar yürütmektedirler. Bugüne kadar genetik ve psikiyatrik hastalıklar arasındaki sonuçlar hastalık ve kalıtımsal faktörler arasındaki etkileşimleri çözmeye odaklandı. Ancak önümüzdeki yıllarda, genetik biliminin her geçen gün ilerlemesi, yeni metodolojik unsurların öğrenilmesi, farmakogenetik (kişiye özgü ilaç kullanılması ve doz ayarlanması) kavramının gelişmesi ile hastalıkların tedavisi ile gelişimlerin sağlanması hedeflenmektedir.

Kaynaklar:

- Collins FS. Positional cloning moves from periditional to traditional. *Nat Genet* 1995; 9: 347-50.
- Gottesman II, Shields J. A polygenic theory of schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1967; 58: 199-205.
- O'Donovan MC and Owen MJ. Candidate-gene association studies of schizophrenia. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 587-592
- Harrison, PJ, Owen MJ. Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. *Lancet* 2003; 361: 417-419.
- Sesack SR, Hawrylak VA, Matus C, Guido MA, Levey AI. Dopamine axon varicosities in the prelimbic division of the rat prefrontal cortex exhibit sparse immunoreactivity for the dopamine transporter. *J. Neurosci.* 1998; 18: 2697-2708
- Weinshilboum RM, O'Farness DM, Szumlanski CL. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1999; 39: 19-52.
- Lachman HM, Morrow B, Shprintzen R, Veit S, Parsia SS, Faedda G, Goldberg R, Kucherlapati R, Papolos DF. Association of codon 108/158 catechol-O-methyltransferase gene polymorphism with the psychiatric manifestations of velo-cardiofacial syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 67: 468-472.
- Carlsson A, Waters N, Waters S, Carlsson ML. *Brain Res. Rev.* 2000; 31: 342-349.
- Lachman HM, Papolos DF, Satio T, Yu YM, Szumlanski C., Weinshilboum RM. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 243-250.
- Lotta T, Vidgren J, Tilgmann C, Umanen I, Melen K, Julkunen I, Taskinen J. Kinetics of human soluble and membrane bound catechol-O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry* 1995; 34: 4202-4210.

11. Vidgren J, Svensson LA, Liljas A. Crystal structure of catechol O-methyltransferase. *Nature* 1994; 368: 354–358.
12. Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, Goldman D, Weinberger DR. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *PNAS* 2001; 98.
13. Rosa A, Peralta V, Cuesta MJ, Zarzuela A, Serrano F, Martínez-Larrea A, Fananas L. New Evidence of Association Between COMT Gene and Prefrontal Neurocognitive Function in Healthy Individuals From Sibling Pairs Discordant for psychosis. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1110–1112.
14. Herken H, Erdal ME. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association between symptomatology and prognosis. *Psychiatr Genet.* 2001;11:105-9.
15. Li T, Vallada H, Curtis D, Arranz M, Xu K, Cai G, Deng H, Liu J, Murray R, Liu X, Collier DA., Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism: frequency analysis in Han Chinese subjects and allelic association of the low activity allele with bipolar affective disorder. *Pharmacogenetics* 1997; 7 :349-353.
16. Murphy KC, Jones LA, Owen MJ. High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1999 Oct;56:940-5.
17. Millar JK, Wilson-Annan JC, Anderson S, Christie S, Taylor MS, Semple CA, Devon RS, Clair DM, Muir WJ, Blackwood DH et al. Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia. *Hum. Mol. Genet.* 2000; 9: 1415–1423.
18. Morris JA, Kandpal G, Ma L, Austin CP. DISC1 (Disrupted-In-Schizophrenia 1) is a centrosome-associated protein that interacts with MAP1A, MIPT3, ATF4/5 and NUDEL: regulation and loss of interaction with mutation. *Human Molecular Genetics* 2003; Vol. 12: No. 13.
19. McGlashan TH, Hoffman RE. Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity. *Arch. Gen. Psychiat.* 2000; 57: 637–648.
