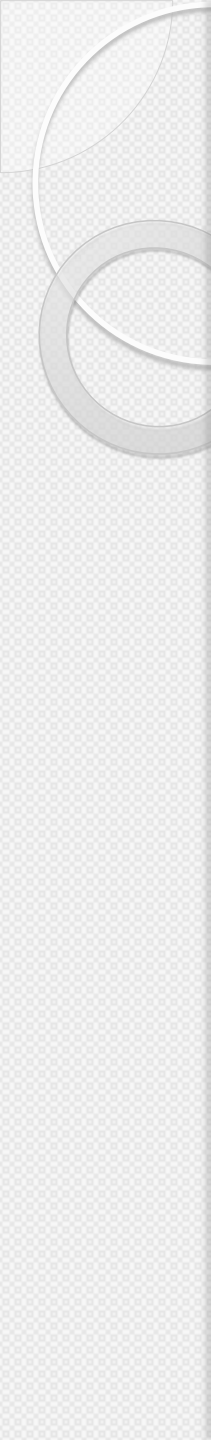




Psikiyatrik Hastalıklarda Genetik

Prof. Dr. Hatice Ilgın Ruhi
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

- 
- Dünya nüfusunun %4'ü
 - Şizofreni %1
 - BPD %0.8

Hastalık Örnekleri

- Alkolizm ve madde bağımlılığı
- Şizofreni
- Manik-Depresif hastalık

Genetik yatkınlık- I

- Ailesel yığılım
- Polijenik → minör aleller
- Çevresel faktörler

Genetik yatkınlık-II

- *İkiz çalışmaları,*
- *Aile kümeleşme çalışmaları*
- *Evlalık çalışmaları,*
- *Populasyon çalışmaları,*
- *Göç toplumlarındaki çalışmalar,*
- *Polimorfizm çalışmaları,*
- *Biyokimyasal çalışmalar,*
- *Hayvan modelleri*

Genetik yatkınlık-III

- Olay aileseldir, ancak kalıtımı pedigriden öngörmek zordur.
- Ailede hasta sayısı arttıkça birey için risk artar (Ailesel yatkınlık).
- Akrabalık derecesi azaldıkça risk de düşüş gösterir.
- Olay ne kadar ağırsa risk de o kadar artmaktadır.

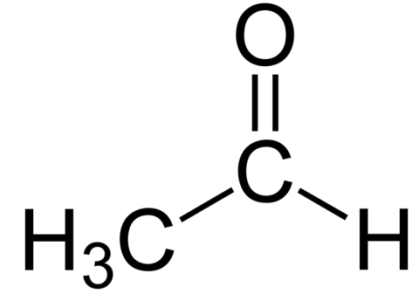
Bağımlılık

- Genetik etkiler kadın ve erkekte benzer
- Erkeklerde iki kattan daha fazla (kültürel normlar)
- Yaşla birlikte genetik etkiler artarken, paylaşılan ailesel çevrenin etkisi azalır.
- Aynı aile bireyleri arasında artmış risk

Kalıtılabilirlik oranları

- Kokain (2206) → 0.72
 - Kumar (3359) → 0.50
 - Alkol (9897) → 0.50-0.60
 - Sigara (10620) → 0.50-0.60
 - Cannabis (7659) → 0.40-0.50
 - Halusinojenler(4570) → 0.39
- *Çalışmalar genellikle beyaz popülasyonda yapılmış!*

Aday Genler



Ardışık etkili 2 enzim;

- *ADH1B* (Alkol dehidrogenaz 1B)
- *ALDH2* (Aldehit dehidrogenaz 2)

"flushing" reaksiyonu

- Histamin deşarjı
- semptomlar; başağrısı, bulantı, çarpıntı ve derinin kızarması
- Asetaldehit birikimi olan kişilerde üst GIS kanseri riski yüksektir.

Alkol-aracılı "Flushing" reaksiyonuna genetik yatkınlık

- *ADH1B His47Arg → Arg47 hiperaktif alel ve kodominant modelde etkili*
- *ALDH2 Glu487Lys → Lys487 enzim inaktivasyonuna yol açar ve dominant modelde etkili*

Alkol bağımlılığına karşı koruyucudur!

Diğer Aday Genler

- COMT
- MAOA
- SLC6A4

COMT-I

- DA, NE, diğer kateşolaminleri metabolize eder.
- Prefrontal kortekste DA düzeylerinin regülasyonunda rol oynar (DA transporter).