20. Beckmann H. Developmental malformations in cerebral structures of schizophrenic patients. *Eur. Arch. Psychiat. Clin. Neurosci.* 1999; 249 (Suppl. 4): S44–S47.
21. Lewis DA, Lieberman JA. Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology. *Neuron.* 2000; 28; 325–334.
22. Ekelund J, Hovatta I, Parker A, Paunio T, Varilo T, Martin R, Suhonen J, Ellonen P, Chan G, Sinsheimer JS et al.. Chromosome 1 loci in Finnish schizophrenia families. *Hum. Mol. Genet.* 2001; 10: 1611–1617.
23. Clair D, Blackwood D, Muir W, Carothers A, Walker M, Spowart G, Gosdeen C, Evans HJ. Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness. *Lancet* 1990; 336:13–16.
24. Hodgkinson C, Goldman D, Jaeger J, Persaud S, Kane J, Lipsky RH, Anil K, Malhotra disrupted in schizophrenia 1 (DISC1): Association with schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder. *Am. J. Hum. Genet.* 2004; 75: 862–872.
25. Benson MA, Newey SE, Martin-Rendon E, Hawkes R, Blake DJ. Dysbindin, a novel coiled-coil-containing protein that interacts with the dystrobrevins in muscle and brain. *J. Biol.Chem.* 2001; 276: 24232–24241.
26. Numakawa T, Yagasaki Y, Ishimoto T, Okada T, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Taguchi T, Tatsumi M, Kamijima K, et al.. Evidence of novel neuronal functions of dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia. *Hum. Mol. Genet.* 2004; 13: 2699–2708.
27. Burdick KE, Lencz T, Funke B, Finn CT, Szeszko PR, Kane JM, Kucherlapati R, Malhotra AK. Genetic variation in DTNBP1 influences general cognitive ability. *Hum. Mol. Genet.* 2006; 15: 1563–1568.
28. Gornick MC, Addington AM, Sporn A, Gogtay N, Greenstein D, Lenane M, Gochman P, Ordonez A, Balkissoon R, Vakkalanka R, et al.. Dysbindin (DTNBP1, 6p22.3) is associated with childhood-onset psychosis and endophenotypes measured by the Premorbid Adjustment Scale (PAS). *J. Autism Dev. Disord.* 2005; 35: 831–838.
29. Bray NJ, Preece A, Williams NM, Moskvina V, Buckland PR, Owen MJ, O'Donovan MC. Haplotypes at the dystrobrevin binding protein 1 (DTNBP1) gene locus mediate risk for schizophrenia through reduced DTNBP1 expression. *Hum. Mol. Genet.* 2005; 14: 1947–1954.
30. Straub RE, MacLean CJ, Ma Y, Webb BT, Myakishev MV, Harris-Kerr C, Wormley B, Sadek H, Kadambi B, O'Neill FA, Walsh D, Kendler KS.. Genome-wide scans of three independent sets of 90 Irish multiplex schizophrenia families and follow-up of selected regions in all families provides evidence for multiple susceptibility genes. *Mol Psychiatry.* 2002; 7: 542–59.
31. Harrison PJ, Weinberger DR. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol. Psychiatry* 2005; 10: 40–68.
32. Stefansson H, Sigurdsson E, Steinthorsdottir V, Bjornsdottir S, Sigmundsson T, Ghosh S, Brynjolfsson J, Gunnarsdottir S, Ivarsson O, Chou TT, et al.. Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 71: 877–892.
33. Hahn CG, Wang HY, Cho DS, Talbot K, Gur RE, Berrettini WH, Bakshi K, Kamins J, Borgmann-Winter KE, Siegel SJ, et al.. Altered neuregulin 1-erbB4 signaling contributes to NMDA receptor hypofunction in schizophrenia. *Nat. Med.* 2006; 12: 824–828.
34. Chumakov I, Blumenfeld M, Guerassimenko O, et al. Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002; 99: 13675–13680.
35. Detera-Wadleigh SD, McMahon FJ. G72/G30 in schizophrenia and bipolar disorder: review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 106–114.
36. Williams NM, Green EK, Macgregor S, et al. Variation at the DAOA/G30 locus influences susceptibility to major mood episodes but not psychosis in schizophrenia and bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 366–373.
37. Szekeres G, Juhasz A, Rimanoczy A, Keri S, Janka Z. The C270T polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene is associated with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2003; 65: 15-18.
38. Hong CJ, Yu YW, Lin CH, Tsai SJ. An association study of a brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and clozapine response of schizophrenic patients. *Neurosci Lett.* 2003; 349: 206-8.
39. Fagiolini A, et al. Functional impairment in the remission phase of bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2005; 7: 281–285.

40. Revicki DA, Matza LS, Flood E, Lloyd A. Bipolar disorder and health-related quality of life: Review of burden of disease and clinical trials. *Pharmacoeconomics* 2005; 23: 583–594.
41. Tohen M, et al. The McLean–Harvard First-Episode Mania Study: Prediction of recovery and first recurrence. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 2099–2107.
42. Kupfer DJ. The increasing medical burden in bipolar disorder. *J Am Med Assoc.* 2005; 293: 2528–2530.
43. Herken H, Erdal M.E., Aynacıoğlu A.S., Barlas O., Çatalouk O., Esgü K., Brokmoller J., Kaiser R. Frequency of the 17-bp variable number of tandem repeat polymorphism in Turkish Schizophrenic patients. *Schizophr Res.* 2002; 58: 99-100.
44. Detera-Wadleigh SD, Badner JA, Yoshikawa T, Goldin LR, Turner G, Rollins DY, Moses T, Sanders AR, Karkera JD, Esterling LE, Zeng J, Ferraro TN, Guroff JJ, Kazuba D, Maxwell ME, Nurnberger JI, Gershon ES. A high density genome scan detects evidence for a bipolar disorder susceptibility locus on 13q32 and other potential loci on 1q32 and 18p11.2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 5604-9
45. Ewald H, Degn B, Mors O, Kruse TA. Significant linkage between bipolar affective disorder and chromosome 12q24. *Psychiatr Genet* 1998; 8: 131-40
46. Adams LJ, Mitchell PB, Fielder SL, Rosso A, Donald JA, Schofield PR. A susceptibility locus for bipolar affective disorder on chromosome 4q35. *Am J Hum Genet.* 1998; 62: 1084-91.
47. Kelsoe JR, Sadovnick AD, Kristbjarnarson H, Bergesch P, Mroczkowski-Parker Z, Drennan M, Rapaport MH, Flodman P, Spence MA, Remick RA. Possible locus for bipolar disorder near the dopamine transporter on chromosome 5. *Am J Med Genet* 1996; 67: 533-40.
48. Ginns EI, Ott J, Egeland JA, Allen CR, Fann CS, Pauls DL, Weissenbachoff J, Carulli JP, Fals KN, Keith TP, Paul SM. A genome-wide search for chromosomal loci linked to bipolar affective disorder in the old order amish. *Nat Genet* 1996; 12: 431-5.
49. Ewald H, Mors O, Flint T, Koed K, Eiberg H, Kruse TA. A possible locus for manic depressive illness on chromosome 16p13. *Psychiatr Genet* 1995; 5: 71-81.
50. Berettini WH, Ferraro TN, Goldin LR, Weeks DE, Detera-Wadleigh S, Nurnberger JI, Gershon ES. Chromosome 18 DNA markers and manic depressive illness evidence for a susceptibility gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 5918-21.
51. Straub RE, Lehner T, Luo Y, Loth JE, Shao W, Sharpe L, Alexander JR, Das K, Simon R, Fieve RR. A possible vulnerability locus for bipolar affective disorder on chromosome 21q22.3. *Nat Genet* 1994; 8: 291-296.