COMT-II

- İnsanda 2 formu bulunur;
 - S-COMT (Total COMT aktivitesinin %95'ini oluşturur.)
 - MB-COMT (beyinde yüksek aktivite)
- COMT Val158Met; Met158 3-4 kat daha az aktif, kodominant etkili
 - Nikotin → Val158 ↑,
 - geç-başlangıçlı alkoliklerde Met158 ↑
 - ♀ → anksiyete, ağrı eşliğinde azalma → Met158 ↑

MAOA-I

- X üzerinde yerleşik
- Hipokampusta etkili
- NE, DA ve seratonini metabolize eder.
- Knock-out farelerde agresyon
- Brunner sendromu (1993) → MAOA 8. ekzonunda stop kodon varyantı

MAOA-II

- MAOA-LPR; genin transkripsiyonal kontrol bölgesinde (1.2 kb "upstream")
- 30bç'lik tekrar bölgeleri
- 3-4 tekrarlı aleller yaygın
- 4 tekrarlı alelde MAOA aktivitesi↑
- Düşük aktiviteli varyant → antisosyal davranış
- ↓ aktiviteli → ↑ testosteron

SLC6A4

- Promoter bölgesinde 5-HTTLPR varyantı; L - S alelleri
- S aleli stresli yaşam olaylarında depresyon ve intihar eğilimine yatkınlık

GABRA6 (GABA_A α6 subunit)

- GABA primer inhibitör
- Pro385Ser varyantı alkol ve benzodiazepinlere duyarlılıkla birlikte dir



Şizofreni

Çevresel faktörler

- 1.-2. jenerasyon göçmenler
- Şehir yaşamı
- Kış yada ilkbaharda doğmuş olma
- İleri baba yaşı
- Prenatal obstetrik komplikasyonlar
- Adölesan dönemde madde bağımlılığı
- Parental işsizlik ve düşük sosyoekonomik durum

Aile çalışmaları

- Sibling riski → %8-14
- Çocuklar (tek ebeveyn hasta) → %9-16
- Çocuklar (her iki ebeveyn hasta) → %34-46
- Ebeveyn → %9

Aile alışmaları

- İkinici derece akrabalar → %3
- Üçüncü derece akrabalar → %1.5
- ♀ hasta ± erken bařlangıç → risk ↑

İkiz Çalışmaları

- MZ ikiz konkordansı → %53 (40-65)
- DZ ikiz konkordansı → %15 (0-28)
- Kalıtılabilirlik → %85

Genetik faktörler

- “Genom-scan” çalışmaları;
 - 1q21-q22, 6p24-p22, 13q32-34
 - 1q42, 5q21-q33, 6q21-25, 8p21-p22, 10p15-p11, 22q11-q12
 - **Yatkınlık genleri; 1q, 2q, 3p, 5q, 6p, 8p, 11q, 13q, 14p, 20q, 22q.**

Aday genler (Linkage çalışmaları)

- *DTNBP1* (dystrobrevin-binding protein 1) → 6p
- *NRG1* (neuregulin 1) → 8p
- *DISC1* (disrupted in schizophrenia 1) → 1q
- *DAOA, G72/G30* (D-amino acid oxidase activator) → 13q
- *COMT* (catechol-O-methyl-transferase) → 22q

Genome-Wide Association

- Kopya sayısı varyasyonu → >500kb delesyonlar (seyrek, ancak penetran)
- HLA bölgesiyle (6p21.3-6p22.1) asosiyasyonlar tanımlanmış (MHC → *C4*).
- İmmun sistemle hastalık ilişkisini düşündürmekte...
- Beyin gelişimi, biliş ve hafıza ile ilişkili biyolojik yolaklarda rol oynayan *NRGN* ve *TCF4* genlerine yakın varyantlarla güçlü asosiyasyonlar bildirilmiş.

GWA

- *ZNF804A* → "zing finger" transkripsiyon faktörü
- Risk varyant taşıyıcılarında (fonksiyonel MR brain imaging) → hippocampus formasyonu ile dorsolateral prefrontal korteks arasında anormal bağlantı

Submikroskopik kromozomal aberasyonlar

- 22q11.2 delesyonu (%25 'e kadar şizofreni riski)
- Mikrodelesyonlar; 1q21.1, 2p16.3, 15q11.2, 15q13.3
- Mikroduplikasyon; 15q13.1

Endofenotipler

- Nörobilişsel, nörogelişimsel, metabolizma ve nörofizyoloji alanları

Manik-Depresif hastalık

Unipolar / Bipolar hastalık

- MZ ikiz konkordansı %80 / %50-62
- DZ ikiz konkordansı %20 / %8-10
- Kalıtılabilirlik; %33-42 / %60-80

** Bazı ailelerde antispasyon (+)*

Tekrarlama riski (bipolar, unipolar, şizoaffektif)

- Sibling riski → %20-30
- Çocuklar (tek ebeveyn hasta) → %27
- Çocuklar (her iki ebeveyn hasta) → %50-70
- İkinci derece akrabalar → %5

Genetik faktörler

- BD için; 4p16, 4q35, 8q24, 10q25-q26, 12q23-q24, 13q32-q33, 18p11.2-cen, 18q21-23, 21q22, 22q12-13.
- **6q, 8q, 9p, 20p**
- **2q22-q24, 6q23-24**
- 10q11-q22, 14q24-q32
- G72/G30 (chr. 13q33)

Aday genler (BD)

- *5-HTT*
- *COMT*
- *BDNF* (brain-derived neurotrophic factor)

Aday genler (GWA)

- *ANK3* (AnkyrinG)
- *CACNA1C* (alpha 1C subunit of the L-type voltage-gated calcium channel)