52. Edenberg HJ, Foroud T, Conneally PM, Sorbel JJ, Carr K, Crose C, Willig C, Zhao J, Miller M, Bowman E, Mayeda A, Rau NL, Smiley C, Rice JP, Goate A, Reich T, Stine OC, McMahon F, Depaula JR, Meyers D, Detera-Wadleigh S, Goldin LR, Gershon ES, Blehar MC, Nurnberger JI JR. Initial genomic scan of the NIMH genetics initiative bipolar pedigrees: chromosomes 3,5,15,16,17, and 22. *Am J Med Genet* 1997; 74: 238-46.
53. Radhakrishna U, Senol S, Herken H, Gucuyener K, Gehrig C, Blouin JL, Akarsu NA, Antonarakis SE. An apparently dominant bipolar affective disorders locus on chromosome 20p11.2-q11.2 in a large Turkish pedigree. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 39-44.
54. Herken H. Depresyonun etyolojisinde genetik kanıtlar. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, Ek sayı 2002;4:5-10.
55. O'Donovan M, Jones I, Craddock N. Anticipation and repeat expansion in bipolar disorder. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003;15:123: 10-7.
56. McMahon FJ, Stine OC, Meyers DA, Simpson SG, DePaulo JR. Patterns of maternal transmission in bipolar affective disorder. *Am J Hum Genet* 1995;56:1277-86.
57. Borglum AD, Kirov G, Craddock N, Mors O, Muir W, Murray V, McKee I, Collier DA, Ewald H, Owen MJ, Blackwood D, Kruse TA. Possible parent-of-origin effect of Dopa decarboxylase in susceptibility to bipolar affective disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003; 117: 18-22.
58. Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 243–250.
59. Syvanen A-C, Tilgmann C, Rinne J, Ulmanen I. Genetic polymorphism of catechol-O-methyltransferase (COMT): correlation of genotype with individual variation of S-COMT activity and comparison of the allele frequencies in the normal population and Parkinsonian patients in Finland. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 65–71.
60. Kirov G, Murphy KC, Arranz MJ, Jones I, McCandles F, Kunugi H et al. Low activity allele of catechol-O-methyltransferase gene associated with rapid cycling bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 342–345.
61. Papolos DR, Veit S, Faedda GL, Saito T, Lachman HM. Ultra-ultra rapid cycling bipolar disorder is associated with the low activity catecholamine-O-methyltransferase allele. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 346–349.
62. Strauss R, Bark N, Volavka J, Parsia SS, Lachman HM. Association of COMT codon 158 polymorphism aggressive and antisocial behavior in schizophrenia. *Psychiatr Res* 1997; 69: 71–77.
63. Lachman HM, Nolan K, Mohr P, Saito T, Volavka J. Association between COMT genotype and violence in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 835–837.
64. Karayiorgou M, Altemus M, Galke BL, Goldman D, Murphy DL, Ott J et al. Genotype determining low catechol-O-methyltransferase act as a risk factor for obsessive-compulsive disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 4571–4575.
65. Daniels JK, Williams NM, Williams J, Jones LA, Cardno AG, Murphy KC et al. No evidence for allelic association between schizophrenia and a polymorphism determining high or low catechol omethyltransferase activity. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 268–270.
66. Gutiérrez B, Bertranpetit J, Guillamat R, Valle's V, Arranz MJ, Kerwin R et al. Association analysis of the catechol-O-methyltransferase gene and bipolar affective disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 113–115.
67. Biomed European Bipolar Collaborative Group. No association between bipolar disorder and alleles at a functional polymorphism in the COMT gene. *Br J Psychiatry* 1997; 170: 526–528.

68. Kunugi H, Vallada HP, Hoda F, Kirov G, Gill M, Aitchison KJ et al. No evidence for an association of affective disorders with high or low-activity allele of catechol-O-methyltransferase gene. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 282–285.
69. Ohara K, Nagai M, Suzuki Y. Low activity allele of catechol-O-methyltransferase gene and Japanese unipolar depression. *Neuroreport* 1998; 11; 9: 1305–8.
70. Savas HA, Erdal ME, Yumru M, Ozen ME, Herken H. İki uçlu bozuklukta katekol-O-metil transferaz enzim geni polimorfizimi: cinsiyetin etkisi. 41. Ulusal psikiyatri kongresi. poster bildirisi. 15-20 Kasım Palandöken Erzurum 2005.
71. Hamshere ML, Bennett P, Williams N, Segurado R, Cardno A, Norton N, et al. Genome-wide linkage scan in schizoaffective disorder: Significant evidence for linkage (LOD=3.54) at 1q42 close to DISC1, and suggestive evidence at 22q11 and 19q13. *Archives of General Psychiatry* 2005; 62: 1081–1088.
72. Badner JA, Gershon ES. Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 405–411.
73. Williams NM, Norton N, Williams H, et al. A systematic genomewide linkage study in 353 sib pairs with schizophrenia. *Am J Hum Genet.* 2003; 73: 1355–1367.
74. Lewis CM, Levinson DF, Wise LH, et al. Genome scan metaanalysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 34–48.
75. Potash JB, Zandi PP, Willour VL, et al. Suggestive linkage to chromosomal regions 13q31 and 22q12 in families with psychotic bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2003; 160(4): 680–686.
76. Li T, Ball D, Zhao J, et al. Family-based linkage disequilibrium mapping using SNP marker haplotypes: application to a potential locus for schizophrenia at chromosome 22q11. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 452.
77. Craddock N, Dave S, Greeing J. Association Studies of Bipolar Disorder. *Bipolar Disorders* 2001; 3: 284–298.
78. Owens MJ, Nemeroff CB. Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clin Chem* 1994; 40: 288–295.
79. Van Praag HM, Korf J, Puite J. 5-Hydroxyindoleacetic acid levels in the cerebrospinal fluid of depressive patients treated with probenecid. *Nature* 1970; 225: 1259–1260.
80. Meas M, Melzer HY. The serotonin hypothesis of major depression. In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds). *Psychopharmacology: The Fourth Generation in Progress*. Raven Press: New York, 1995: 933–943.
81. Samson JA, Gudeman JE, Schatzberg AF, Kizuka PP, Orsulak PJ, Cole JO et al. Toward a biochemical classification of depressive disorders—VIII. Platelet monoamine oxidase activity in subtypes of depressions. *J Psychiatr Res* 1985; 19: 547–555.
82. Christenson JG, Dairman W, Udenfriend S. On the identity of DOPA decarboxylase and 5-hydroxytryptophan decarboxylase (immunological titration-aromatic l-amino acid decarboxylaseserotonin-dopamine-norepinephrine). *Proc Natl Acad Sci USA* 1972; 69: 343–347.
83. Sumi-Ichinose C, Ichinose H, Takahashi E, Hori T, Nagatsu T. Molecular cloning of genomic DNA and chromosomal assignment of the gene for human aromatic l-amino acid decarboxylase, the enzyme for catecholamine and serotonin biosynthesis. *Biochemistry* 1992; 31: 2229–2238.
84. Le Van Thai A, Coste E, Allen JM, Palmiter RD, Weber MJ. Identification of a neuron-specific promoter of human aromatic l-amino acid decarboxylase gene. *Brain Res Mol Brain Res* 1993; 17: 227–238.
85. Chireux M, Raynal JF, Le Van Thai A, Cadas H, Bernard C, Martinou I et al. Multiple promoters of human choline acetyltransferase and aromatic l-amino acid decarboxylase genes. *J Physiol Paris* 1994; 88: 215–227.
86. Sumi-Ichinose C, Hasegawa S, Ichinose H, Sawada H, Kobayashi K, Sakai M et al. Analysis of the alternative promoters that regulate tissue-specific expression of human aromatic l-amino acid decarboxylase. *J Neurochem* 1995; 64: 514–524.
87. Sumi-Ichinose C, Hasegawa S, Ohtsuki M, Nomura H, Nomura T, Hagino Y et al. Analysis of an alternative promoter that regulates tissue-specific expression of the human aromatic l-amino acid decarboxylase gene in cultured cell lines. *J Neural Transm* 1996; 103: 1–15.
88. AD Borglum, TG Bruun, TE Kjeldsen, H Ewald, O Mors, G Kirov, C Russ, B Freeman, DA Collier and TA Kruse, Two novel variants in the DOPA decarboxylase gene: association with bipolar affective disorder. *Molecular Psychiatry* 1999; 4: 545–551.
89. Giegling I, Moreno-De-Luca D, Rujescu D ve ark. Dopa decarboxylase and tyrosine hydroxylase gene variants in suicidal behavior. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147:308-15.
90. Meltzer H: Serotonergic dysfunction in depression. *Br J Psychiatry Suppl* 1989; 8: 25–31.
91. Lucas JJ, Hen R. New players in the 5-HT receptor field: genes and knockouts. *Trends Pharmacol Sci* 1995; 16: 246– 252.
92. Gershon ES, Martinez M, Goldin LR, Gejman PV: Genetic mapping of common diseases: the challenges of manic-depressive, illness and schizophrenia. *Trends Genet* 1990; 6: 282–287.
93. Gutierrez B, Arranz M, Fananas L, Valles V, Guillamat R, van Os J, Collier D: 5HT2A receptor gene and bipolar affective, disorder (letter). *Lancet* 1995; 346: 969.
94. Gutierrez B, Fananas L, Arranz M, Valles V, Guillamat R, van Os J, Collier D: Allelic association analysis of the 5HT2C receptor gene in bipolar affective disorder. *Neurosci Lett* 1996; 212: 65–67.
95. Ogilvie AD, Battersby S, Bubbs VJ, Fink G, Harmar AJ, Goodwin GM, Smith CAD: Polymorphism in serotonin transporter, gene associated with susceptibility to major depression. *Lancet* 1996; 347: 731–733.
96. Bellivier F, Leboyer M, Courtet P, Buresi C, Beaufile B, Samolyk D, Allilaire JF, Feingold J, Mallet J, Malafosse A: Association, between the tryptophan hydroxylase gene and manic-depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 33– 37.
97. Heiden A, Schüssler P, Itzlinger U, Leisch F, Scharfetter J, Gebhardt C, Fuchs K, Willeit M, Nilsson L, Miller-Reiter E, Stompe T, Meszaros K, Sieghart W, Hornik K, Kasper S, Aschauer HN. *Neuropsychobiology* 2000; 42: 18-21.

98. Qian W, Homma M, Itagaki F, Tachikawa H, Kawanishi Y, Mizukami K, Asada T, Inomata S, Honda K, Ohkohchi N, Kohda Y. MDR1 gene polymorphism in Japanese patients with schizophrenia and mood disorders including depression. *Biol Pharm Bull* 2006; 29(12): 2446-50.
99. Turgut G, Kurt E, Sengul C, Alatas G, Kursunluoglu R, Oral T, Turgut S, Herken H. Association of MDR1 C3435T polymorphism with bipolar disorder in patients treated with valproic acid. *Mol Biol Rep.* DOI 10.1007/s11033-007-9206-z
100. Barrett TB, Emberton JE, Nievergelt CM, Liang SG, Hauger RL, Eskin E, Schork NJ, Kelsoe JR. Further evidence for association of GRK3 to bipolar disorder suggests a second disease mutation. *Psychiatr Genet* 2007; 17: 315-22.
101. Demiryurek S, Savas HA, Igci M, Herken H, Gorucu S, Kara AF, Selek S, Oguzkan S, Bulbul F, Arslan A, Demiryurek AT. Association between the 196G > A (VAL66 MET) and -1360C > T (C-270T) polymorphisms of the brain-derived neurotrophic factor gene and bipolar disorder. *Neurology Psychiatry and Brain Research* 2006; 13: 125-130.
102. Cataloluk O, Nacak M, Savas HA, Tutkun H, Zoroglu SS, Herken H, Barlas Ö, Arslan A. Angiotensin Converting Enzyme Gene In Turkish Bipolar Affective Disorders Patients. *Psychiatry, Neurology and Brain Research* 2003; 10: 129-132.
103. Özen ME, Erdal ME, Savaş HA, Yumru M, Herken H. İkiçüçlü bozuklukta cinsiyetler arası genetik bir farklılık: Triptofan hidroksilaz polimorfizmi. Poster bildiri. 41. Ulusal Psikiyatri Kongresi 15-20 Kasım Palandöken Erzurum 2005.
104. Mundo E, Walker M, Cate T, Macciardi F, Kennedy JL. The role of serotonin transporter protein gene in antidepressant-induced mania in bipolar disorder: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 539-44.
105. Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. Genes for schizophrenia and bipolar disorder? Implications for psychiatric nosology. *Schizophr Bull* 2006; 32: 9-16.
106. Berrettini W. Evidence for shared susceptibility in bipolar disorder and schizophrenia. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003; 15: 59-64.
107. Mortensen PB, Pedersen CB, Melbye M, Mors O, Ewald H. Individual and familial risk factors for bipolar affective disorders in Denmark. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 1209-1215.
108. Breen G, Prata D, Osborne S, Munro J, Li T, Staddon S, Sainz D, Kerwin R, St.Clair D, Collier D. Association of the Dysbindin Gene With Bipolar Affective Disorder. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1636-1638.
109. Green E, Raybould R, Macgregor S, Gordon-Smith K, Heron J, Hyde S, Grozeva D, Hamshere M, Williams N, Owen M, et al. Operation of the Schizophrenia Susceptibility Gene, Neuregulin 1, Across Traditional Diagnostic Boundaries to Increase Risk for Bipolar Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 642-648.
110. Blackwood DH, Fordyce A, Walker MT, et al. Schizophrenia and affective disorders-cosegregation with a translocation at chromosome 1q42 that directly disrupts brain-expressed genes: clinical and P300 findings in a family. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 428-433.
111. Sachs NA, Sawa A, Holmes SE, Ross CA, DeLisi LE, Margolis RL. A frameshift mutation in Disrupted in Schizophrenia 1 in an American family with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 758-764.
112. Ekelund J, Hennah W, Hiekkalinna T, et al. Replication of 1q42 linkage in Finnish schizophrenia pedigrees. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 1037-1041.
113. Macgregor S, Visscher PM, Knott SA, et al. A genome scan and follow-up study identify a bipolar disorder susceptibility locus on chromosome 1q42. *Mol Psychiatry* 2004; 9(12): 1083-1090.
114. Sklar P, Gabriel SB, McInnis MG, et al. Family-based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder: BDNF is a potential risk locus. Brain-derived neurotrophic factor. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 579-593.
115. Neves-Pereira M, Mundo E, Muglia P, et al. The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: evidence from a family-based association study. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 651-655.
116. Geller B, Badner JA, Tillman R, et al. Linkage disequilibrium of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1698-1700.
117. Green EK, Raybould R, Macgregor S, Hyde S, Young AH, O'Donovan MC et al. Genetic variation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in bipolar disorder: case-control study of over 3000 individuals from the UK. *Br J Psychiatry* 2006; 188: 21-25.
118. Neves-Pereira M, Cheung JK, Pasdar A, et al. BDNF gene is a risk factor for schizophrenia in a Scottish population. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 208-212.
119. Schumacher J, Jamra RA, Becker T, et al. Evidence for a relationship between genetic variants at the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) locus and major depression. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 307-314.
120. Wade H, Berrettini W. Are schizophrenic and bipolar disorders related? A review of family and molecular studies. *Biol Psychiatry* 2000; 6: 531-538.
121. Tsuang MT, Faraone SV. *The Genetics of Mood Disorders*. Baltimore, Md: Johns Hopkins University Press; 1990.
122. Prathikanti S, McMahon FJ. Genome scans for susceptibility genes in bipolar affective disorder. *Ann Med*. 2001; 33: 257-262.
123. Craddock N, Jones I. Molecular genetics of bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2001; 178(suppl): 128-133.
124. Kelsoe JR. Recent progress in the search for genes for bipolar disorder. *Current Psychiatry Reports* 1999; 1: 135-140.
125. Berrettini WH. Susceptibility loci for bipolar disorder: overlap with inherited vulnerability to schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 245-251.

Genel olarak psikiyatristler bipolar bozukluğun iki ana formu olduğunu inanır: Bipolar I ve Bipolar II. Fakat bipolar spektrum konseptinde en azından iki ilave daha bulunur: Bipolar III, sadece antidepresan ilaçlar alındıktan sonra oluşan hipomanik devreler olarak tanımlanır. Doktorlar bipolar bozukluğun ruh hallerini tamamen anlamada ve doğru bir tanı koymada şok yol kat etmişlerdir. Önceden manik hastaların tedavisinde dayanak noktası olan Haloperidol, veya daha önceki olarak, Zyprexa veya Risperidal gibi daha yeni antipsikotik ilaçlar, genellikle lityuma cevap vermeyen hastalara verilir veya maninin akut semptomlarının tedavisinde özellikle psikoz lityum etkisini gsterene kadar (7 ila 10 gr) kullanılır. Bipolar bozukluk, bipolar 1 ve bipolar 2 tanısıyla ilişkilendirilir. Bipolar 1 de mani ve depresyon dönemleri vardır. Bipolar 2 de ise hipomani ve depresyon atakları izlenir. Bazı bipolar bozukluklarda nadir ve kısa süreli coşkulu dönemlerinin etkili olduğu şüphelenir. Bu dönemleri ya da kronik depresyon mevcuttur. Hastalar genellikle bu kısa süreli hafif coşkulu dönemlerinden şüphelenmezler. Bunlar sadece seyrek ve kısa süreli olduğu için de değil, aynı zamanda hastaya normal bir duygudurumu gibi geldiği için hastanın ve hekimin gözünden kaçabilir. PDF | There are symptomological similarities between a manic episode of bipolar affective disorder and a clinical picture of schizophrenia, in which | Find, read and cite all the research you need on ResearchGate. Regresyon düzeylerinde ise bir farklılık saptanmamıştır. Sonuçlar, Rorschach testinin şizofreni ve bipolar affektif bozukluk manik epizod. hastaların protokollerini birbirinden belirgin olarak ayırtabildiğini ve Rorschach testinin ayırtıcı tanısı yapabildiğini göstermektedir. Türk Psikiyatri Dergisi 2004; 15(2): Bipolar Bozukluk ve Şizofreni Genetiğindeki Sorunların Giderilmesinde Endofenotip Yaklaşımının Yeri Dr. Suzan ZER 1, Dr. Yavuz AYHAN 2, Dr. Aylin ULUĞAZAHAN 3. Bu noktaya kadar genetik modellerde, birincil olarak genlerin rolü göz önüne alınmıştır. Ancak, fenotipin ortaya çıkmasında genlerin kendi aralarında olduğu gibi, çevresel etkenlerle etkileşimleri de önem taşıyor. Etkisi güçlü olan tek bir kromozom bölgesi, farklı çevresel koşullarda nicelik olarak farklı fenotiplere yol açabilir. Çok genli modelin sınırları ve BP de, farklı genetik bozukluklar, her biri farklı bir düzeyde... Bipolar Bozukluğun En Önemli Belirtileri. Bipolar bozukluk tanısı konacak birisi için sanrılar, halüsinasyonlar ve düzensiz konuşma ve davranış belirtilerinin bulunmaması gerekir. Aslında, bipolar bozukluğunun bir tanısı için tek gereklilik, hastanın bir manik ataca sahip olmasıdır; depresyon da yaygın olsa da, bir tanısı için gerekli değildir. Bipolar bozuklukta, bir başka gereksinim, semptomların mesleki ve / veya sosyal işlevsellikle önemli sorunlara yol açmasıdır. Bu, şizofreni altında ikinci sayıya benzer, ancak bozulmanın nedenleri genel olarak oldukça farklıdır. Şizofreni ve Bipolar Arasındaki Tanı Farklılıkları. Şizofreni - Gereklilik Belirtiler. Bipolar Bozukluk - Gereklilik Belirtiler. 1. Bu belirtilerden iki veya daha fazlası: Gereklilik Halüsinasyonlar veya sanrılar.